

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4421141号  
(P4421141)

(45) 発行日 平成22年2月24日(2010.2.24)

(24) 登録日 平成21年12月11日(2009.12.11)

(51) Int.Cl.  
C07C 247/12 (2006.01)F1  
C07C 247/12

請求項の数 8 (全 27 頁)

(21) 出願番号	特願2001-172751 (P2001-172751)	(73) 特許権者	000195524 生化学工業株式会社 東京都千代田区丸の内一丁目6番1号
(22) 出願日	平成13年6月7日(2001.6.7)	(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(65) 公開番号	特開2002-80441 (P2002-80441A)	(74) 代理人	100075225 弁理士 篠田 文雄
(43) 公開日	平成14年3月19日(2002.3.19)	(72) 発明者	小林 信雄 東京都中央区日本橋浜町2丁目6番5号 富士レビオ株式会社内
審査請求日	平成17年12月21日(2005.12.21)	(72) 発明者	小路 恒雄 東京都中央区日本橋浜町2丁目6番5号 富士レビオ株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願2000-198090 (P2000-198090)		
(32) 優先日	平成12年6月30日(2000.6.30)		
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		

最終頁に続く

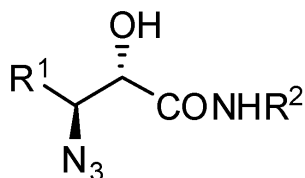
(54) 【発明の名称】 アジド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式

【化1】

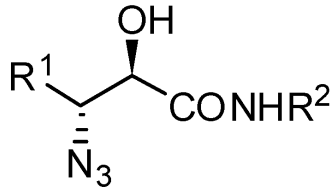


で表されるアジド誘導体(式中、R1は置換又は無置換の炭素数1~6の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基であり、アルキル基の置換基としては置換若しくは無置換の芳香族炭化水素基、置換若しくは無置換の複素環基、置換若しくは無置換のアルコキシ基、置換若しくは無置換のアルキルチオ基、置換若しくは無置換のアリールオキシ基、置換若しくは無置換のアリールチオ基である。R2は置換若しくは無置換の直鎖状、分岐鎖状若しくは環状のアルキル基、置換若しくは無置換の芳香族炭化水素基又は置換若しくは無置換の複素環基である。)

【請求項2】

一般式

【化2】



で表されるアジド誘導体（式中、R1は置換又は無置換の炭素数1～6の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基であり、アルキル基の置換基としては置換若しくは無置換の芳香族炭化水素基、置換若しくは無置換の複素環基、置換若しくは無置換のアルコシキ基、置換若しくは無置換のアルキルチオ基、置換若しくは無置換のアリールオキシ基、置換若しくは無置換のアリールチオ基である。R2は置換若しくは無置換の直鎖状、分岐鎖状若しくは環状のアルキル基、置換若しくは無置換の芳香族炭化水素基又は置換若しくは無置換の複素環基である。）。

10

【請求項3】

R1が無置換のアルキル基である請求項1又は2に記載のアジド誘導体。

【請求項4】

R1がn-ブチル基である請求項3に記載のアジド誘導体。

【請求項5】

R2が置換又は無置換の環状アルキル基である請求項1～4のいずれか1項に記載のアジド誘導体。

20

【請求項6】

R2が置換又は無置換のシクロヘキシル基である請求項5に記載のアジド誘導体。

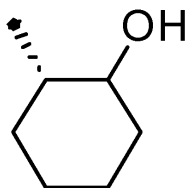
【請求項7】

R2のアルキル基への置換基が、水酸基である請求項5又は6に記載のアジド誘導体。

【請求項8】

R2が構造式

【化3】



30

で表される請求項7に記載のアジド誘導体。

【発明の詳細な説明】

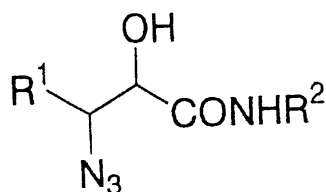
【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、一般式

【化7】

40



(I)

（式中、R1は置換又は無置換の炭素原子数1～6の直鎖状、分岐鎖状又は環状のアルキ

50

ル基であり、アルキル基の置換基は、置換若しくは無置換の芳香族炭化水素基、置換若しくは無置換の複素環基、置換若しくは無置換のアルコキシル基、置換若しくは無置換のアルキルチオ基、置換若しくは無置換のアリールオキシ基又は置換若しくは無置換のアリールチオ基である。R<sub>2</sub>は置換若しくは無置換の直鎖状、分枝鎖状若しくは環状のアルキル基、置換若しくは無置換の直鎖状、分枝鎖状若しくは環状のアルケニル基、置換若しくは無置換の芳香族炭化水素基又は置換若しくは無置換の複素環基である。)で表されるアジド誘導体に関する。前記一般式(1)で表されるアジド誘導体は、例えば、プロテアーゼ阻害活性を有する  $\alpha$ -ケトアミド誘導体の製造中間体として用いることができる。

【0002】

【従来の技術】

蛋白質分解酵素であるプロテアーゼは、高血圧、血栓、膵炎、癌、アルツハイマー、肺気腫、神経変性疾患、アレルギー性疾患、筋ジストロフィー、リウマチ、骨粗鬆症、歯周病など多くの疾患の発病、進展に与与することが知られ(蛋白質核酸酵素, 42, No 14, (1997)、実験医学, 17, No 15, (1999))、その阻害物質、すなわちプロテアーゼ阻害剤は医薬品のターゲットとして期待されている。

【0003】

これらのプロテアーゼの中でも、セリンプロテアーゼ(エラスターゼ、トリプターゼ、トリプシン、キモトリプシン、プロリルエンドペプチダーゼ)及びシステインプロテアーゼ(カルパイン、カテプシンB、カテプシンL)に対して阻害活性を有することが報告(特開平4-149166、特開平4-211648、特表平6-504547、WO9816512、J. Med. Chem., 39, 4089 (1996)、Exp. Opin. Ther. Patents., 8, 1707 (1998))されている  $\alpha$ -ケトアミド誘導体は、最近骨代謝に密接に与与することが報告されているカテプシンKに対しても阻害活性を示すことが十分期待される化合物である。

【0004】

この  $\alpha$ -ケトアミド構造を有するプロテアーゼ阻害剤の代表的な合成法としては、(A) J. Med. Chem., 36, 3472 (1993)が、更に光学活性体の合成法として(B) J. Med. Chem., 37, 2918 (1994)等が知られている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

前記(A)法は、目的化合物である  $\alpha$ -ケトアミド誘導体を光学活性体として得ることができず、また(B)法は、  
 1 出発原料となる光学活性アミノ酸が高価であること、  
 2 アミノ酸を出発原料としているためR<sub>1</sub>に限られた置換基しか導入できないこと、  
 3 反応中間体がジアステレオマー混合物であるため十分な精製が困難であること、などが問題点であり工業的な製造方法として採用するには満足できるものではなかった。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、従来の欠点を克服すべく鋭意検討した結果、R<sub>1</sub>の置換基がアミノ酸構造に限定されず、かつ、立体選択的に  $\alpha$ -ケトアミド誘導体を構築することができる製造原料(前記一般式(1)で表されるアジド誘導体)を見出し、本発明を完成した。

【0007】

以下、本発明を詳細に説明するにあたって、R<sub>1</sub>のアルキル基としては、炭素原子数1~6の直鎖状、分枝鎖状又は環状のアルキル基のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、1-メチルエチル基、シクロプロピル基、n-ブチル基、2-メチルプロピル基、1-メチルプロピル基、1,1-ジメチルエチル基、シクロブチル基、n-ペンチル基、3-メチルブチル基、シクロペンチル基、2,2-ジメチルプロピル基、1-メチルシクロブチル基、シクロブチルメチル基、n-ヘキシル基、4-メチルペンチル基、シクロヘキシル基、1-メチルシクロペンチル基、シクロペンチルメチル基、(1-メチルシクロブチル)メチル基等を挙げることでできる。

【0008】

10

20

30

40

50

ここで、R1のアルキル基への置換基として挙げられた置換又は無置換の芳香族炭化水素基は、単環式若しくは多環式であり、さらに環上に1個以上の種々の置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基をいい、例えば、フェニル基、4-メチルフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、2,3-ジメトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,5-ジメトキシフェニル基、2,3-メチレンジオキシフェニル基、3,4-メチレンジオキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、3,4-ジニトロフェニル基、4-クロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、3,4-ジブロモフェニル基、4-ヨドフェニル基、4-フルオロフェニル基、2,3-ジフルオロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、3-フェノキシフェニル基、4-フェノキシフェニル基、4-(1-ナフトキシ)フェニル基、4-アセトアミノフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等を挙げることができる。

10

## 【0009】

また、R1のアルキル基への置換基である、置換又は無置換の複素環基は、環構成原子として窒素原子、硫黄原子、酸素原子等の複素原子を少なくとも1以上含む5員環又は6員環の基であり、これらはベンゼン環と縮合していてもよく、例えば、2-ピリジル基、2-フリル基、2-チエニル基、2-インドリル基、2-キノリル基、3-イソキノリル基、2-ベンゾフラニル基、2-ベンゾチエニル基、2-イミダゾリル基、2-ベンズイミダゾリル基、2-チアゾリル基、2-オキサゾリル基、2-ピラゾリル基、2-ピリミジリル基、2-ピリミジニル基、2-ジオキサニル基、2-チアゾリジニル基、2-イミダゾリジニル基、2-オキサテトラヒドロフラン-3-イル基、2-ベンゾチアゾリル基、2-キナゾリン基、ヘキサヒドロ-2-アゼノピン-3-イル基、モルホリノ基、チアモルホリノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、ペルヒドロ-4-アゼピン-1-イル基、ペルヒドロ-4-アザアゼピン-1-イル基等を挙げることができる。この複素環上には1個以上の置換基を有していてもよく、置換基としては、例えば、アセチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、2-メチル-2-プロピルオキシカルボニル基、メチルスルホニル基、メトキシ基、ベンゾイル基等を挙げることができる。

20

## 【0010】

R1のアルキル基への置換基である、置換又は無置換のアルコシキ基は、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、n-ブトキシ基、2,2-ジメチルエチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、フェニルメチルオキシ基等を挙げることができる。

30

## 【0011】

R1のアルキル基への置換基である、置換又は無置換のアルキルチオ基は、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、1-メチルエチルチオ基、n-ブチルチオ基、2-メチルプロピルチオ基、1-メチルプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、2,2-ジメチルエチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、フェニルメチルチオ基等を挙げることができる。

## 【0012】

R1のアルキル基への置換基である、置換又は無置換のアリールオキシ基としては、例えばフェニルオキシ基、4-メチルフェニルオキシ基、4-フルオロフェニルオキシ基、4-クロロフェニルオキシ基、4-ニトロフェニルオキシ基、2-ナフチルオキシ基、3,4-ジメトキシフェニルオキシ基、3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ基、2-ピリジルオキシ基、2-フリルオキシ基、2-チエニルオキシ基、2-キノリルオキシ基、3-イソキノリルオキシ基、4-ニトロフェニルメチルオキシ基、2-ナフチルメチルオキシ基、3,4-ジメトキシフェニルオキシ基、3,4-メチレンジオキシフェニルメチルオキシ基等を挙げることができる。

