(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3747483号
(P3747483)
(45)発行日　平成18年2月22日(2006.2.22)　(24)登録日　平成17年12月9日(2005.12.9)

(51)Int.Cl.		F I
C07D 317/72	(2006.01)	C07D 317/72
C07D 319/08	(2006.01)	C07D 319/08
C07D 321/06	(2006.01)	C07D 321/06

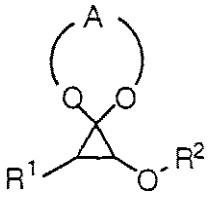
請求項の数 2　(全 10 頁)

(21)出願番号　特願平6-301120
(22)出願日　平成6年12月5日(1994.12.5)
(65)公開番号　特開平8-157468
(43)公開日　平成8年6月18日(1996.6.18)
審査請求日　平成13年9月17日(2001.9.17)

(73)特許権者　000005968
三菱化学株式会社
東京都港区芝五丁目３３番８号
(74)代理人　100092831
弁理士　松山　直行
(74)代理人　100082511
弁理士　高柳　昌生
(74)代理人　100103997
弁理士　長谷川　暁司
(72)発明者　安藤　亮一
神奈川県横浜市青葉区鴨志田町１０００番地　三菱化学株式会社横浜総合研究所内
(72)発明者　直原　哲夫
神奈川県横浜市青葉区鴨志田町１０００番地　三菱化学株式会社横浜総合研究所内
最終頁に続く

(54)【発明の名称】シクロプロパノンアセタール誘導体

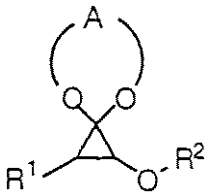
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記一般式（Ｉ）
【化１】



・・・（Ｉ）

（上記一般式中、R^1は水素原子、炭素数1～10のアルキル基、またはハロゲン原子、炭素数１～５のアルキル基、トリフルオロメチル基および炭素数１～５のアルコキシ基から選ばれる置換基を有していてもよい炭素数６～12のアリール基を表わし、R^2は炭素数1～５のアルキル基を表し、Ａは炭素数１～３のアルキル基を有していてもよい炭素数２～４のアルキレン基を表わす）で示されるシクロプロパノンアセタール誘導体。
【請求項２】
R^1がフェニル基であり、R^2がtert-ブチル基であり、Ａが２，２－ジメチルプロピレン基であることを特徴とする請求項１に記載のシクロプロパノンアセタール誘導体。
【発明の詳細な説明】

【０００１】
【産業上の利用分野】
本発明は新規なシクロプロパノンアセタール誘導体に関し、詳細にはシステインプロテアーゼ阻害剤の製造中間体として有用な新規なシクロプロパノンアセタール誘導体に関する。
【０００２】
【従来の技術および発明が解決しようとする課題】
シクロプロペノン骨格を有するある種の化合物は、システインプロテアーゼに対する阻害活性が強いことが知られており、その製造中間体として、シクロプロペノンアセタール誘導体が用いられている（Journal of American Chemical Society, 115巻、1174ページ、1993年)。
【０００３】
しかしながら、シクロプロペノンアセタール誘導体は熱的に不安定であり（Journal of American Chemical Society, 108巻、6695ページ、1986年）、大量製造時に大きな問題となる。
【０００４】
【課題を解決するための手段】
そこで本発明者らは、シクロプロペノン骨格を有するシステインプロテアーゼ阻害剤の安定な製造中間体について検討を重ねた結果、本発明に到達した。
すなわち、本発明の要旨は、下記一般式（Ｉ）
【０００５】
【化２】



・・・（Ｉ）

【０００６】
（上記一般式中、R^1は水素原子、炭素数1～10のアルキル基、または置換基を有していてもよい炭素数６～12のアリール基を表わし、R^2は炭素数1～５のアルキル基を表わし、Ａは炭素数１～３のアルキル基を有していてもよい炭素数２～４のアルキレン基を表わす）で示されるシクロプロパノンアセタール誘導体に存する。
【０００７】
以下、本発明について詳細に説明する。
上記一般式（Ｉ）において、R^1で定義される炭素数１～10のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等が挙げられる。炭素数６～12のアリール基としては、フェニル基、ナフチル基等があげられ、かかるアリール基は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基等の炭素数１～５のアルキル基；トリフルオロメチル基；メトキシ基、エトシキ基、プロポキシ基、イソプロポシキ基、ブトキシ基、イソブトシキ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基等の炭素数１～５のアルコキシ基等の置換基で置換されていてもよい。
【０００８】
R^2で定義される炭素数１～５のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル

