

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-536467

(P2005-536467A)

(43) 公表日 平成17年12月2日(2005.12.2)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/198	A 6 1 K 31/198	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/41	A 6 1 K 31/41	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/4439	A 6 1 K 31/4439	4 C 2 O 6
A 6 1 K 31/55	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 P 7/02	A 6 1 P 7/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 161 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-505156 (P2004-505156)	(71) 出願人	502427323
(86) (22) 出願日	平成15年5月16日 (2003.5.16)		ファルマシア・コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成17年1月11日 (2005.1.11)		アメリカ合衆国ミズーリ州63017-1
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/015369		732, チェスターフィールド, チェス
(87) 国際公開番号	W02003/097163		ターフィールド・パークウェイ・ウエスト
(87) 国際公開日	平成15年11月27日 (2003.11.27)		700
(31) 優先権主張番号	60/381,054	(74) 代理人	100091731
(32) 優先日	平成14年5月16日 (2002.5.16)		弁理士 高木 千嘉
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100127926
			弁理士 結田 純次
		(74) 代理人	100105290
			弁理士 三輪 昭次
		(72) 発明者	パメラ・ティー・マニング
			アメリカ合衆国ミズーリ州63055, ラ
			バディー, ハイウェイT3535
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 選択的 i N O S 阻害剤を用いる呼吸器の疾患および状態の治療方法

(57) 【要約】

呼吸器の疾患または状態を予防または治療する治療方法が記載されており、その方法は、呼吸器の疾患または状態の予防または治療を必要とする患者に患者に呼吸器の疾患または状態に有効な量の誘導型一酸化窒素シンターゼの選択的阻害剤を投与することからなる。

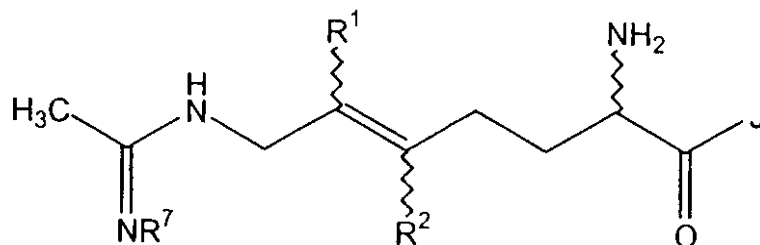
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

呼吸器の疾患または状態の治療、予防または抑制を必要とする患者において呼吸器の疾患または状態を治療、予防または抑制する方法であって、呼吸器の疾患または状態に有効な量の誘導型一酸化窒素シンターゼの選択的阻害剤またはその医薬上許容しうる塩またはそのプロドラッグを患者に投与することからなり、その際、誘導型一酸化窒素シンターゼ阻害剤が、

式 I

【化 1】



I

(式中、 R^1 は、H、ハロおよび1個以上のハロによって場合により置換されてもよいアルキルからなる群より選ばれ；

R^2 は、H、ハロおよび1個以上のハロによって場合により置換されてもよいアルキルからなる群より選ばれるが；

但し、 R^1 または R^2 の少なくとも一つはハロを含み；

R^7 は、Hおよびヒドロキシからなる群より選ばれ；

Jは、ヒドロキシ、アルコキシおよび NR^3R^4 からなる群より選ばれ、その際；

R^3 は、H、低級アルキル、低級アルキレニルおよび低級アルキニルからなる群より選ばれ；

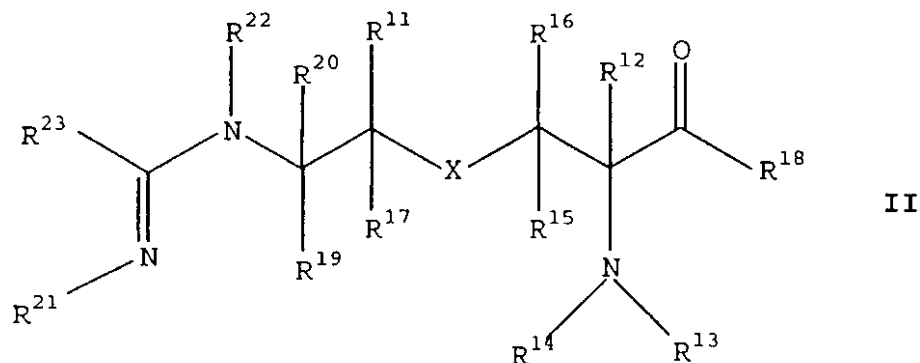
R^4 は、Hおよび複素環式環からなる群より選ばれ、ここで該環の少なくとも一つの構成メンバーは、炭素であり、そして1～約4個のヘテロ原子は、酸素、窒素および硫黄から独立して選ばれ、そして該複素環式環はヘテロアリールアミノ、N-アリール-N-アルキルアミノ、N-ヘテロアリールアミノ-N-アルキルアミノ、ハロアルキルチオ、アルカノイルオキシ、アルコキシ、ヘテロアラルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルケニルオキシ、ヒドロキシ、アミノ、チオ、ニトロ、低級アルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルアミノスルホニル、アミドスルホニル、モノアルキルアミドスルホニル、ジアルキルアミドスルホニル、モノアリールアミドスルホニル、アリールスルホンアミド、ジアアリールアミドスルホニル、モノアルキルモノアリールアミドスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、ヘテロアロイル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイル、ハロアルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレンジオキシ、ハロアルキレンジオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、低級シクロアルキルアルキル、低級シクロアルケニルアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシハロアルキル、ヒドロキシアラルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシヘテロアラルキル、ハロアルコキシアルキル、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、アリールオキシアルキル、飽和ヘテロシクリル、部分飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルケニル、シアノアルキル、ジシアノアルキル、カルボキシアミドアルキル、ジカルボキシアミドアルキル、シアノカルボアルコキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、ジカルボアルコキシアルキル

