

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5979230号
(P5979230)

(45) 発行日 平成28年8月24日 (2016. 8. 24)

(24) 登録日 平成28年8月5日 (2016. 8. 5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 229/50 (2006. 01)

C O 7 C 229/50 C S P

C O 7 C 237/12 (2006. 01)

C O 7 C 237/12

C O 7 C 237/22 (2006. 01)

C O 7 C 237/22

C O 7 C 323/60 (2006. 01)

C O 7 C 323/60

C O 7 C 271/24 (2006. 01)

C O 7 C 271/24

請求項の数 18 (全 62 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-518753 (P2014-518753)

(86) (22) 出願日 平成25年5月31日 (2013. 5. 31)

(86) 国際出願番号 PCT/JP2013/065202

(87) 国際公開番号 W02013/180271

(87) 国際公開日 平成25年12月5日 (2013. 12. 5)

審査請求日 平成27年2月10日 (2015. 2. 10)

(31) 優先権主張番号 特願2012-126162 (P2012-126162)

(32) 優先日 平成24年6月1日 (2012. 6. 1)

(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(31) 優先権主張番号 特願2013-52574 (P2013-52574)

(32) 優先日 平成25年3月15日 (2013. 3. 15)

(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号

(74) 代理人 100140109

弁理士 小野 新次郎

(74) 代理人 100075270

弁理士 小林 泰

(74) 代理人 100101373

弁理士 竹内 茂雄

(74) 代理人 100118902

弁理士 山本 修

(74) 代理人 100106080

弁理士 山口 晶子

最終頁に続く

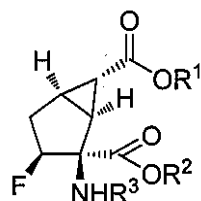
(54) 【発明の名称】 含フッ素アミノ酸のプロドラッグ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



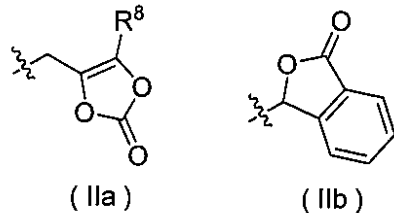
(I)

[式 (I) 中、

 R^2 は、水素原子を示し、 R^3 が、水素原子であるとき、 R^1 は、式 $(C R^4 R^{4'}) O C O R^5$ 、式 $(C R^6 R^{6'}) O C O O R^7$

、下記式 (I I a) 又は式 (I I b) を示し、

【化 2】



R^1 が、水素原子であるとき、

R^3 は、式 (AA)_n H を示し、式中、AA は、アラニン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、及びバリンから選ばれる天然型アミノ酸又は非天然型アミノ酸の -COOH から -OH を除去した基であり、ここで、該非天然型アミノ酸とは、上述の天然型アミノ酸の立体が D 体の異性体を示す、n は、1 又は 2 の整数を示し、n が 2 の場合はアミノ酸間がペプチド結合により結合している、

R^4 及び $R^{4'}$ は、同一又は異なって、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示し、

R^5 は、 C_{1-10} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基（該 C_{3-8} シクロアルキル基は、1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されてもよい）、アダマンチル基（該アダマンチル基は、1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されてもよい）、又はフェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい）を示し、

R^6 及び $R^{6'}$ は同一又は異なって水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示し、

R^7 は C_{1-10} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基（該 C_{3-8} シクロアルキル基は、1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されてもよい）、アダマンチル基（該アダマンチル基は、1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されてもよい）又はアリール基（該アリール基は、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい）を示し、 R^8 は C_{1-6} アルキル基又はフェニル基を示す。]

で表される化合物、又はその医薬上許容される塩。

【請求項 2】

式 (I) 中、

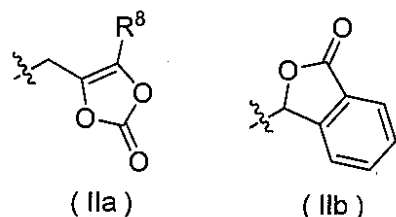
R^3 が水素原子である請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

【請求項 3】

式 (I) 中、

R^1 が、式 $(CR^4R^{4'})OCONR^5$ (式中、 R^4 、 $R^{4'}$ 及び R^5 は、請求項 1 で定義した通りである)、式 $(CR^6R^{6'})OCONR^7$ (式中、 R^6 、 $R^{6'}$ 及び R^7 は、請求項 1 で定義した通りである)、下記式 (IIa) 又は式 (IIb)、

【化 3】



(式中、 R^8 は、請求項 1 で定義した通りである)

である請求項 2 に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

【請求項 4】

式 (I) 中、

R^1 が、式 $(CR^4R^{4'})OCONR^5$ (式中、 R^4 、 $R^{4'}$ 及び R^5 は、請求項 1 で定義した通りである)、または式 $(CR^6R^{6'})OCONR^7$ (式中、 R^6 、

R⁶、及び R⁷ は、請求項 1 で定義した通りである) である請求項 3 に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

【請求項 5】

式 (I) 中、

R¹ が、式 (C R⁴ R^{4'}) O C O R⁵ または式 (C R⁶ R^{6'}) O C O O R⁷ であって、R⁵ がアダマンチル基 (該アダマンチル基は、1 ~ 3 個のメチル基で置換されてもよい) であり、R⁷ が 1 ~ 3 個の C₁₋₆ アルキル基で置換された C₃₋₈ シクロアルキル基又はアダマンチル基 (該アダマンチル基は、1 ~ 3 個の C₁₋₆ アルキル基で置換されてもよい) であり、R⁴、R^{4'}、R⁶、及び R^{6'} は請求項 1 で定義した通りである、請求項 4 に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

10

【請求項 6】

式 (I) 中、

R¹ が、水素原子であり、

R³ が、式 (A A) n H (A A 及び n は請求項 1 で定義した通りである) である請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

【請求項 7】

式 (I) 中、

R³ が、式 (A A) n H であり、

A A が、天然型アミノ酸の - C O O H から - O H を除去した基 (天然型アミノ酸は、請求項 1 で定義した通りである) であり、

20

n が、1 である請求項 6 に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

【請求項 8】

以下に示す請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩：

(1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 6 S) - 6 - (((アダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) メトキシ) カルボニル - 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - カルボン酸、

(1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 6 S) - 6 - (1 - ((アダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル - 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - カルボン酸、

(1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 6 S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - ((1 - ((((1 R, 2 S, 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) オキシ) カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) ピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - カルボン酸、

30

(1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 6 S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - ((((((1 R, 2 S, 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) オキシ) カルボニル) オキシ) メトキシ) カルボニル) ピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - カルボン酸、
(1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 6 S) - 2 - アミノ - 6 - (1 - ((3, 5 - ジメチルアダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル - 3 - フルオロピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - カルボン酸、

(1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 6 S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - (((オクタノイルオキシ) メトキシ) カルボニル) ピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - カルボン酸、
(1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 6 S) - 2 - アミノ - 6 - (((ベンゾイルオキシ) メトキシ) カルボニル) - 3 - フルオロピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - カルボン酸、
(1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 6 S) - 2 - アミノ - 6 - ((1 - (((シクロヘキシルオキシ) カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) - 3 - フルオロピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - カルボン酸、

40

(1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 6 S) - 2 - アミノ - 6 - ((1 - (((シクロオクチルオキシ) カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) - 3 - フルオロピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - カルボン酸、

(1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 6 S) - 2 - アミノ - 6 - ((1 - (((4, 4 - ジメチ

50

ルシクロヘキシル)オキシ)カルボニル)オキシ)エトキシ)カルボニル)-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S)-6-(((((アダマンタン-1-イルオキシ)カルボニル)オキシ)メトキシ)カルボニル)-2-アミノ-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S)-6-((1-(((アダマンタン-1-イルオキシ)カルボニル)オキシ)エトキシ)カルボニル)-2-アミノ-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S)-2-アミノ-3-フルオロ-6-(((5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メトキシ)カルボニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S)-2-アミノ-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸6-(3-フタリジル)エステル、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S)-2-((S)-2-アミノ-4-(メチルチオ)ブタンアミド)-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S)-2-((S)-2-アミノプロパンアミド)-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S)-2-(2-アミノアセトアミド)-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S)-2-((S)-2-アミノ-4-メチルブタンアミド)-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S)-2-((S)-2,6-ジアミノヘキサンアミド)-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S)-2-((S)-2-アミノ-4-メチルペンタンアミド)-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S)-2-((S)-2-((S)-2-アミノプロパンアミド)プロパンアミド)-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S)-2-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロパンアミド)-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S)-2-アミノ-3-フルオロ-6-(((S)-1-((((1R, 2S, 5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル)オキシ)カルボニル)オキシ)エトキシ)カルボニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S)-2-アミノ-3-フルオロ-6-(((R)-1-((((1R, 2S, 5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル)オキシ)カルボニル)オキシ)エトキシ)カルボニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S)-6-(((S)-1-((アダマンタン-1-カルボニル)オキシ)エトキシ)カルボニル)-2-アミノ-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S)-6-(((R)-1-((アダマンタン-1-カルボニル)オキシ)エトキシ)カルボニル)-2-アミノ-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸。

【請求項9】

以下に示す請求項1に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩：

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S)-6-(((アダマンタン-1-カルボニル)オキシ)メトキシ)カルボニル-2-アミノ-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸。

【請求項10】

10

20

30

40

50

以下に示す請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩：

(1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 6 - (1 - ((アダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル - 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸。

【請求項 1 1】

以下に示す請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩：

(1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - ((1 - ((((1 R , 2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) オキシ) カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) ピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸。

10

【請求項 1 2】

以下に示す請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩：

(1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 2 - アミノ - 6 - ((1 - (((シクロヘキシルオキシ) カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸。

【請求項 1 3】

以下に示す請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩：

(1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - (((S) - 1 - ((((1 R , 2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) オキシ) カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) ピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸。

20

【請求項 1 4】

以下に示す請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩：

(1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - (((R) - 1 - ((((1 R , 2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) オキシ) カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) ピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸。

【請求項 1 5】

以下に示す請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩：

(1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 6 - (((R) - 1 - ((アダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) - 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸。

30

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩を含有する医薬。

【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩を含有する、精神神経疾患、並びに、神経学的疾患からなる群から選択される疾患の予防又は治療用医薬。

【請求項 1 8】

請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩を含有する、統合失調症、不安障害及びその関連疾患、うつ病、双極性障害、てんかん、発達障害、睡眠障害、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害及び頭部障害からなる群から選択される疾患の予防又は治療用医薬。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、代謝型グルタミン酸受容体作動薬である (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸 (

50

以下、親化合物又は化合物（ⅠⅤ）と記すこともある）のプロドラッグに関する。更に詳しくは、例えば統合失調症、不安障害及びその関連疾患、うつ病、双極性障害、てんかん、発達障害、睡眠障害等の精神神経疾患、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患など、グループ2代謝型グルタミン酸受容体が関与しているとされる疾患の治療剤及び予防剤として有用性が期待される代謝型グルタミン酸受容体作動薬である（1S, 2S, 3S, 5R, 6S）-2-アミノ-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸のプロドラッグに関する。

【0002】

また、本発明は、代謝型グルタミン酸受容体に作用する化合物である親化合物のプロドラッグ化により、経口吸収性等の粘膜吸収性が高められ、親化合物の生体内暴露量が増大したプロドラッグに関する。

【背景技術】

【0003】

近年、グルタミン酸受容体遺伝子のクローニングが相次ぎ、グルタミン酸受容体には多くのサブタイプが存在することが明らかとなった。現在、グルタミン酸受容体は「受容体がイオンチャンネル型構造を持つイオンチャンネル型」及び「受容体がG-タンパク質と共役している代謝型」の2つに大きく分類されている。更に、イオンチャンネル型グルタミン酸受容体はNMDA、-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソキサゾール-4-プロピオネート（AMPA）及びカイネートの3種類に分類され（非特許文献1）、代謝型グルタミン酸受容体はmGluR1~mGluR8の8種類に分類されている（非特許文献2、3）。グループ2代謝型グルタミン酸受容体は、グルタミン酸神経系のプレシナプスに存在し、自己受容体として機能するため、グルタミン酸の過剰遊離を抑制している（非特許文献4、5）。グルタミン酸神経系は種々の精神神経機能に関与することから、グループ2代謝型グルタミン酸受容体に作用する化合物は急性及び慢性の精神神経的疾患及び神経学的疾患の治療又は予防に有効なはずである。

【0004】

グループ2代謝型グルタミン酸受容体のアゴニストとして、（1S, 2S, 3S, 5R, 6S）-2-アミノ-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸が開示されている（特許文献1）。そのアゴニスト活性のED₅₀値は、それぞれ29.4 nM（mGluR2）及び45.4 nM（mGluR3）であり、統合失調症モデルであるラットのフェンサイクリジン運動過多を抑制する効果も認められ、そのED₅₀値は5.1 mg/kgであることが報告されている。更に、統合失調症モデルである、フェンサイクリジン誘発首振り行動および条件回避反応を抑制する効果も認められている（非特許文献6、非特許文献7）。

【0005】

しかしながら、（1S, 2S, 3S, 5R, 6S）-2-アミノ-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸は、サルでの経口吸収性が悪い。そのことから、ヒトについても、経口吸収性が悪い可能性がある。

【0006】

化合物の経口吸収性等の粘膜吸収性を改善するためには、大きく分けて2つのアプローチがある。1つは、化合物の化学構造そのものを変える方法、もう1つは化学構造を変えずに、製剤的に工夫する方法である。前者の中に化合物の水酸基やアミノ基などの反応性置換基にアルキル基やアシル基などの小さな修飾基を結合させるプロドラッグ化がある。

【0007】

上記プロドラッグとしては、吸収前はプロドラッグ体として安定に存在し、プロドラッグ化により吸収が改善され、吸収時及び/又は吸収後には小腸、肝臓、及び/又は血漿で、化学的または酵素的に速やかに親化合物に変換される化合物が望まれる。

【0008】

しかしながら、上記の全ての条件を満たす理想的なプロドラッグの開発は難しい。例え

10

20

30

40

50

ば、エステル結合をもつプロドラッグ誘導体は、加水分解反応を受けやすくなることもあるため、吸収前の化学的安定性に大きく影響を及ぼす可能性がある。アミド結合をもつプロドラッグ誘導体は、化合物の物性が大きく変わることで、経口吸収性等の粘膜吸収性に大きく影響を及ぼす可能性がある。また、アミド結合は加水分解されにくいので、化合物の生体内での親化合物への変換及び血漿中濃度に大きく影響を及ぼす可能性がある。さらに、プロドラッグから親化合物への生体内変換を制御する酵素は、基質特異性があり、特に、プロドラッグ化するために挿入した置換基の立体障害により酵素が反応できない等、プロドラッグの体内動態の予測が難しい。これらの理由のため、プロドラッグ化された化合物の経口吸収性等の粘膜吸収性と親化合物への変換を見積もって、親化合物の血漿中濃度を高めることは決して容易なことではない。

10

【0009】

実際、特許文献1では、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸のプロドラッグについて一般的な記載はあるものの具体的な開示は全くなく、この文献の出願があった1999年以降今までプロドラッグ化の成功例がなかった。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】特開平11-279129号公報

【非特許文献】

20

【0011】

【非特許文献1】Science, 258, 59, 7-603, 1992.

【非特許文献2】J. Neurosci., 13, 1372-1378, 1993.

【非特許文献3】Neuropharmacol., 34, 1-26, 1995.

【非特許文献4】Neuropharmacol., 40, 20-27, 2001.

【非特許文献5】Eur. J. Pharmacol., 356, 149-157, 1998.

【非特許文献6】J. Med. Chem., 43, 4893-4909, 2000.

【非特許文献7】Life Science, 73, 1721-1728, 2003.

【発明の概要】

30

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明の目的は、例えば統合失調症、不安障害及びその関連疾患、うつ病、双極性障害、てんかん、発達障害、睡眠障害等の精神神経疾患の治療及び予防、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患など、グループ2代謝型グルタミン酸受容体が関与しているとされる疾患の治療剤又は予防剤として、グループ2代謝型グルタミン酸受容体に作用する親化合物の経口吸収性等の粘膜吸収性を高め、生体内暴露量を増大させるプロドラッグを提供することである。

【課題を解決するための手段】

40

【0013】

本発明者らは、グループ2代謝型グルタミン酸受容体に作用する(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸を親化合物としたプロドラッグについて鋭意検討した結果、ある種の誘導体プロドラッグとして、経口吸収性等の粘膜吸収性を高め、親化合物の生体内暴露量を高めることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0014】

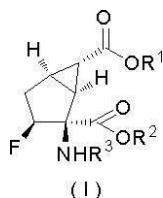
以下、本発明を詳細に説明する。本発明の態様(以下、「本発明化合物」という)には以下のものがあげられる。

(1)式(I)

50

【 0 0 1 5 】

【 化 1 】



【 0 0 1 6 】

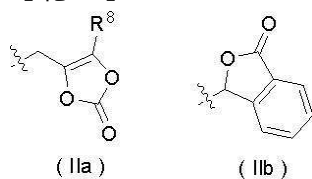
10

[式 (I) 中、

R^1 及び R^2 は、同一又は異なって、水素原子、式 $(CR^4R^{4'})$ 、 O 、 CO 、 R^5 、式 $(CR^6R^{6'})$ 、 O 、 CO 、 O 、 R^7 、下記式 (I I a) 又は式 (I I b) を示し、

【 0 0 1 7 】

【 化 2 】



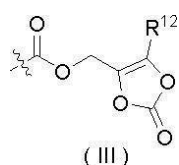
20

【 0 0 1 8 】

R^3 は、水素原子、式 $(AA)_n$ 、 H 、式 CO 、 O 、 $(CR^9R^{9'})$ 、 O 、 CO 、 R^{10} 、式 CO 、 O 、 $(CR^9R^{9'})$ 、 O 、 CO 、 O 、 R^{11} 、又は下記式 (I I I) を示し、

【 0 0 1 9 】

【 化 3 】



30

【 0 0 2 0 】

R^4 及び $R^{4'}$ は、同一又は異なって、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示し、
 R^5 は、 C_{1-10} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基 (該 C_{3-8} シクロアルキル基は、1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されてもよい)、アダマンチル基 (該アダマンチル基は、1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されてもよい)、又はフェニル基 (該フェニル基は、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい) を示し、

40

R^6 及び $R^{6'}$ は、同一又は異なって水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示し、
 R^7 は、 C_{1-10} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基 (該 C_{3-8} シクロアルキル基は、1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されてもよい)、アダマンチル基 (該アダマンチル基は、1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されてもよい) 又はアリール基 (該アリール基は、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい) を示し、

R^8 は、 C_{1-6} アルキル基又はフェニル基を示し、

R^9 及び $R^{9'}$ は、同一又は異なって、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示し、

R^{10} は、 C_{1-10} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基 (該 C_{3-8} シクロアルキル基は、1 ~

50

3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されてもよい)、アダマンチル基(該アダマンチル基は、1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されてもよい)又はフェニル基(該フェニル基は、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい)を示し、

R^{11} は、 C_{1-10} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基(該 C_{3-8} シクロアルキル基は、1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されてもよい)、アダマンチル基(該アダマンチル基は、1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されてもよい)又はアリール基(該アリール基は、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい)を示し、

R^{12} は、 C_{1-6} アルキル基又はフェニル基を示し、

10

AA は、アミノアシル基を示し、

n は、1 ~ 3 の整数を示す。

ただし、 R^1 、 R^2 及び R^3 が全て水素原子である化合物を除く。]

で表される化合物、又はその医薬上許容される塩。

(2) 式(I)中、

R^3 が、水素原子である(1)に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

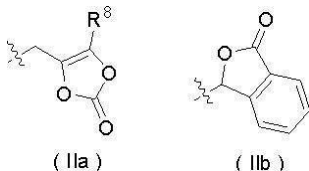
(3) 式(I)中、

R^1 が、式 $(CR^4R^{4'}) \quad O \quad CO \quad R^5$ (式中、 R^4 、 $R^{4'}$ 及び R^5 は、(1)で定義した通りである)、式 $(CR^6R^{6'}) \quad O \quad CO \quad O \quad R^7$ (式中、 R^6 、 $R^{6'}$ 及び R^7 は、(1)で定義した通りである)、下記式(IIa)又は式(IIb)、

20

【0021】

【化4】



【0022】

30

R^8 は、(1)で定義した通りである)

である(2)に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

(4) 式(I)中、

R^1 が、式 $(CR^4R^{4'}) \quad O \quad CO \quad R^5$ (式中、 R^4 、 $R^{4'}$ 及び R^5 は、(1)で定義した通りである)、式 $(CR^6R^{6'}) \quad O \quad CO \quad O \quad R^7$ (式中、 R^6 、 $R^{6'}$ 及び R^7 は、(1)で定義した通りである)、である(3)に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

