

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
【部門区分】第3部門第2区分
【発行日】平成18年2月2日(2006.2.2)

【公表番号】特表2000-507950(P2000-507950A)
【公表日】平成12年6月27日(2000.6.27)
【出願番号】特願平9-534907

【国際特許分類】

C 0 7 D 487/04 (2006.01)
A 6 1 P 1/00 (2006.01)
A 6 1 P 1/02 (2006.01)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)
A 6 1 P 13/00 (2006.01)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)
A 6 1 P 17/00 (2006.01)
A 6 1 P 17/06 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 K 31/41 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 K 31/55 (2006.01)
C 0 7 D 207/14 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 487/04 1 3 7
A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 1/02
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 13/00
A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 29/00
A 6 1 K 31/41
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 43/00
A 6 1 K 31/55
C 0 7 D 207/14

【手続補正書】

【提出日】平成17年7月7日(2005.7.7)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】補正の内容のとおり

【補正方法】変更

【補正の内容】

手 続 補 正 書

平成 17年 7 月 7 日

特 許 庁 長 官 殿



1 事件の表示

平成 9年特許願第534907号

2 発明の名称

好中球エラストマーゼのインヒビターとしての
ピロロピロロン誘導體

3 補正をする者

グラクソ、グループ、リミテッド

4 代理人

東京都千代田区丸の内3丁目2番3号
協和特許法律事務所内
[電話 東京 (3211)2321 大代表]

6428 弁理士 佐藤 一



5 補正命令の日付

発送日 平成 年 月 日

6 補正対象書類名 明細書、請求の範囲

7 補正対象項目名 明細書、請求の範囲

8 補正の内容

明細書、請求の範囲の浄書（内容に変更なし）



明 細 書

好中球エラスターゼのインヒビターとしてのピロロピロン誘導体

本発明は、治療活性を有する二環式化合物、これらの化合物の製造法、これらの化合物を含む医薬処方、およびこれらの化合物の化学療法での使用に関する。特に、本発明者らは、炎症性疾患の治療に有効な二環式化合物の新規な群を見出した。

炎症は、組織の損傷や微生物の侵襲に対する一次応答であり、血管内皮へ結合する循環白血球および浸出を特徴とする。循環白血球としては、好中球、好酸球、好塩基球、単球およびリンパ球が挙げられる。様々な形態の炎症は、様々な種類の浸潤性白血球を伴う。

炎症工程は、感染、組織損傷および自己免疫反応によるなどの多数の方法で開始されることがある。炎症工程の一部として、好中球は、血流から組織損傷の部位における組織へと移動する。好中球は多数の様々な細胞内顆粒を含み、炎症の部位で活性化されると、これらの顆粒の内容物を組織中に分泌する。様々な顆粒は各種の酵素および他のタンパク質を含み、これらの多くが抗菌特性を有する。

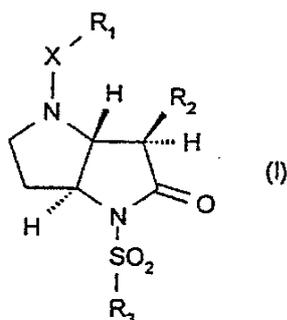
アズール好性顆粒に見出だされている酵素の一つは、好中球エラスターゼである。好中球エラスターゼは、体内で広い活性スペクトルを有する。例えば、肺では、この酵素は粘液の産生を増加し、上皮の細胞組成を変化させる。この酵素はまた、多くの組織の微小循環内で血管透過性を変化させ、これは多数の結合組織成分に対する強力な有害な化合物である。

体内には、抗トリプシンおよび白血球プロテアーゼインヒビターなどのエラスターゼの内因性インヒビターがあるが、エラスターゼ活性は、気道、関節および皮膚の炎症性疾患などの多くの疾患状態の病因に関与してきた。この酵素はまた、

急性の呼吸困難症候群（ARDS）や、外傷および／または敗血症によって引き起こされる他の急性炎症状態の症状の幾つかまたはほとんどにも関与している。

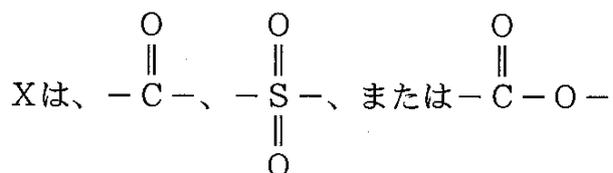
本発明者らは、好中球エラスターゼを阻害する新規な群の化合物を見出だした。従って、これらの化合物は、エラスターゼ活性が関与している疾患の症状の治療および改善に潜在的な治療効果を有するものである。

従って、本発明によれば、一般式(I)



(上記式中、

R_1 は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、アリーール、アリーール- $C_{1\sim4}$ アルキル、アリーール- $C_{2\sim4}$ アルケニル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール- $C_{1\sim4}$ アルキル、またはヘテロアリーール- $C_{2\sim4}$ アルケニルを表すか、またはアリーールまたはヘテロアリーール残基が1個以上の $C_{1\sim4}$ アルキル、ハロ、テトラゾリル、トリフルオロメチル-スルホンアミド、 $NR_9CO-C_{1\sim8}$ アルキル、 $-(CH_2)_m-NR_4R_5$ 、 $-CN$ 、 $-COOR_9$ 、 $-NO_2$ 、 $SO_2-C_{1\sim6}$ アルキル- CF_3 、または $C_{1\sim6}$ アルコキシ基によって置換されている上記の基、 $-(CH_2)_n-NR_4R_5$ 、 $C_{2\sim8}$ アルケニル- NR_4R_5 、 $-(CH_2)_nCONR_4R_5$ 、 $-(CH_2)_nNR_9CO-C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim8}$ アルケニル- $COOR_9$ 、 $(CH_2)_nCOOR_9$ 、および $C_{2\sim8}$ アルケニル $CONR_4R_5$ を表し、



(但し、カルボニルは環窒素に結合している) を表し、

R_2 は、 $C_{2\sim4}$ アルキル、 $C_{2\sim4}$ アルケニル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、または $C_{1\sim3}$ アルキルチオを表し、

R_3 は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{0\sim4}CF_3$ 、アリーールまたはヘテロアリーールであって、アリーールまたはヘテロアリーールが単環であるかまたは2個の融合環であり、その一方が飽和していてもよく、かつアリーールおよびヘテロアリーール基が1個以上の $C_{1\sim4}$ アルキル、ハロ、 $-NR_7R_8$ 、 $-SO_2NR_7$

R_8 、 $-CONR_7R_8$ 、 $-C_{1\sim6}$ アルキルエステル、 $-CN$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-CF_3$ 、またはニトロ基で置換されていてもよいもの、アリーール- $C_{1\sim4}$ アルキル、アリーール- $C_{1\sim4}$ アルキル-NH-またはアリーール- $C_{2\sim4}$ アルケニル、またはアリーールが1個以上の $C_{1\sim4}$ アルキルまたはハロ基で置換されている上記の基を表し、

R_4 および R_5 は、独立して水素、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $-(CH_2)_{1\sim4}CONR_{11}R_{12}$ 、 $-CO-C_{1\sim4}$ アルキル、または場合によっては1個以上の $C_{1\sim4}$ またはハロゲン基によって置換されているフェニルであるか、または R_4 および R_5 は結合して、 NR_4R_5 が4~15個の環炭素原子を有する単環、二環または三環系を表すようにしてもよく、1個以上の環は、場合によってはO、NおよびSから選択される1個以上のヘテロ原子が介在していてもよく、かつ1個以上の環炭素原子はカルボニル官能基を有していてもよく、または $-(CH_2)_n-NR_4R_5$ が、式(1a)

CONR' R''、COOR' (R'、R'' は、独立して水素またはC₁~4アルキルを表す)、またはハロゲン基によって置換されていてもよく、窒素原子はC₁~4アルキルまたは-CO-C₁~4アルキル基によって置換されていてもよい。特に好適な炭素置換基としては、メチル (例えば、2, 5-ジメチルピロリジンおよび2, 6-ジメチルピペリジンにおける)、-CONH₂ (例えば、4-(H₂NCO)-ピペリジンにおける)、および-COOMe (例えば、2-(MeCOO)-ピロリジンにおける) が挙げられる。適当な窒素置換基としては、メチル (例えば、4-メチル-ピペラジンにおける) および-COMe (例えば、4-(MeCO)-ピペラジンにおける) が挙げられる。

適当なR₄とR₅のアルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、およびシクロプロピルが挙げられる。

適当なR₄とR₅のアルコキシ基としては、メトキシが挙げられる。

適当なR₄とR₅の-(CH₂)₁~4CONR₁₁R₁₂基としては、CH₂CONH₂が挙げられる。

適当なR₄とR₅の-CO-C₁~4アルキル基としては、-COMeが挙げられる。

適当なR₁のアルキル基としては、メチル、エチル、およびプロピルが挙げられる。

適当なR₁のC₂~6アルケニル基としては、CH=CH-CH₃が挙げられる。

適当なR₁のアリール基は、2個までの環を有する。それらとしては、好ましくはフェニルおよびナフチルが挙げられ、最も好ましくはフェニルが挙げられる。

適当なR₁のアリールアルキル基としては、フェニルメチルおよびフェニルメチルが挙げられる。

適当なR₁のアリールアルケニル基としては、スチリルが挙げられる。

特に好ましいR₁のアリール置換基としては、メチルまたはエチルのような

C₁₋₄アルキル、メトキシ、エトキシ、およびn-ブチルオキシのようなC₁₋₆アルコキシ、クロロ、ブロモまたはヨードのようなハロ、-SO₂Meのような-SO₂C₁₋₆アルキル、炭素を介して結合したテトラゾリル、-CF₃、-NO₂、-CN; -NH₂、-CH₂NH₂、-CH₂NH (シクロプロピル)、-CH₂N (Me) (nPr)、-CH₂ (4-Me-ピペラジン-1-イル) および2-オキソピロリジン-1-イルのような-(CH₂)_m-NR₄R₅、および-NHCOMeのような-NR₆CO C₁₋₈アルキルが挙げられる。1、2または3個のこのような置換基があることも多い。

適当なR₁のヘテロアリール基としては、硫黄、窒素または酸素ヘテロ原子を含むものが挙げられる。適当なR₁のヘテロアリール基は、2個までの環を有する。例えば、場合によってはC₁₋₄アルキルによってN-置換されたイミダゾリル、ピリジル、フラニル、ピロリルおよびチエニルが挙げられる。

適当なR₁のヘテロアリールアルキルおよびアルケニル基としては、ピリジルメチル、ピリジルエチルおよびピリジルエテニルが挙げられる。

適当なR₁のヘテロアリール置換基としては、アリール置換基に関して上記したものが挙げられる。

R₁について適当な-(CH₂)_n-NR₄R₅基としては、上式(Ia)を有するもの(但し、n¹は0であり、aは2であり、bは2であるか、またはn¹は0であり、aは0であり、bは3である)も挙げられる。R₆のカルボキシアルキルエステル基としては、第三ブチルが挙げられる。

適当な基R₁ C₂₋₈アルケニルNR₄R₅としては、特に、-CH=CH-CH₂-NR₄R₅が挙げられる。適当な基NR₄R₅としてはモルホリン、アゼピン、ピロリジン(COOMeまたはメチルで置換されていてもよい)、ピペリジン(メチルまたはMeCOによりその4位が置換されていてもよい)、-NHシクロプロピルや-NH(iPr)のような-NHC₁₋₄アルキル、-NMe(nPr)、

-N (iPr)₂、-N (Et)₂-N (Me)₂のような-N (C_{1~4}アルキル)₂、-NMe (OMe)のような-N (C_{1~4}アルキル) (C_{1~6}アルコキシ)が挙げられる。

適当なR₁のC_{2~8}アルケニル-NR₄R₅としては、(CH₂)₂CONH₂が挙げられる。

適当なR₁の-(CH₂)_nNR₉CO-C_{1~6}アルキルとしては、
-(CH₂)₂NHCOMeおよび-CH₂NHCOMeが挙げられる。

適当なR₁の-(CH₂)_nCOOR₉基としては、-CH₂COOH、
-CH₂COOMe、-(CH₂)₂COOHおよび-(CH₂)₂COOMeが挙げられる。

適当なR₁のC_{2~8}アルケニル-COOR₉基としては、-CH=CH-COOEtおよび-CH=CHCOOHが挙げられる。

適当なR₁のC_{2~8}アルケニルCONR₄R₅基としては、CH=CH-CO-(4-メチル-1-ピペラジン)が挙げられる。

好ましいR₁基としては、C_{2~8}アルケニル-NR₄R₅；基(CH₂)_{n'}-NR₄R₅ (但し、n'は1~5の整数である)によって置換されたフェニル、フラニル、チオフェニルまたはピロリル、および-NHCO-C_{1~8}アルキルによって置換されたフェニルが挙げられる。特に好ましいR₁基としては、上記で定義したものであって、NR₄R₅が一緒になってモルホリン、ピロリジン、ピペリジン、アゼピン、ピペラジン、または4-メチル-ピペラジンを表すか、またはR₄とR₅の一方または両方がC_{1~4}アルキル (例えば、メチル、n-プロピルまたはシクロプロピル)を表し、他方が (これがC_{1~4}アルキルを表さない場合には) 水素を表すものが挙げられる。n'が整数1~3、特に1を表すものも好ましい。R₁が-NHCO-C_{1~8}アルキルによって置換されたフェニルであるときには、好ましいC_{1~8}アルキル基はメチルである。

R_1 が $C_{2\sim 8}$ アルケニル- NR_4R_5 を表すときには、好ましい基は $C_{3\sim 6}$ アルケニル- NR_4R_5 、特に $CH=CH-CH_2-NR_4R_5$ である。

好ましいX基としては、 $-CO-$ および $-SO_2-$ が挙げられる。Xが $-CO-$ を表すものが、特に好ましい。

適当な R_2 のアルキル基としては、エチル、 n -プロピルおよびイソプロピルが挙げられる。

適当な R_2 のアルケニル基としては、 $-CH_2-CH=CH_2$ が挙げられる。

適当な R_2 のアルコキシおよびアルキルチオ基としては、メトキシおよびメチルチオが挙げられる。

好ましい R_2 は、 $C_{2\sim 4}$ アルキル、特に n -プロピルまたはイソプロピルであり、最も好ましくはイソプロピルである。

適当な R_3 のアルキル基としては、メチル、エチルおよびプロピル、特にメチルが挙げられる。

適当な R_3 の $-CH_2(CF_2)_{0\sim 4}CF_3$ 基としては、 CH_2CF_3 が挙げられる。

適当な R_3 のアリール基としては、フェニル、ナフチル、およびテトラヒドロナフタレンが挙げられる。

このような R_3 のアリール基の適当な置換基としては、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $SO_2N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、および上記の R_1 のアリール置換基に関して適当であることが記載されているアルキル、アルコキシおよびハロ基が挙げられる。適当な他の置換基としては、 $CONH_2$ 、メチルエステル($-COOMe$)およびメトキシも挙げられる。

適当な R_3 のヘテロアリール基としては、硫黄、窒素または酸素を含むもの、例えばベンゾチオフェニル、ベンゾチアジアゾリル、チオフェニル、イソキサゾリル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、およびテトラヒドロイソキノリニルが挙げられる。このような基に適当な置換基と

しては、上記した R_3 のアリール置換基が挙げられる。

適当な R_3 のアリールアルキルおよびアリールアルキルアミノ基としては、フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルメチルアミノおよびフェニルエチルアミノが挙げられる。適当な R_3 のアルアルケニル基としては、スチリルが挙げられる。これらの R_3 基に適当な置換基としては、アルキル（特に、メチル）またはハロが挙げられる。

R_3 は、 C_{1-6} アルキル、特にメチルまたはエチルであり、最も具体的にはメチルを表すのが好ましい。

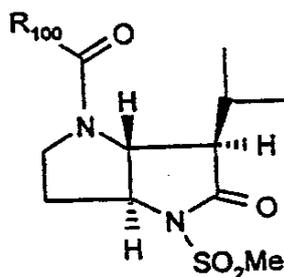
R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、および R_{12} は、水素またはメチルを表すのが好ましい。

n は、好ましくは整数1～5を表し、更に好ましくは整数1～3を表し、特に1を表す。

m は、好ましくは整数0～3を表し、特に1または2を表す。

式(I)の化合物が塩を形成することができる場合には、本発明は、式(I)の化合物の生理学的に許容可能な塩を包含する。式(I)の化合物の適当な生理学的に許容可能な塩としては、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウムおよびカリウム塩）およびアンモニウム塩のような無機塩基塩、および有機塩基塩が挙げられる。適当な有機塩基塩としては、トリアルキルアミン（例えば、トリエチルアミン）、ジアルキルアミン（例えば、ジシクロヘキシルアミン）、場合によっては置換されたベンジルアミン（例えば、フェニルベンジルアミンまたはp-プロモベンジルアミン）、プロカイン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、N-メチルグルコースアミン、およびトリ（ヒドロキシメチル）メチルアミン塩のようなアミン塩、およびアミノ酸塩（例えば、リシンおよびアルギニン塩）が挙げられる。適当な無機および有機酸塩としては、塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩、および酒石酸塩が挙げられる。

本発明の最も好ましい化合物は、下記のような構造を有する。



(相対的立体化学で示した)

(上記式中、

R_{100} は、式 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$ -ピペリジン-1-イル (E-異性体)、
 $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}$ (シクロプロピル) (E-異性体)、 $-\text{フェニル}-4$
 $-\text{[CH}_2-(4\text{-メチルピペラジン-1-イル)]}$ 、 $\text{フェニル}-4-\text{[CH}_2-$
 NH (シクロプロピル)] 、または $\text{フェニル}-4-\text{[CH}_2-\text{N (Me) (n-}$
 プロピル)] の残基を表す)。(3S, 3aS, 6aR) 鏡像異性体が、特に好
 ましい。

好中球エラスターゼ活性を阻害する式(I)の化合物の可能性を、例えば、下記のイン・ビトロおよびイン・ビボ分析法を用いて示すことができる。

ヒト好中球エラスターゼのイン・ビトロ分析

分析内容：

50 mM Tris/HCl (pH 8.6)

150 mM NaCl

11.8 nMの精製したヒト好中球エラスターゼ

適当な濃度の試験化合物であって、10 mMのジメチルスルホキシド保存溶液から水で希釈したもの。上記の値は基質溶液を添加した後の最終濃度である(下記参照)。

上記混合物を30°Cで15分間インキュベーションし、その時点で残っている

エラスターゼ活性を0.6 mMのMeO-スクシニル-アラニル-アラニル-プロリル-バリル-p-ニトロアニリドを添加した後に、Bio Tek 340iプレート・リーダーで10分間測定する。405 nmにおける吸光度の増加率は、エラスターゼ活性に比例する。酵素活性を、阻害剤の濃度に対してプロットし、カーブ・フィッティング・ソフトウェア(curve fitting software)を用いてIC₅₀を測定した。

ヒト好中球エラスターゼの阻害のイン・ビボ活性

雌ハムスター(100~150 g)を麻酔し、ビヒクル(7%ジメチルスルホキシド)または阻害剤溶液0.1 mlを気管に(小切開部を介して)点滴する。阻害剤を投与してから所定時間後に、ヒト好中球エラスターゼ(75国際単位/0.1 ml)を同じ経路で点滴する。エラスターゼを点滴してから45分後に、動物を屠殺する。滅菌食塩水を、皮下注射器に取り付けた23ゲージカニューレを介して肺に送達する。2.5 mlずつの分量で5回洗浄した後、気管支肺胞洗浄液(約1.5~2.0 ml)を回収する。洗浄液を、等容の2%炭酸ナトリウム溶液で希釈する。超音波処理を用いて、細胞を確実に破壊した後、ヘモグロビン濃度を分光光度法によって測定する。出血の水準をヘモグロビンの濃度として表し、エラスターゼ阻害剤の効果をビヒクルコントロールと比較した出血の抑制%として表す。

従って、式(I)の化合物は、エラスターゼ活性が関係している疾患の症状の治療および改善に潜在的な治療効果を有する。このような疾患としては、特に慢性気管支炎のような気管支炎が挙げられる。また、あらゆる慢性の閉塞性の肺疾患(COPD)も挙げられる。

本発明の化合物が潜在的に有益な効果を有する疾患状態の例としては、気管支炎(慢性気管支炎を含む)、気管支拡張症、喘息および肺の過剰反応性状態、急性呼吸困難症候群および敗血症性ショック、気腫や嚢胞性繊維症のような肺の炎

症性または破壊的状态、および皮膚疾患（例えば、狼瘡および乾癬）や歯肉炎などの歯周病のような外部組織の炎症性または破壊的状态が挙げられる。

本発明の化合物が潜在的に有益な効果を有する疾患状態および症状の他の例としては、火傷、心筋梗塞や発作のような循環器疾患、間欠性跛行、アテローム性動脈硬化症、再灌流損傷、心肺バイパス手術や敗血症の際に起こる循環器変化の治癒および治療が挙げられる。

本発明の化合物は、慢性関節リウマチ、変形性関節症および脊椎炎のような結合組織疾患、糸球体腎炎のような腎臓の炎症性症状の治療にも用いることができる。

それらは、急性骨髄性白血病、急性骨髄単球性白血病および慢性単球性白血病などのある種の白血病の治療、および固形腫瘍、例えば肺、乳、前立腺および胃癌や黒色腫の転移の予防または抑制にも用いることができる。

本発明の具体的態様は、慢性気管支炎の治療における式(I)の化合物の使用である。慢性気管支炎は、有害な化合物や薬剤への気道表面の暴露により生じ、他の疾患の派生的な症状である。この疾患の症状は、気道表面への粘液の過剰分泌によって引き起こされる。この過剰粘液は、効果的に除くことができず、その結果、肺のガス交換が減少して、呼吸困難や低酸素症、再発性微生物感染およびムコイド物質の喀出を伴う持続的咳を生じる。粘液の過剰分泌について提案されている機構は、気道中への好中球の漸増に続いて上皮の刺激性物質への暴露を伴い、この好中球が気道表面へエラスターゼを分泌し、この酵素が気道表面へ分泌される粘液の量を増加させ、気道上皮の細胞組成を著しく変化させる。従って、本発明の化合物の投与によるエラスターゼ活性の阻害は、慢性気管支炎の治療の一つの方法である。COPD（例えば、気流閉塞を伴う慢性気管支炎）での肺機能の減少も、エラスターゼの介在による肺損傷によって気道狭窄や炎症を生じることによるものである。従って、エラスターゼ阻害剤は、肺機能を改善するであろう。

上記のように、式(I)の化合物は、ヒトまたは獣医薬において、特に酵素好中球エラスターゼの阻害剤として有用である。

従って、本発明のもう一つの態様としては、ヒトまたは獣医薬、特に慢性気管支炎のようなエラスターゼ活性が関係している症状の治療に用いられる式(I)の化合物またはその生理学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

本明細書における治療という表現は、予防並びに発症した疾患の治療へ敷衍されることを理解されるであろう。

本発明のもう一つの態様によれば、特に慢性気管支炎のようなエラスターゼ活性が関係している症状を治療する医薬品の製造のための式(I)の化合物またはその生理学的に許容可能な塩または溶媒和物の使用が提供される。

もう一つのまたは別の態様では、エラスターゼ活性によって引き起こされるまたは介在する症状を有するヒトまたは動物患者の治療法であって、このヒトまたは動物患者に式(I)の化合物またはその生理学的に許容可能な塩または溶媒和物の有効量を投与することを含んでなる方法が提供される。

本発明による化合物は、任意の好都合なやり方で投与のために処方することができ、従って、本発明はその範囲内に治療に用いる医薬組成物であって、式(I)の化合物またはその生理学的に許容可能な塩または溶媒和物を1種類以上の生理学的に許容可能な希釈剤またはキャリアーと混合して含んでなるものも包含する。

また、本発明によれば、これらの成分を混合することを特徴とするこのような医薬組成物の製造法も提供される。

本発明による化合物は、例えば経口、口腔内、非経口、局所または直腸投与用に処方することができる。

経口投与用の錠剤またはカプセルは、通常の賦形剤、例えばシロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントゴム、澱粉の粘質物またはポリビニルピロリドンのような結合剤；例えば、ラクトース、微晶質セルロース、砂

糖、トウモロコシ澱粉、リン酸カルシウムまたはソルビトールのような充填剤；例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、ポリエチレングリコールまたはシリカのような滑沢剤；例えば、ジャガイモ澱粉、クロスカルメローズナトリウム、またはグリコール酸澱粉ナトリウムのような崩壊剤；またはラウリル硫酸ナトリウムのような湿潤剤を含むことができる。錠剤は、当該技術分野で周知の方法によってコーティングすることができる。経口液体製剤は、例えば水性または油性の懸濁液、溶液、エマルション、シロップまたはエリキシルの形態とすることができ、または使用前に水や他の適当なビヒクルを用いて構成する乾燥生成物として提供することができる。このような液体製剤は、通常の添加剤、例えばソルビトールシロップ、メチルセルロース、グルコース／砂糖シロップ、ゼラチン、ヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アルミニウムステアレートゲル、または水素化食用油のような懸濁剤；例えば、レシチン、ソルビタンモノオレエートまたはアラビアゴムのような乳化剤；アーモンド油、分留ココナッツ油、油性エステル、プロピレングリコールまたはエチルアルコールのような非水性ビヒクル（食用油を包含することができる）；またはメチルまたはプロピル *p*-ヒドロキシ安息香酸塩またはソルビン酸のような防腐剤を含むことができる。これらの製剤は、緩衝剤塩、芳香剤、着色および／または甘味料（例えば、マンニトール）を適宜含むこともできる。

口腔内投与には、組成物は、通常の方法で処方した錠剤またはロゼンジの形態を採ることができる。

化合物は、例えばカカオ脂または他のグリセリドのような通常の座薬用基剤を含む座薬として処方することもできる。

本発明による化合物は、ポーラス注射や連続輸液による非経口投与用に処方することもでき、例えばアンプル、バイアル、少量輸液または前充填注射のような単位投与形態で、または防腐剤を添加した複数回投与容器で提供することができる。

る。この組成物は、水性または非水性ビヒクルの溶液、懸濁液またはエマルションのような形態を採ることができ、酸化防止剤、緩衝剤、抗微生物剤および／または毒性調節剤のような処方剤を含むことができる。あるいは、活性成分は、使用前に滅菌した発熱性物質不含水のような適当なビヒクルで構成する粉末形態とすることもできる。乾燥固形物の形態は、滅菌粉末を無菌的に個々の滅菌容器に充填し、または滅菌溶液を無菌的にそれぞれの容器に充填して、凍結乾燥することによって調製することができる。

本明細書で用いられる局所投与とは、通気および吸入による投与を包含する。局所投与の各種の製剤の例としては、軟膏、クリーム、ローション、粉末、ペッサリー、スプレー、エアロゾル、吸入器または通気器で使用されるカプセルまたはカートリッジ、または点滴薬（例えば、点眼または点鼻薬）が挙げられる。

軟膏とクリームは、例えば水性または油性基剤に適当な増粘および／またはゲル化剤および／または溶剤を加えて処方することができる。このような基剤としては、例えば水、および／または油性物質、例えば流動パラフィン、またはアラキス油(arachis oil)やヒマシ油のような植物性油、またはポリエチレングリコールのような溶剤が挙げられる。用いることができる増粘剤としては、軟質パラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、ポリエチレングリコール、微晶質ワックスおよび蜜ロウが挙げられる。

ローションは水性または油性基剤で処方することができ、一般に1種類以上の乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁剤または増粘剤も含む。

外部投与用の粉末は、任意の適当な粉末基剤、例えばタルク、ラクトースまたは澱粉を用いて形成することができる。点滴薬は、1種類以上の分散剤、可溶化剤または懸濁剤も含んでなる水性または非水性基剤を用いて処方することができる。

スプレー組成物は、例えば加圧パックから送達される水性溶液または懸濁液と

してまたはエアロゾルとして、適当な噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適当なガスを用いて処方することができる。

吸入器または通気器で使用する、例えばゼラチンのカプセルおよびカートリッジは、本発明の化合物と、ラクトースや澱粉のような適当な粉末基剤との粉末混合物を含んで処方することができる。

本発明による医薬組成物は、他の治療薬、例えば副腎皮質ステロイドやNSAIDのような抗炎症薬、 β -2-アドレナリン作動性作動薬およびキサントリン（例えば、テオフィリン）のような気管支拡張薬、粘液溶解剤、抗ムスカリン薬、抗リューコトリエンス薬、細胞付着の阻害薬（例えば、ICAM拮抗薬）、酸化防止剤、（例えば、N-アセチルシステイン）、肺界面活性剤および/または抗微生物および抗ウイルス薬と組合わせて用いることもできる。本発明による組成物は、遺伝子組換え療法と組合わせて用いることもできる。

従って、本発明は、もう一つの態様では、式(I)の化合物またはその生理学的に許容可能な塩または溶媒和物をもう一つの治療活性を有する薬剤と共に含んでなる組合わせを提供する。

上記の組合わせは、医薬処方形態で使用のために提供されるのが好都合であり、従って、上記で定義した組合わせを薬学上許容可能なそのキャリアーと共に含んでなる医薬処方は、本発明のもう一つの態様を表す。

このような組合わせの個々の成分は、個別のまたは組合わせた医薬処方で順次または同時に投与することができる。既知の治療薬の適量は、当業者であれば容易に理解されるであろう。

本発明の化合物は、例えば0.01~50 mg/kg体重、好ましくは0.05~25 mg/kg体重の量を経口で1日1回以上好都合に投与すること

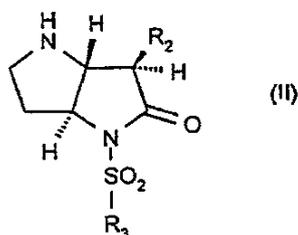
ができる。正確な用量は患者の年齢および症状、選択された投与経路、および治療を行なう疾患によって変化するのは勿論である。上記に具体的に命名した化合物は、気管支炎の治療に経口投与するのが好ましい。他の徴候については、例えばARDSについてはi. v. のような他の投与経路が必要なことがある。

式(I)の化合物は、有用な作用時間を有する。

式(I)の化合物およびその塩および溶媒和物は、本発明のもう一つの態様を構成する以下に記載の方法によって調製することができる。

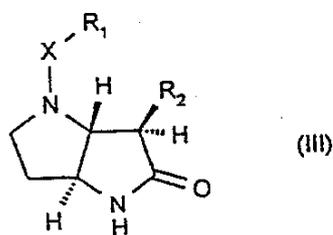
本発明による式(I)の化合物の製造法は、

(i) 式(II)



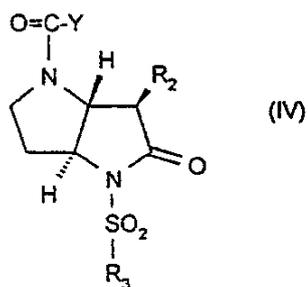
の化合物と、化合物 R_1COOH 、 $RCOY$ 、 R_1OCOY または R_1SO_2Y （但し、 Y はハロゲンのような反応性基）との縮合、または

(ii) 式(III)



の化合物の、化合物 YO_2SR_3 （但し、 Y はハロゲン、例えば塩素のような反応性基）によるスルホニル化、または

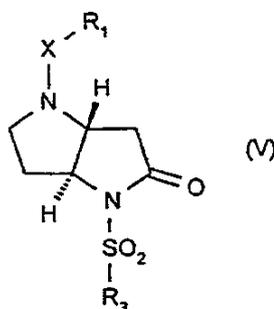
(iii) 式(IV)



(式中、Yは、上記で定義した反応性基である) の化合物を、化合物 R_1OH と

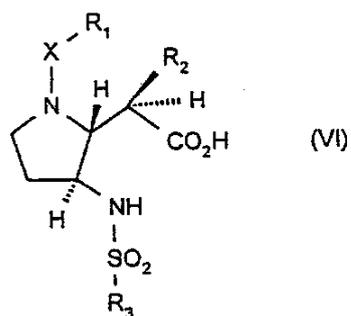
反応させることによる、式(I) (式中、Xは $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-O-$ である) の化合物の調製、
または

(iv) 式(V)



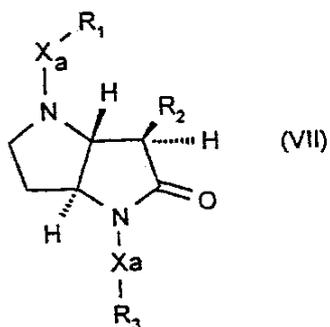
の化合物を、塩基と反応させた後、化合物 R_2Y (式中、Yは上記で定義した反応性基であり、 R_2 は C_{2-4} アルキルまたは C_{2-4} アルケニルを表す) と反応させることによる式(I) (式中、 R_2 は C_{2-4} アルキルまたは C_{2-4} アルケニルを表す) の化合物の調製、または

(v) 式(VI)

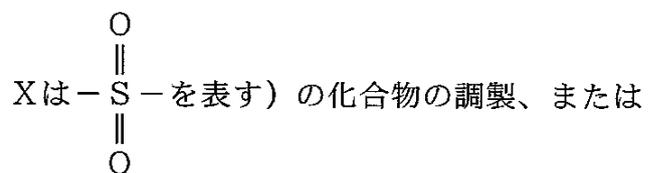


の化合物またはそのカルボン酸エステルの環化、または

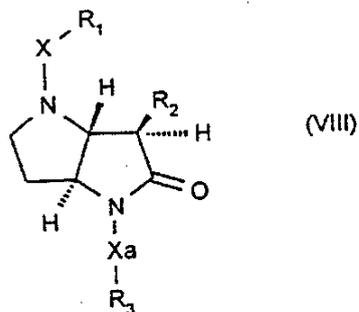
(vi) 式(VII)



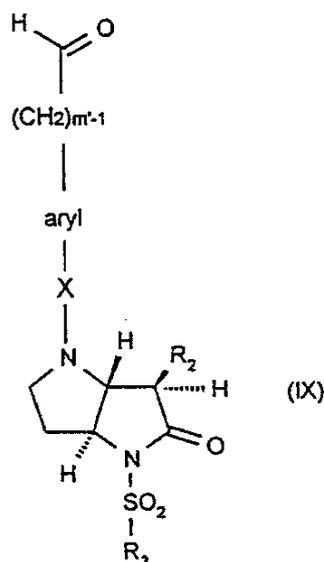
(式中、X_aは硫黄またはS Oである) の化合物の酸化による、式(I) (式中、



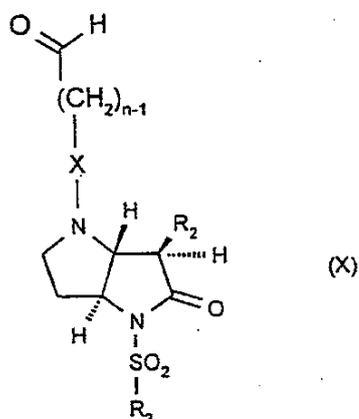
(vii) 相当する式(VIII)



(式中、X aは硫黄またはS Oである) の化合物の酸化による、式(I) の化合物の調製、または
(viii)相当する式(IX)

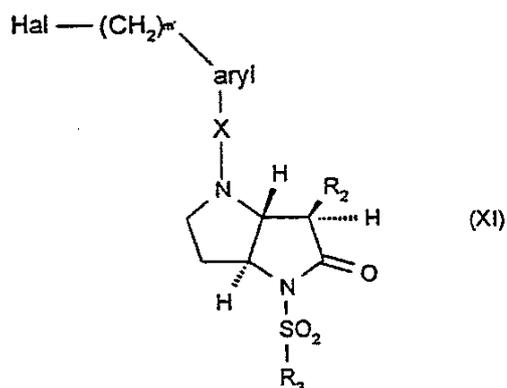


の化合物の、式HNR₄R₅の化合物による還元的アミノ化による、式(I) (式中、R₁は、- (CH₂)_{m'}NR₄R₅ (式中、m' は、整数1~8を表す) によって置換されたアリアルを表す) を有する化合物の調製、または
(ix) 式(X)



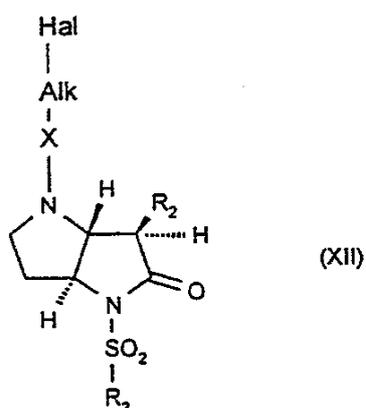
の相当する化合物の、式HNR₄R₅の化合物による還元的アミノ化による、式(I) (式中、R₁は、- (CH₂)_nNR₄R₅を表す) の化合物の調製、または

(x) 式(XI)



(式中、Halは、ハロゲン化物、特に塩素または臭素を表す)の相当する化合物と、式HNR₄R₅の化合物の反応による、式(I) (式中、R₁は、—(CH₂)_m—NR₄R₅ (式中、m' は、整数1~8を表す) によって置換されたアリールを表す)の化合物の調製、または

(xi) 式(XII)



(式中、Alkは、C₂~₈アルケニルまたは—(CH₂)_n—を表し、Halは、ハロゲン化物、特に塩素または臭素を表す)の相当する化合物と、式HNR₄R₅の化合物の反応による、式(I) (式中、R₁は、—(CH₂)_nNR₄R₅またはC₂~₈アルケニルNR₄R₅を表す)の化合物の調製、または

(xii) 式(I) (式中、ピペラジンはアルキル化されていない) の相当する化合物のアルキル化を含んでなる、式(I) (式中、 R_1 は、 $N-C_{1-4}$ アルキルピペラジニル残基を含む) の化合物の調製、または

(xiii) 式(I) の相当する未アルキル化化合物について還元的アルキル化を行なうことを含んでなる式(I) (式中、 R_1 は、 $N-C_{1-4}$ アルキルピペラジニル残基である) 化合物の調製、または

(xiv) 式(I) の化合物の、式(I) のもう一つの化合物への転換、または

(xv) ラセミ混合物からの式(I) の化合物の一方の鏡像異性体の精製

および、所望または必要であれば、生成する式(I) の遊離酸または塩基化合物を生理学的に許容可能な塩の形態へ転換しまたはその逆を行ない、または一つの塩形をもう一つの生理学的に許容可能な塩形に転換すること

を含んでなる。

方法(i)

R_1COOH との縮合反応は、1-(3-N, N-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドのようなカップリング剤、およびジクロロメタン、DMFまたはテトラヒドロフランのような溶媒の存在下で、好ましくは $0^{\circ}C$ ~周囲温度で行なうのが好ましい。 R_1COOH を用いる代わりに、酸塩化物、酸無水物または混合無水物のような酸誘導体を用いることができることは理解されるであろう。従って、反応条件は、例えば塩基を含むことによって修正される。

R_1SO_2Y および R_1OCOY を用いて、反応は、トリエチルアミンのような塩基およびDCMのような溶媒の存在下で、好ましくは $0^{\circ}C$ ~周囲温度で行なうのが好ましい。

方法(ii)

スルホニル化反応は、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(LHMDS)またはNaHの存在下で、テトラヒドロフランのような溶媒中で、好ましく

は $-78^{\circ}\text{C}\sim 0^{\circ}\text{C}$ の温度で行なうのが好ましい。

方法(iii)

この反応は、トリエチルアミンのような有機塩基、およびジクロロメタンのような溶媒の存在下にて、好ましくは $0^{\circ}\sim 25^{\circ}\text{C}$ の温度で行なうのが好ましい。

方法(iv)

この反応は、LHMDSのような強塩基の存在下、テトラヒドロフランのような溶媒の存在下にて、 $-78^{\circ}\sim 0^{\circ}\text{C}$ のような低温で行なうのが適している。

方法(v)

環化反応は、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウダイドまたは1-(3-N, N-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(EDC)の存在下にて、ジクロロメタンのような溶媒中で、好ましくは $0^{\circ}\text{C}\sim$ 還流温度で行なうのが適している。この反応は、式(VI)の化合物のカルボン酸チオエステル誘導体を用いて行なうこともできる。

方法(vi)および(vii)

これらの酸化反応は、過酸酸化によるなどの通常の方法で行なうことができる。

方法(viii)および(ix)

還元的アミノ化反応は、酢酸のような酸の存在下にて、DCMまたはTHFのような不活性溶媒中でアルデヒドをアミンで処理した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムのような温和な還元剤を添加することによって行なうことができる。

方法(x) および(xi)

これらの反応は、反応物を、場合によってはトリエチルアミンまたは炭酸カリウムのような塩基の存在下にて、DMFまたはMeCNのような不活性の非プロトン性溶媒中で結合することによって行なうことができる。反応(XI)に関連して、ハロゲン化 α -アルケニルが反応中に転位して β -アルケニルアミンを形成する

傾向が見られた点に留意すべきである。

方法(xii)

この反応は、ピペラジニル含有化合物をハロゲン化アルキル（例えば、臭化メチル）で処理し、場合によっては予めプロトン（例えば、塩基、 $n\text{BuLi}$ ）で引き抜くことによって行なうことができる。

方法(xiii)

還元的アルキル化は、最初に、式(I)の未アルキル化ピペラジニル化合物をカルボニル含有化合物（例えば、ホルムアルデヒド）と、通常の条件下で、例えば不活性溶媒（DCMなど）中で氷酢酸のような酸の存在下にて反応させてイミニウム中間体を生成させた後、これを還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムまたはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムで還元することによって行なうことができる。

方法(xiv)

典型的な相互転換の例としては、 NO_2 基の NH_2 への、およびアルケニル基のアルキルへの還元、アリールまたはヘテロアリール系の部分または完全還元、および第三ブトキシカルボニルまたはCBZ（ベンジルオキシカルボニル）のようなN-保護基の除去が挙げられる。このような反応は、通常の方法で、例えば酢酸エチルまたはテトラヒドロフランのような溶媒中でパラジウム/炭素上での水素化によって行なうことができる。

方法(xv)

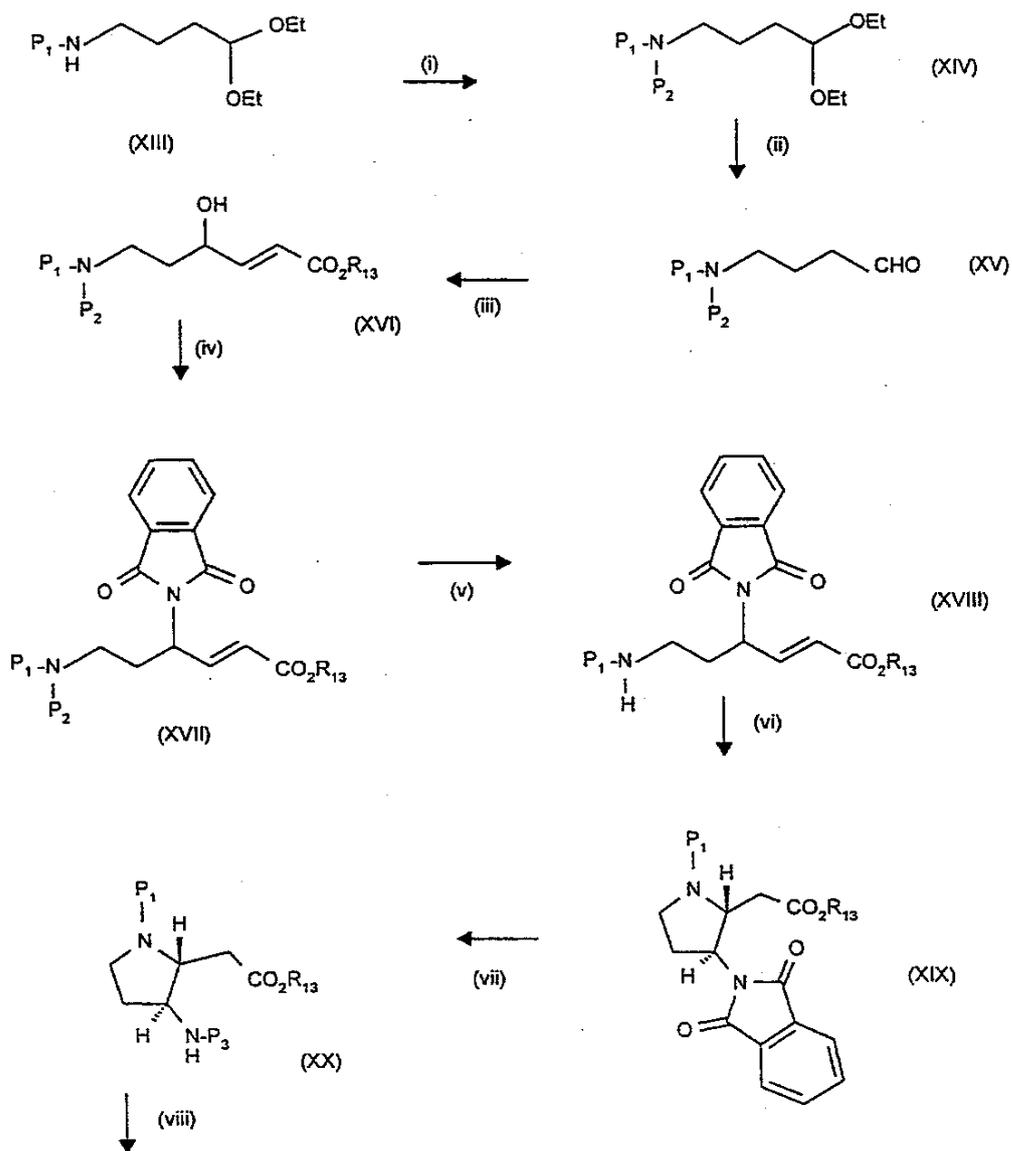
単一の鏡像異性体の精製は、キラルクロマトグラフィー（例えば、キラルHPLC）およびホモキラル酸（例えば、酒石酸）を用いる結晶化によって行なうことができる。

式(I)の化合物の生理学的に許容可能な塩基の塩は、式(I)の化合物を適当な塩基、例えば重炭酸ナトリウムなどの重炭酸塩で、適当な溶媒の存在下で処理す

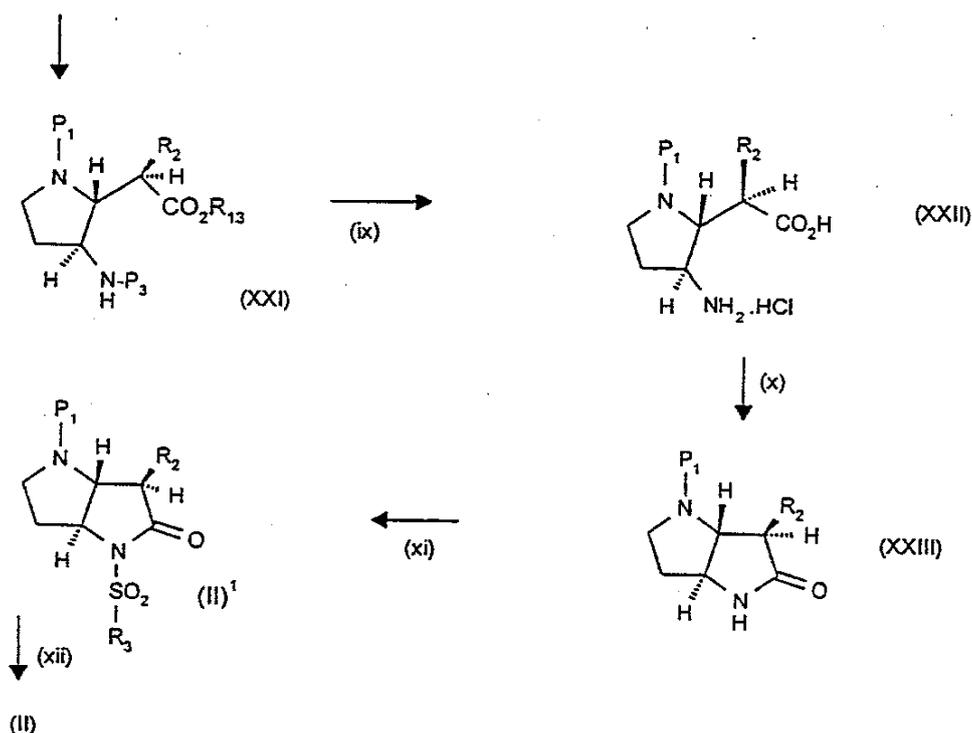
ることによって好都合に調製することができる。塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩、または酒石酸塩のような酸塩は、式(I)の塩基性化合物を所望な酸で処理することによって調製することができる。

式(II)の中間体化合物は、下記の工程図の方法に従って好都合に調製することができる。

反应工程图 1



反応工程図1 (続き)

段階(i)

式(XIII)の化合物は、既知化合物であるか、または既知化合物と同様な方法で製造することができる。P₁はN-保護基、好ましくはCBZ（ベンジルオキシカルボニル）である。段階(i)は、別のN-保護反応である。式(XIV)におけるP₂は、異なるN-保護基、好ましくはBOC（第三ブチルオキシカルボニル）である。P₂がBOCであるときには、反応はBOC₂Oを用いて行なうのが好ましい。

反応は、トリエチルアミンまたは4-ジメチルアミノピリジンのような塩基の存在下にて、酢酸エチルのような溶媒中で好ましくは0°～25°の温度で行なうのが適している。

段階(ii)

この転換は、アセトン/水のような溶媒中、好ましくは25°～75°の温度

で、ピリジニウム *p*-トルエンスルホネートを用いて行なうのが適している。

段階(iii)

これは、2-フェニルスルフィニル酢酸エステル ($\text{PhSOCH}_2\text{CO}_2\text{R}_{13}$) とピペリジンを用いて、アセトニトリルのような溶媒中で、好ましくは周囲温度で好ましく行なわれる縮合転位反応である。

R_{13} は、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル基、好ましくはメチルが適当である。

段階(iv)

これは、フタル酸イミド、 PPh_3 (トリフェニルホスフィン) およびDEAD (ジエチルアゾカルボキシレート) を用いる、THFのような溶媒の存在下で、好ましくは $0^\circ \sim 40^\circ\text{C}$ の温度のミツノブ置換反応である。

段階(v)

これは、DCMのような溶媒中、好ましくは $0^\circ \sim 40^\circ\text{C}$ の温度でTFAのような強酸を用いる脱保護反応である。

段階(vi)

これは、好ましくは分子内ミカエル反応として行なわれる環化反応である。THFのような溶媒中で、 $0^\circ \sim 25^\circ\text{C}$ のような温度でNaHを用いるのが適している。

段階(vii)

この段階では、2つの反応、N-脱保護および再保護が起こる。フタル酸イミド基を、好ましくはエタノールのような溶媒中、 $0^\circ \sim$ 還流温度でヒドラジン水和物を用いて除去する。保護基 P_3 は、通常の方法で取り込まれる。 P_3 がBOCであるときには、これは BOC_2O を用いて行なうのが適している。

段階(viii)

R_2 がアルキルまたはアルケニルであるときには、 R_2 側鎖は、反応物として $\text{R}_2\text{-Y}$ (式中、Yは、プロモまたはヨードのような反応性基である) を用いて

アルキル化によって導入することができる。従って、反応は、塩基、好ましくは LHMDS のような強塩基を用いて行なわれる。LHMDS を用いるときには、THF 中で補助溶媒 DMPU を用いるのが好ましい。適当な反応温度は、 $-78^{\circ} \sim 50^{\circ}\text{C}$ である。これらの条件下では、反応は、通常は立体化学的に良好に制御されながら起こる。

R_2 がチオアルキルであるときには、反応は、式 (XX) の化合物を塩化第三ブチルマグネシウムとリチウムビス (トリメチルシリル) アミドで処理した後、アルキルジスルフィドで処理することによって行なうことができる。反応は、低極性溶媒、例えば THF または THF と N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミンの混合物中で 0°C 以下の温度で行なうのが好ましい。 R_2 がアルコキシを表すときには、反応は、試薬カリウムヘキサメチルジシラジドと 3-フェニル-2-(フェニルスルホニル) オキサジリジンを順次に (典型的には、THF 中 -78°C で) 用いて中間体のヒドロキシ化合物を調製し、精製した後、中間体のヒドロキシ化合物を酸化銀 (I) の存在下にてハロゲン化アルキル (特に、ヨウ化物) で処理することによって行なうことができる。

段階 (ix)

これは、エステル加水分解反応と、その後の N-脱保護反応である。前者は、通常の方法、例えば水性エタノール中、好ましくは $25^{\circ} \sim 80^{\circ}\text{C}$ の温度で KOH を用いて行なわれる。後者は、通常の方法、例えばジオキサン中、好ましくは $0^{\circ} \sim 50^{\circ}\text{C}$ の温度で HCl を用いることによって、または保護基がトリフルオロアセテートであるときには塩基で処理することによって行なう。

段階 (x)

これは、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウダイドと N, N-ジイソプロピルエチルアミンのような適当な塩基の存在下、ジクロロメタンのような溶媒中で、好ましくは 0° ~ 還流温度で好ましく行なわれる縮合環化反応である。本

発明者らは、段階(ix)のエステル加水分解が不要であるときには、式(XXII)の化合物をカルボン酸エステルとして用いることができるも見出だした。この場合には、縮合環化反応に好ましい条件は、THF中 $-20^{\circ}\text{C}\sim 25^{\circ}\text{C}$ の温度でのアルキルグリニャール試薬、例えば $t\text{-BuMgCl}$ の使用を伴う。

段階(xi)

これは、ラクタムスルホニル化反応である。これは、LHMDS、NaHまたはKHの存在下にて、THFのような溶媒中、好ましくは $-78^{\circ}\sim 0^{\circ}\text{C}$ の温度で $\text{R}_3\text{SO}_2\text{-Y}$ (式中、Yは、反応性基、好ましくはクロロである) と反応させることによって好ましく行なわれる。

段階(xii)

これは、N-脱保護反応であり、通常の方法で好ましく行なうことができる。従って、 P_1 がCBZであるときには、これは酢酸エチルまたはTHFのような溶媒中で $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 触媒上での水素化により行なうのが好ましい。

式(III)の中間体化合物は、反応工程図1からの式(XXIII)の脱保護化合物を、方法(i)に関して上記した方法で R_1COOH 、 $\text{R}_1\text{SO}_2\text{Y}$ 、または R_1OCOY と反応させることによって調製することができる。

