

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3856816号
(P3856816)

(45) 発行日 平成18年12月13日(2006.12.13)

(24) 登録日 平成18年9月22日(2006.9.22)

(51) Int. Cl. F I
 C O 7 C 227/12 (2006.01) C O 7 C 227/12
 C O 7 C 229/08 (2006.01) C O 7 C 229/08
 A 6 1 P 25/00 (2006.01) A 6 1 P 25/00

請求項の数 12 (全 28 頁)

(21) 出願番号	特願平6-503807	(73) 特許権者	303040161
(86) (22) 出願日	平成5年5月18日(1993.5.18)		ノースウェスタン ユニヴァーシティ
(65) 公表番号	特表平7-508288		アメリカ合衆国 イリノイ州 60208
(43) 公表日	平成7年9月14日(1995.9.14)		-1111, エヴァンストン, オーク
(86) 国際出願番号	PCT/US1993/004680		ストリート 1880
(87) 国際公開番号	W01993/023383	(74) 代理人	100089705
(87) 国際公開日	平成5年11月25日(1993.11.25)		弁理士 社本 一夫
審査請求日	平成12年5月18日(2000.5.18)	(74) 代理人	100076691
審査番号	不服2004-18371(P2004-18371/J1)		弁理士 増井 忠式
審査請求日	平成16年9月6日(2004.9.6)	(74) 代理人	100075270
(31) 優先権主張番号	886,080		弁理士 小林 泰
(32) 優先日	平成4年5月20日(1992.5.20)	(74) 代理人	100080137
(33) 優先権主張国	米国(US)		弁理士 千葉 昭男
		(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗発作治療用のGABA及びL-グルタミン酸類縁体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

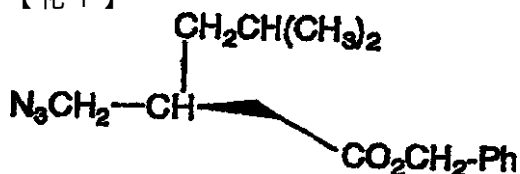
S - (+) - 4 - アミノ - 3 - (2 - メチルプロピル) ブタン酸又はその医薬上許される塩。

【請求項2】

抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗発作薬、抗ジスキネジー薬、又はハンチントン病若しくはパーキンソン病のための抗症候薬として、又は脳虚血又は痙直の治療に使用するための、S - (+) - 4 - アミノ - 3 - (2 - メチルプロピル) ブタン酸又はその医薬上許容される塩、及び医薬上許されるキャリアーを含む医薬組成物。

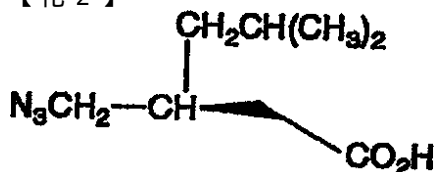
【請求項3】

S - (+) - 4 - アミノ - 3 - (2 - メチルプロピル) ブタン酸の調製方法であって、式【化1】



のアジドを式

【化2】



の中間体アジドに加水分解し、そしてそのアジドを対応アミンに還元することを特徴とする該調製方法。

【請求項4】

アジドを水酸化ナトリウムによる処理により加水分解する請求項3に記載の方法。

10

【請求項5】

中間体アジドを水性塩基で抽出する工程を更に含む請求項3又は4に記載の方法。

【請求項6】

水性抽出液を酸性にする工程を更に含む請求項5に記載の方法。

【請求項7】

抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗発作薬、抗ジスキネジー薬又はハンチントン病若しくはパーキンソン病のための抗症候薬として、又は脳虚血又は痙直の治療に使用するための、S-(+)-4-アミノ-3-(2-メチルプロピル)ブタン酸又はその医薬上許される塩。

【請求項8】

S-(+)-4-アミノ-3-(2-メチルプロピル)ブタン酸又はその医薬上許される塩を含有する抗痙攣薬。

20

【請求項9】

S-(+)-4-アミノ-3-(2-メチルプロピル)ブタン酸又はその医薬上許される塩を含有する抗不安薬。

【請求項10】

S-(+)-4-アミノ-3-(2-メチルプロピル)ブタン酸又はその医薬上許される塩を含有する抗精神病薬。

【請求項11】

S-(+)-4-アミノ-3-(2-メチルプロピル)ブタン酸又はその医薬上許される塩を含有する抗発作薬。

30

【請求項12】

S-(+)-4-アミノ-3-(2-メチルプロピル)ブタン酸又はその医薬上許される塩を含有する抗うつ薬。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明はグルタミン酸及びγ-アミノ酪酸(GABA)の類縁体である新規化合物に関する。更に詳しくは、これらの類縁体は、中枢神経系障害、例えば、てんかん、ハンチントン舞蹈病、脳虚血、パーキンソン病、晩発性ジスキネジー、及び痙直の抗発作治療として有益である。また、本発明は抗鬱薬、抗不安薬、及び抗精神病作用薬として使用し得ることが可能である。

40

発明の背景

アミノ酪酸(GABA)及びグルタミン酸は、脳神経作用の調節に関与する二つの主要な神経伝達物質である。GABAは主要な抑制性神経伝達物質であり、またL-グルタミン酸は興奮伝達物質である(Roberts Eら著、GABA in Nervous System Function, Raven Press: New York, 1976; McGeer EGら著、Glutamine, Glutamate, and GABA in the Central Nervous System; Hertz L, Kvamme E, McGeer EG, Schousbal A, 編集, Liss: New York, 1983;3-17)。これらの神経伝達物質の濃度の不均衡は痙攣状態をもたらすことがある。それ故、この神経伝達物質の代謝を調節することにより痙攣状態を制御することができることが臨床適切である。GABAの濃度が脳中で限界値より低下する場合、痙攣が生じる(Karlsson A

50

ら著、Biochem.Pharmacol. 1974;23:3053-3061)。GABAレベルが痙攣中に脳中で増加する時、発作が停止する (Hayashi TJ著、Physiol.(London)1959;145:570-578)。ここに使用される発作という用語は、正常な神経機能を乱す過度の同調されていない神経活性を意味する。幾つかの発作障害において、低下された脳GABAレベルに付随して、L-グルタミン酸デカルボキシラーゼ(GAD)の減少されたレベルがまた観察される (McGeer POら著、GABA in Nervous System Function; Roberts E, Chase TN, Tower DB編集, Ravan Press: New York, 1976:487-495; Butterworth Jら著、Neurochem.1983;41:440-447; Spokes EG著、Adv.Exp.Med.Biol. 1978:123:461-473; Wu JYら著、Neurochem.Res.1979;4:575-586; 及びIversen LLら著、Psychiat.Res.1974;11:255-256)。しばしば、GAD及びGABAの濃度は平行して変化する。何となれば、低下したGAD濃度は更に少ないGABA生産を生じるからである

10

抑制性神経伝達物質としてのGABAの重要性、並びに痙攣状態及びその他の運動障害に対するその効果のために、種々のアプローチが脳GABA濃度を増大するのに採用されてきた。例えば、最も自明のアプローチはGABAを投与することであった。GABAが痙攣している動物の脳に注射される場合、痙攣が停止する (Purpura DPら著、Neurochem. 1959;3:238-268)。しかしながら、GABAが系統的に投与される場合、抗痙攣作用がない。何となれば、GABAは、通常の状態下では、血液脳関門を横断することができないからである (Meldrum BSら著、Epilepsy; Harris P, Mawdsley C編集, Churchill Livingstone: Edinburg 1974:55)。この制限に鑑みて、GABAレベルを上昇させるのに採用し得る三つの別のアプローチがある。

20

最も頻繁なアプローチは、血液脳関門を横断し、次いでGABAアミノトランスフェラーゼを失活する化合物を設計することである。その作用は、GABAの分解を阻止し、それによりその濃度を増大することである。GABAアミノトランスフェラーゼの多数の機構をベースとした失活剤が知られている (Silverman RB著、Mechanism-Based Enzyme Inactivation: Chemistry and Enzymology, I巻及びII巻, CRC: Boca Raton 1988)。

別のアプローチは、GABAが血液脳関門を横断することができるように、疎水性GABAアミドへの変換によりGABAを親油性にすることによりGABA濃度を脳中で増大することである (Kaplan JPら著、G.J.Med.Chem. 1980;23:702-704; Carvajal Gら著、Biochem.Pharmacol. 1964;13:1059-1069; イミン: Kaplan JP著、上記文献; またはGABAエステル: Shashoua VEら著、J.Med.Chem. 1984;27:659-664;及び1985年2月14日に公開されたPCT特許出願W085/00520)。

30

脳内部に一旦入ると、これらの化合物はキャリアー基を加水分解し、GABAを放出するのにアミラーゼ及びエステラーゼを必要とする。更に別のアプローチは、GADの活性化物質を設計することにより25の脳GABAレベルを増大することである。二三の化合物がGADの活性化物質として記載されていた。抗痙攣薬であるマレイシミドは、GADの活性を11%だけ増大し、その結果として黒質中のGABA濃度を38%まで増大すると報告されていた (Janssens de Varebeke Pら著、Biochem.Pharmacol. 1983;32:2751-2755)。また、抗痙攣薬であるナトリウムバルプロエート (Loscher W著、Biochem.Pharmacol. 1982;31:837-842; Phillips NIら著、Biochem.Pharmacol. 1982;31:2257-2261) がGADを活性化し、GABAレベルを増大すると報告されていた。

本発明の化合物は、試験管内でGADを活性化し、生体内で発作に対し投薬量依存性の保護作用を有することがわかった。

40

また、本発明の化合物は、トリチウム標識ガバペンチンを結合すると同定された新規な結合部位を結合することがわかった。ガバペンチンは、その他の抗痙攣薬で難治の患者にて部分発作の予防に有効な処置であることがわかった (Chadwick D著、Gabapentin, 211-222頁、Recent Advances in Epilepsy, 5巻, Pedley TA, Meldrum BS (編集), Churchill Livingstone, New York(1991))。トリチウム標識ガバペンチンにより標識された新規な結合部位は、ラット脳組織からの膜フラクション及びラット脳部分におけるオートラジオグラフィ研究において記載されていた (Hill D著、上記文献)。この結合部位が本発明の化合物を評価するのに使用された。

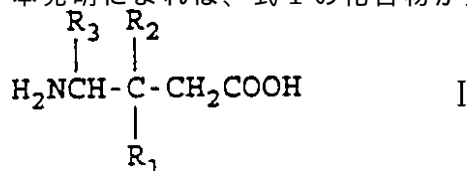
本発明の新規化合物は下記の式Iとして示される。R₁がメチルであり、かつR₂及びR₃

50

の夫々が水素である式 I の化合物は、日本特許第49-40460号明細書に教示されている。

発明の要約

本発明によれば、式 I の化合物が提供される。

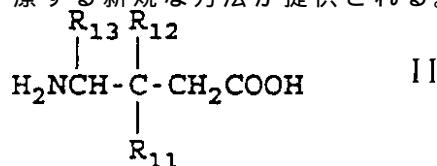


(式中、 R_1 は1～6個の炭素原子の直鎖または分枝アルキル、フェニルまたは3～6個の炭素原子を有するシクロアルキルであり； R_2 は水素またはメチルであり；かつ R_3 は水素、メチル、またはカルボキシルであり；但し、 R_2 及び R_3 の夫々が水素である場合、 R_1 はメチル以外であることを条件とする)