(5) 式(I)中、

R^1 が、式 $(CR^4R^{4'}) \quad O \quad CO \quad R^5$ または式 $(CR^6R^{6'}) \quad O \quad CO \quad O \quad R^7$ であって、 R^5 がアダマンチル基(該アダマンチル基は、1 ~ 3 個のメチル基で置換されてもよい)であり、 R^7 が 1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換された C_{3-8} シクロアルキル基又はアダマンチル基(該アダマンチル基は、1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されてもよい)であり、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^6 、及び $R^{6'}$ は(1)で定義した通りである、(4)に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

40

(6) 式(I)中、

R^2 が、水素原子である(2) ~ (5)いずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

(7) 式(I)中、

R^1 及び R^2 が、共に水素原子であり、

R^3 が、式 $(AA)_n \quad H$ であり、

50

AAが、アミノアシル基であり、

nが、1又は2である(1)に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

(8)式(I)中、

R³が、式(AA)nHであり、

AAが、天然型アミノ酸由来のアミノアシル基であり、

nが、1である(7)に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

(9)上記(1)~(8)のいずれか1つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩を含有する医薬。

(10)上記(1)~(8)のいずれか1つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩を含有する、統合失調症、不安障害及びその関連疾患、うつ病、双極性障害、てんかん、発達障害、睡眠障害等の精神神経疾患、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患からなる群から選択される疾患の予防又は治療用医薬。

10

【発明の効果】

【0023】

本発明の含フッ素アミノ酸のプロドラッグは、経口吸収性等の粘膜吸収性が向上し、吸収後速やかに親化合物である(1S, 2S, 3S, 5R, 6S)-2-アミノ-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸に変換され、親化合物が代謝型グルタミン酸受容体に対して親和性を示すと共にアゴニストとして作用を示す。

20

【発明を実施するための形態】

【0024】

以下、本発明を実施するための形態を具体的に説明する。

本明細書において用いる用語は、以下の意味である。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子である。

「C₁₋₆アルキル基」とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1~6個のアルキル基を意味し、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシル基等を挙げることができる。

30

「C₁₋₁₀アルキル基」とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1~10個のアルキル基を意味し、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル基等を挙げることができる。

「C₃₋₈シクロアルキル基」とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基である。

「アリール基」とは、単環から2環式の芳香族炭化水素環であり、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル基等を挙げることができる。

「アミノアシル基」とは、天然型又は非天然型アミノ酸に由来するアミノアシル基を示す。「天然型アミノ酸」とは、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、バリンを挙げることができ、グリシン以外はすべてL体の立体を有する。「非天然型アミノ酸」とは、上記「天然型アミノ酸」の立体がD体の異性体が挙げられ、さらに、例えば、 α -アラニン、 α -アミノ酪酸、 β -アミノ酪酸、 γ -アミノ酪酸、ヒドロキシプロリン、サルコシン、フェニルグリシン等が挙げられる。

40

【0025】

本明細書中における「医薬上許容される塩」とは、硫酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、又は硝酸等の無機酸との塩、或いは、酢酸、安息香酸、シュウ酸、乳酸、リンゴ酸、酒石

50

酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、マロン酸、マンデル酸、グルコン酸、ガラクトール酸、グルコヘプトン酸、グリコール酸、グルタミン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、又はナフタレン - 2 - スルホン酸等の有機酸との塩、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオン、マグネシウムイオン、亜鉛イオン、アルミニウムイオン等の1種又は複数の金属イオンとの塩、アンモニア、アルギニン、リシン、ピペラジン、コリン、ジエチルアミン、4 - フェニルシクロヘキシルアミン、2 - アミノエタノール、ベンザチン等のアミンとの塩が含まれる。遊離体から当該塩への変換は従来の方で行うことができる。

【0026】

本発明化合物において、好ましい態様を以下にあげる。

R^3 が水素原子のとき、 R^1 は、式 $(CR^4R^{4'})O-CO-R^5$ 、式 $(CR^6R^{6'})O-CO-O-R^7$ 又は式 (IIa) である化合物が好ましい、式 $(CR^6R^{6'})O-CO-O-R^7$ 又は式 (IIa) である化合物がより好ましい。 R^3 が水素原子のとき、 R^2 は、式 $(CR^6R^{6'})O-CO-O-R^7$ 又は式 (IIa) である化合物が好ましい。

R^2 及び R^3 が共に水素原子のとき、 R^1 は、式 $(CR^4R^{4'})O-CO-R^5$ 、式 $(CR^6R^{6'})O-CO-O-R^7$ 、式 (IIa) 又は式 (IIb) である化合物が好ましく、式 $(CR^4R^{4'})O-CO-R^5$ 又は式 $(CR^6R^{6'})O-CO-O-R^7$ である化合物がより好ましい。

R^1 及び R^3 が共に水素原子のとき、 R^2 は、式 $(CR^6R^{6'})O-CO-O-R^7$ 又は式 (IIa) である化合物が好ましい。

R^4 は、水素原子の化合物が好ましい。

$R^{4'}$ は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基の化合物が好ましく、水素原子又はメチル基の化合物がより好ましい。

R^5 は、 C_{1-10} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基 (該 C_{3-8} シクロアルキル基は、1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されてもよい)、アダマンチル基 (該アダマンチル基は、1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されてもよい)、又はフェニル基 (該フェニル基は、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキル基から選ばれる1 ~ 3 個の基で置換されてもよい) である化合物が好ましく、 C_{1-10} アルキル基、アダマンチル基 (該アダマンチル基は、1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されてもよい)、又はフェニル基である化合物がより好ましく、アダマンチル基 (該アダマンチル基は、1 ~ 3 個のメチル基で置換されてもよい) である化合物がさらに好ましい。

R^6 は、水素原子の化合物が好ましい。

$R^{6'}$ は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基の化合物が好ましく、水素原子又はメチル基の化合物がより好ましい。

R^7 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基 (該 C_{3-8} シクロアルキル基は、1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されてもよい) 又はアダマンチル基 (該アダマンチル基は、1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されてもよい) である化合物が好ましく、1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換された C_{3-8} シクロアルキル基又はアダマンチル基 (該アダマンチル基は、1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されてもよい) である化合物がより好ましい。

R^8 は、 C_{1-6} アルキル基である化合物が好ましい。

R^1 及び R^2 が共に水素原子のとき、 R^3 は、式 $(AA)_n-H$ である化合物が好ましい。

AAは、天然型アミノ酸由来のアミノアシル基である化合物が好ましい。

nは、1又は2である化合物が好ましく、1である化合物がより好ましい。

【0027】

本発明化合物中の好ましい化合物の例としては、下記の化合物若しくはその医薬上許容される塩があげられる：

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 6 - (((アダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) メトキシ) カルボニル - 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 6 - (1 - ((アダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル - 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - ((1 - ((((1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) オキシ) カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) ピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - ((((((1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) オキシ) カルボニル) オキシ) メトキシ) カルボニル) ピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 6 - (1 - ((3, 5 - ジメチルアダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - (((オクタノイルオキシ) メトキシ) カルボニル) ピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 6 - (((ベンゾイルオキシ) メトキシ) カルボニル) - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 6 - ((1 - ((シクロヘキシルオキシ) カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 6 - ((1 - ((シクロオクチルオキシ) カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 6 - ((1 - (((4, 4 - ジメチルシクロヘキシル) オキシ) カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 6 - ((((アダマンタン - 1 - イルオキシ) カルボニル) オキシ) メトキシ) カルボニル) - 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 6 - ((1 - (((アダマンタン - 1 - イルオキシ) カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) - 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - (((5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル) メトキシ) カルボニル) ピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 6 - (3 - フタリジル) エステル、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - ((S) - 2 - アミノ - 4 - (メチルチオ) ブタンアミド) - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - ((S) - 2 - アミノプロパンアミド) - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - (2 - アミノアセトアミド) - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - ((S) - 2 - アミノ - 4 - メチルブタンアミド) - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - ((S) - 2, 6 - ジアミノヘキサンアミド) - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

10

20

30

40

50

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - ((S) - 2 - アミノ - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、
(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - アミノプロパンアミド)プロパンアミド) - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - ((S) - 2 - アミノ - 3 - フェニルプロパンアミド) - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - (((S) - 1 - (((((1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル)オキシ)カルボニル)オキシ)エトキシ)カルボニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2 - カルボン酸、

10

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - (((R) - 1 - (((((1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル)オキシ)カルボニル)オキシ)エトキシ)カルボニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2 - カルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 6 - (((S) - 1 - ((アダマンタン - 1 - カルボニル)オキシ)エトキシ)カルボニル) - 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2 - カルボン酸、

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 6 - (((R) - 1 - ((アダマンタン - 1 - カルボニル)オキシ)エトキシ)カルボニル) - 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2 - カルボン酸、

20

が挙げられる。

なお、本発明化合物が水和物又は溶媒和物を形成する場合、それらも本発明の範囲内に含まれる。同様に、本発明化合物の水和物又は溶媒和物の医薬上許容される塩も本発明の範囲内に含まれる。

【0028】

本発明化合物は、エナンチオマー、ジアステレオマー、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ体等を全て含む。

【0029】

本発明化合物には、一つ以上の水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、フッ素原子が放射性同位元素や安定同位元素と置換された化合物も含まれる。これらの標識化合物は、代謝や薬物動態研究、受容体のリガンド等として生物学的分析等に有用である。

30

本発明化合物は1種又は2種以上の医薬的に許容される担体、賦形剤及び希釈剤と組み合わせられて医薬的製剤とされうる。前記担体、賦形剤及び希釈剤としては、例えば、水、乳糖、デキストロース、フラクトース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、でんぷん、ガム、ゼラチン、アルギネート、ケイ酸カルシウム、リン酸カルシウム、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルキルパラヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グリセリン、ゴマ油、オリーブ油、大豆油などの各種油が挙げられる。

40

【0030】

本発明化合物は、これらの担体、賦形剤又は希釈剤、そして、必要に応じて一般に使用される増量剤、結合剤、崩壊剤、pH調整剤、溶解剤などの添加剤が混合された上で、常用の製剤技術によって錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、軟膏剤、注射剤、皮膚貼付剤などの経口又は非経口用医薬、特にグループ2代謝型グルタミン酸受容体作用薬のプロドラッグとして調製される。

【0031】

本発明化合物は成人患者に対して0.01~500mgを1日1回又は数回に分けて経口又は非経口で投与することが可能であるが、使用の容易性及び薬効の点からみて経口投与することが好ましい。なお、この投与量は治療対象となる疾病の種類、患者の年齢、体

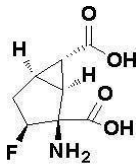
50

重、症状などにより適宜増減することが可能である。

本発明化合物（Ⅰ）は、グループ２代謝型グルタミン酸受容体に影響を及ぼさない。しかし、生体内で酵素的に又は化学的に加水分解を受け、グループ２代謝型グルタミン酸受容体に対して強い作用を有する化合物である化合物（ⅠⅤ）へとそれぞれ変換される。従って、本発明化合物は、グループ２代謝型グルタミン酸受容体に作用する薬物としての機能を発揮する。

【 0 0 3 2 】

【化 5】



(Ⅳ)

10

【 0 0 3 3 】

すなわち、本発明化合物は、統合失調症、不安障害及びその関連疾患、うつ病、双極性障害、てんかん、発達障害、睡眠障害等の精神神経疾患、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患など、グループ２代謝型グルタミン酸受容体が関与しているとされる疾患の治療剤又は予防剤として、グループ２代謝型グルタミン酸受容体に作用する親化合物（ⅠⅤ）の経口吸収性等の粘膜吸収性を高め、生体内暴露量を増大させるプロドラッグとして作用する。

20

【 0 0 3 4 】

本発明の化合物（Ⅰ）の代表的な製造法を、下記スキーム１～７に示す。下記の方法は、本発明化合物の製造法の例示であり、これに限定されるものではない。なお、以下の製造法の例示において、化合物は反応に支障にならない塩を形成しても良い。

【 0 0 3 5 】

式（Ⅰ - 1）で表わされる本発明化合物は、スキーム１に示す合成法で製造することができる。

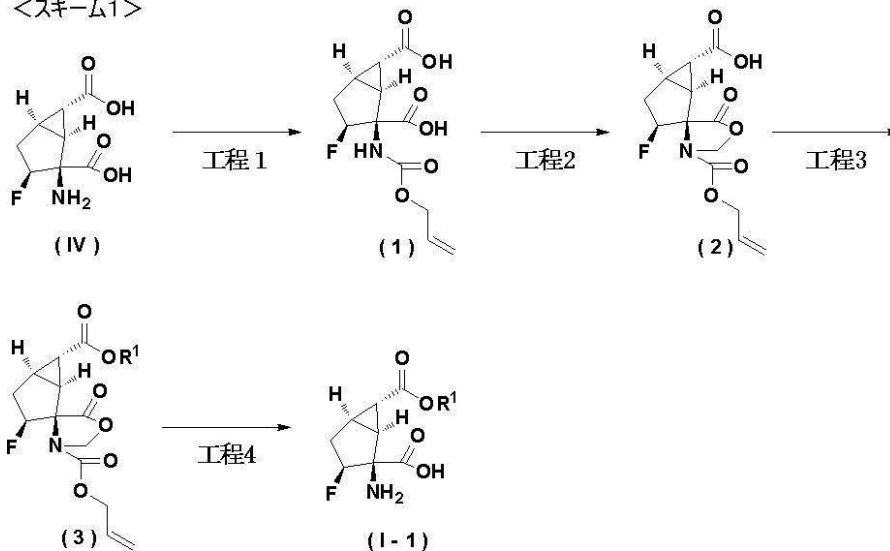
30

スキーム 1

【 0 0 3 6 】

【化 6】

<スキーム1>



40

50

【 0 0 3 7 】

(式中、 R^1 は前記と同義である。)

工程 1 : 化合物 (I V) のアミノ基を、一般的なアリルオキシカルボニル基での保護反応 { プロテクティブ グループズ イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第 4 版、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照 } にて、化合物 (1) に導くことができる。例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2 - ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N - ジメチルホルムアミド、N - メチル - 2 - ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、N - メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、4 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジン、2, 6 - ジ - t - ブチルピリジン等の有機塩基類、あるいは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩類存在下または非存在下にて、クロロギ酸アリルと反応させることにより、化合物 (1) に導くことができる。

工程 2 : 化合物 (1) は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2 - ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、パラホルムアルデヒドのようなアルデヒド存在下、p - トルエンスルホン酸、シュウ酸などの酸触媒を用いて、Dean - Stark 水分分離器等の脱水装置の使用下、または不使用下、反応を行い、化合物 (2) へと導くことができる。

工程 3 : 化合物 (2) は、式 $L - R^1$ (式中 L は脱離基を示し、例えばハロゲン原子、p - トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等を示す) と、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2 - ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N - ジメチルホルムアミド、N - メチル - 2 - ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド等の金属アミド類、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、4 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジン、2, 6 - ジ - t - ブチルピリジン等の有機塩基類、カリウム t - ブトキシド等の塩基の存在下、よう化ナトリウムなどの適した活性化剤の存在下又は非存在下反応させることにより化合物 (3) に導くことができる。好ましくは、化合物 (2) を、N, N - ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウム及びよう化ナトリウム存在下、式 $Cl - R^1$ 、又は式 $Br - R^1$ と室温 ~ 80 にて 2 時間 ~ 1 日間反応することにより化合物 (3) に導くことができる。また、化合物 (2) を、N, N - ジメチルホルムアミド中、炭酸セシウム存在下、式 $Cl - R^1$ 、又は式 $Br - R^1$ と室温 ~ 80 にて 2 時間 ~ 1 日間反応することにより化合物 (3) に導くこともできる。

工程 4 : 化合物 (3) のアミノ基を、一般的な脱保護反応 { プロテクティブ グループズ イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第 4 版、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照 } にて、本発明の化合物 [I - 1] に導くことができる。例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) 等の 0 価のパラジウム触媒と 1, 3 - ジメチルバルビツール酸等の金属触媒の再生試薬の存在下、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、

10

20

30

40

50

1, 2 - ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、アミノ酸部の脱保護を行うことによって、本発明化合物である化合物 (I - 1) に導くことができる。好ましくは、化合物 (3) は、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) 及び 1, 3 - ジメチルバルビツール酸存在下、クロロホルム中、室温 ~ 50 にて 2 ~ 8 時間反応することにより、本発明の化合物 (I - 1) に導くことができる。

【0038】

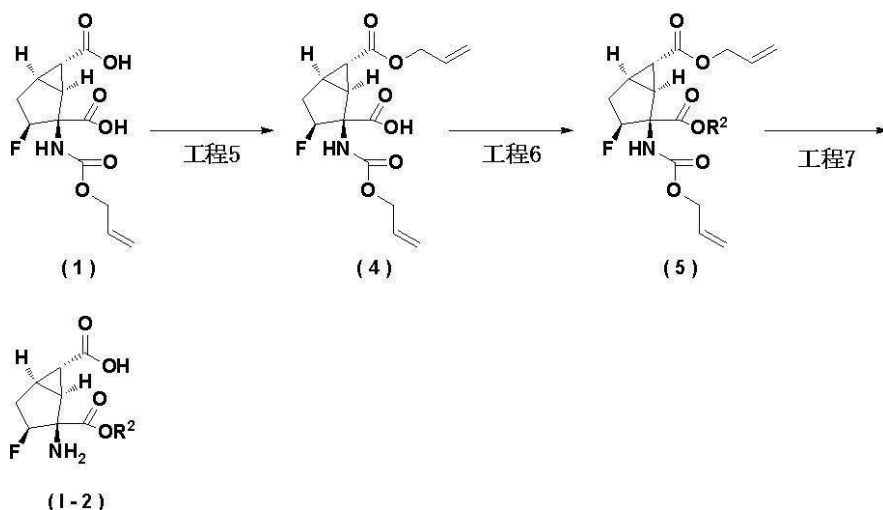
式 (I - 2) で表わされる本発明化合物は、スキーム 2 に示す合成法で製造することができる。

スキーム 2

【0039】

【化 7】

<スキーム 2>



【0040】

(式中、 R^2 は前記と同義である。)

工程 5：化合物 (1) のカルボキシ基を、一般的なエステル化反応にて、アリルアルコールと時間及び/または反応温度を制御し反応させることによって、化合物 (4) に導くことができる {コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーションズ セカンドエディション (Comprehensive Organic Transformations Second Edition) 1999 年、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照}。ここでエステル化反応とは、例えば、不活性溶媒中、塩基存在下又は非存在下、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸 (HATU)、O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸 (HBTU)、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (EDC · HCl)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) 又はカルボニルジイミダゾール (CDI) 等の縮合剤を用いた縮合反応、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル又はトリメチルアセチルクロリド等を用いた混合酸無水物経由の縮合反応、塩化チオニル、塩化オキサリル、1 - クロロ - N, N, 2 - トリメチル - 1 - プロペニルアミン等を用いた酸ハロゲン化物経由の縮合反応等である。縮合剤を用いたエステル化反応の際、必要に応じて 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT)、ヒドロキシスクシンイミド (HOSu) 等の添加剤を使用することができる。好ましくは、化合物 (1) を、ジイソプロピルエチルアミン、4 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジン、及び 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (EDC ·

H C 1) 存在下、クロロホルム中、1 ~ 1.5 当量のアリルアルコールと室温にて 1 ~ 4 日間反応することにより化合物 (4) に導くことができる。

工程 6: 化合物 (4) は、工程 3 と同様の手法にて化合物 (5) に導くことができる。好ましくは、化合物 (4) を、N, N - ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウム及びヨウ化ナトリウム存在下、式 C 1 - R²、又は式 B r - R² と室温 ~ 80 にて 2 時間 ~ 1 日間反応することにより化合物 (3) に導くことができる。また、化合物 (4) を、N, N - ジメチルホルムアミド中、炭酸セシウム存在下、式 C 1 - R²、又は式 B r - R² と室温 ~ 80 にて 2 時間 ~ 1 日間反応することにより化合物 (5) に導くこともできる。

工程 7: 化合物 (5) は、工程 4 と同様の手法にてアミノ基及び 6 位のカルボキシ基の保護基の脱保護を行うことによって、本発明化合物である化合物 (I - 2) に導くことができる。好ましくは、化合物 (5) は、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) 及び 1, 3 - ジメチルバルビツール酸存在下、クロロホルム中、室温 ~ 50 にて 2 ~ 8 時間反応することにより、本発明の化合物 (I - 2) に導くことができる。

【0041】

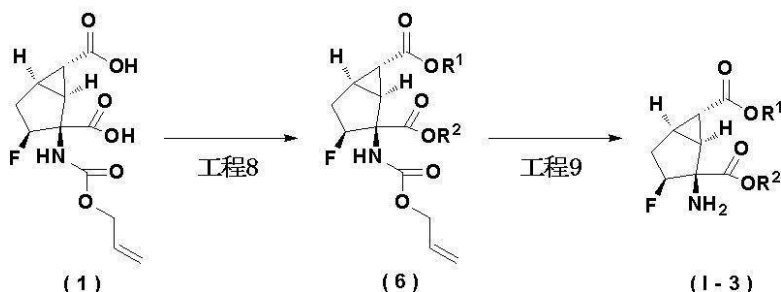
式 (I - 3) で表わされる本発明化合物は、スキーム 3 に示す合成法で製造することができる。