40

## 【0013】

R1のアルキル基への置換基である、置換又は無置換のアリールチオ基としては、例えばフェニルチオ基、4-メチルフェニルチオ基、4-フルオロフェニルチオ基、4-クロロフェニルチオ基、4-ニトロフェニルチオ基、2-ナフチルチオ基、3,4-ジメトキシ

50

フェニルチオ基、3,4-メチレンジオキシフェニルチオ基、2-ピリジルチオ基、2-フリルチオ基、2-チエニルチオ基、2-キノリルチオ基、3-イソキノリルチオ基、フェニルメチルチオ基、4-フルオロフェニルメチルチオ基、4-クロロフェニルメチルチオ基、4-ニトロフェニルメチルチオ基、2-ナフチルメチルチオ基、3,4-ジメトキシフェニルメチルチオ基、3,4-メチレンジオキシフェニルメチルチオ基等を挙げることができる。

【0014】

R2のアルキル基は、炭素原子数1~12の直鎖状、分枝鎖状又は環状のアルキル基のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、1-メチルエチル基、シクロプロピル基、n-ブチル基、2-メチルプロピル基、1-メチルプロピル基、1,1-ジメチルエチル基、シクロブチル基、n-ペンチル基、3-メチルブチル基、シクロペンチル基、2,2-ジメチルプロピル基、1-メチルシクロブチル基、シクロブチルメチル基、n-ヘキシル基、4-メチルペンチル基、シクロヘキシル基、1-メチルシクロペンチル基、シクロペンチルメチル基、(1-メチルシクロブチル)メチル基、n-ヘプチル基、5-メチルヘキシル基、4,4-ジメチルペンチル基、シクロヘプチル基、シクロヘキシルメチル基、(1-メチルシクロペンチル)メチル基、n-オクチル基、6-メチルヘプチル基、5,5-ジメチルヘキシル基、(1-メチルシクロヘキシル)メチル基、n-ノニル基、7-メチルオクチル基、6,6-ジメチルヘプチル基、n-デシル基、8-メチルノニル基、7,7-ジメチルオクチル基、n-インデカシル基、9-メチルデシル基、8,8-ジメチルノニル基、n-ドデカシル基、10-メチルウンデカシル基、9,9-ジメチルデカシル基等を挙げることができる。

【0015】

また、R2の置換又は無置換のアルケニル基は、炭素原子数2~6の直鎖状、分枝鎖状又は環状のアルケニル基のいずれでもよく、例えば、1-メチル-1-プロペニル基、1-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、エテニル基、1-メチルエテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、2-ペンテニル基、1-ペンテニル基、1,3-ブタンジエニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、1,3-ペンタジエニル基、1,3-ヘキサジエニル基等を挙げることができる。このアルケニル基の置換基としては、前記R1のアルキル基への置換基と同一の基を挙げることができる。

【0016】

R2の置換又は無置換の芳香族炭化水素基は、前記R1で例示した芳香族炭化水素基と同一の基を挙げることができる。

【0017】

R2の置換又は無置換の複素環基は、前記R1で例示した複素環基と同一の基を挙げることができる。

【0018】

ここで、R2のアルキル基への置換基としては、例えば、水酸基、オキソ基、ハロゲン原子、置換又は無置換の炭素原子数2~6の直鎖状、分枝鎖状又は環状のアルケニル基、置換又は無置換の芳香族炭化水素基、置換又は無置換の複素環基、ニトロ基、置換又は無置換のアミノ基、置換又は無置換のスルホニル基、置換又は無置換のアルコキシル基、置換又は無置換のアルキルチオ基、置換又は無置換のアリールオキシ基、置換又は無置換のアリールチオ基、アシル基、置換又は無置換のアルコキシカルボニル基、置換カルバモイル基、置換スルホンアミド基、置換アミド基、メルカプト基、シアノ基等を挙げることができる。

【0019】

R2のアルキル基への置換基として挙げられたアルケニル基は、前記したアルケニル基と同一の基を挙げることができる。

【0020】

また、R2のアルキル基への置換基である、置換又は無置換の芳香族炭化水素基は、前記

R1で例示した芳香族炭化水素基と同一の基を挙げることができる。

【0021】

R2のアルキル基への置換基である、置換又は無置換の複素環基は、前記R1で例示した複素環基と同一の基を挙げることができる。

【0022】

R2のアルキル基への置換基である、置換アミノ基は、種々の置換基により置換されている第二級アミノ基又は第三級アミノ基をいい、これらの置換基としては、前記した置換又は無置換のアルキル基、置換又は無置換のアルケニル基、置換又は無置換の芳香族炭化水素基、置換又は無置換の複素環基と同一の基を挙げることができる。

【0023】

R2のアルキル基への置換基である、置換スルホニル基としては、例えば、メチルスルホニル基、n-ブチルスルホニル基、2,2-ジメチルエチルスルホニル基、シクロヘキシルスルホニル基、フェニルスルホニル基、4-メチルフェニルスルホニル基、4-フルオロフェニルスルホニル基、4-クロロフェニルスルホニル基、4-ニトロフェニルスルホニル基、2-ナフチルスルホニル基、3,4-ジメトキシフェニルスルホニル基、3,4-メチレンジオキシフェニルスルホニル基、2-ピリジルスルホニル基、2-フリルスルホニル基、2-チエニルスルホニル基、2-キノリルスルホニル基、3-イソキノリルスルホニル基、フェニルメチルスルホニル基、4-フルオロフェニルメチルスルホニル基、4-クロロフェニルメチルスルホニル基、4-ニトロフェニルメチルスルホニル基、2-ナフチルメチルスルホニル基、3,4-ジメトキシフェニルメチルスルホニル基、3,4-メチレンジオキシフェニルメチルスルホニル基等を挙げることができる。

【0024】

R2のアルキル基への置換基である、アルコキシ基は、アルキル部分が前記の炭素原子数1~6のアルキル置換オキシ基であり、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、1-メチルエチルオキシ基、n-ブトキシ基、2-メチルプロピルオキシ基、1-メチルプロピルオキシ基、2-メチル-2-プロピルオキシ基、2,2-ジメチルエチルオキシ基、n-ペンチルオキシ基、3-メチルブチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基、4-メチルペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等を挙げることができる。このアルコキシ基の置換基としては、前記R1のアルキル基への置換基と同一の基を挙げることができる。

【0025】

R2のアルキル基への置換基である、アルキルチオ基は、アルキル部分が前記の炭素原子数1~6のアルキル置換チオ基であり、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、1-メチルエチルチオ基、n-ブチルチオ基、2-メチルプロピルチオ基、1-メチルプロピルチオ基、2-メチル-2-プロピルチオ基、2,2-ジメチルエチルチオ基、n-ペンチルチオ基、3-メチルブチルチオ基、n-ヘキシルチオ基、4-メチルペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基等を挙げることができる。さらに、このアルキルチオ基の置換基としては、前記R1のアルキル基への置換基と同一の基を挙げることができる。

【0026】

R2のアルキル基への置換基である、置換又は無置換のアリールオキシ基は、前記R1の置換基として例示したアリールオキシ基と同一の基を挙げることができる。

【0027】

R2のアルキル基への置換基である、置換又は無置換のアリールチオ基は、前記R1の置換基として例示したアリールチオ基と同一の基を挙げることができる。

【0028】

R2のアルキル基への置換基である、置換又は無置換のアルコキシカルボニル基は、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、2,2-ジメチルエチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、フェニルメチルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

10

20

30

40

50

## 【0029】

R2のアルキル基の置換基である、置換カルバモイル基は、カルバモイル結合基の窒素原子に種々の置換基が結合したR3-NHCO-で表される基をいい、ここで窒素原子に結合した置換基R3としては前記した置換又は無置換のアルキル基、置換又は無置換のアルケニル基、置換又は無置換の芳香族炭化水素基、置換又は無置換の複素環基、置換又は無置換のアミノ基等を挙げることができる、例えば、N-メチルカルバモイル基、N,N-ジメチルカルバモイル基、N-ブチルカルバモイル基、N,N-ジブチルカルバモイル基、N-(2,2-ジメチルエチル)カルバモイル基、N-シクロヘキシルカルバモイル基、N-フェニルカルバモイル基、N-(4-メチルフェニル)カルバモイル基、N-(4-フルオロフェニル)カルバモイル基、N-(4-クロロフェニル)カルバモイル基、N-(4-ニトロフェニル)カルバモイル基、N,N-ジフェニルカルバモイル基、N-ナフチルカルバモイル基、N-(3,4-ジメトキシフェニル)カルバモイル基、N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)カルバモイル基、N-メチル-N-フェニルカルバモイル基、N-メチル-N-ナフチルカルバモイル基、N-(2-ピリジル)カルバモイル基、N-(2-フリル)カルバモイル基、N-(2-チエニル)カルバモイル基、N-(2-キノリル)カルバモイル基、N-(3-イソキノリル)カルバモイル基、N-(フェニルメチル)カルバモイル基、N-(4-フルオロフェニルメチル)カルバモイル基、N-(4-クロロフェニルメチル)カルバモイル基、N-(4-ニトロフェニルメチル)カルバモイル基、N-(ナフチルメチル)カルバモイル基、N-(3,4-ジメトキシフェニルメチル)カルバモイル基、N-(3,4-メチレンジオキシフェニルメチル)カルバモイル基等を挙げることができる。

10

20

## 【0030】

R2のアルキル基への置換基である、置換スルホンアミド基は、スルホンアミド結合基の硫黄原子に種々の置換基が結合したR4-SO<sub>2</sub>NH-で表される基をいい、ここで硫黄原子に結合した置換基R4としては前記した置換又は無置換のアルキル基、置換又は無置換のアルケニル基、置換又は無置換の芳香族炭化水素基、置換又は無置換の複素環基、置換又は無置換のアミノ基等を挙げることができる。

## 【0031】

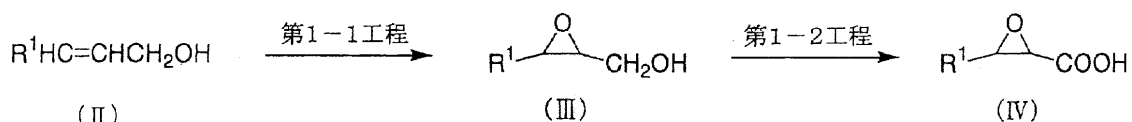
R2のアルキル基への置換基である、置換アミド基は、アミド結合基の炭素原子に種々の置換基が結合したR5-CO-NH-で表される基をいい、ここで炭素原子に結合した置換基R5としては、フェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基、前記した置換又は無置換のアルキル基、置換又は無置換のアルケニル基、置換又は無置換の芳香族炭化水素基、置換又は無置換の複素環基、置換又は無置換のアミノ基、置換又は無置換アルコキシ基等を挙げることができる。

30

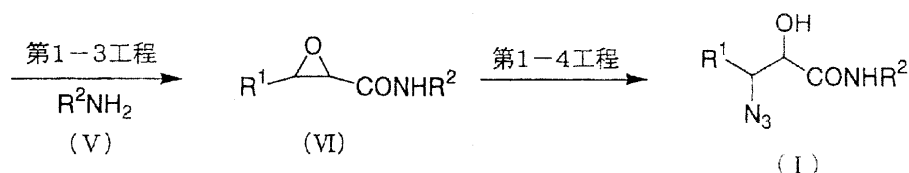
## 【0032】

前記一般式(1)で表されるアジド誘導体は、下式に従い立体選択的に製造することができる。

## 【化8】



40



50

(式中、R1及びR2は前記一般式(I)のR1及びR2と同じである。)

