

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5669984号
(P5669984)

(45) 発行日 平成27年2月18日(2015.2.18)

(24) 登録日 平成26年12月26日(2014.12.26)

(51) Int. Cl.		F I	
C O 7 D 209/54	(2006.01)	C O 7 D	209/54
C O 7 B 61/00	(2006.01)	C O 7 B	61/00 3 0 0

請求項の数 11 (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願2014-511512 (P2014-511512)	(73) 特許権者	503323970
(86) (22) 出願日	平成24年5月17日 (2012.5.17)		エナンタ ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2014-515350 (P2014-515350A)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ウォータータウン アーセナル ストリート 500
(43) 公表日	平成26年6月30日 (2014.6.30)	(74) 代理人	100101454
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/038240		弁理士 山田 卓二
(87) 国際公開番号	W02012/158861	(74) 代理人	100062144
(87) 国際公開日	平成24年11月22日 (2012.11.22)		弁理士 青山 稜
審査請求日	平成26年1月14日 (2014.1.14)	(74) 代理人	100106518
(31) 優先権主張番号	61/487, 436		弁理士 松谷 道子
(32) 優先日	平成23年5月18日 (2011.5.18)	(74) 代理人	100067035
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 岩崎 光隆

最終頁に続く

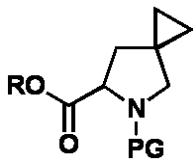
(54) 【発明の名称】 5-アザスピロ [2.4] ヘプタン-6-カルボン酸およびその誘導体の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物:

【化1】



(I)

(式中、

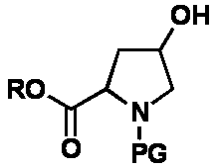
Rは、各々所望により置換されていてもよい水素、C₁-C₈アルキル、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₈アルキニル、C₃-C₈シクロアルキル、C₃-C₈シクロアルケニル、複素環、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される；および

PGは、-R、-C(O)-R、-C(O)-OR、-S(O)₂-R、-C(O)NR₂、および-S(O)₂NR₂からなる群から選択される)の製造方法であって；

以下の過程：

(a) 式(II)の化合物：

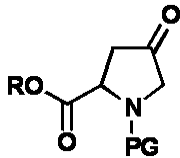
【化2】



(II)

を、酸化試薬と反応させて、式(III)の化合物：

【化3】

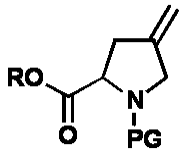


(III)

を得ること、

(b) 式(III)の化合物をオレフィン化試薬と反応させて、式(IV)の化合物：

【化4】

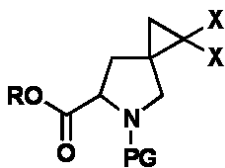


(IV)

を得ること、

(c) 式(IV)の化合物を、モノハロカルベンまたはジハロカルベン(ここで、各々ハロは独立してプロモまたはクロロである)と反応させることにより、式(V)の化合物：

【化5】

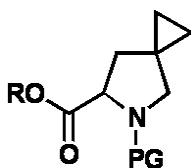


(V)

(式中、各々出現時のXは、独立して水素、臭素および塩素からなる群から選択され、ここで2つのX基のうち少なくとも一つは、塩素または臭素である)を得ること；

(d) 還元的脱ハロゲン水素化のための条件下で、式(V)の化合物を維持して、式(I)の化合物：

【化6】



(I)

(式中、RおよびPGは、先に定義されるとおりである)を得ること；および

(e) 所望により、

10

20

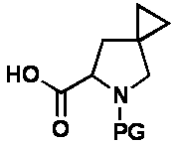
30

40

50

(i) R が水素ではない場合、式 (I) の化合物を加水分解して、式 (I a) の化合物

【化 7】



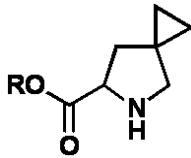
(I a)

を得ること、

10

(i i) P G が水素ではない場合、式 I の化合物を脱保護して、式 (I b) の化合物：

【化 8】



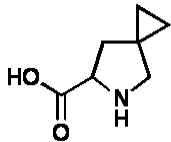
(I b)

を得ること、または

20

(i i i) R および P G のいずれも水素でない場合、式 I の化合物を加水分解および脱保護して、式 (I c) の化合物：

【化 9】



(I c)

を得ること、を含む方法。

30

【請求項 2】

ステップ (c) のジハロカルベンが、所望によりハライド塩または相間移動触媒の存在下で、トリハロ酢酸塩の熱分解により生成される；および

ステップ (d) の還元的脱ハロゲン水素化のための条件が、還元的ラジカル条件または一電子遷移条件を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

R が、水素、所望により置換されたアルキルまたは所望により置換されたアリールである、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

P G が、-C(O)-OR である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

40

【請求項 5】

R が、水素、メチル、ベンジル、tert-ブチルまたはフェニルであり；

P G が、水素、B o c または C b z であり；および

各々出現時の X は、独立して水素または臭素であり、該 2 つの X 基のうち少なくとも一つが臭素である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 6】

式 (V) の化合物のジハロゲン化シクロプロパン基を得るために、ステップ (c) が、式 (I V) の化合物の環外オレフィン二重結合のジハロカルベン環化を含み、かつステップ (d) が、式 (V) の化合物の還元的脱ハロゲン水素化を含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

50

【請求項 7】

ジハロカルベンが、所望によりハライド塩または相間移動触媒の存在下で、トリハロ酢酸塩の熱分解により生成される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

ジハロカルベンが、第四級臭化アンモニウム塩または第四級塩化アンモニウム塩の存在下において、トリクロロ酢酸ナトリウムまたはトリプロモ酢酸ナトリウムの熱分解により生成される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

ステップ (d) が、式 (V) の化合物を還元的ラジカル試薬または単一電子試薬と反応させることを含む、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 10】

還元的ラジカル試薬が、ラジカル開始剤の存在下において、スタナン、シラン、スルフィド、または低原子価リン試薬である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

還元的ラジカル試薬が、トリス(トリメチルシリル)シランまたは次亜リン酸 (H_3PO_2) である、請求項 10 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

20

この出願は、2011年5月18日に提出した米国仮出願番号 61/487,436 の利益を請求する。上記出願の全ての内容を、参照により本明細書に組み込む。

【0002】

技術分野

本発明は、生物学的に活性な分子、特に C 型肝炎ウイルス NS5A 阻害剤の合成において有用な中間体である 5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボン酸およびその誘導体を製造するための改良方法に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

30

5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボン酸または 4-スピロシクロプロピルプロリンおよびその誘導体は、HCV 感染の処置のための試薬の製造において有用な中間体であることがわかっている (例えば、WO 2009/102325 A1、WO 2010/099527 A1 および WO 2010/132601 A1 を参照されたい)。4-スピロシクロプロピルプロリン誘導体の製造は、一般的に、シモン・スミス反応またはその様々な改変法 (例えば、 $Et_2Zn/ClCH_2I$ 、 $Et_2Zn/CH_2I_2/CF_3COOH$) により製造された金属カルベノイドを用いる 4-環外メチレン置換プロリン化合物の処理を包含する。この反応は、不十分な変換という欠点、すなわち低い収率および精製困難性がある。また、取り扱いが困難であり、かつ大きな火災の危険性となる非常に高い空気感受性および高い引火性試薬である Et_2Zn の過剰量の使用を必要とすることが多い。これら現行の方法は、大規模な合成には適していない。4-スピロシクロプロピルプロリン誘導体の製造に関する実際上の合成方法を開発するための緊急の必要性がある。

40

【発明の概要】

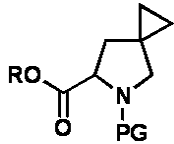
【課題を解決するための手段】

【0004】

(発明の概要)

本発明は、式 (I) の化合物の製造方法を提供する：

【化1】



(I)

[式中、

Rは、各々所望により置換されていてもよい水素、 C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルケニル、複素環、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される；好ましくは、Rは、水素、所望により置換された C_1-C_4 アルキルまたは所望により置換されたアリールであり；より好ましくは、Rは、水素、メチル、ベンジル、tert-ブチルまたはフェニルである；および

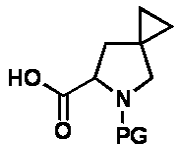
10

PGは、 $-R$ 、 $-C(O)-R$ 、 $-C(O)-OR$ 、 $-S(O)_2-R$ 、 $-C(O)NR_2$ 、および $-S(O)_2NR_2$ からなる群から選択される；好ましくは、PGは水素または $-C(O)-OR$ である]。

【0005】

式(I)の化合物の好ましい実施態様は、式(Ia)の化合物である：

【化2】



20

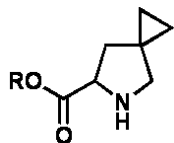
(Ia)

[式中、PGは、先に規定したとおりである]。

【0006】

式(I)の化合物の別の好ましい実施態様は、式(Ib)の化合物である：

【化3】



30

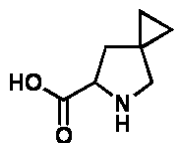
(Ib)

(式中、Rは、先に規定したとおりである)。

【0007】

式(I)の化合物の別の好ましい実施態様は、式(Ic)の化合物：

【化4】



40

(Ic)。

【0008】

本発明は、式(I、Ia、IbまたはIc)のスピロプロパン化合物の製造に関し、環外オレフィン二重結合へのジハロカルベンの付加により、ジハロゲン化シクロプロパン中間体を得て、その後還元的脱ハロゲン水素化に供した。

50

【発明の効果】

【0009】

本発明は、生成物の収量を増加するため、および式(I a)の化合物、特に(S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボン酸の中間体および大規模製造のための製造工程を減らすための方法に関する。これらの化合物は、HCV阻害剤、特にWO2010/099527A1に開示されているものの合成における試薬として有用である。

