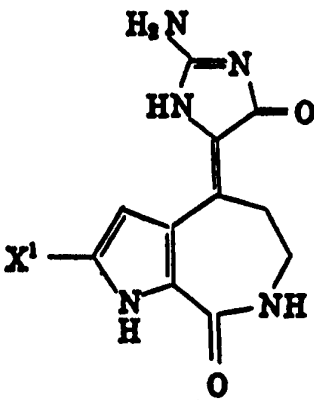




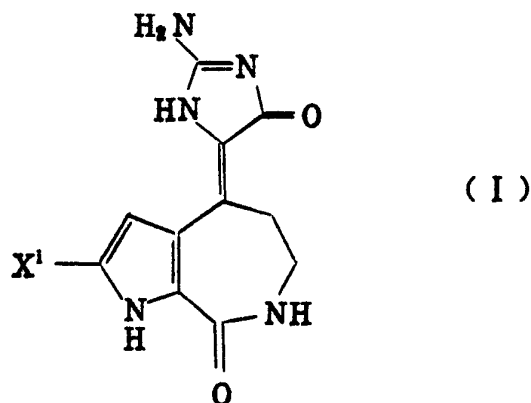
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 487/04 // A61K 31/55	A1	(11) 国際公開番号 WO95/31462 (43) 国際公開日 1995年11月23日(23.11.95)
(21) 国際出願番号 PCT/JP95/00941 (22) 国際出願日 1995年5月17日(17.05.95) (30) 優先権データ 特願平6/104030 1994年5月18日(18.05.94) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) サントリー株式会社(SUNTORY LIMITED)[JP/JP] 〒530 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 案浦洋一(ANNOURA, Hirokazu)[JP/JP] 〒617 京都府長岡京市長法寺北篠谷16-8 Kyoto, (JP) 立岡敏雄(TATSUOKA, Toshio)[JP/JP] 〒662 兵庫県西宮市上甲東園2-18-27 Hyogo, (JP) (74) 代理人 弁理士 石田 敬, 外(ISHIDA, Takashi et al.) 〒105 東京都港区虎ノ門一丁目8番10号 静光虎ノ門ビル 青和特許法律事務所 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AU, CA, KR, LT, SI, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : HYMENIALDISINE AND DERIVATIVE THEREOF, PROCESS FOR PRODUCING INTERMEDIATE FOR SYNTHESIZING THE SAME, AND SAID INTERMEDIATE (54) 発明の名称 ハイメニアルディシン及びその誘導体並びにそれらの合成中間体の製造法並びにその合成中間体  (I) (57) Abstract Hymenialdisine represented by general formula (I) and a derivative thereof, and a process for producing the same, wherein X ¹ represents halogen or hydrogen. These compounds have a protein kinase C inhibitory effect and are expected as a remedy for diseases wherein protein kinase C activation is thought to participate.		

本発明は、

式 (I) :



(式中、X¹ はハロゲン原子または水素原子を示す。)

で表されるハイメニアルディシン及びその誘導体並びにその製造方法である。また、それらの合成中間体も本発明である。ハイメニアルディシン及びその誘導体はプロテインキナーゼCの阻害作用を有し、プロテインキナーゼCの活性化が関与すると考えられる病態の治療薬としての用途が期待されている。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

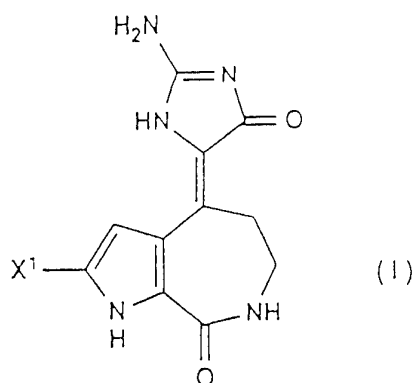
AM	アルメニア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
AT	オーストリア	ES	スペイン	LR	リベリア	SD	スーダン
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BF	ブルキナ・ファソ	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャード
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MW	マラウイ	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	US	米国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	PL	ポーランド	VN	ヴェトナム
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア		

明 細 書

ハイメニアルディシン及びその誘導体並びにそれらの合成中間体の製造法並びにその合成中間体

技術分野

本発明は、式（I）：



（式中、 X^1 はハロゲン原子または水素原子を示す）

で表されるハイメニアルディシン（hymenialdisine）、その誘導体及びその塩の製造法に関する。本発明は、さらに、上記化合物（I）製造のための中間体及びその製造法に関する。

背景技術

近年、海洋由来の生物活性物質の探索研究が精力的に展開されており、その中から医薬品及び医薬品のリード化合物となり得る有用な物質が見出されてきており、例えば海綿からハイメニアルディシン、デブロモハイメニアルディシンが単離されている。

例えば、ハイメニアルディシンは、Axinella verrucosa、Acanthella aurantiaca (Cimino, G.ら:Tetrahedron Lett., 23, 767(1982))、Hymeniacidon aldis (Kitagawa, I.ら: Chem.Pharm.

Bull., 31, 2321(1983)) 及び未確認の Kololevu sponge(Schmitz, F. ら : J. Nat. Prod., 48, 47(1985)) から単離されており、デブロモハイメニアルディシンは、Phakellia flabellata(Sharma, G. ら : J. Chem. Soc., Chem. Commun., 435(1980)) 及び Hymeniacidon aldis (Kitagawa, I. ら : Chem. Pharm. Bull., 31, 2321(1983); Endo, M. ら : Pure & Appl. Chem., 58, 387(1986)) から単離されている。

前記式 (I) において、 X^1 が臭素原子である化合物がハイメニアルディシン、 X^1 が水素原子である化合物がデブロモハイメニアルディシンであり、これらは興味ある生物活性を有している。

ハイメニアルディシン及びデブロモハイメニアルディシンは、抗腫瘍活性を有することが知られており (Pettit, G. ら : Can. J. Chem., 68, 1621(1990))、さらに、デブロモハイメニアルディシンは、 α 受容体遮断作用を示すことも知られている (Kobayashi, J. ら : Experientia., 44, 86 (1988))。

また、最近、ハイメニアルディシン及びデブロモハイメニアルディシンは、蛋白リン酸化酵素、特に細胞の情報伝達に重要な役割を演じるプロテインキナーゼC (Nishizuka, Y. : Nature, 334, 661 (1988); idem, JAMA, 262, 1826(1989)) の阻害作用を有することが明らかにされ (Nambi, P. ら : 国際公開 W093/16703)、プロテインキナーゼC の活性化が関与すると考えられる病態、例えば、脳虚血性障害、脳血管攣縮、虚血性心疾患、高血圧、動脈硬化、炎症、喘息、腎障害、リウマチ性関節炎、免疫機能の亢進などの改善、治療薬としての用途が期待されている。

しかしながら、ハイメニアルディシン及びその誘導体は、天然からの抽出、単離では、微量にしか得ることができないため、ハイメニアルディシン及びその誘導体を経済的に量産する効率的な製造法の開発が強く望まれているが、その様な技術は未だ知られておらず、

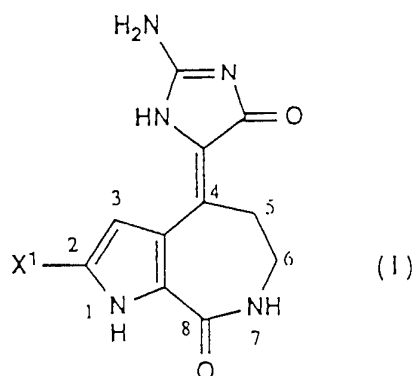
僅かにアルディシン誘導体からの変換が検討されているのみであり、それも満足の行く結果は得られておらず全合成には到っていない (Prager, R.ら : Aust. J. Chem., 43, 367(1990); idem, ibid. 45, 1771(1992))。

発明の開示

前記したような背景の下、本発明は、ハイメニアルディシン及びその誘導体を経済的に量産する効率的な製造法を提供することを目的とする。

本発明は、また、これらの化合物を製造するために有用な合成中間体及びその製造法を提供することも目的とする。

本発明者らは、式 (I) :