【0033】

(第1-1工程)

本工程は、前記一般式(II)で表されるアルコール誘導体を酸化し、前記一般式(III)で表されるエポキシアルコール誘導体を製造する工程である。

【0034】

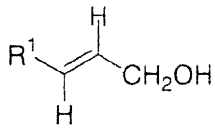
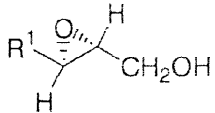
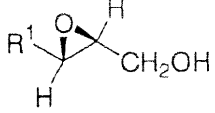
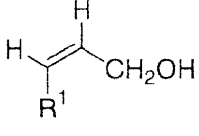
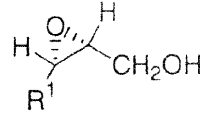
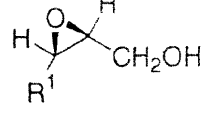
この工程で用いる酸化反応としては、例えばSharpless酸化法を用いることができる。酸化剤としては、t-ブチルヒドロペルオキシド、クメンヒドロペルオキシド、トリチルヒドロペルオキシド等を、触媒としてはチタントetraisoプロポキシド等を用いることができる。また、不斉源試薬としては、例えば、光学活性体の酒石酸ジイソプロピル、酒石酸ジエチル、酒石酸ジメチル等の酒石酸エステルを用いることができる。反応は不活性溶媒中で行うことが望ましく、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類を使用することができる。尚、反応は、-40 から徐々に室温にあげることにより実施することができる。

10

【0035】

この工程は、アルコール誘導体(II)及び不斉試薬の立体構造により、下表に示す4種のエポキシアルコール誘導体(III)を立体選択的に製造することができる。

【表1】

アルコール誘導体(II)	不斉試薬	エポキシアルコール誘導体(III)
	D-(-)-酒石酸エステル	
	L-(+)-酒石酸エステル	
	D-(-)-酒石酸エステル	
	L-(+)-酒石酸エステル	

20

30

(表中、R1は前記一般式(I)のR1と同じである。)

【0036】

(第1-2工程)

本工程は、前記一般式(III)で表されるエポキシアルコール誘導体を酸化することにより、立体構造を保持して、前記一般式(IV)で表されるエポキシカルボン酸誘導体を製造する工程である。

【0037】

本工程の前記一般式(III)で表されるエポキシアルコール誘導体を酸化する反応は、酸化剤として、過ヨウ素ナトリウム、過ヨウ素酸等の酸化試薬を、触媒として塩化ルテニウムを用いることができる。反応溶媒は、アセトニトリル/四塩化炭素/水の混合溶媒を用いることが望ましく、反応温度は、-10 ~ 30 で実施することができる。

【0038】

40

50

## (第1-3工程)

本工程は、前記一般式(IV)で表されるエポキシカルボン酸誘導体とアミン体(V)を縮合することにより、立体構造を保持して、前記一般式(VI)で表されるエポキシカルボン酸アミド誘導体を製造する工程である。

## 【0039】

本工程の前記一般式(IV)で表されるエポキシカルボン酸誘導体は、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基存在下、カルボキシル基をピバロイルクロリド、クロル炭酸イソブチル、クロル炭酸エチル、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド等を用いて混合酸無水物に変換した後、前記一般式(V)で表されるアミン体と縮合することができる。反応は不活性溶媒中で行うことが望ましく、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサンのエーテル類、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、酢酸エチル等を単独又は混合して使用することができる。反応温度は、-20 ~ 40で実施することができる。

また、エポキシカルボン酸誘導体(IV)とアミン体(V)との反応は、縮合剤の存在下に行うことができ、縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、イソプロピルカルボジイミド等のカルボジイミド試薬を用いることができる。

さらに本工程は、前記縮合剤を用いて、エポキシカルボン酸誘導体(IV)とN-ヒドロキシスクシンイミド、p-ニトロフェノール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等を縮合して活性エステル体とした後、アミン体(V)と反応させることもできる。

## 【0040】

## (第1-4工程)

本工程は、前記一般式(VI)で表されるエポキシカルボン酸アミド誘導体を、位置選択的に開環することにより、立体選択的に前記一般式(I)で表されるアジド誘導体を製造する工程である。

## 【0041】

この工程で用いる開環試薬としては、アジ化ナトリウム-無水硫酸マグネシウムを用いることができ、無水硫酸マグネシウムの代わりに塩化アンモニウムを用いることができる。また、反応溶媒は、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、2-メトキシエタノール等のアルコール溶媒、アセトニトリル等を用いることができる。尚、反応温度は、50 ~ 150で実施することができる。

## 【0042】

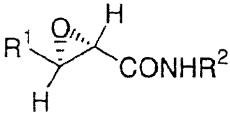
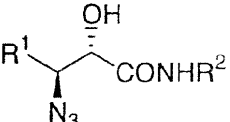
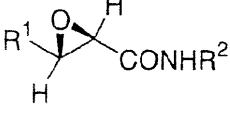
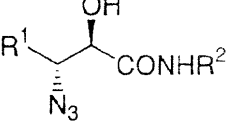
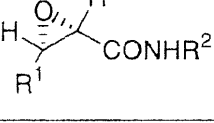
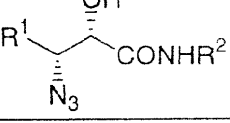
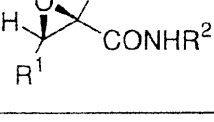
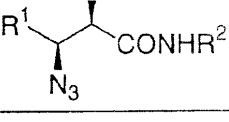
この工程は、エポキシカルボン酸アミド誘導体(VI)の各立体構造に対応して、立体選択的に下表に示すアジド誘導体(I)を製造することができる。

## 【表2】

10

20

30

エポキシカルボン酸アミド誘導体 (VI)	アジド誘導体 (I)
	
	
	
	

10

(表中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、前記一般式(I)のR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>と同じである。)

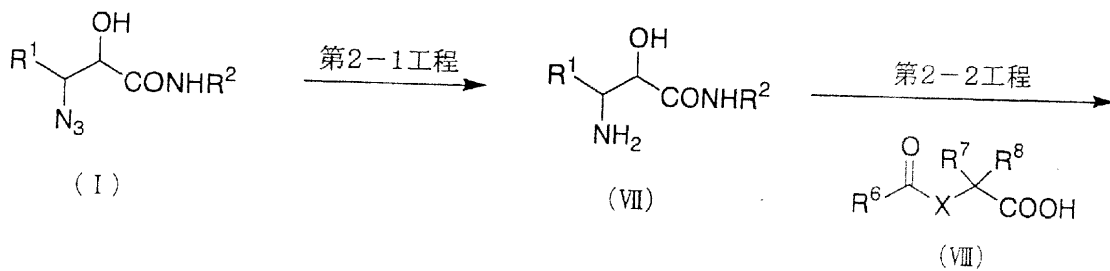
20

【0043】

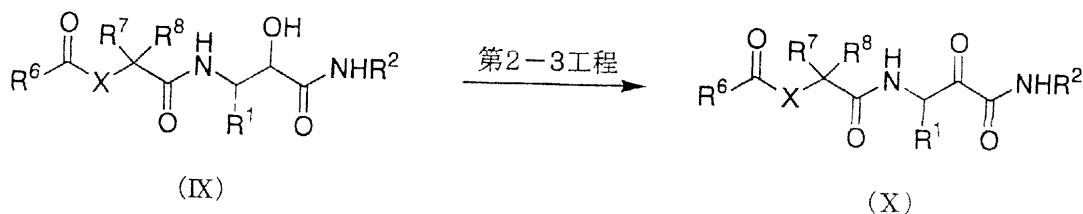
前記一般式(I)で表されるアジド誘導体は、例えば下式の反応に供することにより、カテプシンK阻害活性を有するβ-ケトアミド誘導体(X)に導くことができる。

【0044】

【化9】



30



40

(式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は前記一般式(I)のR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>と同じである。また、R<sub>6</sub>は置換若しくは無置換のアルキル基、置換若しくは無置換のアルケニル基、置換若しくは無置換の芳香族炭化水素基、置換若しくは無置換の複素環基、R<sub>9</sub>-O-又はR<sub>10</sub>-N(R<sub>11</sub>)-である。R<sub>9</sub>は置換若しくは無置換のアルキル基、置換若しくは無置換のアルケニル基、置換若しくは無置換の芳香族炭化水素基又は置換若しくは無置換の複素環基である。R<sub>10</sub>及びR<sub>11</sub>は同一又は異なって、水素原子、置換若しくは無置換のアルキル基、置換若しくは無置換のアルケニル基、置換若しくは無置換の芳香族炭化水素基、置換若しくは無置換の複素環基又はR<sub>10</sub>とR<sub>11</sub>が一体となって環を形成することもできる。R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は前記R<sub>10</sub>及びR<sub>11</sub>と同一の基を挙げることができ、R<sub>7</sub>とR<sub>8</sub>が一体となって環を形成することもできる。Xは-O-又は-N(R<sub>12</sub>)-であり、R<sub>12</sub>は水素原子、置換若しくは無置換の

50

アルキル基又はR7若しくはR8と一体をなつて環を形成することもできる。)

【0045】

(第2-1工程)

本工程は、前記一般式(I)で表されるアジド誘導体を還元することにより、立体構造を保持して、前記一般式(VII)で表されるアミン誘導体を製造する工程である。

【0046】

この工程で用いる還元反応としては、接触還元法を用いることができ、触媒として、例えばPd-C、Pd-黒等を使用することができる。反応溶媒はメタノール、エタノール等のアルコール溶媒を用いることができ、反応温度は、室温から40で行うことができる。また、本工程は、トリフェニルホスフィンと水を用いて還元することもでき、反応溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒を用いることが好ましい。

10

【0047】

(第2-2工程)

本工程は、前記一般式(VII)で表されるアミン誘導体と前記一般式(VIII)で表されるカルボン酸誘導体とを縮合することにより、立体構造を保持して、前記一般式(IX)で表されるアミノアルコール誘導体を製造する工程である。

【0048】

本工程は、縮合反応であり、前記第1-3工程と同じ縮合剤を用い、同じ反応試薬及び反応条件により製造を行うことができる。

【0049】

20

(第2-3工程)

本工程は、前記一般式(IX)で表されるアミノアルコール誘導体を酸化し、前記一般式(X)で表される - ケトアミド誘導体を製造する工程である。

【0050】

この工程で用いる酸化反応としては、例えば活性ジメチルスルホキシド酸化法を用いることができる。酸化剤としては、ジメチルスルホキシドを用い、ジシクロヘキシルカルボジイミド、五酸化リン、ピリジン-三酸化イオウ錯体、塩化オギザリル、無水酢酸、トリフルオロ酢酸等の活性化剤を合わせて使用する。活性化剤の使用量は、前記一般式(IX)で表されるアミノアルコール誘導体に対して1~12当量用いることができる。また、反応は溶媒中で行うことが好ましく、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類を用いることができるが、酸化剤として用いるジメチルスルホキシドを過剰量用い溶媒とすることもできる。反応は、-78~30で実施することができる。