また、式 I の化合物の医薬上許される塩が、本発明の範囲内に含まれる。また、式 I の化合物の個々の鏡像異性体が、本発明の範囲内に含まれる。

また、本発明は、式 I の化合物の医薬組成物を提供する。

また、本発明の一部として、抗痙攣有効量の下記の式 II の化合物もしくはその個々の鏡像異性体またはこれらの医薬上許される塩を患者に投与することにより患者の発作障害を治療する新規な方法が提供される。



(式中、 R_{11} は1～6個の炭素原子の直鎖または分枝アルキル、フェニルまたは3～6個の炭素原子を有するシクロアルキルであり； R_{12} は水素またはメチルであり；かつ R_{13} は水素、メチル、またはカルボキシルである)

また、本発明は、脳神経GABAの増加方法を提供し、また式 II の化合物の医薬組成物を提供する。

本発明はキラルの式 I の化合物の新規な合成方法を提供する。

発明の詳細な説明

本発明によれば、抗痙攣薬として有益である一連の3-アルキル-4-アミノ酪酸または3-アルキルグルタミン酸類縁体が提供される。式 I 及び式 II 中 R_1 及び R_{11} により表されるアルキル部分の例は、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、イソペンチル基、及びネオペンチル基並びにその他のアルキル基である。式 I 及び式 II 中 R_1 及び R_{11} により表されるシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルにより例示される。これらの類縁体は、運動失調の副作用を生じないで発作を防止すると本明細書で更に示され、このような副作用は幾つかの抗発作医薬品に見られる。

本発明の更に好ましい化合物は、 R_3 が水素であり、 R_2 が水素であり、かつ R_1 がイソブチルである上記の式 I の化合物である。

即ち、好ましい化合物は4-アミノ-3-(2-メチルプロピル)ブタン酸である。この化合物は、本発明により合成され、生体内で試験されたその他の類縁体よりも予期しないことに更に効力のあることがわかった。更に驚くべきことは、下記のデータが示すように、この好ましい化合物が試験管内でGADを活性化する点で試験された類縁体のうちの最低に有効な化合物であることである。それ故、この好ましい化合物は生体内で試験された時にこのような高い効力を有することは全く予測されなかった。

本発明の最も好ましい化合物は(S)-(+)-4-アミノ-3-(2-メチルプロピル)ブタン酸及び(R)(-)-4-アミノ-3-(2-メチルプロピル)ブタン酸であり、(S)-(+)-鏡像体が最も好ましい。(S)-(+)-鏡像体はトリチウム標識ガバペンチンの置換につき本発明の範囲内で最も効力のある化合物であることがわかり、(S)-(+)-鏡像体及び(R)(-)-鏡像

10

20

30

40

50

体の両方がトリチウム標識ガバペンチンの置換及び生体内の抗痙攣活性の両方につき顕著な立体選択性を示した。

本発明によりつくられた化合物は、有機及び無機の酸または塩基の両方と医薬上許される塩を生成し得る。例えば、塩基性化合物の酸付加塩は、適当な酸を含む水溶液もしくは水性アルコール溶液またはその他の適当な溶媒に遊離塩基を溶解し、その溶液を蒸発させることによりその塩を単離することにより調製される。医薬上許される塩の例は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸水素塩、等であるだけでなく、ナトリウム、カリウム、及びマグネシウム、等の塩である。

2 - アルカン酸エステルから出発する 3 - アルキル - 4 - アミノブタン酸の生成方法は、エチル 4 , 4 - ジメチル - 2 - ペンテノエートを除いてクネベナゲル反応 (Kim YCら著、J. Med. Chem. 1965:8509) により市販のアルデヒド及びモノメチルマロネートから調製される。

10

更に詳しくは、全ての 3 - アルキルグルタミン酸の調製に一般に適用し得る操作は以下のとおりである。3 - アルキル - 5 , 5 - ジカルボエトキシ - 2 - ピロリジノン 10g を 49% の発煙 HBr 150ml 中で 4 時間還流させた。この時間後に、内容物をエバポレーターに入れ、揮発性成分を熱水浴の助けにより減圧で除去した。ガム状残渣を蒸留水 25ml に溶解し、水をエバポレーターの助けで除去した。この方法をもう一度繰り返した。残渣を水 20ml に溶解し、溶液の pH を濃 NH₃ 溶液で 3.2 に調節した。この時点で、個々の 3 - アルキルグルタミン酸の鎖長がその溶解性を変え、その結果、その側鎖が一層大きいものが溶液から容易に沈殿した。一層小さい置換基 (メチル、エチル、及びプロピル) を有するアルキルグルタミン酸の沈殿が、氷浴による冷却により、または無水エタノール 100ml で水溶液を希釈することにより促進し得た。水 - アルコール混合物からの沈殿は 48 時間で完結する。所望の 3 - アルキルグルタミン酸の特徴ではない無定形の固体の沈殿を防止するためにエタノールを徐々に添加するように注意を払う必要がある。アミノ酸の試料を、水 - エタノール混合物で再結晶することにより分析のために精製した。全てが分解しながら融解した。分解した 3 - アルキルグルタミン酸の融点はそれらのピログルタミン酸の融点と一致した。エチル 4 , 4 - ジメチル - 2 - ペンテノエートを 2 , 2 - ジメチルプロパノール及びエチルリチオアセテートから調製し、続いて - ヒドロキシエステルを塩化ホスホリル及びピリジンで脱水した。

20

1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルグアニジンまたは 1 , 8 - ジアザピシクロ - [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (DBU) により媒介される , - 不飽和化合物へのニトロメタンのミカエル付加が、4 - ニトロエステルを良好な収率で与えた。更に詳しくは、ニトロメタン (5 モル) , - 不飽和エステル (1 モル) 及びテトラメチル - グアニジン (0.2 モル) の混合物を室温で 2 ~ 4 日攪拌した。(メチルアクリレートの場合、そのエステルは 300 以下の温度で添加されるべきである)。その反応の進行を IR (C = C バンドの消失) 及び G.L.C. 分析により追跡した。その反応混合物を希塩酸で洗浄し、エーテルで抽出した。有機抽出物を乾燥させ、溶媒を減圧で除去し、20 の残渣を 2 トルの圧力で蒸留した。脂肪族ニトロ化合物は通常金属触媒作用を受けたトランスファー水素化による高圧接触水素化により、またはギ酸アンモニウムもしくはホウ水素化ナトリウム及び触媒としてのパラジウムを用いる新しく導入された水添分解法により還元されるが、本件出願人は 4 - ニトロカルボン酸エステルが室温で大気圧で酢酸中の触媒としての 10% パラジウム / カーボンを使用する水素化により相当する 4 - アミノカルボン酸エステルにほぼ定量的に還元し得ることを見出した。生成されたアミノエステルを酸加水分解にかけて主題の本発明の化合物を良好な収率で得た。この操作は、例として表 1 及び表 2 にリストされた種々の 3 - アルキル - 4 - アミノブタン酸の入手を与え、こうして従来使用された方法と比較して有利である。

30

40

本発明に従ってこれらの化合物を製造する更に特別な方法の例は、必要により先に詳細に記載された方法を利用して、以下のとおりである。出発物質が市販されていない場合、その合成順序は相当するアルコールで開始されてもよく、これは Corey EJ ら著、Tetrahedron Lett. 1975:2647-2650 の方法によりアルデヒドに酸化される。

50

式 I 及び式 II のキラル化合物は、本明細書のチャート I 中のスキームに示されるように調製される。チャート I 中のスキームは特定の化合物(S)-(+)-4-アミノ-3-(2-メチルプロピル)ブタン酸のキラル合成を示すが、当業者はその合成方法が式 I 及び式 II のあらゆるジアステレオマー化合物に適用し得ることを容易にわかるであろう。

チャート I 中、PHはフェニルであり、Bnはベンジルであり、THFはテトラヒドロフランであり、LDAはリチウムジイソプロピルアミドであり、 $BH_3 \cdot SMe_2$ はボランジメチルスルフィド錯体であり、TsClは塩化トシルであり、またDMSOはジメチルスルホキシドである。

詳細な合成操作が以下に実施例 1 に示される。この方法に関する主要な紹介の文献がエバンス(Evans)の論文、J. Am. Chem. Soc. 1982;104:1737-9に説明されていた。金属エノレートはリチウムアミドまたはナトリウムアミド塩基で生成でき、続いてアルキル化されて置換カルボン酸誘導体を得ることができる。この方法はこれらの置換カルボン酸誘導体の鏡像選択的合成に有益であった。このゼミナル論文において、エバンスは一連の簡単なアルキル化剤によるプロピオン酸の調製を記載していた。キラルのシントン(オキサゾリジノン)の立体化学を変化させることにより、彼は高い立体選択性を得ることができた。

エバンスはその他の合成研究においてこのキラルの補助物質を使用していたが、いずれもが置換アミノ酸を含む4-アミノ-3-(2-メチルプロピル)ブタン酸に関するものではなかった。エバンスにより提供された方法は置換につき教示しているが、置換とは別のことにつき教示するものであり、この種の格別のアミノ酸の調製に使用されていなかった。N-アシルオキサゾリジノンがクロロチタンエノレートを生成するのに使用されており、これらがアクリロニトリルの如きミカエル付加物と反応させられていた(J. Org. Chem. 1991;56:5750-2)。それらは抗生物質のルタマイシンファミリーの合成(J. Org. Chem. 1990;55:6260-8)及び立体選択的アルドール縮合(Org. Synth. 1990;68:83-91)に使用されていた。キラルのアミノ酸がオキサゾリジノンアプローチにより調製された。この順序において、ジブチルホウ素エノレートが臭素化され、アジドで置換された(Tetrahedron Lett. 1987;28:1123-6)。また、ヒドロキシアミノ酸のその他の合成が、アルドール縮合によりこのキラルの補助物質を経由して報告されていた(Tetrahedron Lett. 1987;28:39-42; J. Am. Chem. Soc. 1987;109:7151-7)。また、

不飽和N-アシルオキサゾリジノンがディールス-アルダー反応においてキラリティーを誘導するのに使用されていた(J. Am. Chem. Soc. 1988;110:1238-56)。これらの例、またはその文献に見られるその他の例のいずれにおいても、この方法が置換カルボン酸または3-置換GABA類縁体を調製するのに使用されていない。

別の実施態様において、式 I 及び式 II のキラル化合物が、チャート I に示された合成と同様である方法で調製し得る。しかしながら、この実施態様において、チャート I 中の工程 8 が別の 2 工程操作により置換され、これが以下の実施例 2 に示される。チャート I 中でアジド(8)をアミノ酸(9)に還元する代わりに、アジド(8)を中間体アジド(8a)に加水分解し得る当分野の技術が使用し得る。チャート I 中でアジド(8)をアミノ酸(9)に還元する代わりに、別法はアジド(8)を加水分解して中間体アジド(8a)を得、これが続いて還元される(チャート Iaを参照のこと)。

還元の前にアジド(8)を加水分解して中間体アジド(8a)を得ることには、二つの重要な利点がある。第一の利点は、中間体アジド(8a)が水性塩基への抽出により精製し得ることである。水性抽出物が酸性にされた後、中間体アジド(8a)が有機相に抽出され、単離し得る。これは、クロマトグラフィーを伴わない中間体アジド(8a)の精製を可能にする。アジド(8)の精製は、非常に高価であり、またしばしば大規模で実施されるクロマトグラフィーを必要とする。