スキーム 3

【0042】

【化 8】

<スキーム 3>



【0043】

(式中、R¹ = R² であり、R¹ 及び R² は、前記と同義である。)

工程 8: 化合物 (1) は、工程 3 と同様の手法にて化合物 (6) に導くことができる。好ましくは、化合物 (1) を、N, N - ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウム及びヨウ化ナトリウム存在下、式 C 1 - R¹、又は式 B r - R¹ と室温 ~ 80 にて 2 時間 ~ 1 日間反応することにより化合物 (6) に導くことができる。また、化合物 (1) を、N, N - ジメチルホルムアミド中、炭酸セシウム存在下、式 C 1 - R¹、又は式 B r - R¹ と室温 ~ 80 にて 2 時間 ~ 1 日間反応することにより化合物 (6) に導くこともできる。

工程 9: 化合物 (6) は、工程 4 と同様の手法にてアミノ基の保護基の脱保護を行うことによって、本発明化合物である化合物 (I - 3) に導くことができる。好ましくは、化合物 (6) は、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) 及び 1, 3 - ジメチルバルビツール酸存在下、クロロホルム中、室温 ~ 50 にて 2 ~ 8 時間反応することにより、本発明の化合物 (I - 3) に導くことができる。

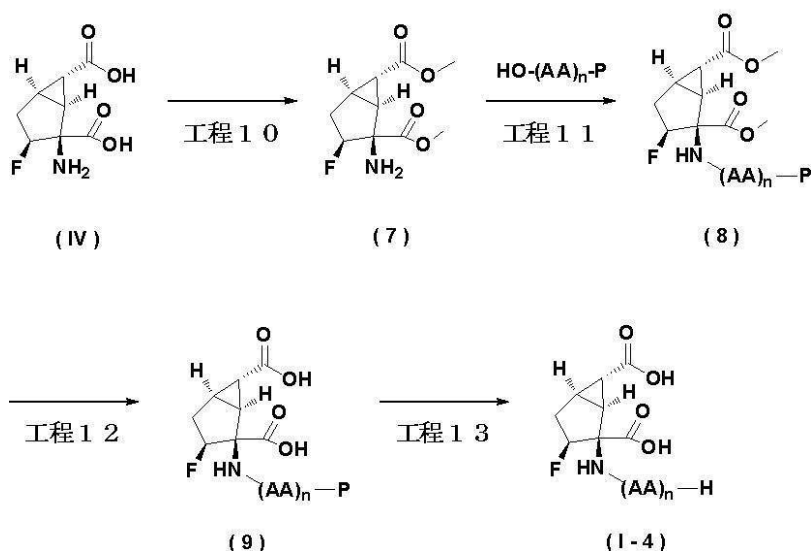
【0044】

式 (I - 4) で表わされる本発明化合物は、スキーム 4 に示す合成法で製造することができる。

スキーム 4

【0045】

【化 9】
 <スキーム4>



【 0 0 4 6 】

(式中、AA及びnは前記と同義であり、Pはアミノ基の保護基を示す。)

工程10：化合物(IV)のカルボキシ基を、一般的なエステル化反応{プロテクトイブグループズ イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)第4版、ジョン ウィリー アンド サンズ(John Wiley & Sons, INC.)参照}にて、化合物(7)へ導くことができる。好ましくは、化合物(IV)は、5～10%の塩化水素を含むメタノール溶液中、室温～80℃にて2時間～3日間反応することにより化合物(7)に導くことができる。

工程11：化合物(7)のアミノ基を、一般的なアミド化反応にて、化合物(8)へ導くことができる。例えば、不活性溶媒中、塩基存在下又は非存在下、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸(HATU)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸(HBTU)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDC・HCl)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)又はカルボニルジイミダゾール(CDI)等の縮合剤を用いた縮合反応、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル又はトリメチルアセチルクロリド等を用いた混合酸無水物経由の縮合反応、塩化チオニル、塩化オキサリル、1-クロロ-N,N,2-トリメチル-1-プロペニルアミン等を用いた酸ハロゲン化物経由の縮合反応等である。ここで、縮合剤を用いたアミド化反応の際、必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)等の添加剤を使用することができる。好ましくは、化合物(7)は、クロロホルム中、N-メチルモルホリン、クロロギ酸イソブチル、及び化合物HO-(AA)-P存在下、-40～60℃にて、20分間～1日間反応することにより化合物(8)に導くことができる。

工程12：化合物(8)のメチルエステルを一般的な加水分解反応(T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照)にてカルボン酸へと変換し、化合物(9)に導くことができる。好ましくは、化合物(8)は、テトラヒドロフラン及び0.1～1.0 mol/L水酸化ナトリウム水溶液中、-10～40℃にて、2時間～2日間反応することにより化合物(9)に導くことができる。

工程13：化合物(9)のアミノ基の保護基を、一般的な脱保護反応{プロテクトイブグループズ イン オーガニック シンセシス(Protective Groups

10

20

30

40

50

in Organic Synthesis) 第4版、ジョン ウィリー アンド サンズ(John Wiley & Sons, INC.) 参照}にて除去して、本発明化合物である化合物(I-4)へ導くことができる。

【0047】

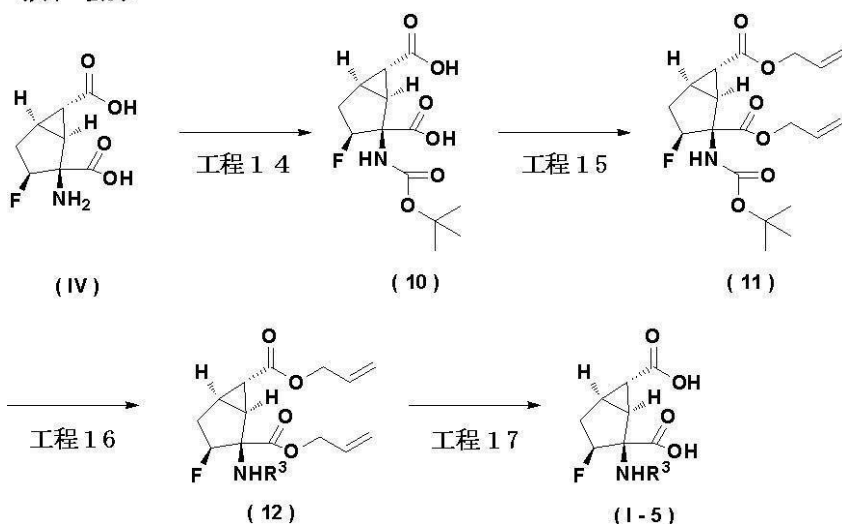
式(I-5)で表わされる本発明化合物は、スキーム5に示す合成法で製造することができる。

スキーム5

【0048】

【化10】

<スキーム5>



【0049】

(式中、 R^3 は、式 $\text{COO}(\text{CR}^9\text{R}^{9'})\text{OCO R}^{10}$ 、式 $\text{COO}(\text{CR}^9\text{R}^{9'})\text{OCO R}^{11}$ 、又は式(III)の構造を示す。 R^9 、 $R^{9'}$ 、 R^{10} 、 R^{11} 及び式(III)は前記と同義である。)

工程14：化合物(IV)は、工程1と同様な手法にて化合物(10)に導くことができる。好ましくは、化合物(IV)を、1,4-ジオキサン中、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液存在下、1~5当量のジ-tert-ブトキシカルボニル(Boc_2O)と室温にて6時間~5日間反応させることにより、化合物(10)に導くことができる。

工程15：化合物(10)のカルボキシ基を、工程5と同様の手法にて化合物(11)に導くことができる。好ましくは、化合物(10)を、炭酸カリウム、アリルブロミド存在下、N,N-ジメチルホルムアミド中、2~5当量のアリルブロミドと0~80℃にて、2時間~2日間反応することにより化合物(11)に導くことができる。

工程16：化合物(11)は、アミノ基の脱保護反応、続く工程14と同様なアシル基での保護反応{プロテクトイブ グループズ イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、ジョン ウィリー アンド サンズ(John Wiley & Sons, INC.) 参照}にて、化合物(12)に導くことができる。好ましくは、化合物(11)は、1~4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液中、-20~40℃にて、30分間~1日間反応させ、tert-ブトキシカルボニル基を除去した後、N,N-ジメチルホルムアミド中、炭酸セシウム存在下、炭酸ガス、及び化合物 $\text{H}-\text{R}^3$ と、-20~60℃にて、1時間~1日間反応させることにより化合物(12)に導くことができる。または、化合物(11)は、1~4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液中、-20~40℃にて、30分間~1日間反応させ、tert-ブトキシカルボニル基を除去した後、クロロホルム中、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリホスゲン存在下、化合物 $\text{HO}-(\text{IIIa})$ と、

- 10 ~ 40 にて、1時間 ~ 1日間反応させることにより化合物(12)に導くこともできる。

工程17: 化合物(12)は、工程4と同様の手法にて2位及び6位のカルボキシ基の保護基の脱保護を行うことによって、本発明化合物である化合物(I-5)に導くことができる。好ましくは、化合物(6)は、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、及び1,3-ジメチルバルビツール酸存在下、クロロホルム中、室温 ~ 50 にて2 ~ 8時間反応することにより、本発明の化合物(I-5)に導くことができる。

式(I-6)で表わされる本発明化合物は、スキーム6に示す合成法で製造することができる。

スキーム6

【0050】

【化11】

<スキーム6>



【0051】

(式中、 R^1 は、前記と同義であり、 R^3 は、式 $\text{COO}(\text{CR}^9\text{R}^{9'})\text{OCO}$ R^{10} 、式 $\text{COO}(\text{CR}^9\text{R}^{9'})\text{OCOOR}^{11}$ 、又は式(III)の構造を示す。 R^9 、 $R^{9'}$ 、 R^{10} 、 R^{11} 及び式(III)は前記と同義である。)

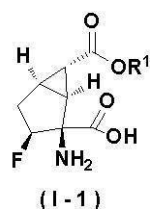
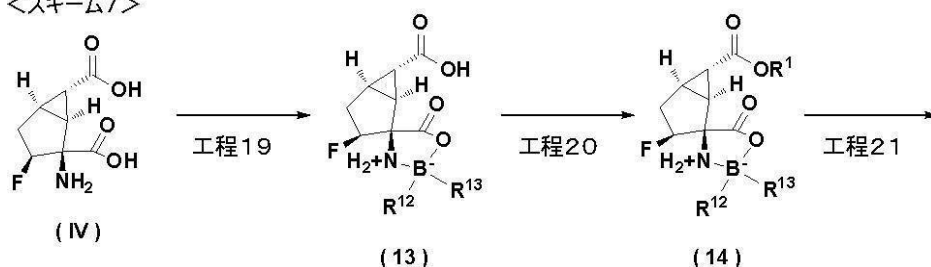
工程18: 化合物(I-1)は、工程14と同様の手法にて本発明化合物(I-6)に導くことができる。好ましくは、化合物(I-1)は、N,N-ジメチルホルムアミド中、炭酸セシウム存在下、炭酸ガス及び式 $\text{L}(\text{CR}^9\text{R}^{9'})\text{OCO}$ R^{10} 、式 $\text{L}(\text{CR}^9\text{R}^{9'})\text{OCOOR}^{11}$ (各式中、Lは前記した脱離基である)と、-20 ~ 60 にて、1時間 ~ 1日間反応させることにより本発明化合物(I-6)に導くことができる。または、化合物(I-1)は、クロロホルム中、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリホスゲン存在下、化合物HO-(IIa)と、-10 ~ 40 にて、1時間 ~ 1日間反応させることにより本発明化合物(I-6)に導くこともできる。

スキーム7

【0052】

【化12】

<スキーム7>



10

20

30

40

50

【 0 0 5 3 】

(式中、 R^{12} は前記と同義である。 R^{12} 及び R^{13} は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、アリール基、又はヘテロアリール基(該アリール基又はヘテロアリール基は、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキル基から選ばれる1~3個の基で置換されても良い。)を示すか、又は R^{12} 及び R^{13} は、隣接するホウ素原子と一緒に、5~8員の飽和複素環(該5~8員の飽和複素環は、環中の異なる2個の炭素原子間を C_{1-6} アルキレンで架橋されても良い。)である。

工程19: 化合物(IV)の -アミノ酸部を、一般的なホウ素基での保護反応{プロテクティブ グループズ イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)第4版、ジョン ウィリー アンド サンズ(John Wiley & Sons, INC.)参照}にて、化合物(13)に導くことができる。例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルボラン、テトラフェニルほう酸ナトリウム、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンダイマー、ボロントリフルオリドなどのホウ素試薬と、-20~100 にて、1時間~2日間反応させることにより化合物(13)に導くことができる。好ましくは、化合物(IV)を、テトラヒドロフラン中、トリエチルボランと、0 ~ 80 にて2時間~1日間反応することにより化合物(13)に導くことができる。

工程20: 化合物(13)は、式L-R¹(式中Lは脱離基を示し、例えばハロゲン原子、p-トルエンスルホンイルオキシ基、メタンスルホンイルオキシ基、トリフルオロメタンスルホンイルオキシ基等を示す)と、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド等の金属アミド類、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ-t-ブチルピリジン等の有機塩基類、カリウム t-ブトキシド等の塩基の存在下、よう化ナトリウム、18-クラウン-6などの適した活性化剤の存在下又は非存在下反応させることにより化合物(14)に導くことができる。好ましくは、化合物(13)を、ジメチルスルホキシド中、炭酸カリウム及び18-クラウン-6存在下、式Cl-R¹、又は式Br-R¹と室温~80 にて2時間~1日間反応することにより化合物(14)に導くことができる。

工程21: 化合物(14)の -アミノ酸部を、一般的な脱保護反応{プロテクティブ グループズ イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)第4版、ジョン ウィリー アンド サンズ(John Wiley & Sons, INC.)参照}にて、本発明の化合物(I-1)に導くことができる。例えば塩化水素、パラトルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの酸性試薬の存在下、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、 -アミノ酸部の脱保護を行うことによって、本発明化合物である化合物

10

20

30

40

50

(I - 1)に導くことができる。好ましくは、化合物(14)は、ベンゼンスルホン酸、又は塩化水素存在下、酢酸エチル中、室温～50℃にて2時間～1日間反応することにより、本発明の化合物(I - 1)に導くことができる。

【実施例】

【0054】

以下、参考例、実施例及び試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

【0055】

参考例及び実施例中で、カラムクロマトグラフィーを使用して精製した際の「シリカゲルカートリッジ」にはバイオタージ社製Biota[®]ge(登録商標)SNAPCartridge KP-Sil及びHP-Silを使用した。逆相カラムクロマトグラフィーを使用して精製した際の逆相カラムクロマトグラフィーにはYMC-Actus Triart C18, 5.0µm, 30×50mmを用いた。TLCを使用して精製した際のTLC(シリカゲルプレート)にはSilica gel 60F254(メルク)を使用した。

【0056】

実施例中記載の各機器データは以下の測定機器で測定した。

【0057】

LCMSスペクトル：島津LCMS-IT-TOF、島津LCMS-2010EV、micromass Platform LC、micromass GCT、Agilent 6150、Agilent 1290 Infinity及びAgilent 1100

NMRスペクトル：[¹H-NMR] 600MHz：JNM-ECA600(日本電子)、500MHz：JNM-ECA500(日本電子)

X線構造解析：R-AXIS RAPID II(Rigaku)

融点：示差熱天秤(TG-DTA)：Thermo plus EVO TG8120(Rigaku)

実施例中の化合物名はACD/Name(ACD/Labs 12.0, Advanced Chemistry Development Inc.)により命名した。

実施例中で使用した核磁気共鳴(NMR)スペクトルに於ける略語を以下に示す。

s：シングレット(singlet)、d：ダブルット(doublet)、t：トリブレット(triplet)、q：カルテット(quartet)、dd：ダブルダブルット(double doublet)、qd：カルテットダブルット(quartet doublet)、ddd：ダブルダブルダブルット(double double doublet)、ddt：ダブルダブルトリブレット(double double triplet)、dddd：ダブルダブルダブルダブルット(double double double doublet)、m：マルチブレット(multiplet)、br：ブロード(broad)、J：カップリング定数、Hz：ヘルツ、DMSO-d₆：重水素化ジメチルスルホキシド

全 値を、ppm値で示した。

参考例1：(1S, 2S, 3S, 5R, 6S)-2-アミノ-6-(エトキシカルボニル)-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸(参考例1)の合成(1)(1S, 2S, 3S, 5R, 6S)-3'-アリル-6-エチル-3-フルオロ-5'-オキソスピロ[ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 4'-オキサゾリジン]-3', 6-ジカルボキシラート(参考例1-1)

下記実施例A-1で得られた(1S, 2S, 3S, 5R, 6S)-3'-((アリルオキシ)カルボニル)-3-フルオロ-5'-オキソスピロ[ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 4'-オキサゾリジン]-6-カルボン酸(A-1-2, 200mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(6mL)懸濁液に、炭酸セシウム(261mg)を加え、室温で30分間攪拌した。更にエチル トシラート(201mg)を加え、室温で1時間攪

拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 1 回、飽和食塩水で 1 回順次洗浄した後、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲルカートリッジ、ヘキサン：酢酸エチル = 100 : 0 ~ 50 : 50）にて精製し、（1S, 2S, 3S, 5R, 6S）- 3' - アリル 6 - エチル 3 - フルオロ - 5' - オキソスピロ [ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 4' - オキサゾリジン] - 3' , 6 - ジカルボキシラート（参考例 1 - 1、68 mg）を無色アモルファスとして得た。

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM - d) = 6.01 - 5.92 (m, 1H), 5.60 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.37 - 5.30 (m, 1H), 5.29 - 5.21 (m, 2H), 4.77 - 4.62 (m, 3H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 2.62 - 2.46 (m, 2H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.22 - 2.17 (m, 1H), 1.27 (t, J = 1.0 Hz, 3H).

MS m/z; 350 ([M + Na]⁺)

(2) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 6 - (エトキシカルボニル) - 3 - フルオロビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸（参考例 1）

下記実施例 A - 1 の 4 と同様にして、（1S, 2S, 3S, 5R, 6S）- 3' - アリル 6 - エチル 3 - フルオロ - 5' - オキソスピロ [ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 4' - オキサゾリジン] - 3' , 6 - ジカルボキシラート（参考例 1 - 1、68 mg）より、表題化合物（参考例 1、28 mg）を無色固体として得た。

^1H NMR (600 MHz, DMSO - d6) = 4.90 - 4.72 (m, 1H), 4.12 - 3.95 (m, 2H), 2.65 - 2.51 (m, 1H), 2.15 - 1.82 (m, 4H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

MS m/z; 232 ([M + H]⁺)

参考例 2 : (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸 (IV) の合成

(1) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - エチル 2 - アミノ - 2 - シアノ - 3 - フルオロビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - カルボキシラート（参考例 2 - 1）

(1S, 3S, 5R, 6S) - エチル 3 - フルオロ - 2 - オキソビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - カルボキシラート（国際公開第 2000 / 37410 号パンフレット、37.17 g）の 8 mol / L アンモニア - メタノール（250 mL）溶液に、氷冷でオルトチタン酸テトライソプロピル（68.09 g）と、トリメチルシリルシアニド（23.03 g）を順次滴下した。氷冷で 3.5 時間攪拌した後、この反応溶液に 12.4 % クエン酸二ナトリウム水溶液（848 g）を滴下した。トルエン（743 mL）で 2 回抽出した後、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別後、トルエン（186 mL）で不溶物を洗い、ろ液を濃縮及び精製することなく、（1S, 2S, 3S, 5R, 6S）- エチル 2 - アミノ - 2 - シアノ - 3 - フルオロビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - カルボキシラート（参考例 2 - 1）を含む溶液を、次の反応へ用いた。

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM - d) = 4.84 (dd, J = 5.6, 48.0 Hz, 1H), 4.13 (qd, J = 7.4, 2.5 Hz, 2H), 2.59 - 2.49 (m, 1H), 2.46 - 2.45 (m, 1H), 2.36 (dd, J = 7.6, 15.9 Hz, 1H), 2.09 (br s, 1H), 2.02 - 2.01 (m, 1H), 1.81 (br s, 2H), 1.27 (t, J = 7.4 Hz, 1H).