、シアノシクロアルキル、ジシアノシクロアルキル、カルボキシアミドシクロアルキル、ジカルボキシアミドシクロアルキル、カルボアルコキシシアノシクロアルキル、カルボアルコキシシクロアルキル、ジカルボアルコキシシクロアルキル、ホルミルアルキル、アシルアルキル、ジアルコキシホスホノアルキル、ジアラルコキシホスホノアルキル、ホスホノアルキル、ジアルコキシホスホノアルコキシ、ジアラルコキシホスホノアルコキシ、ホスホノアルコキシ、ジアルコキシホスホノアルキルアミノ、ジアラルコキシホスホノアルキルアミノ、ホスホノアルキルアミノ、ジアルコキシホスホノアルキル、ジアラルコキシホスホノアルキル、グアニジノ、アミジノ、およびアシルアミノで場合により置換されてもよい)を有する化合物；

式 II

10

【化 2】



20

[式中、Xは、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ および $-S(O)_2-$ からなる群より選ばれ、 R^{12} は、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_5 アルコキシ- C_1 アルキル、および C_1-C_5 アルキルチオ- C_1 アルキルからなる群より選ばれ、その際、これらの基は、それぞれ $-OH$ 、アルコキシおよびハロゲンからなる群より選ばれる1個以上の置換基によって場合により置換されており、 R^{18} は、 $-OR^{24}$ および $-N(R^{25})(R^{26})$ からなる群より選ばれ、そして R^{13} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)-R^{27}$ 、 $-C(O)-O-R^{28}$ および $-C(O)-S-R^{29}$ からなる群より選ばれるか；または R^{18} は $-N(R^{30})-$ であり、そして R^{13} は $-C(O)-$ であり、ここで R^{18} および R^{13} は、それらが結合している原子と一緒に環を形成するか；または R^{18} は $-O-$ であり、そして R^{13} は $-C(R^{31})(R^{32})-$ であり、ここで R^{18} および R^{13} は、それらが結合している原子と一緒に環を形成し、その際、 R^{13} が、 $-C(R^{31})(R^{32})-$ である場合、 R^{14} は $-C(O)-O-R^{33}$ であり、さもなければ R^{14} は $-H$ であり、 R^{11} 、 R^{15} 、 R^{16} 、および R^{17} は、独立して $-H$ 、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニルおよび C_1-C_5 アルコキシ- C_1 アルキルからなる群より選ばれ、 R^{19} および R^{20} は、独立して $-H$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニルおよび C_1-C_5 アルコキシ- C_1 アルキルからなる群より選ばれ、 R^{21} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)-O-R^{34}$ および $-C(O)-S-R^{35}$ からなる群より選ばれ、そして R^{22} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)-O-R^{36}$ および $-C(O)-S-R^{37}$ からなる群より選ばれるか；または R^{21} は $-O-$ であり、そして R^{22} は $-C(O)-$ であり、ここで R^{21} および R^{22} は、それらが結合している原子と一緒に環を形成するか；または R^{21} は $-C(O)-$ であり、そして R^{22} は $-O-$ であり、ここで R^{21} および R^{22} は、それらが結合している原子と一緒に環を形成し、 R^{23} は、 C_1 アルキルであり、 R^{24} は、 $-H$ および C_1-C_6 アルキルからなる群より選ばれ、その際、 R^{24} が C_1-C_6 アルキルである場合、 R^{24} は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選ばれる1個以上の基によって場合により置換されており、 R^{25} は、 $-H$ 、アルキルおよびアルコキシからなる群より選ばれ、そして R^{26} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、アルキル、アルコキシ、 $-C(O)-R^{38}$ 、 $-C(O)-O-R^{39}$ および $-C(O)-S-R^{40}$ からなる群より選ばれ；その際、 R^{25} および R^{26} が独立してアルキルまたはアルコキシである場合、 R^{25} および R^{26} は、独立してシ