第二の利点は、中間体アジド(8a)が酸を添加しないでアミノ酸(9)に還元し得ることである。アジド(8)の還元は、アミノ酸(9)を得るために酸、例えば、塩酸の添加を必要とする。不運なことに、アミノ酸のラクタム化が酸の存在により促進される。中間体アジド(8a)はほぼ中性条件下で還元されてアミノ酸を生じ、こうしてラクタム生成の問題を最小にし得る。

10

20

30

40

50

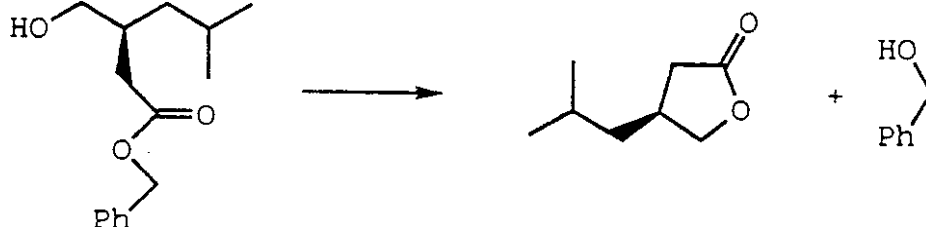
別の好ましい実施態様において、式 I 及び式 II のキラル化合物は本明細書のチャート II 中のスキームに示されるようにして調製し得る。チャート II 中のスキームは特定の化合物(S)-(+)-4-アミノ-3-(2-メチルプロピル)ブタン酸のキラル合成を示すが、当業者は、その合成方法が式 I 及び式 II のあらゆるジアステレオマー化合物に適用し得ることを容易にわかるであろう。

チャート II 中、Ph はフェニルであり、また Ts はトシルである。

詳細な合成操作が下記の実施例 3 に示される。この操作はチャート I に示された合成経路と同様であるが、チャート II の操作はチャート I の合成経路中のベンジルエステルを t-ブチルエステルで置換する。所望のアミノ酸(9)及び(109)は夫々チャート I 及びチャート II の両方で同じ最終生成物である。

アミノ酸(9)または(109)の合成においてベンジルエステルではなく t-ブチルエステルを使用することには、幾つかの利点がある。第一の利点は、チャート I の工程 4 中のキラルの補助物質の加水分解に関する。この反応におけるキラルの補助物質の加水分解中に、ベンジルエステルの一部の加水分解がしばしば起こる。チャート II 中の t-ブチルエステルの加水分解は経験されなかった。

別の利点は、チャート I 中のアルコール(6)の使用に対してチャート II 中のアルコール(106)の使用に関する。ベンジルエステル-アルコールによる問題は、下記に示されるようなラクトン化を受けるベンジルエステル-アルコールの傾向である。ベンジルエステルのラクトン化は或る条件下で避けられるが、t-ブチルエステル-アルコールはラクトン化の傾向がはるかに小さい。



更に別の利点(これはチャート Ia により示された合成操作に関して先に説明された)は、t-ブチル合成経路がアミノ酸最終生成物(109)のラクタム生成の問題を最小にすることである。アミノ酸(109)のラクタム化を生じる酸の添加を必要とするアミノ酸(109)へのアジド(108)の還元を代えて、アジド(108)が最初に中間体アジド(108a)に加水分解される。中間体アジド(108a)は中性条件下で還元されてアミノ酸(109)を生じ、こうしてラクタム生成の問題を最小にし得る。

また、幾つかの新規な中間体は本明細書に説明された方法により生成されることが言及されるべきである。チャート I、チャート Ia、及びチャート II 中に示されるこれらの中間体の幾つかとして、ラセミ体または R もしくは S 鏡像体の

4-メチル-5-フェニル-2-オキサゾリジノン、

4-メチル-(2-メチルプロピル)-2-ジオキソ-5-フェニル-3-オキサゾリジンブタン酸フェニルメチルエステル、

4-メチル-ペンタノイルクロリド、

4-メチル-3-(4-メチル-1-オキソペンチル)-5-フェニル-2-オキサゾリジノン、

2-(2-メチルプロピル)-ブタン二酸 4-(フェニルメチル)エステル、

3-(アジドメチル)-5-メチル-ヘキサン酸フェニルメチルエステル、

3-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-ヘキサン酸フェニルメチルエステル、

5-メチル-3-[[[(4-メチルフェニル)スルホニル]オキシ]-メチル]-ヘキサン酸フェニルメチルエステル、

3-(アジドメチル)-5-メチル-ヘキサン酸、

2-(2-メチルプロピル)-1,4-ブタン二酸 4-(1,1-ジメチルエチル)エステル、

3-(アジドメチル)-5-メチル-1,1-ジメチルエステル、

10

20

30

40

50

3 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - ヘキサノ酸 1 , 1 - ジメチルエステル、
5 - メチル - 3 - [[[(4 - メチル (フェニル) スルホニル] オキシ] - メチル - ヘキサノ酸 1 , 1 - ジメチルエチルエステル、または
4 - メチル - (2 - メチルプロピル) - 2 - ジオキソ - 5 - フェニル - 3 - オキサゾリジンブタン酸 1 , 1 - ジメチルエチルエステルが挙げられる。

上記の合成方法によりつくられた化合物は、医薬上許される担体と一緒に有効量の上記の式の化合物が使用される時に抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗発作薬、抗ジスキネジー薬、またはハンチントン病もしくはパーキンソン病の抗症候薬 (antisymptomatic) として医薬組成物として使用し得る。即ち、本発明は、てんかんから生じる発作の抑制、脳虚血、パーキンソン病、ハンチントン病及び痙直の治療用、そしてまたおそらく抗うつ薬、抗不安薬及び抗精神病薬用の医薬組成物を提供する。これらの後者の使用は、これらの薬理的活性を有するその他の既知化合物に対する機能上の類似性により予測される。その医薬品は、このような障害を患っているヒトを含む哺乳類に有効量の単位投薬形態の上記の式 I 及び式 II に記載された化合物を投与することによる、このような哺乳類のこのような障害の治療方法に使用し得る。

10

本発明によりつくられた医薬化合物は種々の投薬形態で調製、投与し得る。例えば、これらの医薬組成物は、固体または液体である不活性な医薬上許される担体中につくられる。固体形態の製剤として、粉末、錠剤、分散性グラニュール、カプセル、カシエ剤、及び座薬が挙げられる。その他の固体形態及び液体形態の製剤が、当業界の既知の方法によりつくられる。単位投薬量の製剤中の活性化化合物の量は、平均70kgの患者を基準として、毎日 1 mg ~ 約300mg/kg (ミリグラム / キログラム) に変化または調節し得る。約 1 mg ~ 約50mg / kg の毎日の投薬量範囲が好ましい。しかしながら、その投薬量は、患者による要求、治療される症状の重度、及び使用される化合物に応じて変化し得る。特別な状況に適した投薬量の決定は当業者の技量内にある。

20

本発明によりつくられた化合物の例を試験して、試験管内でGADを活性化し、また運動失調の副作用を生じないで生体内で発作を予防するこれらの化合物の能力を実証した。

試験管内のGAD活性化

アッセイを、中央ウェル (コンテス (Kontes) カタログ No. 882320-000) を挿入した血清キャップでシールした10mlのバイアル中で行った。中央ウェルに新たに調製した 8 % の KOH 溶液 200 μ l を仕込んだ。50mM のリン酸カリウム緩衝液、pH7.2 中に [14 C] L-グルタメート (10 μ Ci / ミリモル) を含む種々の濃度の L-グルタミン酸 (0.5、0.25、0.166、0.125、0.10mM) を、精製 L-グルタミン酸デカルボキシラーゼ (18.75 μ g ; 比活性 10.85 μ モル / 分 mg) を含むセパレートバイアル中で 37 °C で 2.00ml の全容積で振とうした。60分間振とうした後、酵素反応を夫々のバイアルの内容物への 6M の硫酸 200 μ l の添加により停止した。バイアルを 37 °C で更に 60分間振とうした。中央ウェルを除去し、放射能測定用のシンチレーション液 10ml を含むシンチレーションバイアルに入れた。種々の濃度の活性化剤 (2.5、1.0、0.5、0.25、0.1、0.05mM) の存在下で反復する以外は同アッセイを反復した。V_{max} を、種々の活性化剤における 1/cpm 対 1/[グルタメート] のプロットから求めた。データを活性化剤の存在下の V_{max} 対活性化剤の不在下の V_{max} の比 \times 100% として表した。

30

実験の結果を表 1 に示す。これらの試験は、異なる程度に試験された種々の化合物によりかなりの活性化があったことを示す。既知の活性化剤であるナトリウムバルプロエート及びガバペンチンを試験した。

40

生体内試験を行って新規化合物の発作防止能を実証した。限界最大の電気ショックは、Pirredda SG 著、*Pharmacol. and Exptl. Therap.* 1985;232(3):741-45 の動物モデル試験と同様である全身発作に関する動物モデル試験である。この試験のための方法を、以下に記載する。

雄の CF-1 マウス (22 ~ 30g) を試験前に断食、断水させた。スクリーニングにつき、5匹のマウスの群に 30、100、及び 300mg/kg の投薬量で化合物を静脈内投与し、投与の 0.5、2.0 及び 4.0 時間後に試験した。薬剤を 0.9% の食塩水に溶解し、または 0.2% のメチルセルロース中に懸濁させた。動物に角膜電極 (以下を参照のこと) でショックを与え、強直性の

50

後肢伸筋発作につき観察した。後肢伸びの不在を抗痙攣効果として測定した。

電気ショック装置は0.2秒間で14mA（ピークピーク値）の電流振幅で60Hzの正弦波を送出した。この操作に使用した14mAの電流強さは未処理のマウスの約95%で強直性の伸筋発作を生じたが、強直性の伸筋の限界値をごくわずかに上回った。

左側の欄に示された夫々の化合物の投与後120分に試験した場合の発作から保護される動物の数の要約を、表の第二欄に示された種々の投薬量レベルにつき表2に示す。

(R,S)-i-ブチルGABA（その化合物は運動失調を生じないでかなり高い効力及び有効性を有する）に関する重要な現象のために、試験時間を1時間から8時間まで変化させて限界値最大の電気ショック試験を行い、投薬量はマウス1kg当たり10mgであり、静脈内注射した。表3は、これらの試験の結果が試験の2時間後に最高の保護を示すことを示す。

10

上記の結果に鑑みて、投薬量応答曲線をマクスにおける2時間の試験時間につき作成し、薬剤を10mg/kgで静脈内投与した。この試験の結果を表4に示し、計算ED₅₀は2.07mg/kgに等しい。

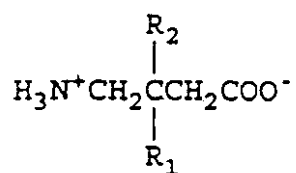
第三の薬理試験を、Krahl RLら著、Epilepsia. 1978;19:409に記載されたようにして行った。この操作において、ペンチレンテトラゾールの皮下投与(85mg/kg)（これは欠神型発作に一般に認められているモデルである）により生じたマウスの限界値の間代性発作の減衰につき薬剤を試験した。静脈内投与または経口投与した場合の化合物に関する第三の試験からの結果を表5に示す。試験を三つの投薬量レベルで行ったところ、運動失調を生じないで30mg/kg及び100mg/kgで有効な保護を示した。