MS m/z; 213 ([M + H]⁺)

(2) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸 (IV)

得られた（1S, 2S, 3S, 5R, 6S）- エチル 2 - アミノ - 2 - シアノ - 3 - フルオロビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - カルボキシラート（参考例 2 - 1）を含む溶液を減圧濃縮した。水（30 mL）、酢酸（30 mL）、35 % 塩酸（60 mL）を加

10

20

30

40

50

え、外温 105 で 22 時間攪拌した。反応溶液に、室温で活性炭 (3.0 g) を加え、1 時間攪拌した。不溶物をろ別後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を陰イオン交換ラムクロマトグラフィ (Dowex 1×8、0.5 mol/L 酢酸 - 水) にて精製し、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 (IV、25.48 g) を無色固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, D_2O) = 5.06 (dd, $J = 5.8$, 53.2 Hz, 1H), 2.65 (ddt, $J = 15.5$, 42.0, 4.5 Hz, 1H), 2.36 (dd, $J = 16.0$, 29.0 Hz, 1H), 2.21 - 2.17 (m, 1H), 2.10 (br s, 1H), 1.91 - 1.89 (m, 1H) .

MS m/z ; 202 ($[\text{M} - \text{H}]^-$)

実施例 A - 1: (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 6 - ((アダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) メトキシ) カルボニル - 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 (A - 1) の合成。

(1) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - ((アリルオキシ) カルボニル) アミノ) - 3 - フルオロピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 (A - 1 - 1)

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 (IV) (4.00 g) のジオキサン (24 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (48 mL) 懸濁液に、クロロギ酸アリル (0.42 mL) を 15 分間かけて滴下し、室温で 20 時間攪拌した。この反応溶液に 1 mol/L 塩酸を加え、pH 1 とした後、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後、ろ液を減圧下濃縮し、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - ((アリルオキシ) カルボニル) アミノ) - 3 - フルオロピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 (A - 1 - 1、6.23 g) を無色アモルファスとして得た。

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) = 8.27 (s, 1H), 5.98 - 5.81 (m, 1H), 5.43 - 5.03 (m, 3H), 4.59 - 4.36 (m, 2H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 2.22 - 1.93 (m, 3H), 1.79 (br s, 1H), 1.71 (t, $J = 3.1$ Hz, 1H) .

MS m/z ; 310 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$)

(2) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 3' - ((アリルオキシ) カルボニル) - 3 - フルオロ - 5' - オキソスピロ [ピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 4' - オキサゾリジン] - 6 - カルボン酸 (A - 1 - 2)

得られた (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - ((アリルオキシ) カルボニル) アミノ) - 3 - フルオロピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 (A - 1 - 1、6.23 g)、パラホルムアルデヒド (3.00 g)、p - トルエンスルホン酸 1 水和物 (45 mg) のトルエン (150 mL) 懸濁液を、Dean - Stark 水分分離器を付け 34 時間、加熱還流した。放冷後、酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、不溶物をろ過、ろ液を減圧下濃縮し、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 3' - ((アリルオキシ) カルボニル) - 3 - フルオロ - 5' - オキソスピロ [ピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 4' - オキサゾリジン] - 6 - カルボン酸 (A - 1 - 2、5.65 g) を無色固体として得た。

^1H NMR (600 MHz, $\text{CHLOROFORM}-d$) = 5.89 - 5.78 (m, 1H), 5.49 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.25 - 5.10 (m, 3H), 4.65 - 4.48 (m, 3H), 2.54 - 2.35 (m, 2H), 2.27 - 2.11 (m, 2H), 1.96 (dd, $J = 3.3$, 6.6 Hz, 1H) .

MS m/z ; 300 ($[\text{M} + \text{H}]^+$)

(3) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 6 - ((アダマンタン - 1 - カルボニル)

オキシ)メチル) 3'-アリル 3-フルオロ-5'-オキソスピロ[ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,4'-オキサゾリジン]-3',6-ジカルボキシラート(A-1-3)

得られた(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((アリルオキシ)カルボニル)-3-フルオロ-5'-オキソスピロ[ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,4'-オキサゾリジン]-6-カルボン酸(A-1-2、1.05g)のN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)溶液に、炭酸セシウム(1.37g)を加え、60℃で10分間攪拌した。反応液を室温にした後、クロロメチル アダマンタン-1-カルボキシラート(J. Med. Chem., 23, 474 (1980) 参照)(1.70g)を加え、60℃で1時間攪拌した。放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。水層を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を水で1回、飽和食塩水で2回洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲルカートリッジ、ヘキサン:酢酸エチル=90:10~50:50)にて精製し、(1S,2S,3S,5R,6S)-6-((アダマンタン-1-カルボニル)オキシ)メチル) 3'-アリル 3-フルオロ-5'-オキソスピロ[ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,4'-オキサゾリジン]-3',6-ジカルボキシラート(A-1-3、894mg)を無色アモルファスとして得た。

^1H NMR(600MHz, CHLOROFORM-d) = 5.95(s, 1H), 5.79-5.71(m, 2H), 5.61(d, J=5.0 Hz, 1H), 5.37-5.30(m, 1H), 5.30-5.24(m, 2H), 4.77-4.60(m, 3H), 2.68-2.61(m, 1H), 2.61-2.48(m, 1H), 2.38-2.28(m, 1H), 2.27-2.21(m, 1H), 2.12-2.07(m, 1H), 2.02(br s, 3H), 1.93-1.84(m, 6H), 1.77-1.65(m, 6H).

MS m/z; 514([M+Na]⁺)

(4)(1S,2S,3S,5R,6S)-6-((アダマンタン-1-カルボニル)オキシ)メトキシ)カルボニル-2-アミノ-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸(A-1)

得られた(1S,2S,3S,5R,6S)-6-((アダマンタン-1-カルボニル)オキシ)メチル) 3'-アリル 3-フルオロ-5'-オキソスピロ[ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,4'-オキサゾリジン]-3',6-ジカルボキシラート(A-1-3、894mg)のクロロホルム(30mL)溶液に、窒素雰囲気下、1,3-ジメチルバルビツール酸(828mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(102mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣にアセトニトリルを加え、室温で20分間攪拌した。得られた固体をろ取、水で洗浄し、表題化合物(A-1、588mg)を無色固体として得た。

^1H NMR(600MHz, DMSO-d₆) = 5.59(m, 2H), 4.82-4.65(m, 1H), 2.58-2.45(m, 1H), 2.07-1.96(m, 1H), 1.95-1.92(m, 1H), 1.90(br s, 3H), 1.86(br s, 2H), 1.76-1.69(m, 6H), 1.65-1.51(m, 6H).

MS m/z; 396([M+H]⁺)

[α]_D²⁵ 37.6 (c 0.25, EtOH)

実施例 A-2:

(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(1-((アダマンタン-1-カルボニル)オキシ)エトキシ)カルボニル-2-アミノ-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸(A-2)の合成

(1)1-クロロエチル アダマンタン-1-カルボキシラート(A-2-1)

1-アダマンタンカルボン酸(1.50g)の水(22mL)懸濁液に、炭酸ナトリウム(3.53g)を加え、100℃で20分間攪拌した。0℃へ冷却した後、反応液に、テ

トラブチルアンモニウム ハイドロゲン サルフェート (1.00 g)、クロロホルム (30 mL)、及び 1-クロロエチル スルホクロリデート (1.94 g) を加え、0 で 1 時間、室温で 12 時間攪拌した。この反応溶液に水を加え、クロロホルムで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ、ヘキサン：酢酸エチル = 100 : 0 ~ 50 : 50) にて精製し、1-クロロエチル アダマンタン - 1 - カルボキシラート (A - 2 - 1、1.10 g) を無色油状物として得た。

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM - d) = 6.54 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 2.03 (br s, 4H), 1.97 - 1.63 (m, 14H).

10

(2) 1-ブロモエチル アダマンタン - 1 - カルボキシラート (A - 2 - 2)

得られた 1-クロロエチル アダマンタン - 1 - カルボキシラート (A - 2 - 1、500 mg) のベンゼン (5 mL) 溶液に、テトラブチルアンモニウムブロミド (25.2 mg) とトリメチルシリルプロミド (0.80 mL) を加え、80 で 18 時間攪拌した。この反応溶液を減圧濃縮した後、クロロホルムで希釈した。この有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、減圧下濃縮し、1-ブロモエチル アダマンタン - 1 - カルボキシラート (A - 2 - 2、498 mg) を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM - d) = 6.72 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 6H), 1.96 - 1.84 (m, 6H), 1.81 - 1.67 (m, 6H).

20

(3) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 1 - ((アダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) エチル) 3' - アリル 3 - フルオロ - 5' - オキソスピロ [ピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 4' - オキサゾリジン] - 3', 6 - ジカルボキシラート (A - 2 - 3)

実施例 A - 1 (3) と同様にして、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 3' - ((アリル オキシ) カルボニル) - 3 - フルオロ - 5' - オキソスピロ [ピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 4' - オキサゾリジン] - 6 - カルボン酸 (A - 1 - 2、800 mg) と、1-クロロエチル アダマンタン - 1 - カルボキシラート (A - 2 - 1、1.62 g) より、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 1 - ((アダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) エチル) 3' - アリル 3 - フルオロ - 5' - オキソスピロ [ピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 4' - オキサゾリジン] - 3', 6 - ジカルボキシラート (A - 2 - 3、500 mg) を無色アモルファスとして得た。

30

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM - d) = 6.87 - 6.76 (m, 1H), 6.03 - 5.92 (m, 1H), 5.64 - 5.57 (m, 1H), 5.39 - 5.22 (m, 3H), 4.79 - 4.58 (m, 3H), 2.62 - 2.47 (m, 2H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 3H), 1.92 - 1.80 (m, 6H), 1.77 - 1.64 (m, 6H), 1.49 - 1.41 (m, 3H).

40

MS m/z; 528 ([M + Na]⁺)

(4) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 6 - ((アダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル - 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 (A - 2)

実施例 A - 1 (4) と同様にして、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 1 - ((アダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) エチル) 3' - アリル 3 - フルオロ - 5' - オキソスピロ [ピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 4' - オキサゾリジン] - 3', 6 - ジカルボキシラート (A - 2 - 3、700 mg) より、表題化合物 (A - 2、330 mg) を無色固体として得た。

50

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) = 6.70 - 6.65 (m, 1H), 4.89 - 4.75 (m, 1H), 2.66 - 2.51 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.97 (m, 4H), 1.93 (m, 2H), 1.78 (br s, 6H), 1.72 - 1.61 (m, 6H), 1.42 - 1.37 (m, 3H).

MS m/z; 410 ([M+H]⁺)

実施例 A - 3: (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - ((1 - ((1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル)オキシ)カルボニル)オキシ)エトキシ)カルボニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2 - カルボン酸 (A - 3) の合成

(1) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 3' - アリル 6 - ((1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル)オキシ)カルボニル)オキシ)エチル) 3 - フルオロ - 5' - オキソスピロ[ピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 4' - オキサゾリジン] - 3', 6 - ジカルボキシラート (A - 3 - 1)

実施例 A - 1 (3) と同様にして、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 3' - ((アリルオキシ)カルボニル) - 3 - フルオロ - 5' - オキソスピロ[ピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 4' - オキサゾリジン] - 6 - カルボン酸 (A - 1 - 2、350 mg) と、1 - クロロエチル ((1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル)カルボナート (768 mg) より、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 3' - アリル 6 - ((1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル)オキシ)カルボニル)オキシ)エチル) 3 - フルオロ - 5' - オキソスピロ[ピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 4' - オキサゾリジン] - 3', 6 - ジカルボキシラート (A - 3 - 1、260 mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM- d) = 6.79 - 6.69 (m, 1H), 6.01 - 5.91 (m, 1H), 5.63 - 5.57 (m, 1H), 5.38 - 5.30 (m, 1H), 5.30 - 5.22 (m, 2H), 4.78 - 4.59 (m, 3H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 2.64 - 2.47 (m, 2H), 2.37 - 2.20 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.73 - 1.64 (m, 2H), 1.54 - 1.36 (m, 5H), 1.05 (dd, J = 2.1, 11.1 Hz, 2H), 0.96 - 0.82 (m, 7H), 0.82 - 0.73 (m, 3H).

MS m/z; 548 ([M+Na]⁺)

(2) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - ((1 - ((1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル)オキシ)カルボニル)オキシ)エトキシ)カルボニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2 - カルボン酸 (A - 3)

実施例 A - 1 (4) と同様にして、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 3' - アリル 6 - ((1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル)オキシ)カルボニル)オキシ)エチル) 3 - フルオロ - 5' - オキソスピロ[ピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 4' - オキサゾリジン] - 3', 6 - ジカルボキシラート (A - 3 - 1、260 mg) より、表題化合物 (A - 3、133 mg) を無色固体として得た。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) = 6.65 - 6.51 (m, 1H), 4.91 - 4.74 (m, 1H), 4.53 - 4.37 (m, 1H), 2.69 - 2.53 (m, 1H), 2.15 - 1.99 (m, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 3H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.52 - 1.39 (m, 4H), 1.39 - 1.29 (m, 1H), 1.11 - 0.95 (m, 2H), 0.93 - 0.80 (m, 7H), 0.78 - 0.68 (m, 3H).

MS m/z; 430 ([M+H]⁺)

実施例 A - 4 : (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - ((((((1 R , 2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) オキシ) カルボニル) オキシ) メトキシ) カルボニル) ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 (A - 4) の合成

実施例 A - 1 (3) 及び (4) と同様にして、(1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 3 ' - (((アリルオキシ) カルボニル) - 3 - フルオロ - 5 ' - オキソスピロ [ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 4 ' - オキサゾリジン] - 6 - カルボン酸 (A - 1 - 2 、 350 mg) と、1 - クロロメチル ((1 R , 2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) カルボナート (727 mg) より、表題化合物 (A - 4 、 140 mg) を無色固体として得た。

^1H NMR (600 MHz , DMSO - d₆) = 5 . 74 - 5 . 64 (m , 2 H) , 4 . 91 - 4 . 74 (m , 1 H) , 4 . 53 - 4 . 42 (m , 1 H) , 2 . 67 - 2 . 53 (m , 1 H) , 2 . 15 - 2 . 02 (m , 2 H) , 2 . 00 - 1 . 93 (m , 3 H) , 1 . 86 - 1 . 77 (m , 1 H) , 1 . 68 - 1 . 59 (m , 2 H) , 1 . 53 - 1 . 42 (m , 1 H) , 1 . 41 - 1 . 33 (m , 1 H) , 1 . 04 (s , 2 H) , 0 . 94 - 0 . 80 (m , 7 H) , 0 . 75 (d , J = 7 . 0 Hz , 3 H) .

MS m / z ; 416 ([M + H]⁺)

実施例 A - 5 : (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 2 - アミノ - 6 - (1 - ((3 , 5 - ジメチルアダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 (A - 5) の合成

(1) 1 - クロロエチル 3 , 5 - ジメチルアダマンタン - 1 - カルボキシラート (A - 5 - 1)

実施例 A - 2 (1) と同様にして、3 , 5 - ジメチルアダマンタン - 1 - カルボン酸 (2 . 00 g) と、1 - クロロエチル スルホクロリデート (2 . 58 g) より、1 - クロロエチル 3 , 5 - ジメチルアダマンタン - 1 - カルボキシラート (A - 5 - 1 、 1 . 48 g) を無色油状物として得た。

^1H NMR (600 MHz , CHLOROFORM - d) = 6 . 59 - 6 . 48 (m , 1 H) , 2 . 17 - 2 . 08 (m , 4 H) , 1 . 79 (d , J = 5 . 8 Hz , 3 H) , 1 . 76 - 1 . 69 (m , 1 H) , 1 . 60 - 1 . 43 (m , 5 H) , 1 . 40 - 1 . 29 (m , 4 H) , 1 . 21 - 1 . 11 (m , 2 H) , 0 . 90 - 0 . 82 (m , 6 H) .

(2) (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 2 - アミノ - 6 - (((3 , 5 - ジメチルアダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 (A - 5)

実施例 A - 1 (3) 及び (4) と同様にして、(1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 3 ' - (((アリルオキシ) カルボニル) - 3 - フルオロ - 5 ' - オキソスピロ [ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 4 ' - オキサゾリジン] - 6 - カルボン酸 (A - 1 - 2 、 500 mg) と、1 - クロロエチル 3 , 5 - ジメチルアダマンタン - 1 - カルボキシラート (A - 5 - 1 、 1 . 13 g) より、表題化合物 (A - 5 、 70 mg) を無色固体として得た。

^1H NMR (600 MHz , DMSO - d₆) = 6 . 69 - 6 . 58 (m , 1 H) , 4 . 91 - 4 . 70 (m , 1 H) , 2 . 65 - 2 . 50 (m , 1 H) , 2 . 16 - 1 . 94 (m , 2 H) , 1 . 94 - 1 . 75 (m , 1 H) , 1 . 57 (br s , 2 H) , 1 . 47 - 1 . 19 (m , 7 H) , 1 . 16 - 1 . 03 (m , 2 H) , 0 . 84 - 0 . 69 (m , 6 H) .

MS m / z ; 438 ([M + H]⁺)

実施例 A - 6 : (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - (((オクタノイルオキシ) メトキシ) カルボニル) ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 (A - 6) の合成

実施例 A - 1 (3) 及び (4) と同様にして、(1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 3 ' - (((アリルオキシ) カルボニル) - 3 - フルオロ - 5 ' - オキソスピロ [ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 4 ' - オキサゾリジン] - 6 - カルボン酸 (A - 1 - 2、3 0 0 m g) と、クロロメチル オクタノエート (4 8 3 m g) より、表題化合物 (A - 6、9 5 m g) を無色固体として得た。

^1H NMR (6 0 0 M H z , D M S O - d 6) = 5 . 7 2 - 5 . 6 3 (m , 2 H) , 4 . 9 0 - 4 . 7 5 (m , 1 H) , 2 . 6 7 - 2 . 5 1 (m , 1 H) , 2 . 3 5 (t , J = 7 . 4 H z , 2 H) , 2 . 1 4 - 2 . 0 0 (m , 2 H) , 1 . 9 8 - 1 . 9 1 (m , 2 H) , 1 . 5 6 - 1 . 4 7 (m , 2 H) , 1 . 3 2 - 1 . 1 8 (m , 8 H) , 0 . 8 9 - 0 . 8 2 (m , 3 H) .

M S m / z ; 3 6 0 ([M + H] $^{+}$)

実施例 A - 7 : (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - (((ピバロイルオキシ) メトキシ) カルボニル) ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 (A - 7) の合成

実施例 A - 1 (3) 及び (4) と同様にして、(1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 3 ' - (((アリルオキシ) カルボニル) - 3 - フルオロ - 5 ' - オキソスピロ [ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 4 ' - オキサゾリジン] - 6 - カルボン酸 (A - 1 - 2、4 0 0 m g) と、クロロメチル ピバラート (1 9 3 m g) より、表題化合物 (A - 7、6 0 m g) を無色固体として得た。

^1H NMR (6 0 0 M H z , D M S O - d 6) = 5 . 7 2 - 5 . 6 6 (m , 2 H) , 4 . 8 9 - 4 . 7 4 (m , 1 H) , 2 . 6 7 - 2 . 5 3 (m , 1 H) , 2 . 1 4 - 2 . 0 4 (m , 1 H) , 2 . 0 4 - 1 . 9 9 (m , 1 H) , 1 . 9 7 - 1 . 9 2 (m , 2 H) , 1 . 1 5 (s , 9 H) .

M S m / z ; 3 1 8 ([M + H] $^{+}$)

実施例 A - 8 : (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - ((1 - (イソブチルオキシ) エトキシ) カルボニル) ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 塩酸塩 (A - 8) の合成

(1) (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 3 ' - アリル 6 - (1 - (イソブチルオキシ) エチル) 3 - フルオロ - 5 ' - オキソスピロ [ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 4 ' - オキサゾリジン] - 3 ' , 6 - ジカルボキシラート (A - 8 - 1)

実施例 A - 1 (3) と同様にして、(1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 3 ' - (((アリルオキシ) カルボニル) - 3 - フルオロ - 5 ' - オキソスピロ [ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 4 ' - オキサゾリジン] - 6 - カルボン酸 (A - 1 - 2、1 . 4 3 g) と、1 - クロロエチル イソブチレート (1 . 8 0 g) より、(1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 3 ' - アリル 6 - (1 - (イソブチルオキシ) エチル) 3 - フルオロ - 5 ' - オキソスピロ [ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 4 ' - オキサゾリジン] - 3 ' , 6 - ジカルボキシラート (A - 8 - 1、3 0 7 m g) を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (6 0 0 M H z , C H L O R O F O R M - d) = 6 . 8 4 (d d , J = 5 . 4 , 1 1 . 1 H z , 1 H) , 6 . 0 3 - 5 . 8 7 (m , 1 H) , 5 . 4 7 - 5 . 4 3 (m , 1 H) , 5 . 4 3 - 5 . 2 9 (m , 1 H) , 5 . 2 9 - 5 . 2 2 (m , 2 H) , 4 . 7 9 - 4 . 5 8 (m , 3 H) , 2 . 6 6 - 2 . 4 2 (m , 3 H) , 2 . 3 9 - 2 . 2 7 (m , 1 H) , 2 . 2 6 - 2 . 1 8 (m , 1 H) , 2 . 0 5 (s , 1 H) , 1 . 4 8 (d , J = 5 . 4 H z , 3 H) , 1 . 2 4 - 1 . 1 2 (m , 1 3 H) .