基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基等があげられる。
Ａで定義される炭素数２～４のアルキレン基としては、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基等が挙げられ、かかるアルキレン基は、メチル基、エチル基、プロピル基等の炭素数１～３のアルキル基を１～４個有していてもよい。
【０００９】
上記一般式（Ｉ）で示される本発明のシクロプロパノンアセタール誘導体に存在する不斉炭素の立体化学については、それぞれ独立して（Ｒ）体、（Ｓ）体、あるいは（RS）体をとることができる。
上記一般式（Ｉ）で示される本発明のシクロプロパノンアセタール誘導体の具体的な例としては、下記表－１に示す化合物が挙げられる。
【００１０】
【表１】

表－１

化合物番号	R^1	R^2	A
1	-H	$-CH_3$	$-CH_2CH_2-$
2	-H	$-CH_3$	$-CH_2CH_2CH_2-$
3	-H	$-CH_3$	$-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$
4	-H	$-CH_3$	$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$
5	-H	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2CH_2-$
6	-H	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2CH_2CH_2-$
7	-H	$-C(CH_3)_3$	$-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)-$
8	-H	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2CH(CH_3)CH_2-$
9	-H	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$
10	-H	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$
11	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_2CH_2-$
12	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_2CH_2CH_2-$
13	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$
14	$-CH_3$	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2CH_2-$
15	$-CH_3$	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2CH_2CH_2-$
16	$-CH_3$	$-C(CH_3)_3$	$-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)-$
17	$-CH_3$	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$
18	$-CH_3$	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$
19	$-CH_2CH_3$	$-CH_3$	$-CH_2CH_2-$
20	$-CH_2CH_3$	$-CH_3$	$-CH_2CH_2CH_2-$
21	$-CH_2CH_3$	$-CH_3$	$-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$
22	$-CH_2CH_3$	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2CH_2-$

【００１１】
【表２】

表－１（続き）

化合物番号	R^1	R^2	A
23	$-CH_2CH_3$	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2CH_2CH_2-$
24	$-CH_2CH_3$	$-C(CH_3)_3$	$-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)-$
25	$-CH_2CH(CH_3)_2$	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$
26	$-CH_2CH(CH_3)_2$	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2CH_2-$
27	$-CH_2CH(CH_3)_2$	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2CH_2CH_2-$
28	$-CH_2CH(CH_3)_2$	$-C(CH_3)_3$	$-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)-$
29	$-CH_2CH(CH_3)_2$	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$
30	フェニル	$-CH_3$	$-CH_2CH_2-$
31	フェニル	$-CH_3$	$-CH_2CH_2CH_2-$
32	フェニル	$-CH_3$	$-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)-$
33	フェニル	$-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)CH_2-$
34	フェニル	$-CH_3$	$-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$
35	フェニル	$-CH_3$	$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$
36	フェニル	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH_2-$
37	フェニル	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH_2CH_2-$
38	フェニル	$-CH_2CH_3$	$-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)-$
39	フェニル	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)CH_2-$
40	フェニル	$-CH_2CH_3$	$-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$
41	フェニル	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$
42	フェニル	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2CH_2-$
43	フェニル	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2CH_2CH_2-$
44	フェニル	$-C(CH_3)_3$	$-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)-$

【００１２】
【表３】

表－１（続き）

化合物番号	R^1	R^2	A
45	フェニル	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2CH(CH_3)CH_2-$
46	フェニル	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$
47	フェニル	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$
48	4-F-フェニル	$-CH_3$	$-CH_2CH_2-$
49	4-F-フェニル	$-CH_3$	$-CH_2CH_2CH_2-$
50	4-F-フェニル	$-CH_3$	$-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)-$
51	4-F-フェニル	$-CH_3$	$-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$
52	4-F-フェニル	$-CH_3$	$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$
53	4-F-フェニル	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2CH_2-$
54	4-F-フェニル	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2CH_2CH_2-$
55	4-F-フェニル	$-C(CH_3)_3$	$-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)-$
56	4-F-フェニル	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$
57	4-F-フェニル	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$
58	4-Cl-フェニル	$-CH_3$	$-CH_2CH_2-$
59	4-Cl-フェニル	$-CH_3$	$-CH_2CH_2CH_2-$
60	4-Cl-フェニル	$-CH_3$	$-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)-$
61	4-Cl-フェニル	$-CH_3$	$-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$
62	4-Cl-フェニル	$-CH_3$	$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$
63	4-Cl-フェニル	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2CH_2-$
64	4-Cl-フェニル	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2CH_2CH_2-$
65	4-Cl-フェニル	$-C(CH_3)_3$	$-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)-$
66	4-Cl-フェニル	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$