以上のことは重要な知見である。何となれば、試験管内でGADを活性化する最小の能力を有する化合物が、驚くことに、試験したその他の化合物よりも効力の点で約10倍の増加を有していたからである。この効力の増大と対の運動失調の副作用の不在が、なお一層予測されない。

20

表 1

%で表される種々の濃度におけるGABAによるGAD の活性化



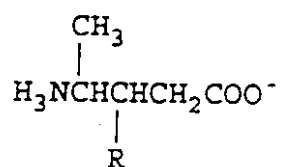
R_1, R_2	2.5mM	1.0mM	0.5mM	0.25mM	0.1mM	0.05mM
(R, S)- CH_3, H	239	168	142	128	118	107
(R)- CH_3H	327	202	185	135	128	109
(S)- CH_3H	170	118	--	103	--	--
CH_3, CH_3	174	125	--	109	--	--
(R, S)- $\text{C}_2\text{H}_5, \text{H}$	172	128	--	108	--	--
(R, S)- <i>n</i> - $\text{C}_3\text{H}_7, \text{H}$	156	112	--	105	--	--
(R, S)- <i>i</i> - $\text{C}_3\text{H}_7, \text{H}$	140	108	--	104	--	--
(R, S)- <i>n</i> - $\text{C}_4\text{H}_9, \text{H}$	178	117	--	105	--	--
(R, S)- <i>i</i> - $\text{C}_4\text{H}_9, \text{H}$	143	113	--	109	--	--
(R, S)- <i>s</i> - $\text{C}_4\text{H}_9, \text{H}$	169	119	--	105	--	--
(R, S)- <i>t</i> - $\text{C}_4\text{H}_9, \text{H}$	295	174	147	121	117	108
(R, S)- <i>neo</i> - $\text{C}_5\text{H}_{11}, \text{H}$	279	181	--	130	--	--
(R, S)- <i>i</i> - $\text{C}_5\text{H}_{11}, \text{H}$	142	118	--	109	--	--
(R, S)- $\text{C}_6\text{H}_{11}, \text{H}$	125	100	--	100	--	--
(R, S)- $\text{C}_6\text{H}_5, \text{H}$	218	129	--	110	--	--

10

20

30

表1 (続き)



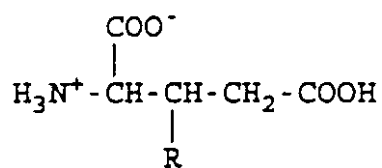
R	2.5mM	1.0mM	0.5mM	0.25mM	0.1mM	0.05mM
H(R, S)	140	111	--	104	--	--
H(R)	173	125	--	108	--	--
H(S)	100	100	--	100	--	--
CH ₃	143	121	--	109	--	--
C ₆ H ₅	207	151	--	112	--	--
ナトリウム						
バルプロエート	207	138	124	119	115	105
ガバペンチン	178	145	--	105	--	--

10

20

表 1 (続き)

%で表されるグルタメート類縁体によるGAD の活性化



R	2.5mM	1.0mM	0.25mM
CH ₃	212	144	113
C ₂ H ₅	170	128	113
n-C ₃ H ₇	153	125	108
i-C ₃ H ₇	144	114	105
n-C ₄ H ₉	133	117	105
i-C ₄ H ₉	129	112	106
C ₆ H ₅	172	135	112
ナトリウム			
バルプロエート	207	138	119

10

20

表 2

3 - 置換GABA誘導体の静脈内投与後のマウスの強直性の伸筋発作の予防

R	投薬量 (mg/kg)	投薬後の 時間 (分)	効果 保護数/ 試験数	運動失調 運動失調の数/ 試験数	
(R, S)-CH ₃	10	120	0/5	0/5	10
	30	120	4/5	0/5	
	100	120	3/5	0/5	
CH ₃	1	120	1/10	0/10	20
	3	120	2/10	0/10	
	10	120	4/10	0/10	
	30	120	3/10	0/10	
	100	120	3/10(5/10)	1/10	
CH ₃	10	120	1/10	1/10	30
	30	120	2/10	0/10	
	100	120	5/10	0/10	
t-C ₄ H ₉	10	120	2/10	0/10	
	30	120	2/10	0/10	
	100	120	5/10	0/10	
C ₂ H ₅	3	120	1/5	0/5	40
	10	120	1/5	0/5	
	30	120	2/5	0/5	
	100	120	5/5	0/5	

表2 (続き)

R	投薬量 (mg/kg)	投薬後の 時間 (分)	効果 保護数/ 試験数	運動失調 運動失調の数/ 試験数	
(CH ₃) ₂	30	120	4/5	0/5	10
	100	120	4/5	0/5	
n-C ₄ H ₉	10	120	1/10	0/10	
	30	120	3/10	0/10	
	100	120	4/10	0/10	
s-C ₄ H ₉	3	120	2/10	0/10	20
	10	120	3/10	0/10	
	30	120	2/10	0/10	
i-C ₄ H ₉	0.3	120	1/10	0/10	30
	0.8	120	3/10	0/10	
	2.0	120	5/10	0/10	
	5.5	120	7/10	0/10	
	14.4	120	9/10	0/10	
n-C ₃ H ₇	3	120	2/10	0/10	40
	10	120	2/10	3/10	
	100	120	3/10	0/10	
i-C ₃ H ₇	10	120	5/10	1/10	
	30	120	5/10	0/10	
	100	120	6/10	0/10	

表2 (続き)

R	投薬量 (mg/kg)	投薬後の 時間 (分)	効果 保護数/ 試験数	運動失調 運動失調の数/ 試験数
C ₆ H ₅	100	120	0/10	0/10
neo-C ₅ H ₁₁	10	120	2/10	0/10
	30	120	4/10	0/10
	100	120	4/10	0/10

10

強い強さの角膜電気ショックは0.2秒間にわたって50mAのベースピーク値の正弦電流からなっていた。全てのその他のデータは、0.2秒間の17mAのベースピーク値の正弦電流である弱い強さの電気ショックからのものであった。

表3

イソブチルGABAの場合の限界値最大の電気ショック

20

試験の時間	保護数
1 時間	2/10
2 時間	8/10
4 時間	4/10
8 時間	2/10

30

表4

イソブチルGABAの場合の限界値最大の電気ショック

投薬量m/k	保護数
0.3	1/10
0.8	3/10
2.0	5/10
5.5	7/10
14.4	9/10

40

表5

最大電気ショックのデータ

R	投薬量 (mg/kg)	投薬後の 時間 (分)	効果 保護数/ 試験数	運動失調 運動失調数/ 試験数
i-C ₄ H ₉	10	120	1/5	0/5
i-C ₄ H ₉	30	120	4/5	0/5
i-C ₄ H ₉	100	120	4/5	0/5

10

上で注目されるように、既知の抗痙攣薬であるガバペンチンに構造上関連している4 - アミノ - 3 - (2 - メチルプロピル) ブタン酸 (3 - イソブチルGABAまたはIBG) の(S) - (+)鏡像体は、ラット脳膜部分中の新規な高アフィニティー部位からトリチウム標識ガバペンチンを強力に置換する。また、3 - イソブチルGABAのS - (+)鏡像体は、マウス及びラットにおける最大電気ショック発作の実際に全ての遮断の原因となる。3 - イソブチルGABAのR (-)鏡像体は、最大電気ショック発作の遮断及び新規な高アフィニティー結合部位からのトリチウム標識ガバペンチンの置換において極めて有効ではない。下記の表6は、これらのアッセイにおいてガバペンチン、ラセミ3 - イソブチルGABA ((±)-IBG)、S-(+)-3 - イソブチルGABA (S)-IBG) 及びR-(-)-3 - イソブチルGABA (R)-IBG) を比較するデータを示す。

20

表 6

試験系	3-イソブチルGABA(ED ₅₀)			
	ガバペンチン	(±)-IBG	(S)-IBG	(R)-IBG
ガバペンチンレセプター 結合(IC ₅₀)	0.14 μM	0.10 μM	0.044 μM	0.86 μM
IVマウス 弱い強さの 電気ショック	4.3mg/kg	4.8mg/kg	4.0mg/kg	>100mg/kg
IVマウス 最高の 電気ショック	75mg/kg	10mg/kg	18mg/kg	>100mg/kg
P0マウス 最高の 電気ショック	200mg/kg	47mg/kg	12mg/kg	
IVマウス 運動失調 (IP)	>100mg/kg	>100mg/kg	>300mg/kg	>100mg/kg

投薬の2.0 時間後、また殆どが投薬後 8 時間経過した抗痙攣活性 (全ての化合物) ピークの時間経過

表 6 に示されたデータを、以下のようにして得た。抗痙攣薬試験につき、雄の CF-1 系統のマウス (20 ~ 25g) 及び雄のスプラグュー - ダウレイ (Sprague-Dawley) ラット (75 ~ 115g) をチャールズ・リバー (Charles River) 研究所から入手し、試験前に断食、断水を保った。最大電気ショックを、マウスの場合の弱い強さの電気ショックが通常の 50mA (0 からピークまで) ではなく 17mA の電流からなる以外は、通常の方法 (Krahl の上記文献、1975) により角膜電極で送出した。簡単に言えば、マウスに試験物質を投与し、ガーゼで覆われ、0.9% の塩化ナトリウムで飽和された二つの金属電極による角膜への電流の適用により発作の防止につき試験した。電気ショック刺激を、0.2 秒間にわたって 60Hz の正弦電流を生じる一定電流装置により送出した。ラットにつき、最大電気ショック刺激は 120mA の電流からなっていた。マウスの運動失調を、倒立スクリーン操作により分析し、この場合、マウスを 4.0 インチ平方のワイヤメッシュの上に個々に置き、続いてこれを倒立させた (Coughenour 著、上記文献、1978)。60 秒の試験期間中にワイヤメッシュから落下したマウスを運動失調と評価した。ED₅₀ 値を、夫々 10 匹のマウスまたは 8 匹のラットの少なくとも 5 つの投薬群の結果のプロビット分析により測定した。

全ての薬剤は水性媒体に自由に可溶性であった。生体内研究につき、薬剤溶液を 0.9% の塩化ナトリウム中でつくり、1 ml / 体重 100g の容積で投与した。静脈内投与をマウスの眼窩後洞への巨丸剤注射により施した。経口投与は胃内ガバージュによるものであった。

結合研究につき、部分精製したシナプス原形質膜を、蔗糖密度勾配を使用してラット新皮質から調製した。10匹の脳皮質を脳の残部から切除し、テフロン乳棒をフィットしたガラスホモジナイザーを使用して5 mMのトリス - アセテート (pH7.4)中の氷冷した0.32Mの蔗糖の10倍容 (重量 / 容積) 中で均質にした (200rpmで10~15回のストローク)。ホモジネートを100gで10分間遠心分離し、上澄みを回収し、氷の上に保った。ペレット (P1)をトリス - 蔗糖20ml中で再度均質にし、ホモジネートを再度遠心分離した。合わせた上澄みを21,500gで20分間遠心分離した。ペレット (P2)を1.2Mのトリス - 蔗糖中で再度懸濁し、この混合物15mlを超遠心分離管に添加した。これに、0.9Mの蔗糖10mlを層形成し、続いて5 mMのトリス - アセテート (pH8.0)の最終層を形成した。管を100,000gで90分間遠心分離した。0.9/1.2Mの蔗糖界面に位置したシナプス原形質膜を回収し、5 mMのトリス - アセテート (pH7.4)中で再度懸濁させ、48,000gで遠心分離した。最終ペレットをトリス - アセテート (pH7.4)50ml中で再度懸濁させ、アリコートとし、使用するまで凍結した。