M S m / z ; 4 3 6 ([M + N a] $^{+}$)

(2) (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - ((1 - (イソブチルオキシ) エトキシ) カルボニル) ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 塩酸塩 (A - 8)

実施例 A - 1 (4) と同様にして、(1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 3 ' - アリル 6 - (1 - (イソブチルオキシ) エチル) 3 - フルオロ - 5 ' - オキソスピロ [ビ

10

20

30

40

50

シクロ[3.1.0]ヘキサン-2,4'-オキサゾリジン]-3',6-ジカルボキシラート(A-8-1、403mg)より、(1S,2S,3S,5R,6S)-2-アミノ-3-フルオロ-6-((1-(イソブチルオキシ)エトキシ)カルボニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸を含む淡黄色油状物(278mg)を得た。得られた油状物に、酢酸エチル(3mL)を加え、攪拌した後、氷冷下、4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液(3mL)を加えた。室温にて30分間攪拌した後、減圧濃縮、乾燥し、表題化合物(A-8、200mg)を淡黄色固体として得た。

^1H NMR(600MHz, DMSO-d₆) = 8.82-8.64(m, 1H), 6.80-6.63(m, 1H), 5.19-4.99(m, 1H), 3.49-3.30(m, 2H), 2.68-2.43(m, 1H), 2.37-2.18(m, 2H), 2.18-2.01(m, 2H), 1.49-1.38(m, 3H), 1.16-1.01(m, 6H).

MS m/z; 318([M+H]⁺)

実施例A-9:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-アミノ-6-(((ベンゾイルオキシ)メトキシ)カルボニル)-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸(A-9)の合成

実施例A-1(3)及び(4)と同様にして、(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((アリルオキシ)カルボニル)-3-フルオロ-5'-オキサスピロ[ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,4'-オキサゾリジン]-6-カルボン酸(A-1-2、500mg)と、クロロメチル ベンゾエート(712mg)より、表題化合物(A-9、198mg)を無色固体として得た。

^1H NMR(600MHz, DMSO-d₆) = 8.03-7.94(m, 2H), 7.77-7.68(m, 1H), 7.62-7.51(m, 2H), 6.00-5.89(m, 2H), 4.97-4.77(m, 1H), 2.67-2.53(m, 1H), 2.17-2.06(m, 2H), 2.05-1.95(m, 2H).

MS m/z; 338([M+H]⁺)

実施例A-10:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-アミノ-6-((1-((シクロヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)エトキシ)カルボニル)-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸(A-10)の合成

実施例A-1(3)及び(4)と同様にして、(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((アリルオキシ)カルボニル)-3-フルオロ-5'-オキサスピロ[ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,4'-オキサゾリジン]-6-カルボン酸(A-1-2、1.35g)と、1-クロロエチル シクロヘキシル カーボナート(2.06mL)より、表題化合物(A-10、113mg)を無色固体として得た。

^1H NMR(600MHz, DMSO-d₆) = 6.68-6.52(m, 1H), 4.92-4.75(m, 1H), 4.62-4.49(m, 1H), 2.70-2.52(m, 1H), 2.19-1.89(m, 4H), 1.89-1.78(m, 2H), 1.70-1.58(m, 2H), 1.53-1.12(m, 7H).

MS m/z; 374([M+H]⁺)

実施例A-11:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-アミノ-6-((1-((シクロオクチルオキシ)カルボニル)オキシ)エトキシ)カルボニル)-3-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸(A-11)の合成

(1) 1-クロロエチル シクロオクチル カーボナート(A-11-1)

シクロオクタノール(1.79g)のクロロホルム(40mL)溶液に、ピリジン(1.13mL)を加えた後、反応溶液を-60℃へ冷却した。この反応溶液に同温度で1-クロロエチル カルボノクロリデート(1.53mL)を10分間かけて加えた。その後、反応溶液を室温まで昇温し、同温度で3時間攪拌した。反応溶液にクロロホルムを加え、この有機層を飽和食塩水で3回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過

10

20

30

40

50

し、ろ液を減圧濃縮し、1-クロロエチル シクロオクチル カーボナート (A-11-1、3.70 g) を無色油状物として得た。

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) = 6.48 - 6.37 (m, 1H), 4.96 - 4.81 (m, 1H), 1.97 - 1.66 (m, 7H), 1.64 - 1.42 (m, 7H).

(2) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 6 - ((1 - ((シクロオクチルオキシ)カルボニル)オキシ)エトキシ)カルボニル) - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2 - カルボン酸 (A-11)

実施例 A-1 (3) 及び (4) と同様にして、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 3' - ((アリルオキシ)カルボニル) - 3 - フルオロ - 5' - オキソスピロ[ピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 4' - オキサゾリジン] - 6 - カルボン酸 [A-1-2] 380 mg と、1-クロロエチル シクロオクチル カーボナート (A-11-1、745 mg) より、表題化合物 (A-11、93 mg) を無色固体として得た。

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) = 6.64 - 6.53 (m, 1H), 4.92 - 4.76 (m, 2H), 4.76 - 4.66 (m, 1H), 2.68 - 2.53 (m, 1H), 2.17 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.85 - 1.57 (m, 6H), 1.57 - 1.36 (m, 11H).

MS m/z; 402 ([M+H])⁺

実施例 A-12: (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 6 - ((1 - ((4, 4 - ジメチルシクロヘキシル)オキシ)カルボニル)オキシ)エトキシ)カルボニル) - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2 - カルボン酸 (A-12) の合成

(1) 1-クロロエチル (4, 4 - ジメチルシクロヘキシル) カルボナート (A-12-1)

実施例 A-11 (1) と同様にして、1-クロロエチル カルボノクロリデート (1.19 mL) と、4, 4 - ジメチル - 1 - シクロヘキサノール (2.00 g) より、1-クロロエチル (4, 4 - ジメチルシクロヘキシル) カルボナート (A-12-1、4.37 g) を無色油状物として得た。

^1H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-d) = 6.49 - 6.36 (m, 1H), 4.68 (dddd, J = 4.4, 4.4, 8.8, 8.8 Hz, 1H), 1.94 - 1.38 (m, 9H), 1.35 - 1.16 (m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).

(2) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 6 - ((1 - ((4, 4 - ジメチルシクロヘキシル)オキシ)カルボニル)オキシ)エトキシ)カルボニル) - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2 - カルボン酸 (A-12)

実施例 A-1 (3) 及び (4) と同様にして、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 3' - ((アリルオキシ)カルボニル) - 3 - フルオロ - 5' - オキソスピロ[ピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 4' - オキサゾリジン] - 6 - カルボン酸 (A-1-2、300 mg) と、1-クロロエチル (4, 4 - ジメチルシクロヘキシル) カルボネート (A-12-1、588 mg) より、表題化合物 (A-12、70 mg) を無色固体として得た。

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) = 6.64 - 6.55 (m, 1H), 4.89 - 4.73 (m, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 1H), 2.67 - 2.51 (m, 1H), 2.15 - 1.99 (m, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 2H), 1.47 - 1.41 (m, 3H), 1.40 - 1.32 (m, 2H), 1.28 - 1.18 (m, 2H), 0.94 - 0.84 (m, 6H).

MS m/z; 402 ([M+H])⁺

実施例 A-13: (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 6 - ((1 - ((アダマンタン - 1

10

20

30

40

50

- イルオキシ)カルボニル)オキシ)メトキシ)カルボニル) - 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 (A - 1 3) の合成

実施例 A - 1 (3) 及び (4) と同様にして、 (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 3 ' - (((アリルオキシ)カルボニル) - 3 - フルオロ - 5 ' - オキソスピロ [ピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 4 ' - オキサゾリジン] - 6 - カルボン酸 (A - 1 - 2 、 5 0 0 m g) と、アダマンタン - 1 - イル (クロロメチル) カルボナート (1 . 0 2 g) より、表題化合物 (A - 1 3 、 1 2 0 m g) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (6 0 0 M H z , D M S O - d 6) = 5 . 6 7 - 5 . 6 0 (m , 2 H) , 4 . 9 4 - 4 . 7 7 (m , 1 H) , 2 . 6 7 - 2 . 5 4 (m , 1 H) , 2 . 2 1 - 1 . 9 4 (m , 1 3 H) , 1 . 6 2 (b r s , 6 H) .

M S m / z ; 4 1 2 ([M + H] $^{+}$)

実施例 A - 1 4 : (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 6 - ((1 - (((アダマンタン - 1 - イルオキシ)カルボニル)オキシ)エトキシ)カルボニル) - 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 (A - 1 4) の合成

実施例 A - 1 (3) 及び (4) と同様にして、 (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 3 ' - (((アリルオキシ)カルボニル) - 3 - フルオロ - 5 ' - オキソスピロ [ピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 4 ' - オキサゾリジン] - 6 - カルボン酸 (A - 1 - 2 、 5 0 0 m g) と、アダマンタン - 1 - イル (1 - クロロエチル) カルボネート (1 . 0 8 g) より、表題化合物 (A - 1 4 、 1 6 4 m g) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (6 0 0 M H z , D M S O - d 6) = 6 . 6 0 - 6 . 4 8 (m , 1 H) , 4 . 9 2 - 4 . 7 2 (m , 1 H) , 2 . 6 9 - 2 . 4 2 (m , 1 H) , 2 . 2 0 - 1 . 8 6 (m , 1 3 H) , 1 . 6 1 (b r s , 6 H) , 1 . 4 1 (d d , J = 1 . 7 , 5 . 4 H z , 3 H) .

M S m / z ; 4 2 6 ([M + H] $^{+}$)

実施例 A - 1 5 : (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - ((1 - ((イソプロピルオキシカルボニル)オキシ)エトキシ)カルボニル)ピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩 (A - 1 5) の合成

(1) (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 3 ' - アリル 6 - (1 - (((イソプロピルオキシカルボニル)オキシ)エチル) 3 - フルオロ - 5 ' - オキソスピロ [ピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 4 ' - オキサゾリジン] - 3 ' , 6 - ジカルボキシラート (A - 1 5 - 1)

実施例 A - 1 (3) と同様にして、 (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 3 ' - (((アリルオキシ)カルボニル) - 3 - フルオロ - 5 ' - オキソスピロ [ピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 4 ' - オキサゾリジン] - 6 - カルボン酸 (A - 1 - 2 、 4 0 0 m g) と、1 - クロロエチル イソプロピル カーボナート (2 0 4 m g) より、 (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 3 ' - アリル 6 - (1 - (((イソプロピルオキシカルボニル)オキシ)エチル) 3 - フルオロ - 5 ' - オキソスピロ [ピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 4 ' - オキサゾリジン] - 3 ' , 6 - ジカルボキシラート (A - 1 5 - 1 、 9 5 m g) を無色油状物として得た。

^1H NMR (6 0 0 M H z , C H L O R O F O R M - d) = 6 . 7 9 - 6 . 7 0 (m , 1 H) , 6 . 0 2 - 5 . 9 0 (m , 1 H) , 5 . 6 3 - 5 . 5 6 (m , 1 H) , 5 . 3 8 - 5 . 3 0 (m , 1 H) , 5 . 2 7 (m , 2 H) , 4 . 9 4 - 4 . 8 4 (m , 1 H) , 4 . 7 8 - 4 . 5 7 (m , 3 H) , 2 . 6 3 - 2 . 4 7 (m , 2 H) , 2 . 3 8 - 2 . 2 0 (m , 2 H) , 2 . 1 3 - 2 . 0 5 (m , 1 H) , 1 . 5 2 (m , 3 H) , 1 . 3 3 - 1 . 2 9 (m , 6 H) .

M S m / z ; 4 5 2 ([M + N a] $^{+}$)

(2) (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - ((1 - ((イソプロピルオキシカルボニル)オキシ)エトキシ)カルボニル)ピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩 (A - 1 5)

実施例 A - 1 (4) と同様にして、 (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 3 ' - アリル

10

20

30

40

50

6 - (1 - ((イソプロピルオキシカルボニル) オキシ) エチル) 3 - フルオロ - 5 ' - オキソスピロ [ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 4 ' - オキサゾリジン] - 3 ' , 6 - ジカルボキシラート (A - 15 - 1、95 mg) より、(1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - ((1 - ((イソプロピルオキシカルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸を含む固体を得た。得られた固体にジメチルスルホキシドを加え、この溶液を逆相カラムクロマトグラフィー (移動相 : 0 . 1 % TFA MeCN / H₂O = 10 / 90 ~ 90 / 10 ; v / v) にて精製した。フラクションを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和し、クロロホルムにて抽出し、Phase Separator にてろ過した。ろ液を減圧濃縮し、表題化合物 (A - 15、65 mg) を無色固体として得た。

10

¹H NMR (600 MHz , DMSO - d₆) = 6 . 66 - 6 . 58 (m , 1 H) , 5 . 14 - 5 . 01 (m , 1 H) , 4 . 82 - 4 . 75 (m , 1 H) , 2 . 65 - 2 . 51 (m , 1 H) , 2 . 33 - 2 . 05 (m , 4 H) , 1 . 48 - 1 . 41 (m , 3 H) , 1 . 26 - 1 . 20 (m , 6 H) .

MS m / z ; 334 ([M + H])⁺

実施例 A - 16 : (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - (((5 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソール - 4 - イル) メトキシ) カルボニル) ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 (A - 16) の合成

実施例 A - 1 (3) 及び (4) と同様にして、(1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 3 ' - (((アリルオキシ) カルボニル) - 3 - フルオロ - 5 ' - オキソスピロ [ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 4 ' - オキサゾリジン] - 6 - カルボン酸 (A - 1 - 2、660 mg) と、4 - (ブロモメチル) - 5 - メチル - 1 , 3 - ジオキソール - 2 - オン (639 mg) より、表題化合物 (A - 16、188 mg) を淡黄色固体として得た。

20

¹H NMR (600 MHz , DMSO - d₆) = 4 . 96 (s , 2 H) , 4 . 93 - 4 . 78 (m , 1 H) , 2 . 68 - 2 . 52 (m , J = 14 . 9 Hz , 1 H) , 2 . 19 - 2 . 01 (m , 5 H) , 2 . 01 - 1 . 89 (m , 2 H) .

MS m / z ; 316 ([M + H])⁺

実施例 A - 17 : (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸 6 - (3 - フタリジル) エステル塩酸塩 (A - 17) の合成

30

(1) (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 3 ' - アリル 6 - (3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 1 - イル) 3 - フルオロ - 5 ' - オキソスピロ [ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 4 ' - オキサゾリジン] - 3 ' , 6 - ジカルボキシラート (A - 17 - 1)

実施例 A - 1 (3) と同様にして、(1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 3 ' - (((アリルオキシ) カルボニル) - 3 - フルオロ - 5 ' - オキソスピロ [ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 4 ' - オキサゾリジン] - 6 - カルボン酸 (A - 1 - 2、640 mg) と、3 - ブロモフタリド (456 mg) より、(1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 3 ' - アリル 6 - (3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 1 - イル) 3 - フルオロ - 5 ' - オキソスピロ [ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 4 ' - オキサゾリジン] - 3 ' , 6 - ジカルボキシラート (A - 17 - 1、380 mg) を淡黄色アモルファスとして得た。

40

¹H NMR (600 MHz , CHLOROFORM - d) = 7 . 98 - 7 . 89 (m , J = 7 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 83 - 7 . 55 (m , 3 H) , 7 . 46 - 7 . 40 (m , 1 H) , 5 . 92 - 5 . 82 (m , 1 H) , 5 . 65 - 5 . 58 (m , 1 H) , 5 . 30 - 5 . 25 (m , 1 H) , 5 . 25 - 5 . 19 (m , 1 H) , 5 . 18 - 5 . 10 (m , 1 H) , 4 . 77 - 4 . 54 (m , 3 H) , 2 . 74 - 2 . 65 (m , 1 H) , 2 . 64 - 2 . 50 (m , 1 H) , 2 . 39 - 2 . 28 (m , 2 H) , 2 . 21 - 2 . 16 (m , 1 H) .

MS m / z ; 454 ([M + Na])⁺

50

(2) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸 6 - (3 - フタリジル) エステル 塩酸塩 (A - 17)

実施例 A - 8 (2) と同様にして、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 3' - アリル 6 - (3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 1 - イル) 3 - フルオロ - 5' - オキソスピロ [ピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 4' - オキサゾリジン] - 3' , 6 - ジカルボキシレート (A - 17 - 1、380mg) より、表題化合物 (A - 17、120mg) を無色固体として得た。

¹H NMR (600MHz, DMSO - d6) = 7.98 - 7.73 (m, 4H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 5.18 - 5.03 (m, 1H), 2.67 - 2.51 (m, 1H), 2.40 - 2.24 (m, 3H), 2.21 - 2.15 (m, 1H).

MS m/z ; 336 ([M + H]⁺)

実施例 A - 18 : (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - (((S) - 1 - ((((1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) オキシ) カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) ピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 (A - 18) の合成

(1) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 6 - カルボキシル - 2, 2' - ジエチル - 3 - フルオロ - 5' - オキソスピロ [ピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2, 4' - オキサザボロリジン] - 3' - イウム - 8 - ウイド (A - 18 - 1)

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 (IV) (70.0g) に、1mol / L トリエチルボラン・テトラヒドロフラン溶液 (362mL) を、氷冷で20分間かけて滴下し、水冷で4時間攪拌した。ヘプタン (4200mL) にこの反応溶液を1時間かけて滴下し、室温で30分間攪拌した。得られた固体をろ取、ヘプタン (140mL) で洗浄し、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 6 - カルボキシル - 2, 2' - ジエチル - 3 - フルオロ - 5' - オキソスピロ [ピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2, 4' - オキサザボロリジン] - 3' - イウム - 8 - ウイド (A - 18 - 1、89.68g) を無色固体として得た。

¹H NMR (600MHz, DMSO - d6) = 6.89 - 6.80 (m, 1H), 6.15 - 6.04 (m, 1H), 4.95 - 4.81 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 2.53 - 2.37 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.06 - 2.02 (m, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.82 - 1.76 (m, 1H), 0.77 - 0.69 (m, 6H), 0.35 - 0.22 (m, 4H).

MS m/z ; 272 ([M + H]⁺)

(2) (S) - 1 - クロロエチル ((1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) カルボナート (A - 18 - 2 - 1)、及び (R) - 1 - クロロエチル ((1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) カルボナート (A - 18 - 2 - 2)

1 - クロロエチル ((1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) カルボナート (146g) のヘプタン (146mL) 溶液を、-25 で1.5時間攪拌した。得られた固体をろ取し、(S) - 1 - クロロエチル ((1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) カルボナートを含む無色固体として得た。得られた (S) - 1 - クロロエチル ((1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) カルボナートを含む無色固体 (46.8g) のヘプタン (94mL) 溶液を、-40 で1.5時間攪拌した。得られた固体をろ取し、(S) - 1 - クロロエチル ((1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) カルボナート (A - 18 - 2 - 1、37.87g) を無色固体として得た。また、1 - クロロエチル ((1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) カルボナート (300mg) を、キラルカラムクロマトグラフィーによる分取 (CH

10

20

30

40

50

IRALCEL OD、ヘキサン)で、(S)-1-クロロエチル ((1R,2S,5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル) カルボナート(A-18-2-1、117mg)を無色固体として、(R)-1-クロロエチル ((1R,2S,5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル) カルボナート(A-18-2-2、129mg)を無色油状物として得た。得られた化合物(A-18-2-1)の絶対立体配置は、X線構造解析により決定した。

化合物(A-18-2-1)のスペクトル ^1H NMR (600MHz, CHLOROFORM-d) = 6.43 (q, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.58 (dt, $J=4.5$, 10.9 Hz, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.83 (d, $J=2.8$ Hz, 3H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.52-1.41 (m, 2H), 1.12-1.02 (m, 2H), 0.94-0.86 (m, 7H), 0.79 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).

10

化合物(A-18-2-2)のスペクトル ^1H NMR (600MHz, CHLOROFORM-d) = 6.43 (q, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.60 (dt, $J=4.1$, 10.9 Hz, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.83 (d, $J=5.8$ Hz, 3H), 1.72-1.67 (m, 2H), 1.53-1.40 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.94-0.86 (m, 7H), 0.81 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).