(最初のN-脱保護は、段階(xii)で上記した方法で行なうことができる。)

式(IV)の中間体化合物は、式(II)の化合物から、例えばDCMのような溶媒中で、好ましくは $0^{\circ}\sim 25^{\circ}\text{C}$ の温度で、トリホスゲンとの反応によって調製することができる。

式(V)の中間体化合物は、アルキル化段階(viii)を省略したことを除き、式(II)の化合物および反応工程図1を介して調製した式(I)の化合物についてと同様な方法で調製することができる。

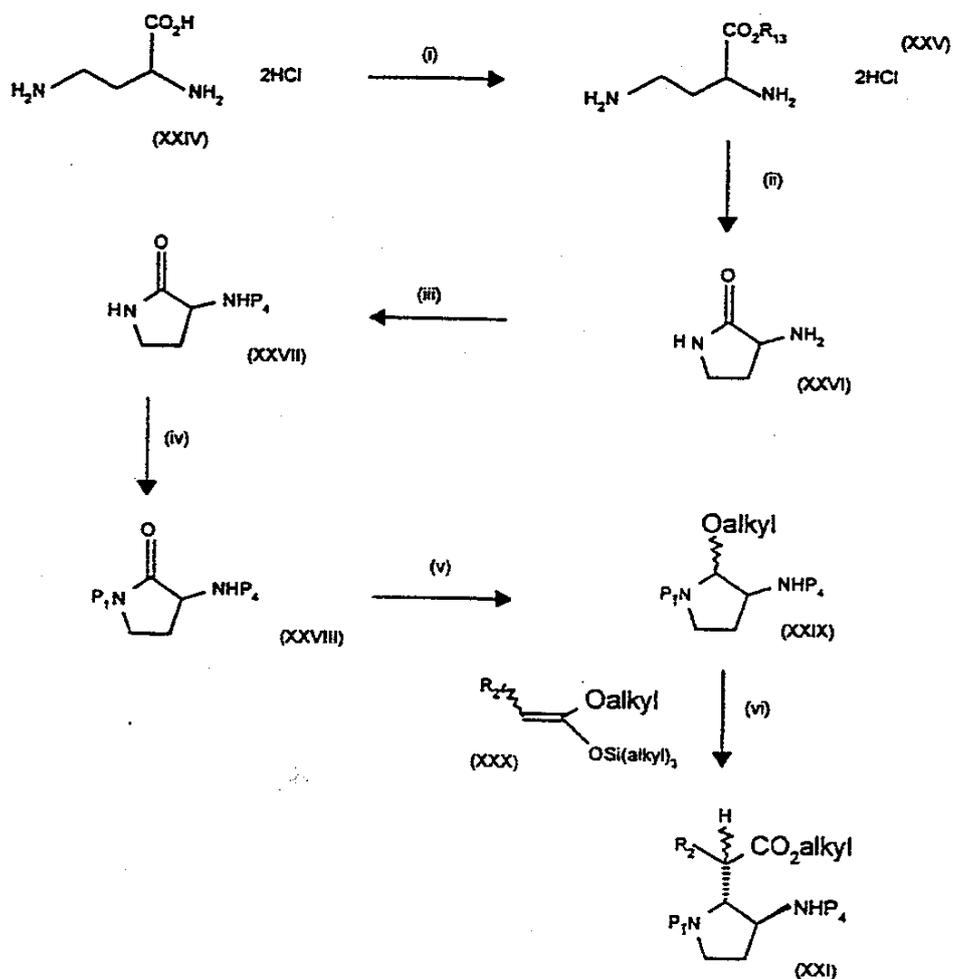
後者の方法は、 R_2 が水素であることを除き、中間体(XXII)および(XXIII)に相当する構造を有する中間体(XXIIa)および(XXIIIa)を生成する。

式(VI)の中間体化合物は、式(XXIII)の化合物から式(III)の化合物を調製するための上記した方法と同様な方法を、上記の主要な方法(ii)と共に用いて、式(XXII)の化合物から調製することができる。

式(VII)の中間体化合物は、式(II)の化合物を適当なR₁スルフェニルまたはスルフィニルハライドと、通常の方法で反応させて調製することができる。

R₂が嵩高いアルキル、アルキルチオ、またはアルケニル基（特に、i-Pr またはt-Bu）である場合には、下記のような反応工程図2に従って式(XXI)の化合物を調製するのが好ましいことが分かった。

反応工程図2



段階(i)

この反応は、アルキルエステルを形成する標準的条件下で、例えば SOCl_2 の存在下でメタノールのようなアルコールで処理することによって進行する。

段階(ii)

環化反応は、水中でDowex 2X8 (好ましくは、400メッシュ) と共に攪拌すると起こる。

段階(iii)

P_4 は保護基である。アミン基を保護する手段は、当業者には周知であろうが、本発明者らは、トリフルオロアセテート (TFA) を用いることを好む。TFAで保護されたアミンは、式(XXVI)の化合物をMeOHのような極性溶媒中でトリフルオロアセテートで処理することによって形成される。

段階(iv)

好適な保護基 P_1 としては、CBZが挙げられる。この場合には、式(XXVII) K化合物を、THFのような不活性溶媒中でLHMDSまたはnBuLiのような強塩基で処理した後、CBZ-Clで処理することができる。

段階(v)

この転換は、式(XXVIII)の化合物を水素化ホウ素ナトリウムのような還元剤で処理した後、エタノール溶媒のようなアルキルアルコールの存在下で濃硫酸で処理することによって起こる。

段階(vi)

式(XXIX)および(XXX)の化合物の反応は、三フッ化ホウ素のようなルイス酸およびジクロロメタンのような不活性溶媒の存在下で起こる。OアルキルおよびOSi(アルキル)₃の基「アルキル」は、一般にC₁₋₆アルキルを表す。式(XXX)の化合物では、シリルアルキル残基の適当なアルキル基としては、メチル、イソプロピル、および第三ブチルが挙げられる。好ましいOアルキルは、O

E tであり、好ましいOSi (アルキル)₃はOSi (i-Pr)₃またはOSi (Me)₂ (t-Bu)である。OアルキルがOSi (アルキル)₃で置換されている各種の化合物の使用も考慮される。

式(XXX) (式中、R₂は、C_{1~4}アルキル、C_{2~4}アルケニル、またはC_{1~3}アルキルチオを表す)の化合物は、相当するカルボン酸エステル (R₂CH₂COOE または別のアルキルエステルであって、これらの化合物は既知であるか、または既知の方法で調製することができる)を強塩基 (例えば、LHMDS)で処理した後、トリアルキルシリルクロリド (例えば、トリメチルシリルクロリド) またはトリアルキルシリルトリフレートで処理することによって調製することができる。典型的には、反応は、低温 (0℃未満)で、不活性溶媒 (例えば、THF)中、DMPUの存在下で行なわれる。

式(VIII)の化合物 (式中、X_aはSを表す)は、式(III)の相当する化合物を求核置換の標準的条件下で式R₃SSR₃の化合物と反応させることによって調製することができる。式(VIII) (式中、X_aはSOを表す)の化合物は、相当する化合物 (但し、X_aはSを表す)の過酸酸化によって調製することができる。

式(VII)の化合物も、同様な方法によって調製することができる。

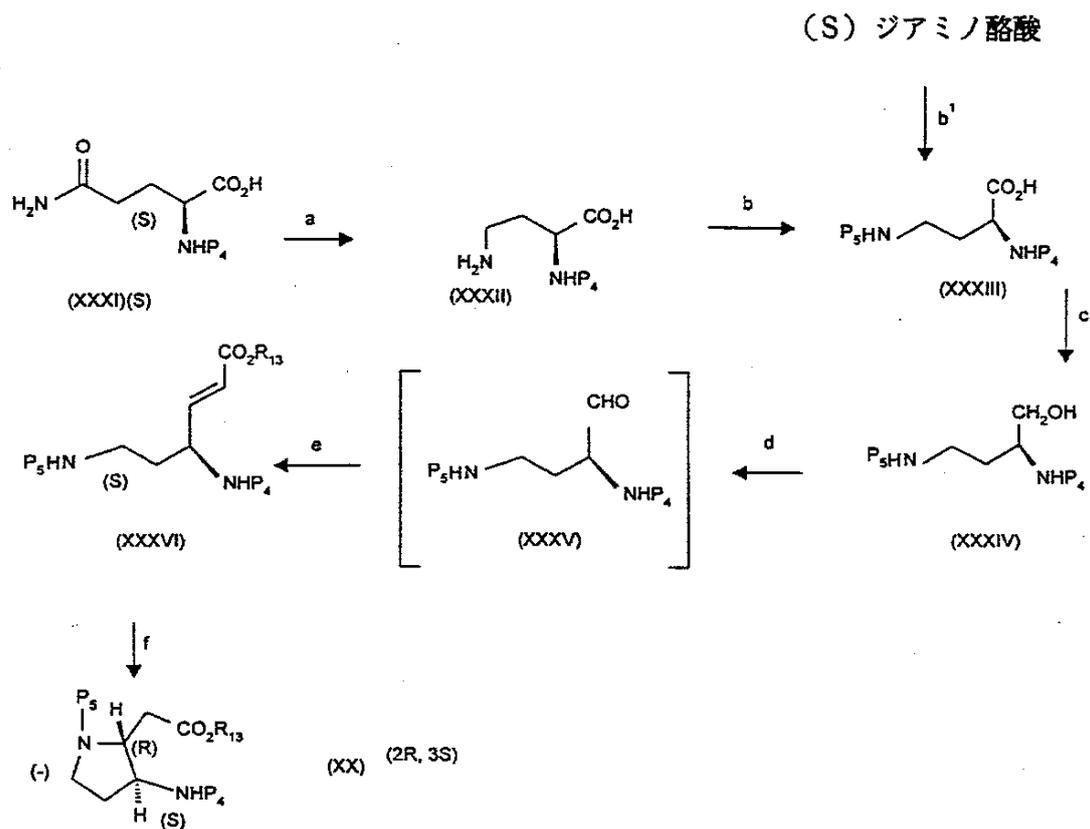
式(IX)、(X)、(XI)、および(XII)の化合物は、自体知られている通常の方法によって式(II)の化合物から調製することができる。

本発明のもう一つの態様は、具体的にはラセミ混合物の形態よりは単一の鏡像異性体の形態での式(I)の化合物の調製に関する。

好ましくは、合成工程図の中間体は、ホモキラル合成によって、またはラセミ混合物の分割によって調製される。

本発明のこの態様の一例では、式(XX)の化合物の(2R, 3S)鏡像異性体が調製される。この手順を、反応工程図3に示す。

反応工程図 3



段階 a

式(XXXI)(S)の化合物は、既知化合物であるか、または既知化合物と同様な方法で調製することができる。P₄は、上記のP₃のような保護基であり、好ましくはBocである。反応は、PIFA（フェニルヨードシルビス（トリフルオロアセテート）とピリジンのような塩基を水性THF、ジオキサンまたはアセトニトリルのような水性溶媒中で用いて行なうのが好ましい。これは、Stansfield, C. F., *Organic Preparations and Procedures Int.*, 1990, 22(5), 593-603に記載の方法である。

段階 b

P₅は、CBZのような保護基である。この保護反応は、通常の方法で行なうことができる。例えば、これは、THFまたはジオキサンのような水混和性溶媒中でN-(ベンジルオキシカルボニルオキシ)スクシンイミド、ベンジルオキシカルボニルクロリド、または任意の適当なベンジルオキシカルボニル基の供給源を用いて、炭酸ナトリウムでpHをアルカリ性に調節して行なうのが好ましい。

代替法である段階b¹としては、式(XXXIII)の化合物は、(S)ジアミノ酪酸から通常の方法で調製することができる。

段階 c

この反応は、2段階で好ましく行なわれる。第一に、低温でN-メチルモルホリンと反応させた後、エチルクロロホルメートのようなアルキルクロロホルメートと、DCM、ジオキサンまたはTHFのような有機溶媒中で反応させる。第二に、生成物を、好ましくは水素化ホウ素ナトリウムで、-20°~10°のような低温でTHFのような溶媒中で還元する。

段階 d

この酸化反応は、任意の適当な方法で、例えば塩化オキサリルを用いてDMSOおよび塩化メチレン中、窒素雰囲気下で-30°~-70°のような低温で行なった後、トリエチルアミンと反応させる。中間体(XXXV)は、単離しないのが好ましい。

段階 e

この反応は、トリフェニルホスホランR₃O₂CH=PPh₃のようなウィッテイツヒ試薬を用いて好ましく行なわれ、またはワーズワース-エモンズ反応でホスホネートを用いて行なうこともできる。

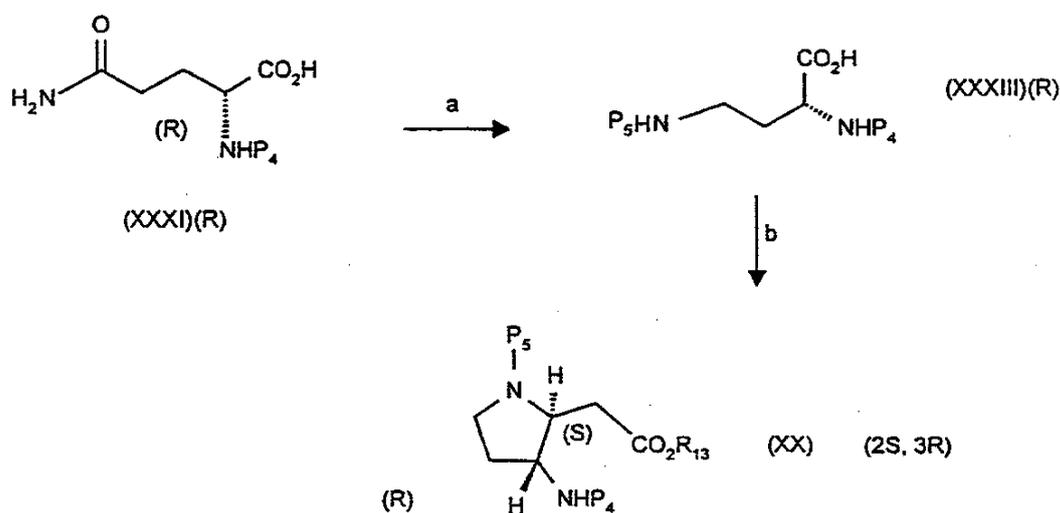
段階 f

このミカエル付加反応は、THF、エーテルまたはトルエンのような適当な有

機溶媒中でリチウムビス（トリメチルシリルアミド）または他の適当な強塩基を用いて行なうのが適当であり、また好ましくはテトラメチルエチレンジアミンのような錯化剤も含まれる。

本発明のこの態様のもう一つの例では、式(XX)の化合物の(2S, 3R)鏡像異性体を調製する。手順を、反応工程図4に示す。

反応工程図4



段階 a

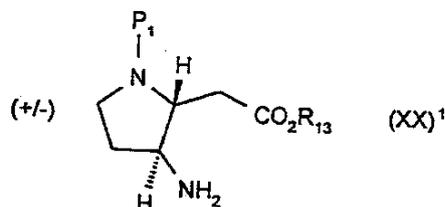
この反応は、ベンジルアルコール、P I F Aおよびトリエチルアミンを用いて、高温でDMFのような適当な溶媒中に行なうのが適当である。これは、Moutevelis-MinakakisおよびPhotaki, J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1985, 2277に記載されたのと同様な方法である。

式(XXXI)の化合物は、既知であるか、または既知化合物に類似している (Zaoral, Collect. Czech. Chem. Commun., 1979,44(4), 1179-86)。

段階 b

これは、反応工程図3の段階c、d、eおよびfについて上記したのと同様な方法で行なわれる。

本発明のこの態様の更にもう一つの例では、式(XX)の化合物を分割する。これは、このような化合物を相当するアミン(XX)¹に転換することによって好ましく行なわれる。

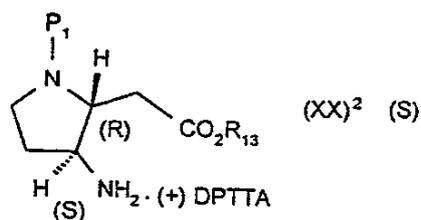


好ましくは、この転換は、DCMのような適当な溶媒中でTFAのような任意の強酸と、塩基洗浄液を用いて行なう。

式(XX)¹の化合物を、次に分割する。例示のためには、下記の通りである。

S-系

任意の適当な分割剤、好ましくは(+)ジ-p-トルオイル-酒石酸((+)DPTTA)を、好ましくはエタノールから再結晶したものを用いて、式(XX)²(S)



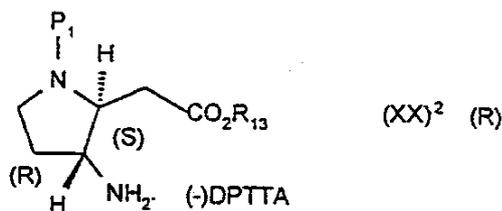
のS-系酒石酸塩を得る。

典型的には、2回の結晶化を行なう。

R-系

任意の適当な分割剤、好ましくは(-)ジ-p-トルオイル-酒石酸((-)DPTTA)を、好ましくはエタノールから再結晶したものを用いて、式(XX)²

(R)



のR-系酒石酸塩を得る。

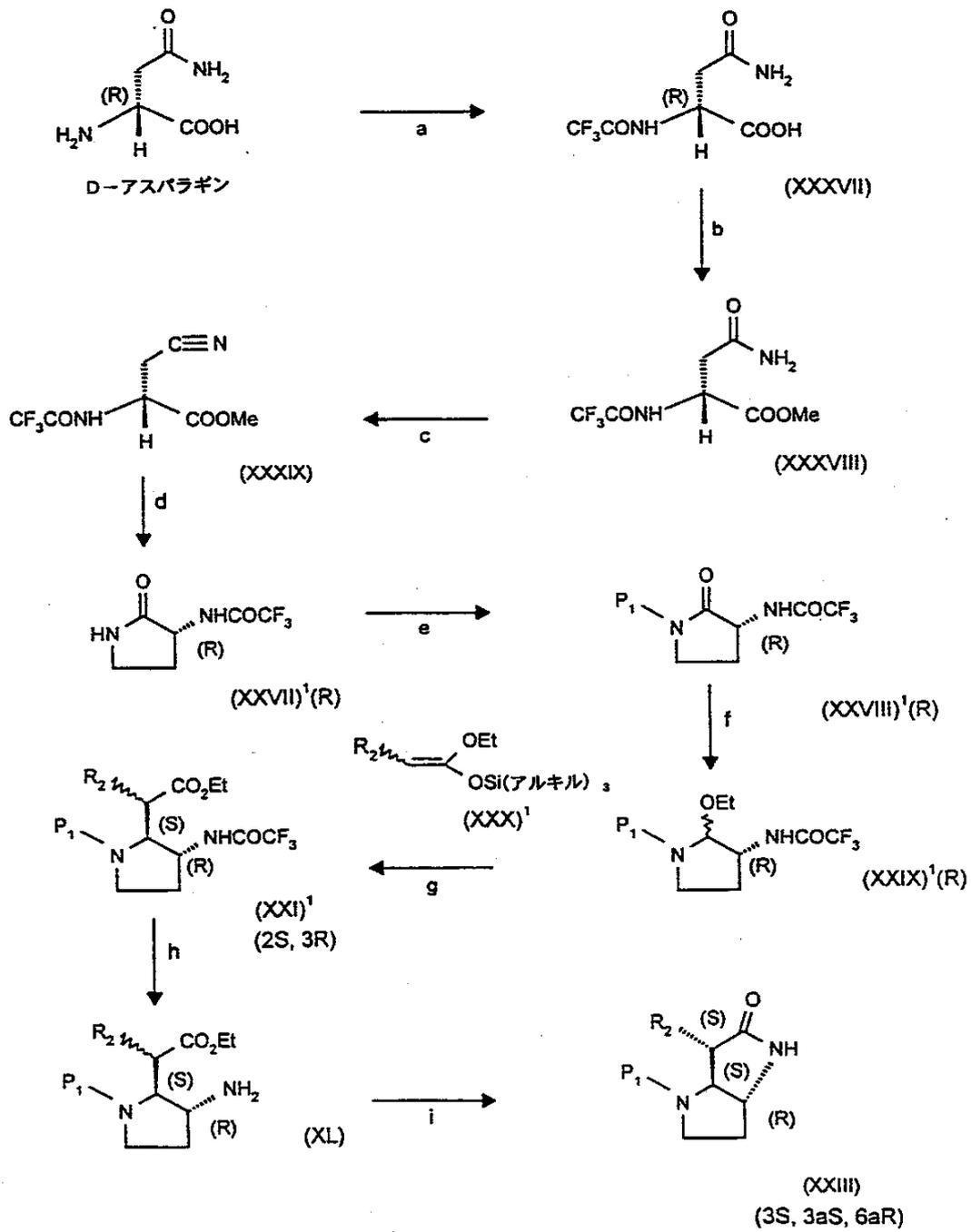
また、典型的には、2回の結晶化を行なう。この分割段階の後、式(XX)²(S) (XX)²(R)の化合物を再保護して、式(XX)(S)および(XX)(R)の所望な化合物を得ることができる。

上記の方法の代替法としては、中間体を、例えばキラルHPLC系を用いるカラムクロマトグラフィーによって分割することができる。式(XXIII)の中間体は、この方法で分割するのが適当である。

反応工程図3および4に示された化学は、ラセミ化合物を用いて繰り返すことができることも理解されるであろう。例えば、反応工程図3は、出発物質としてジアミノ酪酸を用いて繰り返すことができる。好ましくは、これを用いて、ラセミ中間体(XX)¹へのもう一つの経路を提供し、次にこれを上記の方法で分割することができる。反応工程図3および4は、他の鏡像異性体の作成に用いることもできる。

D-アスパラギンを用いて出発する式(XXIII)のある種の間mediate化合物（特に、R₂がアルキル、アルケニルまたはアルキルチオである化合物）のホモキラル代替合成法を、反応工程図5に示す。

反応工程図 5



段階 a

この反応は、トリエチルアミンのような塩基の存在下でメタノールのような極性のプロトン性溶媒中でメチルトリフルオロアセテートで処理することによって行なうことができる。

段階 b

この反応は、塩化アセチルとメタノールのような適当なアルコールで低温（典型的には 0 °C 未満）で処理することによって行なうことができる。

段階 c

この脱水反応は、不活性溶媒中でピリジンの存在下にて塩化トシルで処理することによって行なうことができる。

段階 d

この還元的環化反応は、式(XXXIX)の化合物のエタノールのような極性のプロトン性溶媒の溶液を、水素ガスの雰囲気下で 5% ロジウム/アルミナのような適当な金属触媒の存在下にて攪拌することによって行なうことができる。

段階 e ~ g

これらの反応は、反応工程図 2、段階(iv)~(vi)について上記した条件に従う。

段階 h

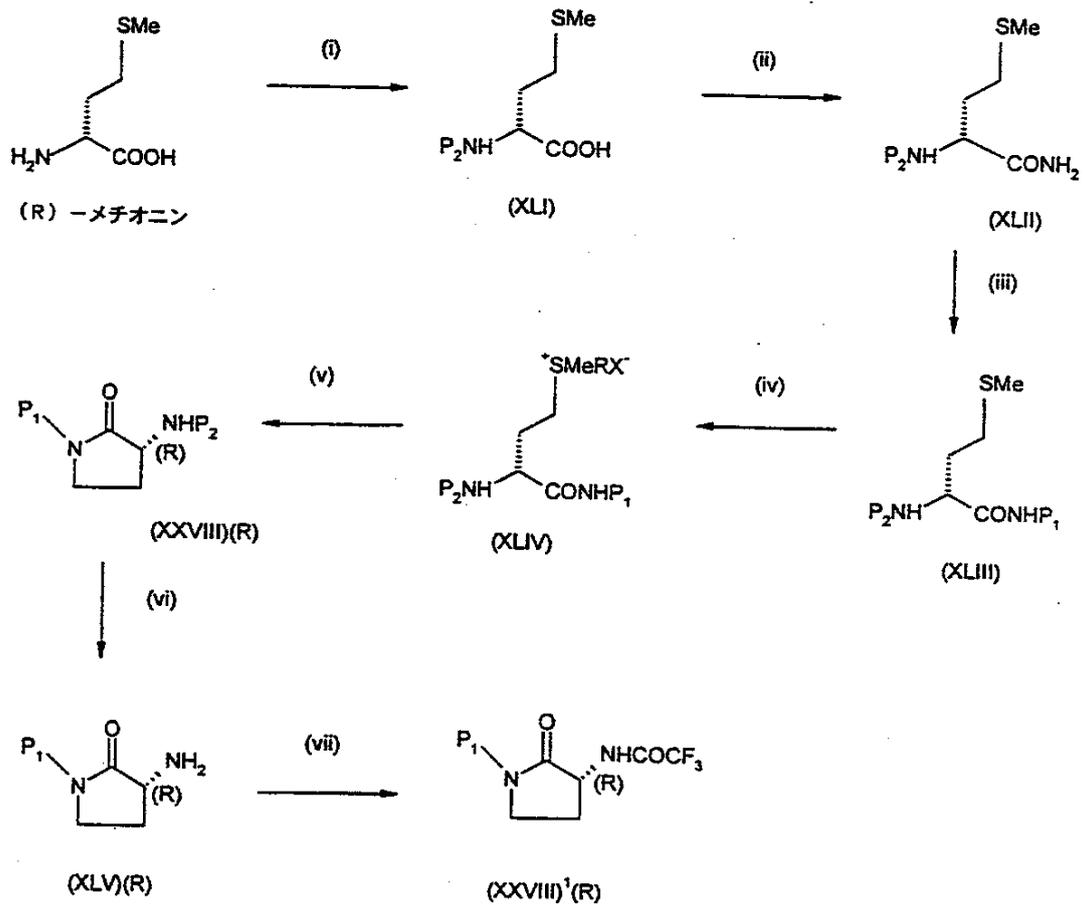
この脱保護反応は、単産カリウムのような塩基で処理すると起こる。

段階 i

この閉環反応は、THFのような不活性溶媒中、テトラメチルエチレンジアミンの存在下で塩化第三ブチルマグネシウムで処理して、または反応工程図 1、段階(x) の条件に従って行なうことができる。

(R) -メチオニンに基づいた式(XXVIII)(R)の化合物の代替合成法を、反応工程図 6 に示す。

反応工程図 6



段階(i)

これは、通常の保護反応であり、 P_2 がBOCである場合には、ジオキサン/水のような極性溶媒中、塩基（例えば、 NaOH ）の存在下にて、 $(\text{BOC})_2\text{O}$ と反応させることによって行なうことができる。

段階(ii)

この転換は、ピリジン/DMFのような適当な溶媒の存在下にておよび $(\text{BOC})_2\text{O}$ または適当な同等物の存在下にて、重炭酸アンモニウムで処理することによって行なうことができる。

段階(iii)

これは、通常の保護反応であり、 P_1 がCBZである場合には、 -50°C を下回る温度でTHFのような不活性溶媒の存在下でnBuLiと反応させた後、CBZ-Clと反応させることによって行なうことができる。

段階(iv)

この反応は、RX（但し、RXは、SMe残基の硫黄をスルホニウム、例えばMeI、ベンジルヨウダイドまたは Me_2SO_4 に転換できる化合物である）で、適当な溶媒、例えばプロパノンまたはアセトニトリル中で処理することによって行なうことができる。一般に、Rはアルキルまたはアラールキルを表し、Xはハライド、特にヨウダイドまたはスルフェートを表す。アミドの保護は、この反応には本質的なものではないが、好都合である。

段階(v)

この閉環反応は、Dowex 2X8 400メッシュ OH^- 樹脂で、適当な溶媒、例えばMeCN中で処理することによって行なうことができる。あるいは、閉環は、炭酸カリウムで適当な溶媒、例えばMeCN中で処理することによって行なうことができる。

段階(vi)

脱保護は、通常の方法で行なうことができ、例えばBOC保護基は、例えばジオキサン中でHClで処理することによって除去することができる。

段階(vii)

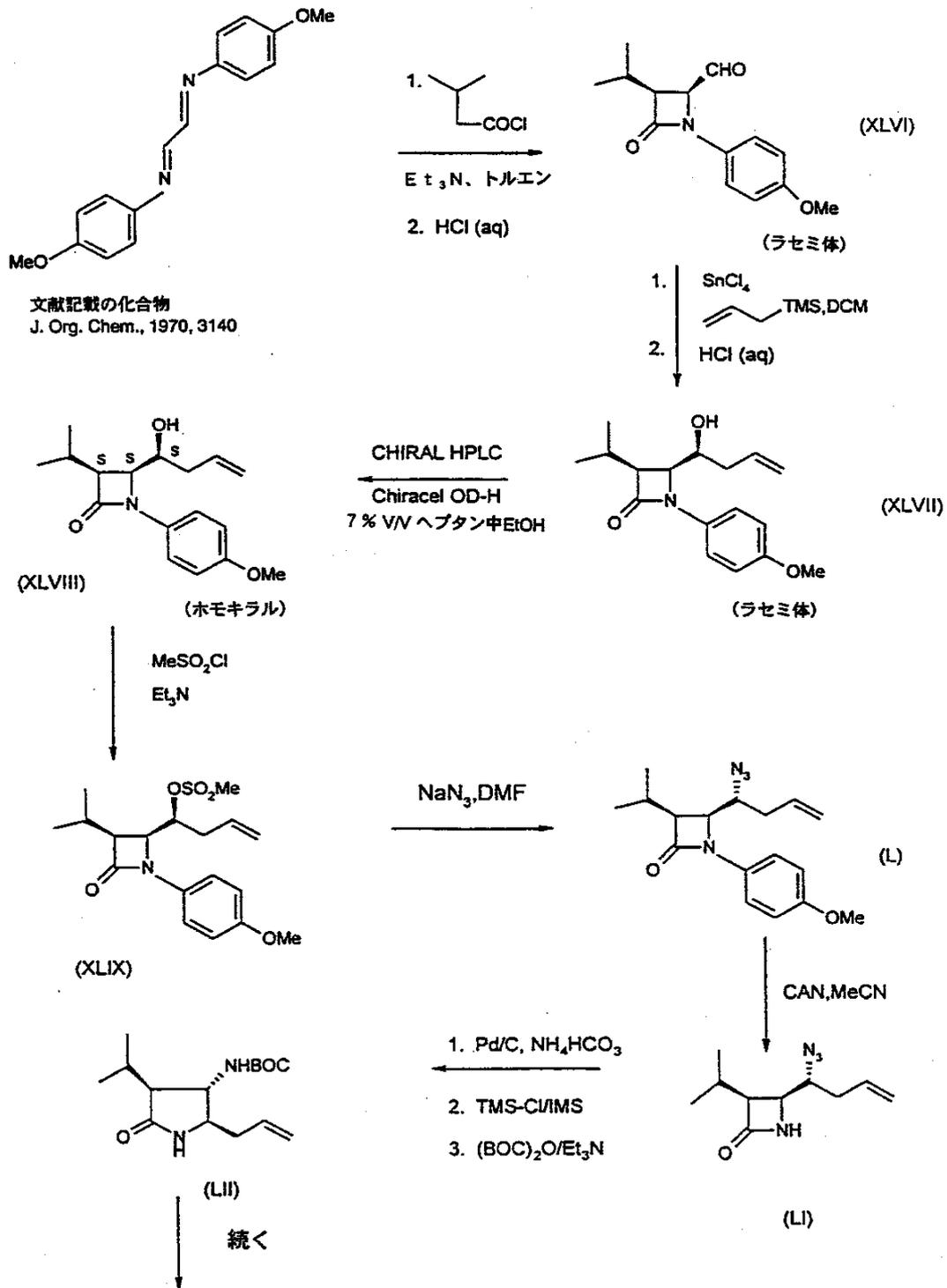
この反応は、トリフルオロ酢酸アルキルエステル（例えば、メチルエステル）で、適当な塩基、例えばN-メチルモルホリンの存在下にて処理することによって行なうことができる。

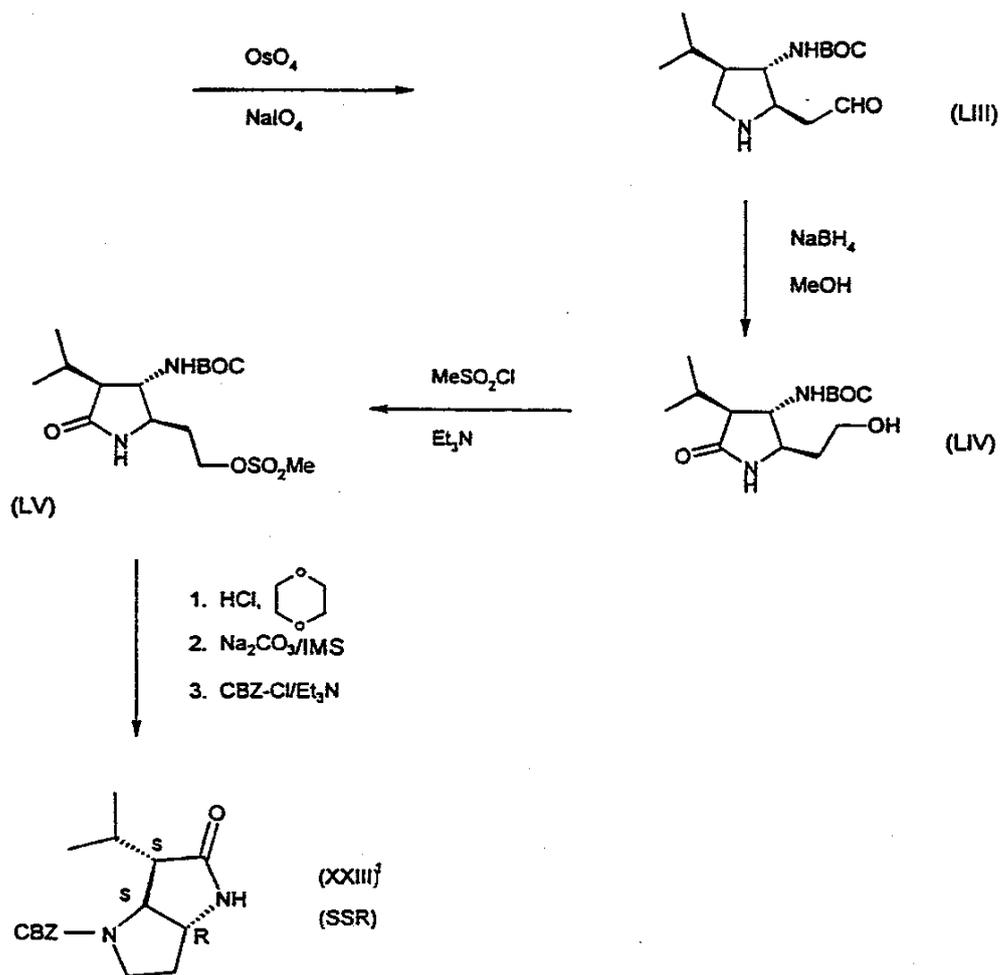
反応工程図5および6の反応は、それぞれ(L)-アスパラギンおよび(S)-メチオニンを用いて出発して行ない、反応工程図に示した化合物の鏡像異性体

を提供することができる。あるいは、それらは、キラル分割段階が必要な場合には、ラセミ出発物質を用いて行なうこともできる。

式(XLV)の化合物の異性体は、動的分割法によって分割することができることを見出だした。従って、式(XLV)のラセミ化合物を、ホモキラルジ-p-トルオイル酒石酸で、触媒として3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒドの存在下にて、不活性溶媒、例えばTHF中で処理することができる。式(XLV)の化合物のホモキラル塩が生成する。次に、式(XXVIII)¹の化合物を、トリフルオロ酢酸メチルエステルでN-メチルモルホリンの存在下で処理することによって生成することができる。ホモキラル体の反応工程図1からの式(XXIII)の化合物(但し、R₂はイソプロピルである)のもう一つの合成法を、反応工程図7に記載する。

反応工程図 7

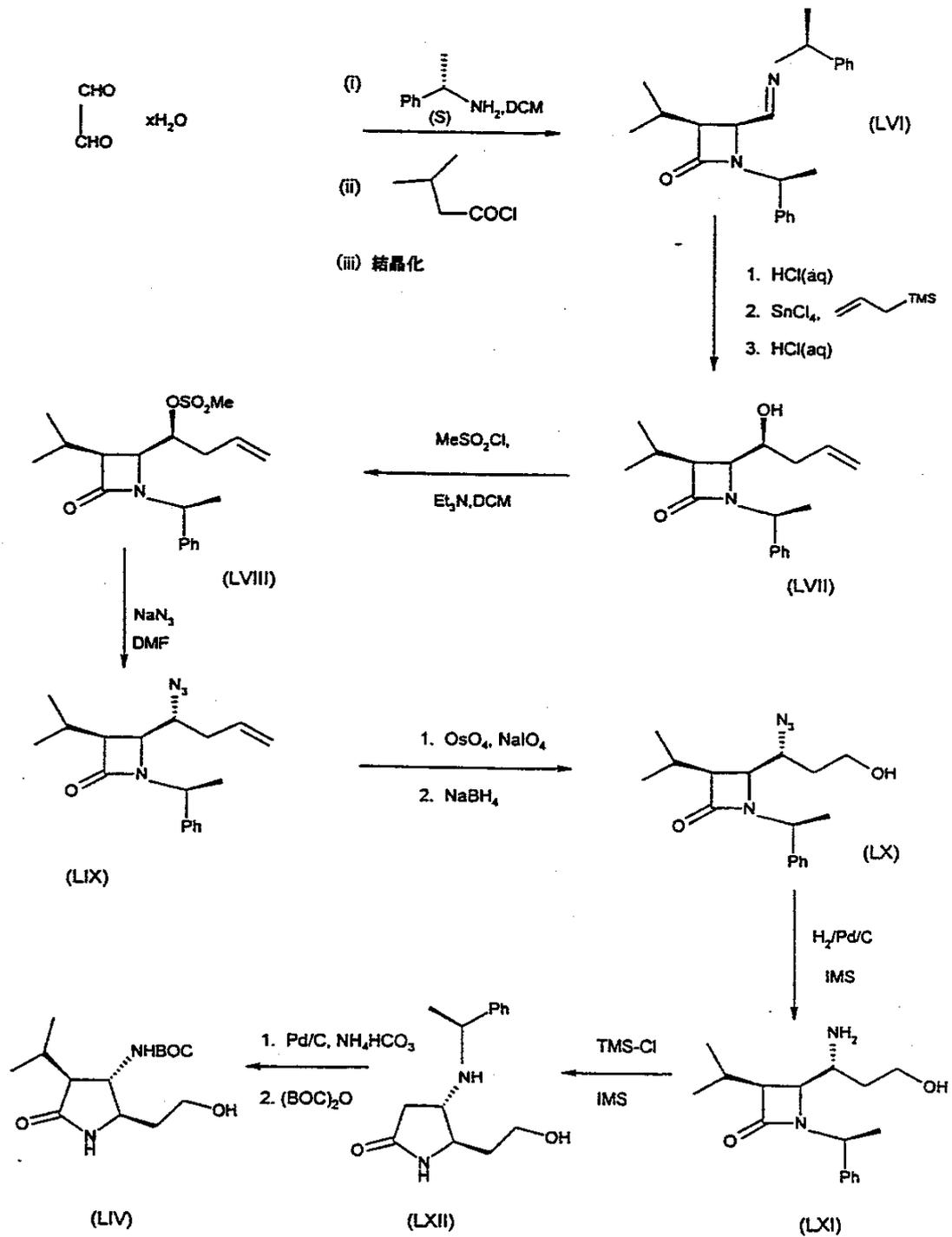




(XXIII)^fの (R R S) 鏡像異性体も、代参段階でキラル H P L C からの逆鏡像異性体の単離により調製することができることは明らかであろう。

反応工程図 7 の式 (LIV) の化合物は、下記の反応工程図 8 により調製することもできる。

反応工程図 8



反応工程図8の方法は、逆キラリティーの化合物の調製に適用することもできることが理解されるであろう。

式(I)の化合物の調製のための上記合成法を修正して、保護基を省略し、または実験条件の日常的最適化の間に別の保護基(例えば、T W Greene, "Protective Group Inorganic Synthesis", 2nd Ed (1991) J Wiley & Sonsに記載のもの)を用いることができるようにすることは、当業者には明らかであろう。

本明細書に記載の中間体化合物の多くは新規であり、本発明の重要な態様を形成する。従って、本発明者らは、本発明のもう一つの態様により式(II) ((II)¹を包含する)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XVI)、(XVII)、(XVIII)、(XIX)、(XX) ((XX)¹および(XX)²を包含する)、(XXI) ((XXI)¹を包含する)、(XXII)、(XXIIa)、(XXIII) ((XXIII)¹を包含する)、(XXIIIa)、(XXVII) ((XXVII)¹を包含する)、(XXVIII) ((XXVIII)¹を包含する)、(XXIX) ((XXIX)¹を包含する)、(XXX)、(XXXIV)-(XL)、(XLII)-(XLIV)および(XLVI)-(LXII)の新規な化合物、およびそれらの保護誘導体、および1個以上の窒素原子が保護されておりおよび/またはカルボン酸がC₁₋₆アルキルエステル(特にエチルエステル)として保護されている誘導体を提供する。好ましい保護基としては、CBZ、BOCおよびトリフルオロアセチルが挙げられる。一般に、ピロリジンまたはピロリジノン環窒素をCBZで保護するのが好ましい。本発明者らは、所望ならば、塩の形態の中間体も提供する。本発明者らは、ラセミ混合物としてまたは精製した単一の鏡像異性体の形態での中間体を提供する。

上記のキラルおよび分割の節における新規なキラル中間体も、本発明の重要な態様を形成する。

中間体の調製法も、本発明の態様として提供される。

式II、III、V、XX、XXII、XXIIa、XXIII、XXIIIa、XXVIIIおよびXXIXの中間体およびそれらの脱保護誘導体、および1個以上の窒素原子が保護されておりおよ

び／またはカルボン酸がC₁₋₆アルキルエステルとして保護されている誘導体は、特に精製した単一の鏡像異性体の形態であるときには特に興味深いものである。

下記の非制限的例により、本発明を説明する。

略号

| | |
|----------------------|---|
| BOC | 第三ブチルオキシカルボニル |
| CBZ | ベンジルオキシカルボニル |
| DCM | ジクロロメタン |
| (BOC) ₂ O | ジ-第三ブチルジカーボネート |
| Et ₃ N | トリエチルアミン |
| Py-Ts | ピリジニウムp-トルエンシルホネート |
| PPh ₃ | トリフェニルホスフィン |
| DEAD | ジエチルアゾジカルボキシレート |
| THF | テトラヒドロフラン |
| TFA | トリフルオロ酢酸 |
| NaH | 水素化ナトリウム |
| LHMDS | リチウムビス(トリメチルシリル)アミド |
| DMPU | 1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2 (1H)-ピリジノン |
| DMAP | 4-ジメチルアミノピリジン |
| NBS | N-ブロモスクシンイミド |
| AIBN | アゾイソブチロニトリル |
| DMF | ジメチルホルムアミド |
| EDC | 1-(3-N,N-ジメチルアミノプロピル)-3-5a カルボジイミド |
| CAN | セリックアンモニウムニトレート |

中間体の調製

中間体 1

(4, 4-ジエトキシ-ブチル)-カルバミン酸ベンジルエステル

ベンジルクロロホルメート (260 ml) をジクロロメタン (170 ml) に溶解したものの3分量を、順次1時間40分間かけて4-アミノブチルアルデヒドジエチルアセタール (910 ml) をジクロロメタン (3 L) に溶解したものと、炭酸ナトリウム水溶液 (1 M、3 L) との混合物に激しく攪拌しながら加えた。ガスの発生が止むまで、攪拌を50分間継続した。N-(2-アミノエチル)ピペラジン (40 ml) を加え、攪拌を1時間15分継続した。層を分離し、有機層をクエン酸水溶液 (1 M、3.8 L) と飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過して、真空で濃縮し、標記化合物を黄色油状生成物 (1.6 kg) として得た。TLC (エーテル) R_f 0.5。

中間体 2

ベンジルオキシカルボニル-(4, 4-ジエトキシ-ブチル)-カルバミン酸第三ブチルエステル

ジ-第三ブチルジカーボネート (138 ml) を酢酸エチル (150 ml) に溶解したものを、中間体 1 (84 ml)、トリエチルアミン (42 ml)、および4-ジメチルアミノピリジン (37 g) を酢酸エチル (150 ml) 中で攪拌混合したものに滴加した。窒素雰囲気下、室温で、攪拌を19時間継続した。反応混合物を氷浴で冷却し、内部温度を25°Cを下回る温度に維持しながら希塩酸 (2 M、250 ml) を滴加して反応を停止した。層を分離し、有機層を希塩酸 (1 M、200 ml) および水 (200 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過して、真空で濃縮し、標記化合物を橙色油状生成物 (144.81 g) として得た。TLC (1:1エーテル:ヘキサン) R_f 0.45。

中間体 3

ベンジルオキシカルボニル- (3-ホルミルプロピル)-カルバミン酸第三ブチルエステル

ピリジニウム p-トルエンスルホネート (7.5 g) を、中間体 2 (144.78 g) をアセトン (400 ml) / 水 (100 ml) 混合物に攪拌溶解したものに加えた。生成混合物を 50℃ に加温し、攪拌を 5.5 時間継続した。アセトンを真空留去し、残りの水溶液をエーテル (1 L) で処理した。層を分離して、有機層を水 (200 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過して、真空で濃縮し、標記化合物を橙色油状生成物 (110 g) として得た。TLC (1 : 1 エーテル : ヘキサン) R_f 0.3。

中間体 4

6- (ベンジルオキシカルボニル-第三ブトキシカルボニル-アミノ)-4-ヒドロキシ-ヘキサ-2-エン酸メチルエステル

中間体 3 (520 g) を乾燥アセトニトリル (1 L) に溶解したものを、窒素雰囲気下で 2-フェニルスルフィニルアセテート (267.5 g) とピペリジン (160 ml) を乾燥アセトニトリル (2 L) に攪拌溶解したものに滴加した。窒素下、室温で攪拌を 15 時間継続した後、混合物を真空濃縮し、褐色油状生成物を得た。油状生成物を酢酸エチル (3 L) と希塩酸 (1 N、2 × 1.5 L) とに分配し、有機層を水 (1 L) および飽和塩水 (500 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過して、真空で濃縮し、標記化合物を褐色油状生成物 (889.4 g) として得た。これを、シリカゲル上でヘキサン : イソプロピルアセテート 9 : 1 ~ 1 : 1 を溶離剤として用いてカラムクロマトグラフィーによって精製し、標記化合物を黄色油状生成物 (273.5 g) として得た。TLC (1 : 1 酢酸エチル : ヘキサン) R_f 0.41。

中間体 5

6-(ベンジルオキシカルボニル-第三ブトキシカルボニル-アミノ)-4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-ヘキサ-2E-エン酸メチルエステル

ジエチルアゾジカルボキシレート (105 ml) を乾燥テトラヒドロフラン (95 ml) に溶解したものを、トリフェニルホスフィン (173 g)、フタル酸イミド (97 g) および中間体 4 (254.7 g) を乾燥テトラヒドロフラン (1.1 L) に窒素下で 4~6℃ で攪拌混合したものに滴加した (2時間)。4℃ での攪拌を 2時間継続した後、混合物を室温まで加温し (4時間)、一晚窒素雰囲気下で放置した。混合物を真空濃縮し、残渣を第三ブチルメチルエーテル (1 L) で粉碎し、氷冷水槽 (5℃) で冷却した。沈殿したトリフェニルホスフィンオキシドを濾別し、氷冷した第三ブチルメチルエーテル (2×200 ml) で洗浄して、廃棄した。濾液を真空濃縮し、橙色油状生成物 (428.06 g) を得て、これをシリカゲル (Merck 9385; 9 kg; 28×32.5 cm) 上でヘキサン:酢酸エチル (2:1) を溶離剤として用いてカラムクロマトグラフィーによって精製し、粘稠な黄色油状生成物中に灰白色固形生成物 (281.63 g) を得た。これを、酢酸エチル/ヘキサン (1:1) 混合物 (1.2 L) で粉碎し、固形生成物を濾別して廃棄した。

濾液を真空濃縮して、標記化合物を粘稠な黄色油状生成物 (270.2 g) として得た。TLC [酢酸エチル:ヘキサン (1:2)] R_f 0.29。

中間体 6

6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-ヘキサ-2E-エン酸メチルエステル

トリフルオロ酢酸 (148 ml、1.92 M) を、中間体 5 (251.5 g) を乾燥ジクロロメタン (2.6 L) に 5℃、窒素下で攪拌溶解したものに滴加し

た。攪拌を2時間継続したところ、TLCは反応が完結したことを示していた。混合物に炭酸ナトリウム水溶液(1M、750ml)をゆっくり添加(約20分)することによって反応を停止し、発泡が止むまで攪拌を継続した。層を分離して、有機層を飽和重炭酸ナトリウム(750ml)と塩水(500ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過して、真空中で濃縮し、標記化合物を粘稠な黄色ガム状生成物(204.3g)として得た。TLC[酢酸エチル:ヘキサン(2:3)]Rf0.24。

中間体7

トランス-3-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-2-メトキシカルボニルメチルピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

水素化ナトリウム(4.3g、60%鉍油中)を、中間体6(182.5g)を乾燥テトラヒドロフラン(2.8L)に窒素下で低温(4℃)で攪拌溶解したものに加えた。1時間後のTLCは、ほとんどが出発物質であることを示していたので、更に水素化ナトリウム(60%を4.3g、107.5ミリモル)を加え、窒素下4℃で攪拌を2時間継続した。TLCにより、反応が未だ起きていなかったため、混合物を10℃まで加温し(30分)、攪拌を1時間継続した。TLCは、幾らかの反応を示していたので、更に水素化ナトリウム(60%を2.15g)を加え、攪拌を10℃で更に1時間継続したところ、TLCは反応が完了したことを示していた。塩水(2:3、1.6L)を最初は、発泡/ガス発生が止むまでは滴加し、次いで速やかに加えて、反応を停止した。層を分離し、水層を酢酸エチル(2×1L)で抽出した。有機溶液を合わせて、飽和塩水(1L)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過して、真空中で濃縮し、標記化合物を粘稠な黄色油状生成物(159.9g)として得た。TLC[酢酸エチル:ヘキサン(2:3)]Rf0.26。

中間体 8

トランス-3-アミノ-2-メトキシカルボニルメチル-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

ヒドラジン水和物 (50%、22 ml) を、中間体 7 (150.2 g) をエタノール (700 ml) 中窒素下で攪拌溶解したものに加えた。生成混合物を、窒素下で3時間攪拌し、加熱還流し、一晩放冷した。不溶性固形生成物を濾別し、エタノール (160 ml) で洗浄して、廃棄した。濾液を真空濃縮し、残渣を酢酸エチル (800 ml) と希塩酸 (1M, 500 ml) とに分配し、幾らかの固形物を濾別して、希塩酸 (1M, 300 ml) で洗浄した後、廃棄した。洗浄水溶液を用いて、酢酸エチル溶液を再抽出した。酸性抽出物水溶液を合わせて、酢酸エチル (400 ml) で洗浄し、水酸化ナトリウム水溶液 (2M, 350 ml) および炭酸ナトリウム水溶液 (1M, 100 ml) で pH 約 8 まで中和した後、酢酸エチル (4 × 500 ml) で抽出した。これらの抽出物を合わせて、飽和塩水 (300 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過して、真空中で濃縮し、標記化合物を粘稠な黄色油状生成物 (62.5 g) として得た。TLC [酢酸エチル : メタノール (9 : 1)] R_f 0.25 ~ 0.09 縞状。

中間体 9

トランス-3-第三ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシカルボニルメチル-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

ジ-第三ブチルジカーボネート (69 g) を乾燥アセトニトリル (500 ml) に溶解したものを、中間体 8 (80.77 g) とトリエチルアミン (4.4 ml) を乾燥アセトニトリル (950 ml) に窒素下で攪拌溶解したものに滴加した。室温での攪拌を 5.5 時間継続した後、混合物を一晩室温で窒素下に放置した。

混合物を真空濃縮し、残渣 (141.7 g) を希塩酸 (1M, 650 ml) と

酢酸エチル (1.3 L) に分配した。水層を酢酸エチル (650 ml) で再抽出した。有機抽出物を合わせて、飽和塩水 (500 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過して、真空で濃縮し、赤褐色油状生成物 (120.5 g) を得た。油状生成物を、シリカゲル上 (Merck 9385, 1.2 kg, 11×18 cm) フィルターカラムクロマトグラフィーによってヘキサン：酢酸エチル (2：1) を溶離剤として用いて精製し、標記化合物を粘稠な淡黄色油状生成物 (62.5 g) として得て、これを放置したところ、結晶化して灰白色固形生成物 (90.85 g) を得た。これをエーテル：ヘキサン (1：4) 混合物 (250 ml) で粉碎し、標記化合物を白色固形生成物 (81.16 g) として得た。融点73～74℃。

TLC [酢酸エチル：ヘキサン (1：2)] Rf 0.21。

中間体10

rel - (2R, 3S) - 3 - 第三ブトキシカルボニルアミノ - 2 - (1R - メトキシカルボニル - ブター - 3 - エニル) ピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

リチウムビス (トリメチルシリル) アミドをテトラヒドロフラン (1M, 80 ml) に溶解したものを、中間体9 (9.81 g) を乾燥テトラヒドロフラン (54 ml) / 1：3 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 (1H) - ピリミジノン (120 ml) 混合物に -71 ± 1℃ (内部)、窒素下で攪拌溶解したものに滴加した (65分)。-70℃を下回る温度で1時間攪拌した後、ヨウ化アリル (2.8 ml) を -71 ± 1℃ (5分) で加え、生成する混合物を -70℃を下回る温度で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 ml) を滴加することによって反応を停止し、混合物を0℃まで加温し、更に塩化アンモニウム水溶液 (20 ml) を加え、生成する混合物を酢酸エチル (4×100 ml) で抽出した。有機抽出物を合わせて、真空濃縮して黄色油状生成物を