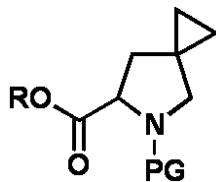
【発明を実施するための形態】

【0010】

(発明の詳細な説明)

その主要な実施態様において、本発明は、式(I)の化合物の製造方法を提供する：

【化5】



(I)

[式中、Rは、各々所望により置換されていてもよい、水素、 C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8

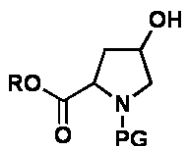
アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルケニル、複素環、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される；好ましくは、Rは、水素、所望により置換された C_1-C_4 アルキルまたは所望により置換されたアリールであり；より好ましくは、Rは、水素、メチル、ベンジル、tert-ブチルまたはフェニルである；および

PGは、-R、-C(O)-R、-C(O)-OR、-S(O)₂-R、-C(O)NR₂、および-S(O)₂NR₂からなる群から選択される；好ましくは、PGは、水素または-C(O)-ORである]；

該方法は、下記を含む：

(a) 式(II)の化合物：

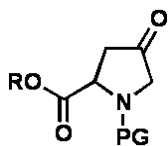
【化6】



(II)

(式中、RおよびPGは、先に規定したとおりである)を、酸化試薬と反応させて、式(III)の化合物を得る：

【化7】



(III)

(式中、RおよびPGは、先に規定したとおりである)；

(b) 式(III)の化合物を、オレフィン化試薬により処理して、式(IV)の化合物を提供する：

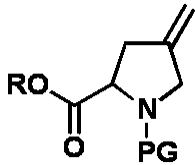
10

20

30

40

【化 8】



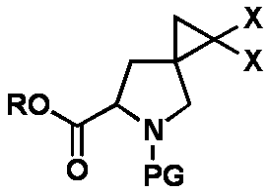
(I V)

(式中、R および P G は、先に規定したとおりである) ；

(c) 式 (I V) の化合物を、所望によりハライド塩または相間移動触媒の存在下で、モノハロカルベンまたはジハロカルベン (好ましくは、トリハロ酢酸塩の熱分解から製造された) と反応させて、式 (V) の化合物を得ること：

10

【化 9】



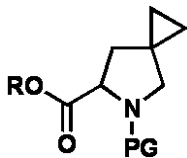
(V)

20

(式中、R および P G は、先に規定されたとおりである ; 各出現時での X は、独立して水素、臭素および塩素からなる群から選択される ; 式中、2 つの X 基のうち少なくとも一つは、塩素または臭素である) ；

(d) 還元的脱ハロゲン水素化のための条件下で、式 (V) の化合物を維持して、式 (I) の化合物を提供すること：

【化 1 0】



30

(I)

(式中、R および P G は、先に規定されたとおりである) ；および

(e) 所望により、

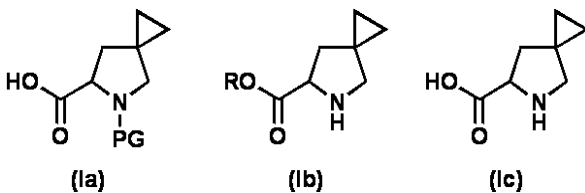
(i) 式 (I) の化合物を加水分解して、式 (I a) の化合物を得ること；

(i i) 式 (I) の化合物を脱保護して、式 (I b) の化合物を得ること；または

(i i i) 式 (I) の化合物を加水分解および脱保護して、式 (I c) の化合物を得ること：

【化 1 1】

40



(式中、P G または R は、先に規定したとおりである) 。

【 0 0 1 1】

式 (I - V および I b) の化合物の一実施態様において、R は、水素、所望により置換された C₁ - C₄ アルキルまたは所望により置換されたアリールである；また別の実施態様

50

において、Rは、水素、メチル、ベンジル、tert-ブチルまたはフェニルである。

【0012】

式(I-VおよびIa)の化合物の別の実施態様において、PGは、-C(O)-ORであり、ここでRは、先に規定したとおりである；また別の実施態様において、PGはBocまたはCbzである。

【0013】

式(V)の化合物のさらに別の実施態様において、各々出現時のXは、独立して水素または臭素および2つのX基のうち少なくとも一つが臭素である。

【0014】

さらに別の実施態様において、ステップ(c)のジハロカルベンは、所望によりハライドまたは相間移動触媒の存在において、トリハロ酢酸塩の熱分解により製造される。

10

【0015】

実施態様において、トリハロ酢酸塩は、トリクロロ酢酸ナトリウムまたはトリプロモ酢酸ナトリウムである。さらに別の実施態様において、ステップ(c)を、ハライド塩または相間移動触媒の存在下で行う。実施態様において、ハライド塩はまた、相間移動触媒、例えば、四級アンモニウムハライド塩またはホスホニウムハライド塩である。

【0016】

さらに別の実施態様において、ステップ(d)は、式(V)の化合物を、還元的ラジカル試薬または単一電子試薬と反応させることを含む。

【0017】

実施態様において、ステップ(d)は、式(V)の化合物を、ラジカル開始剤の存在下で還元的ラジカル試薬と反応させることを含む。一実施態様において、還元的ラジカル試薬は、スタナン、シラン、スルフィド、または低原子価亜リン酸化合物である。さらに別の実施態様において、還元的ラジカル試薬は、トリス(トリメチルシリル)シランまたは次亜リン酸(H_3PO_2)である。

20

【0018】

さらに別の実施態様において、ステップ(d)は、式(V)の化合物を、単一電子遷移試薬(transfer agent)と反応させることを含む。実施態様において、単一電子遷移試薬は、低原子価金属試薬である。さらに別の実施態様において、ステップ(d)で使用される単一電子遷移試薬は、元素ZnまたはMgである。

30

【0019】

定義

本願発明を説明するのに使用される種々の用語の定義を以下に挙げる。これらの定義は、特に限定しない限り、個々に、またはより大きな基の一部として、本明細書および特許請求の範囲を通して使用される用語に用いられる。

【0020】

本明細書で使用されるとおり、用語「アリール」は、少なくとも一つの芳香環を含む単環または多環式炭素環式環系をいい、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニルを含むが、これらに限定されない。多環式アリールは、少なくとも一つの芳香環を含む多環式環系である。多環式アリールは、縮合環、共有結合した環またはその組合せを含みうる。

40

【0021】

本明細書で使用されるとおり、用語「ヘテロアリール」は、S、OおよびNから選択される1以上の環原子を有する単環または多環式芳香族ラジカルをいう；および該残余の環原子は、炭素であり、ここで任意の環内に含有したNまたはSは、所望により酸化されていてもよい。ヘテロアリールは、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリニルを含むが、これらに限定するものではない。多環ヘテロアリールは、縮合環、共有結合した環またはその組合せを含みうる。

50

【 0 0 2 2 】

本発明にしたがって、芳香族基は、置換されていても、または非置換であってもよい。

【 0 0 2 3 】

本明細書で使用されるとおり、用語「 C_1-C_4 アルキル」、「 C_1-C_6 アルキル」または「 C_1-C_8 アルキル」は、1～4つの、1～6つの、1～8つの炭素原子を各々含有する飽和、直鎖または分枝鎖炭化水素ラジカルをいう。 C_1-C_8 アルキルラジカルの例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、ヘプチルおよびオクチルラジカルを含むが、これらに限定するものではない。

【 0 0 2 4 】

本明細書で使用されるとおり、用語「 C_2-C_8 アルケニル」または「 C_2-C_4 アルケニル」は、一つの水素原子の除去により少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有している、2～8つまたは2～4つの炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖炭化水素ラジカルをいう。アルケニル基は、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、1-メチル-2-ブテン-1-イル、ヘプテニル、オクテニルなどを含むが、これらに限定するものではない。

【 0 0 2 5 】

本明細書で使用されるとおり、用語「 C_2-C_8 アルキニル」または「 C_2-C_4 アルキニル」は、一つの水素原子の除去により少なくとも一つの炭素-炭素三重結合を有する2～8つの、または2～4つの炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖炭化水素ラジカルをいう。代表的なアルキニル基は、例えば、エチニル、1-プロピニル、1-ブチニル、ヘプチニル、オクチニルなどを含むが、これらに限定するものではない。

【 0 0 2 6 】

本明細書で使用されるとおり、用語「 C_3-C_8 シクロアルキル」は、単環式または多環式の飽和炭素環式環化合物をいい、該炭素原子は、所望によりオキソ置換されていてもよい。 C_3-C_8 シクロアルキルの例は、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、シクロペンチルおよびシクロオクチルを含むが、これらに限定するものではない；および C_4-C_7 シクロアルキルの例は、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチルなどを含むが、これらに限定するものではない。

【 0 0 2 7 】

本明細書で使用されるとおり、用語「 C_3-C_8 シクロアルケニル」は、少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有する単環式または多環式炭素環式環化合物をいい、該炭素原子は、所望によりオキソ置換されていてもよい。 C_3-C_8 シクロアルケニルの例は、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどを含むが、これらに限定するものではない；および C_5-C_7 シクロアルケニルの例は、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルなどを含むが、これらに限定するものではない。

【 0 0 2 8 】

本明細書に記載した任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環およびシクロアルケニル部分はまた、脂肪族基または脂環式基であってもよいと理解される。

【 0 0 2 9 】

「脂肪族」基は、炭素原子、水素原子、ハロゲン原子、酸素、窒素または他の原子のあらゆる組合せを含んでなり、かつ所望により1以上の不飽和単位、例えば二重結合および/または三重結合を含有してもよい非芳香族性部分である。脂肪族基の例は、例えば、O、OH、NH、 NH_2 、 $C(O)-S(O)_2$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NH$ 、 $OC(O)O$ 、 $OC(O)NH$ 、 $OC(O)NH_2$ 、 $S(O)_2NH$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)C(O)NH$ 、 $NHS(O)_2NH$ 、 $NHS(O)_2NH_2$ 、 $C(O)NHS(O)_2$ 、 $C(O)NHS(O)_2NH$ または $C(O)NHS(O)_2NH_2$ などの官能基、1以上の官能基を含む基、非芳香族性炭化水素（所望により置換されていてもよい）、および非芳香族性炭化水素（所望により置換されていてもよい）の1以上の炭素が