(3) (1S,2S,3S,5R,6S)-2,2'-ジエチル-3-フルオロ-6-(((S)-1-(((1R,2S,5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル)オキシ)カルボニル)オキシ)エトキシ)カルボニル)-5'-オキソスピロ[ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,4'-オキサザボロリジン]-3'-イウム-8-ウイド(A-18-3)

20

(1)で得られた(1S,2S,3S,5R,6S)-6-カルボキシル-2,2'-ジエチル-3-フルオロ-5'-オキソスピロ[ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,4'-オキサザボロリジン]-3'-イウム-8-ウイド(A-18-1、25.0g)のジメチルスルホキシド(475mL)溶液に、炭酸カリウム(13.38g)を加え、室温で30分間攪拌した。この反応液に、(2)で得られた(S)-1-クロロエチル ((1R,2S,5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル) カルボナート(A-18-2-1、29.08g)と、18-クラウン-6(25.60g)をジメチルスルホキシド(25mL)で洗い込みながら加え、室温で4.5時間攪拌した。この反応混合物を氷冷下酢酸エチル(750mL)で希釈し、氷冷した反応液を、飽和塩化アンモニウム水溶液(250mL)と水(250mL)の溶液に、20分間かけて加えた。酢酸エチル(250mL)で反応容器を洗い、これも一緒にした。合わせた反応液を分液後、得られた有機層にヘプタン(500mL)を加えた。得られた有機層を飽和食塩水で1回洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別後、ろ液を濃縮及び精製することなく、(1S,2S,3S,5R,6S)-2,2'-ジエチル-3-フルオロ-6-(((S)-1-(((1R,2S,5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル)オキシ)カルボニル)オキシ)エトキシ)カルボニル)-5'-オキソスピロ[ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,4'-オキサザボロリジン]-3'-イウム-8-ウイド(A-18-3)を含む溶液を、次の反応へ用いた。

30

^1H NMR (600MHz, DMSO-d6) = 6.94-6.85 (m, 1H), 6.64-6.54 (m, 1H), 6.19-6.09 (m, 1H), 4.99-4.84 (m, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.50-1.42 (m, 4H), 1.39-1.30 (m, 1H), 1.08-0.98 (m, 2H), 0.91-0.84 (m, 7H), 0.78-0.67 (m, 9H), 0.37-0.21 (m, 4H).

40

50

MS m/z ; 520 ($[M + Na]^+$)

(4) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - ((S) - 1 - ((((1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) オキシ)カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) ピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 ベンゼンスルホン酸塩 (A - 18 - 4)

(3) で得られた (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2, 2' - ジエチル - 3 - フルオロ - 6 - ((S) - 1 - ((((1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) オキシ)カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) - 5' - オキソスピロ [ピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 4' - オキサザボロリジン] - 3' - イウム - 8 - ウイド (A - 18 - 3) の溶液に、ベンゼンスルホン酸・1水和物 (19.50 g) を加え、室温で18時間攪拌した。得られた固体をろ取、酢酸エチルとヘプタン (50 mL、25 mL) の混合溶媒で洗浄し、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - ((S) - 1 - ((((1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) オキシ)カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) ピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 ベンゼンスルホン酸塩 (A - 18 - 4、33.0 g) を無色固体として得た。得られた化合物 (A - 18 - 4) の絶対立体配置は、X線構造解析により決定した。

1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) = 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 3H), 6.61 - 6.57 (m, 1H), 5.17 - 5.05 (m, 1H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 2.65 - 2.51 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 2.10 - 2.06 (m, 1H), 1.97 - 1.92 (m, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.67 - 1.59 (m, 2H), 1.50 - 1.43 (m, 4H), 1.38 - 1.31 (m, 1H), 1.09 - 0.98 (m, 2H), 0.91 - 0.81 (m, 7H), 0.75 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

MS m/z ; 428 ($[M - H]^-$)

$[]_D^{24}$ - 5.8 (c 1.02, EtOH)

融点 178 (分解)

(5) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - ((S) - 1 - ((((1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) オキシ)カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) ピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 (A - 18)

(4) で得られた (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - ((S) - 1 - ((((1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) オキシ)カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) ピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 ベンゼンスルホン酸塩 (A - 18 - 4、33.0 g) のアセトン (125 mL) 懸濁液に、水 (25 mL) を加え、溶解させた。水 (1225 mL) に、得られた溶液を30分間かけて滴下し、室温で2時間攪拌した。得られた固体をろ取、水 (50 mL) で洗浄し、表題化合物 (A - 18、24.08 g) を無色固体として得た。

1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) = 6.61 - 6.55 (m, 1H), 4.90 - 4.77 (m, 1H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.97 - 1.89 (m, 3H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.66 - 1.59 (m, 2H), 1.51 - 1.41 (m, 4H), 1.38 - 1.31 (m, 1H), 1.09 - 0.97 (m, 2H), 0.91 - 0.80 (m, 7H), 0.75 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

MS m/z ; 428 ($[M - H]^-$)

融点 175 (分解)

(6) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - ((S) - 1

- (((((1 R, 2 S, 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) オキシ) カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 メタンスルホン酸塩 (A - 18 - 6)

実施例 A - 18 (4) と同様に、 (3) で得られた (1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 6 S) - 2, 2' - ジエチル - 3 - フルオロ - 6 - ((((S) - 1 - (((((1 R, 2 S, 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) オキシ) カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) - 5' - オキソスピロ [ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2, 4' - オキサザボロリジン] - 3' - イウム - 8 - ウイド (A - 18 - 3) と、メタンスルホン酸より、 (1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 6 S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - (((S) - 1 - (((((1 R, 2 S, 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) オキシ) カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 メタンスルホン酸塩 (A - 18 - 6) を無色固体として得た。

融点 160 (分解)

(7) (1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 6 S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - (((S) - 1 - (((((1 R, 2 S, 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) オキシ) カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 エタンスルホン酸塩 (A - 18 - 7)

実施例 A - 18 (4) と同様に、 (3) で得られた (1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 6 S) - 2, 2' - ジエチル - 3 - フルオロ - 6 - ((((S) - 1 - (((((1 R, 2 S, 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) オキシ) カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) - 5' - オキソスピロ [ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2, 4' - オキサザボロリジン] - 3' - イウム - 8 - ウイド (A - 18 - 3) と、エタンスルホン酸より、 (1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 6 S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - (((S) - 1 - (((((1 R, 2 S, 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) オキシ) カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 エタンスルホン酸塩 (A - 18 - 7) を無色固体として得た。

融点 195 (分解)

(8) (1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 6 S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - (((S) - 1 - (((((1 R, 2 S, 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) オキシ) カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 p - トルエンスルホン酸塩 (A - 18 - 8)

実施例 A - 18 (4) と同様に、 (3) で得られた (1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 6 S) - 2, 2' - ジエチル - 3 - フルオロ - 6 - ((((S) - 1 - (((((1 R, 2 S, 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) オキシ) カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) - 5' - オキソスピロ [ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2, 4' - オキサザボロリジン] - 3' - イウム - 8 - ウイド (A - 18 - 3) と、p - トルエンスルホン酸・1水和物より、 (1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 6 S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - (((S) - 1 - (((((1 R, 2 S, 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) オキシ) カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 p - トルエンスルホン酸塩 (A - 18 - 8) を無色固体として得た。

融点 175 (分解)

(9) (1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 6 S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - (((S) - 1 - (((((1 R, 2 S, 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) オキシ) カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 (-) - 10 - カンファースルホン酸塩 (A - 18 - 9)

実施例 A - 18 (4) と同様に、 (3) で得られた (1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 6 S) - 2, 2' - ジエチル - 3 - フルオロ - 6 - ((((S) - 1 - (((((1 R, 2 S, 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) オキシ) カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) - 5' - オキソスピロ [ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2, 4' -

10

20

30

40

50

- オキサザボロリジン] - 3' - イウム - 8 - ウイド (A - 18 - 3) と、(-) - 10 - カンファースルホン酸より、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - (((S) - 1 - ((((1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) オキシ) カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 (-) - 10 - カンファースルホン酸塩 (A - 18 - 9) を無色固体として得た。

融点 174 (分解)

実施例 A - 19 : (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - (((R) - 1 - ((((1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) オキシ) カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 (A - 19) の合成

10

実施例 A - 18 (3) - (5) と同様にして、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 6 - カルボキシ - 2, 2' - ジエチル - 3 - フルオロ - 5' - オキソスピロ [ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2, 4' - オキサザボロリジン] - 3' - イウム - 8 - ウイド (A - 18 - 1、33 mg) と (R) - 1 - クロロエチル ((1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル) カルボナート (A - 18 - 2 - 2、51 mg) より、表題化合物 (A - 19、7.0 mg) を無色固体として得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) = 6.60 (m, 1H), 4.89 - 4.71 (m, 1H), 4.44 (dt, J=4.1, 10.9 Hz, 1H), 2.56 - 2.40 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.98 - 1.93 (m, 1H), 1.91 (br s, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 1H), 1.90 - 1.60 (m, 2H), 1.49 - 1.42 (m, 4H), 1.39 - 1.31 (m, 1H), 1.08 - 0.98 (m, 2H), 0.91 - 0.83 (m, 7H), 0.74 (d, J=7.0 Hz, 3H) .

20

MS m/z ; 428 ([M-H] -)

実施例 A - 20 : (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 6 - (((S) - 1 - ((アダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) - 2 - アミノ - 3 - フルオロビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 (A - 20) の合成

(1) (S) - 1 - クロロエチル アダマンタン - 1 - カルボキシラート (A - 20 - 1 - 1)、及び (R) - 1 - クロロエチル アダマンタン - 1 - カルボキシラート (A - 20 - 1 - 2)

30

1 - クロロエチル アダマンタン - 1 - カルボキシラート (A - 2 - 1、600 mg) をキラルカラムクロマトグラフィーによる分取 (CHIRALPAK AD - H、ヘキサン / エタノール = 95 / 5) で、先に溶出する (S) - 1 - クロロエチル アダマンタン - 1 - カルボキシラート (A - 20 - 1 - 1、230 mg) を無色固体として、後に溶出する (R) - 1 - クロロエチル アダマンタン - 1 - カルボキシラート (A - 20 - 1 - 2、200 mg) を無色固体として得た。得られた化合物 (A - 20 - 1 - 2) の絶対立体配置は、X線構造解析により決定した。

化合物 (A - 20 - 1 - 1) のスペクトル ¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM - d) = 6.54 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 2.03 (br s, 4H), 1.97 - 1.63 (m, 14H) .

40

[²²D] 112.7 (c 1.11, EtOH)

化合物 (A - 20 - 1 - 2) のスペクトル ¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM - d) = 6.54 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 2.03 (br s, 4H), 1.97 - 1.63 (m, 14H) .

[²³D] -111.7 (c 1.09, EtOH)

(2) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 6 - (((S) - 1 - ((アダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) - 2 - アミノ - 3 - フルオロビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 (A - 20)

実施例 A - 18 (3) ~ (5) と同様にして、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 6 - カル

50

ボキシル - 2, 2' - ジエチル - 3 - フルオロ - 5' - オキソスピロ [ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2, 4' - オキサザボロリジン] - 3' - イウム - 8 - ウイド (A - 18 - 1, 1 . 85 g) と (S) - 1 - クロロエチル アダマンタン - 1 - カルボキシラート (A - 2 - 1, 1 . 10 g) より、表題化合物 (A - 20、636 mg) を無色固体として得た。

^1H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) = 6 . 70 - 6 . 65 (m, 1 H), 4 . 88 - 4 . 75 (m, 1 H), 2 . 66 - 2 . 51 (m, 1 H), 2 . 14 - 2 . 05 (m, 1 H), 2 . 02 - 1 . 95 (m, 4 H), 1 . 95 - 1 . 90 (m, 2 H), 1 . 79 - 1 . 76 (m, 6 H), 1 . 71 - 1 . 62 (m, 6 H), 1 . 42 - 1 . 38 (m, 3 H) .

MS m / z ; 408 ([M - H]⁻)

[25]_D 42 . 9 (c 0 . 57, MeOH)

(3) (1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 6 S) - 6 - (((S) - 1 - ((アダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) - 2 - アミノ - 3 - フルオロビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 メタンスルホン酸塩 (A - 20 - 3)

実施例 A - 18 (6) と同様にして、(1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 6 S) - 6 - (((S) - 1 - ((アダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) - 2 - アミノ - 3 - フルオロビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 メタンスルホン酸塩 (A - 20 - 3) を無色固体として得た。

融点 154 (分解)

(4) (1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 6 S) - 6 - (((S) - 1 - ((アダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) - 2 - アミノ - 3 - フルオロビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 エタンスルホン酸塩 (A - 20 - 4)

実施例 A - 18 (7) と同様にして、(1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 6 S) - 6 - (((S) - 1 - ((アダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) - 2 - アミノ - 3 - フルオロビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 エタンスルホン酸塩 (A - 20 - 4) を無色固体として得た。

融点 171 (分解)

(5) (1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 6 S) - 6 - (((S) - 1 - ((アダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) - 2 - アミノ - 3 - フルオロビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 ベンゼンスルホン酸塩 (A - 20 - 5)

実施例 A - 18 (4) と同様にして、(1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 6 S) - 6 - (((S) - 1 - ((アダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) - 2 - アミノ - 3 - フルオロビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 ベンゼンスルホン酸塩 (A - 20 - 5) を無色固体として得た。

融点 147 (分解)

(6) (1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 6 S) - 6 - (((S) - 1 - ((アダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) - 2 - アミノ - 3 - フルオロビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 p - トルエンスルホン酸塩 (A - 20 - 6)

実施例 A - 18 (8) と同様にして、(1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 6 S) - 6 - (((S) - 1 - ((アダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) - 2 - アミノ - 3 - フルオロビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 p - トルエンスルホン酸塩 (A - 20 - 6) を無色固体として得た。

融点 146 (分解)

実施例 A - 21 : (1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 6 S) - 6 - (((R) - 1 - ((アダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) - 2 - アミノ - 3 - フルオロビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 (A - 21) の合成

(1) (1 S, 2 S, 3 S, 5 R, 6 S) - 6 - (((R) - 1 - ((アダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル) - 2, 2' - ジエチル - 3 - フルオロ - 5' - オキソスピロ [ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2, 4' - オキサザボロリジン] -

3' - イウム - 8 - ウイド (A - 21 - 1)

実施例 A - 18 (3) と同様に、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 6 - カルボキシ
- 2, 2' - ジエチル - 3 - フルオロ - 5' - オキサスピロ [ピシクロ [3.1.0]ヘ
キサン - 2, 4' - オキサザボロリジン] - 3' - イウム - 8 - ウイド (A - 18 - 1、
1.45 g) と (R) - 1 - クロロエチル アダマンタン - 1 - カルボキシラート (A -
20 - 1 - 2, 2.08 g) より、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 6 - ((R) - 1 -
- ((アダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル - 2, 2' - ジ
エチル - 3 - フルオロ - 5' - オキサスピロ [ピシクロ [3.1.0]ヘキサン - 2, 4
' - オキサザボロリジン] - 3' - イウム - 8 - ウイド (A - 21 - 1) を含む溶液を得
て、次の反応へ用いた。

10

(2) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 6 - ((R) - 1 - ((アダマンタン - 1 - カ
ルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル - 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ [3.
1.0]ヘキサン - 2 - カルボン酸 塩酸塩 (A - 21 - 2)

得られた (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 6 - ((R) - 1 - ((アダマンタン - 1 -
カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル - 2, 2' - ジエチル - 3 - フルオロ - 5
' - オキサスピロ [ピシクロ [3.1.0]ヘキサン - 2, 4' - オキサザボロリジン]
- 3' - イウム - 8 - ウイド (A - 21 - 1) の溶液に、室温で 4 mol/L 塩化水素 -
酢酸エチル溶液 (2.7 mL) を加え、室温で 7 時間攪拌した。得られた固体をろ取、酢
酸エチルとヘプタン (10 mL、10 mL) の混合溶媒で洗浄し、(1S, 2S, 3S, 5
R, 6S) - 6 - ((R) - 1 - ((アダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) エトキシ
カルボニル) - 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ [3.1.0]ヘキサン - 2 - カ
ルボン酸 塩酸塩 (A - 21 - 2, 1.20 g) を無色固体として得た。

20

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) = 6.72 - 6.68 (m, 1H), 5.14 - 5.02 (m, 1H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.32 -
2.20 (m, 2H), 2.13 - 2.04 (m, 2H), 1.98 (br s, 3H), 1.80 - 1.76 (m, 6H), 1.71 - 1.62 (m, 6H), 1.42 (d,
J=5.4 Hz, 3H).

MS m/z; 410 ([M+H]⁺)

融点 164 (分解)

(3) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 6 - ((R) - 1 - ((アダマンタン - 1 - カ
ルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル - 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ [3.
1.0]ヘキサン - 2 - カルボン酸 (A - 21)

30

実施例 A - 18 (5) と同様に、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 6 - ((R) -
1 - ((アダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル - 2 - アミノ
- 3 - フルオロピシクロ [3.1.0]ヘキサン - 2 - カルボン酸 塩酸塩 (A - 21 -
2, 2.20 g) より、表題化合物 (A - 21, 1.36 g) を無色固体として得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) = 6.68 (q, J=5.6 Hz, 1H), 4.90 - 4.74 (m, 1H), 2.66 - 2.52 (m, 1H), 2.
12 - 2.04 (m, 1H), 2.01 (dd, J=2.9, 6.6 Hz, 1H), 1.97 (br s, 3H), 1.96 - 1.90 (m, 1H), 1.88 (m, 1H),
1.78 (d, J=2.5 Hz, 6H), 1.71 - 1.61 (m, 6H), 1.40 (d, J=5.4 Hz, 3H).

40

MS m/z; 410 ([M+H]⁺)

[¹³C]_D²⁴ 24.0 (c 0.53, MeOH)

実施例 B - 1: (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 2 - ((1 - ((シ
クロヘキシルオキシ) カルボニル) オキシ) エトキシ) カルボニル - 3 - フルオロピシ
クロ [3.1.0]ヘキサン - 6 - カルボン酸 (B - 1) の合成

(1) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 6 - ((アリルオキシ) カルボニル) 2 - ((
(アリルオキシ) カルボニル) アミノ) - 3 - フルオロピシクロ [3.1.0]ヘキサ
ン - 2 - カルボン酸 (B - 1 - 1)

50

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - (((アリルオキシ)カルボニル)アミノ) - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 (A - 1 - 1、1.41 g)、アリルアルコール (336 μ L)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (837 μ L)、N, N - ジメチルアミノピリジン (60 mg) のクロロホルム (30 mL) 溶液を 0 $^{\circ}$ C に冷却した。この溶液に、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (837 mg) を加えた後、室温まで昇温し、2日間攪拌した。この反応溶液にクロロホルムを加え、この有機層を 0.25 mol/L - 塩酸で2回、水で1回、飽和食塩水で1回順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 6 - ((アリルオキシ)カルボニル)2 - (((アリルオキシ)カルボニル)アミノ) - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2 - カルボン酸 (B - 1 - 1、1.30 g) を無色アモルファスとして得た。

10

(2) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 2 - ((1 - ((シクロヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)エトキシ)カルボニル) - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 6 - カルボン酸 (B - 1)

実施例 A - 8 (2) と同様にして、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 6 - ((アリルオキシ)カルボニル)2 - (((アリルオキシ)カルボニル)アミノ) - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2 - カルボン酸 (B - 1 - 1、701 mg) と、1 - クロロエチル シクロヘキシル カーボナート (664 mg) より、表題化合物 (B - 1、115 mg) を黄色固体として得た。

20

^1H NMR (600 MHz, DMSO - d_6) = 6.79 - 6.64 (m, 1H), 5.26 - 4.93 (m, 1H), 4.64 - 4.51 (m, 1H), 2.38 - 2.13 (m, 2H), 2.13 - 1.94 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.73 - 1.58 (m, 2H), 1.53 (dd, J = 5.4, 8.3 Hz, 7H), 1.38 - 1.17 (m, 3H).

MS m/z ; 374 ($[M+H]^+$)

実施例 B - 2: (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 2 - (((5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル)メトキシ)カルボニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 6 - カルボン酸 (B - 2) の合成

実施例 A - 1 (3) 及び (4) と同様にして、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 6 - ((アリルオキシ)カルボニル)2 - (((アリルオキシ)カルボニル)アミノ) - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2 - カルボン酸 (B - 1 - 1、650 mg) と、4 - (ブromoメチル) - 5 - メチル - 1, 3 - ジオキソール - 2 - オン (384 mg) より、表題化合物 (B - 2、262 mg) を淡黄色固体として得た。

30

^1H NMR (600 MHz, DMSO - d_6) = 5.05 (s, 2H), 4.84 - 4.68 (m, 1H), 2.42 - 2.27 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.76 - 1.70 (m, 3H).