(式中、X¹ はハロゲン原子または水素原子を示す)
で表されるハイメニアルディシン及びその誘導体の化学的な全合成に成功し、本発明の目的を達成するに到った。

発明を実施するための最良の形態

なお、ハイメニアルディシン等の天然物は、ピロロ [2, 3-c] アゼピン骨格の 4 位の二重結合について Z 配置を有するが、本発明

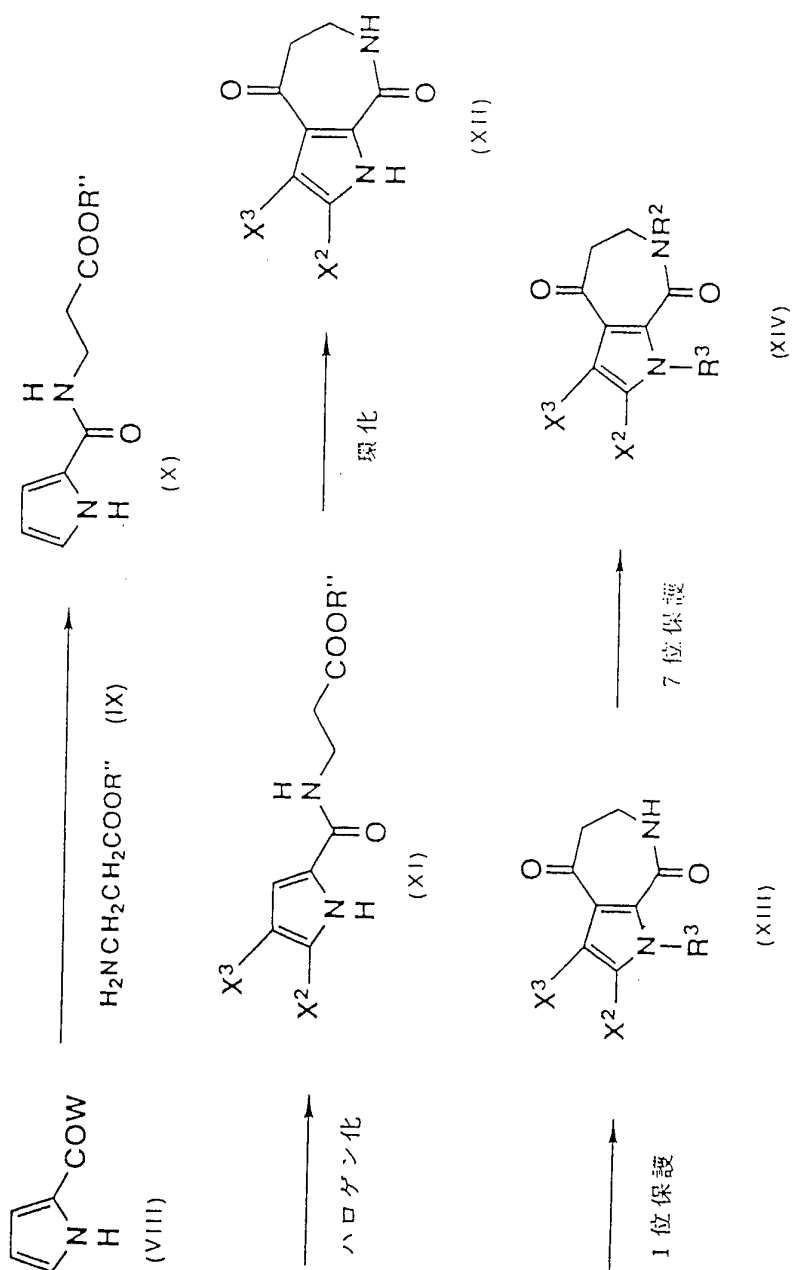
によって、得られるハイメニアルディシン及びその誘導体は驚くべきことにZ配置のもののみが得られる。本発明においていうハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

式（I）で表されるハイメニアルディシン及びその誘導体は、以下に示す方法によって合成することができる。以下、それらの方法を順次説明する。

まず、下記工程1及び2において、それぞれ、公知の出発原料（VIII）及び（XV）より、化合物（IIa）及び（IIb）を得、次いで、これらの化合物（II）より、化合物（IV）を得る（工程3）。化合物（IV）より、化合物（V）を得（工程4）、さらに、化合物（V）より、化合物（VIa）を得（工程5）、また、化合物（IVa）より、化合物（VIb）を得て（工程6）、化合物（VI）より化合物（VII）を得る（工程7）。得られた化合物（VII）より化合物（I）である目的化合物が得られる（工程8）。

工 程 1：

公知の出発原料ピロール-2-カルボン酸またはその誘導体（VIII）から式（II）中、 X^1 がハロゲン原子である化合物（IIa）が、下記方法により合成できる。



(式中、 R'' は水素原子もしくはカルボキシル基の保護基を示し、 R^2 はトリメチルシリルエトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、*p*-メトキシベンジルオキシメチル基、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、*tert*-ブトキシメチル基、*p*-アニシロキシメチル基、グアヤコールメチル基、*tert*-ブチルジメチルシリロキシメチル基、ジメチルテキシルシリロキシメチル基または *tert*-ブチルジフェニルシリロキシメチル基を示し、 R^3 はトリメ

チルシリルエトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、p-メトキシベンジルオキシメチル基、tert-ブチルジメチルシリロキシメチル基、ジメチルテキシルシリロキシメチル基またはtert-ブチルジフェニルシリロキシメチル基を示し、 X^2 及び X^3 はいずれか一方がハロゲン原子及び他方が水素原子を示し、Wは水酸基またはアミノ基と容易に交換しうる基を示す。)

上記反応において、式(VIII)で表されるピロール-2-カルボン酸またはその誘導体を式(IX)で表される β -アミノ酸もしくはその誘導体またはそれらの有機もしくは無機塩と反応させて、式(X)で表される化合物を製造することができる。

化合物(VIII)の基Wにおけるアミノ基と容易に交換しうる基としては、ハロゲン原子、カルボン酸残基等が挙げられる。また、化合物(IX)の基 R'' において、カルボキシ基の保護基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基などの好ましくは炭素数1~6、特に好ましくは炭素数1~4の低級アルキル基；ベンジル基、9-アンスリルメチル基等の炭素数7~20のアラルキル基のほか、「プロテクトティブ グループス イン オーガニック シンセシス

(Protective Groups in Organic Synthesis)」(T. W. Greene著；John Wiley & Sons 社)等に記載の一般に使用されている保護基を利用することができる。

また、化合物(X)の合成には、「コンペンディウム フォー オーガニック シンセシス (Compendium for Organic Synthesis)」(WILEY-INTERSCIENCE；A Division of John Wiley & Sons 社)等に記載の多様な方法を利用することができる。一例を挙げれば、ピロール-2-カルボン酸(化合物(VIII)中、 $W=OH$)を必要に応じて有機または無機塩基の存在下、ジエチルリン酸シアニド(DEPC)、

ジフェニルリン酸アジド (DPPA)、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、2-ヨード-1-メチルピリジニウムアイオダイド等で処理する方法、ピロール-2-カルボン酸を常法により酸ハロゲン化物、対称酸無水物、混合酸無水物、p-ニトロフェニルエステル等の活性エステル等とした後反応させる方法等を利用することができる。

次に、得られた化合物 (X) は、ハロゲン化反応によって (XI) に変換される。このハロゲン化反応は、化合物 (X) を塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、-50~100 °C、好ましくは-10~60°Cで、0.3 ~1.2 当量のN-クロロコハク酸イミド、トリクロロイソシアヌル酸、次亜塩素酸tert-ブチル、三塩化ヨウ素、N-ブロモコハク酸イミド、臭素、ジオキサン・臭素錯体、2, 4, 6, 6-テトラブロモ-2, 5-シクロヘキサジエン、N-ヨードコハク酸イミド、ヨウ素、ヨウ素/ヨウ化カリウム、ヨウ素/過ヨウ素酸、ヨウ素・モルホリン錯体、一塩化ヨウ素、一塩化ヨウ素/塩化亜鉛等のハロゲン化剤で1~12時間処理することによって行えばよい。

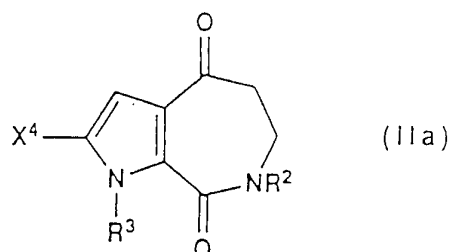
得られた化合物 (XI) は、必要に応じて酸もしくは塩基の作用によりまたは接触還元等の適当な手段によって保護基を除去した後、環化反応に付される。この環化反応は、化合物 (XI) をメタンスルホン酸などの有機酸または硫酸、ポリリン酸等の無機酸と共にまたはこれらに五酸化リンを加えた混合物と共に室温~170 °C、好ましくは80~130 °Cで処理することにより行われる。この場合、必要に応じて反応に関与しない溶媒を加えてもよい。

得られた化合物 (XII) をジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウムtert-ブトキシド等の塩基の存在下、 $-50 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20 \sim 60^{\circ}\text{C}$ で、化合物 (XII) に対して、0.8 ~ 1.5 当量の塩化トリメチルシリルエトキシメチル、塩化ベンジルオキシメチル、塩化p-メトキシベンジルオキシメチル (Kozikowski, A. ら ; Tetrahedron Lett., 28, 5125 (1987))、塩化tert-ブチルジメチルシリロキシメチル、塩化ジメチルテキシルシリロキシメチル、塩化tert-ブチルジフェニルシリロキシメチル (Benneche, T. ら ; Acta Chem. Scan., 43, 706 (1989)) で1~12時間処理することによって、化合物 (XIII) に変換することができる。

得られた化合物 (XIII) をジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の不活性溶媒中、 $-50 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20 \sim 60^{\circ}\text{C}$ で、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウムtert-ブトキシド等の塩基の存在下、0.8 ~ 1.5 当量の塩化トリメチルシリルエトキシメチル、塩化ベンジルオキシメチル、塩化p-メトキシベンジルオキシメチル、クロロメチルメチルエーテル、塩化2-メトキシエトキシメチル、塩化tert-ブトキシメチル、塩化p-アニシルオキシメチル、塩化グアヤコールメチル、塩化tert-ブチルジメチルシリロキシメチル、塩化ジメチルテキシルシリロキシメチル、塩化tert-ブチルジフェニルシリロキシメチル (「プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)」 (T.W. Greene 著 ; John Wiley & Sons 社)) で1~12時間処理する

ことによって、化合物 (XIV) に変換することができる。

得られた化合物 (XIV) を一般に用いられる精製法、例えばカラムクロマトグラフィーなどにより分離精製することによって、式 (IIa) :



(式中、 R^2 及び R^3 は前記定義の通りであり、 X^4 はハロゲン原子を示す)