10

20

30

40

50

官能基により置換されている基である。脂肪族基の炭素原子は、所望によりオキソ置換されていてもよい。脂肪族基は、直鎖、分枝鎖、環状、またはその組合せであってもよく、好ましくは約1～約24の炭素原子を含有し、より典型的には、約1～約12の炭素原子を含有する。脂肪族炭化水素の基に加えて、本明細書で使用されるとおり、脂肪族基は、例えば、アルコキシアルキル、ポリアルコキシアルキル、例えば、ポリアルキレングリコール、ポリアミン、およびポリイミンなどを明示的に包含する。脂肪族基は、所望により置換されていてもよい。線状脂肪族基は非環式脂肪族基である。脂肪族基または線状脂肪族基が1または複数の特定された官能基を「含有する」または「包含する」または「含む」とされている場合、線状脂肪族基は、1または複数の特定された官能基またはその組み合わせ、あるいは非芳香族炭化水素の1または複数の炭素（所望により置換されていてもよい）が特定の官能基で置換されている基により選択され得ると理解されるべきである。本願発明のもう一つ別の態様において、一例となる線状の脂肪族基はアルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、各々所望により上記した官能基により割って入られていてもよく、または末端が該官能基で置換されていてもよい。

【0030】

本願明細書にて使用される「脂環式」なる語は、一の水素原子を除去することで、単環式または二環式の飽和炭素環式環化合物より得られ、その炭素原子が所望により酸素置換されていてもよい一価の基を示す。例として、限定されるものではないが、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、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、およびビスクロ[2.2.2]オクチルが挙げられる。かかる脂環式基はさらに置換されていてもよい。

【0031】

「ヘテロ環式」または「ヘテロシクロアルキル」なる語は、互換的に用いることができ、非芳香環または二環または三環式基の縮合した系をいい、ここで(i)各環系は酸素、硫黄および窒素から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有し、(ii)各環系は飽和でも、不飽和でもあり得て、(iii)窒素および硫黄のヘテロ原子は、所望により酸化されてもよく、(iv)窒素のヘテロ原子は、所望により四級化されてもよく、(v)上記した環はいずれも芳香環に縮合してもよく、および(vi)残りの環原子は所望により酸素置換されていてもよい炭素原子である。代表的なヘテロシクロアルキル基は、限定されないが、1,3-ジオキソラン、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、キノキサリニル、ピリダジノニルおよびテトラヒドロフリルを包含する。かかるヘテロ環式基は、さらに置換されていてもよい。ヘテロアリールまたは複素環基は、C結合またはN結合されていてもよい(可能である場合)。

【0032】

本願明細書に記載のアルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環式および脂肪族基等はまた、同じまたは異なる原子であり得る2つ以上の基または置換基と結合するための連結基として使用される場合、二価または多価の基でもあり得る。

【0033】

「置換されている」なる語は、1、2または3個あるいはそれ以上の水素原子が、限定されるものではないが、以下に示される基を包含する置換基により独立して置換されることをいう：-F、-Cl、-Br、-I、-OH、保護ヒドロキシ、-NO₂、-N₃、-CN、-NH₂、保護アミノ、オキソ、チオキソ、-NH-C₁-C₁₋₂-アルキル、-NH-C₂-C₈-アルケニル、-NH-C₂-C₈-アルキニル、-NH-C₃-C₁₋₂-シクロアルキル、-NH-アリール、-NH-ヘテロアリール、-NH-ヘテロシクロアルキル、-ジアルキルアミノ、-ジアリールアミノ、-ジヘテロアリールアミノ、-O-C₁-C₁₋₂-アルキル、-O-C₂-C₈-アルケニル、-O-C₂-C₈-アルキニル、-O-C₃-C₁₋₂-シクロアルキル、-O-アリール、-O-ヘテロアリー

10

20

30

40

50

ル、 - O - ヘテロシクロアルキル、 - C (O) - C₁ - C_{1 2} - アルキル、 - C (O) - C₂ - C₈ - アルケニル、 - C (O) - C₂ - C₈ - アルキニル、 - C (O) - C₃ - C_{1 2} - シクロアルキル、 - C (O) - アリール、 - C (O) - ヘテロアリール、 - C (O) - ヘテロシクロアルキル、 - CONH₂、 - CONH - C₁ - C_{1 2} - アルキル、 - CONH - C₂ - C₈ - アルケニル、 - CONH - C₂ - C₈ - アルキニル、 - CONH - C₃ - C_{1 2} - シクロアルキル、 - CONH - アリール、 - CONH - ヘテロアリール、 - CONH - ヘテロシクロアルキル、 - OCO₂ - C₁ - C_{1 2} - アルキル、 - OCO₂ - C₂ - C₈ - アルケニル、 - OCO₂ - C₂ - C₈ - アルキニル、 - OCO₂ - C₃ - C_{1 2} - シクロアルキル、 - OCO₂ - アリール、 - OCO₂ - ヘテロアリール、 - OCO₂ - ヘテロシクロアルキル、 - CO₂ - C₁ - C_{1 2} アルキル、 - CO₂ - C₂ - C₈ アルケニル、 - CO₂ - C₂ - C₈ アルキニル、 CO₂ - C₃ - C_{1 2} - シクロアルキル、 - CO₂ - アリール、 CO₂ - ヘテロアリール、 CO₂ - ヘテロシクロアルキル、 - OCONH₂、 - OCONH - C₁ - C_{1 2} - アルキル、 - OCONH - C₂ - C₈ - アルケニル、 - OCONH - C₂ - C₈ - アルキニル、 - OCONH - C₃ - C_{1 2} - シクロアルキル、 - OCONH - アリール、 - OCONH - ヘテロアリール、 - OCONH - ヘテロシクロ - アルキル、 - NHC (O) H、 - NHC (O) - C₁ - C_{1 2} - アルキル、 - NHC (O) - C₂ - C₈ - アルケニル、 - NHC (O) - C₂ - C₈ - アルキニル、 - NHC (O) - C₃ - C_{1 2} - シクロアルキル、 - NHC (O) - アリール、 - NHC (O) - ヘテロアリール、 - NHC (O) - ヘテロシクロ - アルキル、 - NHC O₂ - C₁ - C_{1 2} - アルキル、 - NHC O₂ - C₂ - C₈ - アルケニル、 - NHC O₂ - C₂ - C₈ - アルキニル、 - NHC O₂ - C₃ - C_{1 2} - シクロアルキル、 - NHC O₂ - アリール、 - NHC O₂ - ヘテロアリール、 - NHC O₂ - ヘテロシクロアルキル、 - NHC (O) NH₂、 - NHC (O) NH - C₁ - C_{1 2} - アルキル、 - NHC (O) NH - C₂ - C₈ - アルケニル、 - NHC (O) NH - C₂ - C₈ - アルキニル、 - NHC (O) NH - C₃ - C_{1 2} - シクロアルキル、 - NHC (O) NH - アリール、 - NHC (O) NH - ヘテロアリール、 - NHC (O) NH - ヘテロシクロアルキル、 NHC (S) NH₂、 - NHC (S) NH - C₁ - C_{1 2} - アルキル、 - NHC (S) NH - C₂ - C₈ - アルケニル、 - NHC (S) NH - C₂ - C₈ - アルキニル、 - NHC (S) NH - C₃ - C_{1 2} - シクロアルキル、 - NHC (S) NH - アリール、 - NHC (S) NH - ヘテロアリール、 - NHC (S) NH - ヘテロシクロアルキル、 - NHC (NH) NH₂、 - NHC (NH) NH - C₁ - C_{1 2} - アルキル、 - NHC (NH) NH - C₂ - C₈ - アルケニル、 - NHC (NH) NH - C₂ - C₈ - アルキニル、 - NHC (NH) NH - C₃ - C_{1 2} - シクロアルキル、 - NHC (NH) NH - アリール、 - NHC (NH) NH - ヘテロアリール、 - NHC (NH) NH - ヘテロシクロアルキル、 - NHC (NH) - C₁ - C_{1 2} - アルキル、 - NHC (NH) - C₂ - C₈ - アルケニル、 - NHC (NH) - C₂ - C₈ - アルキニル、 - NHC (NH) - C₃ - C_{1 2} - シクロアルキル、 - NHC (NH) - アリール、 - NHC (NH) - ヘテロアリール、 - NHC (NH) - ヘテロシクロアルキル、 - S (O) - C₁ - C_{1 2} - アルキル、 - S (O) - C₂ - C₈ - アルケニル、 - S (O) - C₂ - C₈ - アルキニル、 - S (O) - C₃ - C_{1 2} - シクロアルキル、 - S (O) - アリール、 - S (O) - ヘテロアリール、 - S (O) - ヘテロシクロアルキル、 - SO₂ NH₂、 - SO₂ NH - C₁ - C_{1 2} - アルキル、 - SO₂ NH - C₂ - C₈ - アルケニル、 - SO₂ NH - C₂ - C₈ - アルキニル、 - SO₂ NH - C₃ - C_{1 2} - シクロアルキル、 - SO₂ NH - アリール、 - SO₂ NH - ヘテロアリール、 - SO₂ NH - ヘテロシクロアルキル、 - NHSO₂ - C₁ - C_{1 2} - アルキル、 - NHSO₂ - C₂ - C₈ - アルケニル、 - NHSO₂ - C₂ - C₈ - アルキニル、 - NHSO₂ - C₃ - C_{1 2} - シクロアルキル、 - NHSO₂ - アリール、 - NHSO₂ - ヘテロアリール、 - NHSO₂ - ヘテロシクロア