得て、これをトルエン (200 ml) と水 (100 ml) とに分配した。有機相を水 (2×80 ml) と飽和塩水 (80 ml) 洗浄し、乾燥して (Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮し、橙色油状生成物 (15.96 g) を得た。これを、シリカゲル上 (Merck 9385, 700 g, 13×14 cm) フラッシュカラムクロマトグラフィによってヘキサン：酢酸エチル (7：3) を溶離剤として用いて精製し、標記化合物を無色油状生成物 (7.7 g) として得た。TLC [酢酸エチル：ヘキサン (3：7)] R_f 0.2.4。

中間体 11

rel - (2R, 3S) - 3 - 第三ブトキシカルボニルアミノ - 2 - (1R - カルボキシ - ブト - 3 - エニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

水酸化カリウム (45 g) を水 (400 ml) に溶解したものを、中間体 10 (32.17 g) をエタノール (400 ml) に攪拌溶解したものに加えた。生成する混合物を、55℃で窒素下で5時間攪拌した。

エタノールを真空留去し、生成する混合物を希塩酸 (2M, 400 ml) で酸性にしてpH約2とした。混合物を酢酸エチル (3×500 ml) で抽出し、抽出物を合わせて、乾燥し (MgSO₄)、濾過して、真空中で濃縮し、標記化合物を無色フォーム (29 g) として得た。TLC [酢酸エチル：メタノール (3：7)] R_f 0.25~0.09縞状。

中間体 12

rel - (2R, 3S) - 3 - アミノ - 2 - (1R - カルボキシ - ブト - 3 - エニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル塩酸塩

中間体 11 (29 g) を、塩化水素をジオキサンに溶解したもの (4M, 300 ml) に溶解し、混合物を室温で窒素下3時間攪拌した。溶媒を真空留去し、残渣 (25.56 g) をエーテル (2×80 ml) で粉碎し、標記化合物を白色固形生成物 (22.03 g) として得た。融点 158~159℃。

中間体 13

rel - (3a S, 6 R, 6 a R) - 6 - アリル - 5 - オキソ - ヘキサヒドロ -
ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

2 - クロロ - 1 - メチルピリジニウムヨーダイド (3 g) を、中間体 12 (2.73 g) と N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.3 ml) を乾燥ジクロロメタン (1.25 L) に溶解攪拌したものに、室温、窒素下で一度に加えた。1 時間後に、更に N, N - ジイソプロピルエチルアミン (2.6 ml) を加え、攪拌を 4 時間継続した後、混合物を 16 時間放置した。溶液を希塩酸 (0.1 M, 2 × 75 ml) および水 (75 ml) で洗浄し、乾燥して (Na₂SO₄)、濾過し、シリカゲル (5 g) の存在下で真空濃縮した。固形支持体をシリカカラム (Merck 9385) に加え、酢酸エチル : ヘキサン (3 : 1) 混合物で溶出し、黄色固形生成物を得て、これをエーテル (20 ml + 10 ml) で粉碎し、標記化合物を薄クリーム色固形生成物 (1.664 g) として得た。融点 159.5 ~ 160 °C。

中間体 14

rel - (3 R, 3 a R, 6 a S) - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニウム) -
3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン

実施例 1 (1.45 g) を酢酸エチル (200 ml) に溶解したものを、1 気圧および室温で、水酸化パラジウム (2.0 g) と 4 Å 活性化シーブ (3.5 g) 上で水素化した。8 時間後に、触媒をハイフロ上で濾過し、酢酸エチル (10 ml) で洗浄した。濾液を真空濃縮し、エーテル (10 ml) を加えて、真空留去したところ、標記化合物を淡褐色フォーム (985 mg) として得た。TLC (メタノール : 酢酸エチル ; 3 : 7) R_f 0.49 >

中間体 15

ピペリジン-1-イル-酢酸塩酸塩

エチル-1-ピペリジンアセテート (10 g) を、エタノール (40 ml) に溶解した。水酸化ナトリウム (9.34 g) を水 (30 ml) に溶解したものを加え、生成する混合物を室温で18時間攪拌した。TLC SiO₂ (エーテル : トリエチルアミン 100 : 1) は、出発物質が完全に消失し、ベースライン物質の出現を示していた。溶媒を真空留去し、残渣を水 (100 ml) に溶解し、混合物を濃塩酸 (25 ml) を用いて酸性にしてpH 1とした。混合物を蒸発乾固させ、残渣をエタノール (500 ml) で洗浄した。エタノール抽出物を真空蒸発させ、白色固形生成物を得た。これを真空乾燥し、標記化合物を白色固形生成物 (10.2 g) として得た。融点 = 214.2° ~ 214.8°。文献融点 = 215° ~ 216°C。

分析

実測値 C, 44.9 ; H, 7.6 ; N, 7.5%。

C₇H₁₃NO₂ · HCl 0.5 H₂O に対する計算値 :

C, 44.8 ; H, 8.0 ; N, 7.4%。

文献 : A. Dornow & W. Sassenburg, Chem. Ber., 90, 14, 1957

中間体 16

4-ピペリジン-1-イル-酪酸ベンジルエステル

4-ブロモブチルクロリド (6 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、窒素下で0°Cに冷却した。ベンジルアルコール (3.4 ml) およびトリエチルアミン (4.5 ml) をジクロロメタン (35 ml) に溶解したものを、30分間かけて滴加した。混合物を、窒素下で2時間攪拌した。TLC (10 : 1ヘキサン : エーテル) は、ベンジルアルコールが完全に消失し、低極性生成物が形成されたことを示していた。ピペリジン (3.2 ml) を加え、生成する混合物を還

流下にて18時間加熱した。冷却混合物を、2M塩酸(250ml)とエーテル(250ml)とに分配した。水層を分離し、固形炭酸カリウムで塩基性にして $\text{pH} \geq 10$ にし、エーテル(2×250ml)で抽出し、乾燥し(MgSO_4)、濾過して、溶媒を真空留去して、橙色油状生成物を得た。TLC SiO_2 、エーテル:トリエチルアミン(100:1)、 $R_f = 0.34$ 検出, uv, IP A。

中間体17

4-ピペリジン-1-イル-酪酸

パラジウム/活性炭(10%) (700mg)に真空下で無水エタノール(30ml)を加え、生成する懸濁液を水素雰囲気下で10分間攪拌した。

中間体16(3.8g)を無水エタノール(100ml)に溶解したものを加え、生成する混合物を水素雰囲気下で攪拌した。1時間後に、水素360mlが吸収された後、混合物をハイフロで濾過し、濾過ケーキをエタノール(100ml)で洗浄した。合わせた濾液を真空留去し、無色ガム状生成物を得た。アセトン(50ml)で粉碎し、標記化合物を白色結晶性固形生成物(1.7g)として得た。融点=68°~70°C。

中間体18

6-ピペリジン-1-イル-ヘキサン酸ベンジルエステル

6-ブロモヘキサノイルクロリド(6g)を、ジクロロメタン(35ml)に溶解し、窒素下で0°Cに冷却した。ジクロロメタン(25ml)にベンジルアルコール(3.04g)およびトリエチルアミン(4.2ml)を含む混合物を20分間かけて滴加し、生成する混合物を2時間攪拌し、室温に到達させた。ピペリジン(2.8ml)とトリエチルアミン(4.2ml)を加え、生成する混合物を還流下にて18時間加熱した。冷却した混合物を2M塩酸(200ml)に投入し、エーテル(2×200ml)で洗浄した。水相を固形炭酸カリウム(約

10 g) で塩基性にし、エーテル (2 × 200 ml) で抽出し、乾燥し (MgSO₄)、溶媒を真空留去して、淡黄色油状生成物 (4.5 g) を得た。フラッシュクロマトグラフィーによりエーテル：トリエチルアミンで溶出したところ、標記化合物を淡黄色油状生成物 (3.2 g) として得た。TLC SiO₂エーテル：トリエチルアミン (100 : 1) R_f = 0.21, 検出uv, IPA。

中間体 19

6-ピペリジン-1-イル-ヘキサン酸

パラジウム/活性炭 (10%) (800 mg) に真空下で、無水エタノール (30 ml) を加え、生成する懸濁液を水素雰囲気下で10分間攪拌した。中間体18 (3.2 g) を無水エタノール (80 ml) に溶解したものを加え、生成する混合物を水素雰囲気下で1時間攪拌した。混合物をハイフロで濾過し、濾過ケーキをエタノール (100 ml) で洗浄し、濾液を真空留去し、無色ガム状生成物を得た。アセトン (40 ml) で粉碎し、標記化合物を白色固形生成物 (800 mg) として得た。融点 = 74° ~ 76°。

中間体 20

3-ジメチルスルファモイル-ベンゼンスルホニルクロリド

ベンゼン-1, 3-ジスルホニルクロリド (3 g) を、ジクロロメタン (40 ml) に溶解した。ジメチルアミン塩酸塩 (447 mg) を加えた後、トリエチルアミン (1.52 ml) を加え、生成する混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水 (100 ml) と酢酸エチル (100 ml) とに分配し、有機相を分離し、乾燥し (MgSO₄)、溶媒を真空留去して、黄色ガムを得た。フラッシュクロマトグラフィーによりエーテル：ヘキサン (1 : 1) で溶出し、標記化合物を白色固形生成物 (903 mg) として得た。

分析

実測値： C, 34.1 ; H, 3.7 ; N, 4.85%。

C₈H₁₀N₂O₄S₂Cl₁に対する計算値：

C, 33.9 ; H, 3.55 ; N, 4.9%。

中間体 21

rel-(2R, 3S)-3-第三ブトキシカルボニルアミノ-2-(1R-メ
トキシカルボニル-プロピル)-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

リチウムヘキサメチルジシリルアミドをテトラヒドロフラン (1.6 ml) に溶解した 1.0 M 溶液を、中間体 9 (196 mg) を -75°C に冷却した乾燥テトラヒドロフラン (2 ml) と 1,3-ジメチルテトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン (3.6 ml) に溶解攪拌したものに、窒素下で滴加した。混合物を 1 時間攪拌した後、ヨウ化エチル (50 ml) を加えた。攪拌を -75°C で更に 2 時間継続した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 ml) を混合物に加えた。室温まで加温した後、水 (10 ml) を加え、混合物を酢酸エチル (3 × 15 ml) で抽出した。合わせた抽出液を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、溶媒を真空留去し、残渣をシリカ (Merck 9385) 上でフラッシュクロマトグラフィーにより酢酸エチル : n-ヘキサン (3 : 7) を溶離剤として用いて精製し、標記化合物 (117 mg) を無色油状生成物として得た。TLC (3 : 7 酢酸エチル : n-ヘキサン) R_f 0.24。

中間体 22

rel-(2R, 3S)-3-第三ブトキシカルボニルアミノ-2-(1R-カ
ルボキシ-プロピル)-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体 21 から、中間体 11 と同様の方法で調製し、標記化合物を無色フォームとして得た。TLC (4 : 6 酢酸エチル : n-ヘキサン) R_f 0.2。

中間体 2 3

rel - (2R, 3S) - 3 - アミノ - 2 - (1R - カルボニル - プロピル) -
ピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル塩酸塩

中間体 2 2 から、中間体 1 2 と同様の方法で調製し、標記化合物を白色固形生成物として得た。TLC (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 4 : 1 : 1) Rf 0.53。

中間体 2 4

rel - (3aS, 6R, 6aR) - 6 - エチル - 5 - オキソ - ヘキサヒドロ -
ピロロ [3, 2-b] ピロール - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

中間体 2 3 から、中間体 1 3 と同様な方法で調製し、標記化合物を淡黄色固形生成物として得た。TLC (酢酸エチル) Rf 0.4。

中間体 2 5

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 3 - エチル - 1 - (ナフタレン - 2 - スル
ホニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2-b] ピロール - 2 - オン

中間体 4 から、中間体 1 4 と同様な方法で調製し、標記化合物を黄色ガラス状生成物として得た。TLC (1 : 4, メタノール : 酢酸エチル) Rf 0.31。

中間体 2 6

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンスルホニル - 3 - プロピル -
ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2-b] ピロール - 2 - オン

実施例 6 (517 mg) を、酢酸エチル (50 ml) 中で 20% 含水水酸化パラジウム / 炭素 (60 mg) を用いて 4 時間水素化した。触媒を濾去し、濾液を濃縮し、標記化合物を白色固形生成物 (323 mg) として得た。TLC (95 : 5, ジクロロメタン : メタノール) Rf 0.27。

中間体 27

3-モルフィン-4-イル-プロパン-1-スルホニルクロリド塩酸塩

4-モルホリンプロパンスルホン酸 (4.4 g) に、塩化チオニル (10 ml) を加えた後、ジメチルホルムアミド (0.2 ml) を加えた。混合物を、窒素下で5時間還流加熱した。塩化チオニルを真空留去し、残渣をアセトニトリルで粉碎し、濾過して、白色固形生成物を得た。これを80℃で真空乾燥し、標記化合物を白色固形生成物 (2.7 g) として得た。

実測値： C, 31.9 ; H, 5.9 ; N, 5.1。

C₇H₁₄ClNO₃S · HCl に対する計算値：

C, 31.8 ; H, 5.7 ; N, 5.3%。

中間体 28

3-ピペリジン-1-イル-プロパン-1-スルホニルクロリド塩酸塩

塩化チオニル (12 ml) を4-ピペリジンプロパンスルホン酸 (3.2 g) に加え、混合物を還流温度で5時間加熱した。室温で一晩放置した後、揮発成分を真空留去し、白色固形生成物を得て、室温で放置すると2時間で黄/緑色に変化した。この物質は、更に精製することなく粗製のまま使用した。

中間体 29

3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロパン-1-スルホン酸

N-メチルピペリジン (4.68 g) をイソプロパノール (25 ml) に溶解し、冷却を行なって反応の温度を50℃以下に維持しながら1, 3-プロパンスルトン (5.7 g) で処理した。反応混合物を室温で一晩放置した後、エーテルで希釈し、白色固形生成物を濾過した。放置すると、白色固形生成物は、粘稠な反応固形物 (7.1 g) となった。

マススペクトルMH⁺ (実測値) = 223 MH⁺ (計算値) = 223。

中間体303-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-スルホニルクロリド二塩酸塩

中間体29 (1.0 g) を塩化チオニル (20 ml) に懸濁し、ジメチルホルムアミド (0.1 ml) を加えた。混合物を還流温度で6時間加熱した。塩化チオニルを真空留去し、残渣を乾燥アセトニトリルで粉碎し、濾過して、標記化合物を白色固形生成物 (610 mg) として得た。生成物を、更に精製または特性決定することなく使用した。

中間体314-モルホリン-4-イルブタン-1-スルホン酸

モルホリン (3.56 g) をイソプロパノール (25 ml) に溶解し、1,4-ブタンスルトン (5.58 g) で10°Cで処理した。反応混合物を室温まで加温し、3日間攪拌した。形成した白色沈澱を濾過して、乾燥し、標記化合物 (1.64 g) を得た。

マススペクトルMH⁺ (実測値) = 224 MH⁺ (計算値) = 224

中間体324-モルホリン-4-イルブタン-1-スルホニルクロリド塩酸塩

中間体31 (1.02 g) を塩化チオニル (10 ml) に懸濁し、混合物をジメチルホルムアミド (0.1 ml) で処理した。混合物を、還流温度で5時間加熱した。揮発成分を真空留去し、残渣を更に精製することなく使用した。

中間体33rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-(ナフタレン-1-スルホニル)-3-プロピルヘキサヒドロピロロ[3,2-b]ピロール-2-オン

実施例15 (385 g) を、5%パラジウム/炭素 (60 mg) 上で3時間水素化した。追加の触媒 (60 mg) を加えた後、濃塩酸 (2滴) を加え、水素化

を2時間継続した。TLC (酢酸エチル：メタノール；99：1) は、反応が完了していないことを示した。触媒を濾去し、濾液を濃縮して、淡黄色ガム状生成物を得た。これを、得たの(30 ml)と酢酸エチル(25 ml)中で20%水酸化パラジウム(90 mg)を用いて20時間水素化した。触媒を濾去し、濾液を濃縮し、残渣をシリカ上でクロマトグラフィー処理を行ない(酢酸エチルに続いて5%メタノール/酢酸エチルで溶出)、標記化合物を白色フォーム(100 mg)として得た。TLC SiO₂ (酢酸エチル：メタノール) R_f 0.15。

中間体34

rel-(3R, 3aR, 6aS)-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オン

中間体13(0.305 g)をテトラヒドロフラン(15 ml)に溶解したものを、5%パラジウム/炭素(0.235 g)をテトラヒドロフラン(5 ml)に懸濁した予備水素化懸濁液に加え、混合物をH₂雰囲気下で2.25時間攪拌した。溶液をハイフロで濾過した後、真空濃縮し、標記化合物を白色固形生成物(104 mg)として得た。融点97~100℃。

TLC (7：3酢酸エチル：ヘキサン) R_f 0.17 縞状。

中間体35

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-フェニルメタンスルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オン

a-トルエンスルホニルクロリド(0.168 g)を、中間体34(0.099 g)をジクロロメタンに溶解したものに窒素下で加えた。室温で0.5時間攪拌した後、トリエチルアミン(0.164 ml)を加え、生成する混合物を更に18時間攪拌した。水(20 ml)を加え、混合物を酢酸エチル(2×15 ml)で抽出した。合わせた抽出物を1M塩酸(20 ml)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、真空濃縮した。残渣をシリカ(Merck 9385)上で酢酸エチル：ヘキサ

ン (3 : 1) を溶離剤として用いてフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、標記化合物を白色固形生成物 (0.090 g) として得た。TLC (酢酸エチル) Rf 0.45。

中間体 36

5-m-トリル-1H-テトラゾール

アジ化トリブチルスズ (3.6 g) と 3-メチルベンゾニトリル (0.7 g) を、160°C で 2.5 時間加熱した。混合物を冷却して、2 N 水酸化ナトリウム溶液 (80 ml)、水 (30 ml) およびジエチルエーテル (50 ml) に分配した。エーテル層を除き、水層をジエチルエーテル (3 × 30 ml) で洗浄した。水相を濃塩酸で酸性にし、酢酸エチル (3 × 30 ml) で抽出した。乾燥した (MgSO₄) 有機抽出物を真空濃縮し、標記化合物を白色固形生成物 (0.933 g) として得た。融点 150 ~ 150°C。

中間体 37

5-m-トリル-2-トリチル-2H-テトラゾール

中間体 36 (12.7 g)、トリエチルアミン (16.6 ml)、4-ジメチルアミノピリジン (0.25 g) およびトリチルクロリド (22.1 g) を乾燥ジクロロメタン (130 ml) に溶解し、室温、N₂ 下で 48 時間攪拌した。混合物を濾過して、ジクロロメタン (100 ml) で希釈した。溶液を 2 M 水酸化ナトリウム (2 × 150 ml) と飽和硫酸銅溶液 (100 ml) で洗浄した。生成する沈澱を濾去した。濾液を塩水 (100 ml) で洗浄して、乾燥し (MgSO₄)、真空濃縮して、標記化合物を淡褐色固形生成物 (26.0 g) として得た。TLC SiO₂ [Hex/Et₂O (4 : 1)] Rf 0.5。

中間体 38

5-(3-ブロモメチル-フェニル)-2-トリチル-2H-テトラゾール

中間体 37 (2.0 g)、N-ブロモスクシンイミド (1.1 g) およびアゾ

イソブチロニトリル (87 mg) を乾燥四塩化炭素 (25 ml) 中で混合したものを、還流温度で3時間加熱した。混合物を冷却して、ジクロロメタン (100 ml) で希釈して、スクシンイミドを濾去した。有機層を水 (2×100 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、真空濃縮して、標記化合物を灰白色フォーム (2.6 g) として得た。TLC シリカ [Hex/Et₂O (4:1)] Rf 0.44。

中間体39

5-(3-クロロメチルフェニル)-2-トリチル-2H-テトラゾール

中間体38 (7.3 g) と塩化リチウム (9.6 g) を、乾燥ジメチルホルムアミド (300 ml) 中で、室温にて24時間攪拌した。溶液を10%塩化リチウム溶液 (250 ml) 中に投入し、酢酸エチル (300 ml) を加えた。水層を酢酸エチル (2×150 ml) で抽出し、合わせた有機層を乾燥した (MgSO₄)。溶媒を真空留去し、標記化合物を白色固形生成物 (6.6 g) として得た。TLC シリカ [Hex/Et₂O (4:1)] Rf 0.44。

中間体40

5-(3-クロロメチルフェニル)-1H-テトラゾール

中間体39 (6.5 g) を、エタノール (300 ml)、ジクロロメタン (50 ml) と濃塩酸 (7 ml) の混合物中で室温にて4時間攪拌した。生成溶液を真空濃縮し、水 (20 ml) を加えた。混合物を、エーテル (200 ml) と2N炭酸ナトリウム溶液とに分配した。水層をエーテル (2×250 ml) で洗浄し、濃塩酸で酸性にした後、酢酸エチル (3×200 ml) で抽出した。合わせた抽出物を乾燥し (MgSO₄)、溶媒を真空留去して、標記化合物を桃色固形生成物 (2.1 g) として得た。融点152~154.5℃。

中間体 4 1

チオ硫酸ナトリウム=S-[3-(1H-テトラゾール-5-イル)-ベンジル] エステルナトリウム塩

チオ硫酸ナトリウム (1.3 g) を水 (10 ml) に溶解したものを、中間体 4 0 (1.1 g) をメタノール (5 ml) とエタノール (4 ml) に溶解したものに加えた。懸濁液を、還流温度で 20 時間加熱した。冷却した溶液を真空濃縮し、残渣をエーテル/酢酸エチル (約 3 : 1) で粉碎し、標記化合物を白色固形生成物 (1.3 g) として得た。融点 > 250 °C。

中間体 4 2

[3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-メタンスルホニルクロリド

中間体 4 1 (1.3 g) を氷/水 (20 ml) /酢酸 (4 ml) に懸濁したものを、10 °C 以下に冷却した。塩素を、攪拌混合物中に温度を 10 °C 以下に保ちながら、40 分間かけて速やかに通過させた。酢酸エチル (200 ml) と水 (200 ml) を加えた。水層を酢酸エチル (2 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機層を、5%メタ重亜硫酸ナトリウム溶液 (2 × 100 ml) で洗浄して、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を真空留去し、標記化合物を白色固形生成物 (0.6 g) として得た。

マススペクトル: MNH₄⁺ (計算値) 276 MNH₄⁺ (実測値) 276。

中間体 4 3

ベンゾ [b] チオフェン-3-スルホン酸カリウム塩

濃硫酸 (0.43 ml) を、ベンゾチオフェン (1 g) を無水酢酸 (0.93 ml) に攪拌混合して冷却したものに加えて、褐色の粘稠な油状生成物を得て、これを窒素下で 50 分間攪拌した。次いで、混合物を氷で希釈して 20 ml とし、エーテル (2 × 10 ml) で抽出し、水相を 5 ml まで真空濃縮した。次に、こ

れを塩化カリウム (2 g) の熱飽和溶液で処理し、冷却して、濾過し、標記化合物を淡褐色固形生成物 (3.935 g) として得た。

^1H NMR (δ DMSO) 7.34~7.42 (2H, m), 7.78 (1H, s), 7.95 (1H, dd), 8.19 (1H, dd)。

中間体 4 4

ベンゾ [b] チオフェン-3-スルホニルクロリド

中間体 4 3 (1 g) を微細に粉末化して、粉末状の五塩化リン (1.2 g) と混合し、混合物を 2 4 時間攪拌した。半固形反応混合物が生成した。これを氷で希釈して、エーテル (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を塩水 (50 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、溶媒を真空留去し、黄色固形生成物を得た。これを、フラッシュシリカ上で 3 7 % 酢酸エチル/ヘキサンで溶出してクロマトグラフィー処理を行ない、標記化合物¹を黄色固形生成物 (0.341 g) として得た。

TLC SiO_2 (1 : 1) ヘキサン : エーテル $R_f = 0.44$ 、検出 KMnO_4 。
文献 1 : N.B. Champman, C.G. Hughes, R.M. Scrowston, J. Chem. Soc. C, 243 1, 1970。

中間体 4 5

ベンゾ [b] チオフェン-2-スルフィン酸リチウム塩

n-ブチルリチウム (1.6 M ヘキサン溶液 ; 9.3 ml) とエーテル (5 ml) の混合物を、0 °C でベンゾチオフェン (2 g) をエーテル (25 ml) に溶解攪拌したものに滴加し、生成する混合物を 0 °C で窒素下で 1 時間攪拌した。この溶液を、二酸化硫黄 (50 ml) を -60 °C に冷却したエーテル (100 ml) に溶解し激しく攪拌したものに、窒素下でカニューレを通して徐々に加えた。ほとんど同時に、白色沈澱が分離し始めた。添加を 5 分後に完了し、反応混合物を約 1 時間かけて室温まで加温した。溶媒を真空留去し、残渣をエーテルで洗浄

して、標記化合物¹を黄色固形生成物 (2.566 g) として得た。

¹H NMR (δ DMSO) 7.26~7.38 (3H, m), 7.79 (1H, dd), 7.90 (1H, dd)。

文献1 : T. Hamada, O. Yonemitsu, Synthesis, 852, 1986 (一般的方法)。

中間体46

ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルクロリド

微細に粉末化した中間体45 (3.04 g) を無水n-ヘキサン (75 ml) に懸濁させて攪拌したものに、塩化スルフリル (1.2 ml) を無水n-ヘキサン (35 ml) に溶解したものを、0℃で少しずつ1分間かけて加えた。添加中に、リチウムアリアルスルフィネートは溶解せず、次に白色沈澱が形成した。10分後、氷冷エーテルを加えて、混合物を濾過した。残渣を冷エーテル (5 ml) で洗浄し、濾液を真空濃縮して、標記化合物を淡黄色固形生成物 (2.462 g) として得た。

分析

実測値 : C, 40.7 ; H, 2.0。

C₈H₅S₂O₂Cl に対する計算値 :

C, 41.3 ; H, 2.2。

TLC SiO₂ (1:1) = 0.35、検出KMnO₄。

中間体47

rel-(2R, 3S)-2-(1R-カルボキシブト-3-エニル)-3-(キノリン-8-スルホニルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体12 (0.185 g)、8-キノリルスルホニルクロリド (0.173 g)、トリエチルアミン (0.46 ml) およびジクロロメタン (10 ml) を、5℃で窒素下で2時間混合した。次いで、溶媒を真空留去し、残渣を1M塩酸と

酢酸エチルとに分配した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、乾燥した (MgSO_4)。溶媒を真空留去し、標記化合物を無色フォーム (0.219 g) として得た。

TLC (1:1ヘキサン:酢酸エチル) Rf 0.23 (縞状)。

中間体48

rel-2R-(3S-第三ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-2R-イル)-ペンタン酸メチルエステル

中間体9 (6.274 g)、10%パラジウム/炭素 (0.250 g) および酢酸エチルを、24時間水素化した。触媒をハイフロ上で濾別して、濾液を真空濃縮し、標記化合物 (3.975 g) を白色固形生成物として得た。

TLC (酢酸エチル) Rf 0.12。

分析

実測値: C, 60.04; H, 9.36; N, 9.78%。

$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ に対する計算値:

C, 59.98; H, 9.39; N, 9.33%。

中間体49

rel-2R-(3S-第三ブトキシカルボニルアミノ-1-メタンスルホニル-ピロリジン-2R-イル)-ペンタン酸メチルエステル

中間体48 (1.670 g)、塩化メタンスルホニル (0.43 ml)、トリエチルアミン (0.85 ml) およびジクロロメタン (25 ml) を、5°Cで窒素下で30分間混合した。次に、溶媒を真空留去し、残渣を水と酢酸エチルとに分配した。有機層を分離して、塩水で洗浄し、乾燥した (MgSO_4)。溶媒を真空留去し、標記化合物を白色固形生成物 (1.941 g) として得た。

TLC (酢酸エチル) Rf 0.58。

マススペクトル MH^+ (実測値) 379 MH^+ (計算値) 379。

中間体50

rel-2R-(3S-アミノ-1-メタンスルホニル-ピロリジン-2R-イル)-ペンタン酸メチルエステル

中間体49 (1.872 g) と4M塩化水素/ジオキサンを、窒素下で5時間攪拌した。次に、溶媒を真空留去し、残渣をエーテルと水とに分配した。水相を分離し、エーテル (3×25 ml) で洗浄した後、8%炭酸水素ナトリウムで塩基性にした。次に、この溶液を真空濃縮し、残渣を酢酸エチル (6×50 ml) で抽出した。合わせた抽出物を真空濃縮し、標記化合物を白色固形生成物 (1.16 g) として得た。

TLC (酢酸エチル) Rf 0.22 (縞状)。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 279 MH⁺ (計算値) 279。

中間体51

rel-2R-[3S-(イソキノリン-5-スルホニルアミノ)-1-メタンスルホニル-ピロリジン-2R-イル]-ペンタン酸メチルエステル

中間体50 (0.100 g)、5-イソキノリンスルホニルクロリド塩酸塩 (0.095 g)、ピリジン (0.29 ml) およびジクロロメタン (10 ml) を2日間混合した。揮発成分を真空留去した。残渣を1M塩酸 (3 ml) に溶解し (抽出物A)、酢酸エチル (3×25 ml) で抽出した。これらを合わせて、溶媒を真空留去した。残渣を水 (5 ml) に溶解し、8%炭酸水素ナトリウム溶液でpH5にした。酢酸エチル (3×5 ml) で抽出し、抽出物を合わせて、乾燥し (MgSO₄)、溶媒を真空留去し、標記化合物を白色固形生成物 (0.062 g) として得た。

抽出物Aを真空濃縮し、残渣を水 (5 ml) に溶解した。これを、8%炭酸水素ナトリウム溶液でpH5にし、酢酸エチル (2×10 ml) で抽出した。合わせた抽出物を乾燥し (MgSO₄)、溶媒を真空留去し、更に生成物 (0.03

4 g) を得た。水層を 8% 炭酸水素ナトリウム溶液で塩基性にして pH 8 とした後、真空濃縮して、白色固形生成物を得た。これを酢酸エチル (3 × 10 ml) で抽出した。合わせた抽出物を真空濃縮し、出発物質 (0.024 g) を得た。標記化合物のデータ: TLC (酢酸エチル) R_f 0.19。

A. Morikawa, T. Sone, T. Asano, J. Med. Chem., 1989, 32, 42。

中間体 5 2

rel-2R-[3S-(イソキノリン-5-スルホニルアミノ)-1-メタン
スルホニル-ピロリジン-2R-イル]-ペンタン酸

中間体 5 1 から、中間体 5 4 と同様の方法で調製し、標記化合物を得た。

マスペクトル MH⁺ (実測値) 456 MH⁺ (計算値) 456。

中間体 5 3

rel-2R-[1-メタンスルホニル-3S-(キノリン-8-スルホニルア
ミノ)-ピロリジン-2R-イル]-ペンタン酸メチルエステル

中間体 5 0 (0.100 g)、8-キノリンスルホニルクロリド (0.082 g)、ピリジン (0.29 ml) およびジクロロメタン (20 ml) を、一緒に 24 時間混合した。次に、揮発成分を真空留去し、残渣を酢酸エチルと 1 M 塩酸とに分配した。酸性層を分離し、酢酸エチル (20 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水 (10 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、真空留去し、標記化合物を白色フォーム (0.094 g) として得た。

中間体 5 1 に準じて水性の酸性抽出物を更に処理したところ、未反応の出発物質 (0.034 g) を得た。標記化合物: TCL (酢酸エチル) R_f 0.48。

中間体 5 4

rel-2R-[1-メタンスルホニル-3S-(キノリン-8-スルホニルア
ミノ)-ピロリジン-2R-イル]-ペンタン酸

中間体 5 3 (0.090 g)、水酸化カリウム (0.110 g)、水 (3.5

m l) および得たの (5 m l) を、80°Cで11時間加温した。8%炭酸水素ナトリウム溶液でpH7まで中和した後、混合物を真空濃縮し、トルエン(20 m l)と共沸した。残渣をアセトン(3×20 m l)で洗浄し、次にこの残渣を、更に精製することなく次の反応に用いた。

マススペクトルMH⁺(実測値)456 MH⁺(計算値)456。

中間体55

4-アミノ-2S-第三ブトキシカルボニルアミノ-酪酸

N^α-tBOC-(L)-グルタミン(5.0 g)を、フェニルヨードシルピス(トリフルオロアセテート)[PIFA](11.64 g)を50%アセトニトリル水溶液(150 m l)に室温で溶解したものに一度に加え、溶液を15分間攪拌した。次いで、ピリジン(2.71 m l)を加え、溶液を64時間エージングした。次に、溶液を、真空で蒸発乾固し、残渣の褐色油状生成物を水(50 m l)に溶解し、エーテル(2×75 m l)で洗浄し、水層を再度真空で蒸発乾固し、標記化合物を褐色油状生成物(11.46 g)として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.40 (s, 9H), 2.10~1.80 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 4.05 (m, 1H)。

中間体56

4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2S-第三ブトキシカルボニルアミノ-酪酸

中間体55(11.4 g)(粗製)を50%ジオキサン水溶液(120 m l)に溶解したものを0°~10°C(氷浴)に冷却し、pHを重炭酸ナトリウムで8.8に調整した。N-(ベンジルオキシカルボニルオキシ)スクシンイミド(5.57 g)をジオキサン(20 m l)に溶解したものを一度に加え、pHを8.8に再調整し、混合物を室温で18時間攪拌した。次に、混合物を濾過し、濾液をジエチルエーテル(2×100 m l)で洗浄し、水層を2N HClで2まで酸

性にして、酢酸エチル (3 × 150 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、真空で蒸発乾固し、標記化合物を褐色油状生成物 (7.35 g) として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.39 (s, 9H), 1.70 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.35 (s, 5H)。

中間体 57

(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1S-ヒドロキシメチル-プロピル)-カルバミン酸第三ブチルエステル

N-メチルモルホリン (2.5 ml) を、調製 2b (7.15 g) の粗製の N^α-BOC-N^ε-Z-(L)-ジアミノ酪酸を乾燥 THF (70 ml) に溶解攪拌したものに、窒素下で -15° ~ -10°C で 5 分間かけて滴加した。次に、エチルクロロホルメート (2.2 ml) を、温度を -10°C 以下に保持しながら滴加し、混合物を -16°C に冷却し、15 分間攪拌した。新たに調製した水素化ホウ素ナトリウム (2.31 g) を水 (20 ml) に溶解したものを、温度を -10°C 以下に保持しながら 30 分間で加え、混合物を -16°C で 5 分間エージングした。次いで、混合物を水 (400 ml) に投入し、15 分間激しく攪拌した後、酢酸エチル (5 × 50 ml) で抽出した。次に、合わせた有機抽出物を 1N HCl (100 ml)、水 (100 ml)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100 ml)、および塩水 (100 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、真空で蒸発乾固した。残渣の透明な油状生成物を、シリカ上でクロマトグラフィーによって更に精製した。ニートなジクロロメタンとジクロロメタン/メタノール (19/1) で溶出し、標記化合物を半結晶性油状生成物として得て、これをシクロヘキサン/ジエチルエーテル (10/1) で粉碎したところ、標記化合物を白色固形生成物 (3.31 g, N^α-BOC-(L)-グルタミンから 48%) とし

て得た。融点78~79°C; $[\alpha]_D^{26} - 37.05^\circ$ (c 1, MeOH) s。

中間体58

6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4S-第三ブトキシカルボニルアミノ-ヘキサ-2E-エン酸エチルエステル

塩化オキサリル (0.74 ml) を、DMSO (0.63 ml) を無水DCM (19 ml) に溶解攪拌したものに、窒素下、-70°Cで5分間で滴加し、溶液を15分間攪拌した。次に、調製2cのアルコール (1.10 g) をDCM (10 ml) に溶解したものを15分かけて加え、溶液を約-50°Cに加温しながら更に15分間攪拌した。次いで、トリエチルアミン (4.35 ml) を10分間で加え、冷却を調整して、混合物を約-30°Cとした。次に、(カルベトキシメチレン)トリフェニルホスホラン (1.70 g) を一度に加えた後、混合物を室温まで1時間かけて加温した後、ジエチルエーテル (35 ml) と飽和塩水 (35 ml) とに分配した。水相を更にジエチルエーテル (2×10 ml) で抽出し、合わせた有機相を乾燥し (MgSO₄)、真空で蒸発乾固した。残渣の黄色油状生成物を、シリカ上でクロマトグラフィーによって更に精製した。シクロヘキサン/酢酸エチル (3:2) で溶出し、標記化合物を透明フォーム (611 mg, 46.2%) として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.25 (t, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.65 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 4.15 (q, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.90 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.40 (s, 5H)。

中間体59

(2R, 3S)-3-第三ブトキシカルボニルアミノ-2-エトキシカルボニルメチル-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

テトラメチルエチレンジアミン (0.23 ml) とリチウムビス (トリメチル

シリルアミド) (1.0 Mヘキサン溶液, 1.56 ml) を、調製2eのエステル (2.53 g) を無水トルエン (35 ml) に溶解したものに窒素下で滴加し、溶液を室温で1時間攪拌した。次いで、溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (65 ml) と酢酸エチル (65 ml) とに分配した。水相を酢酸エチル (2×10 ml) で更に抽出し、合わせた有機相を飽和塩水 (30 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、真空で蒸発乾固した。残渣の黄色油状生成物を、シリカゲル上でクロマトグラフィーによって更に精製した。シクロヘキサン/酢酸エチル (3:2) で溶出し、標記化合物を透明フォーム (1.85 g, 73.1%) として得た。[α]_D²³ -30° (c 1.1, MeOH) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.15 (t, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.70 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.60~2.40 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.85 (d, 2H), 4.00 (q, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.35 (s, 5H)。

中間体60

4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2R-第三ブトキシカルボニルアミノ-酪酸

ベンジルアルコール (4.0 ml) を、N^α-tBOC-(D)-グルタミン (510 mg)、フェニルヨードシルビス (トリフルオロアセテート) (902 mg) およびトリエチルアミン (0.56 ml) をDMF (7 ml) に溶解攪拌したものに加え、溶液を40~50°Cで窒素下で2時間攪拌した。次いで、溶液を冷却し、酢酸エチル (100 ml) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (3×100 ml) で抽出した。合わせた水性抽出物を酢酸エチル (50 ml) で洗浄し、濃HClでpH2まで酸性にし、溶液を酢酸エチル (3×100 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水 (50 ml) で洗浄して、乾燥し (MgSO₄)、真空で蒸発乾固し、残渣の淡黄色シロップ状生成物を、シリカ

ゲル上でクロマトグラフィーによって更に精製した。ジクロロメタン/メタノール (9/1) で溶出し、標記の酸を白色フォーム (626 mg, 86%) として得た。[α]_D²⁵ +5.1° (c 1.2, MeOH) ;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.38 (s, 9H), 1.65 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 6.33 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.34 (s, 5H)。

中間体 6 1

(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1R-ヒドロキシメチル-プロピル)-カルバミン酸第三ブチルエステル

N-メチルモルホリン (6.0 ml) を、調製 3 a の粗製の N^{α-t}BOC-N^ε-Z-(D)-ジアミノ酪酸を THF (160 ml) に溶解攪拌したものに、窒素下で -15° ~ -10°C で 5 分間で滴加した。次に、エチルクロロホルメート (5.26 ml) を、温度を -10°C 以下に維持しながら滴加し、混合物を -16°C に冷却し、15 分間攪拌した。次いで、新たに調製した水素化ホウ素ナトリウム (6.24 g) の水 (50 ml) 溶液を、温度を -10°C 以下に維持しながら 30 分間かけて加え、混合物を -16°C で 5 分間エージングした。次に、混合物を水 (250 ml) に投入し、15 分間激しく攪拌した後、酢酸エチル (2 × 450 ml) で抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、1 N HCl (2 × 100 ml)、水 (100 ml)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 × 100 ml)、および塩水 (100 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、真空で蒸発乾固した。残渣の透明油状生成物を、シリカゲル上でクロマトグラフィーによって更に精製した。ニートのジクロロメタンおよびジクロロメタン/メタノール (19/1) で溶出し、標記化合物を半結晶性油状生成物として得て、これをシクロヘキサン/ジエチルエーテル (10/1) で粉碎し、標記化合物を白色固形

生成物 (11.5 g, 61.6%) として得た。

$[\alpha]_D^{25} + 52.2^\circ$ (c 0.94, CHCl_3)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.40 (s, 9H), 3.00 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 4.60 (t, 1H), 5.00 (s, 2H), 6.50 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.38 (m, 5H), 12.50 (m, 1H)。

中間体 6 2

6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4R-第三ブトキシカルボニルアミノ-ヘキサ-2E-エン酸エチルエステル

塩化オキサリル (6.26 ml) を、DMSO (6.08 mL) を無水DCM (105 ml) に溶解攪拌したものに、窒素下で -70°C で5分間かけて滴加し、溶液を15分間攪拌した。次に、調製3b(i)のアルコール (11.14 g) をDCM (100 ml) 溶解したものを15分間かけて加え、溶液を約 -50°C まで加温しながら更に15分間攪拌した。次に、トリエチルアミン (44.9 ml) を10分間かけて加え、冷却を調整して混合物を約 -30°C とした。次いで、

(カルベトキシメチレン) トリフェニルホスホラン (17.2 g) を一度に加えた後、混合物を1時間かけて室温まで加温した後、ジエチルエーテル (600 mg) と飽和塩水 (200 ml) とに分配した。水相を更にジエチルエーテル (2×600 ml) で抽出し、合わせた有機相を乾燥し (MgSO_4)、真空で蒸発乾固した。残渣の黄色油状生成物を、シリカゲル上でクロマトグラフィーによって更に精製した。シクロヘキサン/酢酸エチル (3:2) で溶出し、標記化合物を透明フォーム (10.8 g, 80.1%) として得た。 $[\alpha]_D^{25} + 25.7^\circ$ (c 0.74, CHCl_3)。

中間体 6 3

(2S, 3R) - 3 - 第三ブトキシカルボニルアミノ - 2 - エトキシカルボニル メチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

テトラメチルエチレンジアミン (0.99 ml) とリチウムビス (トリメチルシリルアミド) (1.0 Mヘキサン溶液, 6.56 ml) を、調製 3 b(ii) のエステル (10.67 g) を無水トルエン (94 ml) に溶解したものに窒素下で滴加し、溶液を室温で1時間攪拌した。次いで、溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 ml) と酢酸エチル (500 ml) とに分配した。水相を酢酸エチル (2×500 ml) で更に抽出し、合わせた有機相を飽和塩水 (2×200 ml) で洗浄して、乾燥し (MgSO₄)、真空で蒸発乾固した。残渣の黄色油状生成物を、シリカゲル上でクロマトグラフィーによって更に精製した。シクロヘキサン/酢酸エチル (3:2) で溶出し、標記化合物を透明油状生成物 (6.01 g, 56.3%) として得た。

中間体 6 4

(2R, 3S) - 3 - 第三ブトキシカルボニルアミノ - 2 - (1R - エトキシカル ボニル - ブト - 3 - エニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

リチウムヘキサメチルジシリルアミド (1.0 M, テトラヒドロフラン, 1.92 ml) を、中間体 5 9 (245 mg) を乾燥テトラヒドロフラン (2.5 ml) と1, 3 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 - (H) - ピリミジノン (4.3 ml) に溶解攪拌したものに窒素下で -70°C で滴加した。1時間攪拌した後、内部温度を -68°C 以下に保持しながらヨウ化アリル (69 μl) を加え、攪拌を更に2時間継続した。飽和塩化アンモニウム (1 ml) を加え、混合物を室温まで加温した。水 (5 ml) とエーテル (5 ml) を混合物に加え、水相を分離して、酢酸エチル (2×5 ml) で抽出し、合わせた有機抽出物を塩水 (5 ml) で洗浄した。溶媒を有機相から真空留去し、黄色油状生成物

を得て、これをMerck 9385シリカを用い、酢酸エチル/n-ヘキサン (3 : 2) で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。必要な画分を合わせて、溶媒を真空留去し、標記化合物を無色油状生成物 (171 mg) として得た。TLC SiO₂, 酢酸エチル : n-ヘキサン (3 : 7) R_f = 0.27。

中間体65

(2R, 3S) 3-第三ブトカルボニルアミノ-2-(1R-カルボキシブト-3-エニル)-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

水酸化カリウム (198 mg) を水 (5 ml) に溶解したものを、中間体64 (165 mg) をエタノール (5 ml) に溶解して攪拌したものに加えた。混合物を55℃で6時間加熱した後、室温まで冷却した。エタノールを混合物から真空留去した後、残りの溶液に2M塩酸を加えてpHを1に調整した。沈澱を酢酸エチル (3×10 ml) で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、溶媒を真空留去し、標記化合物を淡黄色フォーム (166 mg) として得た。

TLC SiO₂, エーテル, R_f = 0.38。

中間体66

(2R, 3S) 3-アミノ-2-(1R-カルボキシブト-3-エニル)-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル塩酸塩

中間体65 (163 mg) を、塩化水素ジオキサン (4.0 M, 10 ml) に溶解したものを、22℃で4時間攪拌した。溶媒を真空留去し、標記化合物を淡黄色固形生成物 (136 mg) として得た。

TLC SiO₂, n-ブタノール, 酢酸, 水 (4 : 1 : 1), R_f = 0.51。
円偏光二色性 (MeCN, 1.04 × 10⁻⁴) λ = 218.4 nm, δξ = +0.77。

中間体 67

rel - (3a S, 6 R, 6 a R) - 6 - アリル - 5 - オキソ - ヘキサヒドロ -
ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

2 - クロロ - 1 - メチルピリジニウムヨウダイド (125 mg) を、中間体 66 (116 mg) とジイソプロピルエチルアミン (57 ml) を乾燥ジクロロメタン (50 ml) に溶解して攪拌したものに窒素下で一度で加えた。20 分後、ジイソプロピルエチルアミン (114 ml) を更に加え、攪拌を 14 時間継続した。溶媒を真空で留去した後、残渣をシリカ上で (Merck 9385) を用い、酢酸エチルで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。必要な画分を合わせて、溶媒を留去し、標記化合物を無色油状生成物として得て、n - ヘキサン中で容器の壁を擦ると結晶化した (34 mg)。

TLC (SiO₂, 酢酸エチル) R_f = 0.42。

キラル HPLC Sumichiral OA4100 カラム, 15% EtOH / ヘプタン
流速 = 1.0 ml / 分、uv 220 nm、保持時間 = 10 分。

中間体 67 および 68

中間体 13 (500 mg) のラセミ体試料を、キラル HPLC によってその鏡像異性体に分離した。

(Sumichiral OA4100 カラム、溶離剤系：10% エタノール / ヘプタン、流速 = 2.0 ml / 分) 下記のものが得られた。

鏡像異性体 1 (中間体 68)

(3a R, 6 S, 6 a S) - 6 - アリル - 5 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ
[3, 2 - b] ピロール - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (121 mg)。
キラル HPLC (Sumichiral OA4100 カラム、溶離剤系：15% エタノール / ヘ
プタン、流速 1.0 ml / 分)。保持時間 = 8.6 分、> 99% ee。

鏡像異性体 2 (中間体 67)

(3 a S, 6 R, 6 a R) - 6 - アリル - 5 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ
[3, 2 - b] ピロール - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (136 mg)。
キラル HPLC (鏡像異性体 1 についてと同じ系)。保持時間 = 10.0 分, 8
4% ee。

中間体 68 (別途合成)

(3 a R, 6 S, 6 a S) - 6 - アリル - 5 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ
[3, 2 - b] ピロール - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

塩化第三ブチルマグネシウムをテトラヒドロフランに溶解したもの (1.0 M,
96 ml) を、中間体 106 (10.8 g) を乾燥テトラヒドロフラン (24 ml
1) に溶解して低温 (-5°C) で攪拌したものに、窒素下で滴加した。添加を終
了したならば、混合物を -10°C で 2 時間攪拌した後、内部温度を 0°C 以下に保
持しながら希塩酸 (2 M, 70 ml) を滴加して反応を停止した。酢酸エチル
(70 ml) を加えて、層を分離した。水層を酢酸エチルで再抽出し、合わせた
有機溶液を飽和塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、真空濃縮して、橙色油状
生成物を得た。これを、シリカゲル上でクロマトグラフィーによってジクロロメ
タン : メタノール (49 : 1) を溶離剤として用いて精製した。適当な画分を濃
縮し、黄色油状生成物を得て、これを放置したところ徐々に結晶化した。生成す
る固形生成物をエーテルで粉碎し、標記化合物 (7.1 g) を白色固形生成物と
して得た。TLC (ジクロロメタン : メタノール ; 49 : 1) R_f = 0.4。

中間体 69

(3 S, 3 a S, 6 a R) - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - 3 - プロピ
ル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン

実施例 53 から、中間体 14 と同様な方法で調製し、標記化合物を白色フォー
ムとして得た。

キラルHPLC (Chiracel OD-Hカラム、溶離剤系 プロパン-2-オール：トリエチルアミン：ヘプタン；5：1：94、流速=1ml/分)。保持時間=23.1分、>98% ee。

中間体70

(3R, 3aR, 6aS)-1-(ナフタレン-2-スルホニル)-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,2-b]ピロール-2-オン

実施例55から、中間体14と同様な方法で調製し、標記化合物を白色フォームとして得た。

キラルHPLC (Chiracel OD-Hカラム、溶離剤系 プロパン-2-オール：トリエチルアミン：ヘプタン；5：1：94、流速=1ml/分)。保持時間=24.5分、83% ee。

中間体71

1-{3-[(ベンジルオキシ-カルボニル)-アミノ]-1-ヒドロキシメチル-プロピル}-カルバミン酸第三ブチルエステル

化合物N α -BOC, N γ -CBZ-2, 4-ジアミノ酪酸 (3.198 g) をテトラヒドロフラン (44 ml, 乾燥) に溶解したものを窒素下で-10℃に冷却し、4-メチルモルホリン (1.0 ml) を加え、続いてエチルクロロホルメート (0.868 ml) を加えた。8分間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム (1.03 g) を一度に加えた後、メタノール (88 ml) を0℃で11分間かけて加えた。混合物を約0℃で更に11分間攪拌した後、1M塩酸 (18 ml) を加えた。混合物を減圧留去し、水性残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離して、1M塩酸、水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、および水で洗浄した後、乾燥し (硫酸マグネシウム)、減圧留去し、残渣の幾らか (2.87 gの1.8 g) をクロマトグラフィー (Merck 7734) によりシクロヘキサン：酢酸エチル (3：2) を溶離剤として用いて精製し、標記化合物 (1.6 g) を得た。TL

C (1 : 1シクロヘキサン : 酢酸エチル) R f 0. 23 ; i r (CHBr₃) 3432, 1704 cm⁻¹。

中間体 7 2

6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-第三ブトキシカルボニルアミノ-ヘキサ-2 E-エン酸エチルエステル

ジメチルスルホキシド (6. 82 ml) をジクロロメタン (135 ml) に溶解したものを、N₂下で攪拌し、-72℃まで冷却した (ドライアイス/アセトン)。塩化オキサリル (7. 4 ml) を (温度を-60~65℃の範囲に保持) 10分かけて滴加し、反応を15分間攪拌した。アルコールである中間体 7 1 (12. 6 g) を乾燥ジクロロメタン (135 ml) に溶解したものを (温度を-60~63℃の範囲に保持) 20分かけて滴加し、反応混合物を20分間攪拌し、その間に温度は-52℃まで上昇した。トリエチルアミン (53. 7 ml) を10分かけて滴加した後、ウィッティッヒ試薬 (19. 3 g) を直ちに添加した。冷却槽を取り外し、内部温度を17℃まで上昇させた。反応混合物を、エーテル (400 ml) と塩水 (400 ml) に投入した。有機相を分離し、水相をエーテル (2×100 ml) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (MgSO₄)、減圧留去し、黄褐色油状生成物 (36. 22 g) を得た。これを、フラッシュカラムクロマトグラフィー (Merck 9385シリカ、40%酢酸エチル/シクロヘキサンで溶出) によって精製し、生成物 (15. 71 g) を油状生成物として得た。¹H NMR (CDCl₃) : 7. 40~7. 30 (5H, m), 6. 86 (1H, dd), 5. 93 (1H, dd), 5. 42~5. 28 (1H, br), 5. 12 (2H, ABq), 4. 72~4. 60 (1H, m), 4. 50~4. 32 (1H, m), 4. 19 (2H, q), 3. 60~3. 30 (1H, m), 3. 15~2. 98 (1H, m), 2. 00~1. 80 (1H, m), 1. 65~1. 50 (1H, m), 1. 45 (9H, s) および1. 28 (3H, t)。

Rf 0.45 (2 : 3 酢酸エチル/シクロヘキサン)。

中間体 73

rel - (2R, 3S) - 3 - 第三ブトキシカルボニルアミノ - 2 - エトキシカルボニルメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

中間体 72 (12.2 g) を、乾燥トルエン (175 ml) に攪拌しながら窒素下で懸濁させた。テトラメチルエチレンジアミン (1.1 ml) を加えた後、リチウムビス - (トリメチルシリル) アミド (1.0 M ヘキサン溶液, 7.6 ml) を加えた。添加を終了すると、溶液が形成された。反応混合物を 15 分間攪拌した後、酢酸エチル (300 ml) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (300 ml) に投入した。有機相を分離して、水相を酢酸エチル (2 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水 (150 ml) で洗浄し、水相を酢酸エチル (2 × 25 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、減圧留去し、黄褐色油状生成物 (36.22 g) を得て、これを、シリカゲルの栓を介して酢酸エチル/シクロヘキサン (2/3) を溶離剤として用いて濾過し、標記化合物 (10.74 g) を含む粗製混合物を油状生成物として得た。この油状生成物を、シリカゲル上でフラッシュカラムクロマトグラフィーによって更に精製した。酢酸エチル/シクロヘキサン (2/3) で溶出し、標記化合物を固形生成物 (8.49 g, 69.7%) として得た。標記化合物の少量の試料をエーテルから結晶させ、白色固形生成物を得た。¹H NMR (CDCl₃) : 7.40 ~ 7.30 (5H, m), 5.12 (2H, s), 4.72 ~ 4.53 (1H, m), 4.20 ~ 3.95 (4H, m), 3.65 ~ 3.40 (2H, m), 2.95 ~ 2.65 (1H, m), 2.60 ~ 2.40 (1H, m), 2.25 ~ 2.10 (1H, m), 1.92 ~ 1.75 (1H, m), 1.40 (9H, s) および 1.30 ~ 1.15 (3H, m)。