【００１３】
【表４】

表－１（続き）

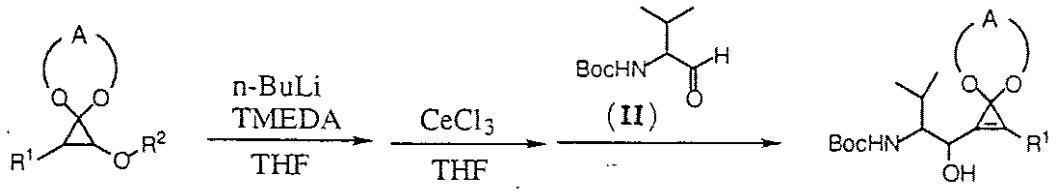
化合物番号	R^1	R^2	A
67	4-Cl-フェニル	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$
68	4-CH_3-フェニル	$-CH_3$	$-CH_2CH_2-$
69	4-CH_3-フェニル	$-CH_3$	$-CH_2CH_2CH_2-$
70	4-CH_3-フェニル	$-CH_3$	$-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)-$
71	4-CH_3-フェニル	$-CH_3$	$-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$
72	4-CH_3-フェニル	$-CH_3$	$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$
73	4-CH_3-フェニル	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2CH_2-$
74	4-CH_3-フェニル	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2CH_2CH_2-$
75	4-CH_3フェニル	$-C(CH_3)_3$	$-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)-$
76	4-CH_3-フェニル	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$
77	4-CH_3-フェニル	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$
78	4-CH_3O-フェニル	$-CH_3$	$-CH_2CH_2-$
79	4-CH_3O-フェニル	$-CH_3$	$-CH_2CH_2CH_2-$
80	4-CH_3O-フェニル	$-CH_3$	$-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)-$
81	4-CH_3O-フェニル	$-CH_3$	$-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$
82	4-CH_3O-フェニル	$-CH_3$	$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$
83	4-CH_3O-フェニル	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2CH_2-$
84	4-CH_3O-フェニル	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2CH_2CH_2-$
85	4-CH_3O-フェニル	$-C(CH_3)_3$	$-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)-$
86	4-CH_3O-フェニル	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$
87	4-CH_3O-フェニル	$-C(CH_3)_3$	$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$

【００１４】
次に本発明の化合物の製造法について説明する。上記一般式（Ｉ）で示されるシクロプロパノンアセタール誘導体は、例えば、１、３－ジブロモ－２－アルカノン　アセタール誘導体をテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性の溶媒に溶解し、アルコールの存在下、カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド等のアルコキシドを加えて反応させることにより得られる。
【００１５】
かくして得られた上記一般式（Ｉ）で示されるシクロプロパノンアセタール誘導体は、システインプロテアーゼ阻害活性を有するシクロプロペノン誘導体の製造中間体として用いることができる。例えば、上記一般式（Ｉ）で表わされるシクロプロパノンアセタール誘

導体をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の非プロトン性溶媒に溶かし、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン（TMEDA）、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルホスホリック　トリアミド等の高極性の助剤の存在下、－４０℃以下に冷却し、ｎ－ブチルリチウム等の強塩基を加え、さらに無水塩化セリウムをテトラヒドロフランに懸濁させて加える。次に下記に示されるアミノアルデヒド誘導体（II)を加えて反応させると、下記に示される化合物（III）が得られる。この化合物（III）は、システインプロテアーゼ阻害活性を有するシクロプロペノン誘導体（特開平５－２３０００４号公報）の製造中間体として用いることができる。

【００１６】

【化３】



（Ｉ）　　(III)

【００１７】

【実施例】

以下、実施例および参考例によりさらに詳しく説明するが、本発明はその要旨を越えない限り、これらの実施例および参考例に何ら制限を受けるものではない。

実施例１

２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－３－フェニルシクロプロパノン　２、２－ジメチル－１、３－プロパンジイルアセタール（表－１の化合物番号４６）の製造

カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド１０．３ｇをテトラヒドロフラン３０ｍｌに溶かして０℃に冷却し、１、３－ジブロモ－１－フェニル－２－プロパノン　２、２－ジメチル－１、３－プロパンジイルアセタール１２．３ｇをテトラヒドロフラン４０ｍｌに溶かしてゆっくりと加える。室温で一晩撹拌してから溶媒を約半分減圧留去し、水４０ｍｌを加える。ヘキサンで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄してから硫酸ナトリウムで乾燥する。乾燥剤を濾過してから濃縮し、イソプロピルアルコール及び水の混合溶媒で再結晶すると、目的物８．３５ｇが得られる。

【００１８】

収率：88 %

融点：75 -76 ℃

IR (KBr, cm-1)：2984, 2961, 2868, 1603, 1495, 1474, 1458, 1393, 1366, 1192, 1165, 1123, 1082, 1065, 1049, 897, 883, 696, 630.