30

【0051】

【発明の実施の形態】

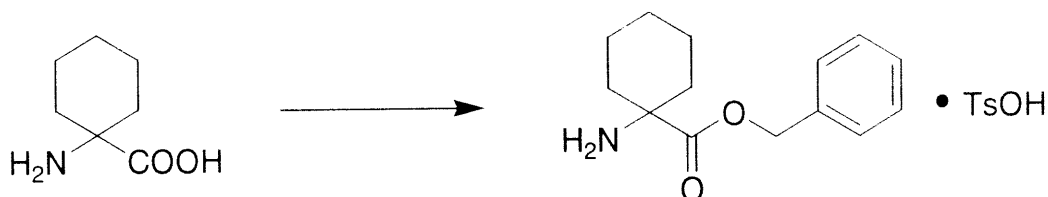
以下、参考例及び実施例により本発明をさらに詳細に説明する。

参考例1

1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 フェニルメチルエステル・p-トルエンスルホン酸塩の合成

【化10】

40



1-アミノシクロヘキサンカルボン酸50.8g(355mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物81g(426mmol)、ベンジルアルコール180ml及びトルエン360mlをフラスコにいれ、還流冷却器をつけたDean-Stark装置を用いて油

50

浴(160)中一晩加熱した。生成する水はトルエンとの共沸により除去した。反応終了後、反応液を大量の酢酸エチルにあげると、結晶が析出した。この結晶を再度酢酸エチルで洗浄して、標記化合物を128g(89%)得た。

【0052】

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13, ) : 1.25 - 1.43 (2H, m), 1.43 - 1.58 (2H, m), 1.59 - 1.70 (2H, m), 1.83 - 1.94 (2H, m), 1.94 - 2.02 (2H, m), 2.83 (3H, s), 5.13 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8 Hz), 7.24 - 7.31 (5H, m), 7.76 (2H, d, J = 8 Hz), 8.30 (2H, brs)

IR(, KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3468, 1746, 1608

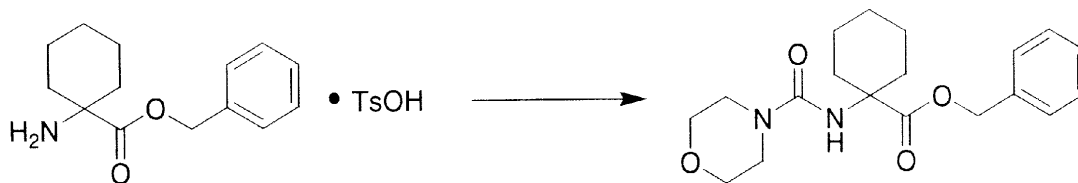
FAB-Mass(m/z, %) : 406(M++1, 2), 234(100)

【0053】

参考例2

1-[N-(モルホリン-4-カルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸フェニルメチルエステルの合成

【化11】



1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 フェニルメチルエステル p-トルエンスルホン酸塩203g(500mmol)を10%炭酸ナトリウム溶液で中和後クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。固形物をろかし、このクロロホルム層にトリエチルアミン56g(550mmol)を加えた後、4-モルホリンカルボニルクロリド75g(500mmol)を滴下し、油浴(60)中3日間加温した。反応終了後、反応溶液を、水、10%硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、得られた結晶をエーテルで洗浄して標記化合物を151g(87%)得た。

【0054】

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13, ) : 1.22 - 1.88 (6H, m), 1.85 - 1.92 (2H, m), 2.07 - 2.30 (2H, m), 3.45 (4H, t, J = 5 Hz), 3.67 (4H, t, J = 5 Hz), 4.53 (1H, s), 5.15 (2H, s), 7.31 - 7.34 (5H, m)

IR(, KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3316, 1732, 1690

FAB-Mass(m/z, %) : 347(M++1, 100), 234(44)

【0055】

参考例3

1-[N-(モルホリン-4-カルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸の合成

【化12】



1-[N-(モルホリン-4-カルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 フェニ

10

20

30

40

50

ルメチルエステル 151 g (452 mmol) をメタノールに懸濁させ、5%パラジウム-活性炭素 15 g を加え、水素気流下室温で 1 晩攪拌させた。触媒を濾過した後、触媒をクロロホルム-メタノールの混合溶媒で 3 度洗浄し、有機層を合わせて減圧下で留去し標記化合物 112 g (100%) 得た。

【0056】

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.35 - 1.39 (3H, m), 1.64 - 1.72 (3H, m), 1.91 - 1.97 (2H, m), 2.06 - 2.10 (2H, m), 3.43 (4H, t,  $J = 5\text{ Hz}$ ), 3.73 (4H, t,  $J = 5\text{ Hz}$ ), 4.50 (1H, s)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3824, 2568, 1970

FAB-Mass ( $m/z$ , %): 257 ( $M+1$ , 8), 98 (100)

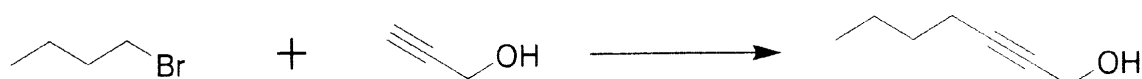
10

【0057】

参考例 4

2-ヘプチン-1-オールの合成

【化13】



リチウム 6.0 g (0.9 mol) を硝酸鉄(III)九水和物 180 mg (0.45 mmol) の液体アンモニア 300 ml 溶液に -30 ~ -40 で加えた。さらに同温で 2-プロピン-1-オール 25.2 g (0.45 mol) のエーテル溶液 (20 ml) を加え 1.5 時間攪拌後、n-ブチルプロマイド 41.1 g (0.30 mol) を加えた。反応溶液を室温に戻し一夜攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、エーテル (500 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を減圧蒸留し、標記化合物、21.0 g (62.4%) を得た。

20

【0058】

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.91 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ), 1.36 - 1.54 (5H, m), 2.22 (2H, tt,  $J = 7\text{ Hz}, 2\text{ Hz}$ ), 4.25 (1H, dt,  $J = 6\text{ Hz}, 2\text{ Hz}$ )

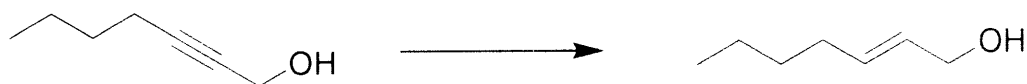
30

【0059】

参考例 5

(trans)-2-ヘプテン-1-オールの合成

【化14】



氷冷下、65%水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム (Red-Al) トルエン溶液 16 ml (53.49 mmol) を 2-ヘプチン-1-オール 4.0 g (35.66 mmol) のトルエン溶液 (5 ml) に加え、室温に戻し 3 時間攪拌した。反応終了後、氷水を加え石油エーテル (50 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を減圧蒸留し、標記化合物、3.3 g (80.6%) を得た。

40

【0060】

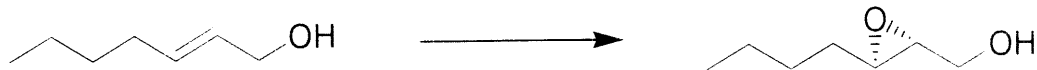
$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.90 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ), 1.27 - 1.41 (5H, m), 2.31 (2H, dt,  $J = 7\text{ Hz}, 6\text{ Hz}$ ), 4.09 (2H, dd,  $J = 5\text{ Hz}, 5\text{ Hz}$ ), 5.60 - 5.74 (2H, m)

【0061】

参考例 6

50

(2R-trans)-3-ブチルオキシランメタノールの合成  
【化15】



アルゴン雰囲気下、モレキュラーシーブス4A3.4gの無水塩化メチレン懸濁液(150ml)にD-( - )-酒石酸ジイソプロピル3.3g(14.08mmol)、チタネートライソプロポキシド3.3g(11.73mmol)及び2-ヘプテン-1-オール13.4g(117.30mmol)を-30~-40で加え10分間攪拌した。反応溶液を-60に冷却し、攪拌下、2.23M t-ブチルヒドロペルオキシドのトルエン溶液105mlを20分で滴下し、2時間かけて室温に戻した。反応終了後、反応液を硫酸鉄(III)七水和物(80g)及びL-酒石酸(40g)の水溶液(400ml)に加え、塩化メチレン(400ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物にエーテル(400ml)及び1N-水酸化ナトリウム(200ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、有機層を分離し、水層をエーテル(50ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を減圧蒸留し、標記化合物、11.6g(76.2%)を得た。

10

## 【0062】

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13, ) : 0.92(3H, t, J=7Hz), 1.34-1.48(4H, m), 1.56-1.61(2H, m), 1.73(1H, brs), 2.91-2.98(2H, m), 3.63(1H, ddd, J=12Hz, 8Hz, 4Hz), 3.92(1H, ddd, J=12Hz, 6Hz, 3Hz) IR(, NaCl(film), cm<sup>-1</sup>) : 3456, 2936, 2864, 1470, 1030, 880  
FAB-Mass(m/z, %) : 131(M++1, 58), 113(84), 95(100), 69(93)

20

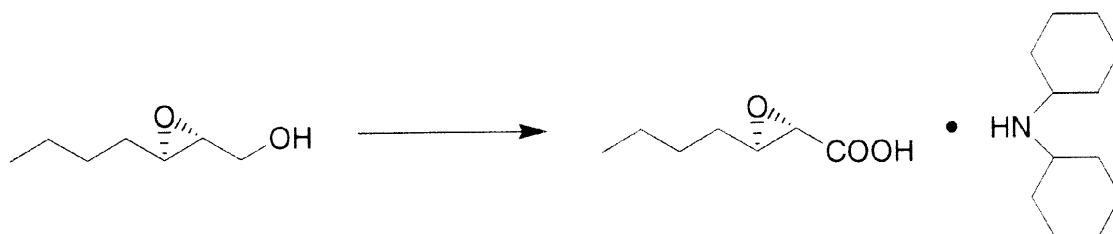
## 【0063】

参考例7

(2S-trans)-3-ブチルオキシランカルボン酸・ジシクロヘキシルアミン塩の合成

30

## 【化16】



40

氷冷下、(2R-trans)-3-ブチルオキシランメタノール1.30g(10mmol)のアセトニトリル20ml、四塩化炭素20ml、水30mlの混合溶液に過ヨウ素酸5.70g(25mmol)、次いで塩化ルテニウムn水和物41mgを加えた後、室温にて1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水更に飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾過し、濾液にジシクロヘキシルアミン1.63g(9mmol)を加えた後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残留物に石油エーテルを加えて2時間攪拌した。結晶を濾取し、更に石油エーテルで洗浄して標記化合物2.30g(70%)を得た。

## 【0064】

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13, ) : 0.91(3H, t, J=7Hz), 1.10-1.30

50

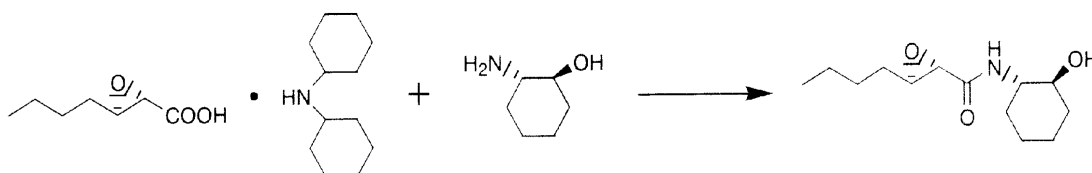
(6 H, m), 1.31 - 1.57 (9 H, m), 1.58 - 1.71 (3 H, m), 1.74 - 1.82 (4 H, m), 1.96 - 2.04 (4 H, m), 2.90 - 2.94 (1 H, m), 2.97 - 3.06 (2 H, m), 3.08 (1 H, d, J = 2 Hz)  
 IR ( , KBr, cm<sup>-1</sup>): 2932, 2856, 1604, 1400  
 FAB - Mass (m/z, %): 326 (M++1, 7), 182 (100)