で表される化合物が得られる。

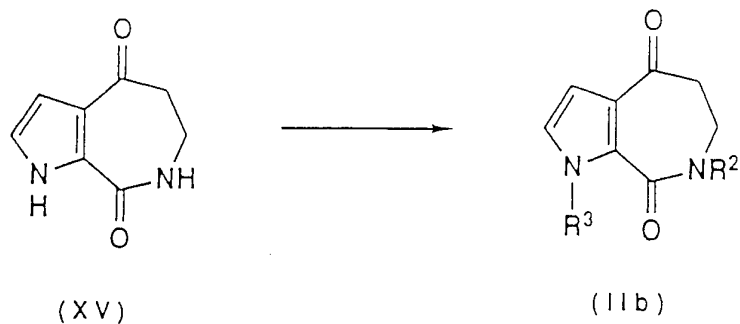
なお、混合物 (XIII) から X^2 がハロゲン原子、 X^3 が水素原子である化合物を分取して次工程に用いることによって、式 (IIa) で表される化合物を得ることもできる。

また、化合物 (XIV) において置換基 R^2 と R^3 が同一である化合物を得る場合は、化合物 (XII) から化合物 (XIII) を製造する工程と同様の方法によって 1 位保護と 7 位保護を一工程で行うことができる。

上記の各反応で得られた化合物は、そのまま次工程に用いることもできるが、必要に応じて一般に用いられる精製方法、例えば再結晶やカラムクロマトグラフィーなどにより精製してから利用してもよい。

工 程 2 :

公知の出発原料アルディシン (XV) から、式 (II) 中、 X^1 が水素原子である化合物 (IIb) を合成することができる。



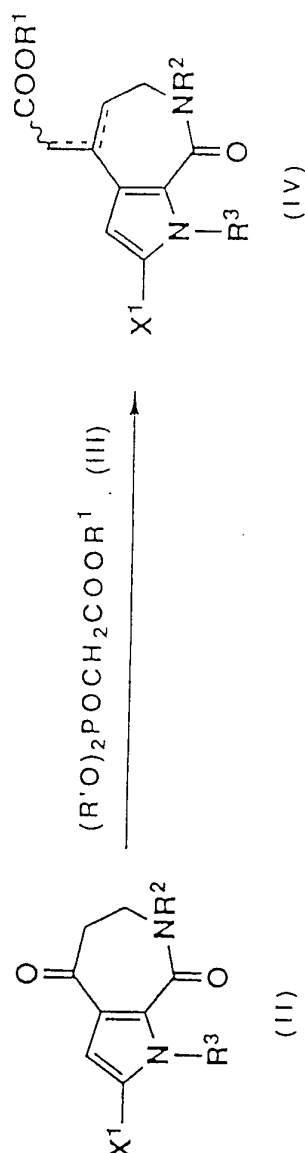
(式中、 R^2 及び R^3 は前記定義の通りである。)

原料であるアルディシン(xv)は、Prager, R.ら : Aust. J. Chem., 43, p355~365(1990) に記載されている公知化合物である。本工程は、工程1の化合物(XII)から化合物(XIV)を得る方法と同様にし
て行うことができる。

得られた化合物(IIb)は、そのまま次工程に用いることもできるが、必要に応じて、一般に用いられる精製方法、例えば再結晶やカラムクロマトグラフィーなどにより精製してから利用してもよい。

工 程 3 :

工程1または2で得られた式(II)で表される化合物にジアルキルホスホノ酢酸エステル(III)を反応させることによって、式(IV)で表される化合物を得ることができる。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び X^1 は前記定義の通りであり、 R' は置換されていてもよい炭素数 1～4 のアルキル基を示し、点線はいずれか一方が存在して単結合を示す。)

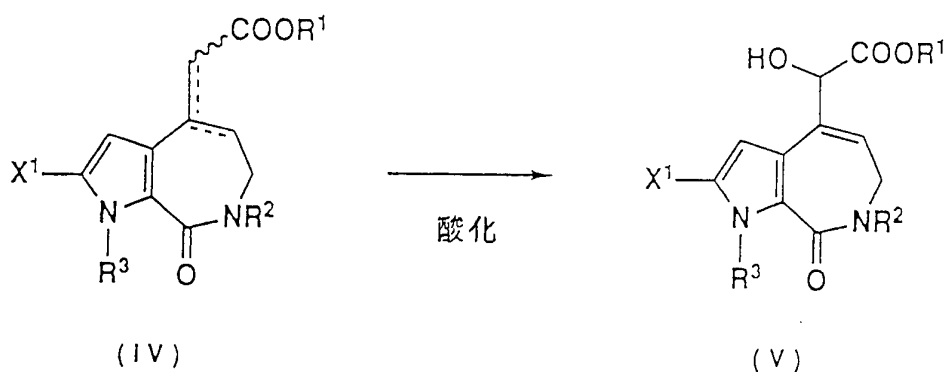
本工程は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエチラート、カリウム *tert.* -ブトキシド等の塩基の存在下で、0～120 °C、好ましくは室温～70

℃で、化合物（II）に対して1～10当量のホスホノ酢酸トリメチル、ジエチルホスホノ酢酸メチル、ジメチルホスホノ酢酸エチル、ジイソプロピルホスホノ酢酸メチル、ジエチルホスホノ酢酸エチル、ジエチルホスホノ酢酸イソプロピル、ジエチルホスホノ酢酸tert-ブチル、ビス（2，2，2-トリフルオロエチル）ホスホノ酢酸メチル等のジアルキルホスホノ酢酸エステルを3～36時間反応させることによって行えばよい。

上記の方法により得られた化合物（IV）は、そのまま化合物（V）を製造するための原料として用いることもできるが、必要に応じて一般に用いられる精製方法、例えばカラムクロマトグラフィーにより、工程6で用いる化合物（IVa）を分離した後、精製してから利用してもよい。

工程 4：

工程3で得られた式（IV）で表される化合物を酸化することによって、式（V）で表される化合物を得ることができる。



（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び X^1 は前記定義の通りであり、点線はいずれか一方が存在して単結合を示す。）

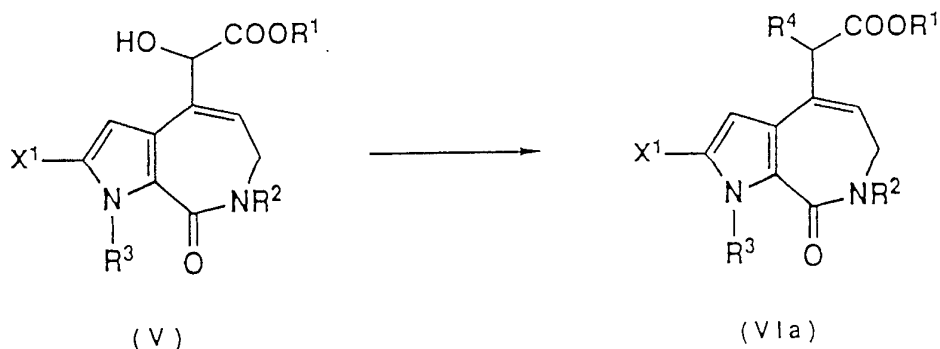
本工程は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トルエン等の不活性溶媒中、ビス

(トリメチルシリル) アミドカリウム、ビス(トリメチルシリル) アミドナトリウム、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等の強塩基の存在下、 $-100 \sim 20^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-78 \sim 0^{\circ}\text{C}$ で、化合物(IV)に対して1~1.5当量の2-ベンゼンスルホニル-3-フェニルオキサジリジン(Davis, F.ら: J. Org. Chem., 53, 2087(1988))、オキシジパーオキシモリブデン(ピリジン)(ヘキサメチルホスホトリアミド)錯体(Vedejs, E.ら: J. Org. Chem., 43, 188(1978))、酸素(Wasserman, H. ら; Tetrahedron Lett., 1731(1975))等の酸化剤を1~12時間反応させることによって行えばよい。

上記の方法により得られた化合物(V)は、そのまま化合物(VIa)を製造するための原料として用いることもできるが、必要に応じて一般に用いられる精製方法、例えばカラムクロマトグラフィーにより精製してから利用してもよい。

工程 5 :

工程4で得られた化合物(V)の水酸基をスルホニル化することによって、式(VIa)で表される化合物を得ることができる。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び X^1 は前記定義の通りであり、 R^4 はアルキルスルホニルオキシ基またはアリールスルホニルオキシ基(好ましいアルキル基としては炭素数1~4のアルキル基、ハロゲ

ン置換したメチル基（好ましいハロゲンとしてはフッ素原子、塩素原子）が挙げられ、好ましいアリール基としては、フェニル基、p-トリル基、4-メトキシフェニル基、4-クロロフェニル基、ニトロフェニル基が挙げられる。）

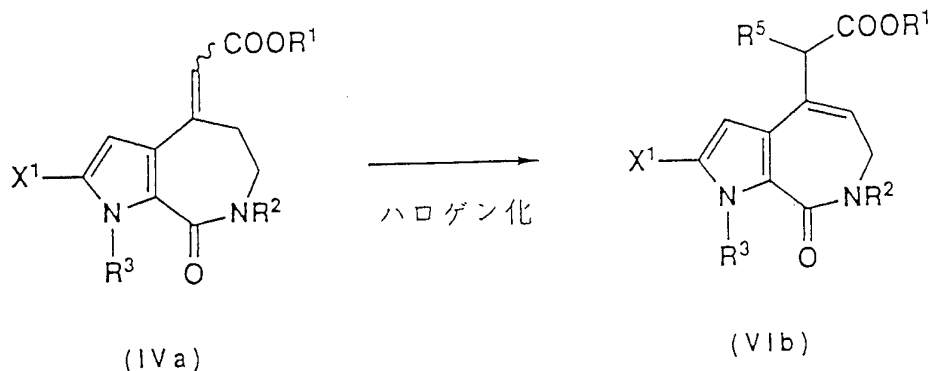
本工程は、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、アセトニトリル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム等の塩基の存在下、-20~100 °C、好ましくは-10~60°Cで、化合物（V）に対して1~10当量の塩化メタンスルホニル、メタンスルホン酸無水物、塩化エタンスルホニル、塩化1-プロパンスルホニル、塩化1-ブタンスルホニル、塩化トリフルオロメタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、塩化トリクロロメタンスルホニル、塩化 α -トルエンスルホニル、塩化ベンゼンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニル、p-トルエンスルホン酸無水物、塩化4-メトキシベンゼンスルホニル、塩化4-クロロベンゼンスルホニル、塩化2-ニトロベンゼンスルホニル、塩化3-ニトロベンゼンスルホニル、塩化4-ニトロベンゼンスルホニル等のスルホニル化剤を30分間~12時間反応させることによって行えばよい。