10

そのアッセイ組織 (0.1~0.3mgのタンパク質) を室温で30分間にわたって種々の濃度の試験化合物の存在下で10mMのHEPES緩衝液 (20 でpH7.4、ナトリウムを含まない) 中の20mMの $[^3\text{H}]$ -ガバペンチンでインキュベートし、その後、減圧でGFBフィルターで濾過した。フィルターを氷冷した100mMのNaCl溶液 5 mlで3回洗浄し、フィルターに結合したdpmを液体シンチレーションカウンティングを使用して測定した。非特異的結合を、100mMのガバペンチンの存在下で観察した非特異的結合と定義した。

本発明を特徴付ける化合物、特に、4 - アミノ - 3 - (2 - メチルプロピル) ブタン酸 (イソブチルGABA) の上記の実証された活性に鑑みて、本発明によりつくられた化合物は、特に、ヒトを含む哺乳類の発作の治療用の薬理学的薬剤として有益である。

20

実施例 1

(S)-(+)-4 - アミノ - 3 - (2 - メチルプロピル) ブタン酸

下記の“工程”はチャート I を参照する。

工程 1

無水クロロホルム100ml中の4 - メチル吉草酸 (50.0g、0.43モル) の溶液に、塩化チオニル (60ml、0.82モル) を添加した。その反応混合物を2時間還流させ、次いで室温に冷却した。過剰のクロロホルム及び塩化チオニルを蒸留により除去した。次いで残渣の油を分別蒸留して酸クロリド (2) 45.3g (78%) を得た。沸点143~144 。

また、酸クロリド (2) を、廃棄及び作業被爆の難点を有するクロロホルムの使用を排除する別法により調製した。また、その別法は4 - メチル無水吉草酸の生成を最小にした。塩化チオニル (98.5kg、828モル) 及びN, N - ジメチルホルムアミド (2 kg、27モル) の溶液に、25~30 の反応温度を保ちながら4 - メチル吉草酸 (74kg、637モル) を添加した。ヘキサン (30L) を添加し、その溶液を30~35 で1時間15分保った。次いでその溶液を1時間10分にわたって70~75 に加熱した。その溶液を、95 の溶液温度に達するまで大気蒸留にかけた。冷却後、ヘキサン (30L) を添加し、その溶液を、97 の溶液温度に達するまで大気蒸留にかけた。残留油の蒸留は酸クロリド (2) 79kg (92%) を生じた。沸点約77、60~65mmHg。

30

工程 2

アルゴン雰囲気下で-78 の無水テトラヒドロフラン70ml中の(4R,5S)-(+)-4 - メチル - 5 - フェニル - 2 - オキサゾリジノン (5.27g、29.74ミリモル) の溶液にヘキサン中のn - ブチルリチウムの1.6Mの溶液 (19ml、30.40ミリモル) を徐々に添加した。その混合物を-78 で15分間攪拌し、次いで酸クロリド (4.5g、33.43ミリモル) を添加して反応を停止した。その反応液を-78 で10分間、次いで0 で30分間攪拌した。重炭酸ナトリウムの飽和溶液 (50ml) を添加し、その混合物を0 で30分間攪拌した。有機層を回収し、水層を酢酸エチル (3x) で抽出した。有機抽出物を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。次いでそれを濾過し、濃縮して無色の油を得た。次いで油をシリカゲルでヘキサン中8%の酢酸エチルを用いてクロマトグラフィーにかけてアシルオキサゾリジノン (3) 7.56g (82%) を白色の固体として得た。

40

分析、 $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ としての計算値：

50

C , 69.79; H , 7.69; N , 5.09

実測値 : C , 69.56; H , 7.63; N , 5.06

また、アシルオキサゾリジノン(3)を-78 (これは製造スケールで達成するのに困難であり、また高価である)ではなく-5 ~ 0 で行う別法により調製した。また、その別法は、クロマトグラフィーにかける必要がある油ではなく、反応混合物から結晶固体を生じた。

-5 の無水テトラヒドロフラン(270g)中の4 - メチル - 5 - フェニル - 2 - オキサゾリジノン(64g、0.36モル)の溶液に、ヘキサン中のn - ブチルリチウムの15%溶液(160g、0.37モル)を-5 ~ 0 の温度範囲で添加した。酸クロリド(2)(48.6g、0.36モル)を-10 ~ 0 で添加した。その反応を水(90ml)及び重炭酸ナトリウム(4g)の溶液で停止した。酢酸エチル(200g)を添加し、層を分離した。有機層を水(2 x 50ml)で抽出し、水相を酢酸エチル(100g)で逆抽出した。有機抽出物を合わせ、溶媒約150mlを蒸留により除去した。大気蒸留を続け、95 の蒸気温度に達するまでヘプタン(2 x 200g)を添加した。その溶液を5 に冷却した。生成物を濾過により回収し、冷ヘプタンで洗浄し、乾燥させてアシルオキサゾリジノン(3)79g(80%)を得た。

10

工程 3

アルゴン雰囲気下の0 の無水テトラヒドロフラン30ml中のジイソプロピルアミン(4.8ml、34.25ミリモル)の溶液に、ヘキサン中のn - ブチルリチウムの1.6Mの溶液(21ml、33.60ミリモル)を徐々に添加した。その溶液を0 で30分間攪拌し、-78 に冷却した。無水テトラヒドロフラン30ml中のアシルオキサゾリジノン(3)(7.56g、27.46ミリモル)の溶液を添加し、淡黄色の溶液を-78 で30分間攪拌した。ベンジル - プロモアセテートを添加し、得られる溶液を-25 で2時間攪拌した。その反応混合物を半飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止し、酢酸エチル(2x)により抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで濾過し、濃縮して無色の油を得た。次いでその油をシリカゲルでヘキサン中8%の酢酸エチルを用いてクロマトグラフィーにかけてアシルオキサゾリジノン(4)6.16g(53%)を白色固体として得た。

20

分析、 $C_{25}H_{29}NO_5$ としての計算値 :

C , 70.90; H , 6.90; N , 3.31

実測値 : C , 70.47; H , 6.87; N , 3.45

また、アシルオキサゾリジノン(4)を、反応を高温(-78 ではなく-35 ~ -25)で行い、高価かつ困難なクロマトグラフィー分離を避ける)点で有利である別法により調製した。

30

アシルオキサゾリジノン(3)(85kg、308モル)を無水テトラヒドロフラン(201kg)に溶解し、-30 に冷却した。メチル - t - ブチルエーテル/ヘキサン中のリチウムジイソプロピルアミン(340モル)を、-35 ~ -25 の温度を保ちながら添加した。次いでベンジルプロモアセテート(85kg、371モル)を、-35 ~ -25 の反応温度を保ちながら添加した。水(60kg)及びメチル - t - ブチルエーテル(93kg)を添加し、その混合物を18 に温めた。層を分離し、有機層を水(40L)及び塩化ナトリウム(7kg)の溶液で抽出した。層を分離し、有機層を蒸留により200リットルに濃縮した。イソプロピルアルコール(200L)を添加し、その溶液を再度蒸留により200リットルに濃縮した。イソプロピルアルコール(425L)及び水(160L)を添加し、その混合物を50 に加熱した。その溶液を18 に冷却した。生成物を濾過により回収し、イソプロピルアルコール/水で洗浄し、減圧で乾燥させてアシルオキサゾリジノン(4)58.7kg(収率49%)を固体として得た。

40

工程 4

テトラヒドロフラン600ml中のアシルオキサゾリジノン(4)(24.3g、57.38ミリモル)の予め冷却した(0)溶液に、0.2Mの水酸化リチウム溶液320ml中の30%の過酸化水素(23.7ml)の溶液を滴下ポートにより20分間で添加した。その反応混合物を0 で4時間攪拌した。次いで水320ml中のメタ重亜硫酸ナトリウム(62.2g、0.33モル)の溶液を徐々に添加して反応を停止した。その混合物を0 で20分間攪拌した。過剰のテトラヒドロフランをロータバップ(rotavap)で除去した。水性残渣を酢酸エチル(3 x 350ml)で抽出した。合わ

50

せた有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで濾過した。濃縮後の油状残渣をシリカゲルでヘキサン中40%の酢酸エチルによりクロマトグラフィーにかけて酸(5)13.34g(88%)を透明な油として得た。次いでそのカラムをヘキサン中50%の酢酸エチルで分離してオキサゾリジノンキラル補助物質を得た。

酸(5)の¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 9.80(br s, 1H), 7.36(m, 5H), 5.14(狭いAB_q, 2H, J_{AB}=11.4Hz), 2.80(m, 1H), 2.63(ABX, 2H, J_{AB}=16.75Hz, J_{AX}=9.13Hz, J_{BX}=5.16Hz, U_{AB}=73.20Hz), 1.66(m, 2H), 1.33(m, 1H), 0.93(d, 3H, J=7.32Hz), 0.91(d, 3H, J=6.45Hz)。

別法において、反応液を油状残渣に濃縮した後、オキサゾリジノンキラル補助物質を沈殿させるためにヘキサンまたはヘプタンを添加し得る。次いで濾過してキラル補助物質を80%の回収率で得る。次いで、酸(5)を含むヘキサンまたはヘプタン濾液をエタノール水溶液または温水で抽出して、残っているキラル補助物質を除去する。この別法は酸(5)からのキラル補助物質のコストのかかる困難なクロマトグラフィー分離を避ける。

工程 5

アルゴン雰囲気下の0の無水テトラヒドロフラン460ml中の酸(5)(13.34g、50.47ミリモル)の溶液に、ボランジメチルスルフィド錯体(10M、11.2ml、112.0ミリモル)を徐々に添加した。その反応混合物を0で30分間、次いで室温で4時間攪拌した。その反応を0に冷却し、メタノール250mlを徐々に添加した。その混合物を0で30分間攪拌し、過剰の溶媒を減圧で除去した。得られる油をシリカゲルでヘキサン中15%の酢酸エチルによりクロマトグラフィーにかけてアルコール(6)10.59g(84%)を無色の油として得た。

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 7.37(m, 5H), 5.14(s, 2H), 3.57(ABX, 2H, J_{AB}=10.99Hz, J_{AX}=4.34Hz, J_{BX}=6.85Hz, U_{AB}=51.71Hz), 2.42(ABX, 2H, J_{AB}=15.26Hz, J_{AX}=7.60Hz, J_{BX}=5.56Hz, U_{AB}=18.81Hz), 2.15(m, 1H), 1.87(br s, 1H), 1.63(m, 1H), 0.93(m, 2H), 0.88(d, 3H, J=6.15Hz), 0.87(d, 3H, J=6.45Hz)

工程 6

0の無水ピリジン50ml中のアルコール(6)(10.22g、40.82ミリモル)の溶液に、塩化トシル(8.60g、45.11ミリモル)を添加した。その反応混合物を0で15分間攪拌し、次いで冷蔵庫中で4で一夜放置した。その反応混合物を酢酸エチル160ml及び水100mlで希釈した。その混合物を氷-水浴中で0に冷却し、次いで濃塩酸を徐々に添加して過剰のピリジンを中和した(pH2まで)。有機層を回収し、水層を酢酸エチル(3 x 100ml)で抽出した。合わせた有機物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで濾過した。濃縮後に得られる淡黄色の油をシリカゲルでヘキサン中10%の酢酸エチルによりクロマトグラフィーにかけてトシレート(7)14.44g(87%)を無色の油として得た。