【0065】

参考例 8

(2S-trans)-N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキサン-1-イル]-3-ブチロキシランカルボキサミドの合成

【化17】



氷冷下、(2S-trans)-3-ブチロキシランカルボン酸、ジシクロヘキシルアミン塩 2.3 g (7 mmol) の無水テトラヒドロフラン 20 ml 溶液にピバロイルクロリド 844 mg (7 mmol) の無水テトラヒドロフラン 2 ml 溶液を加え、同温度で 15 分間撹拌した。さらに反応液を室温に戻して 2 時間撹拌した。反応液中の不溶物を濾過後、氷冷下、(1S,2S)-2-アミノシクロヘキサノール 806 mg (7 mmol) の無水テトラヒドロフラン 20 ml 溶液に加え、室温にて 2 時間撹拌した。減圧下、反応液を濃縮して酢酸エチルを加え、10% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去して標記化合物 1.69 g (100%) を得た。

【0066】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 0.92 (3 H, t, J = 7 Hz), 1.11 - 1.48 (8 H, m), 1.52 - 1.62 (1 H, m), 1.64 - 1.76 (3 H, m), 1.83 - 1.89 (1 H, m), 2.03 - 2.10 (1 H, m), 2.90 - 2.95 (1 H, m), 3.27 (1 H, d, J = 2 Hz), 3.30 - 3.38 (1 H, m), 3.54 - 3.65 (1 H, m), 6.13 (1 H, d, J = 8 Hz)

IR ( , KBr, cm<sup>-1</sup>): 2932, 2860, 1650

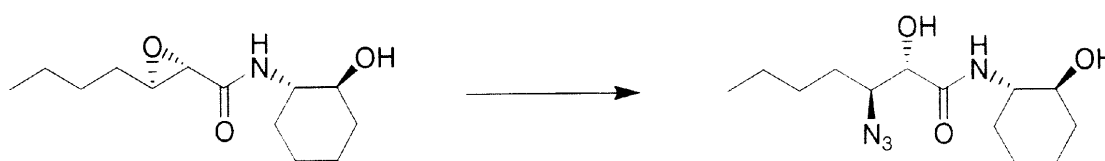
FAB - Mass (m/z, %): 242 (M++1, 100), 98 (95)

【0067】

実施例 1

(2S,3S)-N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキサン-1-イル]-3-アジド-2-ヒドロキシヘプタンアミドの合成

【化18】



(2S-trans)-N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキサン-1-イル]-3-ブチロキシランカルボキサミド 1.64 g (7 mmol)、アジ化ナトリウム 910 mg (14 mmol) 及び無水硫酸マグネシウム 868 mg (7.2 mmol) のメタノール 30 ml 懸濁液を 5 時間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、300 ml の水にあげ 2 時間撹拌した。結晶を濾取しさらに水で洗浄後、乾燥して標記化合物 1.45 g (73%) を得た。

【0068】

10

20

30

40

50

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 0.91 (3H, t, J = 7 Hz), 1.19 - 1.53 (9H, m), 1.58 - 1.78 (3H, m), 1.89 - 1.98 (1H, m), 2.03 - 2.11 (1H, m), 3.31 - 3.39 (1H, m), 3.52 (1H, d, J = 6 Hz), 3.61 - 3.71 (2H, m), 4.15 (1H, d, J = 4 Hz), 4.29 (1H, t, J = 4 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8 Hz)

IR (, KBr, cm<sup>-1</sup>) : 2936, 2864, 2096, 1636

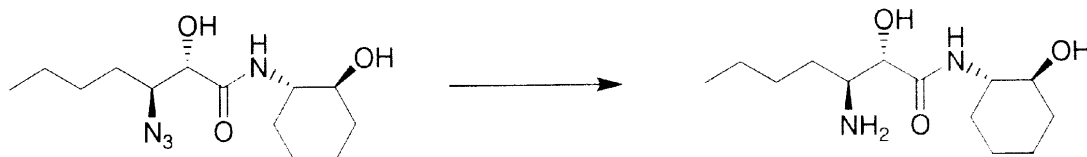
FAB-Mass (m/z, %) : 285 (M++1, 100), 116 (97)

【0069】

参考例9

(2S,3S)-N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキサン-1-イル]-3-アミノ-2-ヒドロキシヘプタンアミドの合成 10

【化19】



(2S,3S)-N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキサン-1-イル]-3-アジド-2-ヒドロキシヘプタンアミド 1.45 g (5 mmol) のメタノール 30 ml 溶液に 5%パラジウム炭素 150 mg を加え、水素雰囲気下に 18 時間攪拌した。不溶物を濾過し、濾液を減圧下で留去して標記化合物 1.18 g (91%) を得た。 20

【0070】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 0.90 (3H, t, J = 7 Hz), 1.18 - 1.43 (8H, m), 1.51 - 1.77 (4H, m), 1.89 - 1.97 (1H, m), 2.02 - 2.09 (1H, m), 3.03 - 3.09 (1H, m), 3.31 - 3.39 (1H, m), 3.61 - 3.69 (1H, m), 3.90 (1H, d, J = 6 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8 Hz)

IR (, KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3344, 2936, 2860, 1650

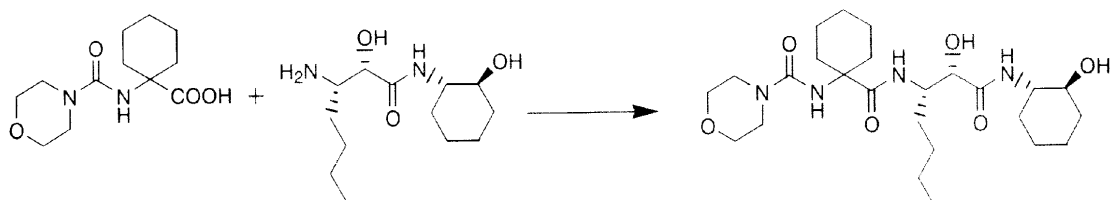
FAB-Mass (m/z, %) : 259 (M++1, 100), 86 (92)

【0071】

参考例10

N-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-1-[N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキサン-1-イル]アミノ]-1-オキソ-3-ヘプチル]-1-[N-(モルホリン-4-カルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボキサミドの合成

【化20】



氷冷下、1-[N-(モルホリン-4-カルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 256 mg (1 mmol) 及びトリエチルアミン 202 mg (2 mmol) の無水テトラヒドロフラン 10 ml 溶液にピバロイルクロリド 121 mg (1 mmol) の無水テトラヒドロフラン 1 ml 溶液を加え、同温度で 2 時間攪拌した。更に反応液を室温に戻して 18 時間攪拌した。反応液中の不溶物を濾過し、(2S,3S)-N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキサン-1-イル]-3-アミノ-2-ヒドロキシヘプタンアミド 258 mg (1 mmol) のクロロホルム 80 ml 溶液に加え、3 時間攪拌した。反応液にクロロホルムを追加して 10% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶 50

液次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム乾燥して減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して標記化合物 468 mg (94%) を得た。

## 【0072】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 0.88 (3H, t, J = 7 Hz), 1.17 - 1.44 (11H, m), 1.45 - 1.58 (1H, m), 1.59 - 1.77 (6H, m), 1.82 - 1.97 (4H, m), 2.01 - 2.07 (2H, m), 3.31 - 3.44 (5H, m), 3.59 - 3.69 (1H, m), 3.72 (4H, t, J = 5 Hz), 3.76 (1H, d, J = 4 Hz), 4.05 - 4.14 (2H, m), 4.75 (1H, s), 5.02 (1H, d, J = 6 Hz), 6.56 (1H, d, J = 8 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8 Hz)

IR (, KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3380, 2931, 2859, 1675, 1629

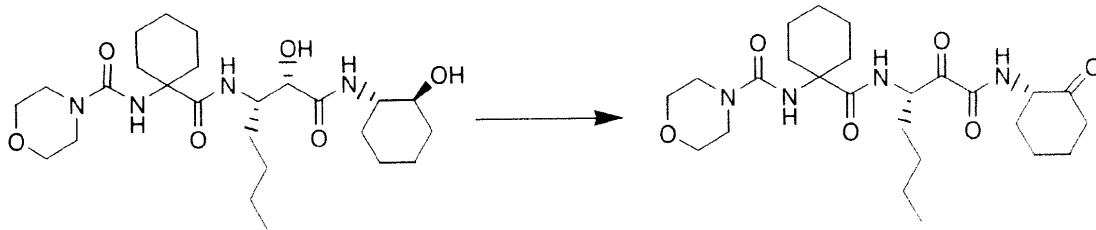
FAB-Mass (m/z, %) : 497 (M++1, 55), 211 (100)

## 【0073】

## 参考例 11

N-[(S)-1,2-ジオキソ-1-[N-[(S)-2-オキソシクロヘキシル]アミノ]-3-ヘプチル]-1-[N-(モルホリン-4-カルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボキサミドの合成

## 【化21】



窒素気流下、0 でN,N-ジイソプロピルエチルアミン 1.45 g (11.2 mmol) を三酸化イオウピリジン錯塩 1.78 g (11.2 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (5 ml) 及び無水塩化メチレン (5 ml) 溶液 に滴下した。さらに、N-[(2S, 3S)-2-ヒドロキシ-1-[N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキサン-1-イル]アミノ]-1-オキソ-3-ヘプチル]-1-[N-(モルホリン-4-カルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボキサミド 465 mg (0.94 mmol) の無水塩化メチレン (5 ml) 溶液を加え、0 で3時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に氷水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残留物を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 402 mg (87%) を得た。

## 【0074】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 0.88 (3H, t, J = 7 Hz), 1.23 - 1.46 (8H, m), 1.56 - 2.00 (10H, m), 2.03 - 2.20 (3H, m), 2.36 - 2.70 (3H, m), 3.39 (4H, t, J = 5 Hz), 3.72 (4H, t, J = 5 Hz), 4.36 - 4.47 (1H, m), 4.46 (1H, s), 5.20 - 5.25 (1H, m), 7.76 (1H, d, J = 6 Hz), 7.93 (1H, d, J = 7 Hz)

IR (, KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3380, 2931, 2859, 1675, 1629

FAB-Mass (m/z, %) : 493 (M++1, 25), 239 (54), 211 (100)