10

20

30

40

50

ルキル、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-$ アリール、 $-$ アリールアルキル、 $-$ ヘテロアリール、 $-$ ヘテロアリールアルキル、 $-$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_3-C_{12}$ -シクロアルキル、ポリアルコキシアリール、ポリアルコキシ、 $-$ メトキシメトキシ、 $-$ メトキシエトキシ、 $-SH$ 、 $-S-C_1-C_{12}$ -アルキル、 $-S-C_2-C_8$ -アルケニル、 $-S-C_2-C_8$ -アルキニル、 $-S-C_3-C_{12}$ -シクロアルキル、 $-S$ -アリール、 $-S$ -ヘテロアリール、 $-S$ -ヘテロシクロアルキルまたはメチルチオメチル。アリール、ヘテロアリール、アルキル等は、さらに置換され得ることが理解される。

【0034】

本願明細書中にて使用される「ハロゲン」なる語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択される原子をいう。

【0035】

「水素」なる語は、水素および重水素を包含する。加えて、原子に関する記述は、得られる化合物が医薬上許容される限り、他の同位元素も包含する。

【0036】

本願発明により想定される置換基および可変基の組み合わせは、安定した化合物の形成をもたらす組み合わせにすぎない。本願明細書中にて使用される「安定な」なる語は、製造を可能とするのに十分な安定性を有し、本願明細書中にて詳説されている目的（例えば、対照への治療または予防的投与）のために有用であるような十分な時間、化合物の完全性を維持する化合物をいう。

【0037】

合成された化合物は反応混合物から分離され、さらにはカラムクロマトグラフィー、高圧液体クロマトグラフィーまたは再結晶などの方法により精製され得る。当業者であれば理解できるように、本願明細書に記載の式で示される化合物を合成するさらなる方法は当業者に明らかであろう。加えて、種々の合成工程を代替順または順位で実施し、所望の化合物を得てもよい。本願明細書に記載の化合物を合成するのに有用な合成の化学変換および保護基の操作（保護および脱保護）は当該分野にて知られており、例えば、R. Larock、Comprehensive Organic Transformations、VCH Publishers (1998) ; T.W. GreeneおよびP.G.M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、第2版、John Wiley and Sons (1999) ; L. FieserおよびM. Fieser、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis、John Wiley and Sons (1994) ; およびL. Paquette編、Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis、John Wiley and Sons (1995) およびその後の版に記載の化学変換および操作を包含する。

【0038】

本発明の化合物を、選択的な生物学的特性を強化するのに好適な官能基を付加することにより修飾してもよい。かかる修飾は当該分野にて公知であり、生物製剤の所定の生体系（例、血液、リンパ系、中枢神経系）への浸透を強化し、経口生体利用能を増大させ、溶解度を上げて注射による投与を可能とし、代謝作用を改変し、および排出速度を改変する修飾を包含する。

【0039】

本明細書に記載した化合物は、1または複数の不斉中心を有し、かくして(R)-または(S)-として、あるいはアミノ酸に対しては(D)-または(L)-として、絶対立体化学の観点から定義されてもよいエナンチオマー、ジアステレオマーおよび他の立体異性体の形態を生じさせる。本願発明はかかる可能性のあるすべての異性体、ならびにそのラセミ体および光学的に純粋な形態を包含することを意図とする。光学異性体は、上記した方法により、またはラセミ混合物を分割することにより、個々の光学活性な先駆体より調製されてもよい。分割は、分割剤の存在下でクロマトグラフィーまたは結晶化の繰り返しにより、あるいは当業者に公知のこれらの技法の組み合わせにより実施され得る。分割に関するさらなる詳細は、Jacquesら、Enantiomers, Racemates and Resolutions (John Wiley & Sons, 1981) に記載され得る。本願明細書に記載の化合物がオレフィン二重結合、他の不飽和または他の幾何学的非対称の中心を含有する場合、特記しない限り、該化合

10

20

30

40

50

物はEおよびZの幾何異性体またはシス - およびトランス - 異性体の両方を含むことが意図される。同様に、すべての互変異性体の形態もまた含まれることを意図する。本願明細書に記載の炭素 - 炭素二重結合の配置は、便宜上選択されているに過ぎず、明細書にて特に指定されない限り、特定の配置を指定することを意図とするものではなく；すなわち、本願明細書にてトランスとして自由裁量にて図示されている炭素 - 炭素の二重結合または炭素 - ヘテロ原子の二重結合は、シスであっても、トランスであっても、あるいはその2つがいずれの割合でも存在しうる混合物であってもよい。

【0040】

本発明の合成過程において使用される反応体の好適な濃度は、0.01 M ~ 10 M、通常0.1 M ~ 1 Mである。好適な温度は、-10 ~ 250、通常-78 ~ 150、より典型的には-78 ~ 100、さらにより典型的には0 ~ 100である。反応容器は、好ましくはこの反応を実質的に干渉しないあらゆる物質から製造される。例としては、ガラス、プラスチック、および金属を包含する。この反応の圧力は、大気圧にて有利に操作され得る。この大気には、例えば、酸素および水に非感受性の反応については空気、または酸素または水に感受性の反応については窒素またはアルゴンが含まれる。

10

【0041】

本明細書で使用されるとおり、用語「イン・サイチュ」とは、溶媒または溶媒中の中間体の使用をいい、ここで該中間体は溶媒を除去せずに製造される。

【0042】

別途定義されなければ、本明細書において使用した全ての技術および科学用語は、一般的に当業者に知られる意味に従う。全ての公報、特許、公開された特許出願、および本明細書に記載した他の文献は、出典明示により本明細書に組み込まれる。

20

【0043】

略語

スキームおよび例示の記述に使用され得る略語は次のとおりである：アセチルとして、Ac；酢酸として、AcOH；アゾビスイソブチロニトリルとして、AIBN；ジ-tert-ブチル-ジカーボネートとしてBoc₂O；t-ブトキシカルボニルとして、Boc；ベンゾイルペルオキシドとして、BPO；ベンゾイルとして、Bz；ベンジルとしてBn；カリウム tert-ブトキシドとして、t-BuOK；トリブチルスズ水素化物として、Bu₃SnH；(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチル-アミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩として、BOP；トリプロモ酢酸ナトリウムとして、Br₃CCO₂Na；塩化ナトリウム水溶液として、塩水；n-ブチルリチウムとして、n-BuLi；i-ブチルリチウムとしてi-BuLi；t-ブチルリチウムとして、t-BuLi；tert-ブタノールとして、t-BuOH；テトラブチルアンモニウムブロミドとして、Bu₄NBr；テトラブチルアンモニウムクロライドとして、Bu₄NCl；テトラブチルアンモニウムヨウ化物として、Bu₄NI；カルボベンジルオキシとして、Cbz；カルボニルジイミダゾールとして、CDI；ジクロロメタンとして、CH₂Cl₂；クロロヨードメタンとして、ClCH₂I；ジヨードメタンとして、CH₂I₂；メチルとして、CH₃；アセトニトリルとして、CH₃CN；トリクロロ酢酸ナトリウムとして、Cl₃CCO₂Na；炭酸セシウムとして、Cs₂CO₃；塩化銅(I)として、CuCl；ヨウ化銅(I)として、CuI；1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンとしてDBU；N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドとして、DCC；1,2-ジクロロエタンとして、DCE；ジイソブチルアルミニウム水素化物として、DIBAL-H；N,N'-ジイソプロピルエチルアミンとして、DIPEAまたは(i-Pr)₂EtN；1,1,1-トリ(アセチルオキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンジオドオキソール(benziodoxol)-3-(1H)-オンとして、デス・マーチン・ペルヨージン(Dess-Martin periodinane)；4-ジメチルアミノ-ピリジンとして、DMAP；1,2-ジメトキシエタンとして、DME；N,N'-ジメチルホルムアミドとして、DMF；ジメチルスルホキシドとして、DMSO；N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミドとして、EDC；N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩として、EDC·HCl；ジ