Rf 0.8 (1 : 1 酢酸エチル/シクロヘキサン)。

中間体74rel-(2R, 3S)-3-アミノ-2-エトキシカルボニルメチル-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体73 (30.0 g) を1:1 TFA/DCM (300 ml) に溶解し、室温で窒素下で2.5時間攪拌した。溶液を真空で蒸発乾固し、DCM (500 ml) に溶解し、飽和重炭酸カリウム水溶液 (3×250 ml) で洗浄した。合わせた水相をDCM (300 ml) で抽出し、有機相を乾燥し (MgSO₄)、真空で蒸発乾固し、黄褐色油状生成物 (20.9 g, 92%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) : 7.50~7.30 (5H, m), 5.10 (2H, s), 4.15~4.00 (2H, m), 3.75 (1H, bs), 3.62~3.45 (1H, m), 3.45~3.30 (1H, m), 3.30 (1H, m), 2.70~2.40 (2H, m), 2.10~2.19 (1H, m), 1.68~1.52 (1H, m), 1.28~1.12 (3H, m);

分析 (C₁₆H₂₂N₂O₄ · 0.15 H₂O に対する計算値: C, 62.12; H, 7.00; N, 9.10。実測値: C, 62.18; H, 7.27; N, 9.06)。

中間体75(2S, 3R)-3-アミノ-2-エトキシカルボニルメチル-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (-) 酒石酸塩

(-) -ジ-*p*-トルオイル- (L) -酒石酸一水和物 [(-) -DPTTA] (26.4 g, 65.3ミリモル) を、中間体74 (20.0 g, 65.3ミリモル) をエタノール (930 ml) に溶解したものに加えた。溶液を5℃で18時間エージングし、白色固形生成物を回収して、冷エタノールで洗浄して、白色結晶生成物 (21.6 g) を得た。固形生成物を熱エタノール (250 ml) から再結晶し、塩を白色固形生成物 (7.2 g) として得た:

[α]_D^{23.5} -85.9° (c 1.06, MeOH); 融点 174~175℃;

クロマトグラフィー Chiralpak AD Col 287; 10%IPA/ヘプタン (+0.1%TEA); 1ml/分; 254nm; >97%ee;

中間体76

(2R, 3S) - 3-アミノ-2-エトキシカルボニルメチル-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (+) 酒石酸塩

中間体75の調製の際の最初の結晶化からの母液を真空で蒸発乾固して白色固形生成物(23.5g)を得て、これをEtOAc/H₂O(1:1; 300ml)に懸濁し、炭酸カリウム(4.8g, 34ミリモル)を水(50ml)に溶解したもので処理した。これを、更にEtOAc(50ml)と分配した。水相を更に酢酸エチル(3×100ml)で抽出し、合わせた有機物を飽和塩水(100ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、真空で蒸発乾固し、褐色油状生成物(12.9g)を得た。油状生成物をHPLCで分析したところ、未だ酒石酸塩が含まれていたため、分配および抽出を繰り返し、合わせた有機相を真空で蒸発乾固して、褐色油状生成物(10.7g)を得た。この油状生成物をエタノール(215ml)に懸濁し、(+)-ジ-*p*-トルオイル-酒石酸一水和物[(+)-DPTTA](13.2g, 32.7ミリモル)をエタノール(250ml)に溶解したもので処理し、混合物を20℃で30分間攪拌した後、5℃で18時間エージングした。形成した白色固形生成物を回収し、冷エタノールで洗浄して、白色結晶生成物(14.2g)を得た。固形生成物を熱エタノール(590ml)から再結晶し、白色固形生成物(6.2g)を得た。

[α]_D^{23.5}+56.82°(c0.86, MeOH); 融点180~181℃; クロマトグラフィー Chiralpak AD Col287; 10%IPA/ヘプタン (+0.1%TEA); 1ml/分; 254nm; >97%ee。

中間体59(2R, 3S) - 3 - 第三ブトキシカルボニルアミノ - 2 - エトキシカルボニル
メチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

トリエチルアミン (6.5 ml) を、塩である中間体76 (5.5 g) をジオキササン (107 ml) に懸濁したものに加え、激しく40分間攪拌した。次に、ジ - 第三ブチルジカーボネート (3.4 g) を加え、混合物を1時間攪拌した。混合物を分析したところ、反応は完了していなかったため、ジ - 第三ブチルジカーボネート (0.3 g, 1.4 mmol) を加え、混合物を更に30分間攪拌し、酢酸エチル (100 ml) で希釈した。混合物を、10%クエン酸水溶液 (3 × 100 ml)、水 (100 ml)、飽和重炭酸ナトリウム (100 ml) および塩水 (100 ml) で洗浄した。有機相を、真空で蒸発乾固し、残渣の透明な油状生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにより更に精製した。シクロヘキササン/酢酸エチル (3/1) で溶出したところ、標記化合物を透明油状生成物 (6.5 g) として得た。

$[\alpha]_{25}^{25} - 31.7^{\circ}$ (c 0.79, MeOH)。

中間体63(2S, 3R) - 3 - 第三ブトキシカルボニルアミノ - 2 - エトキシカルボニル
メチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

トリエチルアミン (7.8 ml) を、塩である中間体75 (12.8 g) をジオキササン (127 ml) の懸濁液に加え、40分間激しく攪拌した。次に、ジ - 第三ブチルジカーボネート (4.8 g) を加え、混合物を1時間攪拌した。懸濁液を酢酸エチル (1000 ml) で希釈し、10%クエン酸水溶液 (2 × 150 ml)、水 (100 ml)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100 ml) および塩水 (100 ml) で洗浄した。有機相を真空で蒸発乾固し、残渣の透明な油状生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーによって更に精製した。シクロヘキサ

ン/酢酸エチルグラディエント系（ニートのシクロヘキサン～3 1/9シクロヘキサン/酢酸エチル）で溶出し、標記化合物を透明な油状生成物（7.6 g）として得た。

$[\alpha]_D^{25} + 5.0^\circ$ ($c 0.8$, CHCl_3) ; 円偏光二色性 $[\text{CD}]_{520} 215 \text{ nm}$, $dE - 1.34$ 。

中間体 77

2, 4-ジアミノ酪酸メチルエステル二塩酸塩

D, L-ジアミノ酪酸二塩酸塩（350 g）をメタノール（1.6 L）に溶解したものに、0°Cで塩化チオニル（200 ml）を0.5時間かけて加えた。3時間還流した後、溶媒を真空留去し、残渣をトルエン（650 ml）で粉碎して、標記化合物を白色固形生成物（385 g）として得た。

遊離塩基のマススペクトル M^+ （実測値）133 M^+ （計算値）133。

中間体 78

3-アミノピロリジン-2-オン

中間体 77（1 g）、水（70 ml）およびDowex 2x8-400メッシュ（16.4 ml）を、1時間攪拌した。次いで、樹脂を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、標記化合物化合物を白色固形生成物（0.40 g）として得た。TLC（18 : 3酢酸エチル : メタノール） $R_f 0.07$ 。

中間体 79

2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-オキソピロリジン-3-イル)-アセタミド

中間体 78（181 g）、メチルトリフルオロアセテート（218 ml）およびメタノール（2.6 l）を2時間懸濁した。次いで、溶媒を真空留去し、標記化合物をクリーム状固形生成物（355 g）として得た。

マススペクトル MNH_4^+ （実測値）214 MNH_4^+ （計算値）214。

中間体 802-オキソ-3-(2, 2, 2-トリフルオロアセチルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体79 (3.5 g) とテトラヒドロフラン (100 ml) に、 -70°C でリチウムヘキサメチルジシラジド (20 ml) を加えた。1/4時間後、ベンジルクロロホルメート (2.8 ml) を加えた。混合物を室温まで1時間加温し、1 M塩酸 (25 ml) を加えた。酢酸エチル (3×25 ml) で抽出した後、合わせた抽出物を2%アンモニア溶液、2 M塩酸、塩水で洗浄し、乾燥した (MgSO_4)。溶媒を留去した後、白色固形生成物を酢酸エチル：ヘキサン5：1から再結晶し、標記化合物 (4.2 g) を得た。

TLC (18：2酢酸エチル：メタノール) R_f 0.7。

中間体 812-エトキシ-3-(2, 2, 2-トリフルオロアセチルアミノ)-ピロリジン

中間体80 (34 g) をエタノール (1070 ml) に溶解したものに、 -5°C で、水素化ホウ素ナトリウム (9.86 g) を加えた。次に、4 M塩化水素を1, 4-ジオキサンに溶解したもの (20 ml) を滴加した。定期的に、追加量の4 M塩化水素を1, 4-ジオキサンに溶解したもの (2×5 ml, 1×10 ml) と水素化ホウ素ナトリウム (2 g) を加えた。3時間後、濃硫酸 (11 ml) を加えて、混合物を室温に2時間加温した。3時間後、濃硫酸 (11 ml) を加え、混合物を室温に2時間加温した。次に、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (300 ml) を加え、エタノールとジオキサンを真空留去した。残渣を水 (500 ml) で希釈し、酢酸エチル (3×500 ml) で抽出した。合わせた抽出物を塩水で洗浄し、乾燥した (MgSO_4)。溶媒を真空留去し、残渣をシリカゲル9385上でフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、エーテルで溶出し、

標記化合物 (21 g) を得た。

マススペクトル MNH_4^+ (実測値) 378 MNH_4^+ (計算値) 378。

中間体 8 2

トランス-2-(1-エトキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-アセチルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体 8 1 (10 g)、エチルトリメチルシリルイソプロピルケテンアセタール (11 ml) およびジクロロメタン (250 ml) を 5°C に冷却し、三フッ化ホウ素ジエーテレート (17 ml) を 1/4 時間かけて加えた。1 時間後に、更に三フッ化ホウ素ジエーテレート (3.4 ml) およびケテンアセタール (11 ml) を加えた。更に 1 時間後に 1M 塩酸 (200 ml) を加え、有機層を分離して、塩水で洗浄し、乾燥した (MgSO_4)。溶媒を真空留去して、標記化合物 (16.7 g) を得た。TLC (2:1 エーテル:シクロヘキサン) R_f 0.18 および 0.27。

中間体 8 3

トランス-3-アミノ-2-(1-エトキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体 8 2 (31 g)、炭酸カリウム (71 g)、水 (930 mg) およびエタノール (930 ml) を、60°C で 3 時間加熱した。エタノールを真空留去し、水性残渣を酢酸エチル (3×300 ml) で抽出した。合わせた抽出物を塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、真空濃縮して、標記化合物を褐色油状生成物 (17.5 g) として得た。

マススペクトル MH^+ (実測値) 349 MH^+ (計算値) 349。

中間体 8 4

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 6-イソプロピル-5-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体 8 3 (17.5 g) をテトラヒドロフラン (1,800 ml) に溶解したものを -5°C に冷却し、1 M 塩化第三ブチルマグネシウム / テトラヒドロフラン (204 ml) を 0.5 時間かけて加えた。2 時間後、1 M 塩酸 (250 ml) を加えて、塩水 (300 ml) を加えた後、酢酸エチル (250 ml) で抽出した。抽出物を 1/2 の容積まで濃縮した後、抽出物を塩水で洗浄して、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を真空留去した後、ジエチルエーテル (60 ml) で粉砕し、白色固形生成物を得た。これを酢酸エチルから再結晶して、標記化合物 (3.4 g) を得た。

マススペクトル MH⁺ (実測値) 303 MH⁺ (計算値) 303。

中間体 8 5

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 6-イソプロピル-4-メタンシルホニル-5-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体 8 4 (15.01 g) を無水テトラヒドロフラン (950 ml) に溶解したものに、-74°C で窒素下で、1.0 M リチウムヘキサメチルジシラジド / テトラヒドロフラン (69.5 ml) を滴加した。-74°C で 10 分間攪拌した後、混合物を 0°C まで 45 分間で加温した後、この温度で 20 分間放置した。次いで、-76°C に冷却し、メタンシルホニルクロリド (9.6 ml) を滴加して処理し、この温度で 1.5 時間攪拌した。次いで、-50°C に加温し、飽和塩化アンモニウム溶液 (480 ml) で反応を停止し、室温まで温度を上昇した。混合物を水 (300 ml) と酢酸エチル (750 ml) とに分配し、水層を更に酢酸エチル (750 ml) で抽出した後、合わせた抽出物を塩水 (450 ml) で

洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、真空濃縮して、クリーム色固形生成物を得た。シリカ (Merck 9385) 上でフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル：シクロヘキサン (1 : 3, 1 : 2, 1 : 1 次いで 3 : 1) で溶出し、標記化合物を白色結晶性固形生成物 (13.65 g) として得た。TLC (ジクロロメタン) R_f 0.22。マススペクトル MNH_4^+ (実測値) = 398 MNH_4^+ (計算値) = 398。

中間体 86

rel- (3R, 3aR, 6aS) -3-イソプロピル-1-メタンシルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン

中間体 85 (13.63 g) を酢酸エチル (900 ml) に懸濁したものを、20% 水酸化パラジウム (含水物) / 炭素 (3.16 g) に加え、生成する黒色懸濁液を水素化で、室温にて 90 分間激しく攪拌した。次いで、混合物を Harbor lite J2 で濾過し、真空濃縮し、標記化合物を微細な白色粉末 (8.63 g) として得た。TLC (メタノール：ジクロロメタン 1 : 9) R_f 0.50。マススペクトル MH^+ (実測値) = 247 MH^+ (計算値) = 247。

中間体 87

rel-4- (4-メタンシルホニル-5-オキソ-6R-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-カルボニル) -ベンズアルデヒド

中間体 26 (100 mg) をアセトニトリル (10 ml) に溶解攪拌したものに、4-カルボキシベンズアルデヒド (121 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (109 mg) に続いて 1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルベジイミド塩酸塩 (156 mg) を加えた。生成する混合物を室温で 4 時間攪拌した。アセトニトリルを真空留去し、黄色油状生成物を得た。これをジクロロメタン (50 ml) に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (50 ml) で抽出した。次いで、水層を、ジクロロメタン (2 × 15 ml) で抽出した。

合わせたジクロロメタン抽出物を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過して、真空濃縮し、標記化合物を含む粗製の黄/白色フォームを得た。粗製混合物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 , Merck 9385) で精製し、1% MeOH : DCM で溶出した。生成する画分を真空濃縮して、標記化合物を無色フォーム (131 mg) として得た。TLC (1 : 9, メタノール : ジクロロメタン) R_f 0.77。マススペクトル MH^+ (実測値) 379 MH^+ (計算値) 379。

中間体 88

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1-メタンスルホニル-3-プロピル-4-ウンデカ-10-エノイル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン

中間体 26 (900 mg) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.9 ml) を乾燥ジクロロメタン (10 ml) に窒素下で溶解攪拌したものに、10-ウンデセン酸 (682 mg) をジクロロメタン (5 ml) に溶解したものを加え、次いでプロモートリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (1.87 g) を加えた。混合物を2時間攪拌した後、ジクロロメタン (100 ml) と8%重炭酸ナトリウム水溶液 (100 ml) に分配した。相を分離し、水相をジクロロメタン (100 ml) で更に抽出し、合わせた有機相を乾燥し (MgSO_4)、溶媒を真空留去して、黄色ガム状生成物を得た。このガム状生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、ジエチルエーテルで溶出し、溶媒を真空留去して、標記化合物を白色固形生成物 (1.31 g) として得た。融点 = 62 ~ 64 °C。TLC SiO_2 (ジエチルエーテル) R_f = 0.43。

中間体 89

rel-10-(4-メタンスルホニル-5-オキソ-6R-プロピル-ヘキサ
ヒドロ-rel-(3aS, 6aS)-ピロロ[3, 2-b]ピロール-1-イ
ル)-10-オキソ-デカナール

チタ88 (1.28 g) を乾燥ジクロロメタン (45 ml) に溶解攪拌したものを、 -78°C に冷却した。乾燥オゾンを経、深青色が消えなくなるまで、溶液に通じた。酸素を溶液中に5分間通じた後、窒素を5分間通じた。トリフェニルホスフィン (1.63 g) を加え、溶液を窒素下で一晩攪拌した。溶媒を真空留去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、ジエチルエーテルで溶出し、標記化合物を白色固形生成物 (850 mg) として得た。TLC SiO_2 (ジエチルエーテル) $R_f = 0.31$ 。

中間体 90~91

上記中間体を、中間体26から、中間体89と同様な方法で調製した。

rel-4-(4-メタンスルホニル-5-オキソ-6R-プロピル-ヘキサヒ
ドロ-(3aS, 6aR)-ピロロ[3, 2-b]ピロール-1-イル)-6-
オキソ-ヘキサナール

TLC (エーテル:酢酸エチル; 4:1) $R_f 0.18$ (中間体90)

rel-4-(4-メタンスルホニル-5-オキソ-6R-プロピル-ヘキサヒ
ドロ-(3aS, 6aR)-ピロロ[3, 2-b]ピロール-1-イル)-4-
オキソ-ブチルアルデヒド

マススペクトル (実測値) $\text{MH}^+ = 331$, (計算値) $\text{MH}^+ = 331$ (中間体91)

中間体92

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - アクリロイル - 1 - メタンスルホニル
- 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン

3 - ブロモプロピオニルクロリド (140 mg) をジクロロメタン (1 ml) に溶解したものを、中間体26 (158 mg) とトリエチルアミン (202 mg) をジクロロメタン (15 ml) に溶解攪拌したものに滴加した。混合物を室温で4.5時間攪拌し、8%重炭酸ナトリウム (15 ml)、0.5 M塩酸 (15 ml) および水 (10 ml) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過して、真空濃縮し、標記化合物を白色粉末として得た。融点177~181°。

マスペクトル MH⁺ (実測値) = 301, MH⁺ (計算値) = 301。

微量分析

実測値: C, 50.1; H, 6.5; N, 8.75; S, 10.2。

C₁₃H₂₀N₂O₄に対する計算値:

C, 50.2; H, 6.9; N, 9.0; S, 10.3%。

中間体93~94

上記中間体を、中間体26から、実施例29と同様な方法で調製した。

[2 - (4 - メタンスルホニル - 5 - オキソ - 6R - プロピル - ヘキサ
(3aS, 6aR) - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 1 - イル) - 2 - オキソ
- エチル] - カルバミン酸第三ブチルエステル

マスペクトル (実測値) MH⁺ = 404, (計算値) MH⁺ = 404 (中間体93)

rel - [2 - (4 - メタンスルホニル - 5 - オキソ - 6R - プロピル - ヘキサ
ヒドロ - (3aS, 6aR) - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 1 - イル) - 2
- オキソ - エチル] - メチル - カルバミン酸第三ブチルエステル

マスペクトル (実測値) MH⁺ = 418, (計算値) MH⁺ = 418 (中間体

94)。

中間体95

(1-エトキシ-3-メチルブト-1-エニルオキシ)-トリイソプロピルシラン

テトラヒドロフラン (100 ml) および 1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 (1H)-ピリミジノン (140 ml) を -20°C で混合し、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (1M テトラヒドロフラン溶液, 100 ml) を加えた。混合物を -70°C に冷却し、エチルイソバレレート (18.75 ml) を加え、-70°C で 1/2 時間攪拌した。トリイソプロピルシリルトリフルオロメタンスルホネートを加え、混合物を -75°C で 1/2 時間攪拌した後、室温まで加熱し、3 時間攪拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウム水溶液 (8%, 150 ml) で反応停止し、ヘキサン (1000 ml) で抽出した。ヘキサン抽出物を水 (4 × 500 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過して、真空濃縮し、標記化合物を含む粗製の黄色油状生成物を得た。

真空短路蒸留による精製によって、標記化合物を無色油状生成物 (15.69 g) として得た。2.0 × 10⁻² ミリバールでの沸点範囲, 68 ~ 80°C。

中間体96

2R-(2, 2, 2-トリフルオロアセチルアミノ)-スクシナム酸

D-アスパラギン (37.9 g, 粉末化して、110°C で 48 時間乾燥) をメタノール (144 ml, 3A シーブ上で 5 時間乾燥) に窒素雰囲気下で懸濁攪拌したものに、トリエチルアミン (40.2 ml) を加えた後、メチルトリフルオロアセテート (36 ml) を加えた。生成する混合物を、48 時間攪拌した。反応混合物に乾燥メタノール (145 ml) を加えた後、Dowex 50 樹脂 H⁺ 型 (115 g, 56°C で 24 時間乾燥) を加えた。生成する混合物を 10 分間攪拌し、濾過して、溶媒を真空留去し、標記化合物を含む粗製の白色固形生成物を得た。

この粗製生成物を同様な実験から得た粗製の生成物と合わせて、熱水から再結晶し、標記化合物を白色結晶性固形生成物（106 g）として得た。

マススペクトル MNH_4^+ （実測値）246, MNH_4^+ （計算値）= 246。

中間体97

2R-(2, 2, 2-トリフルオロアセチルアミノ)-スクシナム酸メチルエステル

中間体96（95.14 g）をメタノール（1150 ml, 3Aモレキュラー・シーブ上で乾燥）に溶解攪拌したものを、 -70°C に冷却した。塩化アセチル（162 ml）を、反応温度を -60°C 以下に保持しながら、徐々に加えた。反応混合物を -20°C まで温度上昇させ、この温度に48時間放置した。溶媒を真空留去し、標記化合物を含む透明で無色の油状生成物を得た。これをジエチルエーテルで粉碎し、生成する白色固形生成物を沸騰水から再結晶し、標記化合物を白色結晶性固形生成物（42 g）として得た。

マススペクトル MH^+ （実測値）243, MH^+ （計算値）243。

中間体98

3-シアノ-2R-(2, 2, 2-トリフルオロアセチルアミノ)-プロピオン酸メチルエステル

中間体97（3.0 g）をジクロロメタン（20 ml）に懸濁攪拌したものに、ピリジン（4.92 ml）とp-トルエンスルホンクロリド（4.92 g）を加えた。更にジクロロメタン（15 ml）を加え、褐色溶液を室温で48時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン（25 ml）で希釈し、 $1\text{MH}_3\text{PO}_4$ （74 ml）で洗浄し、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、濾過して、溶媒を真空留去して、標記化合物を含む粗製の褐色固形生成物（3.57 g）を得た。粗製の混合物をフラッシュクロマトグラフィー（ SiO_2 , Merck 9385）によって精製し、1:3に続いて1:2.5酢酸エチル:シクロヘキサンで溶出した。溶離剤を真空留

去し、標記化合物を白色結晶性固形生成物 (1.62 g) として得た。TLC (1:1 酢酸エチル:シクロヘキサン) Rf 0.5。

マススペクトル MNH_4^+ (実測値) 242, MNH_4^+ (計算値) = 242。

中間体 99

2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-オキソ-ピロリジン-3R-イル)-アセタミド

中間体 98 (200 mg) をエタノール (10 ml) に溶解したものを、水素ガス雰囲気下にて 5% ロジウム/アルミナ (1.00 g) と共に 3 時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を真空濃縮し、標記化合物を含む粗製ガム状生成物を得た。混合物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 , Merck 9385) によって精製し、アセトニトリルで溶出した。溶離剤を真空留去し、標記化合物を白色固形生成物 (40 mg) として得た。TLC (アセトニトリル) Rf 0.63。

マススペクトル MNH_4^+ (実測値) 214, MNH_4^+ (計算値) = 214。

中間体 100

2-オキソ-3R-(2, 2, 2-トリフルオロアセチルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体 99 (1.04 g) を -70°C に冷却したテトラヒドロフランに溶解攪拌したものに、*n*-ブチルリチウム (1.6 M ヘキサン溶液, 3.31 ml) を加えた。5 分後に、ベンジルクロロホルメート (833 μl) を加え、反応混合物を室温まで温度上昇させた。2.5 時間後、反応混合物を酢酸エチル (100 ml) で希釈し、1 M 塩酸 (2 \times 150 ml) で洗浄した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、濾過して、真空濃縮し、粗製の橙/白色固形生成物を得て、これをジエチルエーテルで粉砕することによって精製し、白色固形生成物 (1.25 g) として標記化合物を得た。

マススペクトル MNH_4^+ (実測値) 348, MNH_4^+ (計算値) = 348。キ

ラルHPLC (Chiracel AD, 溶離剤系, エタノール:ヘプタン15:85, 流速=1ml/分)。R鏡像異性体の保持時間=10.08分(71.8%)。S鏡像異性体の保持時間=12.50分(28.2%)。

中間体100 (別途合成)

2-オキシ-3R-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体155 (195.5g) をジクロロメタン (1500ml) に懸濁し、メタノール (600ml) を加えた。メチルトリフルオロアセテート (410g) を加えた後、N-メチルモルホリン (97g) を加えた。反応混合物を、室温で18時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (500ml) で希釈し、飽和塩化アンモニウム (1000ml) を加えた。希塩酸 (2N, 250ml) を加え、混合物を5分間激しく攪拌した後、分離した。有機層を分離し、水相をジクロロメタン (500ml) で抽出した。有機抽出物を合わせて、希HCl (2N, 1000ml)、塩水 (1000ml) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣をエーテル:シクロヘキサン (1:1, 1000ml) で粉碎し、固形物を濾過すると、標記化合物を淡桃色固形生成物 (197.9g) として得た。TLC (エーテル) R_f=0.46。

マススペクトル MNH₄⁺ (実測値) 348, MNH₄⁺ (計算値) = 348。

中間体101

2-エトキシ-3R-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体100 (100mg) を-20°Cに冷却した乾燥テトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、水素化ホウ素リチウム (2.0M THF溶液, 0.15ml) を加えた。0.5時間後、エタノール (1ml) を加えた後、濃H₂SO₄ (33μl) を加え、生成する攪拌溶液を室温で3.5時間放置した。反応混合

物を飽和重炭酸ナトリウム水よを加えてpH 8~9に調製し、有機溶媒を真空留去した。生成する残渣を酢酸エチル(20 ml)と水(10 ml)とに分配し、水相を酢酸エチル(10 ml)で更に抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過して、真空濃縮し、標記化合物を透明油状生成物(101 mg)として得て、これを更に精製することなく使用した。

マススペクトル MNH_4^+ (実測値) 378, MNH_4^+ (計算値) = 378。

中間体101 (別途合成)

2-エトキシ-3R-(2, 2, 2-トリフルオロアセチルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体100(214.8 g)を乾燥THF(1200 ml)に溶解したものを攪拌し、 -30°C に冷却した。水素化ホウ素リチウム(2.0 M THF溶液, 336 ml)を加えた(初期温度を -12°C まで上昇させた後、添加中、温度を -17°C 以下に保持した)。混合物を -20°C で90分間攪拌した後、温度を -19°C 以下に保持しながら、エタノール(760 ml)を混合物に加えた。濃硫酸(75 ml)をエタノール(215 ml)で冷却混合したものを、内部温度を -18°C 以下に保持しながら、混合物に徐々に添加した。冷却槽を外し、反応を90分間攪拌したところ、内部温度は $+15^\circ\text{C}$ に上昇した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液(1600 ml)を慎重に混合物に35分かけて加えた後、揮発成分を真空留去した。残渣の水相を酢酸エチル(1000 ml + 2×800 ml)で抽出し、合わせた抽出物を塩水(800 ml)で洗浄し、一晚乾燥し(Na_2SO_4)、溶媒を真空留去して、標記化合物(211.6 g)を橙色油状生成物として得た。TLC(4:1, CH_2Cl_2 : Et_2O) $R_f = 0.64$ および0.43。

中間体102

(2S, 3R) - 2 - (rel-1S-エトキシカルボニル-2-メチル-プロピル) - 3 - (2, 2, 2-トリフルオロ-アセチルアミノ) - ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体101 (90 mg)、中間体95 (0.22 g) およびジクロロメタン (1.1 ml) を5℃に冷却し、三フッ化ホウ素ジエーテレート (0.15 ml) を加えた。55分後に、反応を2M重炭酸ナトリウム水溶液 (15 ml) を加えて停止し、ジクロロメタン (10 ml) で希釈した。水層を分離し、有機層を塩化ナトリウムの飽和水溶液 (10 ml) で洗浄した。有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、濾過して、真空濃縮し、標記化合物を無色油状生成物 (106 mg) として得た。

マススペクトル MH⁺ (実測値) 445, MH⁺ (計算値) = 445。

中間体102 (別途合成)

(2S, 3R) - 2 - (rel-1S-エトキシカルボニル-2-メチル-プロピル) - 3 - (2, 2, 2-トリフルオロ-アセチルアミノ) - ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体101 (97.9 g)、(Z) - (1-エトキシ-3-メチル-ブト-1-エニルオキシ-トリイソプロピルシラン) (233 g) およびジクロロメタン (600 ml) を窒素下で5℃に冷却し、三フッ化ホウ素ジエチルエーテレート (200 ml) を15分かけて加えた。更に15分後、2M炭酸ナトリウム (750 ml) を、温度を20℃以下に保持しながら加えた。反応混合物をハイフロを通して濾過し、固形物質をジクロロメタン (2×200 ml) で洗浄した。洗液を二相混合物に添加した後、水層を分離し、ジクロロメタン (2×400 ml) で抽出した。合わせた抽出物を塩水 (2×250 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、真空濃縮し、中間体103を幾らか混入した標記化合物 (15

4 g) を得た。TLC SiO₂ (1 : 3, 酢酸エチル : シクロヘキサン) R_f = 0.49 (β -アノマー)、0.42 (α -アノマー)。

マススペクトル MH⁺ (実測値) 445, MH⁺ (計算値) = 445。

中間体103

(2S, 3R) - 3-アミノ-2-(1-エトキシカルボニル-2-メチルプロピル) - ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体102 (97 mg)、炭酸カリウム (300 mg)、エタノール (2 ml) および水 (2 ml) を、還流温度で2.25時間加熱した。エタノールと水を真空留去し、残渣を酢酸エチル (10 ml) と水 (10 ml) とに分配した。水性抽出物を2 M水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH 9~10にして、ジエチルエーテル (3×20 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、濾過して、真空濃縮し、標記化合物を透明油状生成物 (56 mg) として得た。

中間体103 (別途合成)

(2S, 3R) - 3-アミノ-2-(1-エトキシカルボニル-2-メチルプロピル) - ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体102 (幾らかの中間体103が混入したもの) (153 g)、炭酸カリウム (183.3 g)、エタノール (1000 ml) および水 (1000 ml) を、5時間還流した。次に、有機層を分離し、真空濃縮した。残渣の水層と塩水 (200 ml) をエーテル (2×500 ml + 250 ml) で抽出し、合わせた抽出物を1 M塩酸 (3×500 ml) で抽出した。合わせた酸性抽出物を固形の炭酸水素ナトリウム (150 g) でpH 8に調製し、ジクロロメタン (600 ml + 3×300 ml) で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を乾燥し (MgSO₄)、真空濃縮し、標記化合物 (87.9 g) を得た。TLC SiO₂ (100 : 8 : 1ジクロロメタン : エタノール : アンモニア) R_f = 0.5

5. マススペクトル MH^+ (実測値) = 349, MH^+ (計算値) = 349。

中間体104

(3aR, 6S, 6aS) - 6-イソプロピル-5-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体103 (50 mg) をテトラヒドロフラン (1 ml) に溶解し、テトラメチルエチレンジアミン (1 ml)、次いで1 M塩化第三ブチルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.4 ml) を加えた。3時間後、反応を飽和塩化アンモニウム溶液 (1 ml) で停止した。水層を分離し、酢酸エチル (4 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を真空留去した。残渣をジクロロメタン (10 ml) と2 M塩酸 (10 ml) とに分配した。水相を分離し、ジクロロメタン (3 × 5 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し ($MgSO_4$)、濾過して、真空濃縮し、標記化合物を含む粗製の白色固形生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 , Merck 9385) で精製し、1 : 1酢酸エチル : シクロヘキサンで溶出、標記化合物を白色固形生成物 (16 mg) として得た。TLC (2 : 1酢酸エチル : シクロヘキサン) R_f 0.38。キラルHPLC (Chiracel AD Column, 溶離剤系、エタノール : ヘプタン10 : 90, 流速1 ml/分)。SSRラクタムの保持時間 = 9.92分 (73.6%)。RRSラクタムの保持時間 = 13.12分 (26.4%)。

中間体104 (別途合成)

(3aR, 6S, 6aS) - 6-イソプロピル-5-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体103 (87 g)、テトラヒドロフラン (800 ml)、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン (800 ml) に、0°Cで窒素下で、1 M塩化第三ブチルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液 (750 ml) を40分かけて加えた。更に1時間後、飽和塩化アンモニウム溶液 (500 ml) を加え、

水相を分離して、酢酸エチル (250 ml) で抽出した。次に、合わせた有機層を真空濃縮した。残渣に 1 M 塩酸 (1000 ml) を加え、これを酢酸エチル (3 × 500 ml) で抽出した。合わせた抽出物を塩水 (250 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、真空濃縮し、褐色固形生成物 (63.4 g) を得た。これを酢酸エチルから再結晶して、標記化合物 (29.5 g) を得た。TLC SiO₂ (19 : 1 酢酸エチル : メタノール) R_f = 0.64。

マススペクトル MH⁺ (実測値) = 303, MH⁺ (計算値) = 303。

中間体 105

(2S, 3R) - 3 - 第三ブトキシカルボニルアミノ - 2 - (1S - エトキシカルボニル - ブト - 3 - エニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (LHMDS) をテトラヒドロフラン (THF) に溶解したもの (1 M, 40 ml) を、中間体 63 (16.13 g) を乾燥テトラヒドロフラン (86 ml) と 1 : 3 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - (1H) - ピリミジン (200 ml) の混合物に -51 °C で窒素下で滴加した。次いで、混合物を -64 °C に冷却し、LHMDS / THF (1 M, 88 ml) を更に滴加した。-65 °C で 80 分後、ヨウ化アリル (4.5 ml) を滴加し、-67 °C で窒素下での攪拌を更に 3 時間継続した。反応を、50 % 飽和塩化アンモニウム水溶液 (64 ml) を加えて停止し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせて、真空濃縮した。残渣をトルエンに溶解し、生成する溶液を水および飽和塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、真空濃縮し、黄橙色油状生成物を得た。この油状生成物をシリカ上でフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン : 酢酸エチル (7 : 3) を溶離剤として用いて精製した。適当な画分を濃縮し、標記化合物 (6.2 g) を黄色油状生成物として得た。TLC シリカ (ヘキサン : 酢酸エチル ; 7 : 3) R_f = 0.26。

中間体 106(2S, 3R) - 3-アミノ-2-(1S-エトキシカルボニル-プロ-3-エニル) -ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体 105 (14.5 g) を、塩化水素をジオキサソランに溶解したもの (4M, 70 ml) に溶解し、生成する溶液を室温で3時間攪拌した。混合物を真空濃縮し、生成する油状生成物を水に溶解した。水溶液をエーテルで洗浄した後、重炭酸ナトリウム水溶液 (1M, 50 ml) で塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を乾燥し (Na₂SO₄)、真空濃縮して、標記化合物 (11.1 g) を黄色油状生成物として得た。TLC シリカ (酢酸エチル : ヘキサン ; 1 : 1) R_f = 0.07。

マススペクトル MH⁺ (実測値) = 347, MH⁺ (計算値) = 347。

中間体 107(3aS, 6R, 6aR) - 6-アリル-4-メタンスルホニル-5-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-カルボン酸ベンジルエステル

中間体 67 (500 mg) を乾燥テトラヒドロフラン (30 ml) に溶解したものを、窒素下で -70°C で攪拌した。リチウムビス (トリメチルシリル) アミドの 1M テトラヒドロフラン溶液 (2.16 ml) を加え、混合物を5分間攪拌した後、冷却槽を氷/水槽に代えて、混合物を約 0°C で30分間攪拌した。混合物を -70°C に再冷却し、メタンスルホニルクロリド (322 ml) を加えた。反応混合物を更に 1.75 時間攪拌した後、飽和 NH₄Cl (5 ml) を加え、混合物を室温まで加熱した。混合物を酢酸エチル (60 ml) と水 (20 ml) に分配し、水相を EtOAc (2 × 40 ml) で更に抽出した。合わせた有機相を塩水 (20 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過して、溶媒を真空留去して、黄色油状生成物を得た。油状生成物をシリカゲルを用いてフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、1 : 1 酢酸エチル / n-ヘキサンで溶

出して、標記化合物を無色固形生成物 (275 mg) として得た。TLC (シリカプレート, 1:1 EtOAc/n-ヘキサン) Rf = 0.27。

中間体108

(3R, 3aR, 6aS) -メタンスルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン

中間体107 (413 ml) を酢酸エチル (50 ml) に溶解したものを、室温および1気圧で含水20%水酸化パラジウム/炭素 (300 mg) 上で9時間水素課した。触媒を「ハイフロ」フィルターを用いて濾別し、フィルタープラグを酢酸エチルで洗浄した。合わせた有機層を真空濃縮して、標記化合物を無色固形生成物 (265 mg) として得た。円偏光二色性 $C = 1.5 \times 10^{-4} M / MeCN$ 、光路長 0.5 cm, $\delta E = -6.67, 195.2 \text{ nm}$ 。TLC (シリカプレート, メタノール/ジクロロメタン 3:7) Rf = 0.66。

中間体109

(3R, 3aR, 6aS) -6-アリル-4-メタンスルホニル-5-オキソヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体68 (300 mg) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解して、 -70°C (アセトン/ドライアイス槽) に窒素下で冷却した。リチウムビス (トリメチルシリル) アミドの1Mテトラヒドロフラン溶液 (1.3 ml) を加え、混合物を -70°C で6分間攪拌した。 CO_2 /アセトン槽を水/氷槽に代えて、混合物を 0°C に加熱した。攪拌を更に30分間継続した後、反応を -70°C に再冷却し、メタンスルホニルクロリド (195 ml) を加え、反応を -70°C で4時間攪拌した。反応を塩化アンモニウム (5 ml) で停止し、室温まで加熱した。水 (20 ml) を加えて、混合物を酢酸エチル (40 ml および $2 \times 20 \text{ ml}$) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、濾過して、真空留去

して、淡黄色油状生成物 (434 mg) を得た。これをシリカゲル上でフラッシュカラムクロマトグラフィーによって酢酸エチル：ヘキサン (1：1) を溶離剤として用いて精製し、標記化合物を白色固形生成物 (140 mg) として得た。TLC (シリカプレート, 酢酸エチル：ヘキサン 1：1) $R_f = 0.31$ 。 $a_D^{20} = +53.3$ ($c = 5$, EtOH)。

中間体 110

(3S, 3aS, 6aR) - 1-メタンスルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン

中間体 109 (127 mg) を酢酸エチル (15 ml) に溶解したものを、20%含水水酸化パラジウム/炭素 (62 mg) に加え、生成する懸濁液を水素化で5時間攪拌した。混合物を「ハイフロ」フィルター補助剤を通して濾過し、濾液を真空濃縮して、標記化合物を灰白色固形生成物 (89 mg) として得た。円偏光二色性： $c = 1.16 \times 10^{-4} M / MeCN$ 光路長 = 0.5 cm。 $\delta E = +5.81$, 193.2 nm。TLC (シリカプレート, メタン/ジクロロメタン 3：7) $R_f = 0.66$ 。

中間体 104 および 111

中間体 84 (1.40 g) のラセミ体試料をキラル HPLC (chiralpak AD 固相を有する 2 インチ Merck Column, 溶離剤系 15% エタノール/ヘプタン, 流速 = 50 ml・分⁻¹) によってその鏡像異性体に分離し、かきのものを得た。

中間体 104

(3S, 3aS, 6aR) - 6-イソプロピル-5-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-カルボン酸ベンジルエステル

(510 mg)

キラル HPLC (chiracel AD, 溶離剤系 エタノール：ヘプタン 10：90, 流速 1 ml/分) 保持時間 = 9.0 分, 98.9% ee。

中間体 1 1 1

(3R, 3aR, 6aS) - 6-イソプロピル-5-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-1-カルボン酸ベンジルエステル (495 mg)
キラルHPLC (中間体104についてと同様の系) 保持時間=97.8% ee。

中間体 1 1 2(E) - 4-ピペリジン-1-イル-ブト-2-エン酸エチルエステル

エチル-4-ブロモクロトネート (193 mg)、ピペリジン (94 mg) および炭酸カリウム (276 mg) をアセトニトリル (10 ml) 中で混合したものを攪拌し、還流温度で3時間加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を真空留去した。残渣を水 (2×15 ml) と酢酸エチル (20 ml) に分配した。有機抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、真空濃縮して、標記化合物を橙色油状生成物 (157 mg) として得た。

TLCシリカ (100 : 8 : 1) ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニアの混合物 S. G=0.88) R_f=0.55。

マスペクトル MH⁺ (実測値) = 198, MH⁺ (計算値) = 198。

中間体 1 1 3(E) - 4-ピペリジン-1-イル-ブト-2-エン酸塩酸塩

中間体112 (592 mg) をジオキサン (18 ml) および2M塩酸に溶解したものを、還流温度で5.5時間攪拌加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を真空留去し、トルエンを用いて最後の痕跡量の水も共沸蒸留によって留去した。残渣の半固形生成物をエーテル (2×50 ml) で1.5時間かけて粉碎した後、酢酸エチル (50 ml) で30分間粉碎し、溶媒をそれぞれの粉碎の後に傾瀉して除いた。最後の粉碎からの残渣を真空乾燥し、標記化合物をクリーム色粉末 (569 mg) として得た。TLCシリカ (100 : 8 : 1) ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニアの混合物 S. G=0.88) R_f=0.0。

マススペクトル MH^+ (実測値) = 170, MH^+ (計算値) = 170。

中間体114

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4-クロロブト-2E-エノイル) - 1-メタンスルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン

中間体26 (40 mg) を乾燥テトラヒドロフラン (1 ml) に溶解したものを、中間体116 (50 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (43 mg) および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカーボネート塩酸塩 (61 mg) を乾燥テトラヒドロフラン (2.5 ml) とジメチルホルムアミド (0.5 ml) に溶解攪拌したものに加えた。反応混合物を室温で2.5時間攪拌した後、4%重炭酸ナトリウムと酢酸エチル (2×20 ml) とに分配した。合わせた有機相を水 (2×15 ml) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過して、濃縮し、ガム状生成物を獲た。このガム状生成物をシリカ上でフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチルとシクロヘキサンとの

(4:3) 混合物で溶出し、標記化合物をクリーム状粉末 (25 mg) として獲た。TLCシリカ シクロヘキサンと酢酸エチルとの (1:1) 混合物 $R_f = 0.22$ 。

マススペクトル MH^+ (実測値) = 349, MH^+ (計算値) = 349。

中間体115

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - [3 - (4-メタンスルホニル-5-オキソ-6-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-イル) - 3-オキソ-プロプ-2E-エニル] - ベンズアルデヒド

中間体26 (60 mg) をジメチルホルムアミド (0.8 ml) に溶解したものを、4-ホルミル桂皮酸 (56 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (44 mg) および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジ

イミド塩酸塩 (62 mg) を乾燥ジメチルホルムアミド (2.7 ml) に溶解攪拌したものに加えた。反応混合物を室温16時間攪拌した後、8%重炭酸ナトリウム (15 ml) と酢酸エチル (20 ml) とに分配した。酢酸エチル相を分離し、水 (2×15 ml) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過して、蒸発させ、固形生成物を得た。この固形生成物をエーテル (10 ml) 中で10分間粉碎した。エーテルを傾瀉によって除いた。残渣を真空乾燥して、標記化合物を黄色粉末 (79 mg) として得た。融点183~188°。

マスペクトル MH⁺ (実測値) = 405, MH⁺ (計算値) = 405。

中間体116

4-クロロブト-2E-エン酸

エチル-4-ブロモクロトネート (3.58 g) と水酸化リチウム一水和物 (0.83 g) を水 (30 ml) とテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解したものを、室温で5.5時間攪拌し、2M塩酸 (13 ml) で酸性 (pH 1~2) にして、酢酸エチル (2×50 ml) で抽出した。合わせた有機相を水 (40 ml) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過して、濃縮して、粘稠な油状生成物を得た。油状生成物をジクロロメタン (10 ml) で5分間粉碎した。溶液を傾瀉し、濃縮して、油状生成物を得た。油状生成物をジエチルエーテル (15 ml) で10分間粉碎した。溶液を傾瀉して濃縮し、半固形生成物を得た。シリカ上でフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、シクロヘキサンと酢酸エチルとの (3:2) 混合物で溶出し、標記化合物をワックス状の白色固形生成物 (0.62 g) として得た。

TLC シリカシクロヘキサンと酢酸エチルとの (1:1) 混合物。R_f = 0.5。

中間体 117

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4-クロロブト-2E-エノイル) - 3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン

中間体 86 (690 mg)、中間体 116 (500 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (541 mg) およびエチル-1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (766 mg) を乾燥ジメチルホルムアミド (5 ml) と乾燥テトラヒドロフラン (20 ml) に溶解したものを室温で6時間攪拌した後、更に16時間放置した。反応混合物を酢酸エチル (2×75 ml) と8%重炭酸ナトリウム (80 ml) とに分配した。合わせた酢酸エチル抽出物を0.5M塩酸 (2×60 ml) と水 (60 ml) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、留去して、半固形生成物を得て、これをシリカ状でフラッシュカラムクロマトグラフィーによってシクロヘキサンと酢酸エチルとの混合物 (最初は2:1、次第に酢酸エチルの濃度を増加させて1:1混合物を得る) を用いて精製し、標記化合物を白色粉末 (328 mg) として得た。

TLC シリカシクロヘキサンと酢酸エチルとの (1:1) 混合物。R_f = 0.3。

マススペクトル MH⁺ (実測値) = 349, MH⁺ (計算値) = 349。(実験からは、中間体 118 も単離された)。

中間体 118

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4-クロロブト-3Z-エノイル) - 3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン

中間体 118 を、中間体 117 のフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製の第二成分として単離した (上記参照)。標記化合物を白色粉末 (284 m

g) として単離した。融点165~167℃。

TLC シリカ シクロヘキサンと酢酸エチルとの(1:1)混合物。Rf=0.55。

マススペクトル MH⁺(実測値)=349, MH⁺(計算値)=349。

中間体119

上記中間体を、中間体112と同様な方法で調製した。

(E)-4-アゼピン-1-イル-ブト-2-エン酸エチルエステル

マススペクトル MH⁺(実測値)=212, MH⁺(計算値)=212。

中間体120

上記中間体を、中間体119から、中間体113と同様な方法で調製した。

(E)-4-アゼピン-1-イル-ブト-2-エン酸

マススペクトル MH⁺(実測値)=184, MH⁺(計算値)=184。

中間体121

(3aR, 6S, 6aS)-6-イソプロピル-4-メタンスルホニル-5-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,2-b]ピロール-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体104(0.46g)を乾燥テトラヒドロフラン(30ml)に溶解したものに、-70℃で窒素下で1Mリチウムヘキサメチルジシラジドのテトラヒドロフラン溶液(2.0ml)を加えた。溶液を0℃まで15分間加熱した後、-70℃まで再冷却し、メタンスルホニルクロリド(0.30ml)を加えた。1.5時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液(30ml)を加え、混合物を酢酸エチル(3×5ml)で抽出した。合わせた抽出物を塩水(2×25ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、溶媒を真空留去した。残渣をシリカ状でフラッシュクロマトグラフィーを行ない、1:1酢酸エチル:シクロヘキサンで溶出し、標記化合物を白色固形生成物(0.34g)として得た。TLC SiO₂(1

: 1 酢酸エチル : シクロヘキサン) R f 0. 4。

マススペクトル MNH_4^+ (実測値) = 398, MNH_4^+ (計算値) = 398。

中間体 1 2 2

(3 S, 3 a S, 6 a R) - 3 - イソプロピル - 1 - メタンスルホニル - ヘキサ
ヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン

中間体 1 2 1 (0. 31 g)、10%水酸化パラジウム/炭素 (0. 24 g)、
1, 4 - ジオキサン (25 ml) および酢酸エチル (25 ml) を水素下で3時
間混合した。次いで、触媒をハイフロで濾別し、濾液を真空濃縮し、標記化合物
を淡黄色固形生成物 (0. 20 g) として得た。TLC SiO_2 (9 : 1 クロ
ロホルム : メタノール) R f = 0. 36。

マススペクトル MH^+ (実測値) = 247, MH^+ (計算値) = 247。

中間体 1 2 3

(3 a S, 6 R, 6 a R) - 6 - イソプロピル - 4 - メタンスルホニル - 5 - オ
キソ - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 1 - カルボン酸ベンジル
エステル

中間体 1 1 1 (0. 46 g) を乾燥テトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し
たものに -75°C で窒素下で、1 M ヘキサメチルジシラジドのテトラヒドロフラ
ン溶液 (2. 0 ml) を加えた。溶液を5分間攪拌した後、0°C まで25分間加
熱した後、-75°C に再冷却し、メタンスルホニルクロリド (0. 30 ml) を
加えた。4. 5時間後、飽和の塩化アンモニウム水溶液 (5 ml) を加え、混合
物を室温まで加熱した。水 (15 ml) を加え、混合物を酢酸エチル (3 × 20
ml) で抽出した。合わせた抽出物を水 (10 ml) および塩水 (15 ml) で
洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、溶媒を真空留去した。シリカ上で、1 : 1 酢酸
エチル : シクロヘキサンを用いて残渣をフラッシュクロマトグラフィーを行ない、
標記化合物を白色固形生成物 (0. 4 g) として得た。

TLC SiO₂ (1 : 1 酢酸エチル : シクロヘキサン) Rf 0.4。

マススペクトル MNH₄⁺ (実測値) = 398, MNH₄⁺ (計算値) = 398。

MH⁺ (実測値) = 381, MH⁺ (計算値) = 381。

中間体124

(3R, 3aR, 6aS) - 3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサ
ヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン

中間体123 (0.37 g)、10%水酸化パラジウム/炭素 (0.11 g) および酢酸エチル (50 ml) を、水素化で5時間混合した。次に、触媒をハイフロで濾別し、濾過ケーキを酢酸エチル (3 × 20 ml) および熱酢酸エチル (40 ml) で洗浄した。合わせた濾液を真空濃縮し、標記化合物を白色結晶性固形生成物 (0.23 g) として得た。TLC SiO₂ (酢酸エチル) Rf = 0.07。

マススペクトル MH⁺ (実測値) = 247, MH⁺ (計算値) = 247。

中間体125

トランス-3-第三ブトキシカルボニルアミノ-2- (ヒドロキシ-メトキシカ
ルボニル-メチル) -ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

カリウムヘキサメチルジシラジドをトルエンに溶解したもの (0.5 M, 25.5 ml) を、中間体9 (2.50 g) を乾燥テトラヒドロフラン (40 ml) に溶解攪拌したものに -78° で窒素下でシリンジで徐々に加えた。反応混合物を -78°C で1時間攪拌した後、3-フェニル-2- (フェニルスルホニル) オキサジリジン (3.33 g) を乾燥テトラヒドロフラン (25 ml) に溶解したもので5分間かけて徐々に加えて処理した。反応混合物を -78°C で更に2時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム (30 ml) で反応を停止し、室温まで加熱した。酢酸エチル (60 ml) を、激しく攪拌しながら加えた。有機層を分離し、水 (30 ml) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過して真空濃縮し、黄色油状

生成物を得た。シリカ上でフラッシュカラムクロマトグラフィーによりシクロヘキサノールと酢酸エチルの混合物（最初は2：1、徐々に酢酸エチルの濃度を増加して1：1の溶媒比とする）を用いて溶出することによって精製し、標記化合物（ α -および β -異性体の約1：1混合物）を白色ガム状生成物（2.48 g）として得た。TLC シリカ シクロヘキサノールと酢酸エチルとの混合物 Rf = 0.4~0.5。

マススペクトルMH⁺（実測値）= 409, MH⁺（計算値）= 409。

中間体126

rel-(2S, 3S)-第三ブトキシカルボニルアミノ-2-[(R)-メトキシ-メトキシカルボニル-メチル]-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体125（2.35 g）、酸化銀(I) およびヨードメタン（10 ml）をアセトニトリル（120 ml）中で混合したものを攪拌し、還流温度で22時間加熱し、4時間後に更にヨードメタン（4 ml）を加えた。反応混合物を冷却し、セライトで濾過した。濾液を真空濃縮し、黄色ガラス状生成物を得た。シリカ状でフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、シクロヘキサノールと酢酸エチルとの混合物（最初は3：1で、酢酸エチルの濃度を徐々に増加して、最終的に1：1混合物とする）で溶出し、標記化合物を無色ガラス状生成物（0.70 g）として得た。相当する α -アノマー（0.95 g）も、この実験から単離された。TLC シリカ シクロヘキサノールと酢酸エチルとの（1：1）混合物 Rf = 0.47。

マススペクトルMH⁺（実測値）= 423, MH⁺（計算値）= 423。

中間体 1 2 7

rel - (2S, 3S) - 3-アミノ-2- [(R) -メトキシ-メトキシカルボニル-メチル] -ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体 1 2 6 (680 mg) と 4.0 モル塩化水素のジオキササン溶液 (5 ml) の溶液を、室温で 2.0 時間攪拌した。溶媒を真空留去し、残渣を酢酸エチル (30 ml) と 1.0 モル炭酸ナトリウム (12 ml) に分配した。水相を分離し、酢酸エチル (20 ml) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過して真空濃縮し、標記化合物を淡黄色ガム状化合物 (475 mg) として得た。

マススペクトル MH⁺ (実測値) = 323, MH⁺ (計算値) = 323。

中間体 1 2 8

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 6-メトキシ-5-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-カルボン酸ベンジルエステル

塩化第三ブチルマグネシウムをテトラヒドロフランに溶解したもの (1.0 モル, 5.0 ml) を、中間体 1 2 7 (475 mg) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解攪拌したものに、0~5° (両冷却とも氷/水) で徐々に加えた。反応混合物を攪拌し、15° まで 2 時間加熱した後、飽和塩化アンモニウム (15 ml) で処理し、酢酸エチル (30 ml + 20 ml) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過して真空濃縮し、ガム状化合物を得た。シリカ状でフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチルで溶出すると、標記化合物を白色結晶 (168 mg) として得た。TLC シリカ 酢酸エチル R_f = 0.29。