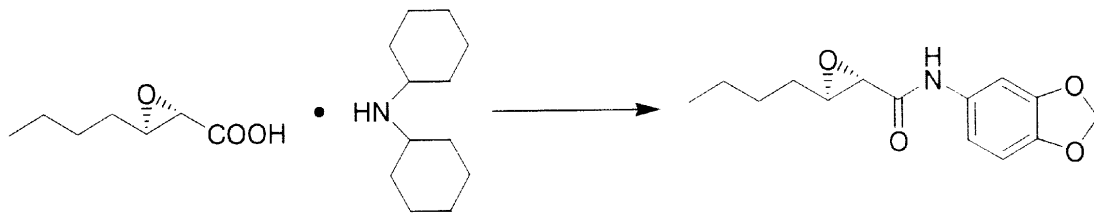
## 【0075】

## 参考例 12

(2S-trans)-N-[(3,4-メチレンジオキシ)フェニル]-3-ブチルオキ

## シランカルボキサミドの合成

## 【化22】



氷冷下、(2*S*-*trans*)-3-ブチルオキシランカルボン酸、ジシクロヘキシルアミン塩 299 mg (1.84 mmol) の無水テトラヒドロフラン 10 ml 溶液にピバロイルクロリド 222 mg (1.84 mmol) の無水テトラヒドロフラン 2 ml 溶液を加え、同温度で 15 分間攪拌した。さらに反応液を室温に戻して 2 時間攪拌した。反応液中の不溶物を濾過後、氷冷下、3,4-メチレンジオキシアニリン 252 mg (1.84 mmol) の無水テトラヒドロフラン 10 ml 溶液に加え、室温にて 2 時間攪拌した。減圧下、反応液を濃縮して酢酸エチルを加え、10% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去して標記化合物 484 mg (100%) を得た。

## 【0076】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 0.93 (3H, t, J = 7 Hz), 1.22 - 1.51 (4H, m), 1.58 - 1.80 (2H, m), 3.05 - 3.09 (1H, m), 3.33 (1H, d, J = 2 Hz), 5.95 (2H, s), 6.74 (1H, d, J = 8 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2 Hz), 7.72 (1H, s)

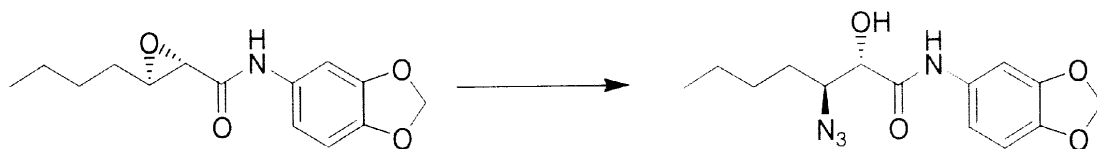
IR ( , NaCl, cm<sup>-1</sup>) : 2932, 2872, 1674

## 【0077】

## 実施例 2

(2*S*,3*S*)-*N*-[(3,4-メチレンジオキシ)フェニル]-3-アジド-2-ヒドロキシヘプタンアミドの合成

## 【化23】



(2*S*-*trans*)-*N*-[(3,4-メチレンジオキシ)フェニル]-3-ブチルオキシランカルボキサミド 484 mg (1.84 mmol)、アジ化ナトリウム 239 mg (3.68 mmol) 及び無水硫酸マグネシウム 228 mg (1.89 mmol) のメタノール 30 ml 懸濁液を 5 時間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、減圧下反応液を濃縮して酢酸エチルを加え、水次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し標記化合物 395 mg (70%) を得た。

## 【0078】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 0.91 (3H, t, J = 7 Hz), 1.30 - 1.41 (2H, m), 1.42 - 1.80 (4H, m), 3.04 (1H, br s), 3.82 - 3.85 (1H, m), 4.40 (1H, d, J = 4 Hz), 5.96 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 8 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2 Hz), 8.32 (1H, s) IR ( , NaCl, cm<sup>-1</sup>) : 2932, 2872, 2104, 1658

## 【0079】

10

20

30

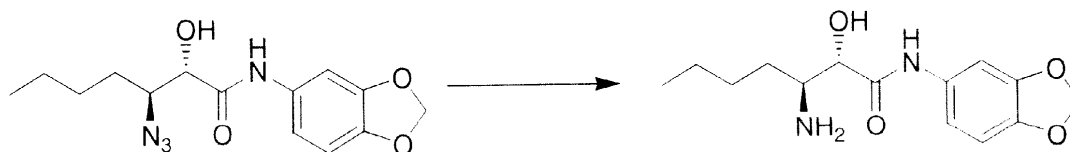
40

50

## 参考例 13

(2S,3S)-N-[(3,4-メチレンジオキシ)フェニル]-3-アミノ-2-ヒドロキシヘプタンアミドの合成

【化24】



(2S,3S)-N-[(3,4-メチレンジオキシ)フェニル]-3-アジド-2-ヒドロキシヘプタンアミド 395 mg (1.29 mmol) のメタノール 30 ml 溶液に 5% パラジウム炭素 40 mg を加え、水素雰囲気下に 18 時間攪拌した。不溶物を濾過し、濾液を減圧下で留去して標記化合物 344 mg (95%) を得た。

【0080】

<sup>1</sup>H-NMR ( , CDCl<sub>3</sub>): 0.91 (3H, t, J = 7 Hz), 1.20 - 1.75 (6H, m), 3.10 (1H, br s), 3.92 (1H, d, J = 6 Hz), 5.95 (1H, d, J = 6 Hz), 5.95 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 8 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2 Hz), 9.81 (1H, s)

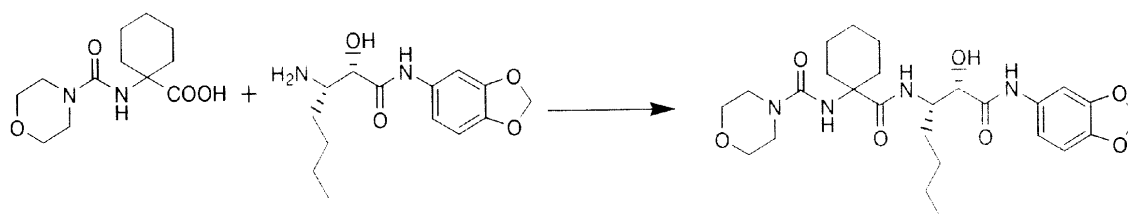
IR ( , KBr, cm<sup>-1</sup>): 3384, 2956, 2872, 1658

【0081】

## 参考例 14

N-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-1-[N-[(3,4-メチレンジオキシ)フェニル]アミノ]-1-オキソ-3-ヘプチル]-1-[N-(モルホリン-4-カルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボキサミドの合成

【化25】



(2S,3S)-N-[(3,4-メチレンジオキシ)フェニル]-3-アミノ-2-ヒドロキシヘプタンアミド 344 mg (1.23 mmol)、1-[N-(モルホリン-4-カルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 315 mg (1.23 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 233 (1.48 mmol) を無水塩化メチレンに溶かし、続いて窒素気流下、0 で 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 284 mg (1.48 mmol) を加えた。その後、反応液を室温に戻し一晩攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチル 80 ml に溶かして、水、10% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し目的物を 574 mg (90%) を得た。

【0082】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 0.88 (3H, t, J = 7 Hz), 1.24 - 1.42 (6H, m), 1.52 - 1.72 (10H, m), 1.80 - 2.10 (4H, m), 3.32 (4H, t, J = 5 Hz), 3.67 (4H, t, J = 5 Hz), 4.19 - 4.22 (1H, m), 4.41 - 4.43 (1H, m), 4.64 (1H, s), 5.50 (1H, d, J = 6 Hz), 5.94 (2H, s), 6.70 (1H, d, J = 8 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2 Hz), 8.69 (1

10

20

30

40

50

H, s)

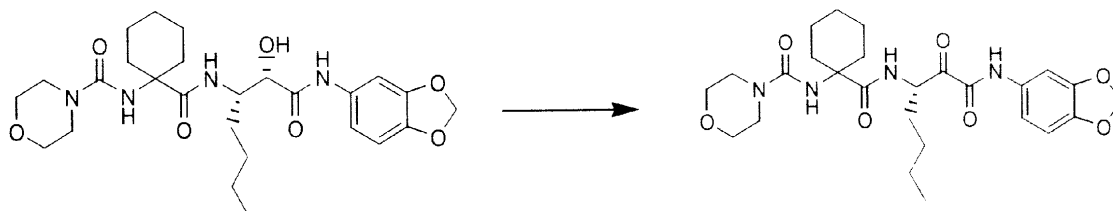
IR ( , KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3384, 2932, 2860, 1658

【0083】

参考例15

N - [ ( S ) - 1,2 - ジオキソ - 1 - [ N - [ ( 3,4 - メチレンジオキシ ) フェニル ] アミノ ] - 1 - オキソ - 3 - ヘプチル ] - 1 - [ N - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) アミノ ] シクロヘキサンカルボキサミドの合成

【化26】



10

窒素気流下、0 で N,N - ジイソプロピルエチルアミン 861 mg ( 6.66 mmol ) を三酸化イオウピリジン錯塩 1.06 g ( 6.66 mmol ) の無水ジメチルスルホキシド ( 5 ml ) 及び無水塩化メチレン ( 5 ml ) 溶液 に滴下した。さらに、 N - [ ( 2 S , 3 S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - [ N - ( 3,4 - メチレンジオキシフェニル - 1 - イル ) アミノ ] - 1 - オキソ - 3 - ヘプチル ] - 1 - [ N - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) アミノ ] シクロヘキサンカルボキサミド 574 mg ( 1.11 mmol ) の無水塩化メチレン ( 5 ml ) 溶液を加え、0 で3時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に氷水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残留物を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 499 mg ( 87% ) を得た。

20

【0084】

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub>, ) : 0.89 ( 3H, t, J = 7 Hz ), 1.28 - 1.42 ( 7H, m ), 1.58 - 1.72 ( 4H, m ), 1.85 - 2.17 ( 5H, m ), 3.37 ( 4H, t, J = 5 Hz ), 3.71 ( 4H, t, J = 5 Hz ), 4.43 ( 1H, s ), 5.20 - 5.26 ( 1H, m ), 5.97 ( 2H, s ), 6.77 ( 1H, d, J = 8 Hz ), 6.95 ( 1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz ), 7.35 ( 1H, d, J = 2 Hz ), 8.06 ( 1H, d, J = 7 Hz ), 8.56 ( 1H, s )

30

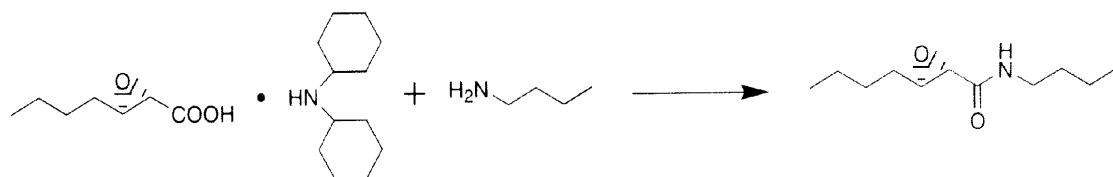
IR ( , KBr, cm<sup>-1</sup>) : 2928, 2860, 1666

【0085】

参考例16

( 2 S - t r a n s ) - N - ブチル - 3 - ブチルオキシランカルボキサミドの合成

【化27】



40

氷冷下、( 2 S - t r a n s ) - 3 - ブチルオキシランカルボン酸、ジシクロヘキシルアミン塩 299 mg ( 1.84 mmol ) の無水テトラヒドロフラン 10 ml 溶液にピバロイルクロリド 222 mg ( 1.84 mmol ) の無水テトラヒドロフラン 2 ml 溶液を加え、同温度で15分間撹拌した。さらに反応液を室温に戻して2時間撹拌した。反応液中の不溶物を濾過後、氷冷下、n - ブチルアミン 135 mg ( 1.84 mmol ) の無水テトラヒドロフラン 10 ml 溶液に加え、室温にて2時間撹拌した。減圧下、反応液を濃