上記の方法により得られた化合物（VIa）は、そのまま化合物（VII）を製造するための原料として用いることもできるが、必要に応じて一般に用いられる精製方法、例えばカラムクロマトグラフィーにより精製してから利用してもよい。

工 程 6 :

工程3で得られた化合物（IV）を分離して得られた化合物（IVa）

をハロゲン化することによって、式 (VI) 中、 R^6 がハロゲン原子である化合物 (VIb) が得られる。



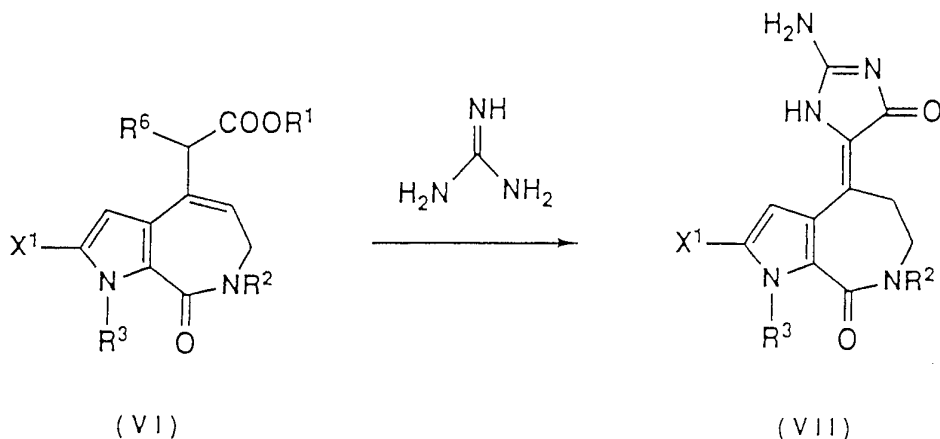
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び X^1 は前記定義の通りであり、 R^5 はハロゲン原子を示す。)

本工程は、化合物 (IVa) を塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、クロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、 $-50 \sim 120^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-20 \sim 80^\circ\text{C}$ で、0.3 ~ 1.2 当量の N-クロロコハク酸イミド、トリクロロイソシアヌル酸、次亜塩素酸 tert-ブチル、三塩化ヨウ素、N-ブロモコハク酸イミド、臭素、ジオキサン・臭素錯体、2, 4, 6, 6-テトラブロモ-2, 5-シクロヘキサジエン、N-ヨードコハク酸イミド、ヨウ素、ヨウ素/ヨウ化カリウム、ヨウ素/過ヨウ素酸、ヨウ素・モルホリン錯体、一塩化ヨウ素、一塩化ヨウ素/塩化亜鉛等のハロゲン化剤で 1 ~ 12 時間処理することによって行えばよい。

上記の方法により得られた化合物 (VIb) は、そのまま化合物 (VII) を製造するための原料として用いることもできるが、必要に応じて一般に用いられる精製方法、例えばカラムクロマトグラフィーにより精製してから利用してもよい。

工 程 7 :

工程 5 または 6 で得られた式 (VI) で表される化合物にグアニジンを作用させることによって、式 (VII) で表される化合物が得られる。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び X^1 は前記定義の通りであり、 R^6 はアルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基またはハロゲン原子を示す。)

本工程は、化合物 (VI) にベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の不活性溶媒中、 $0 \sim 200^\circ\text{C}$ 、好ましくは室温 $\sim 120^\circ\text{C}$ で、 $1 \sim 10$ 当量のグアニジンを経過させることによって行えばよい。

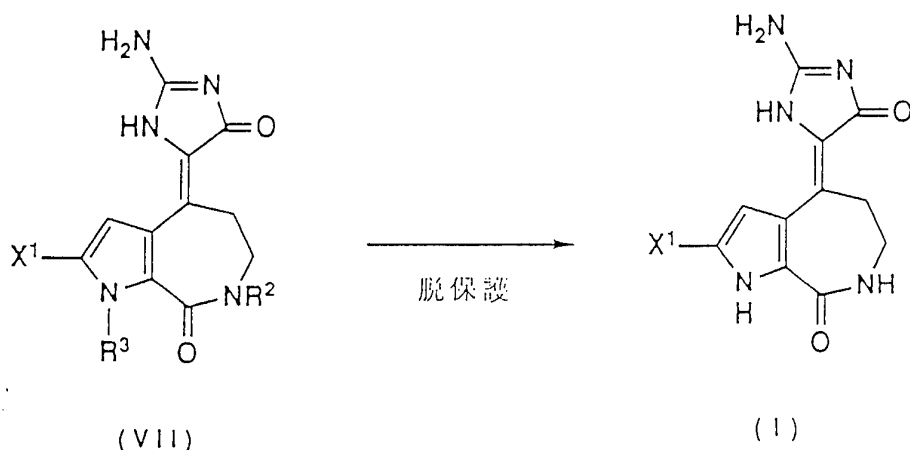
上記の方法により得られた化合物 (VII) は、そのまま化合物 (I) を製造するための原料として用いることもできるが、必要に応じて一般に用いられる精製方法、例えば再結晶やカラムクロマトグラフィーにより精製してから利用してもよい。

化合物 (VII) の 4 位の二重結合部分の立体配置については、例えば、プロトン NMR において 5 位メチレンプロトンのシグナルが、空間的に近接するカルボニル基による遮蔽効果により低磁場側へシフト

トしていることから Z 配置が確認された。また、本結果は、化合物 (VII) を化合物 (I) へ変換することにより確認できる。

工程 8 :

工程 7 で得られた式 (VII) で表される化合物を脱保護することによって、式 (I) で表される化合物が得られる。



(式中、 R^2 、 R^3 及び X^1 は前記定義の通りである。)

本工程は、 $-50 \sim 150^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-20 \sim 120^\circ\text{C}$ で、化合物 (VII) に対して 1～10 当量のフッ化テトラブチルアンモニウム／テトラヒドロフラン、1～10 当量のフッ化テトラブチルアンモニウム／エチレンジアミン、1～10 当量のメタノール／塩酸、1～10 当量のエタノール／塩酸等を反応させるか、または、1～10 当量の三フッ化ホウ素エーテル錯塩、1～10 当量のトリフルオロ酢酸、接触還元 ($\text{Pd}-\text{C}$ ，水素，1 気圧) 等にて処理した後、5～20 当量の水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム、5～20 当量のトリエチルアミン等にて処理するか、または、1～10 当量の 2，3-ジクロロ-5，6-ジシアノ-1，4-ベンゾキノン (DDQ) によって酸化すればよい。

また、本工程は、酸触媒を用いる方法、接触還元法、酸化などの一般的な脱保護法、例えば、「プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)」(T. W. Greene著 ; John Wiley & Sons 社) 等に記載の多様な方法によっても行うことができる。

上記の方法により得られた化合物 (I) は、一般に用いられる精製方法、例えば再結晶やカラムクロマトグラフィーにより精製することができる。

なお、化合物 (I) は、常法に従い、薬理学的に許容しうる塩として得ることができ、例えば、塩酸、硝酸、硫酸、臭化水素酸、リン酸などの無機酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸、酢酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アジピン酸、パルミチン酸、タンニン酸などの有機酸を常法に従って作用させることにより、前記式 (I) で表される化合物の酸付加塩を製造することができる。

実施例

以下、参考例及び実施例に基づいて、本発明を更に具体的に説明するが、本発明をこれらの実施例に限定するものでないことはいうまでもない。

参考例 1 : 3 - (ピロロー 2 - イルカルボニルアミノ) プロピオン酸メチル (1) の合成

i) ピロロール 2 - カルボン酸 20 g の 100ml トルエン懸濁液に、室温下、ジメチルホルムアミド 0.2ml 及び塩化チオニル 19.6ml を滴下した。60℃にて 2 時間攪拌後、溶媒を減圧留去し、残渣を減圧乾燥することによりピロロール 2 - カルボン酸塩化物の粗結晶を得た。

ii) β -アラニンメチルエステル塩酸塩 30.7 g の 100ml 塩化メチ

レン懸濁液に、氷冷下、トリエチルアミン76.6mlを徐々に滴下し、室温で1時間攪拌した。次に、氷冷下、上記工程 i) で得られたピロロール-2-カルボン酸塩化物の200ml 塩化メチレン溶液を徐々に滴下し、室温で3時間攪拌した。反応液に水200ml を添加して振盪後、塩化メチレン層を分取し、5%塩酸200ml、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液250ml で洗浄した。有機層を乾燥、濾過後、減圧濃縮して粗結晶を得、塩化メチレン/メタノールから再結晶して標題化合物(1) 22g (収率62%)を得た。

参考例2: 3-(2-ブロモピロロー5-イルカルボニルアミノ)プロピオン酸メチル及び3-(3-ブロモピロロー5-イルカルボニルアミノ)プロピオン酸メチル(2)の合成