30

40

50

エチル亜鉛として、 Et_2Zn ；ベンジルトリエチルアンモニウム臭化物として、 Et_3BnNBr ；酢酸エチルとして、 EtOAc ；エタノールとして、 EtOH ；ジエチルエーテルとして、 Et_2O ；ジエチル亜鉛として、 Et_2Zn ；9-フルオレニルメトキシカルボニルとして、 Fmoc ；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塩として、 HATU ；塩化水素として HCl ；次亜リン酸として H_3PO_2 ；カリウムとして、 K ；炭酸カリウムとして、 K_2CO_3 ；カリウムビス(トリメチルシリル)アミドとして、 KHMDs ；ジプロモメタン-亜鉛-チタン(IV)塩化物として、ロンバルド試薬；フェニルリチウムとして、 PhLi ；リチウムジイソプロピルアミドとして、 LiDA ；リチウムとして、 Li ；リチウムビス(トリメチルシリル)アミドとして、 LiHMDs ；水酸化リチウムとして、 LiOH ；メタノールとして、 MeOH ；ヨウ化メチルとして MeI ；マグネシウムとして、 Mg ；ナトリウムとして Na ；ホウ化水素ナトリウムとして、 NaBH_4 ；シアノホウ化水素ナトリウムとして、 NaBH_3CN ；ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドとして、 NaHMDs ；塩化ナトリウムとして、 NaCl ；次亜塩素酸塩ナトリウムとして、 NaClO ；水素化ナトリウムとして、 NaH ；重炭酸ナトリウムまたは炭酸水素ナトリウムとして、 NaHCO_3 ；炭酸ナトリウムとして、 Na_2CO_3 ；水酸化ナトリウムとして、 NaOH ；ナトリウムメトキシドとして、 NaOMe ；硫酸ナトリウムとして、 Na_2SO_4 ；亜硫酸二ナトリウムまたは亜硫酸水素ナトリウムとして、 NaHSO_3 ；チオ硫酸ナトリウムとして、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ；アンモニウム二炭酸塩として、 NH_4HCO_3 ；塩化アンモニウムとして、 NH_4Cl ；N-メチルモルホリンN-オキシドとして、 NMO ；ナトリウムペリオデートとして、 NaIO_4 ；終夜として、 o/n ；ヒドロキシルとして、 OH ；オスミウムテトラオキシドとして、 OsO_4 ；パラジウムとして、 Pd ；ピリジニウムジクロメートとして、 PDC ；酢酸イソプロピルとして、 $i\text{-PrOAc}$ ；フェニルとして、 Ph ；p-メトキシベンジルとして、 PMB ；室温として、 rt ；ルテニウムとして、 Ru ；(トリメチルシリル)エトキシメチルとして、 SEM ；テトラブチルフッ化アンモニウムとして、 TBAF ；tert-ブチルジメチルシリルとして、 TBS ；トリエチルアミンとして、 TEA または Et_3N ；ビス(シクロペンタジエニル)- μ -クロロ(ジメチルアルミニウム)- μ -メチレンチタニウムとして、テッベ試薬；2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシフリーラジカルとして、 TEMPO ；2-トリメチルシリル-エトキシカルボニルとして、 Teoc ；トリフルオロ酢酸として、 TF_3A または CF_3COOH ；テトラヒドロフランとして、 THF ；チタニウムとして、 Ti ；N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミンとして、 TMEDA ；トリフェニルホスフィンとして、 TPP または PPh_3 ；トシルまたは $-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ として、 Ts ；p-トリルスルホン酸として、 TsOH ；トリメチルシリルとして、 TMS ；トリメチルシリルクロリドとして、 TMSCl ；トリ(トリメチルシリル)シランとして、 TTMSS または $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ ；2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオン-アミジン)ジヒドロクロリドとして、 V-50 ；2,2'-アゾビス[2-(2-イミダゾリン-2-イル)プロパン]ジヒドロクロリドとして、 VA-44 ；1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン[2-(イソ-プロポキシ)-5-(N,N-ジメチルアミノスルホニル)フェニル]メチレンルテニウム(II)ジクロリドとして、 Zhan-1b 触媒；または亜鉛として、 Zn 。

【0044】

特に上記に明示されていない本明細書において使用される全ての他の略語は、当業者が割りあてる意味に従う。

【0045】

合成スキーム

本発明は、スキーム1-2と関連づけてより良く理解されるであろう(式中、 R 、 PG および X は、別途記載されなければ、先に規定されたとおりである)。当業者には、本発明の方法を、好適な反応体を置換することにより実施でき、ステップ自体の順番を変更できることは容易に明らかであろう。

10

20

30

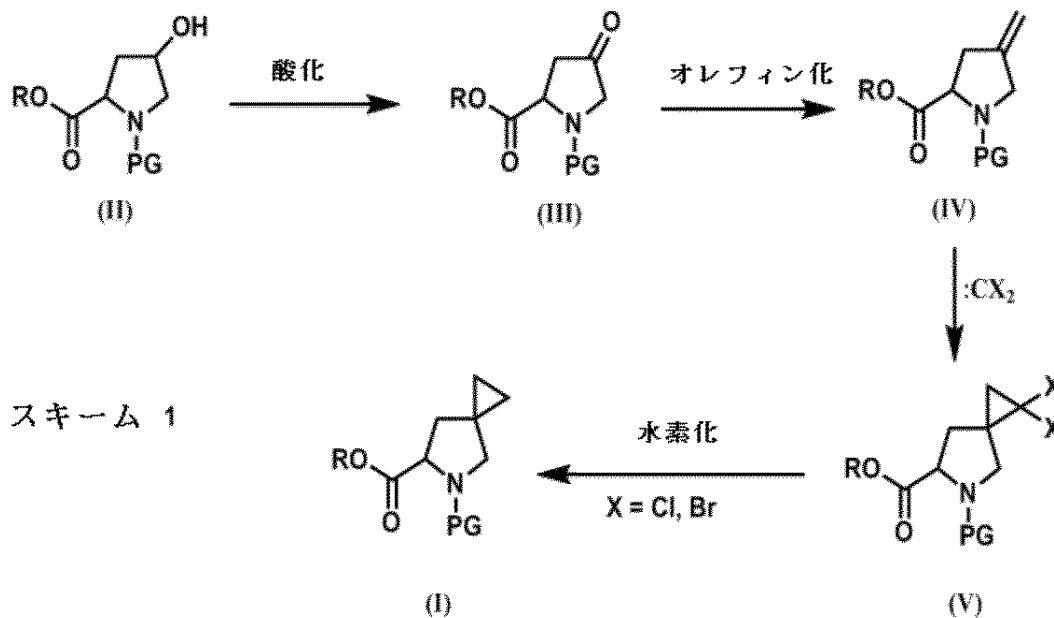
40

50

【 0 0 4 6 】

4-スピロシクロプロピルピロリンおよびその誘導体（Ⅰ）の合成に対する一般的な化学経路を、スキーム 1 に要約した。この合成は、当業者には既知の条件下で、ケトン（ⅠⅠⅠ）に酸化され得る 4-ヒドロキシピロリンまたはその誘導体（ⅠⅠ）から開始する。酸化を、所望によりカルボン酸またはその対応するエステルに対して実施できる。次いで、ケトン（ⅠⅠⅠ）を、ウィットティング反応または別のオレフィン化試薬、例えば、テッベ試薬またはロンパンド試薬を用いて、オレフィン（ⅠⅤ）に変換した。次いで、オレフィン（ⅠⅤ）を、所望により当業者には既知のようなハライド塩または相間移動触媒の存在下において、ジハロカルベン（好ましくは、トリハロ酢酸塩の熱分解により生成した）との反応により、ジハロゲン化シクロプロパン（Ⅴ）に変換した。表題シクロプロパン（Ⅰ）に対するジハロゲン化シクロプロパン（Ⅴ）の脱ハロゲン水素化を、還元的ラジカル条件下または一つの電子遷移条件下で実施できる。

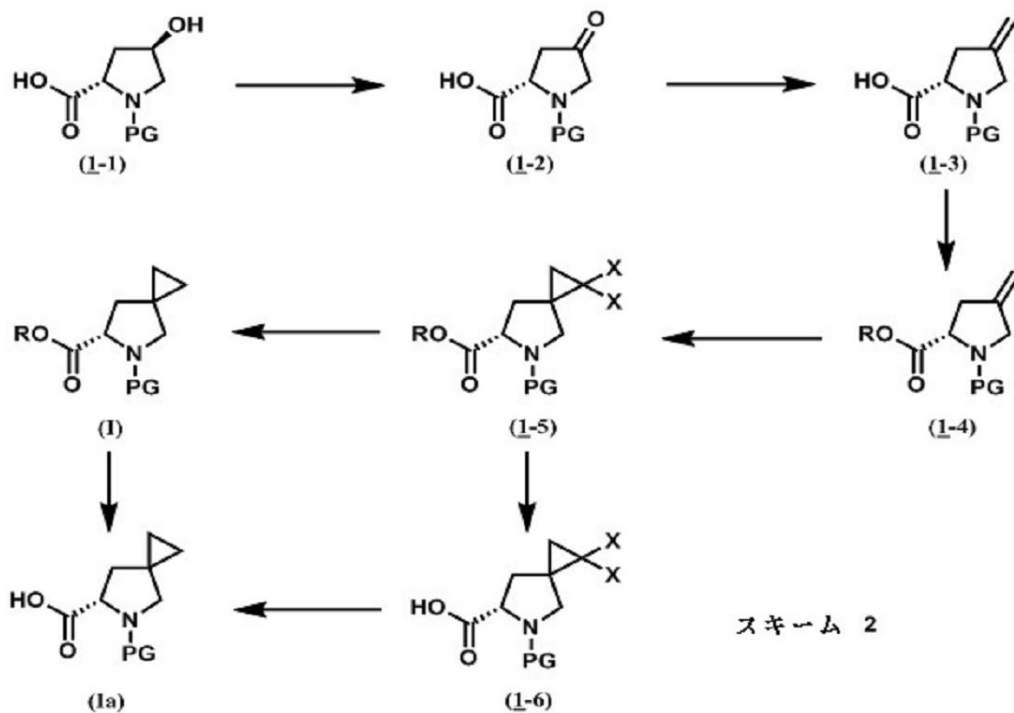
【 化 1 2 】



【 0 0 4 7 】

式（Ⅰ）の化合物の代表的な詳細な合成を、スキーム 2 に図示する（式中、PG は、先に規定したとおりである；好ましくは、PG は Boc または Cbz である）。

【化 1 3】



10

20

【0048】

式(1-1)の化合物(購入し得るか、または当業者には既知の方法により合成され得る)を、酸化試薬(例えば、TEMPO/NaClO、PDC、デス・マーチン・ペルヨージナン、およびスワーン酸化またはコーリー・キム酸化にて使用されるもの)と反応させることにより、式(1-2)の化合物を合成しうる。酸化試薬および条件の総括的リストは、Comprehensive Organic Transformations(R.C.Larock, 2nd ed.page 1234-1249)に見いだされる。該反応は、通常、非プロトン性の溶媒中でおこる。正確な反応条件および時間は、多くのファクター(例えば、開始材料の構造、酸化試薬の選択、試薬の過剰量から触媒的用量までの化学量論)によって変わり、当業者には知られている。酸化試薬は、好ましくはTEMPO/NaClOである。