マススペクトル MH⁺ (実測値) = 291, MH⁺ (計算値) = 291。

中間体 129

トランス-3-第三ブトキシカルボニルアミノ-2-(メトキシカルボニル-メチルスルファニル-メチル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体9 (3.97 g) を無水テトラヒドロフラン (15 ml) と無水のN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン (10 ml) に-55°Cで窒素下で溶解攪拌したものに、1M塩化第三ブチルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液 (12 ml) を加え、続いて1Mリチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン溶液 (40 ml) を40分間かけて滴加した。生成する溶液を-55°Cで0.5時間攪拌し、メチルスルフィド (5 ml) で処理し、-26°Cに到達した後、-40°Cに冷却し、氷酢酸 (3 ml) を加えた。生成する混合物を-10°Cまで加熱し、酢酸エチル (300 ml) で希釈し、水 (2×200 ml)、0.5M塩酸水溶液 (200 ml) および塩水 (2×200 ml) で連続して洗浄した。有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過して真空濃縮し、ゴム状生成物を得た。カラムクロマトグラフィーによって精製し、ジクロロメタン:酢酸エチル (85:15) で溶出して画分を得て、これを真空濃縮し、標記化合物 (997 mg) を得た。TLC (ジクロロメタン:酢酸エチル85:15) R_f 0.57。

中間体 130

トランス-3-アミノ-2-(メトキシカルボニル-メチルスルファニル-メチル)-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体129を4M塩化水素の1,4-ジオキサン溶液 (9 ml) に溶解したものを、室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (150 ml) で希釈し、飽和の重炭酸ナトリウム水溶液 (100 ml) と塩水 (2×100 ml) で洗浄した後、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過して真空濃縮し、標記化合物を透明油状生成物 (749 mg) として得た。

中間体 131

rel- (3R, 3aR, 6aS) - 6-メチルスルファニル-5-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体 130 (725 mg) を無水テトラヒドロフラン (35 ml) に溶解攪拌したものに、0℃で窒素下で、1 M塩化第三ブチルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液 (7 ml) を加えた。生成する混合物を0℃で2時間攪拌した後、2 N塩酸水溶液 (7 ml) で処理した。生成物を約1/3の容積まで真空濃縮し、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過して真空濃縮し、ガム状生成物を得た。カラムクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチルで溶出し、標記化合物 (112 mg) を得た。

マススペクトルMH⁺ (実測値) = 307, MH⁺ (計算値) = 307。

中間体 132

上記中間体を、中間体 86 から、中間体 115 と同様な方法で調製した。

rel-4- [3- (6R-イソプロピル-4-メタンスルホニル-5-オキソ-ヘキサヒドロ- (3aS, 6aR) -ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-イル) -3-オキソ- (E) -プロペニル] -ベンズアルデヒド

融点 = 201 ~ 204℃。

マススペクトルMH⁺ (実測値) = 405, MH⁺ (計算値) = 405。

中間体 133

rel- (3R, 3aR, 6aS) -4- (3-ピペリジン-1-イル-プロピオニル) -3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン

中間体 34 (1.213 g) とプロモートリス-ピロリジノーホスホニウムヘキサフルオロホスホネート (3.7 g) を乾燥ジクロロメタン (50 ml) に窒素下で溶解攪拌したものに、ピペリジンプロピオン酸 (1.15 g) とN, N-

ジイソプロピルエチルアミン (3.8 ml) を加えた。混合物を 20 時間攪拌した後、溶媒を真空留去し、黄/灰色結晶性固形生成物を得た。固形生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、無極性不純物が溶出するまで 50 : 8 : 1 ジクロロメタン/エタノール/0.880 アンモニアで溶出した後、25 : 8 : 1 CH₂Cl₂/EtOH/0.880 NH₃ で溶出した。必要な画分を合わせて、溶媒を真空留去し、標記化合物を白色のかりかりしたフォームとして得た。収率 = 2.214 g。TLC シリカプレート, 50 : 8 : 1 CH₂Cl₂/EtOH/0.880 NH₃ R_f = 0.13。

マススペクトル MH⁺ (実測値) = 308, MH⁺ (計算値) = 308。

中間体 134

上記中間体を、中間体 34 から、中間体 133 と同様な方法で調製した。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (6-ピペリジン-1-イル-ヘキサノイル) - 3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、融点 78 ~ 79.5 °C。

中間体 135

上記中間体を、中間体 34 から、実施例 8 と同様な方法で調製した。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (3-ピペリジン-1-イル-プロパン-1-スルホニル) - 3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、TLC (ジクロロメタン : メタノール ; 7 : 1) R_f 0.19。

中間体 136

rel - 4 - (6R-イソプロピル-4-メタンズルホニル-5-オキソ-ヘキサヒドロ- (3aS, 6aR) -ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-カルボニル) - ベンズアルデヒド

中間体 86 (100 mg) をアセトニトリル (5 ml) に溶解攪拌したものに、

窒素下で1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(156 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(110 mg)および4-カルボキシベンズアルデヒド(79 mg)を加えた後、22°Cで22時間攪拌した。溶媒を、混合物から真空留去し、ガム状残渣を2N Na₂CO₃(15 ml)とジクロロメタン(15 ml)に分配した。有機相を分離し、2N Na₂CO₃(10 ml)、水(10 ml)、飽和塩水(10 ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、溶媒を真空留去して、黄色ガム状生成物を得た。ガム状生成物をMerck 9385シリカを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、2% MeOH/CH₂Cl₂で溶出した。必要な画分を合わせて、溶媒を真空留去して、標記化合物を白色フォーム(148 mg)として得た。TLC(シリカプレート、9:1 CH₂Cl₂/MeOH) R_f=0.60、UV, KMnO₄で可視化。

マススペクトルMH⁺(実測値)=379, MH⁺(計算値)=379。

中間体137

上記中間体を、中間体86から、中間体87と同様な方法で調製した。

rel-3-(6R-イソプロピル-4-メタンスルホニル-5-オキソ-ヘキサヒドロ-(3aS, 6aR)-ピロロ[3, 2-b]ピロール-1-カルボニル)-ベンズアルデヒド TLC(ジクロロメタン:メタノール;19:1) R_f0.3。

中間体138

上記中間体を、中間体136から、中間体173と同様な方法で調製した。

rel-4-[4-(6R-イソプロピル-4-メタンスルホニル-5-オキソ-ヘキサヒドロ-(3aS, 6aR)-ピロロ[3, 2-b]ピロール-1-カルボニル)-ベンジル]-ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル TLC(ジクロロメタン:メタノール;9:1) R_f0.40。

中間体 139

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4-ブロモメチル-ベンゼンスルホニル) - 1-メタンスルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン

中間体 26 (246 mg) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、炭酸カリウム (414 mg) で処理し、4-(ブロモメチル) ベンゼンスルホニルクロリド (403 mg) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、溶液を水、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮して、白色固形生成物を得た。これをアセトニトリルで粉碎し、濾過して、標記化合物を白色固形生成物 (181 mg) として得た。

マススペクトルMH⁺ (実測値) = 498, MH⁺ (計算値) = 498。

TLC (酢酸エチル : ヘキサン ; 1 : 2) R_f = 0.23。

中間体 140

上記中間体を、中間体 86 から、中間体 139 と同様な方法で調製した。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4-ブロモメチル-ベンゼンスルホニル) - 3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン TLC (ジクロロメタン : 酢酸エチル ; 14 : 1) R_f 0.5。

マススペクトルMH⁺ (実測値) = 497 / 498, MH⁺ (計算値) = 497 / 498。

中間体 141

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4-ブロモメチル-ベンゾイル) - 3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン

中間体 86 (200 mg) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、重炭酸ナ

トリウム (204 mg) で処理した後、4-(プロモメチル)ベンゾイルクロリド (227 mg) で処理した。反応混合物を、一晚攪拌した。混合物を水に投入し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を希HCl塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮して、黄色ガム状生成物を得た。これを、シリカ上でクロマトグラフィーを行ない、酢酸エチル：ヘキサン；1：1で溶出し、標記化合物を白色固形生成物 (287 mg) として得た。

マススペクトルMH⁺ (実測値) = 444, MH⁺ (計算値) = 444。

中間体142

上記中間体を、中間体86から、中間体87と同様な方法で調製した。

rel-5-(6R-イソプロピル-4-メタンスルホニル-5-オキソ-ヘキサヒドロ-(3aS, 6aR)-ピロロ[3, 2-b]ピロール-1-カルボニル)-フラン-2-カルバルデヒド

マススペクトルMH⁺ (実測値) = 386, MH⁺ (計算値) = 386。

中間体143

上記中間体を、中間体86から、中間体115と同様な方法で調製した。

rel-4-[4-(6R-イソプロピル-4-メタンスルホニル-5-オキソ-ヘキサヒドロ-(3aS, 6aR)-ピロロ[3, 2-b]ピロール-1-イル)-4-オキソブチル]-ペペリジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

TLC (シクロヘキサン：酢酸エチル；1：1) R_f 0.27。

マススペクトルMH⁺ (実測値) = 500, MH⁺ (計算値) = 500。

中間体144

(2-シクロプロピル-1-エトキシ-(E)-ビニルオキシ)-トリメチルシラン

n-ブチルリチウムをヘキサンに溶解したもの (1.6 M, 26 ml) を、ジイソプロピルアミン (6.2 ml) を -25℃以下で窒素下でテトラヒドロフラ

ン (8 ml) に溶解したものに攪拌しながら加えた。30分後、混合物を -75°C に冷却し、エチルシクロプロピルアセテート (4.5 g) を、温度を -65°C 以下に保持しながら滴加した。次に、混合物を -75°C 以下に3時間保持した後、クロロトリメチルシラン (3.8 ml) を -65°C 以下で加えた。反応を室温まで加熱した後、蒸発乾固した。残渣をヘキサンと混合して、濾過した。濾液を蒸発させて橙色油状生成物として、真空留去して、標記化合物を透明な可動性液体として得た。沸点 $80\sim 82^{\circ}\text{C}$, 3×10^{-2} バール。

マススペクトル MH^+ (実測値) = 201, MH^+ (計算値) = 201。

中間体 145

トランス-2-(シクロプロピル-エトキシカルボニル-メチル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-アセチルアミノ)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体 144 (2.5 g) をジクロロメタン (16 ml) に溶解したものを、中間体 81 (2.0 g) をジクロロメタン (16 ml) に窒素下で溶解したものに 0°C で攪拌しながら加えた。次に、三フッ化ホウ素ジエチルエーテレート (4 ml) を滴加し、反応を更に1時間攪拌した。反応を1M塩酸 (10 ml) で停止した。水相を分離し、ジクロロメタン (2×20 ml) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、蒸発させ、標記化合物を黄色油状生成物 (3.1 g) として得て、これを下記の調製に精製することなく用いた。

中間体 146

トランス-3-アミノ-2-(シクロプロピル-エトキシカルボニル-メチル)-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

粗製の中間体 145 (3.1 g) を炭酸カリウム水溶液 ($9.3\text{ g}/30\text{ ml}$)、アセトニトリル (30 ml) およびエタノール (40 ml) に混合したものを、還流温度で16時間加熱した。混合物を冷却し、有機層を分離し、蒸発さ

せて、油状生成物を得た。油状生成物を1 M塩酸(25 ml)とエーテル(50 ml)に分配した。有機相を1 M塩酸(3×25 ml)で抽出した。合わせた水溶液をエーテル(25 ml)で洗浄し、固形炭酸ナトリウムを攪拌しながら徐々に添加してpH 9まで塩基性にした。次に、混合物を酢酸エチル(3×75 ml)で抽出した。合わせた抽出物を塩水(50 ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、真空留去し、標記化合物を粘稠な黄色油状生成物(1.3 g)として得た。

マススペクトルMH⁺(実測値) = 347, MH⁺(計算値) = 347。

中間体147

rel-(3R, 3aR, 6aS)-6-シクロプロピル-5-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-1-カルボン酸ベンジルエステル

塩化第三ブチルマグネシウムをテトラヒドロフランに溶解したもの(1.0 M, 11.25 ml)を、窒素雰囲気下で中間体146(1.2 g)をN, N, N', N'-テトラメチレンジアミン(13 ml)とテトラヒドロフラン(13 ml)の混合物に4~5℃で溶解したものに滴加した。2時間後に、冷却を停止し、反応温度を周囲温度にした。第二の量(3 ml)の塩化第三ブチルマグネシウムを、室温で4時間で滴加した。更に2時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液(1 ml)を加え、反応混合物を塩酸でpH 1~2まで酸性にした。混合物を酢酸エチル(3×30 ml)で抽出した。合わせた有機層を塩水(20 ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させて黄色ペーストとして、これを酢酸エチルで粉碎して、標記化合物を含む微細に分割した白色固形生成物(0.3 g)を得た。融点141~149℃。酢酸エチル:ヘキサン(2:1)を溶離剤としてフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、標記化合物(0.2 g)を固形フォームとして得た。

中間体 148

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 6-シクロプロピル-4-メタンスルホニル-5-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-カルボン酸ベンジルエステル

リチウムヘキサメチルジシラジドをテトラヒドロフラン (1.0 M, 0.1 ml) に溶解したものを、-75°Cで中間体147 (0.25 g) を窒素下でテトラヒドロフラン (16 ml) に溶解攪拌したものに滴加した。反応を-75°Cで5分間攪拌した後、約0°Cで25分間攪拌し、-75°Cに再冷却した。メタンスルホニルクロリド (0.24 g) を滴加し、反応を約-75°Cで1.5時間攪拌した。2時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (1.5 ml) と水 (30 ml) を順次加えた。混合物を酢酸エチル (3×25 ml) で抽出し、合わせた抽出物を塩水 (15 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、蒸発させ、透明フィルム状生成物を得た。これを、酢酸エチルとヘキサン (1:2) を溶離剤として用いてフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、標記化合物を白色固形生成物 (0.21 g) として得た。融点144~149.5°C。

中間体 149

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 3-シクロプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン

中間体148 (0.21 g) を酢酸エチル (25 ml) に溶解したものを、予備還元した含水の20%水酸化パラジウム/炭素 (Pearlman触媒) を酢酸エチル (20 ml) に混合したものに加えた。混合物を、水素雰囲気下にて室温で1.5時間激しく攪拌した (水素吸収量17 ml)。触媒を濾別し、濾液を蒸発させ、標記化合物を白色結晶性固形生成物 (0.13 g) として得た。融点137~144°C。

マススペクトルMH⁺ (実測値) = 245, MH⁺ (計算値) = 245。

中間体 1502R-第三ブチルカルボニルアミノ-4-メチルスルファニル-酪酸

(R)-メチオニンを1, 4-ジオキサン (1000 ml) および1.25 M NaOH (1330 ml) に懸濁したものを攪拌して、6℃まで冷却した後、ジ第三ブチルジカーボネート (384 g) を1, 4-ジオキサン (300 ml) に溶解したものを一度に加えた。冷却槽を外して、反応を3.5時間攪拌した。1, 4-ジオキサンを混合物から真空留去した後、酢酸エチル (1000 ml) を加え、続いて1M KHSO₄ (1700 ml) を加えた。混合して、相を分離した後、水相を更に酢酸エチル (600 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (600 ml)、塩水 (100 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過して、溶媒を真空留去し、標記化合物 (449 g) を幾らかの酢酸エチルを含む淡黄色油状生成物として得た。

マススペクトルMH⁺ (実測値) = 250, MH⁺ (計算値) = 250。

中間体 151(1R-カルバモイル-3-メチルスルファニル-プロピル)-カルバミン酸第三ブチルエステル

中間体150 (425 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (700 ml) に溶解し、ピリジン (63.2 ml) を加えた。ジ第三ブチルジカーボネート (402.2 g) を滴加し、混合物を室温で10分間攪拌した。炭酸水素アンモニウム (145.7 g) を加え、混合物を室温で18時間攪拌した。水 (1000 ml) を混合物に加えた後、酢酸エチル (1000 ml) と塩水 (250 ml) を加えた。混合物を激しく攪拌し、分離した。水相を酢酸エチル (2×600 ml) で抽出した。合わせた有機層を、水 (1000 ml)、希硫酸 (2×750 ml) [38 ml 濃硫酸と1600 ml 水から調製]、水 (3×750 ml) および塩水 (1000 ml) で洗浄した。溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒

を真空留去して、白色固形生成物を得た。この固形生成物をジエチルエーテル (1200 ml) で粉碎し、濾別し、真空乾燥して、標記化合物を白色粉末 (265 g) として得た。TLC SiO₂ (酢酸エチル：シクロヘキサン；1：1) Rf 0.25。

マススペクトルMH⁺ (実測値) = 249, MH⁺ (計算値) = 249。

中間体152

(2R-第三ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルスルファニル-ブチリル)-カルバミン酸ベンジルエステル

n-ブチリリチウムをヘキサンに溶解したもの (2.5 M, 992 ml) を、中間体151 (308 g) をテトラヒドロフラン (2000 ml) に溶解し、攪拌冷却したものに、-65~-72°Cの温度を保持するような速度で一定の速度で加えた。1時間20分後、ベンジルククロホルメート (211 g) をテトラヒドロフラン (200 ml) に溶解したものを45分間かけて温度を-60°C以下に保持しながら一定速度で加えた。反応を-70°C以下に再冷却し、その温度に1.5時間保持した。反応を飽和塩化アンモニウム水溶液 (1000 ml) で停止した。温度を-40°Cに上昇させ、一低速度で+10°Cまで上昇させた。有機層を分離し、水相を酢酸エチル (3×50 ml) で抽出下。合わせた有機層を塩水 (3×500 ml) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、真空留去して、標記化合物を透明な淡黄色の粘稠な油状生成物 (560 g) として得た。この物質を、更に精製することなく用いた。

マススペクトルMH⁺ (実測値) = 400, MH⁺ (計算値) = 400。

中間体153

(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3R-第三ブトキシカルボニルアミノ-4-オキソ-ブチル)-ジメチルスルホニウムヨウダイド

ヨウ化メチル (875 g) を、中間体152 (558 g) をアセトン (875

m l) に溶解したものを室温で窒素下で攪拌しながら加えた。反応を暗所で3日間攪拌した後、水槽で4時間冷却した。生成する淡黄色結晶性懸濁液を濾過して、フィルターパッドを冷(0℃)アセトン:エーテル(1:9, 1000 ml)で洗浄した。生成する白色固形生成物を乾燥し、標記化合物を白色結晶性固形生成物(559 g)として得た。融点121~126℃。

中間体154

(R)-3-第三ブトキシカルボニルアミノ-2-オキソ-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体153(510 g)をアセトニトリル(2600 ml)に溶解した。4Aモレキュラーシーブ(粉末状に粉碎, 55 g)を加えた後、Dowex 2X8-400樹脂(水酸化物型, 640 g)を加えた。混合物を3.5時間激しく攪拌した。更に、樹脂(60 g)を3.5時間目に加え、更に追加量の樹脂(60 g)を5時間目に加えた。6時間の総反応時間の後、混合物を濾過し、樹脂を焼結製品上でアセトニトリル(1000 ml)で洗浄した。アセトニトリルを真空留去して、黄褐色固形生成物(360 g)を得た。これを、熱酢酸エチル(1500 ml)に溶解し、熱溶液を濾過した。濾液を約800 mlまで濃縮した後、シクロヘキサン(1500 ml)で希釈した。混合物を蒸気浴上で加熱して、総ての固形生成物を溶解した(酢酸エチル50 mlを加えて、完全に溶解させた)。溶液を冷却して、室温に3日間放置した。結晶化した生成物を濾過して、酢酸エチル:シクロヘキサン(1:3, 400 ml)で洗浄し、真空乾燥して、標記化合物を白色板状生成物(217.5 g)として得た。TLC SiO₂(酢酸エチル:シクロヘキサン; 1:1) R_f 0.55。

マススペクトルMNH₄⁺(実測値) = 352, MNH₄⁺(計算値) = 352。

中間体 155

(R) - 3 - アミノ - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル塩酸塩

中間体 154 (215 g) を 1, 4 - ジオキサン (400 ml) に懸濁し、塩化水素 / 1, 4 - ジオキサン (4M, 800 ml) で室温で処理した。白色沈澱が 10 分後に形成し、これは、反応が進行するにつれて非常に粘稠になった。45 分の総反応時間の後、更に 1, 4 - ジオキサン (400 ml) を加えた。2.5 時間の総反応時間の後、揮発成分を真空留去し、白色固形生成物 (196 g) として標記化合物を得た。TLC (エタノール : ジクロロメタン : アンモニア ; 8 : 100 : 1) Rf 0.5。

マススペクトル MNH_4^+ (実測値) = 252, MNH_4^+ (計算値) = 252。

実施例の調製

実施例 1

rel - (3aS, 6R, 6aR) - 6 - アリル - 4 - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - 5 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

リチウムヘキサメチルジシリルアミド (1.0M / THF, 7.3 ml) を、中間体 13 (2.0 g) を窒素下で -70°C (CO_2 / アセトン浴) に冷却した乾燥 THF (80 ml) に溶解したものに加えた。 -70°C で 10 分間攪拌した後、冷却浴を氷浴に代えて、混合物を更に 25 分か攪拌した。混合物を -70°C で再冷却した後、2 - ナフチルスルホニルクロリド (1.81 g) を乾燥 THF (15 ml) に溶解したものを滴加した。混合物を -70°C で更に 3 時間攪拌した。反応を水 (8 ml) で停止し、 5°C で更に水を加えた後、酢酸エチル (3×200 ml) で抽出した。合わせた抽出物を塩水 (50 ml) で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、溶媒を真空留去し、黄色固形生成物を得た。この残渣をフラッ

シュカラムクロマトグラフィー (Merck 9385シリカ) によって精製し、エーテルで抽出して、標記化合物を白色固形生成物 (2.385 g) として得た。

TLC (シリカプレート, エーテル) Rf = 0.53。融点 = 158.5 ~ 159.5°C。

実施例 2

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - (ナフタレン-2-スルホニル) - 4 - (3-ピペリジン-1-イル-プロピオニル) - 3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

中間体 14 (0.5 g)、1-ピペリジンプロピオン酸 (263 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (225.7 mg) および 1-(3-N, N-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (320 mg) を乾燥ジクロロメタン (10 ml) に溶解した。トリエチルアミン (0.58 ml) を加え、生成する混合物を室温で 18 時間攪拌した。

混合物を 2M 炭酸ナトリウム溶液 (100 ml) と酢酸エチル (100 ml) に分配した。有機相を分離し、水相を更に酢酸エチル (100 ml) で抽出し、合わせた有機相を乾燥した (MgSO₄)。

溶媒を真空留去して、黄色ガム状生成物をえた。フラッシュクロマトグラフィー (Merck, SiO₂, 9385) により、酢酸エチル: トリエチルアミン (100:1) で溶出し、白色フォームを得た。フォーム (200 mg) をエーテル (10 ml) に溶解し、エーテル性 1M 塩化水素 (1 ml) を加えた。溶媒を真空留去し、残渣をエーテル (30 ml) で粉碎し、真空乾燥して、標記化合物 (190.2 mg) を得た。融点 = 230° ~ 234°C (分解)。

TLD SiO₂ (遊離塩基) 酢酸エチル: メタノール (2:1) Rf = 0.28。

実施例 3, 30, 54, 56, 57 および 59

上記実施例を、実施例 2 と同様の方法で調製した。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - (ナフタレン-2-スルホニル) - 4 - (2-ピペリジン-1-イル-アセチル) - 3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン

中間体 14 および 中間体 15 から調製、白色結晶性固形生成物 (33.7 mg)、融点 = 161° ~ 163°C, TLC, SiO₂, 酢酸エチル : トリエチルアミン (100 : 1) R_f = 0.23。 (実施例 3)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンズルホニル - 4 - (3-ピペリジン-1-イル-プロピオニル) - 3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

中間体 26 および 3-ピペリジニノプロパン酸から調製。IR (MeOH) ν_{max} 1752 cm⁻¹ (実施例 30)

(3aS, 6R, 6aR) - 1 - (ナフタレン-2-スルホニル) - 4 - (3-ピペリジン-1-イル-プロピオニル) - 3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

中間体 69 から調製、クリーム色固形物、キラル HPLC (Chiracel OD-H カラム、溶離剤系 プロパン-2-オール : トリエチルアミン : ヘプタン ; 20 : 1 : 79、流速 = 1 ml / 分)。保持時間 = 16.4 分、> 99% ee (実施例 54)。

(3R, 3aR, 6aS) - 1 - (ナフタレン-2-スルホニル) - 4 - (3-ピペリジン-1-イル-プロピオニル) - 3-プロピルヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

中間体 70 から調製、クリーム固形物、キラル HPLC (Chiracel OD-H カラム、溶離剤系 プロパン-2-オール : トリエチルアミン : ヘプタン ; 20 :

1 : 79、流速 = 1 ml / 分)。保持時間 = 13.9分、> 81% ee (実施例 56)。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンスルホニル - 4 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 2 - (E) - エノイル - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン塩酸塩

中間体 26 および (E) - 4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 2 - エン酸、淡黄色粉末、TLC (ジクロロメタン : エタノール : アンモニア ; 100 : 8 : 1) Rf 0.43。マスペクトル MH⁺ (実測値) 398, MH⁺ (計算値) 398 (実施例 57)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (6 - アゼピン - 1 - イル - ヘキサノイル) - 1 - メタンスルホニル - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン塩酸塩

中間体 26 および 6 - アゼピン - 1 - イル - ヘキサノ酸から調製、白色固形物、TLC (酢酸エチル : アンモニア ; 95 : 5) Rf 0.31。マスペクトル MH⁺ (実測値) 442, MH⁺ (計算値) 442 (実施例 59)

実施例 4, 53 および 55

上記実施例は、実施例 1 と同様な方法で調製した。

rel - (3aS, 6R, 6aR) - 6 - エチル - 4 - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - 5 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

中間体 24 から調製、白色固形物、TLC (ジエチルエーテル) Rf 0.47、融点 = 155.5 ~ 156.5 °C (実施例 4)

(3aR, 6S, 6aS) - 6-アリル-4-(ナフタレン-2-スルホニル)-5-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体68から調製、白色固形物、キラルHPLC (Chiracel OD-Hカラム、溶離剤系 プロパン-2-オール：トリエチルアミン：ヘプタン；5：3：92、流速=1ml/分)。保持時間=32.3分、>99% ee。[a]²⁰_D (Naランプ, 589nm) +66.8° (c=5, CHCl₃) (実施例53)

(3aS, 6R, 6aR) - 6-アリル-4-(ナフタレン-2-スルホニル)-5-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体67から調製、白色固形物、キラルHPLC (Chiracel OD-Hカラム、溶離剤系 プロパン-2-オール：ヘプタン；1：9、流速=1ml/分)。保持時間=39.4分、86% ee。[a]²⁰_D (Naランプ, 589nm) -52.8° (c=5, CHCl₃) (実施例55)

実施例5

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 3-エチル-1-(ナフタレン-2-スルホニル)-4-(3-ピペリジン-1-イル-プロピオニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オン塩酸塩

中間体25 (50mg)、1-ピペリジン-プロピオン酸 (27mg) および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (45mg) の混合物を、室温でジクロロメタン (3ml) 中で18時間攪拌した。混合物を水 (10ml) に投入し、酢酸エチル (3×20ml) で抽出した。合わせた抽出物を塩水 (15ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過して、溶媒を真空留去して、黄色固形生成物を得た。この残渣を、シリカ (Merck 9385) 上でフラッシュクロマトグラフィーによってメタノール：酢酸エチル (2：3)

を溶離剤として用いて精製し、遊離塩基を得た。遊離塩基をジクロロメタン (3 ml) およびメタノール (3 ml) 中で攪拌し、1.0 M HCl のジエチルエーテル溶液 (300 ml) を加えた。30 分間攪拌した後、溶媒を真空留去し、油状残渣をエーテル (20 ml) に溶解した後、溶媒を真空留去し、標記化合物を無色のパリパリしたフォームとして得た。TLC (2 : 3 メタノール : 酢酸エチル) R_f 0.20、融点 173.5 ~ 175.5 °C。

実施例 6

rel - (3aS, 6R, 6aR) - 6 - アリル - 4 - メタンシルホニル - 5 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 1 - カルボベンジルエステル

中間体 13 (500 mg) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、窒素下で -70 °C に冷却した。リチウムヘキサメチルジシリルアミド (1 M / THF, 2.17 ml) を加え、混合物を -70 °C で 6 分間攪拌した。ドライアイス / アセトン浴を除き、氷 / 水浴に代えて、反応混合物を 0 °C まで加熱し、20 分間攪拌した。反応混合物を -70 °C まで再冷却し、メタンシルホニルクロリド (479 mg) を加え、反応を 1 時間攪拌した。反応を飽和塩化アンモニウム溶液で停止し、室温まで加熱した。混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、蒸発させて、淡黄色ガム状生成物を得た。これを、シリカ上でクロマトグラフィー処理を行ない (酢酸エチル : ヘキサン ; 1 : 2 で溶出)、標記化合物を白色固形生成物 (527 mg) として得た。TLC (1 : 2, 酢酸エチル : ヘキサン) R_f 0.17, 融点 92 ~ 94 °C。

実施例 7

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1-メタンスルホニル-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホニル)-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン

1-メチルイミダゾール-4-スルホニルクロリド (28 mg) を、中間体 26 (32 mg) とトリエチルアミン (44 ml) をジクロロメタン (3 ml) に窒素下で溶解したものに加えた。合わせた有機抽出物を希 (8%) 重炭酸ナトリウム溶液、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮して、ベージュ色固形生成物を得た。これを、エーテル/ヘキサンで粉碎し、濾過して、標記化合物を黄褐色固形生成物 (40 mg) として得た。

融点 192~193°C、TLC (ジクロロメタン:メタノール; 95:5) R_f 0.27。

実施例 8

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1-メタンスルホニル-4-(3-モルホリン-4-イル-プロパン-1-スルホニル)-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン

中間体 27 (38 mg) を、中間体 26 (30 mg) とトリエチルアミン (30 mg) をジクロロメタン (3 ml) に窒素下で溶解攪拌したものに加えた。3 時間後、反応混合物を水に投入し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮して、クリーム色固形物を得た。これをシリカ上でクロマトグラフィーを行ない (酢酸エチル:メタノール, 100:0→99:1で溶出)、標記化合物を白色固形物 (26 mg) として得た。融点 135°C (分解)。TLC (酢酸エチル) R_f 0.12。

実施例 8 a

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンスルホニル - 4 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロパン - 1 - スルホニル) - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン塩酸塩

実施例 8 (60 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、0 °C に冷却した。塩化水素ガスを溶液に 2 分間通じた。1 時間放置した後、溶媒を留去して、白色固形生成物を得た。これをエーテルで粉碎し、濾過して、標記化合物を白色固形生成物 (55 mg) として得た。融点 = 72 ~ 74 °C。IR (KBr) ν_{\max} 1751, 1353, 1156 cm^{-1} 。

実施例 9, 10, 11, 12, 13, 14, 26, 27, 31, 32, 36

上記試料を、実施例 8 (および適宜 8 a) と同様な方法で作成した。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンスルホニル - 4 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロパン - 1 - スルホニル) - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン

中間体 26 および中間体 28 から調製、白色固形生成物、融点 199 ~ 200 °C (分解)、TCL (ジクロロメタン : メタノール ; 9 : 1) Rf 0.4 (実施例 9)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンスルホニル - 4 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - プロパン - 1 - スルホニル] - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン二塩酸塩

中間体 26 および中間体 30 から調製、ベージュ色固形生成物、融点 128 ~ 130 °C、マススペクトル MH^+ (実測値) 451, MH^+ (計算値) 451 (実施例 10)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4-モルホリン-4-イル-ブタン-1-スルホニル) - 1 - (ナフタレン-2-スルホニル) - 3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン

中間体 14 および 中間体 32 から調製、白色固形生成物、融点 180 ~ 182 °C (分解)、TLC (ジクロロメタン : メタノール ; 99 : 1) Rf 0.46 (実施例 11)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (3-モルホリン-4-イル-プロパン-1-スルホニル) - 1 - (ナフタレン-2-スルホニル) - 3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン

中間体 14 および 中間体 27 から調製、融点 189 ~ 192 °C、TLC (酢酸エチル : メタン ; 9 : 1) Rf 0.32 (実施例 12)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - (ナフタレン-2-スルホニル) - 4 - (3-ピペリジン-1-イル-プロパン-1-スルホニル) - 3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン

中間体 14 および 中間体 28 から調製し、標記化合物を白色固形生成物として得た。融点 202 ~ 203 °C、TLC (ジクロロメタン : メタノール ; 9 : 1) Rf 0.1 (実施例 13)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - [3 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - プロパン-1-スルホニル - 1 - (ナフタレン-2-スルホニル) - 3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン

中間体 14 および 中間体 30 から調製、白色固形生成物、融点 186 ~ 187 °C、TLC (ジクロロメタン : メタノール ; 9 : 1) Rf 0.2 (実施例 14)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1, 4-ビス-メタンスルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン

中間体 26 および メタンスルホニルクロリド から調製、白色固形生成物、融点

205~8℃、TLC (19 : 1 酢酸エチル : メタノール) Rf 0.60 (実施例 26)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンスルホニル - 3 - プロピル - 4 - [3 - (1H-テトラゾール - 5 - イル) - フェニルメタンスルホニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン

中間体 26 および 中間体 42 から調製、白色固形生成物、融点 180~210℃ (分解)、TLC (19 : 1 酢酸エチル : メタノール) Rf 0.31 (実施例 27)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - メタンスルホニル - 1 - (ナフタレン - 1 - スルホニル) - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン

中間体 33 および メタンスルホニルクロリド から調製、クリーム色固形生成物、融点 185~7℃、TLC (19 : 1 酢酸エチル : メタノール) Rf 0.68 (実施例 31)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - (ナフタレン - 1 - スルホニル) - 3 - プロピル - 4 - [3 - (1H-テトラゾール - 5 - イル) - フェニルメタンスルホニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン

中間体 33 および 中間体 42 から調製、白色固形生成物、融点 175~6℃、TLC (19 : 1 酢酸エチル : メタノール) Rf 0.40 (縞状) (実施例 32) rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロパン - 1 - スルホニル) - 1 - (ナフタレン - 1 - スルホニル) - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン

中間体 33 および 中間体 27 から調製、TLC SiO₂ (メタノール : ジクロロメタン ; 1 : 9) Rf 0.64、融点 = 146~148℃ (実施例 36)

実施例 15

rel-(3aS, 6R, 6aR)-6-アリル-4-(ナフタレン-1-スルホニル)-5-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-1-カルボン酸ベンジルエステル

水素化ナトリウム (96 mg, 60% 鉱油溶液) を、中間体 13 (600 mg) をテトラヒドロフラン (20 ml) に窒素下で溶解した冷溶液 (氷浴) に加えた。30 分後、1-ナフタレンスルホニルクロリド (542 mg) を加え、混合物を室温まで加熱し、5 時間攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液に投入し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を 8% 重炭酸ナトリウム溶液、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮して、白色固形生成物を得た。これを、シリカ上でクロマトグラフィーを行ない (CM で溶出した後、エーテルで溶出し、次いで酢酸エチルで溶出)、標記化合物を得た。

TLC (エーテル) R_f 0.76。

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.69 (1H, d), 8.48 (1H, d), 8.16 (1H, d), 7.98 (1H, d), 7.73~7.58 (3H, m), 7.33 (5H, s), 5.42~5.70 (1H, br), 5.10 (2H, s), 4.96 (2H, br, d), 3.80 (2H, m), 3.57 (2H, m), 3.57 (1H, m), 3.23 (1H, t), 2.78~2.57 (4H, m), 2.11 (1H, m)。

実施例 16

rel-(3aS, 6R, 6aR)-4-[4-(ナフタレン-1-スルホニル)-5-オキソ-6-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-1-カルボニル]-ピペリジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

中間体 33 および N-第三ブチル-カルボニル-ピペリジン-4-カルボン酸 [S.I. Klein and B.F.Molino, 米国特許第 5, 064, 814 号公報] から、実

施例 29 と同様な方法で調製して、標記化合物を得た。

TLC SiO₂ (エーテル) Rf 0.4, マススペクトル MH⁺ (実測値) 570, MH⁺ (計算値) 570。

実施例 17

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - (ナフタレン-1-スルホニル) - 4 - (ピペリジン-4-カルボニル-カルボニル) - 3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オントリフルオロアセテート

実施例 16 (37 mg) をジクロロメタン (9 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2 ml) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間放置した。溶媒を蒸発させ、残渣をジクロロメタン/エーテルで粉碎し、白色固形生成物を得た。固形生成物を濾過し、風乾して、標記化合物 (14 mg) を得た。

融点 185 ~ 188 °C (分解)、IR (CHCl₃) ν_{max} 3400 ~ 2500, 1758, 1673, 1138 cm⁻¹。

実施例 18, 20, 21

上記実施例を、実施例 15 と同様な方法で調製した。

rel - (3aS, 6R, 6aR) - 6-アリル-4 - (5-ジメチルアミノ-ナフタレン-1-スルホニル) - 5-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体 13 およびダンシルクロリドから調製、黄色油状生成物、TLC (1 : 2, 酢酸エチル : ヘキサン) 0.17, マススペクトル MH⁺ (実測値) 534, MH⁺ (計算値) 534 (実施例 18)

rel - (3aS, 6R, 6aR) - 6-アリル-5-オキソ-4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-スルホニル) - ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体 13 および 2-クロロスルホニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフ

タレン [Chem. Abstr. W. Schenzl, H.U. Blank, F. Hagedorn, W. Evertz, ドイツ国特許 1979 DE 2743540 790405号公報]、白色固形生成物、TLC (3:1ヘキサン:酢酸エチル) Rf 0.24。

分析

実測値: C, 65.43; H, 5.94; N, 5.5%。

C₂₇H₃₀N₂O₅Sに対する計算値:

C, 65.57; H, 6.11; N, 5.66% (実施例20)

rel-(3aS, 6R, 6aR)-6-アリル-5-オキソ-4-フェニルメ
タンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-1-カルボン
酸ベンジルエステル

中間体13およびベンジルスルホニルクロリドから調製、油状生成物、TLC (1:3酢酸エチル:ヘキサン) Rf 0.37。

IR (CHCl₃) 1753, 1703, 1363, 1136 cm⁻¹ (実施例21)

実施例19

rel-(3aS, 6R, 6aR)-6-アリル-4-ベンジルスルファモイル
-5-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-1-カルボン酸
ベンジルエステル

中間体13 (0.034 g)、60%水素化ナトリウム (0.007 g) およびテトラヒドロフラン (1.5 ml) を、窒素下で室温で混合した。5分後、温度を0℃まで30分間低下した後、-70℃まで低下し、塩化スルフリル (9 ml) を加えた。2時間後、混合物を室温まで加熱し、ベンジルアミン (25 ml) を加えた。30分後、混合物を飽和塩化アンモニウム溶液に加えて、酢酸エチル (3×20 ml) で抽出した。合わせた抽出物を1M塩酸、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、溶媒を真空留去した。シリカ (Merck 9385) 上でエーテ

ルを溶離剤として用いてフラッシュクロマトグラフィーを行ない、標記化合物を白色固形生成物 (0.003 g) として得た。TLC (エーテル) Rf 0.21。マスペクトルMH⁺ (実測値) 458, MH⁺ (計算値) 458。

実施例 22

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - メタンスルホニル - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン

中間体 14 (0.0196 g) と塩化メシル (0.007 ml) を乾燥ジクロロメタン (2 ml) に溶解したものを、窒素下で室温にて1時間攪拌した。トリエチルアミン (0.016 ml) を加え、攪拌を24時間継続した。混合物を酢酸エチル (20 ml) と希塩化ナトリウム溶液 (20 ml) とに分配した。水層を酢酸エチル (15 ml) で抽出し、合わせた有機層を乾燥し (MgSO₄)、溶媒を真空留去して、固形生成物を得た。これを、フラッシュクロマトグラフィー (Merck 9385) により酢酸エチル/ヘキサン (1:1) を溶離剤として用いて精製し、標記化合物を白色固形生成物 (0.009 g) として得た。融点 257 ~ 260°C、TLC (1:1 酢酸エチル:ヘキサン) Rf 0.45。

実施例 23

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - 3 - プロピル - 4 - [3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニルメタンスルホニル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン

中間体 14 (0.021 g) と中間体 42 (0.023 g) をジクロロメタン (1.5 ml) に溶解したものを、周囲温度で窒素下で30分間攪拌した。トリエチルアミン (0.016 ml) を加え、混合物を更に18時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル (15 ml) と水 (15 ml) とに分配した。水層を酢酸エチル (2 × 15 ml) で抽出し、合わせた有機層を乾燥し (MgSO₄)、溶媒を

真空留去して、固形生成物を得た。これを、シリカ (Merck 9385) 上でフラッシュクロマトグラフィーにより酢酸エチル：ヘキサンを、酢酸エチル：ヘキサン：酢酸 (99 : 99 : 2) へと増加する溶離剤 (1 : 1) として用いて、精製し、標記化合物を白色固形生成物 (0.024 g) として得た。

TLC (1 : 1 酢酸エチル : ヘキサン) R_f 0.1。

マススペクトル MH⁺ (実測値) 598, MH⁺ (計算値) 598。

実施例 24

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - アセトン - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン

中間体 14 および塩化アセチルから、実施例 28 と同様な方法で調製し、標記化合物を白色固形生成物として得た。

TLC (1 : 1 酢酸エチル : ヘキサン) R_f 0.15。

IR (KBr) ν_{\max} 3436, 1767, 1362, 1338, 1165, 1133 cm⁻¹。

実施例 25

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4 - ジメチルアミン - ブチリル) - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン

中間体 14 と 4 - ジメチルアミノ酪酸から、実施例 29 と同様な方法で調製し、標記化合物を白色固形生成物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.61 (1H, s), 8.05~7.90 (4H, m), 7.73~7.6 (2H, m), 3.94~3.77 (2H, m), 3.37 (1H, td), 3.24 (1H, t), 2.77 (1H, m), 2.56 (1H, dt), 2.28 (4H, q), 2.2 (6H, s), 2.1~0.

9.4 (5H, m), 0.89 (3H, t)。

実施例 28

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - アセチル - 1 - メタンスルホニル - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2-b] ピロール - 2 - オン

中間体 26 (0.023 g)、トリエチルアミン (18 ml) および塩化アセチル (7.3 ml) をジクロロメタン (1 ml) 中で混合したものを、室温で窒素下で 1 時間攪拌した。ジクロロメタンを真空留去し、残渣を酢酸エチルと水に分配した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を真空留去し、標記化合物を白色固形生成物 (0.017 g) として得た。

TLC (19 : 1 酢酸エチル : メタノール) R_f 0.47。

マススペクトル MH⁺ (実測値) 289, MH⁺ (計算値) 289。

実施例 29

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンスルホニル - 4 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピオニル) - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2-b] ピロール - 2 - オン

中間体 26 (0.038 g)、3 - ピペリジノプロパン酸 (0.030 g)、1 - (ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.042 g) およびジクロロメタン (2.6 ml) を、室温で窒素下で 24 時間混合した。溶液を酢酸エチルで希釈し、塩水で洗浄し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を乾燥し (MgSO₄)、真空濃縮した。残渣を、シリカ (Merck 9385) 上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、7 : 3 酢酸エチル : メタノールで溶出し、標記化合物を無色油状生成物 (0.048 g) として得た。TLC (7 : 3 酢酸エチル : メタノール) R_f 0.19。

マススペクトル MH⁺ (実測値) 386, MH⁺ (計算値) 386。

実施例 33

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-(2-フェニル-(E)-エテンシル
ホニル)-4-フェニルメタンシルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロ
ロ[3, 2-b]ピロール-2-オン

中間体35 (0.048 g) をジメチルホルムアミド (2 ml) / テトラヒドロフラン (0.5 ml) を窒素下で冷却し (0°C)、水素化ナトリウム (60% 油状懸濁液) (0.022 g) を加えた。懸濁液を0°Cで55分間攪拌し、次いでトランスb-スチレンシルホニルクロリド (0.104 g) を加えた。4.75時間攪拌して溶液を室温まで加熱した後、反応を水で停止した。混合物を希塩化ナトリウム (15 ml) と酢酸エチル (10 ml) に分配した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を10%塩化リチウム (2×10 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、真空濃縮して、黄色固形生成物を得た。これを、シリカ (Merck 9385) 上でフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル (4:1) を溶離剤として用いて精製し、標記化合物を白色固形生成物 (0.0032 mg) として得た。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 489, MH⁺ (計算値) 489。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.68 (1H, d), 7.75~7.34 (10H, m), 6.97 (1H, d), 4.28 (2H, q), 3.62 (2H, m), 3.43 (1H, m), 3.18 (1H, d), 2.55 (1H, m), 2.38 (1H, m), 2.05 (1H, m), 1.80~1.14 (4H, m), 0.88 (3H, t)。

実施例 3 4

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - 4 - フェニル炭化水素に - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン

中間体 35 (0.052 g) をジメチルホルムアミド (2 ml) / テトラヒドロフラン (0.5 ml) を窒素下で冷却し (0°C)、水素化ナトリウム (60% 油状懸濁液) (12 mg) を加えた。懸濁液を 0°C で 55 分間攪拌し、次いで 2 - ナフタレンスルホニルクロリド (0.184 g) を加えた。3.75 時間攪拌して溶液を室温まで加熱した後、反応を水で停止した。混合物を酢酸エチル (15 ml) と希塩化ナトリウム (15 ml) に分配した。水層を酢酸エチル (2 × 10 ml) で抽出し、合わせた有機層を乾燥し (MgSO₄)、真空濃縮して、黄色固形生成物を得た。これを、シリカ (Merck 9385) 上でフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン / 酢酸エチル (2 : 1) を溶離剤として用いて精製し、標記化合物を白色固形生成物 (0.0019 mg) として得た。融点 221 ~ 224°C、TLC (1 : 1 酢酸エチル : ヘキサン) R_f 0.66。

実施例 3 5

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 3 - エチル - 4 - (3 - モルホリン - 4 - イル) - プロパン - 1 - スルホニル) - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オンメゾータルトレート

中間体 27 (61 mg)、中間体 25 (50 mg) およびトリエチルアミン (67 mg) を乾燥ジクロロメタン (4 ml) 中で混合したものを、室温で窒素下で攪拌した。18 時間後、混合物を水 (10 ml) に投入し、酢酸エチル (3 × 20 ml) で抽出した。合わせた抽出物を塩水 (20 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過して、溶媒を真空留去し、淡黄色固形生成物を得た。固形生成物をシリカ (Merck 9385) 上でフラッシュクロマトグラフィーによって、メ

タノール：酢酸エチル（1：4）を溶離剤として用いて精製し、遊離塩基を得た。遊離塩基を得たの（5 ml）に溶解し、D，L-酒石酸（14.8 mg）をエタノール（3 ml）に溶解したものを攪拌しながら加えた。30分後、溶媒を真空留去し、固形残渣をエーテルで粉碎した。固形生成物を濾別し、真空乾燥し、標記化合物を白色固形生成物として得た。TLC（1：4メタノール：酢酸エチル） $R_f = 0.40$ 、融点 $154.5 \sim 155.5^\circ\text{C}$ 。

実施例 37

rel-(3aS, 6R, 6aR)-6-アリル-4-(3-ジメチルスルファモイル-ベンゼンスルホニル)-5-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体13（50 mg）、3-N，N-ジメチルスルファモイルベンゼンスルホニルクロリド（中間体20）（56 mg）およびテトラブチルアンモニウムクロリド（10 mg）を、ジクロロメタン（2 ml）に溶解した。2 M水酸化カリウム（100 ml）を加え、生成する溶液を室温で攪拌した。5時間後、TLCは、出発材料が残っていないことを示していた。

混合物を2 M炭酸ナトリウム溶液（50 ml）と酢酸エチル（50 ml）に分配した。有機相を分離し、乾燥し（ MgSO_4 ）、溶媒を真空留去して、淡黄色ガム状生成物を得た。

エーテル：ヘキサン（5：1）で溶出するフラッシュクロマトグラフィー（9385）により、標記化合物を白色固形生成物（38.2 mg）として得た。融点 $= 70^\circ \sim 75^\circ\text{C}$ 。

TLC SiO_2 （5：1）エーテル：ヘキサン $R_f 0.34$ 。

実施例 38

rel-(3aS, 6R, 6aR)-6-アリル-4-(3-ニトロベンゼン
スルホニル)-5-オキソヘキサヒドロピロロ[3, 2-b]ピロール-1
-カルボン酸ベンジルエステル

中間体 13 (50 mg)、3-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (55 mg) およびテトラブチルアンモニウムブロミド (10 mg) を、ジクロロメタン (2 ml) に溶解した。2M水酸化カリウム (0.125 ml) を加え、生成する混合物を室温で6時間攪拌した。混合物を2M炭酸ナトリウム溶液 (50 ml) と酢酸エチル (50 ml) に分配し、有機相を分離して、乾燥し (MgSO₄)、溶媒を真空留去して、無色ガム状生成物を得た。

エーテル：ヘキサン (1：1) で溶出するフラッシュクロマトグラフィー (98/35) により、標記化合物を白色固形生成物 (28 mg) として得た。

IR ν_{\max} 1762, 1705, 1538, 1435, 1354 cm⁻¹。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 486, MH⁺ (計算値) 486。

実施例 39

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-(ナフタレン-2-スルホニル)-4
-(4-ピペリジン-1-イルブチリル)-3-プロピルヘキサヒドロピ
ロロ[3, 2-b]ピロール-2-オン酒石酸塩

中間体 14 (40 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (18 mg)、1-(3-N, N-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (25.6 mg) および中間体 17 (23 mg) を、ジクロロメタン (3 ml) に溶解した。トリエチルアミン (0.06 ml) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を酢酸エチル (50 ml) と2M炭酸カリウム (50 ml) とに分配し、有機相を分離した。水相を酢酸エチル (50 ml) で更に抽出し、合わせた有機相を乾燥し (MgSO₄)、溶媒を真空で蒸発乾固した。残渣をフ

ラッシュクロマトグラフィーにより酢酸エチル：メタノール：トリエチルアミン（700：500：1）で溶出し、無色ガム状生成物（34.7 mg）を得た。これをエタノール（1 ml）に溶解し、(dl) - 酒石酸（10.2 ml） / エタノール（2 ml）を加え、混合物を真空で蒸発乾固した。残渣をエーテル（20 ml）で粉碎し、標記化合物（39.7 mg）を白色固形生成物として得た。融点 = 84 ~ 86 °C（フォーム）。

TLC SiO₂（酢酸エチル：メタノール：トリエチルアミン 700：300：1）Rf = 0.21。

実施例 40

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル) - 4 - (6 - ピペリジン - 1 - イル - ヘキサノイル) - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン酒石酸塩

中間体 14 と中間体 19 から、実施例 39 と同様な方法で調製し、標記化合物を白色固形生成物として得た。融点 = 85 °C ~ 86 °C（フォーム）。TLC SiO₂（遊離塩基）酢酸エチル：メタノール（7：3）Rf = 0.15。

実施例 41

rel - (3aS, 6R, 6aR) - 6 - アリル - 4 - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - スルホニル) - 5 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

中間体 13（0.04 g）をテトラヒドロフラン（1.5 ml）に溶解したものに、窒素下で 0 °C で水素化ナトリウム（0.007 g）を加えた後、混合物を 0.5 時間攪拌した。次に、中間体 44（0.05 g）を加えて、1 時間放置した後、ジメチルホルムアミド（0.5 ml）を加え、反応を 24 時間放置した。反応を塩化アンモニウム（20 ml）で停止し、酢酸エチル（3 × 20 ml）で抽出し、塩水（20 ml）で洗浄し、乾燥した（MgSO₄）。溶媒を真空留去

し、白色固形生成物 (83 mg) を得た。これを、フラッシュクロマトグラフィーにより酢酸エチル：ヘキサン (1：4) で溶出することによって精製し、白色固形生成物 (0.037 mg) を加えた。これを、EtOAc/ヘキサンを用いて再結晶し、標記化合物 (17.3 mg) を得た。

TLC SiO₂ ヘキサン：酢酸エチル, (4：1) R_f = 0.17。

IR ν_{max} 3113, 1762, 1704, 1603, 1172, 1131
cm⁻¹

実施例 42

rel - (3aR, 6R, 6aS) - 6-アリル-4-(ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニル) - 5-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-カルボン酸ベンジルエステル

中間体 13 (40 mg) をテトラヒドロフラン (1.5 ml) に窒素下で溶解したものを 0°C に冷却し、水素化ナトリウム (7.8 mg) を加え、0.5 時間攪拌した。次に、中間体 46 (0.046 g) を加えた。1 時間後、ジメチルホルムアミド 1 ml を加えた。混合物を、24 時間放置した。反応を飽和塩化アンモニウム (20 ml) で停止し、酢酸エチル (3 × 20 ml) で抽出し、塩水 (20 ml) で洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を真空留去し、無色油状生成物 (70 mg) を得た。これを、フラッシュクロマトグラフィーにより、ヘキサン：エーテル (1：1) で溶出して精製し、標記化合物を白色固形生成物 (25 mg) として得た。融点 = 146.3 ~ 146.4°C。

TLC SiO₂ エーテル/ヘキサン (1：1) R_f = 0.31。

実施例 43

rel - (3a S, 6 R, 6 a R) - 6 - アリル - 5 - オキソ - 4 - (2 - フェニル - エタン スルホニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

中間体 13 (44 mg) を乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解したものに、0°C で窒素下で、水素化ナトリウムの 60% 鉱油懸濁液 (70 mg) を加え、生成する混合物を 30 ~ 40 分間攪拌した。2 - フェニルエタン スルホニルクロリド [Sohmiya, Hajime et al., Japan. Chem. Lett., 1992, 5, 891] をジメトキシエタン (1 ml) に溶解したものを 0 ~ 5°C で加え、生成する混合物を室温まで一晩加熱した。反応を、飽和塩化アンモニウム (20 ml) で停止し、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機相を 8% 重炭酸ナトリウム水溶液 (20 ml) に続いて、1 M 塩化リチウム水溶液 (2 × 20 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、真空留去し、白色固形生成物 (200 mg) を得た。フラッシュクロマトグラフィーによりヘキサン : 酢酸エチル (4 : 1) で溶出して精製すると、油状生成物 (38 mg) を得た。これを、ヘキサンで粉碎し、一晩放置して、白色固形生成物 (30 mg) を得たが、これは NMR によって分析したところ未だ不純であった。ヘキサンで更に粉碎し、標記化合物を白色固形生成物 (25 mg) として得た。