参考例1で合成した化合物(1) 1gの18mlテトラヒドロフラン溶液に、氷冷下、N-ブロモコハク酸イミド907mgを添加した。氷冷下で2時間、更に室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)にて精製することにより標題化合物の混合物(2) 0.975g (収率70%)を得た。

参考例3: 3-(2-ブロモピロロー5-イルカルボニルアミノ)プロピオン酸及び3-(3-ブロモピロロー5-イルカルボニルアミノ)プロピオン酸(3)の合成

参考例2で合成した化合物の混合物(2) 1.6gの20mlジオキサン溶液に、氷冷下、10%水酸化カリウム水溶液25mlを滴下した。室温で3時間攪拌後、氷冷下、反応液を濃塩酸にてpH=3に調整し、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を乾燥、濾過後、減圧濃縮して粗結晶を得、イソプロピルエーテルから再結晶して標題化合物の混合物(3) 1.3g (収率86%)を得た。

参考例4: 2-ブロモ-6,7-ジヒドロピロロ[2,3-c]ア

ゼピン-4, 8 (1 H, 5 H) ジオン及び3-ブromo-6, 7-ジ
ヒドロピロロ [2, 3-c] アゼピン-4, 8 (1 H, 5 H) ジオ
ン (4) の合成

ポリリン酸15 g に五酸化リン0.1 g を添加し、120 °C で1時間攪拌した。温度を一旦100 °C まで下げ、参考例3で合成した化合物の混合物 (3) 3 g を添加した。100 °C で1時間攪拌後、反応混合物を室温まで冷却した。氷冷下、反応混合物に氷を添加し、10% 水酸化ナトリウム水溶液にて pH=5 に調整した。酢酸エチルにて抽出し、抽出液を乾燥、濾過、減圧濃縮して標題化合物の混合物 (4) 1.9 g (収率68%) を得た。

参考例5 : 2-ブromo-1-トリメチルシリルエトキシメチル-6,
7-ジヒドロピロロ [2, 3-c] アゼピン-4, 8 (1 H, 5 H)
ジオン (5) 及び3-ブromo-1-トリメチルシリルエトキシメチ
ル-6, 7-ジヒドロピロロ [2, 3-c] アゼピン-4, 8 (1
H, 5 H) ジオン (6) の合成

水素化ナトリウム (60% オイル) 0.87 g の100ml ジメチルホルムアミド懸濁液に、氷冷下、参考例4で合成した化合物の混合物 (4) 5 g を徐々に添加し、室温で1時間攪拌した。氷冷下、塩化トリメチルシリルエトキシメチル3.7ml を滴下し、室温で2時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄、乾燥、濾過後、減圧濃縮して標題化合物の混合物を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 2 : 1) にて分離精製し、標題化合物 (5) 2.7 g (収率35%) 及び標題化合物 (6) 1.8 g (収率23%) を得た。さらに、標題化合物 (5) 及び (6) の粗結晶を各々ヘキサン/エーテルより再結晶することにより (5) の精製結晶2.2 g 及び (6) の精製結晶1.4 g を得た。

参考例 6 : 2-ブロモ-1, 7-ジ(トリメチルシリルエトキシメチル)-6, 7-ジヒドロピロロ[2, 3-c]アゼピン-4, 8(1H, 5H)ジオン(7)の合成

水素化ナトリウム(60%オイル) 87.3mgの10mlジメチルホルムアミド懸濁液に、氷冷下、参考例5で合成した化合物(5) 740mgの5mlジメチルホルムアミド溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。氷冷下、塩化トリメチルシリルエトキシメチル0.39mlを滴下し、室温で2時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄、乾燥、濾過後、減圧濃縮して残渣を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:エーテル=2:1)にて精製することにより標題化合物(7) 450mg(収率45%)を得た。

参考例 7 : 1, 7-ジ(トリメチルシリルエトキシメチル)-6, 7-ジヒドロピロロ[2, 3-c]アゼピン-4, 8(1H, 5H)ジオン(8)の合成

水素化ナトリウム(60%オイル) 252mgの20mlジメチルホルムアミド懸濁液に、氷冷下、文献記載の6, 7-ジヒドロピロロ[2, 3-c]アゼピン-4, 8(1H, 5H)ジオン(アルディシン)(Prager, R.ら:Aust. J. Chem., 43, p355~365(1990))500mgを添加し、室温で1時間攪拌した。氷冷下、塩化トリメチルシリルエトキシメチル1.12mlを滴下し、室温で3時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄、乾燥、濾過後、減圧濃縮して残渣を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)にて精製することにより標題化合物(8) 623mg(収率48%)を得た。

実施例 1 : 2-ブロモ-4-エトキシカルボニルイリデン-1, 7

ージ（トリメチルシリルエトキシメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロピロロ〔２，３－ｃ〕アゼピン－８－オン（９）及び２－ブromo－４－エトキシカルボニルメチル－１，７－ジ（トリメチルシリルエトキシメチル）－６，７－ジヒドロピロロ〔２，３－ｃ〕アゼピン－８－オン（１０）の合成

水素化ナトリウム（６０％オイル）１７３ｍｇの４ｍｌエチレングリコールジメチルエーテル懸濁液に、氷冷下、ジエチルホスホノ酢酸エチル０．８６ｍｌを滴下した。室温で１時間攪拌後、参考例６で合成した化合物（７）４３５ｍｇの３ｍｌエチレングリコールジメチルエーテル溶液を滴下し、５０℃で２４時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、エーテルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄、乾燥、濾過後、減圧濃縮して標題化合物の混合物を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：エーテル＝２：１）にて分離精製することにより標題化合物（９）１０７ｍｇ（収率２２％）及び標題化合物（１０）３０４ｍｇ（収率６１％）を得た。

実施例２：４－エトキシカルボニルイリデン－１，７－ジ（トリメチルシリルエトキシメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロピロロ〔２，３－ｃ〕アゼピン－８－オン（１１）及び４－エトキシカルボニルメチル－１，７－ジ（トリメチルシリルエトキシメチル）－６，７－ジヒドロピロロ〔２，３－ｃ〕アゼピン－８－オン（１２）の合成

実施例１と同様にして、参考例７で合成した化合物（８）７００ｍｇ、水素化ナトリウム（６０％オイル）３２９ｍｇ、ジエチルホスホノ酢酸エチル１．６３ｍｌより、標題化合物（１１）２０５ｍｇ（収率２５％）及び標題化合物（１２）４７０ｍｇ（収率５８％）を得た。

実施例３：２－ブromo－４－エトキシカルボニルヒドロキシメチル－１，７－ジ（トリメチルシリルエトキシメチル）－６，７－ジヒ

ドロピロロ [2, 3-c] アゼピン-8-オン (13) の合成

実施例 1 で合成した化合物 (9) 及び (10) の混合物 394mg をテトラヒドロフラン 8 ml に溶解し、 -78°C でビス (トリメチルシリル) アミドカリウム (0.5 モル/トルエン溶液) 1.51ml を徐々に滴下した。同温度で 20 分間攪拌後、2-ベンゼンスルホニル-3-フェニルオキサジリジン (Davis, F. ら: J. Org. Chem., 53, 2087(1988)) 198mg を添加し、更に 3 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、エーテルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄、乾燥、濾過後、減圧濃縮して残渣を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: エーテル = 3 : 2) にて精製することにより標題化合物 (13) 315mg (収率 78%) を得た。

実施例 4 : 4-エトキシカルボニルヒドロキシメチル-1, 7-ジ (トリメチルシリルエトキシメチル)-6, 7-ジドロピロロ [2, 3-c] アゼピン-8-オン (14) の合成

実施例 3 と同様にして、実施例 2 で合成した化合物 (11) 及び (12) の混合物 182mg、ビス (トリメチルシリル) アミドカリウム (0.5 モル/トルエン溶液) 0.88ml、2-ベンゼンスルホニル-3-フェニルオキサジリジン 106mg より、標題化合物 (14) 135mg (収率 72%) を得た。

実施例 5 : 2-ブromo-4-エトキシカルボニル (メタンスルホニルオキシ) メチル-1, 7-ジ (トリメチルシリルエトキシメチル)-6, 7-ジドロピロロ [2, 3-c] アゼピン-8-オン (15) の合成

実施例 3 で合成した化合物 (13) 295mg とトリエチルアミン 0.21 ml の 5 ml 塩化メチレン溶液に、氷冷下、塩化メタンスルホニル 0.046 ml を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、塩化メチレンにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて

洗浄、乾燥、濾過後、減圧濃縮して残渣を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：エーテル＝2：3）にて精製することにより標題化合物（15）331mg（収率99％）を得た。

実施例6：4-エトキシカルボニル（メタンスルホニルオキシ）メチル-1，7-ジ（トリメチルシリルエトキシメチル）-6，7-ジヒドロピロロ[2，3-c]アゼピン-8-オン（16）の合成

実施例5と同様にして、実施例4で合成した化合物（14）840mg、トリエチルアミン0.69ml、塩化メタンスルホニル0.15mlより、標題化合物（16）940mg（収率97％）を得た。

実施例7：4-エトキシカルボニルブromoメチル-1，7-ジ（トリメチルシリルエトキシメチル）-6，7-ジヒドロピロロ[2，3-c]アゼピン-8-オン（17）の合成

実施例2で合成した化合物（11）99mgの2mlテトラヒドロフラン溶液に、氷冷下、N-ブromoコハク酸イミド39mgを添加し、室温で5時間攪拌した。溶媒を減圧留去して残渣を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：エーテル＝2：1）にて精製することにより標題化合物（17）69mg（収率60％）を得た。