NMR (CDCl3, d)： 0.72 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.27 (s, 9H), 2.25 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 10.8 Hz, 2.1Hz, 1H), 3.62 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 10.7 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.10 - 7.25 (m, 3H), 7.25 - 7.35 (m, 2H).

実施例１と同様の方法により、以下実施例２および実施例３の化合物を製造した。以下、その物性値を記す。

【００１９】

実施例２

２－ｔｅｒｔ－ブトキシシクロプロパノン　２、２－ジメチル－１、３－プロパンジイルアセタール（表－１の化合物番号９）の製造

IR (neat, cm-1)：2959, 2907, 2870, 1474, 1393, 1366, 1294, 1100, 1196, 1157, 1074, 1040, 966, 905.

NMR (CDCl3, d)：0.88 (dd, J = 6.7 Hz, 4.7 Hz, 1H), 0.90 (s, 3H), 1.11 (dd, J = 8

.0 Hz, 6.7 Hz, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.29 (s, 9H), 3.38 (dd, J = 8.0 Hz, 4.7 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 10.6 Hz, 1H).

【００２０】

実施例３

２－メトキシ－３－フェニルシクロプロパノン　２、２－ジメチル－１、３－プロパンジイルアセタール（表－１の化合物番号３４）　の製造

融点：46 -47 ℃

IR (KBr, cm-1)：2965, 2865, 2820, 1601, 1503, 1472, 1273, 1217, 1128, 1069, 978, 963, 910, 889, 792, 765, 694, 634, 498.

NMR (CDCl3, d)：0.86 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 2.38 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 10.8 Hz, 1.3 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.65 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 10.6 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.15 - 7.25 (m, 3H), 7.25 - 7.35 (m, 2H).

【００２１】

参考例１

２－（（２Ｓ）－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－１－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－３－フェニルシクロプロペノン　２、２－ジメチル－１、３－プロパンジイルアセタールの製造

実施例１で得られた２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－３－フェニルシクロプロパノン　２、２－ジメチル－１、３－プロパンジイルアセタール９９６ｍｇおよびN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン０．９７ｍｌをテトラヒドロフラン１０ｍｌに溶かして－６０℃に冷却し、１．６３ｍｏｌ／ｌのｎ－ブチルリチウムのヘキサン溶液３．９８ｍｌを加える。－６０℃で１．５時間反応させた後、無水塩化セリウムをテトラヒドロフラン２０ｍｌに懸濁させて加え、さらに１時間撹拌する。次にＬ－Ｂｏｃ－バリナール２９３ｍｇをテトラヒドロフラン５ｍｌに溶かして加え、－６０℃で３．５時間反応させた後、テトラヒドロフランと水を４：１で混合した溶液を３ｍｌ加えてから、室温まで温度をあげる。反応液をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗う。濾液を濃縮し、２０％酢酸エチル含有ヘキサンを展開溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、目的物４８４ｍｇが得られる。

収率：79%

IR (KBr, cm-1)：3430, 2960, 1855, 1800, 1710, 1690

NMR (CD3OD, d)：0.95 - 1.60 (m, 12H), 1.38 (s, 3H), 1.42 (s, 6H), 1.95 - 2.15 (m, 1H), 3.60 - 3.75 (m, 1H), 3.75 - 3.95 (m, 4H), 5.00 - 5.10 (m, 1H), 6.03 (d, J = 10 Hz, 0.33H), 6.23 (d, J = 10 Hz, 0.67H), 7.40 - 7.65 (m, 3H), 7.70 - 7.90 (m, 2H).

【００２２】

【発明の効果】

本発明のシクロプロパノンアセタール誘導体は、酵素阻害活性を有するシクロプロペノン誘導体の安定な製造中間体として用いることができる。

フロントページの続き

審査官　安藤　倫世

(56)参考文献　特開平５－２３０００４（ＪＰ，Ａ）
特開平８－１５７４６９（ＪＰ，Ａ）
特開平８－１９８８３７（ＪＰ，Ａ）
R. Ando, A New Class of Proteinase Inhibitor.Cyclopropenone-Containing Inhibitor of Papain, J. Am. Chem. Soc., １９９３年, Vol.115, No.3, pp.1174-1175
D.L.Boger, Thermal Reactions of Cyclopropenone Ketals.Key Mechanistic Features and Scope of the Cycloaddition, J. Am. Chem. Soc., １９８６年, Vol.108, No.21, pp.6695-6713
M.Isaka, One-pot synthesis of substituted cyclopropenone ketals via alikylation of 3,3,-dialkoxy-2-sodiocyclo, Tetrahedron Lett., １９９１年, Vol.32, No.10, pp.1339-1342

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
C07D317/72
C07D319/08
C07D321/06