TLC SiO₂ ヘキサン : 酢酸エチル (4 : 1) R_f = 0.31、

分析

実測値 : C, 63.7 ; H, 6.4 ; N, 5.8%。

C₂₅H₂₈N₂O₅S に対する計算値 :

C, 64.1 ; H, 6.0 ; N, 6.0%。

実施例 4 4

rel - (3 a S, 6 R, 6 a R) - 6 - アリル - 5 - オキソ - 4 - (2 - フェニル - (E) - エテンシルホニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

中間体 1 3 (5 5 mg) を乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド : テトラヒドロフランの混合物 4 : 1 (2. 5 ml) に溶解したものに、0℃で水素化ナトリウム (1 4 mg) を加えた。懸濁液を 0℃で 1. 2 5 時間攪拌し、トランス - β - スチレンシルホニルクロリド (1 1 1 mg) を加えた。攪拌を 2 0 時間継続し、混合物を徐々に室温に到達させた。TLC は、幾らかの出発ラクタムが残っていることを示していたので、溶液を再冷却し (0℃)、更に水素化ナトリウム (1 0 mg) を加えた。1 5 分間攪拌した後、塩化シルホニル (9 8 mg) を加えた。更に 2 時間後、混合物を水で反応停止させ、希塩水と酢酸エチル (1 5 ml) とに分配した。水相を酢酸エチル (1 5 ml) で抽出し、合わせた有機相を乾燥し (MgSO₄)、溶媒を真空留去し、黄色油状生成物 (1 2 0 mg) を得た。これをフラッシュクロマトグラフィーによりヘキサン : 酢酸エチル (4 : 1) で溶出させて精製し、標記化合物を白色固形生成物として得た。

TLC (SiO₂) エーテル R_f = 0. 7 4。

IR ν_{max} 2 9 0 3, 1 7 5 6, 1 7 0 3, 1 4 5 1, 1 1 6 1, 1 1 3 1 cm⁻¹。

実施例 4 5

rel - (3 a S, 6 R, 6 a R) - 6 - アリル - 4 - ベンゼンスルホニル - 5 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

中間体 1 3 (4 9 mg) を乾燥 N, N - ジメチルホルムアミドと乾燥テトラヒドロフランの混合物 4 : 1 (2. 5 ml) に溶解したものに、0℃で水素化ナト

リウム (12 mg) を加えた。0°C で 30 分後、ベンゼンスルホニルクロリド (63 ml) を加え、混合物を更に 4.5 時間攪拌し、室温まで徐々に加熱した。混合物を飽和塩化アンモニウムで反応停止させ、酢酸エチル (2 × 20 ml) で抽出し、乾燥し (MgSO₄)、溶媒を真空留去し、黄色油状生成物 (85 mg) を得た。これをフラッシュクロマトグラフィーによりヘキサン：酢酸エチル (4 : 1) で溶出させて精製し、標記化合物を白色固形生成物 (37 mg) として得た。TLC (SiO₂) ヘキサン：酢酸エチル (3 : 1) R_f = 0.3。

IR ν_{max} 2904, 1759, 1704, 1450, 1326, 1131 cm⁻¹。

実施例 46, 47 および 48

上記実施例を、実施例 29 と同様な方法で調製した。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンズルホニル - 4 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロピオニル) - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン

中間体 26 および 3 - モルホリノプロパン酸 [K. Itoh, S. Sakai, Y. Ishii, J. Org. Chem., 1966, 31, 3948]、白色固形生成物、TLC (7 : 3 酢酸エチル : メタノール) R_f 0.24, マススペクトル MH⁺ (実測値) 388, MH⁺ (計算値) 388 (実施例 46)。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンズルホニル - 4 - (4 - モルホリン - 4 - イル - プロピオニル) - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン

中間体 26 および 4 - モルホリノブタン酸 [R.K. Razdan, T.b. Zitko, H.G. Pars, N.P. Plotnikoff, P.W. Dodge, A.T. Dren, J. Kyncl, P. Somani, J. Med. Chem., 1976, 19, 454]、無色油状生成物、TLC (7 : 3 酢酸エチル : メタノール) R_f 0.27,

マススペクトルMH⁺ (実測値) 402, MH⁺ (計算値) 402 (実施例47)。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - (ナフタレン-2-スルホニル) - 3
- プロピル - 4 - (3-ピリジン-2-イル-プロピオニル) - ヘキサヒドロ-
ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン

中間体14と3-(2-ピリジニル)-プロピオン酸[A. Alberola, M.F. Brana, An. R. Soc. Esp. Fis. Quim. Ser. B, 1967, 63, 683]から調製、淡褐色固形物、TLC (7:3酢酸エチル:メタノール) Rf 0.65。マススペクトルMH⁺ (実測値) 492, MH⁺ (計算値) 492 (実施例48)。

実施例49

rel - (3aS, 6R, 6aR) - 6-アリル-5-オキソ-4-(キノリン-
8-スルホニル) - ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-カル
ボン酸ベンジルエステル

中間体47 (0.212 g)、4-ジメチルアミノピリジン (0.076 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.088 g) およびジクロロメタン (150 ml) を、室温で窒素下で24時間攪拌した。溶媒を真空留去した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、水 (3×25 ml)、1M塩酸 (25 ml)、塩水 (25 ml) で洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を真空留去した後、シリカ (Merck 9385) でフラッシュクロマトグラフィにより60:40ヘキサン:酢酸エチルで溶出して精製して、標記化合物を無色油状生成物 (0.050 g) として得た。

TLC (1:1ヘキサン:酢酸エチル) Rf 0.28。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 508, MH⁺ (計算値) 508。

実施例 5 0

rel - (3 a S, 6 R, 6 a R) - 5 - オキソ - 6 - プロピル - 4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 8 - スルホニル) - ヘキサヒドロピロロ [3, 2 - b] ピロール - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

実施例 4 9 (0.050 g)、20%水酸化パラジウム (0.015 g) および酢酸エチル (10 ml) を 6 時間水素化した。次に、残渣をシリカゲル 9385 上でフラッシュクロマトグラフィーにより 4 : 1 ヘキサン : 酢酸エチルで溶出して精製し、標記化合物 (0.012 g) を無色油状生成物として得た。

TLC (1 : 1 酢酸エチル : ヘキサン) R_f 0.39。

マスペクトル MH⁺ (実測値) 498, MH⁺ (計算値) 498。

実施例 5 1

rel - (3 R, 3 a R, 6 a S) - 1 - (イソキノリン - 5 - スルホニル) - 4 - メタンズルホニル - 3 - プロピル - ヘキサヒドロピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン

中間体 5 2 から、実施例 5 2 と同様の方法で調製し、標記化合物を得た。

TLC (酢酸エチル) R_f 0.18。

マスペクトル MH⁺ (実測値) 438, MH⁺ (計算値) 438。

実施例 5 2

rel - (3 R, 3 a R, 6 a S) - 4 - メタンズルホニル - 3 - プロピル - 1 - (キノリン - 8 - スルホニル) - ヘキサヒドロピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン

中間体 5 4 (0.180 g, 塩化ナトリウムが混入した粗製材料)、ジイソプロピルエチルアミン (0.03 ml)、2 - クロロ - 1 - メチルピリジニウムヨードライド (0.049 g) およびジクロロメタン (75 ml) を、栓付きフラスコで室温で 2 時間混合した。次に、更にジイソプロピルエチルアミン (0.10

ml) を加え、混合物を更に 24 時間攪拌した。溶媒を真空留去し、残渣をシリカ (Merck 9385) 上でヘキサン：酢酸エチル (1 : 1) で溶出して精製した。標記化合物を、白色固形生成物 (0.013 g) として得た。

TLC (酢酸エチル：ヘキサン, 2 : 1) Rf 0.31。

マススペクトル MH⁺ (実測値) 438, MH⁺ (計算値) 438。

実施例 58

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンシルホニル - 4 - (6 - モルホリノ - 4 - イル - ヘキサノイル) - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン 2, 3 - ジヒドロキシスクシネート

中間体 26 と 6 - モルホリノ - 4 - イル - ヘキサン酸から、実施例 39 と同様の方法で調製し、標記化合物をクリーム色固形生成物として得た。

TLC (酢酸エチル：メタノール；6 : 4) Rf 0.31。

マススペクトル MH⁺ (実測値) 430, MH⁺ (計算値) 430。

実施例 60

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (6 - アゼピン - 1 - イル - ヘキサノイル - 3 - イソプロピル - 1 - メタンシルホニル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン塩酸塩

中間体 86 から、実施例 61 と同様の方法で調製し、標記化合物をクリーム色固形生成物として得た。

遊離塩基のデータ

TLC (100 : 8 : 1 ジクロロメタン：エタノール：アンモニア) Rf 0.14。

マススペクトル MH⁺ (実測値) 442, MH⁺ (計算値) 442。

実施例 6 1

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 3 - イソプロピル - 1 - メタンシルホニル
- 4 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピオン酸) - ヘキサヒドロ - ピロロ
[3, 2 - b] ピロール - 2 - オン塩酸塩

中間体 86 (0.04 g)、ピペリジンプロパン酸 (0.028 g)、ジイソプロピルエチルアミン (0.085 ml)、プロモートリス - ピロリジン - ホスホニウムヘキサノイルフルオロホスフェート (0.083 g) およびジクロロメタン (3 ml) を、4 時間混合した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水および塩水で洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を真空留去した後、シリカ 9385 上でフラッシュクロマトグラフィーにより酢酸エチル : メタノールで溶出し、油状生成物 (41 mg) を得た。この物質をジクロロメタン (3 ml) に溶解し、1 M 塩化水素のエーテル溶液 (0.5 ml) を加えた。溶媒を留去し、固形生成物をジエチルエーテルで粉碎し、標記化合物 (0.045 g) をクリーム状固形生成物として得た。

遊離塩基のデータ

TLC (7 : 3 酢酸エチル : メタノール + 微量のアンモニア) R_f 0.31。

マススペクトル MH⁺ (実測値) 386, MH⁺ (計算値) 386。

実施例 6 2

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンシルホニル - 4 - (4 - ピペリ
ジン - 1 - イルメチル - ベンゾイル) - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ
[3, 2 - b] ピロール - 2 - オン

中間体 87 (98 mg) をジクロロメタン (7 ml) に溶解攪拌したものに、氷酢酸 (34.5 μl)、トリスアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (88.2 mg) に次いでピペリジン (36 μl) を加えた。生成する混合物を蒸留水 (2 × 25 ml) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮して、黄色ガ

ム状生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィーでトリエチルアミン：酢酸エチル（3：97）で溶出して精製して、画分を得て、これを真空濃縮し、白色フォームを得た。フォームをテトラヒドロフラン（1 ml）とジエチルエーテル（10 ml）に溶解した。この溶液に、1 M HCl / ジエチルエーテル（300 μ l）を得た。溶媒を真空留去して、標記化合物を自由流動性の白色固形生成物（76 mg）として得た。

遊離塩基のデータ

TLC 88：10：2；酢酸エチル：メタノール：トリエチルアミン Rf 0.32。

マススペクトル MH⁺（実測値）448，MH⁺（計算値）448。

実施例 6.3

rel-N-[4-(4-メタンスルホニル-5-オキソ-6R-プロピル-ヘキサヒドロ-(3aS, 6aR)-ピロロ[3, 2-b]ピロール-1-スルホニル)フェニル]-アセタミド

N-アセチルスルファニリルクロリド（81 mg）を、中間体 26 の塩酸塩（75 mg）とトリエチルアミン（0.185 ml）を乾燥 DCM（3 ml）に窒素下で溶解攪拌したものに加えた。1 時間後、反応混合物を酢酸エチルと塩水に分配した。有機層を分離し、乾燥して（Na₂SO₄）、真空濃縮した。残渣をメタノールから再結晶し、標記化合物を白色固形生成物（86 mg）として得た。TLC（9：1クロロホルム：メタノール）0.53。

マススペクトル MNH₄⁺（実測値）461，MNH₄⁺（計算値）461。

実施例 6 4

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-メタンスルホニル-4-(10-モル
ホリン-4-イル-デカノイル)-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,
2-b]ピロール-2-オンDL-酒石酸塩

中間体 89 (100 mg) をジクロロメタン (1 ml) に溶解攪拌したものに、酢酸 (0.1 ml) を加え、次いでモルホリン (23 μ l) を加えた。溶液を 2 分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (76.3 mg) を加え、生成する混合物を 30 分間攪拌した。混合物を、酢酸エチル (50 ml) と 8% 重炭酸ナトリウム水溶液に分配した。相を分離し、水相を更に酢酸エチル (50 ml) で抽出し、合わせた有機層を乾燥し (MgSO₄)、溶媒を真空留去して、無色ガム状生成物を得た。ガム状生成物をフラッシュクロマトグラフィーによりジクロロメタン:メタノール (9:1) で溶出して精製し、無色ガム状生成物を得た。これを、エタノール (2 ml) に溶解し、(DL)-酒石酸 (26 mg) をエタノール (2 ml) に溶解したものを加えた。溶液を蒸発乾固し、残渣をエーテルで粉碎し、濾過して、標記化合物を白色フォーム (102.5 mg) として得た。

MH⁺ (実測値、サーモスプレー+ve) = 486, MH⁺ (計算値) = 486。

TLC SiO₂ (9:1ジクロロメタン:エタノール) R_f = 0.46。

実施例 6 5~7 2

上記実施例を、中間体 89 から実施例 6 4 と同様の方法で調製した。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-(10-ジエチルアミノ-デカノイ
ル)-1-メタンスルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-
b]ピロール-2-オンDL-酒石酸塩

TLC (4:1ジクロロメタン:メタノール) R_f 0.20。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 472, MH⁺ (計算値) 472 (実施例 6 5)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (10 - アゼピン - 1 - イル - デカノイル) - 1 - メタンスルホニル - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン塩酸塩

TLC (100 : 8 : 1ジクロロメタン : エタノール : 0.880アンモニア)
Rf 0.45。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 498, MH⁺ (計算値) 498 (実施例66)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (10 - ジメチルアミノ - デカノイル) - 1 - メタンスルホニル - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オンDL - 酒石酸塩

TLC (4 : 1ジクロロメタン : メタノール) Rf 0.16。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 444, MH⁺ (計算値) 444 (実施例67)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンスルホニル - 4 - [10 - (メチル - フェニル - アミノ) - デカノイル] - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン塩酸塩

TLC (1 : 1酢酸エチル : シクロヘキサン) Rf 0.5。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 506, MH⁺ (計算値) 506 (実施例68)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンスルホニル - 4 - [10 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - デカノイル] - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン二塩酸塩

TLC (9 : 1ジクロロメタン : メタノール) Rf 0.20。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 499, MH⁺ (計算値) 499 (実施例69)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンスルホニル - 4 - (10 - ピペリジン - 1 - イル - デカノイル) - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オンDL - 酒石酸塩

TLC (9 : 1ジクロロメタン : メタノール) Rf 0.39。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 484, MH⁺ (計算値) 484 (実施例70)
rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-メタンシルホニル-3-プロピル-4-
(10-ピロリジン-1-イル-デカノイル)-ヘキサヒドロ-ピロロ [3,
2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

TLC (100:8:1ジクロロメタン:エタノール:0.880アンモニア)
 Rf 0.45。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 470, MH⁺ (計算値) 470 (実施例71)
rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-(10-アゼチジン-1-イル-デカ
ノイル)-1-メタンシルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3,
2-b] ピロール-2-オンDL-酒石酸塩

TLC (5:1ジクロロメタン:メタノール) Rf 0.45。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 456, MH⁺ (計算値) 456 (実施例72)
実施例73~81

上記実施例を、中間体90から実施例64と同様の方法で調製した。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-メタンシルホニル-3-プロピル-4-
(6-ピロリジン-1-イル-ヘキサノイル)-ヘキサヒドロ-ピロロ [3,
2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

TLC (100:8:1ジクロロメタン:エタノール:0.880アンモニア)
 Rf 0.23。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 415, MH⁺ (計算値) 415 (実施例73)
rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-メタンシルホニル-4-(6-ピペリ
ジン-1-イル-ヘキサノイル)-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3,
2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

TLC (4:1ジクロロメタン:メタノール) Rf 0.59。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 428, MH⁺ (計算値) 428 (実施例74)

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-(6-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル-ヘキサノイル)-1-メタンスルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,2-b]ピロール-2-オン塩酸塩

TLC (50:8:1ジクロロメタン:エタノール:0.880アンモニア) Rf 0.7。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 454, MH⁺ (計算値) 454 (実施例75)

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-(6-ジエチルアミノ-ヘキサノイル)-1-メタンスルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,2-b]ピロール-2-オンDL酒石酸塩

TLC (4:1ジクロロメタン:メタノール) Rf 0.10。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 416, MH⁺ (計算値) 416 (実施例76)

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-(6-ジメチルアミノ-ヘキサノイル)-1-メタンスルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,2-b]ピロール-2-オンDL酒石酸塩

TLC (4:1ジクロロメタン:メタノール) Rf 0.10。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 388, MH⁺ (計算値) 388 (実施例77)

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-(6-アゼチジン-1-イル-ヘキサノイル)-1-メタンスルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,2-b]ピロール-2-オンDL酒石酸塩

TLC (4:1ジクロロメタン:メタノール) Rf 0.45。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 400, MH⁺ (計算値) 400 (実施例78)

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-メタンスルホニル-4-[6-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-ヘキサノイル]-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,2-b]ピロール-2-オン二塩酸塩

TLC (9:1ジクロロメタン:メタノール) Rf 0.17。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 443, MH⁺ (計算値) 443 (実施例79)

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-メタンスルホニル-4-[6-(4-メチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-ヘキサノイル]-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,2-b]ピロール-2-オン塩酸塩

TLC (60:8:1ジクロロメタン:エタノール:0.880アンモニア) Rf 0.33。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 457, MH⁺ (計算値) 457 (実施例80)

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-メタンスルホニル-4-[6-(メチル-フェニル-アミノ)-ヘキサノイル]-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,2-b]ピロール-2-オン塩酸塩

TLC (1:1酢酸エチル:シクロヘキサン) Rf 0.4。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 450, MH⁺ (計算値) 450 (実施例81)

実施例82~89

上記実施例を、中間体91から実施例64と同様の方法で調製した。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-メタンスルホニル-4-[4-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-ブチリル]-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,2-b]ピロール-2-オン二塩酸塩

TLC (9:1ジクロロメタン:メタノール) Rf 0.1。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 415, MH⁺ (計算値) 415 (実施例82)

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-(4-ジメチルアミノ-ブチリル)-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,2-b]ピロール-2-オンDL-酒石酸塩

TLC (4:1ジクロロメタン:メタノール) Rf 0.24。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 388, MH⁺ (計算値) 388 (実施例83)

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-(4-アゼチジン-1-イル-ブチリル)-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,2-b]ピロール-2-オンDL-酒石酸塩

ル) - 1 - メタンスルホニル - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン DL - 酒石酸塩

TLC (9 : 1ジクロロメタン : メタノール) Rf 0.17。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 372, MH⁺ (計算値) 372 (実施例84)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4 - ジメチルアミノ - ブチリル) - 1 - メタンスルホニル - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン DL - 酒石酸塩

TLC (4 : 1ジクロロメタン : メタノール) Rf 0.12。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 360, MH⁺ (計算値) 360 (実施例85)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4 - アゼパン - 1 - イル - ブチリル) - 1 - メタンスルホニル - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン塩酸塩

TLC (100 : 8 : 1ジクロロメタン : エタノール : 0.880アンモニア) Rf 0.25。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 414, MH⁺ (計算値) 414 (実施例86)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンスルホニル - 4 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブチリル) - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン DL - 酒石酸塩

TLC (7 : 1ジクロロメタン : メタノール) Rf 0.35。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 400, MH⁺ (計算値) 400 (実施例87)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンスルホニル - 4 - [4 - メチル - フェニル - アミノ] - ブチリル] - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン塩酸塩

TLC (1 : 1酢酸エチル : シクロヘキサン) Rf 0.3。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 422, MH⁺ (計算値) 422 (実施例88)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1-メタンスルホニル-4-[4-メチル
-フェニル-アミノ)-ブチリル]-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3,
2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

TLC (1 : 1 酢酸エチル : シクロヘキサン) Rf 0.3。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 422, MH⁺ (計算値) 422 (実施例88)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1-メタンスルホニル-3-プロピル-4
-(4-ピロリジン-1-イル-ブチリル)-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-
b] ピロール-2-オン塩酸塩

TLC (100 : 8 : 1ジクロロメタン : エタノール : 0.880アンモニア)
Rf 0.35。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 386, MH⁺ (計算値) 386 (実施例89)
実施例90~92

上記実施例を、中間体26から実施例2と同様の方法で調製した。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4-(3-ジメチルアミノ-プロピオニ
ル)-1-メタンスルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-
b] ピロール-2-オン塩酸塩

TLC (100 : 8 : 1ジクロロメタン : エタノール : 0.880アンモニア)
Rf 0.28。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 346, MH⁺ (計算値) 346 (実施例90)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4-(3-ジメチルアミノ-プロピオニ
ル)-1-メタンスルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-
b] ピロール-2-オン塩酸塩

TLC (100 : 8 : 1ジクロロメタン : エタノール : 0.880アンモニア)
Rf 0.35。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 374, MH⁺ (計算値) 374 (実施例91)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - [3 - (2, 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - メタンシルホニル - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン塩酸塩

TLC (遊離塩基) (4 : 1ジクロロメタン : メタノール) Rf 0.48。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 414, MH⁺ (計算値) 414 (実施例92)

実施例93

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンシルホニル - 3 - プロピル - 4 - (3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピオニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン塩酸塩

3 - プロモプロピオニルクロリド (140 mg) をジクロロメタン (1 ml) に溶解したものを、中間体26 (60 mg) とトリエチルアミン (135 mg) をジクロロメタン (10 ml) に溶解攪拌したものに徐々に加えた。反応混合物を室温で1.25時間攪拌した後、ピロリジン (100 mg) をジクロロメタン (1 ml) に溶解したもので処理した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、室温で6日間放置し、ジクロロメタン (20 ml) で希釈した。反応混合物を8%重炭酸ナトリウム (15 ml) と水 (15 ml) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮して、ガム状生成物 (100 mg) を得た。ガム状生成物をエーテルと酢酸エチルの (1 : 1) 混合物 (12 ml) に溶解したものを、激しく攪拌しながら4.0 M塩化水素のジオキサン溶液 (0.25 ml) で処理し、懸濁液を得た。溶媒を傾瀉した。残渣を酢酸エチル (2 × 10 ml) で洗浄した後、酢酸エチル (2 × 15 ml) と8%重炭酸ナトリウム (10 ml) に分配した。合わせた有機層を水 (15 ml) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過して、濃縮し、ガム状生成物 (42 mg) を得た。ガム状生成物を酢酸エチル (15 ml) に溶解したものを攪拌し、0.4 M塩化水素のエーテル溶液 (0.7 ml) で処理した。溶媒を傾瀉して、半固形生成物を得た。半固形生成物を酢酸エチル (2 ml) 中

で粉碎した。溶媒を傾瀉し、残渣を真空で乾燥し、標記化合物 (31 mg) を白色粉末として得た。融点 160 ~ 165 °C。

マススペクトル MH^+ (実測値) 372, MH^+ (計算値) 372。

微量分析

実測値: C, 49.8; H, 7.3; N, 10.01; S, 7.5。

計算値: C, 50.05; H, 7.4; N, 10.3;
S, 7.9%。

実施例 94

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンスルホニル - 4 - [3 - (4 -
メチル - ピペラジン - 1 - イル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ヘキサヒド
ロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン二塩酸塩

中間体 92 (60 mg) と 1 - メチルピペラジン (29 mg) をアセトニトリル (6 ml) に溶解したものを、室温で 42 時間攪拌し、更に 1 - メチルピペラジン (15 mg) を 18 時間後に加えた。溶媒を真空留去した。残渣ガムをシリカ (Merck 9385) 上でジクロロメタン、エタノールおよびアンモニアの混合物 (125 : 10 : 4) を溶離剤として用いてクロマトグラフィーを行ない、ガム状生成物を得た。ガム状生成物をジエチルエーテル (10 ml) に溶解したものを、攪拌しながら 4 M 塩化水素のジオキサン溶液 (0.15 ml) で処理した。溶媒を傾瀉し、残渣の固形生成物を真空乾燥し、標記化合物を白色粉末として得た (83 mg)。融点 144 ~ 150 °C。

マススペクトル MH^+ (実測値) 401, MH^+ (計算値) 401。

TLC シリカ (ジクロロメタン : エタノール : アンモニア 100 : 8 : 1) R
f = 0.12。

実施例 95～97

上記実施例を、中間体 26 から実施例 29 と同様の方法で調製した。

rel-4-(4-メタンシルホニル-5-オキソ-6R-プロピル-ヘキサヒドロ-(3aS, 6aR)-ピロロ[3, 2-b]ピロール-1-イル)-4-オキソ-ブチラミド

マススペクトルMH⁺ (実測値) 346, MH⁺ (計算値) 346。

IR ν_{\max} 1748, 1653, 1353, 1139 cm⁻¹。

(実施例 95)

rel-N-[3-(4-メタンシルホニル-5-オキソ-6R-プロピル-ヘキサヒドロ-(3aS, 6aR)-ピロロ[3, 2-b]ピロール-1-イル)-3-オキソ-プロピル]-アセタミド

TLC (19 : 1ジクロロメタン : メタノール) Rf 0.13。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 360, MH⁺ (計算値) 360。

(実施例 96)

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-(3-アゼチジン-1-イル-プロピオニル)-1-メタンシルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オン塩酸塩

TLC (遊離塩基) (100 : 10 : 1ジクロロメタン : エタノール : 0.880アンモニア) Rf 0.15。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 358, MH⁺ (計算値) 358。

(実施例 97)

実施例 98～99

上記実施例を、中間体 92 から実施例 94 と同様の方法で調製した。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-[3-(4-メタンシルホニル-5-オキソ-6-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-1-イ

ル) - 3-オキソプロピル] - ピペリジン - 4-カルボン酸アミド塩酸塩

TLC (100 : 10 : 1ジクロロメタン : エタノール : 0.880アンモニア) Rf 0.75。

マスペクトルMH⁺ (実測値) 429, MH⁺ (計算値) 429。

(実施例98)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (3-アゼパン-1-イルプロピオニル) - 1-メタンシルホニル - 3-プロピル - ヘキサヒドロピロロ [3, 2-b] ピロール - 2-オン塩酸塩

TLC (遊離塩基) (100 : 10 : 1ジクロロメタン : エタノール : 0.880アンモニア) Rf 0.60。

マスペクトルMH⁺ (実測値) 400, MH⁺ (計算値) 400。

(実施例99)

実施例100~105, 107~108

上記実施例を、中間体26から実施例2と同様の方法で調製した。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1-メタンシルホニル - 4 - (ピペリジン - 1-イルアセチル) - 3-プロピル - ヘキサヒドロピロロ [3, 2-b] ピロール - 2-オン塩酸塩

マスペクトル (遊離塩基) MH⁺ (実測値) 372, MH⁺ (計算値) 372。

(実施例100)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4-ジエチルアミノアセチル - 1-メタンシルホニル - 3-プロピル - ヘキサヒドロピロロ [3, 2-b] ピロール - 2-オン塩酸塩

マスペクトル (遊離塩基) MH⁺ (実測値) 360, MH⁺ (計算値) 360。

IR_{ν_{max}} 1748, 1673, 1353, 1161 cm⁻¹

(実施例101)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - ジエチルアミノアセチル - 1 - メタン
スルホニル - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2-b] ピロール - 2
- オン塩酸塩

マススペクトルMH⁺ (実測値) 332, MH⁺ (計算値) 332。

IR ν_{\max} 1729, 1644, 1368, 1145 cm⁻¹

(実施例102)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンスルホニル - 4 - [(メチル -
フェニル - アミノ) - アセチル] - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3,
2-b] ピロール - 2 - オン塩酸塩

マススペクトルMH⁺ (実測値) 394, MH⁺ (計算値) 394。

IR ν_{\max} 1748, 1675, 1355, 1149 cm⁻¹

(実施例103)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (アゼパン - 1 - イル - アセチル) -
1 - メタンスルホニル - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2-b] ピ
ロール - 2 - オン塩酸塩

マススペクトルMH⁺ (実測値) 386, MH⁺ (計算値) 386。

IR ν_{\max} 1746, 1672, 1354, 1149 cm⁻¹

(実施例104)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンスルホニル - 4 - [(4 - メチ
ル - ピペラジン - 1 - イル) - アセチル] - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロ
ロ [3, 2-b] ピロール - 2 - オン塩酸塩

マススペクトルMH⁺ (実測値) 387, MH⁺ (計算値) 387。

IR ν_{\max} 1779 cm⁻¹ (実施例105)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンスルホニル - 4 - (モルホリン
- 4 - イル - アセチル) - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2-b]

ピロール-2-オン塩酸塩

マススペクトル (遊離塩基) MH^+ (実測値) 374, MH^+ (計算値) 374。

IR ν_{max} 1780 cm^{-1} (実施例107)

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-メタンスルホニル-4-(モルホリン-4-イル-アセチル)-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]

ピロール-2-オン塩酸塩

マススペクトル (遊離塩基) MH^+ (実測値) 358, MH^+ (計算値) 358。

実施例109

上記実施例を、中間体93から実施例17同様の方法で調製した。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-アミノアセチル-1-メタンスルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オン
トリフルオロアセテート

マススペクトル MH^+ (実測値) 304, MH^+ (計算値) 304。

IR ν_{max} 1744, 1680, 1363, 1147 cm^{-1}

実施例110

上記実施例は、中間体94から実施例17同様の方法で調製した。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-メタンスルホニル-4-メチルアミノアセチル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オン
トリフルオロアセテート

マススペクトル MH^+ (実測値) 318, MH^+ (計算値) 318。

実施例111~114, 120

上記実施例を、中間体26から実施例29同様の方法で調製した。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-メタンスルホニル-4-(1-メチル-ピロリジン-2S-カルボニル)-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オン

マススペクトルMH⁺ (実測値) 358, MH⁺ (計算値) 358 (実施例111)。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-メタンシルホニル-4-[(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-アセチル]-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オン

マススペクトルMH⁺ (実測値) 382, MH⁺ (計算値) 382 (実施例112)。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-メタンシルホニル-4-[(4-オキソ-4H-ピリジン-1-イル)-アセチル]-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オン (実施例113)。

rel-N-[2-(4-メタンシルホニル-5-オキソ-6R-プロピル-ヘキサヒドロ-(3aS, 6aR)-ピロロ[3, 2-b]ピロール-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アセタミド

分析

実測値: C, 48.35; H, 6.95; N, 11.89; S, 9.03%。

C₁₄H₂₃N₃O₅Sに対する計算値:

C, 48.68; H, 6.71; N, 12.16; S, 9.28% (実施例114)。

rel-N-[4-(4-メタンシルホニル-5-オキソ-6R-プロピル-ヘキサヒドロ-(3aS, 6aR)-ピロロ[3, 2-b]ピロール-1-カルボニル)-フェニル]-アセタミド、白色固形生成物、

TLC (メタノール:クロロホルム1:9) Rf 0.54。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 408, MH⁺ (計算値) 408 (実施例120)。

実施例 115

(3R, 3aR, 6aS) - 4 - (6-アゼピン-1-イル-ヘキサノイル) - 1-メタンスルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

中間体108 (30 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (33 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (47 mg) 6-アゼパン-1-イル-ヘキサノ酸 (34 mg) およびアセトニトリル (5 ml) を、室温で攪拌した。4時間後、溶媒を真空留去し、生成する黄色ガム状生成物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (5 ml) とジクロロメタン (15 ml) とに分配した。生成する有機層を水 (2 × 5 ml) で抽出し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過して、溶媒を真空留去し、粗製の黄色ガム状生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂Merck 9835) によりジクロロメタン:エタノール:0.880アンモニア溶液 (100:8:1) で溶出することによって精製し、白色結晶性固形物 (51 mg) を得て、これを1.0M塩化水素のジエチルエーテル溶液で処理し、標記化合物を白色固形物 (48 mg) として得た。

TLC (遊離塩基) (DCM:エタノール:アンモニア75:8:1) Rf 0.46。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 442, MH⁺ (計算値) 442

実施例 116

(3R, 3aR, 6aS) - 1-メタンスルホニル-4 - (3-ピペリジン-1-イル-プロピオニル) - 3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

中間体108 (30 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (47 mg)、1-ピペリジンプロピオン酸 (25 mg) およびアセトニトリル (5 ml) を、室温で攪拌した。18時間後、溶媒を真空留去し、残渣を飽和重炭酸ナトリウム

水溶液 (5 ml) とジクロロメタン (15 ml) とに分配した。有機層を水 (2 × 5 ml) で抽出し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過して、溶媒を真空留去し、粗製の黄色ガム状生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂Merck 9835) により精製し、白色結晶性固形物を得て、これを 1.0 M 塩化水素のジエチルエーテル溶液で処理し、標記化合物を白色固形物 (29 mg) として得た。TLC (遊離塩基) (DCM: エタノール: アンモニア 75: 8: 1) R_f 0.49。

マススペクトル MH⁺ (実測値) 386, MH⁺ (計算値) 386。

実施例 117~118

上記実施例を、中間体 110 から実施例 115 と同様の方法で調製した。

(3S, 3aS, 6aR) - 4 - (6 - アゼピン - 1 - イル - ヘキサノイル) - 1 - メタンスルホニル - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン塩酸塩

円偏光二色性 $\lambda_{\max} 207.8 \text{ nm}$ ($\Delta - 0.79 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) および $\lambda_{\max} 225.207.8 \text{ nm}$ ($\Delta + 2.15 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) (MeCN)。

マススペクトル MH⁺ (実測値) 442, MH⁺ (計算値) 442。

(3S, 3aS, 6aR) - 1 - メタンスルホニル - 4 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピオニル) - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン塩酸塩

円偏光二色性 $\lambda_{\max} 223.8 \text{ nm}$ ($\Delta + 2.31 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) (MeCN)。

マススペクトル MH⁺ (実測値) 386, MH⁺ (計算値) 386。

実施例 119

rel- (3R, 3aR, 6aS) -1-メタンスルホニル-4- [4- (ピペリジン-1-カルボニル) -ベンゼンスルホニル] -3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン

実施例 122 (40 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (38 mg)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド (54 mg)、ピペリジン (24.0 μ l) およびアセトニトリル (10 ml) を、室温で攪拌した。72 時間後、溶媒を真空留去し、残渣を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (15 ml) とジクロロメタン (15 ml) とに分配した。水相をジクロロメタン (15 ml) で抽出した。有機層を合わせて、水 (15 ml) で洗浄し、次いで塩酸 (15 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過して、溶媒を真空留去し、標記化合物を白色固形物 (22 mg) として得た。

TLC (6%メタノール:クロロホルム) Rf 0.65。

マススペクトル MH⁺ (実測値) 498, MH⁺ (計算値) 498。

実施例 121

rel-4- (4-メタンスルホニル-5-オキソ-6R-プロピル-ヘキサヒドロ- (3aS, 6aR) -ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-スルホニル) -N- (2-ピペリジン-1-イル-エチル) -ベンズアミド塩酸塩

中間体 122 (50 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (31 mg)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド (44 mg)、およびアセトニトリル (10 ml) を、室温で 1.5 時間攪拌した後、1- (2-アミノエチル) -ピペリジン (25 μ l) を加えた。1 時間後、溶媒を真空留去し、生成する白色残渣をジクロロメタン (50 ml) と水 (50 ml) に分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過して、真空濃縮し、粗製残渣を得て、これをフラッシュクロマト

グラフィー (SiO₂Merck 9385) によって精製し、白色固形物 (29 mg) を得た。この固形物を同様な実験からの材料と合わせて、1.0 M塩化水素のジエチルエーテル溶液で処理し、標記化合物を白色/黄色粉末 (36 mg) として得た。

TLC (遊離塩基) (MeOH : DCM 10 : 90) Rf 0.37。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 541, MH⁺ (計算値) 541。

実施例 122

rel - (3aS, 6R, 6aR) - 4 - (4-メタンスルホニル-5-オキソ-6-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-スルホニル) - 安息香酸

中間体 26 (300 mg)、トリエチルアミン (680 μl)、4-(クロロスルホニル) 安息香酸 (350 mg) およびジクロロメタン (15 ml) を、室温で窒素雰囲気下で攪拌した。2時間後、反応混合物をジクロロメタン (120 ml) と飽和塩化ナトリウムの水溶液に分配した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO₄)、濾過して、真空濃縮し、クリーム色粉末を得た。フラッシュクロマトグラフィー ((SiO₂Merck 9385) によって精製し、アセトニトリル : 酢酸 : ジクロロメタン (5 : 1 : 94) で溶出して生成し、標記化合物を白色結晶性固形物 (213 mg) として得た。

TLC (10%メタノール : ジクロロメタン) Rf 0.43。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 431, MH⁺ (計算値) 431。

実施例 123, 127

上記実施例を、実施例 122 から実施例 121 と同様の方法で調製した。

rel-N - (2-ジメチルアミノ-エチル) - 4 - (4-メタンスルホニル-5-オキソ-6R-プロピル-ヘキサヒドロ- (3aS, 6aR) -ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-スルホニル) - ベンズアミド塩酸塩、白色固形物。

TLC (ジクロロメタン：エタノール：アンモニア75：8：1) Rf 0.51。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 501, MH⁺ (計算値) 501。

rel- (3R, 3aR, 6aS) -1-メタンスルホニル-4- [4- (4-メチル-ピペリジン-1-カルボニル) -ベンゼンスルホニル] -3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

黄色固形物、TLC (遊離塩基) (メタノール：クロロホルム6：94) Rf 0.33。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 513, MH⁺ (計算値) 513。

実施例124~126

上記実施例を、実施例122から実施例119と同様の方法で調製した。

rel- (3aS, 6R, 6aR) -4- (4-メタンスルホニル-5-オキソ-6-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-スルホニル) -N-メチル-ベンズアミド、黄色固形物 (実施例124)。

TLC (メタノール：クロロホルム6：94) Rf 0.43。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 444, MH⁺ (計算値) 444 (実施例124)。

rel-N-シクロプロピル-4- (4-メタンスルホニル-5-オキソ-6R-プロピル-ヘキサヒドロ- (3aS, 6aR) -ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-スルホニル) -ベンズアミド、白色固形物。

TLC (メタノール：クロロホルム6：94) Rf 0.49。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 487, MH⁺ (計算値) 487 (実施例125)。

rel-4- (4-メタンスルホニル-5-オキソ-6R-プロピル-ヘキサヒドロ- (3aS, 6aR) -ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-スルホニル) -N, N-ジメチル-ベンズアミド、白色固形物。

TLC (メタノール：クロロホルム 6：94) Rf 0.65。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 458, MH⁺ (計算値) 458 (実施例126)。

実施例128

rel- (3R, 3aR, 6aS) -4- (4-メタンスルホニル-5-オキソ-6-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-イル) -4-オキソ-ブト-2E-エン酸エチルエステル

中間体26 (400 mg)、フマル酸モノエチルエステル (346 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (324 mg) および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (460 mg) を乾燥ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解したものを、室温で16時間攪拌した。重炭酸ナトリウム (8%, 40 ml) を加え、反応混合物を酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機抽出物を水 (3×50 ml) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮して、固形物を得た。固形物をエーテル (25 ml) 中で粉碎し、濾別して、真空乾燥し、標記化合物をクリーム色粉末 (486 mg) として得た。融点184~185°。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 373, MH⁺ (計算値) 373。

実施例129

rel-4- (4-メタンスルホニル-5-オキソ-6R-プロピル-ヘキサヒドロ- (3aS, 6aR) -ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-イル) -4-オキソ-ブト-2E-エン酸

実施例128 (465 mg) をジオキサン (35 ml) および2M塩酸 (15 ml) に溶解したものを、60~70° で17時間攪拌加熱し、70~80° で更に1.5時間加熱した。冷却した反応混合物を約20 mlまで真空で濃縮し、酢酸エチル (2×35 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (20 ml)

で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過して、真空濃縮して、標記化合物を淡黄色フォーム (281 mg) として得た。

TLC シリカ 酢酸エチル $R_f = 0.45$ 。

マススペクトル MH^+ (実測値) 345, MH^+ (計算値) 345。

実施例 130

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - (4-メタンスルホニル-5-オキシ-6-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-イル) - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - ブト-2E-エン-1, 4-ジオン塩酸塩

1-メチルピペリジン (30 mg) を乾燥ジメチルホルムアミド (0.5 ml) に溶解したものを、実施例 129 (55 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (27 mg) および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (39 mg) を乾燥ジメチルホルムアミド (1.5 ml) に溶解攪拌したものに加えた。反応混合物を室温で 20 時間攪拌した後、激しく攪拌しながら、重炭酸ナトリウム (4%, 25 ml) で処理し、酢酸エチル (3 × 25 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (2 × 35 ml) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過して、真空濃縮し、固形生成物を得た。固形生成物をジエチルエーテル (10 ml) で粉碎した。エーテルを傾瀉した。残渣を真空乾燥し、標記化合物をクリーム色粉末 (54 mg) として得た。

TLC シリカ (100 : 8 : 1) ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニアの混合物 (SG = 0.88) $R_f = 0.35$ 。

マススペクトル MH^+ (実測値) 427, MH^+ (計算値) 427。

実施例 131

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-ブト-2E-エノイル-1-メタン
スルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-
オン

1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (54 mg)、1-(3-ジメチルアミノ
プロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (77 mg)、およびクロトン酸
(35 mg) を乾燥テトラヒドロフラン (3 ml) とジメチルホルムアミド (0.
5 ml) に溶解したものを、室温で10分間攪拌した後、中間体26 (50 mg)
で処理した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、8%重炭酸ナトリウ
ム (8 ml) と酢酸エチル (15 ml) に分配した。有機相を分離し、0.5
M塩酸 (10 ml) および水 (10 ml) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾
過して、半固形物を得た。半固形物を、SiO₂上でフラッシュクロマトグラフ
ィーによりシクロヘキサンと酢酸エチルの混合物 (最初は1:1, 次第に酢酸エ
チルの濃度を増加させて2:1混合物とする) で溶出して精製し、標記化合物を
クリーム色粉末 (44 mg) として得た。融点165~166°。
マススペクトルMH⁺ (実測値) 315, MH⁺ (計算値) 315。

実施例 132~133

上記実施例を、中間体115から実施例62と同様の方法で調製した。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-メタンスルホニル-4-{3-[4-
(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-
(E)-アクリロ
イル}-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オ
ン二塩酸塩

融点188~192°。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 489, MH⁺ (計算値) 489 (実施例13
2)。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-メタンスルホニル-4-[3-(4-
ピペリジン-1-イルメチル-フェニル) (E)-アクリロイル]-3-プロピ
ル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

融点 152~157°。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 474, MH⁺ (計算値) 474 (実施例 133)。

実施例 134

上記実施例を、中間体 26 から実施例 131 と同様の方法で調製した。

rel-N-{4-[3-(4-メタンスルホニル-5-オキソ-6R-プロピ
ル-ヘキサヒドロ-(3aS, 6aR)-ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-
イル)-3-オキソ-(E)-プロベニル]-フェニル}-アセタミド

融点 213~215°。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 434, MH⁺ (計算値) 434 (実施例 134)。

実施例 135

rel-(3R, 3aR, 6aS)-3-イソプロピル-1-メタンスルホニル
-4-(4-ピペリジン-1-イル-ブト-2E-エノイル)-ヘキサヒドロ-
ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

中間体 86 (246 mg) を乾燥ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解したものを、中間体 113 (308 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (202 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (286 mg)、およびトリエチルアミン (303 mg) を乾燥ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解攪拌したものに加えた。反応混合物を、室温で 16 時間攪拌し、8%重炭酸ナトリウム (25 ml) で処理し、酢酸エチル (35 ml + 25 ml) で抽出した。合わせた有機相を水 (2 × 30 ml) で洗浄し、

乾燥し (Na_2SO_4)、濾過して、蒸発させ、ガム状生成物を得た。シリカ上でフラッシュクロマトグラフィーによりジクロロメタン、エタノールおよびアンモニアの混合物 (100 : 8 : 1) を溶離剤として精製し、主生成物として淡黄色フォーム (266 mg) を得た。塩形成 (1.0 M塩化水素のジエチルエーテル、若干モル過剰量) により、標記化合物を白色粉末 (269 mg) として得た。融点 $> 220^\circ$ (分解)。

TLC シリカ (100 : 8 : 1) ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニアの混合物 (SG=0.88) Rf=0.5。

マススペクトル MH^+ (実測値) 398, MH^+ (計算値) 398。

実施例 136

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4-アゼパン-1-イル-ブト-2-
E-エノイル) - 3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-
ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

中間体 86 (50 mg)、中間体 120 (104 mg) EDC塩酸塩 (150 mg)、トリエチルアミン (250 mg) および無水硫酸ナトリウム (750 mg) をジクロロメタン (10 ml) およびジメチルホルムアミド (0.5 ml) 中で混合したものを、室温で5日間攪拌した。反応混合物を、ジクロロメタン (6 ml) と4%炭酸水素ナトリウム水溶液とに分配した。水相をジクロロメタン (2×3 ml) で抽出し、合わせた有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過して、蒸発させ、粘稠な油状生成物とし、これをシリカ上でフラッシュクロマトグラフィーによりエタノール : ジクロロメタン : アンモニア (8 : 100 : 1) を溶離剤として用いて精製した。生成する無色ガラス状生成物をジクロロメタン (3 ml) に溶解し、塩酸のエーテル溶液 (3 ml, 1.0 M) を加えた。生成する固形懸濁液を蒸発させ、標記化合物を淡黄色固形物 (43 mg) として得た。マススペクトル MH^+ (実測値) 412, MH^+ (計算値) 412。

融点150～154°（分解）。

実施例137

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-(4-シクロプロピルアミノ-ブト-2E-エノイル)-3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オン塩酸塩

中間体117 (30 mg)、シクロプロピルアミン (15 mg) およびヨウ化ナトリウム (30 mg) をアセトニトリル (3 ml) 中で混合したものを、室温で24時間攪拌した。アセトニトリルを真空留去し、残渣を酢酸エチル (15 ml) と8%重炭酸ナトリウム (10 ml) とに分配した。有機層を分離し、水 (12 ml) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させて、ガム状生成物を得た。シリカ上でフラッシュカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチルとメタノールの混合物 (10 : 1) を溶離剤として用いて精製し、ガム状生成物 (12 mg) を主成分として得た。ガム状生成物をエーテルと酢酸エチルの (1 : 1) 混合物 (5 ml) に溶解したものを攪拌し、1.0 M塩酸のエーテル溶液 (0.15 ml) で処理した。溶媒を傾瀉した。残渣の固形物をエーテルで洗浄し、真空乾燥して、標記化合物を淡黄色粉末 (13 mg) として得た。

TLC シリカ (100 : 8 : 1) ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニアの混合物 (SG=0.88) R_f=0.5。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 370, MH⁺ (計算値) 370。

実施例138～147

上記実施例を、中間体117から実施例137と同様の方法で調製した。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-[4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-ブト-2E-エノイル]-3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オン塩酸塩

TLC シリカ (100 : 8 : 1) ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニア

ア (SG=0.88) の混合物 Rf=0.45。

マススペクトル MH⁺ (実測値) 441, MH⁺ (計算値) 441 (実施例 138)。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-[4-(2,6-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-ブト-2E-エノイル]-3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,2-b]ピロール-2-オン塩酸塩

TLC シリカ (100:8:1) ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニア (SG=0.88) Rf=0.53。

マススペクトル MH⁺ (実測値) 426, MH⁺ (計算値) 426 (実施例 139)。

1-[4-(rel-6R-イソプロピル-4-メタンスルホニル-5-オキソ-ヘキサヒドロ-(3aS, 6aR)-ピロロ[3,2-b]ピロール-1-イル)-4-オキソ-ブト-2E-エニル]-ピロリジン-2S-カルボン酸メチルエステル塩酸塩

融点 118~122°C。

TLC シリカ (100:8:1) ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニア (SG=0.88) の混合物 Rf=0.55。

マススペクトル MH⁺ (実測値) 442, MH⁺ (計算値) 442 (実施例 140)。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-4-[4-(メチル-プロピル-アミノ)-ブト-2E-エノイル]-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,2-b]ピロール-2-オン塩酸塩

TLC シリカ (100:8:1) ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニア (SG=0.88) の混合物 Rf=0.55。

マススペクトル MH⁺ (実測値) 386, MH⁺ (計算値) 386 (実施例 14

1)。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 3-イソプロピル-1-メタンスルホニル
-4-(4-モルホリン-4-イル-ブト-2E-エノイル) -ヘキサヒドロ-
ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

融点 152~155℃。

TLC シリカ (100:8:1) ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニア (SG=0.88) Rf=0.65。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 400, MH⁺ (計算値) 400 (実施例142)。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 3-イソプロピル-1-メタンスルホニル
-4-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル) -ブト-2E-エノイル]
-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

融点166~171℃。

TLC シリカ (100:8:1) ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニア (SG=0.88) Rf=0.15。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 413, MH⁺ (計算値) 413 (実施例143)。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4-(4-ジイソプロピルアミノ-ブト-
2E-エノイル) - 3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-
ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

融点119~123℃。

TLC シリカ (100:8:1) ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニア (SG=0.88) Rf=0.50。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 414, MH⁺ (計算値) 414 (実施例144)。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4-ジエチルアミノ-ブト-2E-エノイル) - 3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

TLC シリカ (100 : 8 : 1) ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニア (SG=0.88) Rf=0.56。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 386, MH⁺ (計算値) 386 (実施例145)。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-4 - (4-ピロリジン-1-イル-ブト-2E-エノイル) -ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

融点130~135℃。

TLC シリカ (100 : 8 : 1) ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニア (SG=0.88) Rf=0.35。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 384, MH⁺ (計算値) 384 (実施例146)。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-4 - [4 - (メトキシ-メチル-アミノ) -ブト-2E-エノイル) -ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

融点130~135℃。

TLC シリカ (100 : 8 : 1) ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニア (SG=0.88) Rf=0.60。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 374, MH⁺ (計算値) 374 (実施例147)

実施例 148

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-(4-ジメチルアミノ-ブト-2E-エノイル)-3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b]ピロール-2-オン塩酸塩

中間体 118 (30 mg)、ヨウ化ナトリウム (30 mg)、ジメチルアンモニウムクロリド (20 mg) およびトリエチルアミン (15 mg) をアセトニトリル (2 ml) 中で混合したものを、室温で 18 時間攪拌した。更にジメチルアンモニウムクロリド (20 mg) とトリエチルアミン (22 mg) を加え、攪拌を 24 時間継続した。反応混合物を酢酸エチル (2 × 15 ml) および 8% 重炭酸ナトリウム (4 ml) に分配した。合わせた有機抽出物を水 (10 ml) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過して、濃縮し、ガム状生成物を得た。ガム状生成物をシリカ上でフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニアの混合物 (100 : 8 : 1) を用いて精製し、主成分として固形生成物 (12 mg) を得た。1.0 M 塩酸のエーテル溶液の若干モル過剰量を用いる塩形成により、標記化合物を白色粉末 (13 mg) として得た。

融点 224 ~ 228 °C。

マススペクトル MH⁺ (実測値) 358, MH⁺ (計算値) 358。

実施例 149 ~ 153

上記実施例を中間体 118 から実施例 148 と同様の方法で調製した。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-[4-(2, 5-ジメチル-ピロリジン-1-イル)-ブト-2E-エノイル]-3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b]ピロール-2-オン塩酸塩

融点 = 121 ~ 125 °C。TLC シリカ (100 : 8 : 1) ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニア (SG = 0.88) R_f = 0.64。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 412, MH⁺ (計算値) 412 (実施例149)。

rel-2-{[4-(6R-イソプロピル-4-メタンスルホニル-5-オキソ-ヘキサヒドロ-(3aS, 6aR)-ピロロ[3, 2-b]ピロール-1-イル)-4-オキソ-プト-2E-エニル]-メチル-アミノ}-アセタミド塩酸塩

融点=136~141°C。TLC シリカ(100:8:1)ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニア(SG=0.88) Rf=0.50。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 401, MH⁺ (計算値) 401 (実施例150)。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-3-イソプロピル-4-(4-イソプロピルアミノ-プト-2E-エノイル)-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オン塩酸塩

融点=140~145°C。TLC シリカ(100:8:1)ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニア(SG=0.88) Rf=0.30。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 372, MH⁺ (計算値) 372 (実施例151)

rel-[4-(6R-イソプロピル-4-メタンスルホニル-5-オキソ-ヘキサヒドロ-(3aS, 6aR)-ピロロ[3, 2-b]ピロール-1-イル)-4-オキソ-プト-2E-エニル]-ピペリジン-4-カルボン酸アミド塩酸塩

融点=152~156°C。TLC シリカ(100:8:1)ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニア(SG=0.88) Rf=0.13。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 441, MH⁺ (計算値) 441 (実施例152)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - [4 - (5, 8-ジフルオロ-1, 3, 3a, 4, 9, 9a-ヘキサヒドロ- (3aS, 6aR) -ベンゾ [f] イソインドール-2-イル) -プト-2E-エノイル] - 3-イソプロピル-1-メタンスルホニルヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩
融点 = 165 ~ 170 °C。

TLC シリカ (100 : 8 : 1) ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニア (SG=0.88) Rf=0.56。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 522, MH⁺ (計算値) 522 (実施例153)。

実施例154

(3S, 3aS, 6aR) - 3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-4-(4-ペペリジン-1-イル-プト-2E-エノイル) -ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