実施例8：4-（2-アミノ-4-オキソ-2-イミダゾリン-5-イリデン）-2-ブromo-1，7-ジ（トリメチルシリルエトキシメチル）-4，5，6，7-テトラヒドロピロロ[2，3-c]アゼピン-8-オン（18）の合成

実施例5で合成した化合物（15）325mgとグアニジン143mlの5mlジメチルホルムアミド溶液を50℃で6時間攪拌した。溶媒を減圧留去して残渣を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝15：1）にて精製した。溶媒を減圧留去後、粗結晶をヘキサン／エーテルより再結晶して標題化合物（18）120mg（収率42％）を得た。

実施例 9 : 4 - (2 - アミノ - 4 - オキソ - 2 - イミダゾリン - 5 - イリデン) - 1 , 7 - ジ (トリメチルシリルエトキシメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピロロ [2 , 3 - c] アゼピン - 8 - オン (19) の合成

実施例 8 と同様にして、実施例 6 で合成した化合物 (16) 935mg 、グアニジン 281mg より粗結晶を得、エーテル / メタノールより再結晶して標題化合物 (19) 420mg (収率 50 %) を得た。

実施例 10 : 4 - (2 - アミノ - 4 - オキソ - 2 - イミダゾリン - 5 - イリデン) - 2 - ブロモ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピロロ [2 , 3 - c] アゼピン - 8 - オン (ハイメニアルディシン) 塩酸塩 (20) の合成

実施例 8 で合成した化合物 (18) 300mg の 3 ml メタノール溶液に 10 % 塩酸 3 ml を添加し、90℃で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して残渣を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール : 2 % 酢酸 = 65 : 35 : 10) にて精製した。溶媒を減圧留去後、塩酸飽和イソプロピルアルコール 1 ml で処理して粗結晶を得、メタノール / エーテルより再結晶して、標題化合物 (20) 150 mg (収率 81 %) を得た。

実施例 11 : 4 - (2 - アミノ - 4 - オキソ - 2 - イミダゾリン - 5 - イリデン) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピロロ [2 , 3 - c] アゼピン - 8 - オン (デブromoハイメニアルディシン) 塩酸塩 (21) の合成

実施例 9 で合成した化合物 (19) 105mg の 3.5ml 塩化メチレン溶液に、氷冷下、トリフルオロ酢酸 0.5ml を滴下し、室温で 20 分間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣を 50 % 酢酸 5 ml / 濃塩酸 0.05ml に溶解し、90℃で 1 時間攪拌した。更に、溶媒を減圧留去後、残渣をメタノール 5 ml / トリエチルアミン 1 ml に溶解し、100℃で 3 時間

攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣を実施例10と同様の操作で精製し、標題化合物（21）42mg（収率75%）を得た。

上記参考例で得た化合物の物理化学データを表-1に、実施例で得た化合物の物理化学データを表-2に示す。

表-1: 参考例

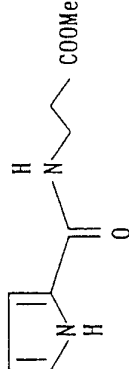
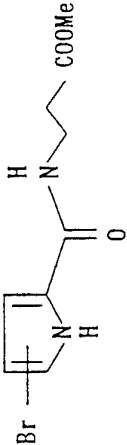
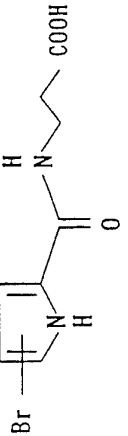
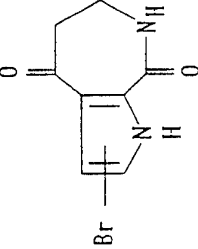
化合物番号	化学構造	性状 m. p.	IR	NMR
1		無色結晶 m. p. 129-130°C	(CHCl ₃) 3453, 1734, 1640, 1558, 1516, 1439, 1316	¹ H-NMR (CDCl ₃) 2.63(2H, t), 3.68(2H, t), 3.71(3H, s), 6.23(1H, dd), 6.5(1H, brs), 6.56(1H, m), 6.92(1H, m), 9.4(1H, brs)
2		無色結晶	(CHCl ₃) 3444, 1726, 1648, 1558, 1516, 1439, 1045, 926	¹ H-NMR (CDCl ₃) 2.62 and 2.64 (total 2H, each t), 3.66(2H, t), 3.71 and 3.72 (total 3H, each s), 6.16 and 6.54 (total 1H, each d), 6.49 and 6.9 (total 1H, d and dd), 6.48 and 6.55 (total 1H, each brs), 9.38 and 10.35 (total 1H, each brs)
3		無色結晶	(KBr) 3454, 3164, 2957, 1712, 1612, 1570, 1516, 1434, 1406, 1324, 1220, 1045	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO) 2.47(2H, t), 3.4(2H, t), 6.11 and 6.82 (total 1H, each d), 6.72 and 6.97 (total 1H, d and dd), 8.05 and 8.16 (total 1H, each t)
4		無色結晶	(KBr) 3347, 3460, 1667, 1645, 1546, 1460, 1365, 1258, 892	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO) 2.7(2H, m), 3.35(2H, m), 6.55 and 7.18 (total 1H, s and d), 8.37 and 8.44 (total 1H, both m), 12.5 and 12.9 (total 1H, both brs)

表-1 : 参考例 (続き)

化合物番号	化学構造	性状 m. p.	IR	NMR
5		無色結晶 m. p. 86-87°C	(CHCl ₃) 3418, 1658, 1526, 1464, 1251, 1086, 838	¹ H-NMR (CDCl ₃) -0.038(9H, s), 0.89(2H, t), 2.84(2H, m), 3.5-3.6(4H, m), 5.9(2H, s), 6.79(1H, s), 6.86(1H, m)
6		無色結晶 m. p. 72-73°C	(CHCl ₃) 3416, 1660, 1478, 1483, 1251, 1096, 838	¹ H-NMR (CDCl ₃) -0.01(9H, s), 0.93(2H, t), 2.86(2H, m), 3.49-3.61(4H, m), 5.69(2H, s), 6.6(1H, m), 7.15(1H, s)
7		無色油状	(CHCl ₃) 2955, 1644, 1525, 1450, 1251, 1077, 861, 838	¹ H-NMR (CDCl ₃) -0.038(9H, s), 0.04(9H, s), 0.88(2H, t), 0.94(2H, t), 2.83(2H, m), 3.55(2H, t), 3.6(2H, t), 3.76(2H, m), 5.03(2H, s), 5.86(2H, s), 6.73(1H, s)
8		無色結晶	(CHCl ₃) 3019, 2955, 1640, 1526, 1485, 1251, 1074	¹ H-NMR (CDCl ₃) -0.01(9H, s), 0.03(9H, s), 0.92(2H, t), 0.95(2H, t), 2.87(2H, m), 3.57(2H, t), 3.63(2H, t), 3.8(2H, m), 5.05(2H, s), 5.74(2H, s), 6.73(1H, d), 7.07(1H, d)

表-2 : 実施例

化合物番号	化学構造	性状	IR	NMR	Mass
9		無色油状	(CHCl ₃) 3018, 2955, 1700, 1636, 1612, 1475, 1435, 1224, 1208, 1077, 837	¹ H-NMR (CDCl ₃) -0.04 (9H, s), 0.82-0.98 (4H, m), 1.29 (3H, t), 3.37 (2H, m), 3.47-3.64 (6H, m), 4.16 (2H, q), 4.95 (2H, s), 5.76 (2H, s), 6.01 (1H, t), 6.38 (1H, s)	FABMS C ₂₄ H ₄₁ N ₂ O ₅ ⁺ Br(Si) ₂ ⁺ (Li+H) ⁺ : 579.2 C ₂₄ H ₄₁ N ₂ O ₅ ⁺ Br(Si) ₂ ⁺ (Li+H) ⁺ : 581.2
10		無色油状	(CHCl ₃) 3019, 1732, 1626, 1524, 1505, 1470, 1427, 1250, 1076, 837	¹ H-NMR (CDCl ₃) -0.045 (9H, s), 0.89 (4H, m), 1.22 (3H, t), 3.36 (2H, s), 3.73 (2H, d), 4.13 (2H, q), 4.93 (2H, s), 5.84 (2H, s), 5.99 (1H, t), 6.34 (1H, s)	HRFABMS Calcd for C ₂₄ H ₄₁ N ₂ O ₅ ⁺ Br(Si) ₂ ⁺ (Li+H) ⁺ : 579.1898 ; Found : 579.1913 Calcd for C ₂₄ H ₄₁ N ₂ O ₅ ⁺ Br(Si) ₂ ⁺ (Li+H) ⁺ : 581.1877 ; Found : 581.1894
11		無色油状	(CHCl ₃) 2954, 1699, 1635, 1608, 1474, 1251, 1179, 1073, 861	¹ H-NMR (CDCl ₃) -0.04 (9H, s), 0.83-0.99 (4H, m), 1.29 (3H, t), 3.4 (2H, m), 3.45-3.65 (6H, m), 4.17 (2H, q), 4.95 (2H, s), 5.63 (2H, s), 6.07 (1H, t), 6.34 (1H, d), 6.98 (1H, d)	HRFABMS Calcd for C ₂₄ H ₄₁ N ₂ O ₅ (Si) ₂ +H ⁺ : 495.2711 ; Found : 495.2717
12		無色油状	(CHCl ₃) 3007, 2954, 1730, 1624, 1466, 1251, 1072, 861	¹ H-NMR (CDCl ₃) -0.04 (9H, s), 0.9 (4H, m), 1.21 (3H, t), 3.4 (2H, brs), 3.52 (4H, m), 3.73 (2H, d), 4.13 (2H, q), 4.94 (2H, s), 5.71 (2H, s), 5.95 (1H, t), 6.26 (1H, d), 7.03 (1H, d)	HRFABMS Calcd for C ₂₄ H ₄₁ N ₂ O ₅ (Si) ₂ +H ⁺ : 495.2711 ; Found : 495.2734