MS m/z ; 316 ($[M+H]^+$)

実施例 C - 1: (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - ビス((1 - ((シクロヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)エチル 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシラート (C - 1) の合成

40

実施例 A - 1 (3) 及び (4) と同様にして、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - (((アリルオキシ)カルボニル)アミノ) - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 (A - 1 - 1、573 mg) と、1 - クロロエチル シクロヘキシル カーボナート (905 mg) より、表題化合物 (C - 1、124 mg) を黄色油状物として得た。

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM - d) = 6.84 - 6.75 (m, 1H), 6.75 - 6.69 (m, 1H), 4.85 - 4.55 (m, 3H), 2.55 - 2.37 (m, 1H), 2.37 - 2.20 (m, 2H), 2.10 -

50

1.88 (m, 6H), 1.79 - 1.70 (m, 4H), 1.66 - 1.42 (m, 13H), 1.42 - 1.30 (m, 4H), 1.30 - 1.20 (m, 2H)

MS m/z; 544 ([M+H]⁺)

実施例 C - 2: (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - ビス((5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル)メチル) 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシラート(C - 2)の合成

実施例 A - 1 (3) 及び (4) と同様にして、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - ((アリルオキシ)カルボニル)アミノ - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸(A - 1 - 1、660 mg)と、4 - (ブロモメチル) - 5 - メチル - 1, 3 - ジオキソール - 2 - オン(639 mg)より、表題化合物(C - 2、207 mg)を淡黄色油状物として得た。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM - d) = 4.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.80 - 4.65 (m, 1H), 2.56 - 2.40 (m, 1H), 2.38 - 2.25 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 1H).

MS m/z; 428 ([M+H]⁺)

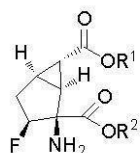
実施例 A - 1 ~ A - 21、B - 1、B - 2、C - 1、C - 2 及び参考例 1 の構造式を表 1 - 1 ~ 表 1 - 6 に示す。

【0058】

10

20

【表 1 - 1】



化合物番号	R1	R2	塩
実施例A-1		H	
実施例A-2		H	
実施例A-3		H	
実施例A-4		H	
実施例A-5		H	
実施例A-6		H	
実施例A-7		H	
実施例A-8		H	HCl
実施例A-9		H	

【 0 0 5 9 】

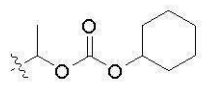
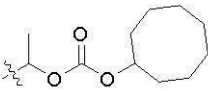
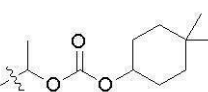
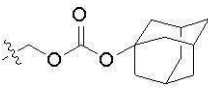
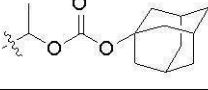
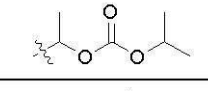
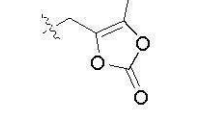
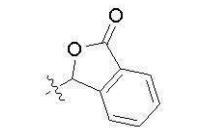
10

20

30

40

【表 1 - 2】

化合物番号	R1	R2	塩
実施例A-10		H	
実施例A-11		H	
実施例A-12		H	
実施例A-13		H	
実施例A-14		H	
実施例A-15		H	CF ₃ CO ₂ H
実施例A-16		H	
実施例A-17		H	HCl

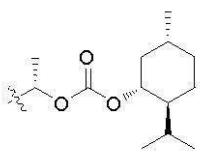
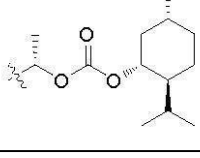
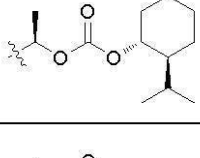
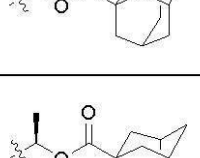
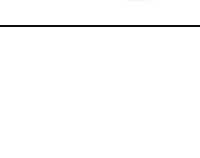
10

20

【 0 0 6 0 】

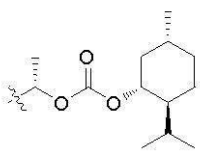
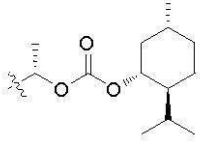
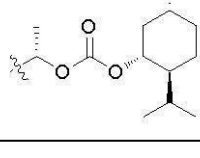
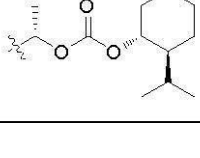
30

【表 1 - 3】

化合物番号	R1	R2	塩
実施例A-18		H	
実施例A-18-4		H	C ₆ H ₅ SO ₃ H
実施例A-19		H	
実施例A-20		H	
実施例A-21		H	

【 0 0 6 1 】

【表 1 - 4】

化合物番号	R1	R2	塩
実施例A-18-6		H	CH ₃ SO ₃ H
実施例A-18-7		H	C ₂ H ₅ SO ₃ H
実施例A-18-8		H	p-トルエン スルホン酸
実施例A-18-9		H	(-)-10 -カン フェースル ホン酸

【 0 0 6 2 】

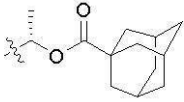
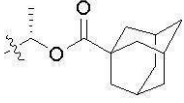
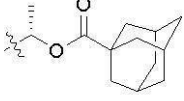
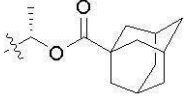
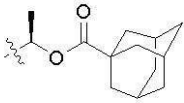
10

20

30

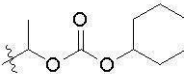
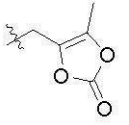
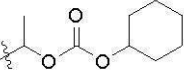
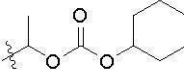
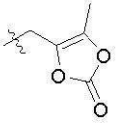
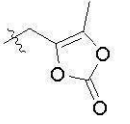
40

【表 1 - 5】

化合物番号	R1	R2	塩
実施例A-20-3		H	CH ₃ SO ₃ H
実施例A-20-4		H	C ₂ H ₅ SO ₃ H
実施例A-20-5		H	C ₆ H ₅ SO ₃ H
実施例A-20-6		H	p-トルエン スルホン酸
実施例A-21-2		H	HCl

【 0 0 6 3 】

【表 1 - 6】

化合物番号	R1	R2	塩
実施例B-1	H		HCl
実施例B-2	H		
実施例C-1			
実施例C-2			
参考例1	Et	H	

【 0 0 6 4 】

実施例 D - 1 : (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 2 - ((S) - 2 - アミノ - 4 - (メチルチオ) ブタンアミド) - 3 - フルオロビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸 塩酸塩 (D - 1) の合成

(1) (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - ジメチル 2 - アミノ - 3 - フルオロビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート (D - 1 - 1)

メタノール (40 mL) に、-20 で、チオニルクロリド (3.59 mL) を滴下し、同温度にて30分間攪拌した。その後、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 (IV、2.00 g) を加え、4時間、加熱還流した。放冷後、反応液を減圧下濃縮した。反応混合物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、不溶物をろ過、ろ液を減圧下濃縮し、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - ジメチル 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート (D - 1 - 1、2.03 g) を黄色油状物として得た。

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM - d) = 4.86 - 4.71 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.57 - 2.42 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 2H) .

MS m/z ; 232 ([M + H]⁺)

(2) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - ジメチル 2 - ((S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - (メチルチオ) ブタンアミド) - 3 - フルオロピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート (D - 1 - 2)

((S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - (メチルチオ) ブタン酸 (600 mg) のクロロホルム (6 mL) 懸濁液に、N - メチルモルホリン (0.265 mL) を加え、-20 で、クロロギ酸 イソブチル (0.312 mL) を滴下し、同温度で15分間攪拌した。反応液に、-20 にて、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - ジメチル 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート (D - 1 - 1、464 mg) のクロロホルム (4 mL) 溶液を滴下した後、室温で40分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで3回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ、ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 ~ 0 : 100) にて精製し、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - ジメチル 2 - ((S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - (メチルチオ) ブタンアミド) - 3 - フルオロピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート (D - 1 - 2、895 mg) を無色アモルファスとして得た。

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM - d) = 5.37 - 5.20 (m, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.64 - 2.51 (m, 2H), 2.38 - 2.25 (m, 2H), 2.12 (s, 4H), 2.00 (br s, 2H), 1.95 - 1.88 (m, 1H), 1.60 - 1.51 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.26 (s, 2H) .

MS m/z ; 485 ([M + Na]⁺)

(3) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - ((S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - (メチルチオ) ブタンアミド) - 3 - フルオロピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 (D - 1 - 3)

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - ジメチル 2 - ((S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - (メチルチオ) ブタンアミド) - 3 - フルオロピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート (D - 1 - 2、895 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、室温で2 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液 (2.92 mL) を加え、同温度で6時間攪拌した。反応液をtert - ブチル メチル エーテルにて洗浄した後、0 にて、1 mol / L 塩酸を加え、反応液を酸性とし、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別、ろ液を減圧下濃縮し、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - ((S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - (メチルチオ) ブタンアミド) - 3 - フルオロピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 (D - 1 - 3、795 mg)

を無色アモルファスとして得た。

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM- d) = 5.43 - 5.22 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 2.60 - 2.46 (m, 2H), 2.40 - 2.19 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 4H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.45 (br s, 9H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 2H).

MS m/z ; 433 ($[\text{M} - \text{H}]^-$)

(4) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - ((S) - 2 - アミノ - 4 - (メチルチオ)ブタンアミド) - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 塩酸塩 (D - 1)

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - ((S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 4 - (メチルチオ)ブタンアミド) - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 (D - 1 - 3, 795 mg) の酢酸エチル (5 mL) 懸濁液に、0 で 4 mol/L 塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (11.0 mL) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。その後、生じた固体をろ取、乾燥し、表題化合物 (D - 1、543 mg) を白色固体として得た。

^1H NMR (600 MHz, DEUTERIUM OXIDE) = 5.30 - 5.14 (m, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 1H), 2.73 - 2.50 (m, 3H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 2.16 - 2.09 (m, 4H), 1.95 - 1.84 (m, 2H).

MS m/z ; 335 ($[\text{M} + \text{H}]^+$)

実施例 D - 2: (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - ((S) - 2 - アミノプロパンアミド) - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 塩酸塩 (D - 2) の合成

実施例 D - 1 (2)、(3) 及び (4) と同様にして、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - ジメチル 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート (D - 1 - 1、1.27 g) と、(S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (1.10 g) より、表題化合物 (D - 2、1.50 g) を無色固体として得た。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) = 9.12 (s, 1H), 5.36 - 5.12 (m, 1H), 3.97 - 3.82 (m, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.76 - 1.69 (m, 1H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

MS m/z ; 275 ($[\text{M} + \text{H}]^+$)

実施例 D - 3: (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - (2 - アミノアセトアミド) - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 塩酸塩 (D - 3) の合成

実施例 D - 1 (2)、(3) 及び (4) と同様にして、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - ジメチル 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート (D - 1 - 1、500 mg) と、2 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ)酢酸 (455 mg) より、表題化合物 (D - 3、300 mg) を無色固体として得た。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) = 9.18 (s, 1H), 8.21 - 8.04 (m, 1H), 5.35 - 5.12 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.58 - 2.39 (m, 1H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.87 (br s, 1H), 1.77 - 1.69 (m, 1H).

MS m/z ; 261 ($[\text{M} + \text{H}]^+$)

実施例 D - 4 : (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 2 - ((S) - 2 - アミノ - 4 - メチルブタンアミド) - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸 塩酸塩 (D - 4) の合成

実施例 D - 1 (2)、(3) 及び (4) と同様にして、(1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - ジメチル 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート (D - 1 - 1、500 mg) と、(S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) 3 - メチルブタン酸 (564 mg) より、表題化合物 (D - 4、133 mg) を無色固体として得た。

^1H NMR (600 MHz , DMSO - d6) = 9 . 09 (s , 1 H) , 5 . 32 - 5 . 13 (m , 1 H) , 3 . 74 (d , J = 4 . 1 Hz , 2 H) , 2 . 65 - 2 . 35 (m , 1 H) , 2 . 31 - 2 . 12 (m , 2 H) , 2 . 12 - 2 . 03 (m , 1 H) , 1 . 93 - 1 . 82 (m , 1 H) , 1 . 80 - 1 . 70 (m , 1 H) , 1 . 05 - 0 . 90 (m , 6 H) .

MS m / z ; 303 ([M + H]⁺)

実施例 D - 5 : (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 2 - ((S) - 2 , 6 - ジアミノヘキサンアミド) - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸 塩酸塩 (D - 5) の合成

実施例 D - 1 (2)、(3) 及び (4) と同様にして、(1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - ジメチル 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート (D - 1 - 1、200 mg) と、(S) - 2 , 6 - ビス ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキサン酸 (360 mg) より、表題化合物 (D - 5、281 mg) を無色固体として得た。

^1H NMR (600 MHz , DMSO - d6) = 9 . 21 (s , 1 H) , 8 . 27 (br s , 1 H) , 8 . 03 (br s , 1 H) , 5 . 32 - 5 . 13 (m , 1 H) , 3 . 95 - 3 . 85 (m , 1 H) , 2 . 81 - 2 . 70 (m , 2 H) , 2 . 62 - 2 . 40 (m , 1 H) , 2 . 27 - 2 . 10 (m , 1 H) , 2 . 07 (dd , J = 2 . 7 , 6 . 4 Hz , 1 H) , 1 . 95 - 1 . 69 (m , 4 H) , 1 . 66 - 1 . 51 (m , 2 H) , 1 . 47 - 1 . 36 (m , 2 H) , 1 . 17 (t , J = 7 . 2 Hz , 2 H) .

MS m / z ; 332 ([M + H]⁺)

実施例 D - 6 : (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 2 - ((2 S , 3 S) - 2 - アミノ - 3 - メチルペンタンアミド) - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸 塩酸塩 (D - 6) の合成

実施例 D - 1 (2)、(3) 及び (4) と同様にして、(1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - ジメチル 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート (D - 1 - 1、500 mg) と、(2 S , 3 S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルペンタン酸 (600 mg) より、表題化合物 (D - 6、662 mg) を無色固体として得た。

^1H NMR (600 MHz , METHANOL - d4) = 5 . 40 - 5 . 21 (m , 1 H) , 3 . 84 (d , J = 4 . 5 Hz , 1 H) , 2 . 75 - 2 . 53 (m , 1 H) , 2 . 37 - 2 . 17 (m , 2 H) , 2 . 08 - 1 . 86 (m , 3 H) , 1 . 76 - 1 . 57 (m , 1 H) , 1 . 32 - 1 . 17 (m , 1 H) , 1 . 10 (d , J = 7 . 0 Hz , 3 H) , 1 . 04 - 0 . 93 (m , 3 H) .

MS m / z ; 317 ([M + H]⁺)

実施例 D - 7 : (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 2 - ((S) - 2 - アミノ - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸 塩酸塩 (D - 7) の合成

実施例 D - 1 (2)、(3) 及び (4) と同様にして、(1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - ジメチル 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート (D - 1 - 1、300 mg) と、(S) - 2 - ((tert - ブトキシ

10

20

30

40

50

カルボニル) アミノ) - 4 - メチルペンタン酸 (3 6 0 m g) より、表題化合物 (D - 7 、 2 4 0 m g) を無色固体として得た。

^1H NMR (6 0 0 M H z , M E T H A N O L - d 4) = 5 . 4 2 - 5 . 2 3 (m , 1 H) , 4 . 0 1 - 3 . 9 1 (m , 1 H) , 2 . 7 4 - 2 . 5 6 (m , 1 H) , 2 . 3 4 - 2 . 1 9 (m , 2 H) , 2 . 0 0 - 1 . 8 9 (m , 2 H) , 1 . 8 6 - 1 . 7 5 (m , 2 H) , 1 . 7 3 - 1 . 6 3 (m , 1 H) , 1 . 0 3 (d , J = 6 . 2 H z , 3 H) , 1 . 0 1 (d , J = 6 . 2 H z , 3 H) .

MS m / z ; 3 1 7 ([M + H] $^{+}$)

実施例 D - 8 : (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 2 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - アミノプロパンアミド) プロパンアミド) - 3 - フルオロビスクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸 塩酸塩 (D - 8) の合成

10

実施例 D - 1 (2) 、 (3) 及び (4) と同様にして、 (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - ジメチル 2 - アミノ - 3 - フルオロビスクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート (D - 1 - 1 、 3 0 0 m g) と、 (S) - 2 - ((S) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) プロパンアミド) プロパン酸 (4 0 5 m g) より、表題化合物 (D - 8 、 4 5 2 m g) を無色固体として得た。

^1H NMR (6 0 0 M H z , M E T H A N O L - d 4) = 5 . 3 7 - 5 . 2 0 (m , 1 H) , 4 . 5 7 (d , J = 7 . 0 H z , 1 H) , 3 . 9 1 (d , J = 7 . 0 H z , 1 H) , 2 . 7 0 - 2 . 5 4 (m , 1 H) , 2 . 3 1 - 2 . 1 8 (m , 2 H) , 1 . 9 7 - 1 . 8 6 (m , 2 H) , 1 . 4 8 (d , J = 7 . 0 H z , 3 H) , 1 . 3 9 (d , J = 7 . 0 H z , 3 H) .

20

MS m / z ; 3 4 6 ([M + H] $^{+}$)

実施例 D - 9 : (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 2 - ((S) - 2 - アミノ - 3 - フェニルプロパンアミド) - 3 - フルオロビスクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸 塩酸塩 (D - 9) の合成

実施例 D - 1 (2) 、 (3) 及び (4) と同様にして、 (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - ジメチル 2 - アミノ - 3 - フルオロビスクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート (D - 1 - 1 、 1 5 0 m g) と、 (S) - 2 - ((S) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) - 3 - フェニルプロパン酸 (2 0 7 m g) より、表題化合物 (D - 9 、 2 0 5 m g) を無色固体として得た。

30

^1H NMR (6 0 0 M H z , M E T H A N O L - d 4) = 7 . 4 3 - 7 . 2 8 (m , 5 H) , 5 . 4 1 - 5 . 2 5 (m , 1 H) , 4 . 2 4 - 4 . 1 5 (m , 1 H) , 3 . 4 6 - 3 . 3 7 (m , 1 H) , 3 . 0 5 - 2 . 9 5 (m , 1 H) , 2 . 7 3 - 2 . 5 8 (m , 1 H) , 2 . 3 8 - 2 . 2 1 (m , 2 H) , 2 . 0 4 - 1 . 9 2 (m , 2 H) .

MS m / z ; 3 5 1 ([M + H] $^{+}$)

実施例 D - 1 0 : (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - 3 - フルオロ - 2 - ((S) - ピロリジン - 2 - (カルボキシアミド) ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸 塩酸塩 (D - 1 0) の合成

実施例 D - 1 (2) 、 (3) 及び (4) と同様にして、 (1 S , 2 S , 3 S , 5 R , 6 S) - ジメチル 2 - アミノ - 3 - フルオロビスクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート (D - 1 - 1 、 1 5 0 m g) と、 (S) - 1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (1 6 8 m g) より、表題化合物 (D - 1 0 、 1 8 2 m g) を無色固体として得た。

40

^1H NMR (6 0 0 M H z , M E T H A N O L - d 4) = 5 . 4 0 - 5 . 2 3 (m , 1 H) , 4 . 3 2 (d d , J = 6 . 6 , 8 . 7 H z , 1 H) , 3 . 4 6 - 3 . 3 7 (m , 1 H) , 3 . 3 4 - 3 . 2 5 (m , 1 H) , 2 . 7 3 - 2 . 5 9 (m , 1 H) , 2 . 5 1 - 2 . 4 1 (m , 1 H) , 2 . 3 3 - 2 . 2 2 (m , 2 H) , 2 . 2 1 - 2 . 1 3 (m , 1 H) , 2 . 1 1 - 2 . 0 0 (m , 2 H) , 2 . 0 0 - 1 . 9 5 (m , 1 H) , 1 . 9 4 - 1 . 8 9 (m , 1 H) .

50

MS m/z ; 301 ($[M+H]^+$)

実施例 D-11: (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - ((R) - 2 - アミノ - 4 - (メチルチオ)ブタンアミド) - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 塩酸塩 (D-11) の合成

実施例 D-1 (2)、(3) 及び (4) と同様にして、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - ジメチル 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート (D-1-1、200mg) と、(R) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 4 - (メチルチオ)ブタン酸 (258mg) より、表題化合物 (D-11、54.0mg) を無色固体として得た。

1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) = 9.28 (s, 1H), 5.35 - 5.12 (m, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 2.66 - 2.36 (m, 3H), 2.29 - 2.10 (m, 2H), 2.08 - 1.82 (m, 6H), 1.73 - 1.64 (m, 1H).

MS m/z ; 335 ($[M+H]^+$)

実施例 D-12: (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - ((R) - 2 - アミノプロパンアミド) - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 塩酸塩 (D-12) の合成

実施例 D-1 (2)、(3) 及び (4) と同様にして、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - ジメチル 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート (D-1-1、200mg) と、(R) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (196mg) より、表題化合物 (D-12、128mg) を無色固体として得た。

1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) = 9.15 (s, 1H), 5.34 - 5.11 (m, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 1H), 2.56 - 2.40 (m, 1H), 2.23 - 2.05 (m, 2H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.35 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).