30

【0049】

式(1-2)の化合物を、強塩基の存在下において、ウィットティング反応または関係反応を介するオレフィン化により式(1-3)の化合物に変換できる。典型的なウィットティング試薬または関連試薬は、 $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$ 、 $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{I}$ 、 $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{Cl}$ 、またはその対応するポリマー支持形態を包含する。塩基の例示は、カリウム *t*-ブトキシド、リチウム *t*-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、LDA、LiHMDS、NaHMDS、およびKHMDSを包含しうる。通常反応温度は、 $-78 \sim 100$ の間であり、一般的な反応の継続時間は、1~48時間である。

40

【0050】

あるいは、式(1-2)の化合物を、金属化カルベン試薬、例えば、テッベ試薬またはロンバルド試薬により処理して、式(1-3)の化合物を得てもよい。

【0051】

式(1-4)の化合物を、塩基の存在下において、式(1-3)の化合物をアルキル化試薬と反応することにより製造できる。塩基の例は、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、水酸化物ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ヘキサメチルジシラン、およびDBUを含むが、これらに限定するものではない。

50

【0052】

あるいは、式(1-3)の化合物を、縮合試薬または水スカベンジャー(例えば、DC C、EDCなど)の存在下において、所望により塩の存在において、アルコールと反応することにより、式(1-4)の化合物を製造してもよい。

【0053】

また別に、式(1-3)の化合物を、下記の2つのステップにおいて式(1-4)の化合物に変換できる：1)式(1-3)の化合物と、塩基(例えば、TEA、DIPEA、DMA P、N-メチルモルホリンなど)の存在下において、酸塩化物(例えば、2,4-6-トリクロロ塩化ベンゾイルなど)またはクロロホルメート(例えば、メチルクロロホルメート、イソブチルクロロホルメートなど)との間の混合無水物形成；2)該混合無水物をアルコールで処理して、式(1-3)の化合物を得ること。

10

【0054】

また別に、式(1-4)の化合物を、式(1-3)の化合物と、エステル化カチオン試薬、例えば、ジアゾメタン、(トリメチルシリル)ジアゾメタンとの直接処理により合成できる。

【0055】

式(1-4)の化合物を、ジクロロメタン、ジブromoメタン、クロロホルムまたはプロモホルムを、所望により相間移動触媒の存在下において、塩基と処理することにより、モノハロカルベンまたはジハロカルベンとの反応により、式(1-5)の化合物に変換できる。該塩基は、通常NaOH、KOH、t-BuOKなどである。相間移動触媒の例示は、Bu₄NCl、Bu₄NBr、Bu₄NI、Et₃BnNBr、およびクラウンエーテルを含むが、これらに限定するものではない。

20

【0056】

あるいは、式(1-5)の化合物を、所望によりハライド塩または相間移動触媒の存在下において、トリハロ酢酸塩(例えば、Cl₃CCO₂Na、Br₃CCO₂Na)の熱分解により生成されるジハロカルベンと、式(1-4)の化合物を反応させることにより製造できる；好ましくは、ハライド塩は、相間移動触媒でもある。該反応温度は、通常、20-200の間であり、該反応時間は、通常1~48時間である。相間移動触媒の例示は、Bu₄NCl、Bu₄NBr、Bu₄NI、Et₃BnNBr、およびクラウンエーテルを含む。

30

【0057】

式(I)の化合物は、好ましくはプロトン性溶媒または複数のプロトン性溶媒の組合せにおいて、低原子価金属と式(1-5)の化合物の還元的脱ハロゲン水素化により製造され得る。あるいは、該還元を、プロトン性溶媒または複数のプロトン性溶媒の組合せにおいて、電子吸引試薬(例えば、ナフタレン)の存在下に低原子価金属を用いて実施できる。低原子価金属の例示は、Zn、Mg、Li、Na、K、およびTi金属である。通常使用される溶媒は、水、HOAc、MeOH、t-BuOHを含むが、これに限定するものではない。

【0058】

あるいは、式(1-5)の化合物を、ラジカル開始剤の存在下において、還元的ラジカル試薬を用いて、式(I)の化合物に変換できる。ラジカル還元試薬の代表例は、スタナン、シラン、低原子価リン含有化合物および硫黄化合物、例えば、Bu₃SnH、(Me₃Si)₃SiH、H₃PO₂などを含むが、これらに限定するものではない。該開始剤は、通常、AIBN、BPO、または水可溶性ラジカル開始剤、例えば、V-50またはVA-44である。この反応で使用される溶媒は、プロトン性または非プロトン性の溶媒であり得る。該反応を、一般的に、20-200の間の温度で行い、該反応時間は、通常、1~100時間である。反応の好ましい実施態様において、還元的ラジカル試薬は、(Me₃Si)₃SiHまたはH₃PO₂である。

40

【0059】

上記還元的ラジカル反応の幾つかを、過剰量の別の還元試薬を用いて触媒的に実施でき

50

るということに注目すべきである。例えば、別の還元試薬、例えばテトラヒドロホウ酸テトラブチルアンモニウム(tetrabutylammoniumtetrahydroborate)を添加することにより、使用される $(Me_3Si)_3SiH$ の量を触媒量に減少させることが可能である。

【0060】

所望により、式(I)の化合物(式中、Rは水素ではない)は、脱保護加水分解によりR基を除去することによって、式(Ia)の化合物に変換され得る。代表的な脱保護加水分解試薬は、LiOH(R=アルキルまたはアリール)、HCl(R=t-ブチル)、Zn(R=-CH₂CCl₃)を包含する。反応条件は、脱保護加水分解剤の選択に依拠して変化し、当業者には既知であり、T.H.Greene および P.G. M.Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999) に一般的に記述される。

10

【0061】

あるいは、式(1-5)の化合物を、上記方法と類似した方法を用いて脱保護および脱ハロゲン水素化の順番を切り替えて、中間体(1-6)を介して式(Ia)の化合物に変換してもよい。

【0062】

所望により、式(I)の化合物(PGは、水素ではない)を、保護PG基を除去して、式(Ib)の化合物に変換できる。反応条件は、PGの同一性および脱保護試薬の選択によって変わり、また当業者にはよく知られており、一般的にT.H.GreeneおよびP.G. M.Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999) に記述されている。

20

【0063】

所望により、式(I)の化合物(式中、RおよびPGはどちらも水素ではない)は、R基を加水分解により除去することおよびPG基を上記のとおり除去することにより、式(Ic)の化合物に変換されうる。RおよびPG基を、いずれかの順番で除去できるか、または特定の実施形態において、それらを同時に除去できる。

【0064】

限定されないが、要約、文献、学術雑誌、出版物、テキスト、学術論文、インターネットウェブサイト、データベース、特許および特許公開公報などの印刷、電子的、コンピューター読み取り可能保存媒体または他の形態のいずれかの本明細書に引用される全ての参考文献は、その全体において参照により明らかに援用される。

30

【実施例】

【0065】

実施例

本発明の化合物および方法は、単なる例示として意図されるものであり、本願発明の範囲の限定を限定するものではない、以下の実施例に関連してより詳細に理解されるであろう。開示した実施態様に対する種々の変更および改変は、当業者には明らかであり、限定されるものではないが、本願発明の化学構造、置換基、誘導体、製剤および/または方法に関連する変更および修飾を含めたかかる変形および改変は、発明の精神および添付した特許請求の範囲を逸脱することなくなされ得る。

40

【0066】

実施例1. (S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸の製造

【化14】



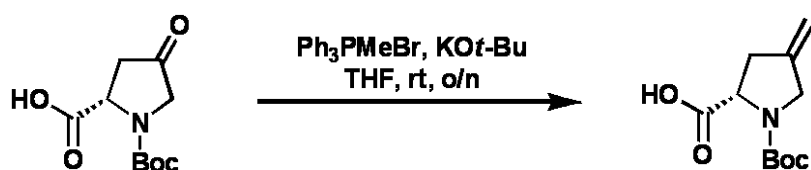
50

酢酸イソプロピル (460 mL) 中の (2R, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸 (92 g, 0.398 mol) の溶液に、0 で TEMPPO (2.49 g, 0.05 eq) を添加した。NaClO (12.5 重量%、370 mL) の溶液を、0 ~ 5 で温度を維持しながら該反応混合物に滴加した。この反応を、室温までゆっくり昇温させて、室温にて終夜攪拌した。該有機層を、分離して、該水層を 1 M KHSO₄ 溶液で処理して、酢酸イソプロピル (2 x 150 mL) で抽出した。合わせた有機層を、5% Na₂S₂O₃ (100 mL)、塩水で洗浄して、乾燥させて (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させて、表題の化合物を固体として得る。それをアセトニトリル (40 mL) で磨砕して、濾過し、白色固体 (52.3g) を得た。該濾液を、濃縮して、ヘキサン中 (20 mL) の 50% 酢酸エチルで処理し、終夜冷蔵庫内で貯蔵して、ろ過して、白色固体 (3.94 g) を得た。全体として 56.24 g (62%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : 12.99 (br s, 1H)、4.54-4.50 (m, 1H)、3.84-3.77 (m, 1H)、3.68-3.63 (m, 1H)、3.15-3.06 (m, 1H)、~2.49 (m, 1H, DMSOと重複)、1.40および1.37 (2s, 9H)。

【0067】

実施例 2 . (S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチレンピロリジン-2-カルボン酸の製造