表-2 : 実施例 (続き)

化合物番号	化学構造	性状	IR	NMR	Mass
13		無色油状	(CHCl ₃) 3526, 2954, 1731, 1628, 1469, 1445, 1250, 1079, 860	¹ H-NMR (CDCl ₃) -0.05(9H, s), -0.001(9H, s), 0.83-0.95(4H, m), 1.13(3H, t), 3.29(1H, d), 3.52(4H, m), 3.72(1H, dd), 3.78(1H, dd), 4.17(2H, q), 4.89(1H, d), 4.9(1H, d), 4.96(1H, d), 5.83(2H, s), 6.17(1H, t), 6.47(1H, s)	HRFABMS Calcd for C ₂₄ H ₄₁ O ₆ N ₂ Br(Si) ₂ ⁺ (Li+H) ⁺ : 595.1846; Found: 595.1870 Calcd for C ₂₄ H ₄₁ O ₆ N ₂ Br(Si) ₂ ⁺ (Li+H) ⁺ : 597.1826; Found: 597.1854
14		無色油状	(CHCl ₃) 3502, 3014, 1728, 1625, 1467, 1251, 1074, 837	¹ H-NMR (CDCl ₃) -0.05(9H, s), -0.01(9H, s), 0.88(2H, t), 0.92(2H, t), 1.1(3H, t), 3.28(1H, d), 3.5(2H, t), 3.53(2H, t), 3.72(1H, dd), 3.78(1H, dd), 4.62(2H, m), 4.89(1H, d), 4.94(1H, d), 4.97(1H, d), 5.7(2H, s), 6.14(1H, t), 6.39(1H, d), 7.02(1H, d)	HRFABMS Calcd for C ₂₄ H ₄₂ N ₂ O ₆ (Si) ₂ +H ⁺ : 511.2660; Found: 511.2646
15		淡黄色 油状	(CHCl ₃) 2955, 1755, 1632, 1470, 1446, 1368, 1250, 1176, 1081, 967	¹ H-NMR (CDCl ₃) -0.04(9H, s), -0.006(9H, s), 0.83-0.9(4H, m), 1.15(3H, t), 3.15(3H, s), 3.47-3.59(4H, m), 3.77(2H, d), 4.18(2H, q), 4.87(1H, d), 4.99(1H, d), 5.72(1H, s), 5.76(1H, d), 5.95(1H, d), 6.3(1H, t), 6.49(1H, s)	—
16		淡黄色 油状	(CHCl ₃) 3018, 2955, 1755, 1627, 1368, 1250, 1176, 1076, 860	¹ H-NMR (CDCl ₃) -0.037(9H, s), -0.006(9H, s), 0.91(2H, t), 0.95(2H, t), 1.14(3H, t), 3.13(3H, s), 3.45-3.59(4H, m), 3.77(1H, d), 4.18(2H, m), 5.63(1H, d), 5.76(1H, d), 5.78(1H, s), 6.26(1H, t), 6.42(1H, d), 7.05(1H, d)	—

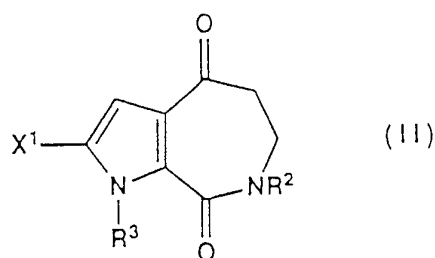
表-2 : 実施例 (続き)

化合物番号	化学構造	性状 m. p.	IR	NMR	Mass
17		無色油状	—	¹ H-NMR (CDCl ₃) -0.035 (9H, s), -0.006 (9H, s), 0.82-0.9 (4H, m), 1.22 (3H, t), 3.45-3.6 (4H, m), 3.62 (2H, d), 4.18 (2H, q), 4.85 (1H, d), 4.96 (1H, d), 5.25 (1H, s), 5.7 (1H, d), 5.73 (1H, d), 6.4 (1H, t), 6.48 (1H, s)	—
18		無色結晶 m. p. 115-117°C	(CHCl ₃) 3444, 3350, 2954, 1690, 1628, 1475, 1439, 1250, 1075, 837	¹ H-NMR (CD ₃ OD) -0.06 (9H, s), -0.03 (9H, s), 0.86 (2H, t), 0.9 (2H, t), 3.37 (2H, t), 3.5 (2H, t), 3.54 (2H, t), 3.66 (2H, t), 4.95 (2H, s), 5.72 (2H, s), 6.57 (1H, s)	HRFABMS Calcd for C ₂₃ H ₃₂ N ₅ O ₄ ⁷⁹ Br(Si) ₂ ⁺ (Li+H) ⁺ : 590.1806; Found: 590.1830 Calcd for C ₂₃ H ₃₂ N ₅ O ₄ ⁸¹ Br(Si) ₂ ⁺ (Li+H) ⁺ : 592.1786; Found: 592.1826
19		無色結晶 m. p. 125-127°C	(CHCl ₃) 3627, 3436, 3339, 3024, 2954, 1688, 1628, 1476, 1284, 1075, 837	¹ H-NMR (CD ₃ OD) -0.06 (9H, s), -0.03 (9H, s), 0.86 (2H, t), 0.91 (2H, t), 3.39 (2H, t), 3.49 (2H, t), 3.51 (2H, t), 3.61 (2H, t), 4.98 (2H, s), 5.62 (2H, s), 6.43 (1H, d), 7.25 (1H, d)	HRFABMS Calcd for C ₂₃ H ₃₂ N ₅ O ₄ (Si) ₂ H ⁺ : 506.2619; Found: 506.2643
20		黄色結晶 m. p. 240-242°C (分解)	(KBr) 3400 (br), 3255 (br), 1747, 1708, 1628, 1542, 1483, 1366, 1275, 1175, 1122, 1054	¹ H-NMR (CD ₃ OD) 3.5 (4H, brs), 6.67 (1H, s) ¹³ C-NMR (CD ₃ OD) 32.6, 39.2, 105.7, 111, 120.9, 122.4, 127.6, 130, 154.6, 162.5, 163.7	FABMS C ₁₁ N ₁₀ N ₆ O ₂ ⁷⁹ Br+H ⁺ : 324 C ₁₁ N ₁₀ N ₆ O ₂ ⁸¹ Br+H ⁺ : 326
21		黄色結晶 m. p. 235-238°C (分解)	(KBr) 3420 (br), 3248 (br), 1748, 1712, 1640, 1538, 1476, 1429, 1359, 1264, 1117, 788	¹ H-NMR (CD ₃ OD) 3.37-3.47 (4H, m), 6.59 (1H, d), 7.15 (1H, d) ¹³ C-NMR (CD ₃ OD) 34.1, 41.4, 111.2, 122.3, 123.2, 124.8, 128, 133.4, 156.7, 165, 166.5	HRFABMS Calcd for C ₁₁ H ₁₁ N ₅ O ₂ H ⁺ : 246.0991; Found: 246.0992

本発明によれば、ハイメニアルディシン及びその誘導体を化学的全合成によって、経済的、効率的に量産することができる。また、該化合物を製造するために有用な中間体を提供することができる。

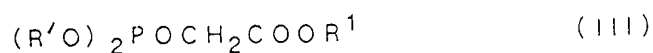
請 求 の 範 囲

1. 式 (II) :



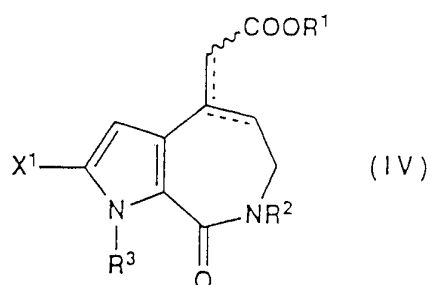
(式中、 R^2 はトリメチルシリルエトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、*p*-メトキシベンジルオキシメチル基、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、*tert*-ブトキシメチル基、*p*-アニシルオキシメチル基、グアヤコールメチル基、*tert*-ブチルジメチルシリロキシメチル基、ジメチルテキシルシリロキシメチル基または*tert*-ブチルジフェニルシリロキシメチル基を示し、 R^3 はトリメチルシリルエトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、*p*-メトキシベンジルオキシメチル基、*tert*-ブチルジメチルシリロキシメチル基、ジメチルテキシルシリロキシメチル基または*tert*-ブチルジフェニルシリロキシメチル基を示し、 X^1 はハロゲン原子または水素原子を示す)

で表される化合物に、式 (III) :



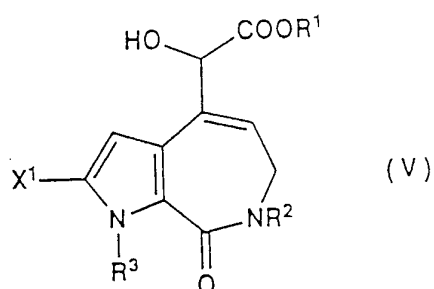
(式中、 R' は置換されていてもよい炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を示し、 R^1 は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を示す)

で表されるジアルキルホスホノ酢酸エステルを作用させて、式 (IV):