中間体113 (0.187 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.14 g)、トリエチルアミン (288 μl)、ジメチルホルムアミド (4 ml) および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.198 g) を室温で攪拌した後、中間体122 (0.17 g) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解したものを加えた。3時間後、酢酸エチル (15 ml) を加え、混合物を8%炭酸水素ナトリウム溶液 (20 ml) で洗浄した。水相に水 (10 ml) を加えた後、酢酸エチル (2×10 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (10 ml) と飽和塩水溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶媒を真空留去して、赤色油状生成物を得た。油状生成物をシリカ上でフラッシュカラムクロマトグラフィーにより100 : 8 : 1ジクロロメタン : エタノール : 0.880アンモニアで溶出して精製した。必要な画分を合わせて、溶媒を真空留去し、淡黄色結晶性固形生成物を得た。固形生成物 (157

mg) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、1 M塩酸のエーテル溶液 (2 ml) で処理した。溶液を真空濃縮し、真空乾燥して、標記化合物を白色固形生成物 (0.168 g) として得た。

TLC 100 : 8 : 1ジクロロメタン/エタノール/0.880アンモニアRf = 0.37。融点208~211℃。

マスペクトルMH⁺ (実測値) 398, MH⁺ (計算値) 398

円偏光二色性 : λ_{\max} 243.8 nm ($\Delta E - 0.97 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)

λ_{\max} 283.8 nm ($\Delta E + 0.27 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) (MeOH)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 48.3$ (c = 5.55 mg/ml, MeOH)

実測値 : C, 50.1 ; H, 7.7 ; N, 9.4 ; S, 7.4。

C₁₉H₃₁N₃O₄S · HCl · H₂Oに対する計算値 :

C, 50.5 ; H, 7.6 ; N, 9.3 ; S, 7.1%。

キラルHPLC (chiracel ADカラム、溶離剤40%エタノール/n-ヘプタン、流速1.0 ml/分) 保持時間 = 7.8分、>99% ee。

IR (KBr反射率) ν_{\max} 1744, 1672, 1631, 1452, 1355, 1166, 1144 cm⁻¹。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3H d 1.00 J7, 3H d 1.25 J7, 1H br 1.51, 3H br 1.82, 2H br 1.92, 1H m 2,13 quin J 11, 1H dt 2.53 J6 および11, 1H m 2.96, 3H br 2.97, 3H s 3.24, 1H t 3.44 J11, 2H br 3.49, 1H m 3.66, 2H 3.93 m, 2H br t 3.99 J9, 2H m 6.73。

¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃) 17.1, 22.1, 23.0, 24.8, 28.6, 30.0, 40.4, 51.4, 54.8, 56.8, 58.6, 62.5, 65.8, 132.3, 133.4, 166.2, 178.2。

実施例 155

(3R, 3aR, 6aS) - 3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-4-
(4-ピペリジン-1-イル-ブト-2E-エノイル) -ヘキサヒドロ-ピロロ
[3, 2-b]ピロール-2-オン塩酸塩

中間体 113 (25 mg)、EDC (23 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (16 mg) およびトリエチルアミン (33 μ l) をジメチルホルムアミド (0.5 ml) 中で混合したものを窒素下で10分間攪拌した後、中間体 124 (20 mg) をジメチルホルムアミド (0.5 ml) に溶解したものを加えた。混合物を室温で2時間攪拌した後、8%炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 ml) に投入した。混合物を酢酸エチル (2 \times 20 ml) で抽出し、合わせた抽出物を水 (2 \times 10 ml) で洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過して、蒸発させて、ペースト状ガム状生成物とし、これをシリカ上でフラッシュクロマトグラフィーによりエタノール：ジクロロメタン：アンモニア (8 : 100 : 1) を溶離剤として用いて精製した。生成する白色ペーストをエーテル性塩酸 (3 ml, 1.0 M) で粉砕した。生成する沈澱を集めて、乾燥し、標記化合物を微細に分割した淡黄色固形生成物 (17 mg) として得た。

TLC 100 : 8 : 1, ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニア R_f = 0.23。

マススペクトル MH⁺ (実測値) 398, MH⁺ (計算値) 398

実施例 156

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4-メタンスルホニル-6-メトキシ-5-
-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b]ピロール-1-カルボン酸ベン
ジルエステル

中間体 128 (150 mg) を乾燥テトラヒドロフラン (8 ml) に溶解したものを -78°C で攪拌し、リチウムヘキサメチルジシラジドをテトラヒドロフラ

ンに溶解したもの（1.0モル，0.7ml）を速やかに滴加して処理した。反応混合物を -78° で10分間攪拌し、 0°C で20分間加熱し、 0° で15分間攪拌した後、 -78° に冷却した。メタンスルホニルクロリド（179ml）を加えた。反応混合物を、 -78° で更に4時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム（8ml）で処理し、室温まで加熱した。溶液を酢酸エチル（ $2 \times 25\text{ml}$ ）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し（ Na_2SO_4 ）、濾過して、濃縮し、淡黄色半固形物を得た。ジエチルエーテルで粉碎し、標記化合物をクリーム色粉末（156mg）として得た。融点 $146 \sim 149^{\circ}$ 。

マススペクトル MH^+ （実測値）369， MH^+ （計算値）369。

実施例157

rel - (3aS, 6R, 6aS) - 4 - メタンスルホニル - 6 - メチルスルファニル - 5 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2-b] ピロール - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

中間体131（82mg）を無水テトラヒドロフラン（5ml）に -8°C で溶解攪拌したものに、窒素下で、0.5Mカリウムビス（トリメチルシリル）アミドをトルエン（0.7ml）に溶解したものを1分間で加えた。生成する混合物を -8°C で5分間放置し、 0°C で1時間放置した後、 -70°C に冷却し、メタンスルホニルクロリド（ $30\mu\text{l}$ ）で処理した。生成物を $-70^{\circ}\text{C} \sim -80^{\circ}\text{C}$ で3.5時間攪拌し、塩化アンモニウムの飽和水溶液（1ml）で処理し、10分間かけて 0°C に加熱した。次いで、酢酸エチル（30ml）で希釈し、有機層を塩水（10ml）で洗浄し、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、濾過して、真空濃縮し、ガム状生成物を得た。カラムクロマトグラフィーにより酢酸エチルで溶出して精製し、画分を得て、これを真空濃縮し、標記化合物（50mg）を得た。

TLC（ジクロロメタン：酢酸エチル1：1） R_f 0.68。

マススペクトル MH^+ （実測値）385， MH^+ （計算値）385。

実施例 158~159

上記実施例を、中間体 132 から実施例 62 と同様の方法で調製した。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-4-[3-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル) - (E) - アクリロイル] - ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

融点 145~150°。

TLC シリカ (100:8:1) ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニア (SG=0.88) Rf=0.50。

マススペクトル MH⁺ (実測値) 474, MH⁺ (計算値) 474 (実施例 158)。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4-[3-(4-ジメチルアミノメチル-フェニル) - (E) - アクリロイル] - 3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

融点 149~152°C。

TLC シリカ (100:8:1) ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニア (SG=0.88) Rf=0.42。

マススペクトル MH⁺ (実測値) 434, MH⁺ (計算値) 434 (実施例 159)。

実施例 160

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1-エタンスルホニル-4-(3-ピペリジン-1-イル-プロピオニル) - 3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン DL-酒石酸塩

水素化カリウムの 35% 鉱油懸濁液 (44 mg) の攪拌懸濁液を乾燥テトラヒドロフラン (2 ml) 中窒素下で約 2°C でヘキサン (2 ml) で洗浄したものに、中間体 133 (44 mg) を乾燥テトラヒドロフラン (3 ml) に溶解したもの

を加えた。1.75時間攪拌した後、混合物を -75°C に冷却し、エタンスルホニルクロリド ($27\mu\text{l}$) を加えた。混合物を更に1.5時間 -75°C で攪拌した後、 $8\% \text{NaHCO}_3$ (1ml) を加え、混合物を室温まで加熱した。混合物を $8\% \text{NaHCO}_3$ (10ml) および酢酸エチル (10ml) に分配した。水相を更に酢酸エチル ($2 \times 10\text{ml}$) で抽出し、合わせた有機相を塩水 (10ml) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過して、溶媒を真空留去し、黄色油状生成物を得た。油状生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって7:1ジクロロメタン/メタノールで溶出して精製した。必要な画分を合わせて、溶媒を真空留去し、無色油状生成物 (28mg) を得た。油状生成物をエタノール (2ml) に溶解し、攪拌して、(D, L)-酒石酸 (10.5mg) をエタノール (1ml) に溶解したものを加えた。15分間攪拌した後、溶媒を真空留去し、残渣を真空中でエーテルから2回蒸発乾固し、標記化合物を白色フォーム (38mg) として得た。TLC (シリカプレート) 7:1ジクロロメタン/メタノール) $R_f = 0.29$ 。

マススペクトル MH^+ (実測値) 400 , MH^+ (計算値) 400 。

実施例 161~164

上記実施例を、した133から実施例160と同様の方法で調製した。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-(3-ピペリジン-1-イル-プロピオニル)-1-(プロパン-2-スルホニル)-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オンDL-酒石酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール; 7:1) $R_f 0.3$ 。

マススペクトル MH^+ (実測値) 414 , MH^+ (計算値) 414 (実施例161)。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-(3-ピペリジン-1-イル-プロピオニル)-1-(プロパン-1-スルホニル)-3-プロピル-ヘキサヒドロ-

ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オンDL-酒石酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール; 7:1) Rf 0.25。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 414, MH⁺ (計算値) 414 (実施例 162)。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-(ブタン-1-スルホニル)-4-(3-ピペリジン-1-イル-プロピオニル)-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オンDL-酒石酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール; 7:1) Rf 0.3。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 428, MH⁺ (計算値) 428 (実施例 163)。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-(3-ピペリジン-1-イル-プロピオニル)-3-プロピル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエタンスルホニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オンDL-酒石酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール; 7:1) Rf 0.36。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 454, MH⁺ (計算値) 454 (実施例 164)。

実施例 165~167

上記実施例を、中間体 135 から実施例 160 と同様の方法で調製した。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-エタンスルホニル-4-(3-ピペリジン-1-イル-プロパン-1-スルホニル)-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オンDL-酒石酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール; 7:1) Rf 0.2。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 450, MH⁺ (計算値) 450 (実施例 165)。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-(3-ピペリジン-1-イル-プロパ

ン-1-スルホニル) - 1 - (プロパン-2-スルホニル) - 3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オンDL-酒石酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール; 7:1) Rf 0.38。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 464, MH⁺ (計算値) 464 (実施例166)。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - (ブタン-1-スルホニル) - 4 - (3-ピペリジン-1-イル-プロパン-1-スルホニル) - 3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オンDL-酒石酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール; 7:1) Rf 0.46

マススペクトルMH⁺ (実測値) 478, MH⁺ (計算値) 478 (実施例167)。

実施例168

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - (ベンゾ [1.2.5] チアジアゾール-4-スルホニル) - 4 - (3-ピペリジン-1-イル-プロピオニル) - 3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オンDL-酒石酸塩

水素化カリウム-35%鉱油分散液 (43 mg) をヘキサン (約5 ml) で洗浄した後、乾燥テトラヒドロフラン (2 ml) を加え、懸濁液を窒素下で0℃に冷却した。中間体133 (33 mg) を乾燥テトラヒドロフラン (2 ml) に溶解したものを加え、生成する混合物を0℃で2時間攪拌した。溶液を-75℃に冷却し、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-スルホニルクロリド (76 mg) を乾燥テトラヒドロフラン (2 ml) に溶解したものを加え、生成する溶液を-75℃で1.5時間攪拌した。8%重炭酸ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、反応を室温まで加熱した。混合物を酢酸エチル (50 ml) と8%重炭酸ナトリウム水溶液 (150 ml) とに分配した。相を分離し、水相を酢酸エチル

(50 ml) で洗浄した。有機層を合わせて、乾燥し (MgSO₄)、濾過紙、真空濃縮し、黄色ガム状生成物を得た。ガム状生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン：メタノール (9：1) で溶出して精製し、溶媒を真空留去の後に無色油状生成物を得た。

油状生成物 (36 mg) をエタノール (2 ml) に溶解し、(D, L) - 酒石酸 (10.7 mg) を加えた。15分後、揮発成分を真空留去し、標記化合物を褐色固形物 (50 mg) として得た。TLC (シリカプレート) ジクロロメタン：メタノール (7：1) Rf 0.41。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 506, MH⁺ (計算値) 506。

実施例 169

上記実施例を、中間体 134 から実施例 168 と同様の方法で調製した。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (6-ピペリジン-1-イル-ヘキサノイル) - 3-プロピル-1-(チオフェン-2-スルホニル) - ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オンDL-酒石酸塩

TLC (ジクロロメタン：メタノール；7：1) Rf 0.21

マススペクトルMH⁺ (実測値) 496, MH⁺ (計算値) 496

実施例 170

上記実施例を、中間体 133 から実施例 168 と同様の方法で調製した。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - (3, 5-ジメチル-イソオキサゾール-4-スルホニル) - 4 - (3-ピペリジン-1-イル-プロピオニル) - 3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オンDL-酒石酸塩

TLC (ジクロロメタン：メタノール；7：1) Rf 0.2

マススペクトルMH⁺ (実測値) 467, MH⁺ (計算値) 467。

実施例 171

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (3-ピペリジン-1-イル-プロピ
オニル) - 3-プロピル-1-(ピリジン-2-スルホニル) - ヘキサヒドロ-
ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

水素化カリウム-35%鉱油分散液 (46 mg) をヘキサン (約 5 ml) で洗
浄した後、乾燥テトラヒドロフラン (2 ml) を加え、懸濁液を窒素下で 0°C に
冷却した。中間体 133 を乾燥テトラヒドロフラン (2 ml) に溶解したものを
加え、生成する混合物を 0°C で 2 時間攪拌した。溶液を -75°C に冷却し、2-
ピリジンスルホニルクロリド (62 mg) を乾燥テトラヒドロフラン (0.5 ml)
に溶解したものを加え、生成する溶液を -75°C で 2 時間攪拌した。8%重
炭酸ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、反応を室温まで加熱した。混合物を酢
酸エチル (50 ml) と 8%重炭酸ナトリウム水溶液 (50 ml) とに分配した。
相を分離し、水相を酢酸エチル (50 ml) で洗浄した。合わせた有機層を、乾
燥し (MgSO₄)、濾過し、真空濃縮し、白色半固形物を得た。半固形物をフ
ラッシュカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン:メタノール (7:
1) で溶出して精製し、溶媒を真空留去の後に無色油状生成物を得た。

固形生成物 (30 mg) を乾燥ジクロロメタン (4 ml) に溶解し、1.0 M
塩化水素のエーテル溶液 (0.5 ml) を加えた。5 分後、揮発成分を真空留去
し、標記化合物を淡黄色固形物 (38 mg) として得た。

TLC (シリカプレート) ジクロロメタン:メタノール (7:1) R_f 0.20。
マススペクトル MH⁺ (実測値) 449, MH⁺ (計算値) 449。

実施例 172

上記実施例を、中間体 133 から実施例 171 と同様の方法で調製した。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (3-ピペリジン-1-イル-プロピ
オニル) - 3-プロピル-1-(ピリジン-3-スルホニル) - ヘキサヒドロ-

ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン二塩酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール7:1) Rf 0.2。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 449, MH⁺ (計算値) 449。

実施例173

rel-(3R, 3aR, 6aS)-3-イソプロピル-1-メタンシルホニル-4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-ベンゾイル)-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

ピロリジン (7.3 μl) を、中間体136 (30 mg) を乾燥ジクロロメタン (3 ml) に溶解攪拌したものに加えた。数分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (25.2 mg) を混合物に加えた後、3日間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム溶液 (1 ml) を混合物に加え、10分間激しく攪拌した。有機層をクロマトグラフィーによって精製し、必要な画分を合わせて、溶媒を真空留去し、無色油状生成物 (25 mg) を得た。油状生成物をジクロロメタン (2 ml) に溶解し、1.0 M塩化水素のジエチルエーテル (1 ml) 溶液を加えた。溶媒を混合物から真空留去し、標記化合物を白色固形物 (27 mg) として得た。TLC (シリカプレート) ジクロロメタン:メタノール (9:1) Rf 0.18。マススペクトルMH⁺ (実測値) 434, MH⁺ (計算値) 434。

実施例174~175, 177~179, 182~187

上記実施例を、中間体136から実施例173と同様の方法で調製した。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-3-イソプロピル-1-メタンシルホニル-4-(4-ピペリジン-1-イルメチル-ベンゾイル)-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール9:1) Rf 0.25。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 448; MH⁺ (計算値) 448 (実施例174)。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4-ジメチルアミノメチル-ベンゾ
イル) - 3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3,
2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール4:1) Rf 0.31。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 408, MH⁺ (計算値) 408 (実施例17
5)。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 3-イソプロピル-1-メタンスルホニル
- 4 - (4-モルホリン-4-イルメチル-ベンゾイル) - ヘキサヒドロ-ピロ
ロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール9:1) Rf 0.27。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 450, MH⁺ (計算値) 450 (実施例17
7)。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4-アゼピン-1-イルメチル-ベ
ンゾイル) - 3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ
[3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール9:1) Rf 0.25。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 462, MH⁺ (計算値) 462 (実施例17
8)。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 3-イソプロピル-4 - [4 - (イソプロ
ピルアミノ-メチル) - ベンゾイル] - 1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-
ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール9:1) Rf 0.25。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 422, MH⁺ (計算値) 422 (実施例17
9)。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4-ジエチルアミノメチル-ベンゾ

イル) - 3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール9:1) Rf 0.2。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 436, MH⁺ (計算値) 436 (実施例182)。

1-[4-(rel-6R-イソプロピル-4-メタンスルホニル-5-オキソ-ヘキサヒドロ-(3aS, 6aR)-ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-カルボニル)-ベンジル]-ピロリジン-2S-カルボン酸メチルエステル塩酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール9:1) Rf 0.48。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 492, MH⁺ (計算値) 492 (実施例183)。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-4-[4-(オクタヒドロ-イソキノリン-2-イルメチル)-ベンゾイル]-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール9:1) Rf 0.38。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 502, MH⁺ (計算値) 502 (実施例184)。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-[4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イルメチル)-ベンゾイル]-3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール9:1) Rf 0.38。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 491, MH⁺ (計算値) 491 (実施例185)。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-[4-(2,5-ジメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-ベンゾイル]-3-イソプロピル-1-メタンスルホニ

ル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール9:1) Rf 0.23。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 462, MH⁺ (計算値) 462 (実施例186)。

rel-1-[4-(6R-イソプロピル-4-メタンスルホニル-5-オキソ-ヘキサヒドロ-(3aS, 6aR)-ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-カルボニル)-ベンジル]-ピペリジン-4-カルボン酸アミド塩酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール9:1) Rf 0.04。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 491, MH⁺ (計算値) 491 (実施例187)。

実施例176rel-(3R, 3aR, 6aS)-3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-4-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-ベンジル]-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン二塩酸塩

中間体136 (45 mg) を乾燥ジクロロメタン (2 ml) に溶解攪拌したものに、窒素下で酢酸 (7 μ l)、N-メチルピペラジン (14.5 μ l)、およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (38 mg) を加えた。混合物を20時間攪拌した後、飽和NaHCO₃ (1 ml) を加えて、10分間激しく攪拌した。混合物をNaHCO₃ (10 ml) およびジクロロメタン (10 ml) で希釈し、相を分離した。水相をCH₂Cl₂ (2 \times 10 ml) で抽出し、合わせた有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過して、溶媒を真空留去して、透明な油状生成物を得た。油状生成物を、Merck 9385シリカを用いてフラッシュカラムクロマトグラフィーによって9:1 CH₂Cl₂/MeOHで溶出した。必要な画分を合わせて、溶媒を真空留去し、透明な油状生成物を得た。油状生成物をジクロロメタン (8 ml) に溶解し、1.0 M HCl/エーテル (1 ml) を加えた。溶媒

を真空留去して、標記化合物をクリーム色固形物 (52.5 mg) として得た。

マススペクトル MH^+ (実測値) 463, MH^+ (計算値) 463。

TLC シリカ (9:1; CH_2Cl_2 :MeOH) $R_f = 0.08$ 。

実施例 180

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4-シクロプロピルアミノメチル-
ベンゾイル) - 3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロ
ロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

中間体 136 (70 mg) を無水ジクロロメタン (7 ml) に室温で窒素下で溶解攪拌したものに、シクロプロピルアミン (14.1 μ l) を加えた後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (78.4 mg) を加えた。混合物を 22 時間攪拌した後、シクロプロピルアミン (7.1 μ l) とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (39.2 mg) を加えた。更に 26 時間後、反応を真空濃縮し、白色粉末とした。シリカ (Mereck 9385) 状でフラッシュカラムクロマトグラフィーを行ない、メタノール:ジクロロメタン (2、次いで 5%) で溶出し、白色フォームを得た。これを無水テトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、1.0 M 塩化水素のジエチルエーテル (1 ml) 溶液でしよりした。溶媒を真空留去し、標記化合物を微細な白色粉末 (71 mg) として得た。マススペクトル MH^+ (実測値) 420, MH^+ (計算値) 420。高分解能マススペクトル MH^+ (実測値) = 420.195505, MH^+ ($C_{21}H_{30}N_3O_4S$) = 420.195704, 誤差 = 0.5 ppm。

実施例 181

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 3-イソプロピル-1-メタンスルホニル
- 4 - {4 - [(メチル-プロピル-アミノ) -メチル] -ベンゾイル} -ヘキサ
ヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

中間体 136 (30 mg) を乾燥ジクロロメタン (3 ml) に溶解したものを、

N-メチルプロピルアミン (9.8 μ l) と共に攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (25.2 mg) を加え、反応を48時間攪拌した。NaHCO₃溶液 (1 ml) と水 (2 ml) を反応に加えた後、10分間激しく攪拌した。生成物を有機相からピペット採取して、同じく2個のバリアンシリカカートリッジ (500 mg Si) に載せて、これをCH₂Cl₂がシリカの最上部に到達するまで、溶媒濾過した。次いで、各対のカラムを真空濾過して、充填容積の溶媒を真空濾過によって除去した後、真空濾過によって以下の溶媒量を採取管に溶出した。ジクロロメタン (2×カラム容積)、クロロホルム (2×カラム容積)、エーテル (2×カラム容積)、酢酸エチル (2×カラム容積)、アセトニトリル (2×カラム容積)、メタノール (4×カラム容積) (それぞれのカラム容積は、約2.5 ml)。生成物を含む画分を合わせて、溶媒を真空留去し、遊離塩基を得た。遊離塩基をCH₂Cl₂ (2 ml) に溶解し、1.0 M HCl/エーテル (1 ml) で処理した。溶媒を真空留去し、固形物を得て、これをエーテルで粉碎し、濾過して、乾燥し、実施例181を白色固形物 (26.7 mg) として得た。TLC シリカ (9:1; CH₂Cl₂:MeOH), R_f=0.23。マスペクトルMH⁺ (実測値) 436, MH⁺ (計算値) 436。

実施例188

上記実施例を、中間体138から中間体12と同様の方法で調製した。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-3-イソプロピル-1-メタンシルホニル-4-(4-ピペラジン-1-イルメチル-ベンゾイル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オン二塩酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール9:1) R_f0.05。

マスペクトルMH⁺ (実測値) 449, MH⁺ (計算値) 449。

実施例189~193

上記実施例を、中間体137から実施例173と同様の方法で調製した。

rel- (3R, 3aR, 6aS) -3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-4- [(3-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル-ベンゾイル) -ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン二塩酸塩

TLC (ジクロロメタン：メタノール9：1) Rf 0.17。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 463, MH⁺ (計算値) 463。

rel- (3R, 3aR, 6aS) -4- (3-シクロプロピルアミノメチル-ベンゾイル) -3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

TLC (ジクロロメタン：メタノール9：1) Rf 0.27。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 420, MH⁺ (計算値) 420 (実施例190)。

rel-1- [3- (6R-イソプロピル-4-メタンスルホニル-5-オキソ-ヘキサヒドロ- (3aS, 6aR) -ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-カルボニル) -ベンジル] -ピペリジン-4-カルボン酸アミド塩酸塩

TLC (ジクロロメタン：メタノール9：1) Rf 0.12。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 491, MH⁺ (計算値) 491 (実施例191)。

rel- (3R, 3aR, 6aS) -3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-4- (3-ピペリジン-1-イルメチル-ベンゾイル) -ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

TLC (ジクロロメタン：メタノール9：1) Rf 0.24。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 448, MH⁺ (計算値) 448 (実施例192)。

rel- (3R, 3aR, 6aS) -3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-4- (3-ピロリジン-1-イルメチル-ベンゾイル) -ヘキサヒドロ-ピロ

ロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール9:1) Rf 0.2。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 434, MH⁺ (計算値) 434 (実施例193)。

実施例194rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-メタンシルホニル-4-(4-ピペリジン-1-イルメチル-ベンゼンシルホニル)-3-プロピル-ヘキサヒドロ-
ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

中間体139 (86 mg) をDMF (4 ml) に溶解し、炭酸カリウム (50 ml g) で処理した。ピペリジン (27 μl) を加え、反応を4時間攪拌した。混合物を水に投入し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を水、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮して、白色固形物 (82 mg) を得た。固形物をジクロロメタン (5 ml) に溶解させ、エーテル性HCl (1M, 1 ml) で処理した。揮発成分を真空留去し、標記化合物 (86 mg) を白色固形物として得た。

TLC (ジクロロメタン:メタノール; 9:1) Rf 0.5。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 484, MH⁺ (計算値) 484。

実施例195~196

上記実施例を、中間体139から実施例194と同様の方法で調製した。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-(4-アゼパン-1-イルメチル-ベンゼンシルホニル)-1-メタンシルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-
ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン塩酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール; 9:1) Rf 0.4。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 498, MH⁺ (計算値) 498 (実施例195)。

rel- (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4-ジメチルアミノメチル-ベンゼン
スルホニル) - 1 - メタンスルホニル - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ
[3, 2-b] ピロール - 2 - オン塩酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール; 9:1) Rf 0.436。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 444, MH⁺ (計算値) 444 (実施例196)。

実施例197~199

上記実施例を、中間体140から実施例194と同様の方法で調製した。

rel- (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4-ジメチルアミノメチル-ベンゼ
ンスルホニル) - 3 - イソプロピル - 1 - メタンスルホニル - ヘキサヒドロ - ピ
ロロ [3, 2-b] ピロール - 2 - オン塩酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール; 9:1) Rf 0.36。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 444, MH⁺ (計算値) 444 (実施例197)。

rel- (3R, 3aR, 6aS) - 3 - イソプロピル - 1 - メタンスルホニル
- 4 - (4-ピペリジン - 1 - イルメチル - ベンゼンスルホニル) - ヘキサヒド
ロ - ピロロ [3, 2-b] ピロール - 2 - オン塩酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール; 9:1) Rf 0.33。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 484, MH⁺ (計算値) 484 (実施例198)。

rel- (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4-アゼパン - 1 - イルメチル - ベ
ンゼンスルホニル) - 3 - イソプロピル - 1 - メタンスルホニル - ヘキサヒドロ
- ピロロ [3, 2-b] ピロール - 2 - オン塩酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール; 9:1) Rf 0.41。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 498, MH⁺ (計算値) 498 (実施例199)

9)。

実施例200~201

上記実施例を、中間体141から実施例194と同様の方法で調製した。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-[4-(2,6-ジメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-ベンゼンスルホニル]-3-イソプロピル-1-メタン
スルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,2-b]ピロール-2-オン塩酸塩
TLC (ジクロロメタン:メタノール; 9:1) Rf 0.38。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 476, MH⁺ (計算値) 476 (実施例200)。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-{4-[(ジイソプロピルアミノ)-
メチル]-ベンゾイル}-3-イソプロピル-1-メタン
スルホニル-ヘキサヒ
ドロ-ピロロ[3,2-b]ピロール-2-オン塩酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール; 9:1) Rf 0.4。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 464, MH⁺ (計算値) 464 (実施例201)。

実施例202~207

上記実施例を、中間体134から実施例168と同様の方法で調製した。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-(ピペリジン-1-イル-ヘキサノイ
ル)-3-プロピル-1-(4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホニル)-
ヘキサヒドロ-ピロロ[3,2-b]ピロール-2-オンDL-酒石酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール; 7:1) Rf 0.40。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 558, MH⁺ (計算値) 558 (実施例202)。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-(4-ニトロ-ベンゼンスルホニル)
-4-(6-ピペリジン-1-イル-ヘキサノイル)-3-プロピル-ヘキサヒ

ドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オンDL-酒石酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール; 7:1) Rf 0.48。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 535, MH⁺ (計算値) 535 (実施例203)。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-(4-ブトキシ-ベンゼンスルホニル)-4-(6-ピペリジン-1-イル-ヘキサノイル)-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オンDL-酒石酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール; 7:1) Rf 0.43。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 562, MH⁺ (計算値) 562 (実施例204)。

rel-4-[2-オキソ-4-(6-ピペリジン-1-イル-ヘキサノイル)-3R-プロピル-ヘキサヒドロ-(3aR, 6aS)-ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-スルホニル]-ベンゾニトリルDL-酒石酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール; 7:1) Rf 0.52。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 515, MH⁺ (計算値) 515 (実施例205)。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-ベンゼンスルホニル-4-(6-ピペリジン-1-イル-ヘキサノイル)-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オンDL-酒石酸塩

TLC (ジクロロメタン:メタノール; 7:1) Rf 0.49。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 490, MH⁺ (計算値) 490 (実施例206)。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-(4-クロロ-ベンゼンスルホニル)-4-(6-ピペリジン-1-イル-ヘキサノイル)-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オンDL-酒石酸塩

TLC (ジクロロメタン：メタノール；7：1) Rf 0.37。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 524, MH⁺ (計算値) 524 (実施例207)。

実施例208

上記実施例を、中間体135から実施例168と同様の方法で調製した。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-ベンゼンスルホニル-4-(3-ピペリジン-1-イル-プロパン-1-スルホニル)-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オンDL-酒石酸塩

TLC (ジクロロメタン：メタノール；7：1) Rf 0.38。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 498, MH⁺ (計算値) 498

実施例209

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-4-(6-ピペリジン-1-イル-ヘキサノイル)-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オンDL-酒石酸塩

実施例203 (0.033g)、エタノール (3ml) および10%パラジウム/炭素 (0.020g) を、水素下で24時間攪拌した。次いで、触媒をハイフロで濾過し、濾液を真空濃縮した。シリカ上でフラッシュクロマトグラフィーを行ない、ジクロロメタン：メタノール (7：1) で溶出し、白色固形物 (0.08g) を得た。これを、エタノール (2ml) に溶解して、D, L-酒石酸 (0.018g) を加えた。溶媒を留去し、標記化合物を白色固形物 (0.088g) として得た。

TLC (7：1；ジクロロメタン：メタノール) Rf 0.30。

マススペクトルMH⁺ (実測値) 505, MH⁺ (計算値) 505。

実施例210

上記実施例を、中間体86から実施例63と同様の方法で調製した。

rel-N-[4-(6R-イソプロピル-4-メタンシルホニル-5-オキソ
-ヘキサヒドロ-(3aS, 6aR)-ピロロ[3, 2-b]ピロール-1-ス
ルホニル9-フェニル]-アセタミド

TLC (9:1; クロロホルム:メタノール) Rf 0.59。

マススペクトル MNH_4^+ (実測値) 461, MNH_4^+ (計算値) 461。

実施例 211-220

実施例 63 と同様の方法で中間体 26 から上記実施例の化合物を製造した。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-メタンシルホニル-4-(4-ニト
ロ-ベンゼンシルホニル)-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]
ピロロ-2-オン

Tlc. (9:1 クロロホルム:メタノール) Rf 0.89

マススペクトル (実測値) $MH_4^+ = 449$ MH_4^+ (計算値) = 449 (実施
例 211)

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-メタンシルホニル-4-[4-(2
-オキソ-ピロリジン-1-イル)-ベンゼンシルホニル]-3-プロピル-ヘ
キサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロロ-2-オン

Tlc. (9:1 クロロホルム:メタノール) Rf 0.57

マススペクトル (実測値) $MH_4^+ = 487$ MH_4^+ (計算値) = 487 (実施
例 212)

rel-N-[2-クロロ-4-(4-メタンシルホニル-5-オキソ-6R
-プロピル-ヘキサヒドロ-(3R, 3aR, 6aR)-ピロロ[3, 2-b]ピ
ロロ-1-シルホニル)-フェニル]アセタミド

Tlc. (9:1 クロロホルム:メタノール) Rf 0.57

マススペクトル (実測値) $MH_4^+ = 495/497$ MH_4^+ (計算値) = 49
5/497 (実施例 213)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4-ブトキシ-ベンゼンスルホニル) - 1 - メタンスルホニル - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ[3, 2-b]ピロロ - 2 - オン

Tlc. (98 : 2クロロホルム : メタノール) Rf 0.62

マススペクトル (実測値) $MH4^+ = 476$ $MH4^+$ (計算値) = 476 (実施例214)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4-クロロ-ベンゼンスルホニル) - 1 - メタンスルホニル - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ[3, 2-b]ピロロ - 2 - オン

Tlc. (9 : 1クロロホルム : メタノール) Rf 0.82

マススペクトル (実測値) $MH4^+ = 438 / 440$ $MH4^+$ (計算値) = 438 / 440 (実施例215)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンスルホニル - 3 - プロピル - 4 - (4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ[3, 2-b]ピロロ - 2 - オン

Tlc. (9 : 1クロロホルム : メタノール) Rf 0.82

マススペクトル (実測値) $MH4^+ = 472$ $MH4^+$ (計算値) = 472 (実施例216)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンスルホニル - 4 - (4-メタンスルホニル-ベンゼンスルホニル) - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ[3, 2-b]ピロロ - 2 - オン

Tlc. (98 : 2クロロホルム : メタノール) Rf 0.52

マススペクトル (実測値) $MH4^+ = 482$ $MH4^+$ (計算値) = 482 (実施例217)

rel - 4 - メタンスルホニル - 5 - オキソ - 6R - プロピル - ヘキサヒドロ

-(3aS, 6aR) -ピロロ[3, 2-b]ピロロ-1-スルホニル) -ベンゾ
ニトリル

Tlc. (98 : 2クロロホルム : メタノール) Rf 0.62

マススペクトル (実測値) $MH^+ = 429$ MH^+ (計算値) = 429 (実施例218)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1-メタンズルホニル-3-プロピル-
ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロロ-2-オン

Tlc. (90 : 10クロロホルム : メタノール) Rf 0.84

マススペクトル (実測値) $MH^+ = 387$ MH^+ (計算値) = 387 (実施例219)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1-メタンズルホニル-4-(4-メト
キシ-ベンゼンズルホニル) - 3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-
b]ピロロ-2-オン

Tlc. (90 : 10クロロホルム : メタノール) Rf 0.87

マススペクトル (実測値) $MH^+ = 417$ MH^+ (計算値) = 417 (実施例220)

実施例221-226

実施例122と同様の方法で中間体26から上記実施例の化合物を製造した。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4-(4-ジメチルアミノ-ベンゼンス
ルホニル) - 1-メタンズルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,
2-b]ピロロ-2-オン

Tlc. (90 : 10クロロホルム : メタノール) Rf 0.91

マススペクトル (実測値) $MH^+ = 430$ MH^+ (計算値) = 430 (実施例221)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1-メタンズルホニル-4-(3-ニト

ローベンゼンスルホニル) - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b]
ピロロ - 2 - オン

Tlc. (98 : 2クロロホルム : メタノール) Rf 0.35

マススペクトル (実測値) $MH 4^+ = 449$ $MH 4^+$ (計算値) = 449 (実施例222)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンスルホニル - 3 - プロピル -
4 - (3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ
[3, 2 - b]ピロロ - 2 - オン

Tlc. (98 : 2クロロホルム : メタノール) Rf 0.60

マススペクトル (実測値) $MH 4^+ = 472$ $MH 4^+$ (計算値) = 472 (実施例223)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチ
ル - ベンゼンスルホニル) - 1 - メタンスルホニル - 3 - プロピル - ヘキサヒド
ロ - ピロロ [3, 2 - b]ピロロ - 2 - オン

Tlc. (98 : 2クロロホルム : メタノール) Rf 0.64

マススペクトル (実測値) $MH 4^+ = 540$ $MH 4^+$ (計算値) = 540 (実施例224)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンスルホニル - 3 - プロピル -
4 - (2 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ
[3, 2 - b]ピロロ - 2 - オン

Tlc. (98 : 2クロロホルム : メタノール) Rf 0.60

マススペクトル (実測値) $MH 4^+ = 472$ $MH 4^+$ (計算値) = 472 (実施例225)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンスルホニル - 4 - (2 - ニト
ロ - ベンゼンスルホニル) - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b]

ピロロ-2-オン

Tlc. (98 : 2クロロホルム : メタノール) Rf 0.47

マススペクトル (実測値) $MH4^+ = 449$ $MH4^+$ (計算値) = 449 (実施例226)

実施例227-30

実施例122と同様の方法で中間体86から上記実施例の化合物を製造した。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-3-イソプロピル-1-メタンシルホニル-4-(4-メタンシルホニル-ベンゼンシルホニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロロ-2-オン

Tlc. (98 : 2ジクロロメタン : メタノール) Rf 0.50

マススペクトル (実測値) $MH4^+ = 482$ $MH4^+$ (計算値) = 482 (実施例227)

rel-(3R, 3aR, 6aS)-3-イソプロピル-1-メタンシルホニル-4-(4-トリフルオロメチルベンゼンシルホニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロロ-2-オン

Tlc. (98 : 2ジクロロメタン : メタノール) Rf 0.70

マススペクトル (実測値) $MH4^+ = 472$ $MH4^+$ (計算値) = 472 (実施例228)

rel-(3R, 3aR, 6aS)-3-イソプロピル-1-メタンシルホニル-4-(4-ニトロ-ベンゼンシルホニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロロ-2-オン

Tlc. (98 : 2ジクロロメタン : メタノール) Rf 0.55

マススペクトル (実測値) $MH4^+ = 449$ $MH4^+$ (計算値) = 449 (実施例229)

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-(4-ブトキシ-ベンゼンシルホニル)

ル) - 3 - イソプロピル - 1 - メタンスルホニル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロロ - 2 - オン

Tlc. (98 : 2 ジクロロメタン : メタノール) Rf 0.61

マススペクトル (実測値) $MH^+ = 459$ MH^+ (計算値) = 459 (実施例 230)

実施例 231

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (フラン - 2 - カルボニル) - 1 -
メタンスルホニル - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロロ -
2 - オン

無水ジクロロメタン中に溶解させた中間体 26 (75 mg) の溶液に、トリエチルアミン (185 μ l) および 2 - フロイルクロライド (34 μ l) を攪拌しながら加えた。得られた溶液を室温で窒素下 18 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (75 ml) で希釈し、塩水 (25 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮してクリーム色の泡状物を得た。ジクロロメタン、次いでクロロホルム : メタノール (99 : 1、次いで 70 : 30) で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製してフラクションを得、真空下濃縮し、白色固体 (83 mg) として標記化合物を得た。

Tlc. (98 : 2 クロロホルム : メタノール) Rf 0.29

マススペクトル (実測値) $MH^+ = 341$ MH^+ (計算値) = 341

実施例 232 - 233

実施例 228 と同様の方法で中間体 26 から上記実施例の化合物を製造した。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンスルホニル - 3 - プロピル -
4 - (チオフェン - 2 - カルボニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロ
ロ - 2 - オン

Tlc. (98 : 2 クロロホルム : メタノール) Rf 0.35

マススペクトル (実測値) $MH^+ = 357$ MH^+ (計算値) = 357 (実施例 232)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - ベンゾイル - 1 - メタンシルホニル - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2-b] ピロロ - 2 - オン

Tlc. (9 : 1 クロロホルム : メタノール) Rf 0.77

マススペクトル (実測値) $MH^+ = 351$ MH^+ (計算値) = 351 (実施例 233)

実施例 234

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4 - アミノ - ベンゼンシルホニル) - 1 - メタンシルホニル - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2-b] ピロロ - 2 - オン

エタノール (12 ml) 中に溶解させた実施例 211 の化合物 (70 mg) の溶液をエタノール (2 ml) 中 10% パラジウム担持木炭 (45 mg) を加えた。得られた懸濁液を室温で水素雰囲気下 19 時間攪拌した。反応混合物をセライト J2 により真空下で濾過し、真空下で濃縮し、クリーム色の泡状物を得た。ジクロロメタン : アセトニトリル (92 : 8、85 : 15 次いで 75 : 25) で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製してフラクションを得、真空下濃縮し、白色固体 (33 mg) として標記化合物を得た。

Tlc. (ジクロロメタン : アセトニトリル 7 : 3) Rf 0.84

マススペクトル (実測値) $MH^+ = 402$ MH^+ (計算値) = 402

実施例 235

実施例 234 と同様の方法で実施例 222 から上記実施例の化合物を製造した。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (2 - アミノ - ベンゼンシルホニル) - 1 - メタンシルホニル - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2-b] ピロロ - 2 - オン

Tlc. (遊離塩基) (9 : 1ジクロロメタン : アセトニトリル) Rf 0.46
 マススペクトル (実測値) $MNH4^+ = 419$ $MNH4^+$ (計算値) = 419

実施例 236

実施例 234 と同様の方法で実施例 226 から上記実施例の化合物を製造した。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (2-アミノ-ベンゼンスルホニル) - 1-メタンスルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロロ-2-オン

Tlc. (9 : 1ジクロロメタン : アセトニトリル) Rf 0.62

マススペクトル (実測値) $MH^+ = 402$ MH^+ (計算値) = 402

実施例 237

実施例 234 と同様の方法で実施例 234 から上記実施例の化合物を製造した。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4-アミノ-ベンゼンスルホニル) - 3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロロ-2-オン

Tlc. (9 : 1ジクロロメタン : アセトニトリル) Rf 0.46

マススペクトル (実測値) $MH^+ = 402$ MH^+ (計算値) = 402

実施例 238

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1-メタンスルホニル-3-プロピル-4-(ピリジン-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロロ-2-オン

アセトニトリル (10 ml) 中に溶解した中間体 26 (50 mg) の溶液に、ピコリン酸 (28 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (78 mg) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (55 mg) を攪拌しながら加えた。得られた溶液は室温で 19 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮してガム状物を得、ジクロロメタン (100 ml) 中に溶

解させ、水性重炭酸ナトリウム (35 ml) の飽和溶液で洗浄した。有機層を塩水 (35 ml) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空下濃縮することにより赤茶色のガム状物を得た。ジクロロメタン：アセトニトリル (9 : 1 次いで 8 : 2) で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製してフラクションを得、真空下濃縮し、白色固体 (47 mg) として標記化合物を得た。

Tlc. (ジクロロメタン：酢酸ニトリル 7 : 3) Rf 0.50

マススペクトル (実測値) MH⁺ = 352 MH⁺ (計算値) = 352

実施例 239-242、244-247

実施例 238 と同様の方法で中間体 26 から上記実施例の化合物を製造した。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-(4-ブトキシベンゾイル)-1-メタンスルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロピロロ[3, 2-b]ピロロ-2-オン

Tlc. (9 : 1ジクロロメタン：酢酸ニトリル) Rf 0.48

マススペクトル (実測値) MH⁺ = 423 MH⁺ (計算値) = 423 (実施例 239)

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-メタンスルホニル-4-(1-メチル-1H-ピロロ-2-カルボニル)-3-プロピル-ヘキサヒドロピロロ[3, 2-b]ピロロ-2-オン

マススペクトル (実測値) MH⁺ = 354 MH⁺ (計算値) = 354 (実施例 240)

rel-N-[5-(4-メタンスルホニル-5-オキソ-6R-プロピル-ヘキサヒドロ-(3aS, 6aR)-ピロロ[3, 2-b]ピロロ-1-カルボニル)-ピリジン-2-イル]アセタミド

Tlc. (7 : 3ジクロロメタン：アセトニトリル) Rf 0.38

マススペクトル (実測値) MH⁺ = 409 MH⁺ (計算値) = 409 (実施例 2

41)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1-メタンスルホニル-3-プロピル-
4 - (1H-ピロール-2-カルボニル) -ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]
ピロロ-2-オン

Tlc. (5 : 1ジクロロメタン : ジエチルエーテル) Rf 0.60

マススペクトル (実測値) $MH^+ = 340$ MH^+ (計算値) = 340 (実施例 242)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1-メタンスルホニル-3-プロピル-
4 - (4-トリフルオロメチル-ベンゾイル) -ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-
-b]ピロロ-2-オン

Tlc. (9 : 1ジクロロメタン : アセトニトリル) Rf 0.48

マススペクトル (実測値) $MH^+ = 419$ MH^+ (計算値) = 419 (実施例 244)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1-メタンスルホニル-4 - (4-メタ
ンスルホニル-ベンゾイル) - 3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-
b]ピロロ-2-オン

Tlc. (7 : 3ジクロロメタン : アセトニトリル) Rf 0.59

マススペクトル (実測値) $MH^+ = 429$ MH^+ (計算値) = 429 (実施例 245)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1-メタンスルホニル-3-プロピル-
4 - (ピリジン-4-カルボニル) -ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロロ
-2-オン

Tlc. (6 : 4ジクロロメタン : アセトニトリル) Rf 0.50

マススペクトル (実測値) $MH^+ = 352$ MH^+ (計算値) = 352 (実施例 246)

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-メタンスルホニル-3-プロピル-4-(ピリジン-3-カルボニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロロ-2-オン

マススペクトル (実測値) $MH^+ = 352$ MH^+ (計算値) = 352 (実施例 247)

実施例 248-249

実施例 238 と同様の方法で中間体 86 から上記実施例の化合物を製造した。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-(フラン-2-カルボニル)-3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロロ-2-オン 塩酸塩

Tlc. (1:1 酢酸エチル:シクロヘキサン) Rf 0.24

マススペクトル (実測値) $MH^+ = 341$ MH^+ (計算値) = 341 (実施例 248)

rel-(3R, 3aR, 6aS)-3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-4-(チオフェン-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロロ-2-オン 塩酸塩

Tlc. (1:1 酢酸エチル:シクロヘキサン) Rf 0.32

マススペクトル (実測値) $MH^+ = 357$ MH^+ (計算値) = 357 (実施例 249)

実施例 250-252

実施例 173 と同様の方法で中間体 142 から上記実施例の化合物を製造した。

rel-(3R, 3aR, 6aS)-3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-4-(5-ピペリジン-1-イルメチル-フラン-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロロ-2-オン 塩酸塩

Tlc. (9:1 ジクロロメタン:メタノール) Rf 0.40

マススペクトル (実測値) $MH^+ = 438$ MH^+ (計算値) = 438 (実施例 250)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (5-ジメチルアミノメチル-フラン-2-カルボニル) - 3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロロ-2-オン 塩酸塩

Tlc. (9 : 1ジクロロメタン : メタノール) Rf 0.42

マススペクトル (実測値) $MH^+ = 398$ MH^+ (計算値) = 398 (実施例 251)

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (5-シクロプロピルアミノメチル-フラン-2-カルボニル) - 3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロロ-2-オン 塩酸塩

Tlc. (9 : 1ジクロロメタン : メタノール) Rf 0.56

マススペクトル (実測値) $MH^+ = 410$ MH^+ (計算値) = 410 (実施例 252)

実施例 253

実施例 173 と同様の方法で中間体 137 から上記実施例の化合物を製造した。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (3-ジメチルアミノメチル-ベンゾイル) - 3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロロ-2-オン 塩酸塩

Tlc. (9 : 1ジクロロメタン : メタノール) Rf 0.19

マススペクトル (実測値) $MH^+ = 408$ MH^+ (計算値) = 408

実施例 254

実施例 137 と同様の方法で中間体 114 から上記実施例の化合物を製造した。

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1-メタンスルホニル-4-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ブト-2E-エノイル]-3-プロピル-

ヘキサヒドロピロロ[3, 2-b]ピロロ-2-オン 二塩酸塩

Tlc. (ジクロロメタン:エタノール:0.08アンモニア、100:8:1) Rf=0.15 マススペクトル MH⁺ (実測値) = 413 MH⁺ (計算値) = 413 (実施例254)

実施例255rel-(3R, 3aR, 6aS)-3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-4-(4-ピペリジン-4-イル-ブチリル)-ヘキサヒドロピロロ[3, 2-b]ピロロ-2-オン 塩酸塩

ジクロロメタン (5 ml) に溶解させた中間体143 (95 mg) およびトリフルオロ酢酸 (0.3 ml) の溶液を2.5時間室温で攪拌し、次いで攪拌しながら8%重炭酸水素ナトリウム溶液 (20 ml) で処理した。反応混合物を10分間攪拌し、次いでジクロロメタン (2×15 ml) で抽出した。合わせた抽出有機層を水 (20 ml) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮してガム状物を得た。ガム状物をジエチルエーテル (10 ml) に溶解した溶液を攪拌し、1.0モルエーテル性塩酸 (0.2 ml) 溶液で処理した。得られた懸濁液15分間攪拌した。エーテル層をデカンテーションした。得られた固体を真空にて乾燥し、標記化合物をクリーム状粉末 (50 mg) として得た。

Tlc. シリカ (100:8:1) ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニアの混合物 (S.G=0.88) Rf=0.05 マススペクトル MH⁺ (実測値) = 400 MH⁺ (計算値) = 400

実施例256rel-(3R, 3aR, 6aS)-3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-4-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ブチリル]-ヘキサヒドロピロロ[3, 2-b]ピロロ-2-オン 塩酸塩

パラホルムアルデヒド (30 mg) を実施例255および結晶性酢酸 (一滴)

をジクロロメタン (3 ml) に攪拌し溶解させた溶液に加え、次いで3分後にトリアセトキシボロヒドライド (42 mg) を加えた。反応混合物を2.5時間攪拌した。更にトリアセトキシボロヒドライドナトリウム (105 mg) を加え、攪拌を16時間続けた。重炭酸ナトリウム (8%水性溶液、10 ml) を加え、攪拌し、混合物をジクロロメタン (2×10 ml) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮することによりガム状物を得た。ガム状物をジクロロメタン、エタノールおよびアンモニアの混合物 (S. G = 0.88) (100 : 8 : 1) を溶離剤として用いて、シリカ上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、ガム状物を得た。ジエチルエーテル (5 ml) 中のガム状物溶液を攪拌し、エーテル性塩酸 (0.1 ml) の1.0モル溶液で処理した。エーテル層をデカンテーションした。得られた固形物を真空にて乾燥し標記化合物をクリーム状粉末 (17 mg) として得た。

Tlc. シリカ (100 : 8 : 1) ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニアの混合物 (S.G. = 0.88) R_f = 0.27 マススペクトル MH⁺
(実測値) = 414 MH⁺ (計算値) = 414

実施例 257

rel (3R, 3aR, 6aS) - 3-シクロプロピル-1-メタンスルホニル-4-(4-ピペリジン-1-イル-ブト-2 E-テノイル) -ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロロ-2-オン 塩酸塩

中間体 113 (0.025 g)、トリエチルアミン (33 μl)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.023 g)、*t*-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.016 g) およびエチルカルボジイミド (0.5 ml) を窒素存在下15分間攪拌した。中間体 149 を乾燥ジメチルホルムアミド (0.5 ml) に溶解させた溶液を窒素存在下15分間攪拌した。中間体 149 を乾燥ジメチルホルムアミド (0.5 ml) に溶解させた溶液を得

られた懸濁液に加えた。混合物を2.5時間攪拌し、8%水性炭酸水素ナトリウム(1ml)に注いだ。混合物を酢酸エチル(2×10ml)で抽出した。合わせた有機層を水洗し(2×10)、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させて黄色油状/ガム状物を得、ジクロロメタン:エタノール:アンモニア(100:8:1)を溶離剤として用いてフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、エーテル性塩酸(1.0M、2ml)で粉碎して標記化合物を黄色状固体(0.013g)として得た。

Tlc. (CH₂Cl₂:EtOH:NH₃:100:8:1)