【化15】



THF (1 L) 中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド (236.4 g, 2.7 eq) の混合物に、温度を約 0 程度に維持しながらカリウム tert-ブトキシド (75.6 g, 2.75 eq) を急速に添加した。該反応混合物を、室温まで昇温させて、室温にて 2 時間攪拌し、再度 0 に冷却した。(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (56.2 g, 0.245 mol) を、温度を 5 以下に維持しながら該反応混合物に滴加した。次いで、この反応を、室温まで昇温させて、室温まで終夜攪拌して、0 まで再度冷却して、飽和 NaHCO₃ 溶液 (500 mL) および水 (200 mL) の添加により停止させた。該混合物を蒸留した。水層を、tert-ブチルメチルエーテル (2 x 400 mL) で抽出した。該水層を、セライトパッドを通して濾過し、該濾液を、6 N HCl (200 mL) により酸性化し、酢酸エチル (2 x 1L) で抽出した。合わせた有機層を、塩水で洗浄して、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させて、乾燥した。該残渣を、酢酸エチル (0.7 L) に溶解し、0.5 N NaOH (0.7 および 0.3 L) で抽出した。該水層を、6 N HCl (100 mL) で酸性化し、酢酸エチル (1L および 0.8 L) で抽出した。合わせた有機層を、塩水で洗浄し、乾燥させて (Na₂SO₄)、濾過して、蒸発させ、乾燥させた。該残渣を、シクロヘキサン (150 mL) 中の 50% 酢酸エチルに溶解して、ゆっくりと蒸発させて、黄色みを帯びた固体を得た。それを濾過し、乾燥させて、表題の化合物 (26 g) を得た。該濾液を蒸発させて、黄色みを帯びた固体を得て、濾過し、表題の化合物 (10 g) を得る。白色固体として全量 36 g (65%)。また、該残渣は 80% 純度として生成物 (18 g) を含有する。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 5.04-5.02 (m, 2H)、4.53 (dd, J = 8.4, 3.2 Hz, 0.5H)、4.42 (d, J = 9.3 Hz, 0.5H)、4.09-3.98 (m, 2H)、3.05-2.69 (m, 2H)、1.49 および 1.43 (2s, 9H)。

【0068】

実施例 3 . (S)-1-tert-ブチル-2-メチル-4-メチレンピロリジン-1,2-ジカルボキシレートの製造

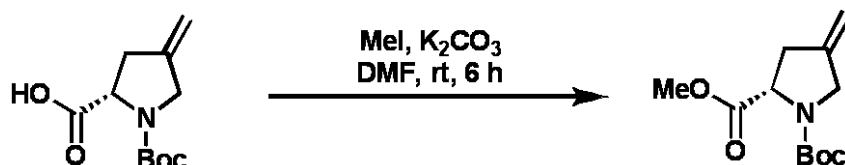
10

20

30

40

【化16】

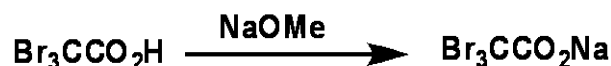


DMF (155 mL) 中の (S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチレンピロリジン-2-カルボン酸 (35 g、154 mol) の混合物に、室温にて炭酸カリウム (32 g、1.5 eq) を添加した。該混合物を、室温にて1時間攪拌した後に水浴にて冷却した。ヨウ化メチル (19.2 mL、2 eq) を滴加した。該混合物を、室温にて6時間攪拌した。該反応混合物を、セライトパッドを通して濾過し、酢酸エチル (300 mL) で希釈し、水 (200 mL) を用いて洗浄した。該水層を、酢酸エチル (300および200 mL) で抽出した。合わせた有機層を、10% Na₂S₂O₃ 溶液 (100 mL)、水 (3 x 200 mL) および塩水で洗浄して、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発し、乾燥した。該残渣を、ヘキサン中の0-15% 酢酸エチルと共にシリカゲルパッド (2重量) を通して、無色油として表題の化合物 (37.06 g、定量的収量) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 5.03および4.99 (2 br s, 2H)、4.51 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz) および4.40 (dd, J = 9.5, 3.3 Hz, 1H)、4.09および4.06 (2 br s, 2H)、3.73 (s, 3H)、3.01-2.92 (m, 1H)、2.65-2.60 (m, 1H)、1.47および1.42 (2s, 9H)。

【0069】

実施例4. トリブロモ酢酸ナトリウムの製造

【化17】

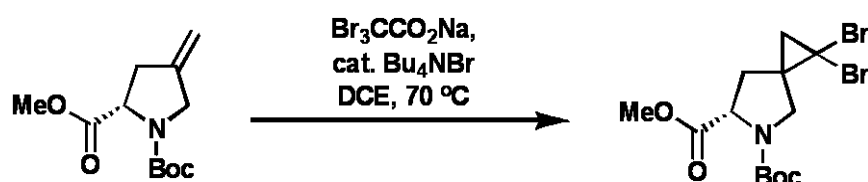


絶対 MeOH (400 mL) 中のトリブロモ酢酸 (131 g、0.44 mol) およびフェノールフタレン (220 mg) の混合物に、ピンク色が消失しなくなるまで、MeOH中の25% MeONaを滴加した。MeONa溶液 (100 mL) を消費した。該反応混合物を、浴温度を20以下に保持しながら留去して、1,2-ジクロロエタン (3 x 100 mL) を用いて共蒸発した。該残渣を、真空ポンプで乾燥させて、表題化合物 (139 g) を淡いピンク色の固体として得た。

【0070】

実施例5. (6S)-5-tert-ブチル-6-メチル1,1-ジブromo-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5,6-ジカルボキシレートの製造

【化18】



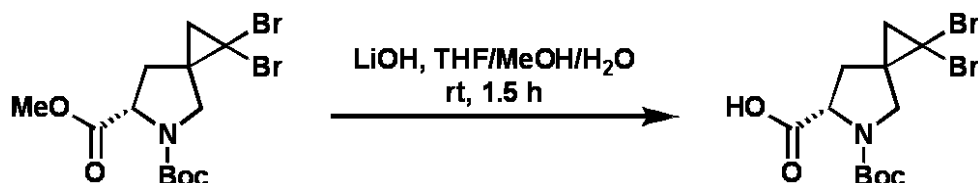
無水1,2-ジクロロエタン (60 mL、10 volumes) 中の (S)-1-tert-ブチル 2-メチル 4-メチレンピロリジン-1,2-ジカルボキシレート (6 g、24.9 mmol) およびテトラブチル臭化アンモニウム (161 mg、0.02 eq) の混合物に、トリブロモ酢酸ナトリウム (17.48 g、2.2 eq) を添加した。該混合物を脱気して、N₂ ガスで充填した。70 で2.5時間加熱して、追加のトリブロモ酢酸ナトリウム (2.4 g、0.3 eq) を添加した。該混合物を、70 で40分間加熱した。この反応完了前に、それを室温まで冷却させて、蒸発させた。該残渣を、tert-ブチルメチルエーテル (100 mL) 中の30%ヘキサンで希釈して、セライトパッドを通して濾過した。該濾液を、水および塩水で洗浄し、乾燥させて

(Na_2SO_4)、濾過して、蒸発させ、乾燥させた。該残渣を、ヘキサン中の0-15% tert-ブチルメチルエーテルを用いて、シリカゲル(5.5 wt. volumes)パッドをとおして、濃縮し、2つの位置異性体の混合物として、黄色油状物として表題化合物(9.09 g、88%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz、 CDCl_3): 4.63-4.44(m, 1H)、3.92-3.86(m, 1H)、3.79および3.74(2s, 3H)、3.53-3.42(m, 1H)、2.83-2.35(m, 1.5H)、1.91-1.70(m, 2.5H)、1.48および1.43(2s, 9H)。ESI MS m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 413.85。

【0071】

実施例6. (6S)-1,1-ジブromo-5-(tert-ブトキシカルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボン酸の製造

【化19】

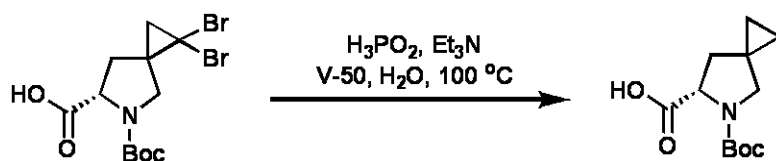


THF-MeOH水(各々35 mL、14 mLおよび14 mL)中の(6S)-5-tert-ブチル-6-メチル 1,1-ジブromo-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5.6-ジカルボキシレート(3.05 g、7.39 mmol)の混合物に、LiOH-水和物(930 mg、3 eq)を添加した。該混合物を、室温にて1.5時間攪拌して、留去した。水性残渣を、1M HClを用いて洗浄し、ジクロロメタン(2 x 50 mL)で抽出した。合わせた有機層を、水および塩水で洗浄して、乾燥させて(Na_2SO_4)、濾過し、蒸発させて、表題化合物(定量的収量)を、淡い黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz、 CDCl_3): 10.45(br s, 1H)、4.65-4.45(m, 1H)、3.99-3.86(m, 1H)、3.53-3.31(m, 1H)、2.87-1.95(m, 2H)、1.86-1.73(m, 2H)、1.49、1.48および1.44(3 s, 9H)。

【0072】

実施例7. (S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボン酸の製造

【化20】



水(104 mL、12 volumes)中の(6S)-1,1-ジブromo-5-(tert-ブトキシカルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボン酸(8.7g、21.8 mmol)、50重量%亜リン酸(25.9 mL、9 eq)およびトリエチルアミン(44.3 mL、10 eq)の混合物に、50%アセトニトリル水溶液(2 mL)中のV-50(591 mg、0.1 eq)を添加した。この混合物を、100で加熱した。加熱中に、さらなるV-50(0.1 eq)を、30分間毎に反応混合物に添加した。全体として、0.7等量のV-50を添加した。100で4時間加熱した後に、反応混合物を蒸発させて、2N NaOHで処理した。それを酢酸エチル(2 x 50 mL)で抽出した。該水層を、2N HClで酸性化し、酢酸エチル(2 x 50 mL)で抽出した。合わせた有機層を、水および塩水で洗浄して、乾燥させて(Na_2SO_4)、濾過し、蒸発させて、表題化合物(3.63 g、69%)を淡い黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz、 CDCl_3): 4.51-4.42(m, 1H)、3.48-3.11(m, 2H)、2.27-1.93(m, 2H)、1.50/1.45(2つの重複するs, 9H)、0.71-0.59(m, 4H)。