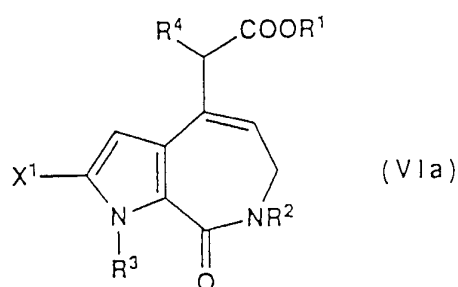


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び X^1 は前記定義の通りであり、点線はいずれか一方が存在して単結合を示す)

で表される化合物とし、式 (IV) で表される化合物に酸化剤を作用させて、式 (V) :

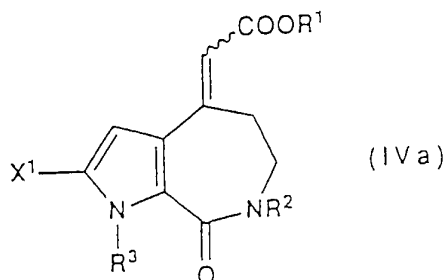


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び X^1 は前記定義の通りである)
 で表される化合物とし、式 (V) で表される化合物にハロゲン化アルキルスルホニル、ハロゲン化アリールスルホニル、アルキルスルホン酸無水物またはアリールスルホン酸無水物を作用させて式 (VIa) :

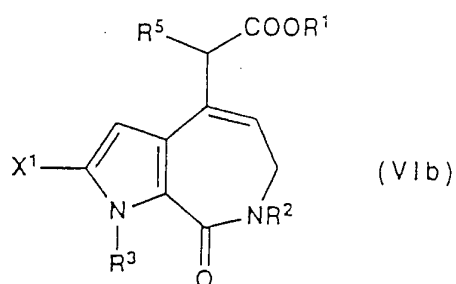


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び X^1 は前記定義の通りであり、 R^4 はアルキルスルホニルオキシ基またはアリールスルホニルオキシ基を示す)

で表される化合物とするかまたは式 (IVa) :

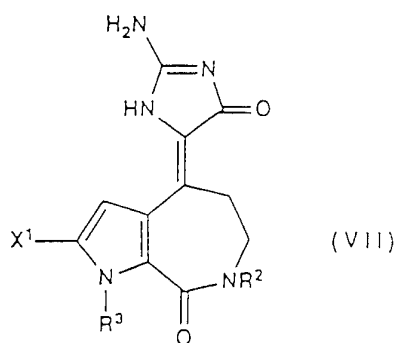


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び X^1 は前記定義の通りである)
で表される化合物にハロゲン化剤を作用させて式 (VIb) :

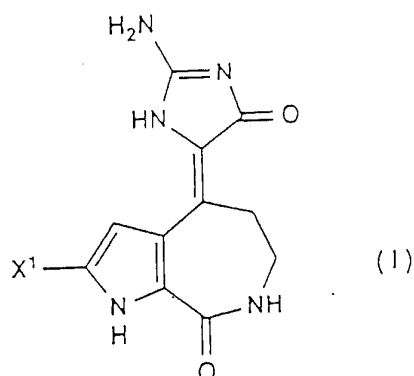


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び X^1 は前記定義の通りであり、 R^5 はハロゲン原子を示す)

で表される化合物とし、式 (VI) で表される化合物にグアニジンを反応させて、式 (VII) :

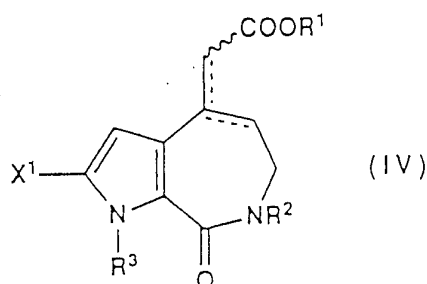


(式中、 R^2 、 R^3 及び X^1 は前記定義の通りである)
 で表される化合物とし、式 (VII) で表される化合物を脱保護すること
 を特徴とする式 (I) :



(式中、 X^1 は前記定義の通りである)
 で表されるハイメニアルディシン又はその誘導体の製造法。

2. 式 (IV) :

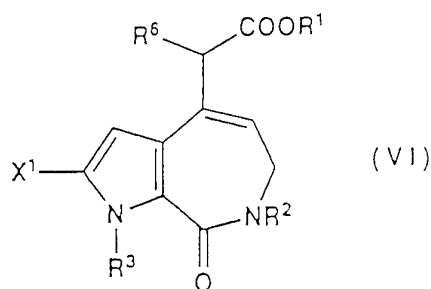


(式中、 R^1 は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を示し、 R^2 はトリメチルシリルエトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、*p*-メトキシベンジルオキシメチル基、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、*tert*-ブトキシメチル基、*p*-アニシルオキシメチル基、グアヤコールメチル基、*tert*-ブチルジメチルシリロキシメチル基、ジメチルテキシルシリロキシメチル基または *tert*-ブチルジフェニルシリロキシメチル基を示し、 R^3 はトリメチルシリルエトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、*p*-メトキシベンジルオキシメチル基、*tert*-ブチルジメチルシリロキシメチル基、ジメチルテキ

シルシリロキシメチル基またはtert-ブチルジフェニルシリロキシメチル基を示し、 X^1 はハロゲン原子または水素原子を示し、点線はいずれか一方が存在して単結合を示す)

で表される化合物。

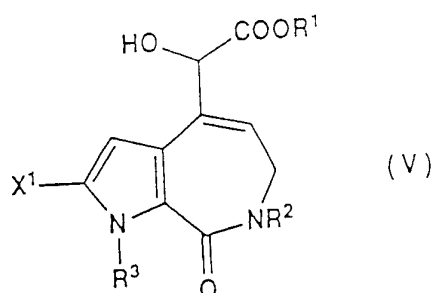
3. 式 (VI) :



(式中、 R^1 は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を示し、 R^2 はトリメチルシリルエトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、p-メトキシベンジルオキシメチル基、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、tert-ブトキシメチル基、p-アニシルオキシメチル基、グアヤコールメチル基、tert-ブチルジメチルシリロキシメチル基、ジメチルテキシルシリロキシメチル基またはtert-ブチルジフェニルシリロキシメチル基を示し、 R^3 はトリメチルシリルエトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、p-メトキシベンジルオキシメチル基、tert-ブチルジメチルシリロキシメチル基、ジメチルテキシルシリロキシメチル基またはtert-ブチルジフェニルシリロキシメチル基を示し、 R^6 はアルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基またはハロゲン原子を示し、 X^1 はハロゲン原子または水素原子を示す)

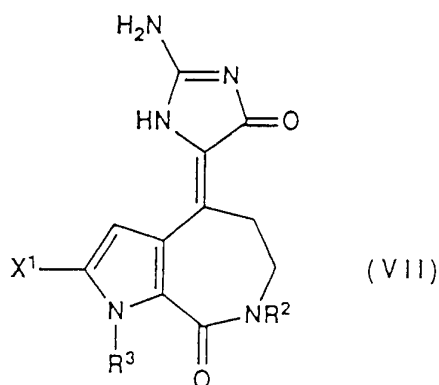
で表される化合物。

4. 式 (V) :



(式中、 R^1 は炭素数 1～4 のアルキル基を示し、 R^2 はトリメチルシリルエトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、*p*-メトキシベンジルオキシメチル基、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、*tert*-ブトキシメチル基、*p*-アニシルオキシメチル基、グアヤコールメチル基、*tert*-ブチルジメチルシリロキシメチル基、ジメチルテキシルシリロキシメチル基または*tert*-ブチルジフェニルシリロキシメチル基を示し、 R^3 はトリメチルシリルエトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、*p*-メトキシベンジルオキシメチル基、*tert*-ブチルジメチルシリロキシメチル基、ジメチルテキシルシリロキシメチル基または*tert*-ブチルジフェニルシリロキシメチル基を示し、 X^1 はハロゲン原子または水素原子を示す) で表される化合物。

5. 式 (VII) :



(式中、 R^2 はトリメチルシリルエトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、*p*-メトキシベンジルオキシメチル基、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、*tert*-ブトキシメチル基、*p*-

アニシロキシメチル基、グアヤコールメチル基、tert-ブチルジメチルシリロキシメチル基、ジメチルテキシルシリロキシメチル基またはtert-ブチルジフェニルシリロキシメチル基を示し、 R^3 はトリメチルシリルエトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、p-メトキシベンジルオキシメチル基、tert-ブチルジメチルシリロキシメチル基、ジメチルテキシルシリロキシメチル基またはtert-ブチルジフェニルシリロキシメチル基を示し、 X^1 はハロゲン原子または水素原子を示す) で表される化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/00941

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁶ C07D487/04//A61K31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D487/04, A61K31/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP, 62-161786, A (Mitsubishi Kasei Corp.), July 17, 1987 (17. 07. 87) (Family: none)	5 1 - 4
Y A	JP, 2-500738, T (Haber Branch Oceanographic Institution, Inc.), March 15, 1990 (15. 03. 90) & WO, 8707274, A & EP, 268652, A & US, 4729996, A	5 1 - 4

☐

Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

June 28, 1995 (28. 06. 95)

Date of mailing of the international search report

July 18, 1995 (18. 07. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁶ C07D487/04//A61K31/55

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁶ C07D487/04, A61K31/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	JP, 62-161786, A (三菱化成工業株式会社), 17. 7月. 1987 (17. 07. 87) (ファミリーなし)	5 1-4
Y A	JP, 2-500738, T (ハーバー ブランチ オーシャ グラフィック インスタレーション インコーポレイテッド), 15. 3月. 1990 (15. 03. 90) &WO, 8707274, A&EP, 268652, A &US, 4729996, A	5 1-4

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 06. 95

国際調査報告の発送日

18.07.95

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐野 整 博

4 C 7 0 1 9

電話番号 03-3581-1101 内線

3452