50

縮して酢酸エチルを加え、10%硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去して標記化合物366mg(100%)を得た。

【0086】

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13, ) : 0.93(3H, t, J = 7 Hz), 0.94(3H, t, J = 7 Hz), 1.26 - 1.70(10H, m), 2.89 - 2.93(1H, m), 3.17 - 3.25(3H, m), 6.10(1H, s)

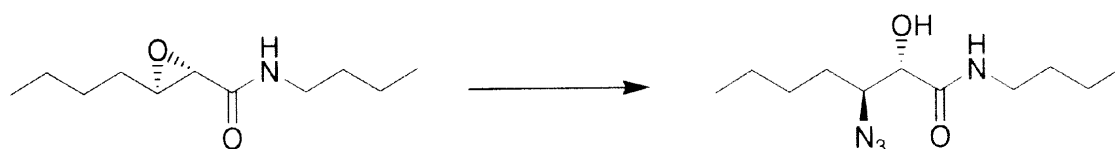
IR(, NaCl, cm<sup>-1</sup>) : 2932, 2872, 1662

【0087】

実施例3

(2S,3S)-N-ブチル-3-アジド-2-ヒドロキシヘプタンアミドの合成

【化28】



(2S-trans)-N-ブチル-3-ブチルオキシランカルボキサミド366mg(1.84mmol)、アジ化ナトリウム239mg(3.68mmol)及び無水硫酸マグネシウム228mg(1.89mmol)のメタノール30ml懸濁液を5時間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、減圧下反応液を濃縮して酢酸エチルを加え、水次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し標記化合物304mg(68%)を得た。

【0088】

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13, ) : 0.93(3H, t, J = 7 Hz), 0.95(3H, t, J = 7 Hz), 1.20 - 1.70(10H, m), 2.86(1H, d, J = 4 Hz), 3.25 - 3.35(2H, m), 3.68 - 3.72(1H, m), 4.21(1H, t, J = 4 Hz), 6.54(1H, brs)

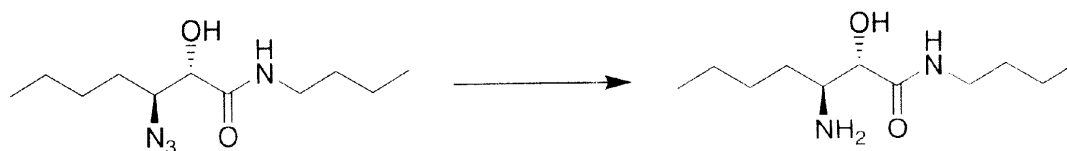
IR(, NaCl, cm<sup>-1</sup>) : 2960, 2872, 2100, 1648

【0089】

参考例17

(2S,3S)-N-ブチル-3-アミノ-2-ヒドロキシヘプタンアミドの合成

【化29】



(2S,3S)-N-ブチル-3-アジド-2-ヒドロキシヘプタンアミド304mg(1.25mmol)のメタノール30ml溶液に5%パラジウム炭素30mgを加え、水素雰囲気下に18時間攪拌した。不溶物を濾過し、濾液を減圧下で留去して標記化合物254mg(94%)を得た。

【0090】

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13, ) : 0.91(3H, t, J = 7 Hz), 0.93(3H, t, J = 7 Hz), 1.18 - 1.80(10H, m), 3.01 - 3.50(1H, m), 3.23 - 3.29(3H, m), 3.83(1H, d, J = 5 Hz), 7.45(1H, brs)

IR(, KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3320, 2932, 2860, 1642

【0091】

10

20

30

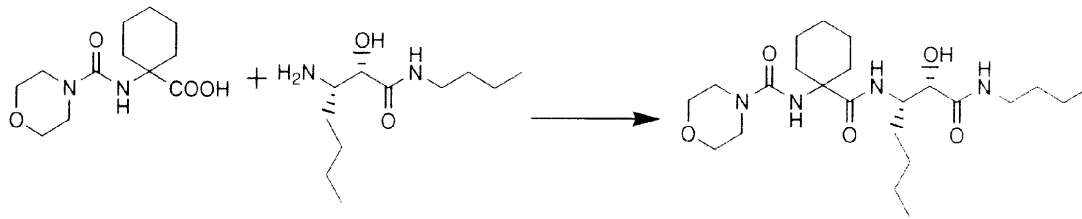
40

50

## 参考例 18

N - [ ( 2 S , 3 S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - [ N - ( ブチル ) アミノ ] - 1 - オキソ - 3 - ヘプチル ] - 1 - [ N - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) アミノ ] シクロヘキサンカルボキサミドの合成

## 【化 30】



10

( 2 S , 3 S ) - N - ブチル - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシヘプタンアミド 2 5 4 m g ( 1 . 2 1 m m o l ) 、 1 - [ N - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) シクロヘキサンカルボン酸 3 1 0 m g ( 1 . 2 1 m m o l ) 及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 2 3 0 ( 1 . 4 5 m m o l ) を無水塩化メチレンに溶かし、続いて窒素気流下、0 で 1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド 2 7 8 m g ( 1 . 4 5 m m o l ) を加えた。その後、反応液を室温に戻し一晩攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチル 8 0 m l に溶かして、水、10%硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し目的物を 4 8 9 m g ( 8 9 % ) を得た。

20

## 【0092】

<sup>1</sup>H - NMR ( C D C l 3 , ) : 0 . 8 7 ( 3 H , t , J = 7 H z ) , 0 . 9 4 ( 3 H , t , J = 7 H z ) , 1 . 2 4 - 1 . 4 1 ( 8 H , m ) , 1 . 4 5 - 1 . 7 8 ( 8 H , m ) , 1 . 8 4 - 1 . 9 4 ( 2 H , m ) , 1 . 9 8 - 2 . 0 5 ( 2 H , m ) , 3 . 1 8 - 3 . 3 0 ( 2 H , m ) , 3 . 8 9 ( 4 H , t , J = 5 H z ) , 3 . 7 0 ( 4 H , t , J = 5 H z ) , 4 . 1 0 - 4 . 1 4 ( 1 H , m ) , 4 . 2 6 ( 1 H , d d , J = 6 H z , 6 H z ) , 4 . 6 5 ( 1 H , s ) , 5 . 1 8 ( 1 H , d , J = 6 H z ) , 6 . 7 3 ( 1 H , d , J = 8 H z ) , 6 . 8 0 ( 1 H , b r s )

30

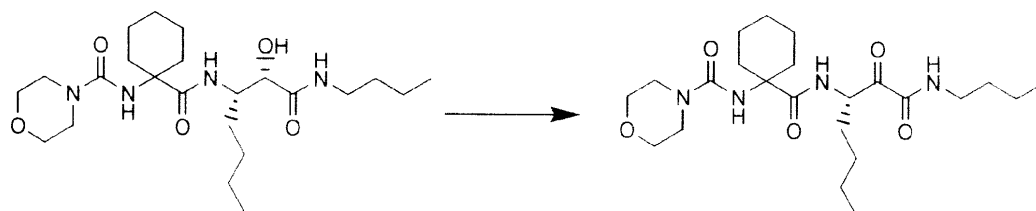
IR ( , K B r , c m - 1 ) : 3 3 6 8 , 2 9 3 2 , 2 8 6 0 , 1 6 5 0

## 【0093】

## 参考例 19

N - [ ( S ) - 1 , 2 - ジオキソ - 1 - [ N - ( ブチル ) アミノ ] - 1 - オキソ - 3 - ヘプチル ] - 1 - [ N - [ ( モルホリン - 4 - カルボニル ) アミノ ] シクロヘキサンカルボキサミドの合成

## 【化 31】



40

窒素気流下、0 で N , N - ジイソプロピルエチルアミン 8 3 8 m g ( 6 . 4 8 m m o l ) を三酸化イオウピリジン錯塩 1 . 0 3 g ( 6 . 4 8 m m o l ) の無水ジメチルスルホキシド ( 5 m l ) 及び無水塩化メチレン ( 5 m l ) 溶液 に滴下した。さらに、N - [ ( 2 S , 3 S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - [ N - ( ブチル ) - アミノ ] - 1 - オキソ - 3 - ヘプチル ] - 1 - [ N - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) アミノ ] シクロヘキサンカルボキサミド 4 8 9 m g ( 1 . 0 8 m m o l ) の無水塩化メチレン ( 5 m l ) 溶液を加え、0 で 3 時

50

間攪拌した。反応終了後、反応溶液に氷水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残留物を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物415mg(85%)を得た。

【0094】

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13, ) : 0.88(3H, t, J = 7 Hz), 0.93(3H, t, J = 7 Hz), 1.22 - 1.42(9H, m), 1.49 - 1.70(6H, m), 1.85 - 2.00(3H, m), 2.06 - 2.15(2H, m), 3.26 - 3.38(2H, m), 3.38(4H, t, J = 5 Hz), 3.72(4H, t, J = 5 Hz), 4.44(1H, s), 5.17 - 5.20(1H, m), 6.86(1H, t, J = 6 Hz), 7.94(1H, d, J = 7 Hz)

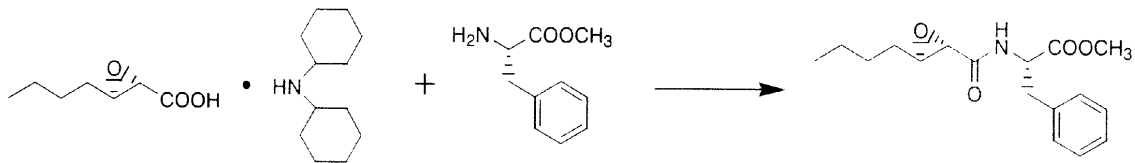
IR(, KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3344, 2932, 2860, 1658

【0095】

参考例20

(2S-trans)-N-[(2S)-1-メトキシ-1-オキソ-3-フェニル-2-プロピル]-3-ブチルオキシランカルボキサミドの合成

【化32】



氷冷下、(2S-trans)-3-ブチル-オキシランカルボン酸、ジシクロヘキシルアミン塩299mg(1.84mmol)の無水テトラヒドロフラン10ml溶液にピバロイルクロリド222mg(1.84mmol)の無水テトラヒドロフラン2ml溶液を加え、同温度で15分間攪拌した。さらに反応液を室温に戻して2時間攪拌した。反応液中の不溶物を濾過後、氷冷下、トリエチルアミン187mg(1.84mmol)を加えた後、L-フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩397mg(1.84mmol)を添加し、室温にて2時間攪拌した。減圧下、反応液を濃縮して酢酸エチルを加え、10%硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去して標記化合物558mg(100%)を得た。

【0096】

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13, ) : 0.91(3H, t, J = 7 Hz), 1.20 - 1.45(4H, m), 1.46 - 1.63(2H, m), 2.58 - 2.61(1H, m), 3.01(1H, dd, J = 14 Hz, 7 Hz), 3.16(1H, d, J = 2 Hz), 3.20(1H, dd, J = 14 Hz, 7 Hz), 3.74(3H, s), 4.81 - 4.87(1H, m), 6.48(1H, d, J = 8 Hz), 7.05 - 7.10(2H, m), 7.24 - 7.31(3H, m)