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 7.77(d, 2H, J=8.27Hz), 7.34(m, 7H), 5.07(s, 2H), 4.00(ABX, 2H, J_{AB}=9.77Hz, J_{AX}=4.07Hz, J_{BX}=5.69Hz, U_{AB}=27.58Hz), 2.44(s, 1H), 2.44-2.20(m, 3H), 1.46(m, 1H), 1.28-1.02(m, 2H), 0.81(d, 6H, J=6.58Hz)

また、トシレート(7)を別法において酸(5)から調製した。この方法は上記の先の操作よりも有利であった。何となれば、それは上記の反応において副生物として生成されるイソブチル-ラク톤の量を最小にしたからである。

メチル-t-ブチルエーテル(198kg)中の酸(5)(22.3kg、84.4モル)の溶液を-6に冷却した。ボラン-メチルスルフィド錯体(15.6kg、177モル)を、5以下の反応温度を保ちながら添加した。次いでその混合物を20に温め、2時間攪拌した。その混合物を0に冷却し、メタノール(24L)を、反応温度を5以下に保ちながら添加した。水(132L)を15以下の温度で添加した。相を分離し、水相をメチル-t-ブチルエーテル(27kg)で抽出した。有機物を合わせ、水(72L)で抽出した。その溶液を蒸留により油に濃縮し、酢酸エチル(23kg)を添加した。その溶液を再度蒸留により油に濃縮してアルコール(6)を得た。ピリジン(53kg)を添加した。その溶液を1に冷却し、-5~5の反応温度を保ちながらパラ-トルエンスルホニルクロリド(23kg、121モル)を添加した。その混合物を2で8時間攪拌し、次いで20に温めた。23以下の反応温度を保ちながら水(12L)を添加した。その混合物を1に冷却し、塩酸水溶液(水63L中濃塩酸52kg)を添加した。メチル-

t - ブチルエーテル(296kg)を添加し、その混合物を18 に温めた。相を分離し、水相をメチル - t - ブチルエーテル(74kg)で抽出した。有機相を合わせ、塩酸水溶液(水20リットル中0.6kgの濃塩酸)、重炭酸ナトリウム水溶液(水50リットル中の2.7kgの重炭酸ナトリウム)、及び水(30L)で抽出した。有機溶液を蒸留により油に濃縮した。メチル - t - ブチルエーテル(19kg)を添加し、その混合物を再度油に濃縮した。得られる生成物をメチル - t - ブチルエーテル(37.9kg)に溶解し、溶液として貯蔵した。トシレート(7)の重量はメチル - t - ブチルエーテル溶液30.1kg中に含まれていた(収率88%)。

工程 7

無水ジメチルスルホキシド180ml中のトシレート(7)(14.44g、35.70ミリモル)及びアジ化ナトリウム(5.50g、84.59ミリモル)の混合物を65 で一夜加熱した。その反応混合物を室温に冷却し、水900mlを添加した。その混合物を合計2Lのヘキサンで抽出した(4x)。合わせた有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで濾過した。濾液を濃縮し、次いで得られる油をシリカゲルでヘキサン中8%の酢酸エチルによりクロマトグラフィーにかけてアジド(8)8.55g(87%)を無色の油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 7.37(m, 5H), 5.14(s, 2H), 3.33(ABX, 2H, $J_{AB}=12.27\text{Hz}$, $J_{AX}=4.95\text{Hz}$, $J_{BX}=6.10\text{Hz}$, $J_{AB}=22.87\text{Hz}$), 2.39(m, 2H), 2.19(m, 1H), 1.62(m, 1H), 1.20(m, 2H), 0.88(d, 6H, $J=6.44\text{Hz}$)

工程 8

テトラヒドロフラン500ml中のアジド(8)(8.55g、31.05ミリモル)の溶液に、1Nの塩酸水溶液62ml及び10%のパラジウム/カーボン触媒1gを添加した。その混合物をパール装置で室温で一夜振とうした。触媒をセライトのパッドによる濾過により除去した。濾液を濃縮し、1Nの塩酸水溶液50mlを添加した。水溶液をエーテル(3 x 50ml)で洗浄した。水層を回収し、次いでダウエックス(Dowex)50Wx8(H^+ 形態)カラムでクロマトグラフィーにかけ、0.5Nの水酸化アンモニウム溶液で溶離した。アミノ酸(ニンヒドリン陽性)に含む画分を回収し、次いで凍結乾燥してアミノ酸(9)3.2g(65%)を白色の固体として得た。融点175~176 ; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}=10.520$ (1.06, H_2O)。

実施例 2

(S)-(+)-4 - アミノ - 3 - (2 - メチルプロピル)ブタン酸

この化合物を、アミノ酸(9)が中間体アジド(8a)を使用する2工程方法によりアジド(8)から調製され、続いてこれが還元される(工程8として表示される1工程還元方法が上記されている)こと以外は、実施例1と同じ方法で調製した。実施例2の合成操作をチャート1aに示す。

工程 1 : 中間体アジド(8a)の調製

エタノール(100ml)及び水(20ml)中のアジド(8)(10.7g、0.040ml)を50%の水酸化ナトリウム水溶液(9.8g)で処理した。その混合物を30 で45分間攪拌した。エタノールを、液体30gが残るまで減圧で除去し、水(100ml)を添加し、その混合をメチル - t - ブチルエーテル(4 x 100ml)で抽出した。メチル - t - ブチルエーテル抽出物を1Mの水酸化ナトリウムで抽出し、水相を合わせ、濃塩酸でpH1.6に酸性にした。次いでその水性混合物をメチル - t - ブチルエーテル(2 x 100ml)で抽出し、有機抽出物を合わせ、減圧下で濃縮した。得られる油をヘプタン(50ml)に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(2 x 40ml)で抽出した。水性抽出物をヘプタン(50ml)で抽出し、合わせ、濃塩酸でpH1.6に酸性にした。水性混合物をヘプタン(2 x 50ml)で抽出した。ヘプタン抽出物を水(40ml)で抽出し、合わせ、減圧で濃縮して中間体アジド(8a)5.4g(75%)を油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 10.8(br s, 1H), 3.36(m, 2H), 2.38(m, 2H), 2.18(m, 1H), 1.64(m, 1H), 1.25(m, 2H), 0.91(d, 6H, $J=6.56\text{Hz}$)

工程 2 : 中間体アジド(8a)からのアミノ酸(9)の合成

中間体アジド(8a)(12.7g、68.6モル)をメチル - t - ブチルエーテル(80kg)に溶解した。その混合物を、中間体アジド(8a)が消費されるまで、5%のパラジウム/カーボン(50%の水で湿らされたもの2.0kg)の存在下で水素49~55psiで接触水素化にかけた。その混合物を濾過し、固体をメチル - t - ブチルエーテル(30kg)で洗浄した。固体を熱イソプロパ

10

20

30

40

50

ノール(75kg)及び水(60kg)の溶液に溶解し、その溶液を濾過した。イソプロパノール水溶液を-3 に冷却し、生成物を濾過し、冷イソプロパノール(16kg)で洗浄した。その固体を減圧で乾燥させてアミノ酸(9)6.4kg(59%)を得た。

この還元を種々の溶媒中に行い得る。成功した還元は、ヘプタン、エタノール/水、イソプロパノール、イソプロパノール/水、メタノール/水、及びテトラヒドロフラン/水並びにメチル-t-ブチルエーテル中で行われた。

実施例 3

(S)-(+)-4-アミノ-3-(2-メチルプロピル)ブタン酸

以下の“工程”はチャートIIを参照する。全ての反応を窒素の雰囲気下で行った。

工程 1

無水クロロホルム100ml中の4-メチル吉草酸(50.0g、0.43モル)の溶液に、塩化チオニル(60ml、0.82モル)を添加した。反応混合物を2時間還流し、次いで室温に冷却した。過剰のクロロホルム及び塩化チオニルを蒸留により除去した。次いで残渣の油を分別蒸留して酸クロリド(102)45.3g(78%)を得た。沸点143~144。

また、酸クロリド(102)を、廃棄及び作業者被爆の難点を有するクロロホルムの使用を排除する別法により調製した。また、その別法は4-メチル無水吉草酸を最小にした。

塩化チオニル(98.5kg、828モル)及びN,N-ジメチルホルムアミド(2kg、27モル)の溶液に、25~30 の反応温度を保ちながら4-メチル吉草酸(74kg、637モル)を添加した。ヘキサン(30L)を添加し、その溶液を30~35 で1時間15分保った。次いでその溶液を1時間10分にわたって70~75 に加熱した。その溶液を、95 の溶液温度に達するまで大気蒸留にかけた。冷却後、ヘキサン(30L)を添加し、その溶液を、97 の溶液温度に達するまで大気蒸留にかけた。残留油の蒸留は酸クロリド(102)79kg(92%)を生じた。沸点約77、60~65mmHg。

工程 2

アルゴン雰囲気下で-78 の無水テトラヒドロフラン70ml中の(4R,5S)-(+)-4-メチル-5-フェニル-2-オキサゾリジノン(5.27g、29.74ミリモル)の溶液に、ヘキサン中のn-ブチルリチウムの1.6Mの溶液(19ml、30.40ミリモル)を徐々に添加した。その混合物を-78 で15分間攪拌し、次いで酸クロリド(4.5g、33.43ミリモル)を添加して反応を停止した。その反応液を-78 で10分間、次いで0 で30分間攪拌した。重炭酸ナトリウムの飽和溶液(50ml)を添加し、その混合物を0 で30分間攪拌した。有機層を回収し、水層を酢酸エチル(3x)で抽出した。有機抽出物を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。次いでそれを濾過し、濃縮して無色の油を得た。次いで油をシリカゲルでヘキサン中8%の酢酸エチルを用いてクロマトグラフィーにかけてアシルオキサゾリジノン(103)7.56g(82%)を白色の固体として得た。

分析、 $C_{16}H_{21}NO_3$ として計算値：

C, 69.79; H, 7.69; N, 5.09

実測値：C, 69.56; H, 7.63; N, 5.06

また、アシルオキサゾリジノン(103)を-78 (これは製造スケールで達成するのに困難であり、また高価である)ではなく-5~0 で行う別法により調製した。また、その別法は、クロマトグラフィーにかける必要がある油ではなく、反応混合物から結晶固体を生じた。

-5 の無水テトラヒドロフラン(270g)中の4-メチル-5-フェニル-2-オキサゾリジノン(64g、0.36モル)の溶液に、ヘキサン中のn-ブチルリチウムの15%溶液(160g、0.37モル)を-5~0 の温度範囲で添加した。酸クロリド(102)(48.6g、0.36モル)を-10~0 で添加した。その反応を水(90ml)及び重炭酸ナトリウム(4g)の溶液で停止した。酢酸エチル(200g)を添加し、層を分離した。有機層を水(2 x 50ml)で抽出し、水相を酢酸エチル(100g)で逆抽出した。有機抽出物を合わせ、溶媒約150mlを蒸留により除去した。大気蒸留を続け、95 の蒸気温度に達するまでヘプタン(2 x 200g)を添加した。その溶液を5 に冷却した。生成物を濾過により回収し、冷ヘプタンで洗浄し、乾燥させてアシルオキサゾリジノン(103)79g(80%)を得た。