MS m/z ; 275 ($[M+H]^+$)

実施例 D-13: (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - (((1 - ((シクロヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)エトキシ)カルボニル)アミノ - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 (D-13) の合成

(1) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 (D-13-1)

実施例 A-1 (1) と同様にして、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 (IV、1.00g) と、ジ - tert - ブトキシカルボニル (4.30g) より、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 (D-13-1、1.30g) を無色アモルファスとして得た。

(2) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - ジアリル 2 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート (D-13-2)

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 (D-13-1、1.30g) の N, N - ジメチルホルムアミド (25mL) 溶液に、室温にてアリルアルプロミド (1.09mL)、及び炭酸カリウム (1.18g) を加え、同温度で 18 時間攪拌した。この反応溶液に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を 5% 食塩水で 3 回、飽和食塩水で 1 回順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シ

10

20

30

40

50

リカゲルカートリッジ、ヘキサン：酢酸エチル = 100 : 0 ~ 60 : 40) にて精製し、
(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - ジアリル 2 - ((tert - ブトキシカルボニル)
アミノ) - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレ
ート(D - 13 - 2、1.49 g) を無色油状物として得た。

(3) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - ジアリル 2 - アミノ - 3 - フルオロピシク
ロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート(D - 13 - 3)

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - ジアリル 2 - ((tert - ブトキシカルボニル)
アミノ) - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレ
ート(D - 13 - 2、1.49 g) に、0 で 4 mol/L 塩化水素 - 酢酸エチル溶液(2
4 mL) を加え、室温にて 18 時間攪拌した。その後、反応溶液を減圧下濃縮し、飽和炭
酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を、飽和食
塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧濃縮し、
(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - ジアリル 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ[3
.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート(D - 13 - 3、949 mg) を得た
。

(4) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - ジアリル 2 - (((1 - ((シクロヘキ
シルオキシ)カルボニル)オキシ)エトキシ)カルボニル)アミノ - 3 - フルオロピシク
ロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート(D - 13 - 4)

(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - ジアリル 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ[3
.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート(D - 13 - 3、880 mg) の N,
N - ジメチルホルムアミド(20 mL) 溶液に、室温で炭酸セシウム(4.05 g)、シ
クロヘキシル (1 - ヨードエチル) カーボネート(2.23 g) を加え、二酸化炭素
を吹き込みながら、同温度で 2 時間攪拌した。その後、二酸化炭素の吹き込みを止め、同
温度で 18 時間攪拌した。反応溶液に、水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた
有機層を、5% 食塩水で 3 回、飽和食塩水で 1 回順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥
後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(
シリカゲルカートリッジ、ヘキサン：酢酸エチル = 100 : 0 ~ 50 : 50) にて精製し
、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - ジアリル 2 - (((1 - ((シクロヘキシル
オキシ)カルボニル)オキシ)エトキシ)カルボニル)アミノ - 3 - フルオロピシクロ[3
.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート(D - 13 - 4、840 mg) を黄
色油状物として得た。

(5) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - (((1 - ((シクロヘキシルオキシ)
カルボニル)オキシ)エトキシ)カルボニル)アミノ - 3 - フルオロピシクロ[3.1
.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸(D - 13)

実施例 A - 1 (4) と同様にして、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - ジアリル 2 -
(((1 - ((シクロヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)エトキシ)カルボニル)
アミノ - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート(
D - 13 - 4、958 mg) より、表題化合物(D - 13、537 mg) を無色アモルフ
ァスとして得た。

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM - d) = 6.79 - 6.62 (m, 1H), 5.85 (br s, 1H), 5.36 - 5.14 (m, 1H), 4.73 - 4.55 (m, 1H), 2.69 - 2.46 (m, 1H), 2.45 - 2.26 (m, 1H), 2.20 - 1.84 (m, 4H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.59 - 1.42 (m, 5H), 1.41 - 1.18 (m, 6H).

MS m/z; 440 ([M + Na]⁺)

実施例 D - 14 : (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 3 - フルオロ - 2 - (((1 - (イ
ソブチルオキシ)エトキシ)カルボニル)アミノ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2
, 6 - ジカルボン酸(D - 14) の合成

実施例 D - 13 (4) 及び (5) と同様にして、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - ジ
アリル 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボ

10

20

30

40

50

キシレート (D - 13 - 3、800 mg) と、1 - ヨードエチル イソブチレート (1.37 g) より、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 3 - フルオロ - 2 - ((1 - (イソブチルオキシ)エトキシ)カルボニル)アミノピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 (D - 14、87 mg) を無色アモルファスとして得た。

^1H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) = 8.51 (br s, 1H), 6.69 - 6.49 (m, 1H), 5.25 - 4.98 (m, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 1H), 2.22 - 2.06 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 1H), 1.79 (br s, 1H), 1.75 - 1.62 (m, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 3H), 1.05 (m, 6H) .

MS m/z ; 384 ([M + Na]⁺)

10

実施例 D - 15 : (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 3 - フルオロ - 2 - ((5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 (D - 15) の合成

(1) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - ジアリル 3 - フルオロ - 2 - ((5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート (D - 15 - 1)

トリホスゲン (35 mg) のクロロホルム (4 mL) 溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.18 mL) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液及び 4 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 1, 3 - ジオキソール - 2 - オン 45.9 mg を室温で加えた。

同温度で 30 分間攪拌後、反応混合物に、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - ジアリル 2 - アミノ - 3 - フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート (D - 13 - 3、100 mg) のクロロホルム (4 mL) 溶液を加え、同温度で 3 時間攪拌した。反応液に、酢酸エチルを加え、有機層を水で 1 回、飽和食塩水で 1 回順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ、ヘキサン : 酢酸エチル = 90 : 10 ~ 70 : 30) にて精製し、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - ジアリル 3 - フルオロ - 2 - ((5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート (D - 15 - 1、60.0 mg) を無色アモルファスとして得た。

20

(2) (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 3 - フルオロ - 2 - ((5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 (D - 15)

30

実施例 A - 1 (4) と同様にして、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - ジアリル 3 - フルオロ - 2 - ((5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート (D - 15 - 1、1.25 g) より、表題化合物 (D - 15、94 mg) を無色固体として得た。

^1H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) = 5.25 - 5.07 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 2.55 - 2.44 (m, 1H), 2.21 - 2.07 (m, 4H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.72 - 1.65 (m, 1H) .

40

MS m/z ; 382 ([M + Na]⁺)

実施例 D - 16 : (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 3 - フルオロ - 6 - ((1 - (イソブチルオキシ)エトキシ)カルボニル) - 2 - ((1 - (イソブチルオキシ)エトキシ)カルボニル)アミノ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2 - カルボン酸 (D - 16) の合成

実施例 D - 13 (4) 及び (5) と同様にして、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロ - 6 - ((1 - (イソブチルオキシ)エトキシ)カルボニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2 - カルボン酸 塩酸塩 (A - 8、152 mg) と、1 - ヨードエチル イソブチレート (208 mg) より、表題化合物 (D - 16、108 mg)

50

g) を無色アモルファスとして得た。

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) = 8.68 - 8.51 (m, 1H),
6.76 - 6.65 (m, 2H), 6.65 - 6.57 (m, 2H), 5.23
- 5.05 (m, 1H), 2.61 - 2.39 (m, 3H), 2.27 - 2.13 (m,
1H), 2.11 - 1.97 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 1H),
1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.46 - 1.35 (m, 6H), 1.13 -
0.98 (m, 12H).

MS m/z; 498 ([M+Na])⁺

実施例 D-17: (1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 3 - フルオロ - 6 - (((5 -
メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル) メトキシ) カルボニル) - 2 -
(((5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル) メトキシ) カルボ
ニル) アミノ) ピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 (D-17) の合成

10

実施例 D-15 (1) と同様にして、(1S, 2S, 3S, 5R, 6S) - 2 - アミノ -
3 - フルオロ - 6 - (((5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル)
メトキシ) カルボニル) ピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 (A-16、
340 mg) と、4 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 1, 3 - ジオキソール - 2 -
オン (154 mg) より、表題化合物 (D-17、53.0 mg) を無色固体として得た。

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) = 5.25 - 5.09 (m, 1H),
4.99 - 4.86 (m, 4H), 2.56 - 2.43 (m, 1H), 2.23
- 2.10 (m, 7H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m,
1H), 1.81 - 1.73 (m, 1H).

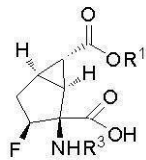
20

MS m/z; 494 ([M+Na])⁺

実施例 D-1 ~ D-17 を表 2-1 ~ 表 2-2 に示す。

【0065】

【表 2 - 1】



化合物番号	R1	R3	塩
実施例D-1	H		HCl
実施例D-2	H		HCl
実施例D-3	H		HCl
実施例D-4	H		HCl
実施例D-5	H		2HCl
実施例D-6	H		HCl
実施例D-7	H		HCl
実施例D-8	H		HCl
実施例D-9	H		HCl
実施例D-10	H		HCl

10

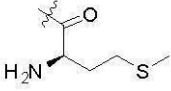
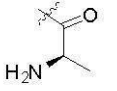
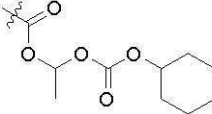
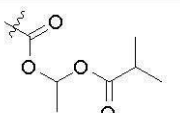
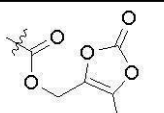
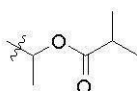
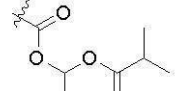
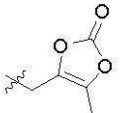
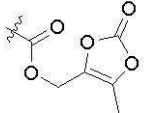
20

30

【 0 0 6 6 】

40

【表 2 - 2】

化合物番号	R1	R3	塩
実施例D-11	H		HCl
実施例D-12	H		HCl
実施例D-13	H		
実施例D-14	H		
実施例D-15	H		
実施例D-16			
実施例D-17			

10

20

【0067】

30

試験例 1：溶液安定性試験

本発明化合物（I）について、以下の胃及び小腸の消化液を想定した溶液での安定性を試験した。

本発明化合物（I）の塩酸溶液（pH 1.2）及び 20 mM リン酸緩衝液（pH 6.5）の各々における残存率を以下の試験方法に従って測定した。

塩酸及び塩化ナトリウムを含む塩酸溶液（pH 1.2）又はリン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム及び塩化ナトリウムを含む 20 mM リン酸緩衝液（pH 6.5）に試験化合物を溶解し、約 50 $\mu\text{g/mL}$ （溶解しない場合は、溶解度付近）の濃度の溶液を調製した。この溶液を 37 にて 1 時間インキュベーションし、インキュベーション前後の化合物濃度を高速液体クロマトグラフィーにより定量し、残存率を算出した。

40

代表的な化合物の塩酸溶液（pH 1.2）及び 20 mM リン酸緩衝液（pH 6.5）における残存率を下記の表 3 に示す。

【0068】

【表 3】

化合物番号	化合物の残存率(%)	
	pH1.2	pH6.5
実施例A-1	100	99
実施例A-2	101	101
実施例A-3	100	100
実施例A-4	99	98
実施例A-7	100	99
実施例A-8	100	101
実施例A-10	100	97
実施例A-13	93	93
実施例A-14	95	97
実施例A-15	102	101
実施例A-16	99	98
実施例A-17	99	97
実施例D-1	103	102
実施例D-2	100	103
実施例D-3	100	102
実施例D-4	101	100
実施例D-6	101	101
実施例D-7	99	102

10

20

【0069】

以上より、本発明化合物は、胃及び小腸の消化液を想定した溶液での安定性が良く、消化管ではプロドラッグ体で安定して存在することが想定できた。

試験例2：肝ミクロソームにおける化合物(IV)の生成試験

本発明化合物(I)についてヒト及びサル肝ミクロソームにおける化合物(IV)の生成率試験は以下の方法に従って行った。比較対照として、化合物(IV)のエチルエステル(参考例1)を用いた。

30

試験化合物を、NADPH生成系(0.16mM NADP⁺、2.4mM MgCl₂、1.5mM glucose-6-phosphate)存在下、ヒト肝ミクロソーム(Ms)画分(Xenotech/H630B/lot.0810472)、またはサル肝Ms画分(BD Biosciences/452413/lot.94518)とともに69mMのKClを含有する0.250M リン酸緩衝液(pH7.4)中でインキュベートした(37℃, 15分間)。試験化合物、肝Msタンパクの終濃度は、それぞれ3μM及び1mg protein/mLとした。インキュベート後の反応混液は、2倍容のDMSOを添加、攪拌したのち3000rpmで遠心分離した(4℃, 10分間)。得られた上清は、液体クロマトグラフィータンデム質量分析(LC-MS/MS)システムによる分析に供した。定量下限は、試験化合物、化合物(IV)ともに0.3μMであった。

40

代表的な化合物についてヒト及びサル肝ミクロソームにおける化合物(IV)の生成率の結果を下記の表4に示す。

【0070】

【表 4】

化合物番号	肝ミクロソームにおける 化合物IVの生成率(%)	
	ヒト	サル
実施例A-1	100	90
実施例A-2	100	82
実施例A-3	101	78
実施例A-4	94	72
実施例A-5	72	NT
実施例A-6	90	NT
実施例A-7	19	NT
実施例A-8	36	38
実施例A-9	56	NT
実施例A-10	69	97
実施例A-11	93	NT
実施例A-12	94	NT
実施例A-13	86	75
実施例A-14	51	NT
実施例A-15	22	NT
実施例A-16	29	46
実施例A-17	86	80
実施例A-18	84	NT
実施例A-18-4	NT	75
実施例A-19	87	NT
実施例A-21	87	93
参考例1	< 10	NT

10

20

30

【0071】

NT：試験せず

ヒト肝ミクロソームによる参考例1化合物から化合物(IV)への変換率は低く、ほぼ10%未変化体(参考例1)のままであった。一方、本発明化合物は、化合物(IV)への変換率が高く、ヒト肝ミクロソーム及びサル肝ミクロソームで変換が進行し、プロドラッグから親化合物への変換が想定できた。

試験例3：血清における化合物(IV)の生成試験

本発明化合物(I)についてヒト及びサル血清における化合物(IV)の生成率試験は以下の方法に従って行った。比較対照として、化合物(IV)のエチルエステル(参考例1)を用いた。

40

試験化合物をヒトあるいはサルの血清に3 μ Mとなるように添加し、37℃で所定時間インキュベートした。次いで、これらのインキュベート後のサンプル50 μ Lに、内標準物質を含むアセトニトリル/メタノール混液200 μ Lを加え攪拌したのち、遠心分離した(4℃, 10分間)。得られた上清は、LC-MS/MS分析に供した。定量下限は、試験化合物、化合物(IV)ともに0.03 μ Mであった。

代表的な化合物についてヒト及びサル血清における化合物(IV)の生成率の結果を下記の表5に示す。

【0072】

【表 5】

化合物番号	血清における 化合物IVの生成率(%)	
	ヒト	サル
実施例A-16	75	80
実施例A-17	37	NT
参考例1	< 5	NT

10

【0073】

NT：試験せず

参考例1化合物はヒト血清による化合物(IV)への変換率が低かった。一方、本発明化合物は、化合物(IV)への変換率が高く、ヒト血清及びサル血清で変換が進行し、プロドラッグから親化合物への変換が想定できた。

試験例4：ヒト小腸S9における化合物(IV)の生成率試験

本発明化合物(I)についてヒト小腸S9における化合物(IV)の生成率試験は以下の方法に従って行った。

本発明化合物を、 Mg^{2+} (5 mM)、 Ca^{2+} (5 mM)、 Zn^{2+} (0.1 mM) 存在下、ヒト小腸S9画分(XenoTech、LLC/CP710571/Lot. 710571)とともに0.1 Mリン酸緩衝液(pH 7.4)中でインキュベートした(37℃, 1時間)。本発明化合物、小腸S9タンパクの終濃度は、それぞれ3 μM及び1 mg protein/mLとした。インキュベート後の反応混液は、3倍容のDMSOを添加、攪拌したのち3000 rpmで遠心分離した(4℃、10分間)。得られた上清は、液体クロマトグラフィータンデム質量分析(LC-MS/MS)システムによる分析に供した。定量下限は、本発明化合物(I)、化合物(IV)ともに0.3 μMであった。

20

分離カラムとしてWaters XBridge Amide (3.5 μm、50 mm × 4.6 mm I.D.)、Waters Atlantis T3 (3 μm、50 mm × 4.6 mm I.D.)またはShimadzu Shim-pack XR-ODS (2.2 μm、30 mm × 3.0 mm I.D.)を装着したLC-MS/MSシステムを測定に用いた。移動相には0.1%ギ酸/アセトニトリル溶液、または0.1%ギ酸/メタノール溶液(流速：0.7~1.3 mL/min)を用い、線形グラジエントモードで測定対象物を溶出した。本発明化合物(I)及び化合物(IV)のMS/MS検出は、TurboIonSprayインターフェースを装着したAPI 4000またはTriple quad 5500システム(いずれもAB SCIEX社製)を用い、正または負イオン検出モードにて行った。

30

本発明化合物についてヒト小腸S9における化合物(IV)の生成率を下記の表6に示す。

【0074】

【表 6】

化合物番号	ヒト小腸S9における 化合物IV生成率(%)
実施例D-1	20.9
実施例D-2	17.8
実施例D-3	< 10
実施例D-4	< 10
実施例D-5	25.9
実施例D-6	< 10
実施例D-7	11.7
実施例D-8	11.7
実施例D-9	< 10
実施例D-10	< 10
実施例D-11	< 10

10

【0075】

試験した本発明化合物（Ⅰ）は、化合物（ⅠⅤ）への変換がヒト小腸S9で進行することが分かった。

20

試験例5：サルにおける化合物（ⅠⅤ）血漿中濃度の測定

化合物（ⅠⅤ）及び本発明化合物（Ⅰ）の経口投与における化合物（ⅠⅤ）の血漿中濃度測定試験は以下の方法に従って行った。

化合物（ⅠⅤ）及び発明化合物（Ⅰ）を雄性カニクイザル（飽食）に、 $4.92 \mu\text{mol} / \text{kg}$ の用量で経口投与した（基剤：0.5%メチルセルロース（MC）液、投与容量 $5 \text{ mL} / \text{kg}$ ）。

経口投与後2時間、及び4時間に橈側皮静脈より血液約0.7mLを採取した（抗凝固剤：EDTA-2K）。遠心分離（3000rpm、4、10分間）により得られた血漿は、分析に供するまで-80℃で凍結保存した。分析の際は、氷冷下で融解した血漿サンプル50μLに対し、内標準物質を含有するアセトニトリル/メタノール混液200μL

30

を加え攪拌したのち、遠心分離し（4、10分間）、得られた上清をLC-MS/MS分析に供した。本発明化合物（Ⅰ）及び化合物（ⅠⅤ）の定量下限は、それぞれ1ng/mL及び3ng/mLであった。

代表的な化合物の経口投与した後の、化合物（ⅠⅤ）の血漿中濃度の結果を下記の表7に示す。

【0076】

【表 7】

化合物番号	化合物Ⅳの サル血漿中濃度 (ng / mL)	
	2時間後	4時間後
化合物Ⅳ	8.15	18.8
実施例A-1	197	270
実施例A-2	305	302
実施例A-3	277	271
実施例A-10	94.9	119
実施例A-16	55.4	52.0
実施例A-18-4	309	412
実施例A-21	364	387
実施例D-1	141	128

10

20

【0077】

以上より、本発明化合物（Ⅰ）は、化合物（Ⅳ）の経口投与時に比べ、化合物（Ⅳ）の血漿中濃度が飛躍的に向上した。

【産業上の利用可能性】

【0078】

本発明化合物は、グループ2代謝型グルタミン酸受容体に対して強い作用を有する化合物（Ⅳ）のプロドラッグとして極めて有用であることが示された。従って、本発明化合物又はその医薬上許容される塩は、グループ2代謝型グルタミン酸受容体アゴニストによって調節される病気、例えば、統合失調症、不安障害及びその関連疾患、うつ病、双極性障害、てんかん等の精神神経疾患、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療又は予防薬として使用することが可能である。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	38/00	(2006.01)	A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	31/265	(2006.01)	A 6 1 K	31/265	
C 0 7 D	317/40	(2006.01)	C 0 7 D	317/40	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	31/22	(2006.01)	A 6 1 P	31/22	
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	21/02	(2006.01)	A 6 1 P	21/02	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 K	31/357	(2006.01)	A 6 1 K	31/357	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 3

(72)発明者 端早田 隆

東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 大嶽 憲一

東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 宮腰 直樹

東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 坂上 一成

東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内

審査官 井上 千弥子

(56)参考文献 特開 2 0 0 1 - 0 8 9 3 6 7 (J P , A)

特開平 1 1 - 2 7 9 1 2 9 (J P , A)

特開 2 0 1 5 - 1 2 7 3 2 4 (J P , A)

特開 2 0 1 5 - 1 2 7 3 2 5 (J P , A)

Concepcion Pedregal , Stereoselective synthesis of 2-amino-3-fluoro bicyclo[3.1.0]hexan
e-2,6-dicarboxylic acid , Bioorganic & Medicinal Chemistry , 2 0 0 2 年 , 10 , pp. 433-436

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 C

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)