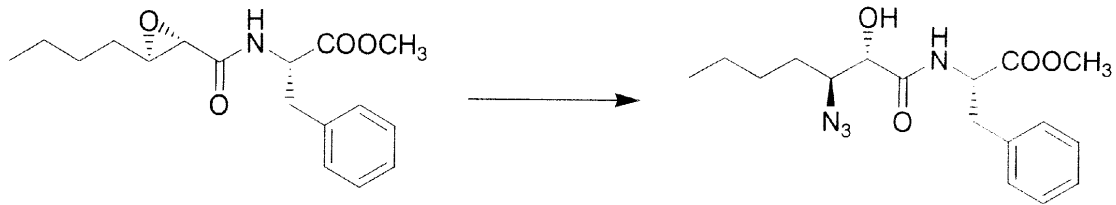
IR(, KBr, cm<sup>-1</sup>) : 2960, 2868, 1684

【0097】

実施例4

(2S,3S)-N-[(2S)-1-メトキシ-1-オキソ-3-フェニル-2-プロピル]-3-アジド-2-ヒドロキシヘプタンアミドの合成

【化33】



(2S-trans)-N-[(2S)-1-メトキシ-1-オキソ-3-フェニル-2-  
-イル]-3-ブチルオキシランカルボキサミド 558 mg (1.84 mmol)、アジ  
化ナトリウム 239 mg (3.68 mmol) 及び無水硫酸マグネシウム 228 mg (1.  
89 mmol) のメタノール 30 ml 懸濁液を 5 時間加熱還流した。反応液を室温に戻  
した後、減圧下反応液を濃縮して酢酸エチルを加え、水次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し標記化合物 442 mg (69%) を得た。

【0098】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 0.90 (3H, t, J = 7 Hz), 1.21 - 1.62 (6H, m), 2.87 (1H, d, J = 4 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 14 Hz, 7 Hz), 3.16 (1H, dd, J = 14 Hz, 7 Hz), 3.59 - 3.63 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.20 (1H, dd, J = 4 Hz, 4 Hz), 4.88 - 4.93 (1H, m), 7.00 (1H, d, J = 8 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8 Hz), 7.25 - 7.33 (3H, m)

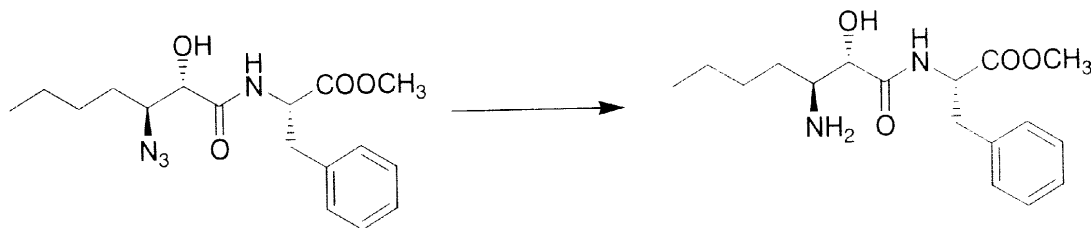
IR (, KBr, cm<sup>-1</sup>) : 2856, 2100, 1658

【0099】

参考例 21

(2S,3S)-N-[(2S)-1-メトキシ-1-オキソ-3-フェニル-2-プロピル]-3-アミノ-2-ヒドロキシヘプタンアミドの合成

【化34】



(2S,3S)-N-[(2S)-1-メトキシ-1-オキソ-3-フェニル-2-プロピル]-3-アジド-2-ヒドロキシヘプタンアミド 442 mg (1.27 mmol) のメタノール 30 ml 溶液に 5%パラジウム炭素 45 mg を加え、水素雰囲気下に 18 時間攪拌した。不溶物を濾過し、濾液を減圧下で留去して標記化合物 385 mg (94%) を得た。

【0100】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 0.89 (3H, t, J = 7 Hz), 1.18 - 1.70 (6H, m), 2.86 - 2.91 (1H, m), 3.06 (1H, dd, J = 14 Hz, 7 Hz), 3.18 (1H, dd, 14 Hz, 7 Hz), 3.73 (3H, s), 3.76 (1H, d, J = 7 Hz), 4.86 - 4.92 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 7 Hz), 7.21 - 7.31 (5H, m), 8.15 (1H, d, J = 8 Hz)

IR (, KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3364, 2956, 2860, 1652

【0101】

参考例 22

N-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-1-[N-[(2S)-1-メトキシ-1-オキソ-3-フェニル-2-プロピル]アミノ]-1-オキソ-3-ヘプチル]-1-[N

10

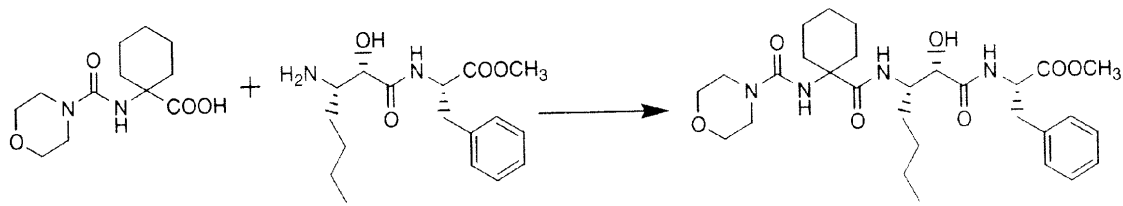
20

30

40

50

- (モルホリン - 4 - カルボニル) アミノ ] シクロヘキサンカルボキサミドの合成  
【化 3 5】



(2S, 3S) - N - [ (2S) - 1 - メトキシ - 1 - オキソ - 3 - フェニル - 2 - イル ] - 3 - アミド - 2 - ヒドロキシヘプタンアミド 385 mg ( 1.19 mmol )、1 - [ N - (モルホリン - 4 - カルボニル) アミノ ] シクロヘキサンカルボン酸 305 mg ( 1.19 mmol ) 及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 226 ( 1.43 mmol ) を無水塩化メチレンに溶解し、続いて窒素気流下、0 で 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 274 mg ( 1.43 mmol ) を加えた。その後、反応液を室温に戻し一晩撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチル 80 ml に溶かして、水、10% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し標記化合物を 587 mg ( 88% ) を得た。

## 【0102】

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub>, ) : 0.86 ( 3H, t, J = 7 Hz ), 1.20 - 1.70 ( 12H, m ), 1.80 - 1.90 ( 2H, m ), 1.92 - 2.02 ( 2H, m ), 3.05 - 3.17 ( 2H, m ), 3.36 ( 4H, t, J = 5 Hz ), 3.69 ( 4H, t, J = 5 Hz ), 3.70 ( 3H, s ), 4.09 - 4.14 ( 1H, m ), 4.34 ( 1H, d, J = 6 Hz, 6 Hz ), 4.63 ( 1H, s ), 4.80 - 4.86 ( 1H, m ), 5.00 ( 1H, d, J = 6 Hz ), 6.57 ( 1H, d, J = 8 Hz ), 7.14 ( 1H, d, J = 8 Hz ), 7.20 - 7.30 ( 5H, m )

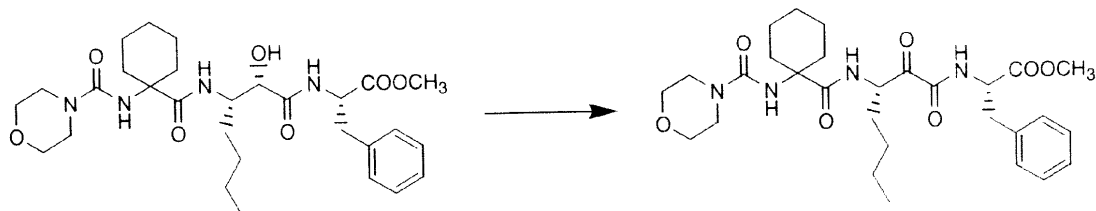
IR ( , KBr, cm<sup>-1</sup> ) : 3392, 2932, 2860, 1658

## 【0103】

## 参考例 23

N - [ (S) - 1, 2 - ジオキソ - 1 - [ N - [ (2S) - 1 - メトキシ - 1 - オキソ - 3 - フェニル - 2 - プロピル ] アミノ ] - 1 - オキソ - 3 - ヘプチル ] - 1 - [ N - [ (モルホリン - 4 - カルボニル) アミノ ] シクロヘキサンカルボキサミドの合成

## 【化 3 6】



窒素気流下、0 で N, N - ジイソプロピルエチルアミン 814 mg ( 6.30 mmol ) を三酸化イオウピリジン錯塩 1.00 g ( 6.30 mmol ) の無水ジメチルスルホキシド ( 5 ml ) 及び無水塩化メチレン ( 5 ml ) 溶液 に滴下した。さらに、N - [ (2S, 3S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - [ N - [ (2S) - 1 - メトキシ - 1 - オキソ - 3 - フェニル - 2 - プロピル ] アミノ ] - 1 - オキソ - 3 - ヘプチル ] - 1 - [ N - (モルホリン - 4 - カルボニル) アミノ ] シクロヘキサンカルボキサミド 587 mg ( 1.05 mmol ) の無水塩化メチレン ( 5 ml ) 溶液を加え、0 で 3 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に氷水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮

10

20

30

40

50

した。残留物を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 487 mg (83%) を得た。

【0104】

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.87 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ), 1.20 - 1.42 (7H, m), 1.54 - 1.76 (4H, m), 1.80 - 1.96 (3H, m), 2.05 - 2.18 (2H, m), 3.06 - 3.18 (2H, m), 3.36 (4H, t,  $J = 5\text{ Hz}$ ), 3.71 (4H, t,  $J = 5\text{ Hz}$ ), 3.72 (3H, s), 4.46 (1H, d,  $J = 6\text{ Hz}$ ), 4.80 - 4.85 (1H, m), 5.17 - 5.19 (1H, m), 7.09 (1H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, dd,  $J = 8\text{ Hz}, 2\text{ Hz}$ ), 7.23 - 7.31 (4H, m), 7.96 (1H, d,  $J = 7\text{ Hz}$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2932, 2860, 1678

【0105】

【発明の効果】

本発明により新規なアジド誘導体を提供することができ、該誘導体は、プロテアーゼ阻害活性を有する  $\alpha$ -ケトアミド誘導体を、極めて経済的かつ立体選択的に導くことのできる製造中間体として用いることができる。

---

フロントページの続き

- (72)発明者 藤田 敬  
東京都中央区日本橋浜町2丁目6番5号 富士レピオ株式会社内
- (72)発明者 西村 智史  
東京都中央区日本橋浜町2丁目6番5号 富士レピオ株式会社内
- (72)発明者 細田 昭彦  
東京都中央区日本橋浜町2丁目6番5号 富士レピオ株式会社内

審査官 櫛引 智子

- (56)参考文献 特開平7-228549(JP,A)  
Joseph Cacciola et al, The Synthesis of Lysine -Ketoamide Thrombin Inhibitors via an Epoxy Amide Ring Opening, Tetrahedron Letters, 英国, 1997年, 38(33), p.5741-5744
- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07C 247/12  
CA/REGISTRY(STN)