10

20

30

40

50

工程 3

窒素雰囲気下の 0 の無水テトラヒドロフラン(10ml)中のジイソプロピルアミン(7.6g、0.075モル)の溶液に、ヘキサン中の n - ブチルリチウムの1.6Mの溶液(47ml、0.075モル)を -5 ~ 0 の温度に保ちながら添加した。得られる溶液を -55 ~ -45 のテトラヒドロフラン(160ml)中のアシルオキサゾリジノン(103)(18.6g、0.068モル)の溶液に添加した。その溶液を -55 ~ -45 で30分間攪拌した。次いでその溶液をテトラヒドロフラン中の t - ブチルプロモアセテート(14.6g、0.075モル)の溶液に添加した。その溶液を -65 に冷却し、2時間の期間にわたって10 に温めた。その反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液の添加により反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、溶媒を減圧で除去した。残渣をヘプタンで再結晶し、濾過し、減圧で乾燥させてアシルオキサゾリジノン(104)18g(68%)を得た。

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 7.4-7.2(m, 5H), 5.65(d, 1H, J=7.09Hz), 4.74(m, 1H), 4.26(m, 1H), 2.69(m, 1H), 2.44(m, 1H), 1.65-1.45(m, 2H), 1.39(s, 9H), 0.93(m, 6H), 0.89(d, 3H, J=7.87Hz)

また、試薬の添加の順序を逆にし得る。t - ブチルプロモアセテートは、ジイソプロピルアミン、n - ブチルリチウム及びアシルオキサゾリジノン(103)を含む溶液に添加し得る。また、最終生成物の単離は、蒸留を行い、存在する溶媒(ヘキサン及びテトラヒドロフラン)をイソプロピルアルコールで置換することにより行い得る。次いでアシルオキサゾリジノン(104)がイソプロピルアルコール溶液から結晶化する。下記の実験方法が、この別法を説明する。

窒素雰囲気下の 0 の無水テトラヒドロフラン(30ml)中のジイソプロピルアミン(23.1g、0.229モル)の溶液に、ヘキサン中の n - ブチルリチウムの2.5Mの溶液(92ml、0.229モル)を -5 ~ 0 の温度に保ちながら添加した。得られる溶液を -45 ~ -40 のテトラヒドロフラン(400ml)中のアシルオキサゾリジノン(103)(60.6g、0.218モル)の溶液に添加した。その溶液を -45 ~ -40 で30分間攪拌した。次いで t - ブチルプロモアセテート(44.6g、0.229モル)を -45 ~ -40 でその反応溶液に添加した。その溶液を 2 ~ 3 時間にわたって10 に温めた。その反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液の添加により反応停止した。有機層を水層から分離した。溶媒を減圧で除去し、イソプロピルアルコールで置換した。生成物がイソプロピルアルコールで結晶化し、これを濾過し、減圧で乾燥させてアシルオキサゾリジノン(104)53.8g(63%)を得た。

工程 4

テトラヒドロフラン(266g)中のアシルオキサゾリジノン(104)(60.0g、0.15モル)の予め冷却した(5)溶液に、30%の過酸化水素(71g)、水酸化リチウム一水和物9.4g(0.22モル)及び水(120ml)の溶液を 5 の反応温度を保つように35分の期間にわたって添加した。その混合物を 3 ~ 5 で2.5時間攪拌した。その反応を 29 以下の温度で亜硫酸ナトリウム(50g)、重亜硫酸ナトリウム(27g)、及び水(310ml)の溶液の添加により停止した。ヘプタン(100ml)及びメチル - t - ブチルエーテル(100ml)を添加し、層を分離した。水層をメチル - t - ブチルエーテル(100ml)で抽出し、有機層を合わせた。その溶媒を蒸留によりヘプタンと交換し、得られるヘプタン溶液(400ml)を 5 に冷却した。得られる固体を濾過し、濾液を温水(2 x 150ml、1 x 200ml、1 x 300ml)で抽出した。その溶液を蒸発により濃縮して酸(105)34.5g(97%)を油として得た。

¹H NMR(200MHz, CDCl₃): 11.5(br s, 1H), 2.85(m, 1H), 2.67-2.29(m, 2H), 1.60(m, 1H), 1.44(s, 9H), 1.32(m, 2H), 0.92(m, 6H)

工程 5

酸(105)(72.4g、0.314モル)をテトラヒドロフラン(360ml)に溶解し、0 に冷却した。テトラヒドロフラン中のボランジメチルスルフィド錯体の2.0Mの溶液(178ml、0.356モル)を 0 で添加した。その溶液を 40 に温め、次いで 25 に冷却した。2時間45分後、その反応をメタノール(300ml)の添加により停止し、溶媒を減圧で除去した。追加のメタノール(300ml)を添加し、その溶液を減圧で濃縮してアルコール(106)66g(97%)を油として得た。

10

20

30

40

50

^1H NMR(500MHz, CDCl_3): 3.62(m, 1H), 3.45(m, 1H), 2.44(br s, 1H), 2.36-2.21(m, 2H), 2.05(m, 1H), 1.64(m, 1H), 1.45(s, 9H), 1.24-1.04(m, 2H), 0.91(m, 6H)

工程 6

アルコール(107)(51.9g、0.24モル)をピリジン(130ml)に溶解し、5 に冷却した。p - トルエンスルホニルクロリド(57.2g、0.30モル)を添加し、その混合物を22 で21時間攪拌した。その反応を300 以下で水(95ml)及び塩酸水溶媒(300ml)の添加により停止した。メチル - t - ブチルエーテル(350ml)を添加し、層を分離した。水層をメチル - t - ブチルエーテル(350ml)で抽出した。有機層を合わせ、1%の塩酸水溶液(2 x 100ml)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(1 x 150ml)、そして水(1 x 100ml)で洗浄した。有機溶液を脱色炭で処理し、濾過し、蒸発させてトシレート(107)77g(86%)を油として得た。

10

^1H NMR(200MHz, CDCl_3): 7.78(d, 2H, J=8.25Hz), 7.34(d, 2H, J=8.25Hz), 3.96(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.32-2.12(m, 3H), 1.6-1.4(m, 1H), 1.40(s, 9H), 1.2-1.1(m, 2H), 0.83(m, 6H)

工程 7

トシレート(107)(65g、0.175モル)をジメチルスルホキシド(40ml)に溶解した。追加のジメチルスルホキシド(10ml)と一緒にそのジメチルスルホキシド溶液を63 のジメチルスルホキシド(450g)中のアジ化ナトリウム(11g、0.26モル)の溶液に添加した。次いでその混合物を65 で6時間攪拌した。水(140ml)及びヘプタン(250ml)をその反応に添加し、層を分離した。水層をヘプタン(250ml)で抽出し、有機層を合わせた。溶媒を減圧で除去してアジド(108)42g(95%)を油として得た。

20

^1H NMR(200MHz, CDCl_3): 3.32(m, 2H), 2.22(m, 2H), 2.15(m, 1H), 1.63(m, 1H), 1.46(s, 9H), 1.19(m, 2H), 0.89(m, 6H)

工程 8

アジド(108)(36.3g、0.15モル)を88%のギ酸水溶液(365ml)に入れた。その混合物を30 で4.5時間攪拌した。脱色炭を添加し、その混合物を濾過し、減圧で濃縮して油を得た。ヘプタン(250ml)を添加し、その混合物を減圧蒸留して油を得た。水(125ml)及びヘプタン(250ml)を添加し、激しく混合した。層を分離し、水層をヘプタン(250ml)で添加した。ヘプタン層を合わせ、減圧で濃縮して中間体アジド(108a)24.6g(88%)を油として得た。また、加水分解を行うために、ギ酸水溶液ではなく塩酸水溶液を使用し得る。

工程 9

30

中間体アジド(108a)(12.7g、68.6モル)をメチル - t - ブチルエーテル(80kg)に溶解した。その混合物を、中間体アジド(108a)が消費されるまで5%のパラジウム/カーボン(50%の水で湿ったもの2.0kg)の存在下で49-55psiの水素で接触水素化にかけた。その混合物を濾過し、固体をメチル - t - ブチルエーテル(30kg)で洗浄した。固体を熱イソプロパノール(75kg)及び水(60kg)の溶液に溶解し、その溶液を濾過した。イソプロパノール水溶液を-3 に冷却し、生成物を濾過し、冷イソプロパノール(16kg)で洗浄した。固体を減圧で乾燥させてアミノ酸(109)6.4kg(59%)を得た。

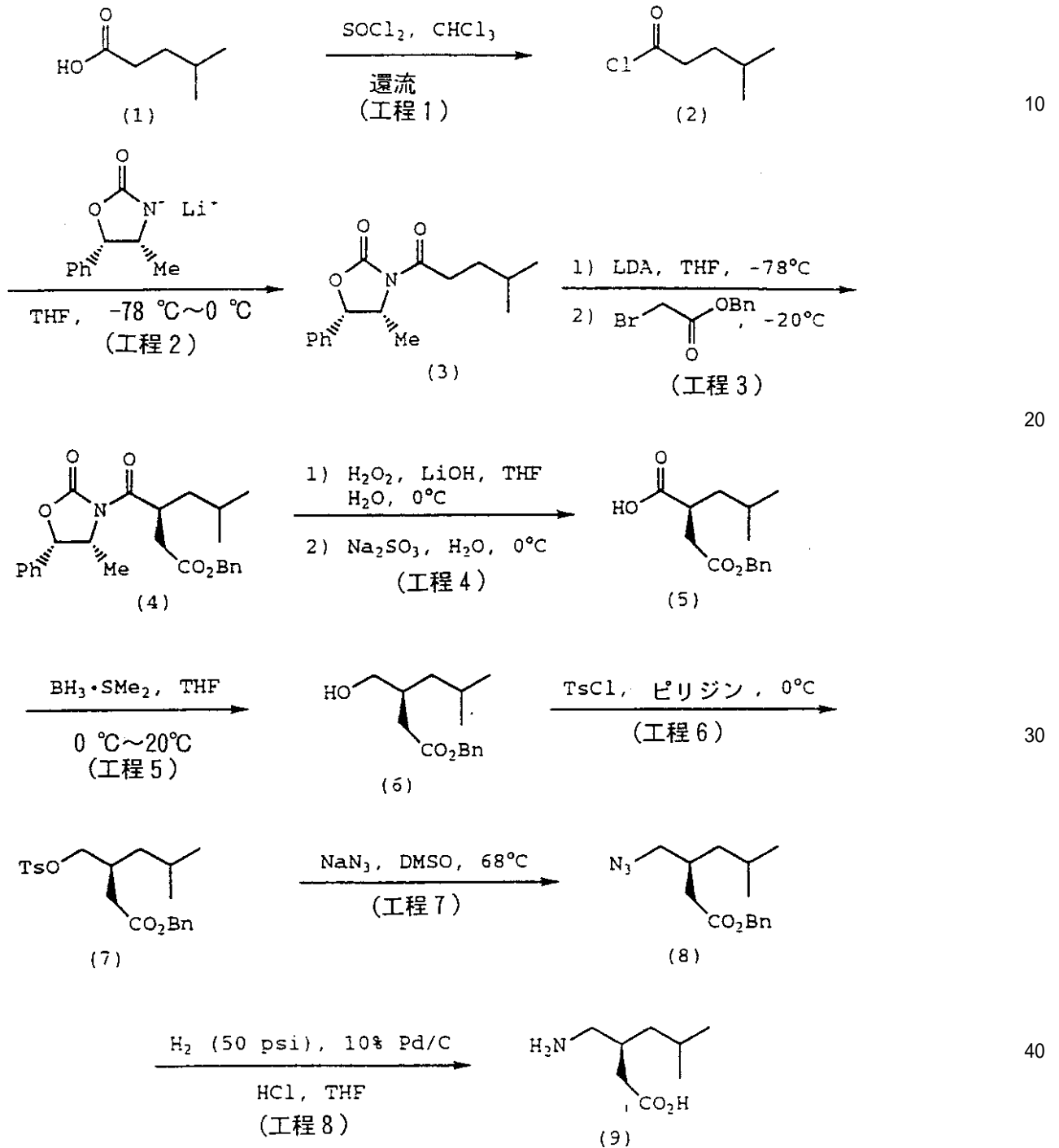
この還元は種々の溶媒中で行い得る。成功した還元は、ヘプタン、エタノール/水、イソプロパノール、イソプロパノール/水、メタノール/水、及びテトラヒドロフラン/水並びにメチル - t - ブチルエーテル中で行われた。