Rf 0.6

マススペクトル MH⁺(実測値) 396; MH⁺(計算値) = 396

生物学的データ

1. 化合物を、説明において上記したイン・ビトロでのエラスターゼ試験で試験した。 μM での IC_{50} を、下記に示す。

| <u>実施例</u> | <u>HNE</u> | <u>$\text{IC}_{50}\mu\text{M}$</u> | <u>実施例</u> | <u>HNE</u> | <u>$\text{IC}_{50}\mu\text{M}$</u> |
|------------|------------|---|------------|------------|---|
| 1 | 0.036 | | 33 | 0.458 | |
| 2 | 0.137 | | 34 | 0.052 | |
| 3 | 0.205 | | 35 | 0.697 | |
| 4 | 0.134 | | 36 | 0.125 | |
| 5 | 0.205 | | 37 | 0.138 | |
| 6 | 0.07 | | 38 | 0.205 | |
| 7 | 0.134 | | 39 | 0.189 | |
| 8 | 0.029 | | 40 | 0.05 | |
| 9 | 0.054 | | 41 | 0.084 | |
| 10 | 0.039 | | 42 | 0.078 | |
| 11 | 0.111 | | 43 | 0.408 | |
| 12 | 0.06 | | 44 | 0.094 | |
| 13 | 0.543 | | 45 | 0.531 | |
| 14 | 0.193 | | 46 | 0.143 | |
| 15 | 0.01 | | 47 | 0.109 | |
| 16 | 0.267 | | 48 | 0.122 | |
| 17 | 0.342 | | 49 | 0.412 | |
| 18 | 0.069 | | 50 | 0.362 | |
| 19 | 5.23 | | 51 | 0.055 | |
| 20 | 0.057 | | 52 | 0.222 | |
| 21 | 0.491 | | 53 | 0.143 | |

| <u>実施例</u> | <u>HNE</u> | <u>I C₅₀μM</u> | <u>実施例</u> | <u>HNE</u> | <u>I C₅₀μM</u> |
|------------|------------|---------------------------|------------|------------|---------------------------|
| 22 | 0.06 | | 54 | 0.120 | |
| 23 | 0.075 | | 55 | 0.038 | |
| 24 | 0.009 | | 56 | 0.081 | |
| 25 | 0.059 | | 57 | 0.027 | |
| 26 | 0.02 | | 58 | 0.072 | |
| 27 | 0.055 | | 59 | 0.039 | |
| 28 | 0.064 | | 60 | 0.047 | |
| 29 | 0.139 | | 61 | 0.242 | |
| 30 | 0.189 | | 62 | 0.01 | |
| 31 | 0.08 | | 63 | 0.006 | |
| 32 | 0.286 | | 64 | 0.026 | |
| 65 | 0.066 | | 98 | 0.159 | |
| 66 | 0.034 | | 99 | 0.079 | |
| 67 | 0.043 | | 100 | 0.65 | |
| 68 | 0.073 | | 101 | 0.169 | |
| 69 | 0.08 | | 102 | 0.091 | |
| 70 | 0.041 | | 103 | 0.104 | |
| 71 | 0.035 | | 104 | 0.574 | |
| 72 | 0.037 | | 105 | 0.193 | |
| 73 | 0.074 | | 107 | 0.143 | |
| 74 | 0.055 | | 108 | 0.481 | |
| 75 | 0.033 | | 109 | 0.096 | |
| 76 | 0.176 | | 110 | 0.136 | |
| 77 | 0.134 | | 111 | 0.58 | |

| <u>実施例</u> | <u>HNE</u> | <u>IC₅₀μM</u> | <u>実施例</u> | <u>HNE</u> | <u>IC₅₀μM</u> |
|------------|------------|--------------------------|------------|------------|--------------------------|
| 78 | 0.087 | | 112 | 0.222 | |
| 79 | 0.05 | | 113 | 0.304 | |
| 80 | 0.061 | | 114 | 0.042 | |
| 81 | 0.067 | | 115 | 0.314 | |
| 82 | 0.162 | | 116 | 0.417 | |
| 83 | 0.198 | | 117 | 0.027 | |
| 84 | 0.134 | | 118 | 0.073 | |
| 85 | 0.182 | | 119 | 0.034 | |
| 86 | 0.103 | | 120 | 0.042 | |
| 87 | 0.096 | | 121 | 0.014 | |
| 88 | 0.075 | | 122 | 0.004 | |
| 89 | 0.183 | | 123 | 0.014 | |
| 90 | 0.305 | | 124 | 0.008 | |
| 91 | 0.064 | | 125 | 0.013 | |
| 92 | 0.07 | | 126 | 0.01 | |
| 93 | 0.089 | | 127 | 0.04 | |
| 94 | 0.081 | | 128 | 0.03 | |
| 95 | 0.084 | | 129 | 0.014 | |
| 96 | 0.134 | | 130 | 0.047 | |
| 97 | 0.202 | | 131 | 0.102 | |
| 132 | 0.083 | | 165 | 0.086 | |
| 133 | 0.061 | | 166 | 0.287 | |
| 134 | 0.023 | | 167 | 0.038 | |
| 135 | 0.041 | | 168 | 0.208 | |

| <u>実施例</u> | <u>HNE</u> | <u>I C₅₀ μM</u> | <u>実施例</u> | <u>HNE</u> | <u>I C₅₀ μM</u> |
|------------|------------|----------------------------|------------|------------|----------------------------|
| 136 | 0.022 | | 169 | 0.029 | |
| 137 | 0.045 | | 170 | 0.18 | |
| 138 | 0.042 | | 171 | 0.039 | |
| 139 | 0.055 | | 172 | 0.069 | |
| 140 | 0.036 | | 173 | 0.065 | |
| 141 | 0.176 | | 174 | 0.013 | |
| 142 | 0.055 | | 175 | 0.074 | |
| 143 | 0.033 | | 176 | 0.09 | |
| 144 | 0.071 | | 177 | 0.02 | |
| 145 | 0.039 | | 178 | 0.068 | |
| 146 | 0.034 | | 179 | 0.047 | |
| 147 | 0.096 | | 180 | 0.042 | |
| 148 | 0.035 | | 181 | 0.042 | |
| 149 | 0.046 | | 182 | 0.043 | |
| 150 | 0.05 | | 183 | 0.046 | |
| 151 | 0.085 | | 184 | 0.012 | |
| 152 | 0.021 | | 185 | 0.033 | |
| 153 | 0.114 | | 186 | 0.053 | |
| 154 | 0.022 | | 187 | 0.043 | |
| 155 | 0.426 | | 188 | 0.067 | |
| 156 | 0.16 | | 189 | 0.062 | |
| 157 | 0.209 | | 190 | 0.024 | |
| 158 | 0.019 | | 191 | 0.041 | |
| 159 | 0.017 | | 192 | 0.061 | |

| <u>実施例</u> | <u>HNE</u> | <u>IC₅₀μM</u> | <u>実施例</u> | <u>HNE</u> | <u>IC₅₀μM</u> |
|------------|------------|--------------------------|------------|------------|--------------------------|
| 160 | 0.119 | | 193 | 0.05 | |
| 161 | 1.029 | | 194 | 0.06 | |
| 162 | 0.062 | | 195 | 0.068 | |
| 163 | 0.103 | | 196 | 0.034 | |
| 164 | 0.413 | | 197 | 0.153 | |
| 198 | 0.127 | | 230 | 0.092 | |
| 199 | 0.099 | | 231 | 0.035 | |
| 200 | 0.053 | | 232 | 0.078 | |
| 201 | 0.046 | | 233 | 0.062 | |
| 202 | 0.038 | | 234 | 0.011 | |
| 203 | 0.038 | | 235 | 0.009 | |
| 204 | 0.098 | | 236 | 0.018 | |
| 205 | 0.028 | | 237 | 0.029 | |
| 206 | 0.087 | | 238 | 0.009 | |
| 207 | 0.038 | | 239 | 0.018 | |
| 208 | 0.054 | | 240 | 0.033 | |
| 209 | 0.071 | | 241 | 0.022 | |
| 210 | 0.103 | | 242 | 0.022 | |
| 211 | 0.14 | | 244 | 0.011 | |
| 212 | 0.03 | | 245 | 0.009 | |
| 213 | 0.04 | | 246 | 0.021 | |
| 214 | 0.464 | | 247 | 0.028 | |
| 215 | 0.028 | | 248 | 0.06 | |
| 216 | 0.087 | | 249 | 0.068 | |

| 実施例 | <u>HNE</u> | <u>IC₅₀μM</u> | 実施例 | <u>HNE</u> | <u>IC₅₀μM</u> |
|-----|------------|--------------------------|-----|------------|--------------------------|
| 217 | 0.04 | | 250 | 0.021 | |
| 218 | 0.026 | | 251 | 0.043 | |
| 219 | 0.01 | | 252 | 0.014 | |
| 220 | 0.012 | | 253 | 0.076 | |
| 221 | 0.027 | | 254 | 0.097 | |
| 222 | 0.107 | | 255 | 0.144 | |
| 223 | 0.062 | | 256 | 0.078 | |
| 224 | 0.41 | | 257 | 0.062 | |
| 225 | 0.12 | | | | |
| 226 | 0.087 | | | | |
| 227 | 0.118 | | | | |
| 228 | 0.068 | | | | |
| 229 | 0.167 | | | | |

2. 実施例2、29、57、58、59、60、61、62、63、117、118、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、158、159、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、200、201、248、249、250、252、253および254を、下記のハムスター試験で40mg/kg未満の有効投与量で試験し、少なくとも6時間継続する効果の期間を得た。

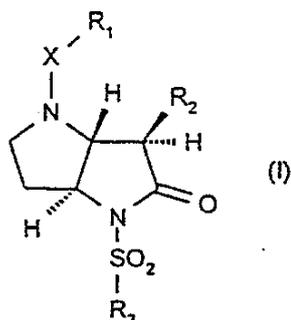
細胞内エラスターゼ阻害の評価のためのIL-8によって誘導される肺浸潤を用いる経口のイン・ビボモデル。

成熟ハムスター（100～150g）を無作為に群に分け（n=4）、一晚絶食させた。ガス麻酔（3%イソフルオラン）下で、動物に1ml/100g水をビヒクルとしてまたは化合物を予め溶解させたものを経口投与する。麻酔下で同時にまたは順次に、1 μ gの組換えヒトIL-8を100 μ lの滅菌食塩水に溶解したものを動物の気管内に投与した。IL-8の投与から6時間後に、動物にペントバルビトン腹腔内に投与して屠殺する。肺を2×2.5ml滅菌食塩水で洗浄し、大腿骨を解剖によって切除する。

細胞内エラスターゼを、洗浄によって集めた好中球および大腿骨骨髓から調製する。これは、好中球の超音波処理および遠心分離によって行ない、細胞内顆粒を得る。これらを凍結/溶解および超音波処理によって破壊する。次いで、エラスターゼおよびミエロペルオキシダーゼ分析を、これらの試料について行ない、化合物の効力を評価し、好中球回収率を規格化する。

請求の範囲

1. 一般式(I)



(上記式中、

R_1 は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、アリール、アリール- $C_{1\sim4}$ アルキル、アリール- $C_{2\sim4}$ アルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- $C_{1\sim4}$ アルキル、またはヘテロアリール- $C_{2\sim4}$ アルケニルを表すか、またはアリールまたはヘテロアリール残基が1個以上の $C_{1\sim4}$ アルキル、ハロ、テトラゾリル、トリフルオロメチル-スルホンアミド、 $NR_9CO-C_{1\sim8}$ アルキル、 $-(CH_2)_m-NR_4R_5$ 、 $-CN$ 、 $-COOR_9$ 、 $-NO_2$ 、 $SO_2-C_{1\sim6}$ アルキル- CF_3 、または $C_{1\sim6}$ アルコキシ基によって置換されている上記の基、 $-(CH_2)_n-NR_4R_5$ 、 $C_{2\sim8}$ アルケニル- NR_4R_5 、 $-(CH_2)_nCONR_4R_5$ 、 $-(CH_2)_nNR_9CO-C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim8}$ アルケニル- $COOR_9$ 、 $(CH_2)_nCOOR_9$ 、および $C_{2\sim8}$ アルケニル $CONR_4R_5$ を表し、

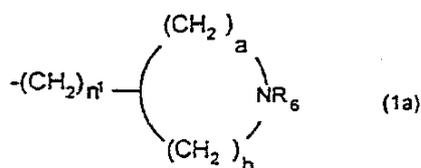
X は、 $-\overset{O}{\parallel}C-$ 、 $-\overset{O}{\parallel}S-$ 、または $-\overset{O}{\parallel}C-O-$ (但し、カルボニルは環窒素に結合している) を表し、

ている) を表し、

R₂は、C_{2~4}アルキル、C_{2~4}アルケニル、C_{1~3}アルコキシ、またはC_{1~3}アルキルチオを表し、

R₃は、C_{1~6}アルキル、-(CH₂)_{0~4}CF₃、アリールまたはヘテロアリールであって、アリールまたはヘテロアリールが単環であるかまたは2個の融合環であり、その一方が飽和していてもよく、かつアリールおよびヘテロアリール基が1個以上のC_{1~4}アルキル、ハロ、-NR₇R₈、-SO₂NR₇R₈、-CONR₇R₈、-C_{1~6}アルキルエステル、-CN、-CH₂OH、-O-C_{1~6}アルキル、-CF₃、またはニトロ基で置換されていてもよいもの、アリール-C_{1~4}アルキル、アリール-C_{1~4}アルキル-NH-またはアリール-C_{2~4}アルケニル、またはアリールが1個以上のC_{1~4}アルキルまたはハロ基で置換されている上記の基を表し、

R₄およびR₅は、独立して水素、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}アルコキシ、-(CH₂)_{1~4}CONR₁₁R₁₂、-CO-C_{1~4}アルキル、または場合によっては1個以上のC_{1~4}またはハロゲン基によって置換されているフェニルであるか、またはR₄およびR₅は結合して、NR₄R₅が4~15個の環炭素原子を有する単環、二-または三-環系を表すようにしてもよく、1個以上の環は、場合によってはO、NおよびSから選択される1個以上のヘテロ原子が介在していてもよく、かつ1個以上の環炭素原子はカルボニル官能基を有していてもよく、または-(CH₂)_n-NR₄R₅が、式(1a)



(式中、R₆は、水素またはカルボキシC_{1~6}アルキルエステルであり、n¹は0~6であり、aおよびbは、独立して整数0~3であり、但し、a+bは3~5

の範囲にある)の基を表してもよく、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} は、独立して水素または C_{1-4} アルキルを表し、

m は整数0~8を表し、 n は整数1~8を表す)を有する化合物、およびそれらの塩および溶媒和物。

2. R_2 が、 n -プロピルまたはイソプロピルを表す、請求項1に記載の化合物。

3. R_2 が、イソプロピルを表す、請求項2に記載の化合物。

4. R_3 が、 C_{1-6} アルキルを表す、請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物。

5. R_3 が、メチルを表す、請求項4に記載の化合物。

6. X が、 $-CO-$ または $-SO_2$ を表す、請求項1~5のいずれか1項に記載の化合物。

7. X が、 $-CO-$ を表す、請求項6に記載の化合物。

8. R_1 、 $-C_{2-8}$ アルケニル- NR_4R_5 を表す、請求項1~7のいずれか1項に記載の化合物。

9. R_1 、 $-CH=CH-CH_2-NR_4R_5$ を表す、請求項8に記載の化合物。

10. R_1 が、基 $-(CH_2)_{n'}-NR_4R_5$ で置換されたフェニル、フラニル、チオフェニル、またはピロリルを表し、 n' が整数1~5を表す、請求項1~7のいずれか1項に記載の化合物。

11. n' が、整数1~3を表す、請求項10に記載の化合物。

12. NR_4R_5 が、一緒になってモルホリン、ピロリジン、ピペリジン、アゼピン、ピペラジンまたは4-メチルピペラジンを表すか、または R_4 と R_5 の一方または両方が C_{1-4} アルキルを表し、他方(これが C_{1-4} アルキルを表さない場合)が水素を表す、請求項8~11のいずれか1項に記載の化合物。

13. R_1 が、 $-NHCO-C_{1-8}$ アルキルで置換されたフェニルを表す、請

求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

14. R_1 が、 $-NHCOMe$ で置換されたフェニルを表す、請求項13に記載の化合物。

15. $rel-(3R, 3aR, 6aS)-1$ -メタンスルホニル-4-(3-ピペリジン-1-イル-プロピオニル)-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オン、

$rel-(3R, 3aR, 6aS)-1$ -メタンスルホニル-4-(4-ピペリジン-1-イル-ブト-2-(E)-エノイル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オン、

$rel-(3R, 3aR, 6aS)-4$ -(6-アゼピン-1-イル-ヘキサノイル-3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オン、

$rel-(3R, 3aR, 6aS)-3$ -イソプロピル-1-メタンスルホニル-4-(3-ピペリジン-1-イル-プロピオニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オン、

$rel-(3R, 3aR, 6aS)-1$ -メタンスルホニル-4-(4-ピペリジン-1-イルメチル-ベンゾイル)-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オン、

$rel-N$ -[4-(4-メタンスルホニル-5-オキソ-6R-プロピル-ヘキサヒドロ-(3aS, 6aR)-ピロロ[3, 2-b]ピロール-1-スルホニル)フェニル]-アセタミド、

$rel-(3R, 3aR, 6aS)-1$ -メタンスルホニル-4-(10-モルホリノ-4-イル-デカノイル)-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オン、

$rel-(3R, 3aR, 6aS)-4$ -(10-アゼチジン-1-イル-デ

カノイル) - 1 - メタンスルホニル - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンスルホニル - 3 - プロピル - 4 - (6 - ピロリジン - 1 - イル - ヘキサノイル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンスルホニル - 4 - [(メチル - フェニル - アミノ) - アセチル] - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン、

rel - N - [2 - (4 - メタンスルホニル - 5 - オキソ - 6R - プロピル - ヘキサヒドロ - (3aS, 6aR) - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - アセタミド、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンスルホニル - 4 - [4 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - ベンゼンスルホニル] - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン、

rel - N - [2 - (4 - メタンスルホニル - 5 - オキソ - 6R - プロピル - ヘキサヒドロ - (3aS, 6aR) - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 1 - カルボニル) - フェニル] - アセタミド、

rel - 4 - (4 - メタンスルホニル - 5 - オキソ - 6R - プロピル - ヘキサヒドロ - (3aS, 6aR) - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 1 - スルホニル) - N - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル) - ベンズアミド、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4 - メタンスルホニル - 5 - オキソ - 6 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 1 - スルホニル) - 安息香酸、

rel - N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 4 - (4 - メタンスルホニル - 5 - オキソ - 6R - プロピル - ヘキサヒドロ - (3aS, 6aR) - ピロロ

[3, 2-b] ピロール-1-スルホニル) -ベンズアミド、

rel - (3 a S, 6 R, 6 a R) - 4 - (4-メタンズルホニル-5-オキソ-6-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-スルホニル) -N-メチル-ベンズアミド、

rel - N-シクロプロピル-4 - (4-メタンズルホニル-5-オキソ-6 R-プロピル-ヘキサヒドロ- (3 a S, 6 a R) -ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-スルホニル) -ベンズアミド、

rel - 4 - (4-メタンズルホニル-5-オキソ-6 R-プロピル-ヘキサヒドロ- (3 a S, 6 a R) -ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-スルホニル) -N, N-ジメチル-ベンズアミド、

rel - (3 R, 3 a R, 6 a S) - 1-メタンズルホニル-4 - [4 - (4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル) -ベンゼンズルホニル] - 3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel - (3 R, 3 a R, 6 a S) - 4 - (4-メタンズルホニル-5-オキソ-6-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-イル) - 4-オキソ-プト-2 E-エン酸エチルエステル、

rel - 4 - (4-メタンズルホニル-5-オキソ-6 R-プロピル-ヘキサヒドロ- (3 a S, 6 a R) -ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-イル) - 4-オキソ-プト-2 E-エン酸、

rel - (3 R, 3 a R, 6 a S) - 1 - (4-メタンズルホニル-5-オキソ-6-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-イル) - 4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -プト-2 E-エン-1, 4-ジオン、

rel - (3 R, 3 a R, 6 a S) - 4-プト-2 E-エノイル-1-メタンズルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2

－オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンズルホニル - 4 - { 3 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - (E) - アクリロイル } - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンズルホニル - 4 - [3 - (4 - ピペリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - (E) - アクリロイル] - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン、

rel - N - { 4 [3 - (4 - メタンズルホニル - 5 - オキソ - 6R - プロピル - ヘキサヒドロ - (3aS, 6aR) - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 1 - イル) - 3 - オキソ - (E) - プロペニル] - フェニル } - アセタミド、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 3 - イソプロピル - 1 - メタンズルホニル - 4 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 2E - エノイル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4 - アゼピン - 1 - イル - ブト - 2E - エノイル) - 3 - イソプロピル - 1 - メタンズルホニル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4 - シクロプロピルアミノ - ブト - 2E - エノイル) - 3 - イソプロピル - 1 - メタンズルホニル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - [4 - (4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イル) - ブト - 2E - エノイル] - 3 - イソプロピル - 1 - メタンズルホニル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - [4 - (2, 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - ブト - 2E - エノイル] - 3 - イソプロピル - 1 - メタンズ

ルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

1-[4-(rel-6R-イソプロピル-4-メタンズルホニル-5-オキソ-ヘキサヒドロ-(3aS, 6aR)-ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-イル)-4-オキソ-ブト-2E-エニル]-ピロリジン-2S-カルボン酸メチルエステル、

rel-(3R, 3aR, 6aS)-3-イソプロピル-1-メタンズルホニル-4-[4-(メチル-プロピル-アミノ)-ブト-2E-エノイル]-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel-(3R, 3aR, 6aS)-3-イソプロピル-1-メタンズルホニル-4-(4-モルホリン-4-イル-ブト-2E-エノイル)-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel-(3R, 3aR, 6aS)-3-イソプロピル-1-メタンズルホニル-4-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ブト-2E-エノイル]-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-(4-ジイソプロピルアミノ-ブト-2E-エノイル)-3-イソプロピル-1-メタンズルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-(4-ジエチルアミノ-ブト-2E-エノイル)-3-イソプロピル-1-メタンズルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel-(3R, 3aR, 6aS)-3-イソプロピル-1-メタンズルホニル-4-(4-ピロリジン-1-イル-ブト-2E-エノイル)-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel-(3R, 3aR, 6aS)-3-イソプロピル-1-メタンズルホニル-4-[4-(メトキシ-メチル-アミノ)-ブト-2E-エノイル]-ヘキサ

サヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel- (3R, 3aR, 6aS) -4- (4-ジメチルアミノ-ブト-2E-エノイル) -3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel- (3R, 3aR, 6aS) -4- [4- (2, 5-ジメチル-ピロリジン-1-イル) -ブト-2E-エノイル] -3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel-2- { [4- (6R-イソプロピル-4-メタンスルホニル-5-オキソ-ヘキサヒドロ- (3aS, 6aR) -ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-イル) -4-オキソ-ブト-2E-エニル] -メチル-アミノ} アセタミド、

rel- (3R, 3aR, 6aS) -3-イソプロピル-4- (4-イソプロピルアミノ-ブト-2E-エノイル) -1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel-1- [4- (6R-イソプロピル-4-メタンスルホニル-5-オキソ-ヘキサヒドロ- (3aS, 6aR) -ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-イル) -4-オキソ-ブト-2E-エニル] -ピペリジン-4-カルボン酸アミド、

rel- (3R, 3aR, 6aS) -4- [4- (5, 8-ジフルオロ-1, 3, 3a, 4, 9, 9a-ヘキサヒドロ- (3aS, 9aS) -ベンゾ [f] イソインドール-2-イル) -ブト-2E-エノイル] -3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

(3R, 3aR, 6aS) -3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-4- (4-ピペリジン-1-イル-ブト-2E-エノイル) -ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel- (3R, 3aR, 6aS) -3-イソプロピル-1-メタンスルホニル

ル-4-[3-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-(E)-アクリロイル]-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,2-b]ピロール-2-オン、

rel-(3R,3aR,6aS)-4-[3[(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-(E)-アクリロイル]-3-イソプロピル-1-メタンスルホニル]-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,2-b]ピロール-2-オン、

rel-(3R,3aR,6aS)-1-エタンスルホニル-4-(3-ピペリジン-1-イル-プロピオニル)-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,2-b]ピロール-2-オン、

rel-(3R,3aR,6aS)-4-(3-ピペリジン-1-イル-プロピオニル)-1-(プロパン-2-スルホニル)-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,2-b]ピロール-2-オン、

rel-(3R,3aR,6aS)-4-(3-ピペリジン-1-イル-プロピオニル)-1-(プロパン-1-スルホニル)-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,2-b]ピロール-2-オン、

rel-(3R,3aR,6aS)-1-(ブタン-1-スルホニル)-4-(3-ピペリジン-1-イル-プロピオニル)-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,2-b]ピロール-2-オン、

rel-(3R,3aR,6aS)-4-(3-ピペリジン-1-イル-プロピオニル)-3-プロピル-1-(2,2,2-トリフルオロエタンスルホニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,2-b]ピロール-2-オン、

rel-(3R,3aR,6aS)-3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-4-(4-ピペリジン-1-イルメチルベンゾイル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,2-b]ピロール-2-オン、

rel-(3R,3aR,6aS)-3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-4-(4-ピペリジン-1-イルメチルベンゾイル)-ヘキサヒドロ-ピロ

ロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (ジメチルアミノメチル-ベンゾイル) - 3-イソプロピル-1-メタンズルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 3-イソプロピル-1-メタンズルホニル-4- [4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル) - ベンゾイル] - ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 3-イソプロピル-1-メタンズルホニル-4- (4-モルホリン-4-イルメチル-ベンゾイル) - ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4-アゼピン-1-イルメチル-ベンゾイル) - 3-イソプロピル-1-メタンズルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 3-イソプロピル-4- [4 - (イソプロピルアミノ-メチル) - ベンゾイル] - 1-メタンズルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4-シクロプロピルアミノメチル-ベンゾイル) - 3-イソプロピル-1-メタンズルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 3-イソプロピル-1-メタンズルホニル-4- {4 - [(メチル-プロピル-アミノ) - メチル] - ベンゾイル} - ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4-ジエチルアミノメチル-ベンゾイル) - 3-イソプロピル-1-メタンズルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

1 - [4 - (rel - 6R - イソプロピル - 4 - メタンスルホニル - 5 - オキソ - ヘキサヒドロ - (3aS, 6aR) - ピロロ [3, 2-b] ピロール - 1 - カルボニル) - ベンジル] - ピロリジン - 2S - カルボン酸メチルエステル、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 3 - イソプロピル - 1 - メタンスルホニル - 4 - [4 - オクタヒドロ - イソキノリン - 2 - イルメチル) - ベンゾイル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2-b] ピロール - 2 - オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - [4 - (4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ベンゾイル] - 3 - イソプロピル - 1 - メタンスルホニル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2-b] ピロール - 2 - オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - [4 - (2, 5 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ベンゾイル] - 3 - イソプロピル - 1 - メタンスルホニル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2-b] ピロール - 2 - オン、

rel - 1 - [4 - (6R - イソプロピル - 4 - メタンスルホニル - 5 - オキソ - ヘキサヒドロ - (3aS, 6aR) - ピロロ [3, 2-b] ピロール - 1 - カルボニル) - ベンジル] - ピロリジン - 4 - カルボン酸アミド、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 3 - イソプロピル - 1 - メタンスルホニル - 4 - (4 - ピペラジン - 1 - イルメチル - ベンゾイル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2-b] ピロール - 2 - オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 3 - イソプロピル - 1 - メタンスルホニル - 4 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ベンゾイル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2-b] ピロール - 2 - オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (3 - シクロプロピルアミノメチル - ベンゾイル) - 3 - イソプロピル - 1 - メタンスルホニル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2-b] ピロール - 2 - オン、

rel - 1 - [3 - (6R - イソプロピル - 4 - メタンスルホニル - 5 - オキ

ソ-ヘキサヒドロ- (3 a S, 6 a R) -ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-カルボニル) -ベンジル] -ピペリジン-4-カルボン酸アミド、

rel- (3 R, 3 a R, 6 a S) -3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-4- (3-ピペリジン-1-イルメチル-ベンゾイル) -ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel- (3 R, 3 a R, 6 a S) -3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-4- (3- (ピロリジン-1-イルメチル-ベンゾイル) -ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel- (3 R, 3 a R, 6 a S) -1-メタンスルホニル-4- (4-ピペリジン-1-イルメチル-ベンゼンスルホニル) -3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel- (3 R, 3 a R, 6 a S) -4- (4-アゼピン-1-イルメチル-ベンゼンスルホニル) -1-メタンスルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel- (3 R, 3 a R, 6 a S) -4- (4-ジメチルアミノメチル-ベンゼンスルホニル) -1-メタンスルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel- (3 R, 3 a R, 6 a S) -4- (4-ジメチルアミノメチル-ベンゼンスルホニル) -3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel- (3 R, 3 a R, 6 a S) -3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-4- (4-ピペリジン-1-イルメチル-ベンゼンスルホニル) -ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel- (3 R, 3 a R, 6 a S) -4- (4-アゼピン-1-イルメチル-ベンゼンスルホニル) -3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒド

ロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - [4 - (2, 6-ジメチル-ペリジン-1-イルメチル) -ベンゾイル] - 3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - {4 - [(ジイソプロピルアミノ)-メチル] -ベンゾイル} - 3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1-ベンゼンスルホニル-4 - (6-ペリジン-1-イル-ヘキサノイル) - 3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel-N - [4 - (6R-イソプロピル-4-メタンスルホニル-5-オキソ-ヘキサヒドロ- (3aS, 6aR) -ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-スルホニル) -フェニル] -アセタミド、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1-メタンスルホニル-4 - (4-ニトロ-ベンゼンスルホニル) - 3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1-メタンスルホニル-4 - [4 - (2-オキソ-ピロリジン-1-イル) -ベンゼンスルホニル] - 3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel-N - [2-クロロ-4 - (4-メタンスルホニル-5-オキソ-6R-プロピル-ヘキサヒドロ- (3aS, 6aR) -ピロロ [3, 2-b] ピロール-1-スルホニル) -フェニル] -アセタミド、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4-プトキシ-ベンゼンスルホニル) - 1-メタンスルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4-クロロベンゼンスルホニル) - 1 - メタンスルホニル - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2-b] ピロール - 2 - オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンスルホニル - 3 - プロピル - 4 - (4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2-b] ピロール - 2 - オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンスルホニル - 4 - (4-メタンスルホニルベンゼンスルホニル) - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2-b] ピロール - 2 - オン、

rel - 4 - (4-メタンスルホニル - 5 - オキソ - 6R - プロピル - ヘキサヒドロ - (3aS, 6aR) - ピロロ [3, 2-b] ピロール - 1 - スルホニル) - ベンゾニトリル、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - ベンゼンスルホニル - 1 - メタンスルホニル - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2-b] ピロール - 2 - オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンスルホニル - 4 - (4-メトキシベンゼンスルホニル) - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2-b] ピロール - 2 - オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4 - (4-ジメチルアミノベンゼンスルホニル) - 1 - メタンスルホニル - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2-b] ピロール - 2 - オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンスルホニル - 4 - (3-ニトロベンゼンスルホニル) - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2-b] ピロール - 2 - オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1 - メタンスルホニル - 3 - プロピル -

4 - (3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ
[3, 2 - b] ピロール - 2 - オン、

rel - (3 R, 3 a R, 6 a S) - 4 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチ
ル - ベンゼンスルホニル) - 1 - メタンスルホニル - 3 - プロピル - ヘキサヒド
ロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン、

rel - (3 R, 3 a R, 6 a S) - 1 - メタンスルホニル - 3 - プロピル -
4 - (2 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ
[3, 2 - b] ピロール - 2 - オン、

rel - (3 R, 3 a R, 6 a S) - 1 - メタンスルホニル - 4 - (2 - ニト
ロ - ベンゼンスルホニル) - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 -
b] ピロール - 2 - オン、

rel - (3 R, 3 a R, 6 a S) - 3 - イソプロピル - 1 - メタンスルホニ
ル - 4 - (4 - メタンスルホニル - ベンゼンスルホニル) - ヘキサヒドロ - ピロ
ロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン、

rel - (3 R, 3 a R, 6 a S) - 3 - イソプロピル - 1 - メタンスルホニ
ル - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホニル) - ヘキサヒドロ - ピ
ロロ [3, 2 - b] ピロール - 2 - オン、

rel - (3 R, 3 a R, 6 a S) - 3 - イソプロピル - 1 - メタンスルホニ
ル - 4 - (4 - ニトロ - ベンゼンスルホニル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2
- b] ピロール - 2 - オン、

rel - (3 R, 3 a R, 6 a S) - 4 - (4 - ブトキシ - ベンゼンスルホニ
ル) - 3 - イソプロピル - 1 - メタンスルホニル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3,
2 - b] ピロール - 2 - オン、

rel - (3 R, 3 a R, 6 a S) - 4 - (フラン - 2 - カルボニル) - 1 -
メタンスルホニル - 3 - プロピル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピロー

ル-2-オン、

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-メタンシルホニル-3-プロピル-4-(チオフェン-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オン、

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-ベンゾイル-1-メタンシルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オン、

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-(4-アミノ-ベンゼンシルホニル)-1-メタンシルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オン、

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-(3-アミノ-ベンゼンシルホニル)-1-メタンシルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オン、

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-(2-アミノ-ベンゼンシルホニル)-1-メタンシルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オン、

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-(4-アミノ-ベンゼンシルホニル)-3-イソプロピル-1-メタンシルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オン、

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-メタンシルホニル-3-プロピル-4-(ピリジン-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オン、

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-(4-ブトキシ-ベンゾイル)-1-メタンシルホニル-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オン、

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-メタンシルホニル-4-(1-メチ

ル-1H-ピロール-2-カルボニル) -3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ
[3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel-N-[5-(4-メタンズルホニル-5-オキソ-6R-プロピル-
ヘキサヒドロ-(3aS, 6aR)-ピロロ[3, 2-b]ピロール-1-カル
ボニル)-ピリジン-2-イル]-アセタミド、

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-メタンズルホニル-3-プロピル-
4-(1H-ピロール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-
b]ピロール-2-オン、

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-メタンズルホニル-3-プロピル-
4-(4-トリフルオロメチル-ベンゾイル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-
b]ピロール-2-オン、

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-メタンズルホニル-3-プロピル-
4-(4-トリフルオロメチル-ベンゾイル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-
b]ピロール-2-オン、

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-メタンズルホニル-4-(4-メタ
ンズルホニル-ベンゾイル)-3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-
b]ピロール-2-オン、

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-メタンズルホニル-3-プロピル-
4-(ピリジン-4-カルボニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロ
ール-2-オン、

rel-(3R, 3aR, 6aS)-1-メタンズルホニル-3-プロピル-
4-(ピリジン-3-カルボニル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロ
ール-2-オン、

rel-(3R, 3aR, 6aS)-4-(フラン-2-カルボニル)-3-
イソプロピル-1-メタンズルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピ

ロール-2-オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 3-イソプロピル-1-メタンシルホニル-4-(チオフェン-2-カルボニル) -ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 3-イソプロピル-1-メタンシルホニル-4-(5-ピペリジン-1-イルメチル-フラン-2-カルボニル) -ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4-(5-ジメチルアミノメチル-フラン-2-カルボニル) -3-イソプロピル-1-メタンシルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4-(5-シクロプロピルアミノメチル-フラン-2-カルボニル) -3-イソプロピル-1-メタンシルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 4-(3-ジメチルアミノメチル-ベンゾイル) -3-イソプロピル-1-メタンシルホニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 1-メタンシルホニル-4-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル) -ブト-2-E-エノイル] -3-プロピル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 3-イソプロピル-1-メタンシルホニル-4-(4-ピペリジン-4-イル-ブチリル) -ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel - (3R, 3aR, 6aS) - 3-イソプロピル-1-メタンシルホニル-4-(4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル) -ブチリル) -ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 2-b] ピロール-2-オン、

rel- (3R, 3aR, 6aS) - 3-シクロプロピル-1-メタンスルホニル-4-(4-ピペリジン-1-イル-ブト-2E-エノイル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オン、またはそれらのいずれが1個の薬学上許容可能な塩、溶媒和物または鏡像異性体である、請求項1に記載の化合物。

16. (3S, 3aS, 6aR) - 3-イソプロピル-1-メタンスルホニル-4-(4-ピペリジン-1-イル-ブト-2E-エノイル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 2-b]ピロール-2-オン、またはその薬学上許容可能な塩または溶媒和物である、請求項1に記載の化合物。

17. 医薬品として使用するための、請求項1~16のいずれか1項に記載の化合物。

18. 1個以上の生理学的に許容可能な希釈剤またはキャリアーと混合した、請求項1~16のいずれか1項に記載の化合物。

19. 慢性気管支炎の治療または予防法であって、ヒトまたは動物の患者に請求項1~16のいずれか1項に記載の化合物の有効量を投与することを含んでなる、方法。

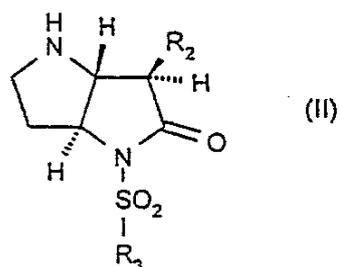
20. 慢性気管支炎の治療または予防用の医薬の製造における、請求項1~16のいずれか1項に記載の化合物の使用。

21. 慢性の閉塞性肺疾患の治療または予防法であって、ヒトまたは動物の患者に請求項1~16のいずれか1項に記載の化合物の有効量を投与することを含んでなる、方法。

22. 慢性の閉塞性肺疾患の治療または予防用の医薬の製造における、請求項1~16のいずれか1項に記載の化合物の使用。

23. 請求項1に記載の式(I)の化合物の製造法であって、

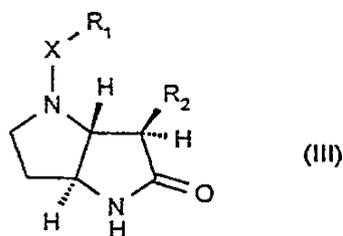
(i) 式(II)



(相対的立体化学を表示)

の化合物と、化合物 R_1COOH 、 $RCOY$ 、 R_1OCOY または R_1SO_2Y (但し、 Y はハロゲンのような反応性基)との縮合、または

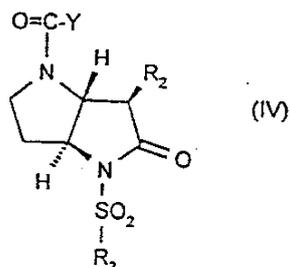
(ii) 式(III)



(相対的立体化学を表示)

の化合物の、化合物 YO_2SR_3 (但し、 Y はハロゲン、例えば塩素のような反応性基)によるスルホニル化、または

(iii) 式(IV)



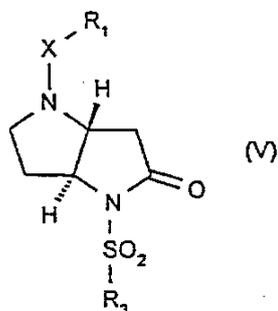
(相対的立体化学を表示)

(式中、Yは、上記で定義した反応性基である)の化合物を、化合物R₁O⁺Hと



反応させることによる、式(I) (式中、Xは-C-O-である)の化合物の調製、
または

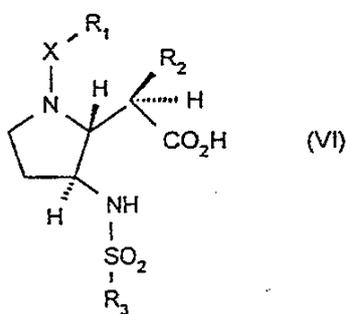
(iv) 式(V)



(相対的立体化学を表示)

の化合物を、塩基と反応させた後、化合物R₂Y (式中、Yは上記で定義した反応性基であり、R₂はC_{2~4}アルキルまたはC_{2~4}アルケニルを表す)と反応させることによる式(I) (式中、R₂はC_{2~4}アルキルまたはC_{2~4}アルケニルを表す)の化合物の調製、または

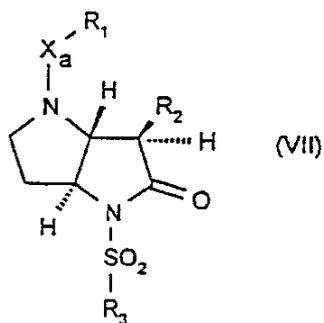
(v) 式(VI)



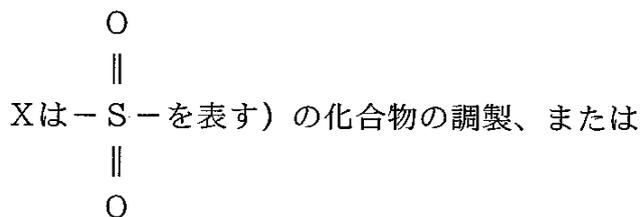
(相対的立体化学を表示)

の化合物またはそのカルボン酸エステルの環化、または

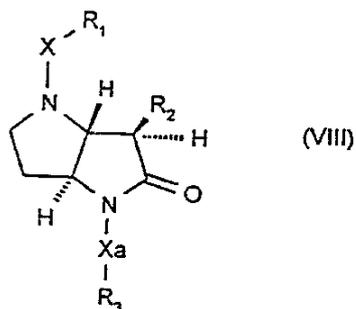
(vi) 式(VII)



(相対的立体化学を表示)

(式中、X_aは硫黄またはS Oである)の化合物の酸化による、式(I) (式中、

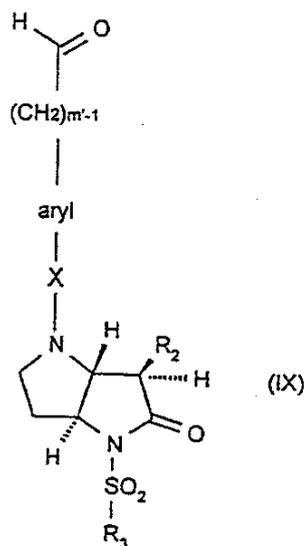
(vii) 相当する式(VIII)



(相対的立体化学を表示)

(式中、X_aは硫黄またはS Oである)の化合物の酸化による、式(I)の化合物の調製、または

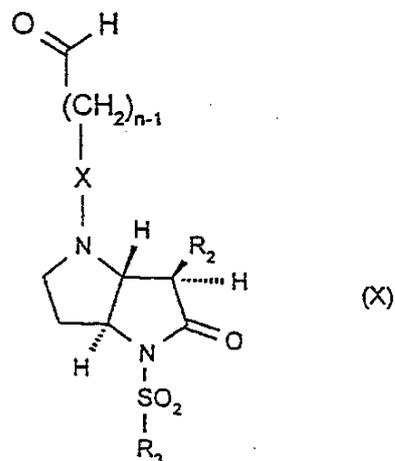
(viii)相当する式(IX)



(相対的立体化学を表示)

の化合物の、式 HNR_4R_5 の化合物による還元的アミノ化による、式(I) (式中、 R_1 は、 $-(\text{CH}_2)_{m'}\text{NR}_4\text{R}_5$ (式中、 m' は、整数1~8を表す) によって置換されたアリールを表す) を有する化合物の調製、または

(ix) 式(X)

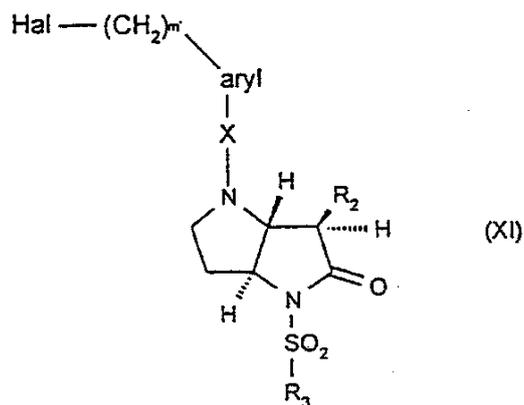


(相対的立体化学を表示)

の相当する化合物の、式 HNR_4R_5 の化合物による還元的アミノ化による、式

(I) (式中、 R_1 は、 $-(CH_2)_nNR_4R_5$ を表す)の化合物の調製、または

(x) 式(XI)

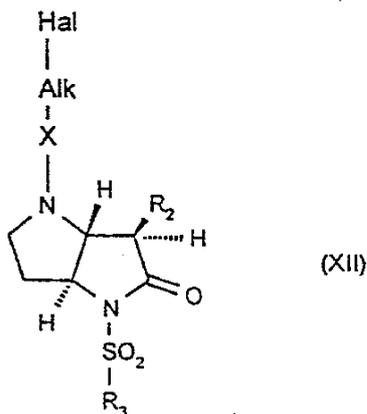


(相対的立体化学を表示)

(式中、Halは、ハロゲン化物、特に塩素または臭素を表す)の相当する化合物と、式 HNR_4R_5 の化合物の反応による、式(I) (式中、 R_1 は、

$-(CH_2)_{m'}NR_4R_5$ (式中、 m' は、整数1~8を表す)によって置換されたアリールを表す)の化合物の調製、または

(xi) 式(XII)

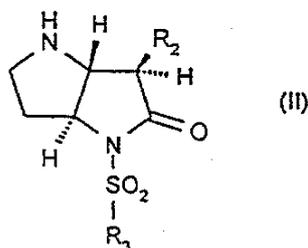


(相対的立体化学を表示)

(式中、Alkは、 $C_{2\sim 8}$ アルケニルまたは $-(CH_2)_n-$ を表し、Halは、ハロゲン化物、特に塩素または臭素を表す)の相当する化合物と、式

HN₄R₅の化合物の反応による、式(I) (式中、R₁は、-(CH₂)_nNR₄R₅またはC₂₋₈アルケニルNR₄R₅を表す)の化合物の調製、または(xii)式(I) (式中、ピペラジンはアルキル化されていない)の相当する化合物のアルキル化を含んでなる、式(I) (式中、R₁は、N-C₁₋₄アルキルピペラジニル残基を含む)の化合物の調製、または(xiii)式(I)の相当する未アルキル化化合物について還元的アルキル化を行なうことを含んでなる式(I) (式中、R₁は、N-C₁₋₄アルキルピペラジニル残基である)化合物の調製、または(xiv)式(I)の化合物の、式(I)のもう一つの化合物への転換、または(xv)ラセミ混合物からの式(I)の化合物の一方の鏡像異性体の精製(但し、R₁、R₂、R₃およびXは、請求項1で定義した通りである)および、所望または必要であれば、生成する式(I)の遊離酸または塩基化合物を生理学的に許容可能な塩の形態へ転換しまたはその逆を行ない、または一つの塩形をもう一つの生理学的に許容可能な塩形に転換することを含んでなる、方法。

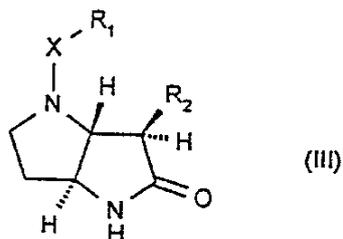
24. 式II



(相対的立体化学を表示)

(式中、R₂およびR₃は、請求項1で定義した通りである)の化合物、またはその誘導体(但し、ピロリジン窒素原子は保護されている)、またはそれらの塩。

25. 式III

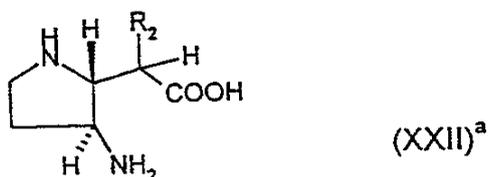


(相対的立体化学を表示)

(式中、 R_1 、 X および R_2 は、請求項1で定義した通りである)の化合物、またはその誘導体(但し、ピロリジノン窒素原子は保護されている)、またはそれらの塩。

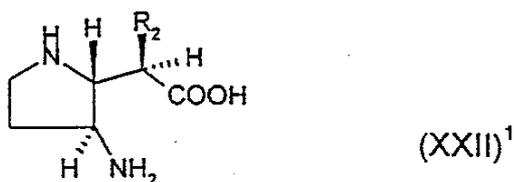
26. R_2 がイソプロピルを表す、請求項24または25に記載の化合物。

27. 式(XXII)^a



(相対的立体化学を表示)

(式中、 R_2 は、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{2\sim4}$ アルケニル、または $C_{1\sim3}$ アルキルチオを表す)の化合物、またはその誘導体(但し、窒素原子の一方または両方は保護されており、および/またはカルボン酸基は、 $C_{1\sim6}$ アルキルエステルとして保護されている)、またはそれらの塩。

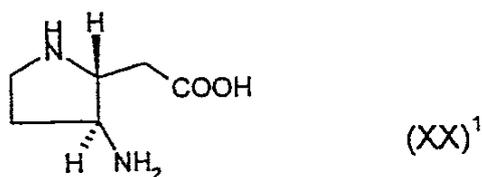
28. 式(XXII)¹

(相対的立体化学を表示)

(式中、R₂は、請求項27で定義した通りである)の化合物、またはその誘導体(但し、窒素原子の一方または両方は保護されており、および/またはカルボン酸基は、C_{1~6}アルキルエステルとして保護されている)、またはそれらの塩。

29. 第一アミン基がトリフルオロアセチルによって保護されている、請求項27または28に記載の化合物。

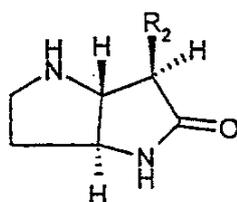
30. R₂がイソプロピルを表す、請求項27~29のいずれか1項に記載の化合物。

31. 式(XX)¹

(相対的立体化学を表示)

の化合物、またはその誘導体(但し、窒素原子の一方または両方は保護されており、および/またはカルボン酸基は、C_{1~6}アルキルエステルとして保護されている)、またはそれらの塩。

32. カルボン酸が、C_{1~6}アルキルエステル、特にエチルエステルとして保護されている、請求項27~31のいずれか1項に記載の化合物。

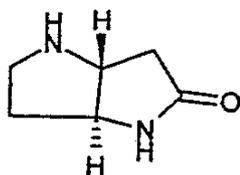
33. 式(XXIII)¹(XXIII)¹

(相対的立体化学を表示)

(式中、R₂は、請求項1で定義した通りである)の化合物、またはその誘導体(但し、窒素原子の一方または両方は保護されている)、またはそれらの塩。

34. R₂が、イソプロピルを表す、請求項33に記載の式(XXIII)¹の化合物。

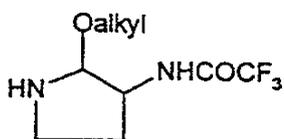
35. 式(XXIIIa)



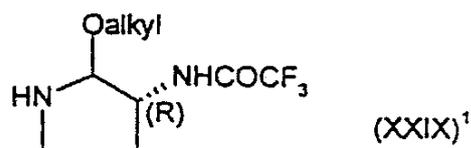
(XXIIIa)

(相対的立体化学を表示)

の化合物、またはその誘導体(但し、窒素原子の一方または両方は保護されている)、またはそれらの塩。

36. 式(XXIX)²(XXIX)²

(式中、アルキルは、C₁₋₆アルキル、特にエチルを表す)の化合物、または環窒素が保護されている誘導体、またはそれらの塩。

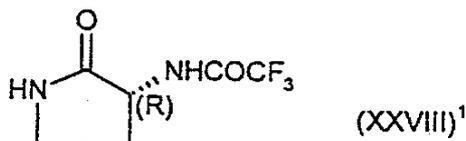
37. 式(XXIX)¹

(絶対的立体化学を表示)

(式中、アルキルは、C_{1~6}アルキル、特にエチルを表す)を有する請求項36に記載の化合物、または環窒素が保護されている誘導体、またはそれらの塩。

38. 式(XXVIII)²

の化合物、または環窒素が保護されている誘導体、またはそれらの塩。

39. 式(XXVIII)¹

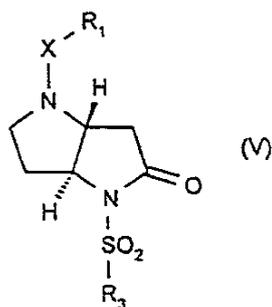
(絶対的立体化学を表示)

を有する請求項38に記載の化合物、または環窒素が保護されている誘導体、またはそれらの塩。

40. 1個以上の窒素原子が(適宜)CBZ、BOCおよびトリフルオロアセチルから選択される基によって保護されている、請求項24~39のいずれか1項に記載の化合物。

41. 保護基CBZが含まれている、請求項40に記載の化合物。

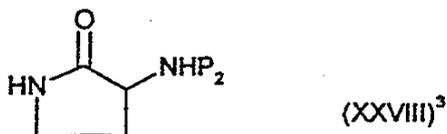
42. 式V



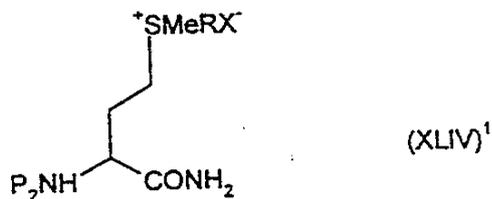
(相対的立体化学を表示)

(式中、 R_1 、 X および R_3 は、請求項1で定義した通りである)の化合物、またはその塩。

43. 単一の精製された鏡像異性体の形態の、請求項24～42のいずれか1項に記載の化合物。

44. 式(XXVIII)³

(式中、 P_2 は保護基である)の化合物、または環窒素が保護されている誘導体、またはそれらの塩の製造法であって、

(i) 式(XLIV)¹

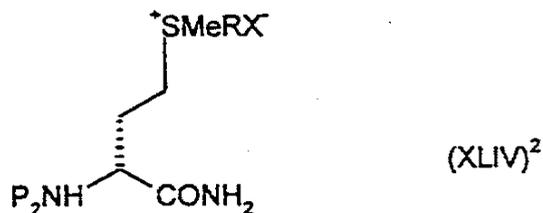
(式中、 RX は、 SMe 残基の硫黄をスルホニウムに転換することができる化合物である)の化合物またはその誘導体(但し、アミド窒素は保護されている)を

環化し、

(ii) 場合によっては、段階(i)の生成物を保護または脱保護し、および／またはその塩を形成する

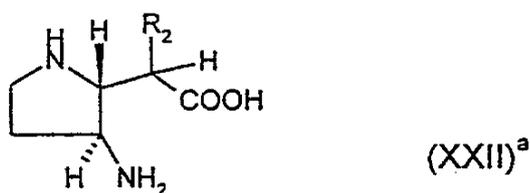
段階を含んでなる、方法。

45. 式(XLIV)¹の化合物が、式(XLIV)²



の単一の精製された鏡像異性体として含まれる、請求項43に記載の方法。

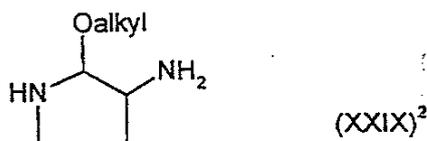
46. 式(XXII)^a



(相対的立体化学を表示)

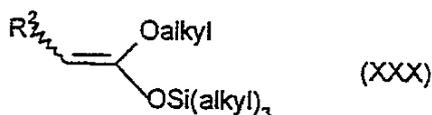
(式中、R₂は、請求項27で定義した通りである)の化合物、またはその誘導体(但し、窒素原子の一方または両方は保護されており、および／またはカルボン酸基は、C₁₋₆アルキルエステルとして保護されている)、またはそれらの塩の製造法であって、

(i) 式(XXIX)²



の化合物、またはその誘導体(但し、窒素原子の一方または両方が保護されてい

る) を、式XXX



(式中、 R^2 は、請求項27で定義した通りである)の化合物、または誘導体(但し、Oアルキル(Oalkyl)残基がOSi(アルキル)₃(OSi(alkyl)₃)残基で置換されている)と反応させ、

(ii) 場合によっては、段階(i)の生成物における窒素原子および/またはカルボン酸基を保護および/または脱保護する

段階を含んでなる、方法。

47. 式(XXVIII)³の化合物、またはその誘導体(但し、環窒素が保護されている)を、任意の適当な手段によって請求項1に記載の式(I)の化合物に転換する段階を含んでなる、請求項44または45に記載の方法。

48. 式(XXII)^aの化合物またはその誘導体(但し、窒素原子の一方または両方は保護されており、および/またはカルボン酸基はC₁₋₆アルキルエステルとして保護されている)を、任意の適当な手段によって請求項1に記載の式(I)の化合物に転換する段階を含んでなる、請求項46に記載の方法。