【0073】

実施例8. (S)-5-tert-ブチル-6-メチル 5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5.6-ジカルボキシレートの製造

10

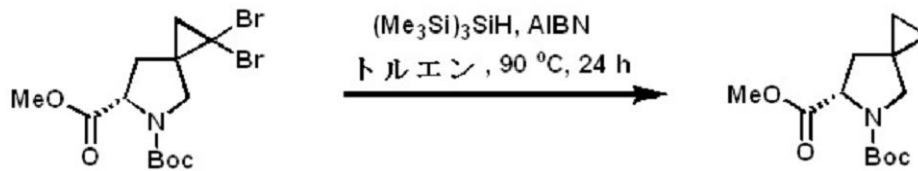
20

30

40

50

【化 2 1】

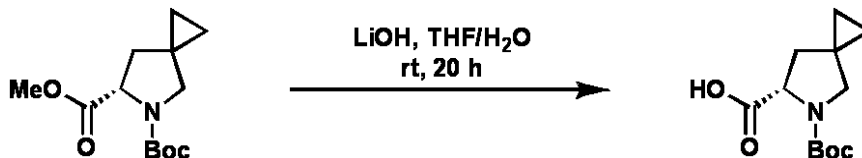


トルエン (5 mL) 中の (6S)-5-tert-ブチル-6-メチル 1,1-ジブロモ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5.6-ジカルボキシレート (0.209 g、0.506 mmol) 溶液に、トリス(トリメチルシリル)-シラン (0.47 mL、1.518 mmol、3.0 eq)、続いて AIBN (8.3 mg、0.0506 mmol、0.1 eq) を添加した。該混合物を、0 で 3 回脱気して、次いで 90 で 24 時間加熱した。該混合物を、冷却して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサノール-EtOAc) により直接精製して、無色油として所望の生成物を得た (89.1 mg、69%)。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) : 4.36 (dd、J = 3.8、8.4 Hz、0.4H)、4.25 (dd、J = 4.8、8.3 Hz、0.6H)、3.62 (s、3H)、3.30-3.17 (m、2H)、2.16-2.08 (m、1H)、1.75 (dd、J = 4.7、12.7 Hz、0.6H)、1.67 (dd、J = 3.8、12.7 Hz、0.4H)、1.34/1.31 (2つの重複するs、9H)、0.54-0.39 (m、4H)。

【0074】

実施例 9. (S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボン酸の製造

【化 2 2】

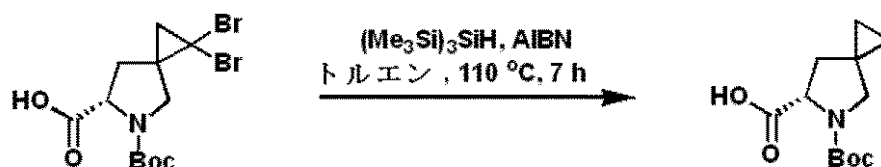


エタノール (4 mL) 中の (S)-5-tert-ブチル-6-メチル 5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5.6-ジカルボキシレート (0.436 g、1.708 mmol) の溶液に、室温にて H₂O (2 mL) 中の LiOH · H₂O (86.0 mg、2.049 mmol、1.2 eq) 溶液を添加した。該混合物を、室温にて 20 時間攪拌した。EtOH を、ロータリーエバポレーターにより除去した。水性残渣を、H₂O で希釈して、Et₂O で抽出した。該水層を、氷浴で冷却して、1 N HCl により pH ~ 2 まで酸性化した。該得られる乳白色の溶液を、EtOAc および CH₂Cl₂ の混合溶媒で抽出した。該有機層を、乾燥させて (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させた。該残渣を、真空下で乾燥させて、オフホワイトの固体 (0.422 g、100%) として所望の生成物を得た。

【0075】

実施例 10. (S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボン酸の製造

【化 2 3】



トルエン (6 mL) 中の (6S)-1,1-ジブロモ-5-(tert-ブトキシカルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボン酸 (580 mg、1.45 mmol) の脱ガス済みの溶液に

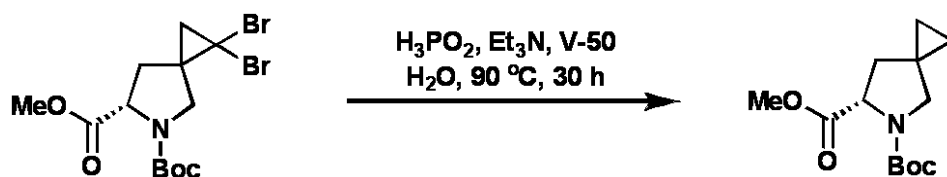
、トリス(トリメチルシリル)シラン(1.35 mL、4.36 mmol、3.0 eq)およびAIBN(24 mg、0.145 mmol、0.1 eq)を添加した。該溶液を、3時間110 で加熱した。別のバッチのトリス(トリメチルシリル)シラン(0.45 mL 1.45 mmol、1.0 eq)およびAIBN(10 mg)を添加した。該溶液を、110 で2時間以上加熱した。第3のバッチのトリス(トリメチルシリル)シラン(0.45 mL 1.45 mmol、1.0 eq)およびAIBN(10 mg)を添加した。該溶液を、110 で2時間以上加熱した。冷却させた後に、該溶液を、EtOAc(5 mL)で希釈した。この有機相を、K₂CO₃(1M、10 mL × 3)水溶液を用いて抽出した。合わせた水性の抽出液を、冷却して(氷/水)、濃HClを用いてpH 2に酸性化した。この酸性化水相を、EtOAc(×3)で抽出して、乾燥させて(Na₂SO₄)、濾過し、蒸発した。該残渣を、真空下で乾燥させて、所望の化合物を無色油として得た(135 mg、39%)。

10

【0076】

実施例11. (S)-5-tert-ブチル-6-メチル 5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5.6-ジカルボキシレートの製造

【化24】



20

水(1 mL)およびACN(0.5 mL)中の(6S)-5-tert-ブチル-6-メチル 1,1-ジプロモ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5.6-ジカルボキシレート(69 mg、0.167 mmol)の溶液に、次亜リン酸(0.078 mL、0.96 mmol)、TEA(0.27 mL、1.92 mmol)およびV-50(4.5 mg、0.0167 mmol)を添加した。該溶液を脱気して、90 で15分間加熱した。冷却した後に、該溶液を、H₂Oで希釈して、EtOAc(×3)で抽出し、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。粗製生成物を、上記条件下でさらに15時間処理した。冷却の後、該溶液を、H₂Oで希釈して(10 mL)、HCl(4 N)水溶液を添加してpH 4に変えた。水相を、EtOAc(×3)で抽出して、乾燥させた(Na₂SO₄)。真空下で濃縮後に、表題化合物を、無色油として得た(20 mg、42%)。

30

フロントページの続き

- (74)代理人 100138911
弁理士 櫻井 陽子
- (72)発明者 ヤオ - リン・チウ
アメリカ合衆国 0 1 8 1 0 マサチューセッツ州アンドーバー、リンダ・ロード 2 9 番
- (72)発明者 ペン・シャオウェン
アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチューセッツ州ケンブリッジ、ホーマー・アベニュー 6 6 番、ナン
バー 4 1 0
- (72)発明者 キム・インジョン
アメリカ合衆国 0 2 4 2 1 マサチューセッツ州レキシントン、フィニー・ロード 2 0 番
- (72)発明者 カオ・ホイ
アメリカ合衆国 0 2 4 7 8 マサチューセッツ州ベルモント、ヒル・ロード 5 3 番
- (72)発明者 タン・ダトン
アメリカ合衆国 0 2 4 5 8 マサチューセッツ州ニュートン、コート・ストリート 3 5 番
- (72)発明者 ヤット・スン・オア
アメリカ合衆国 0 2 4 7 2 マサチューセッツ州ウォータータウン、ファイエット・ストリート 1 6
9 番
- (72)発明者 グオチアン・ワン
アメリカ合衆国 0 2 4 7 8 マサチューセッツ州ベルモント、ベケット・ロード 6 5 番
- (72)発明者 グオヨウ・シュイ
アメリカ合衆国 0 1 7 0 1 マサチューセッツ州フラミンガム、ジェイ・ドライブ 1 7 番

審査官 小川 由美

- (56)参考文献 特表 2 0 1 1 - 5 1 1 8 3 3 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 1 / 0 5 0 1 4 6 (W O , A 1)
特表 2 0 1 0 - 5 2 3 4 7 4 (J P , A)
特表 2 0 0 7 - 5 2 5 5 1 8 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 0 / 0 2 6 9 8 9 (W O , A 1)
米国特許第 0 3 2 7 4 2 7 0 (U S , A)
Chatgililoglu C et al , Tris(trimethylsilyl)silane a new reducing agent , The Journal o
f Organic Chemistry , 1 9 8 8 年 , 53(15) , 3641-3642
Mittendorf, Joachim et al , Novel antifungal -amino acids: synthesis and activity aga
inst Candida albicans , Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters , 2 0 0 3 年 , 13(3) , 43
3-436
Fiesers' Reagents for Organic Synthesis , 2 0 0 2 年 1 0 月 , Volume 21 , 478-479
Fiesers' Reagentes for Organic Synthesis , 1 9 6 7 年 1 月 , Volume 1 , 1107-1108
Fiesers' Reagentes for Organic Synthesis , 1 9 6 9 年 1 月 , Volume 2 , 388
Fiesers' Reagentes for Organic Synthesis , 1 9 7 7 年 6 月 , Volume 6 , 553

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D
C A p l u s (S T N)
R E G I S T R Y (S T N)
C A S R E A C T (S T N)