40

本発明が例示様式で記載され、そして使用された技術は限定の用語ではなく説明の用語の性質であることが意図されていることが理解されるべきである。

明らかに、本発明の多くの改良及び変化が上記の教示に鑑みて可能である。それ故、請求の範囲内において、参考数字は単に便宜上のものであり、限定のためではなく、本発明が明記された以外に実施し得ることが理解されるべきである。

チャート I



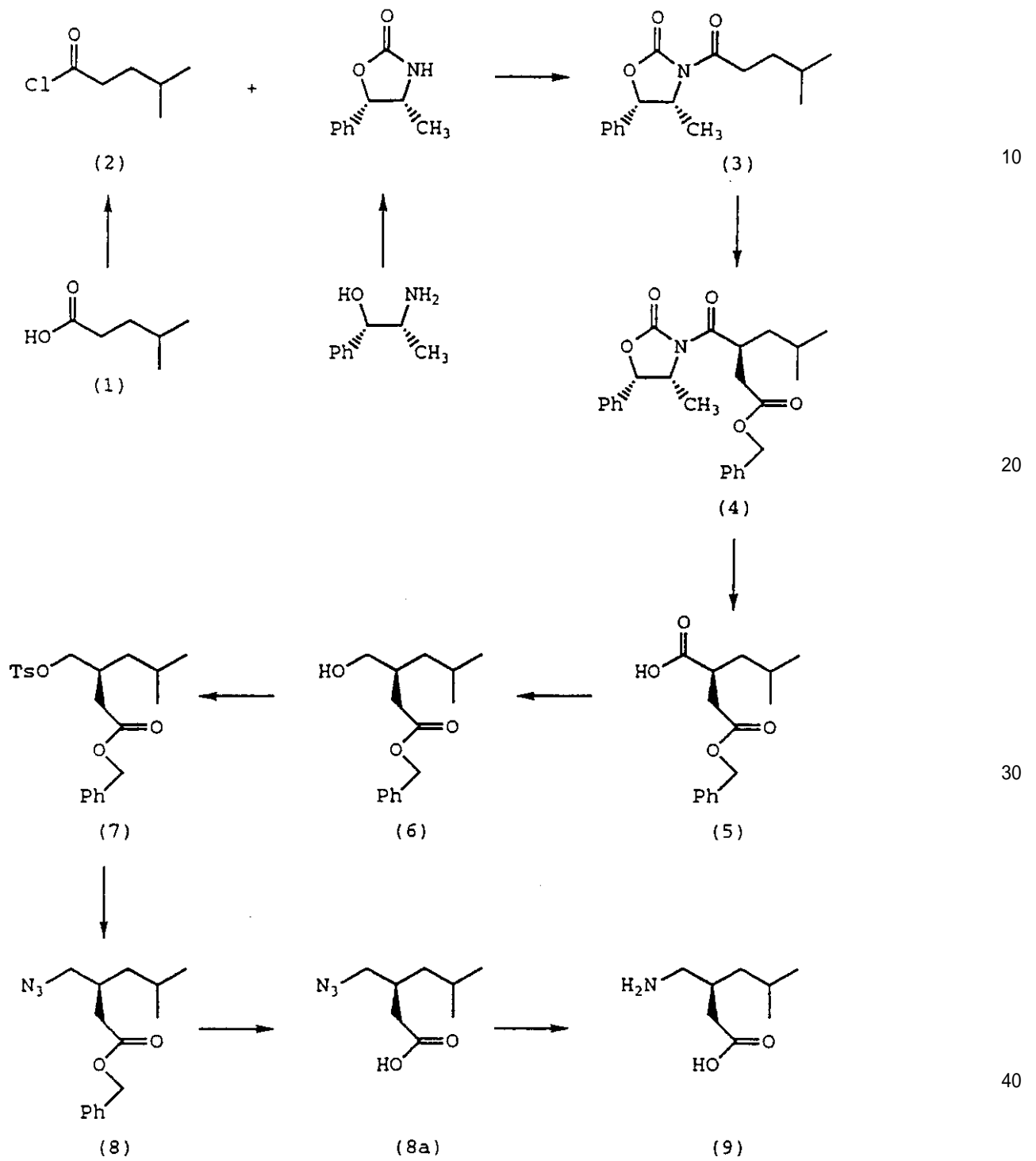
10

20

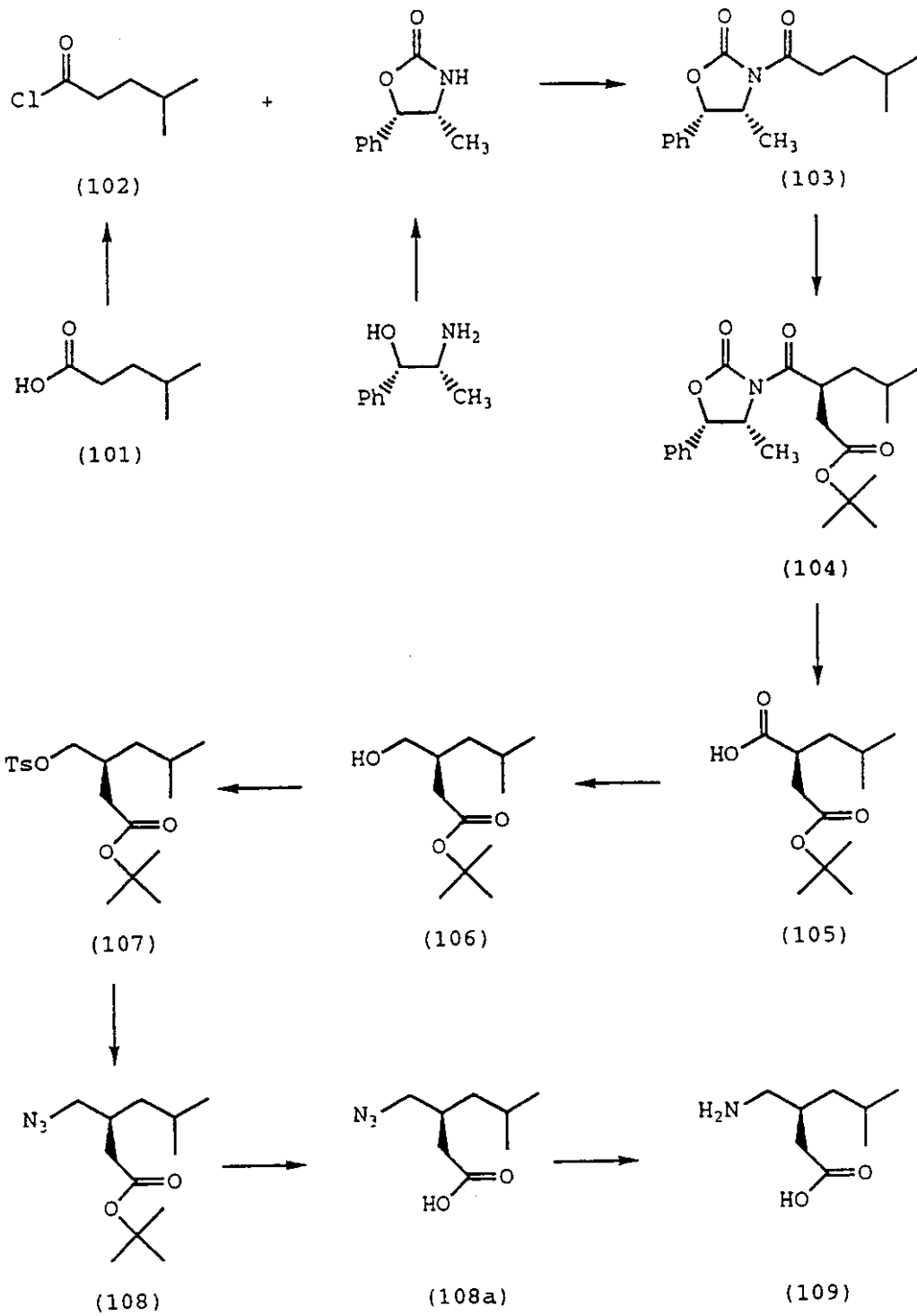
30

40

チャート Ia



チャートII



10

20

30

40

フロントページの続き

- (74)代理人 100091638
弁理士 江尻 ひろ子
- (72)発明者 シルヴァーマン リチャード ビー
アメリカ合衆国 イリノイ州 60053 モートン グローヴ ベックウィズ ロード 781
7
- (72)発明者 アンドルスキエウィク リスザード
ポーランド ソポト 81 881 ウリッサ コルベルガ 14シー エム27
- (72)発明者 ユーエン ポー ワイ
アメリカ合衆国 ミシガン州 48108 アン アーバー メイプル クリーク サークル 2
178
- (72)発明者 ソビエレイ デニス マーティン
アメリカ合衆国 ミシガン州 49424 ホーランド サウス ブリストル 2178
- (72)発明者 フランクリン ロイド チャールズ
アメリカ合衆国 ミシガン州 49419 ハミルトン ワンハンドレッドアンドサーティセヴン
ス アベニュー 4391
- (72)発明者 シュウィンンド マーク アレン
アメリカ合衆国 ミシガン州 49424 ホーランド ハンターズ クリーク 10443

合議体

審判長 西川 和子
審判官 原田 隆興
審判官 鈴木 紀子

- (56)参考文献 特公昭45-23324号公報(JP,B1)
特公昭45-38809号公報(JP,B1)
特開平3-93759号公報(JP,A)
Journal of Medicinal Chemistry, 1991, Vol.3
4, No.7
J.Chem.Soc.Perkin Trans. I, 1986, Vol.11, p
1865-18
The Journal of Biological Chemistry, Vol.26
5, No36
J.Org.Chem., 1981, Vol.46, p1032-1035
Synthesis, 1989, Vol.12, p953-955
Tetrahedron, 1990, Vol.46, No.7, p2511-2524
J.Org.Chem., 1990, Vol.55, p3088-3097
Journal of Medicinal Chemistry, 1965, Vol.8
, No.4

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C229/08
C07C227/12
A61P 25/00