30

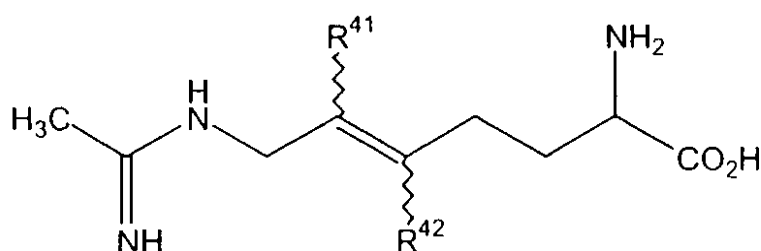
40

50

クロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選ばれる 1 個以上の基で場合により置換されているか；または R^{25} は $-H$ であり；そして R^{26} はシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選ばれ、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} および R^{40} は、独立して $-H$ およびアルキルからなる群より選ばれ、その際、アルキルは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換されており、ここで R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} および R^{40} のいずれかが独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選ばれる基である場合、その基は、 $-OH$ 、アルコキシおよびハロゲンからなる群より選ばれる 1 個以上の置換基によって場合により置換されている」に相当する構造を有する化合物；

式 III

【化 3】

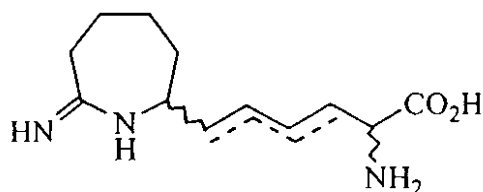


III

(式中、 R^{41} は、 H またはメチルであり；そして R^{42} は H またはメチルである) によって表される化合物；

式 IV

【化 4】

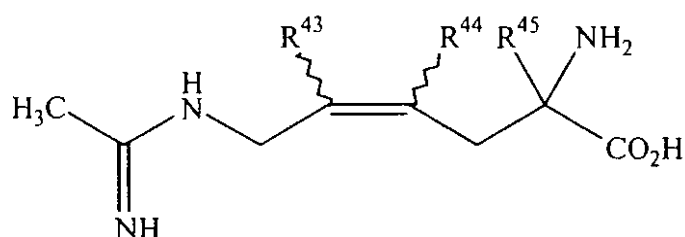


IV

の化合物；

式 V

【化 5】



V

(式中、 R^{43} は、水素、ハロ、 C_1-C_5 アルキル、およびアルコキシまたは 1 個以上のハロによって置換された C_1-C_5 アルキルからなる群より選ばれ；

R^{44} は、水素、ハロ、 C_1-C_5 アルキル、およびアルコキシまたは 1 個以上のハロによって置換された C_1-C_5 アルキルからなる群より選ばれ；

10

20

30

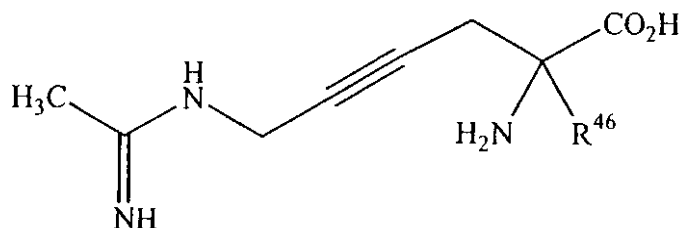
40

50

R^{45} は、 C_1-C_5 アルキル、またはアルコキシもしくは1個以上のハロによって置換された C_1-C_5 アルキルである)の化合物；

式VI

【化6】



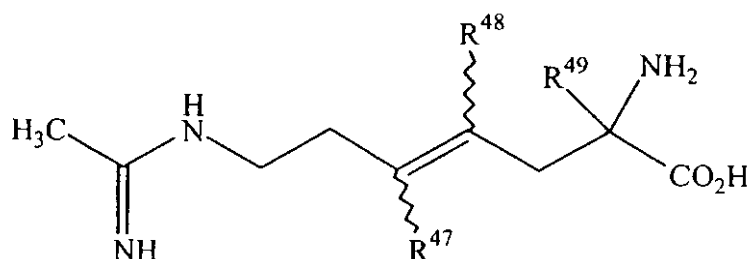
10

VI

(式中、 R^{46} は、 C_1-C_5 アルキルであり、該 C_1-C_5 アルキルはハロまたはアルコキシによって場合により置換されており、該アルコキシは1個以上のハロによって場合により置換されている)の化合物；

式VII

【化7】



20

VII

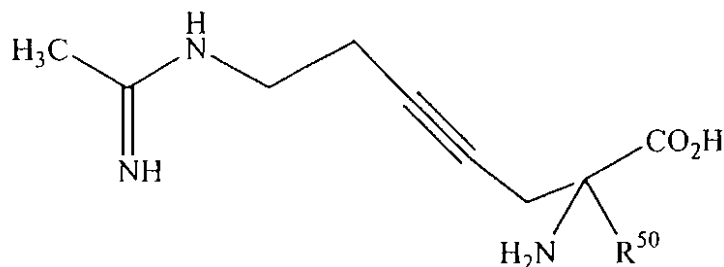
(式中、 R^{47} は、水素、ハロ、 C_1-C_5 アルキル、およびアルコキシまたは1個以上のハロによって置換された C_1-C_5 アルキルからなる群より選ばれ；

R^{48} は、水素、ハロ、 C_1-C_5 アルキル、およびアルコキシまたは1個以上のハロによって置換された C_1-C_5 アルキルからなる群より選ばれ；

R^{49} は、 C_1-C_5 アルキル、またはアルコキシもしくは1個以上のハロによって置換された C_1-C_5 アルキルである)の化合物；

式VIII

【化8】



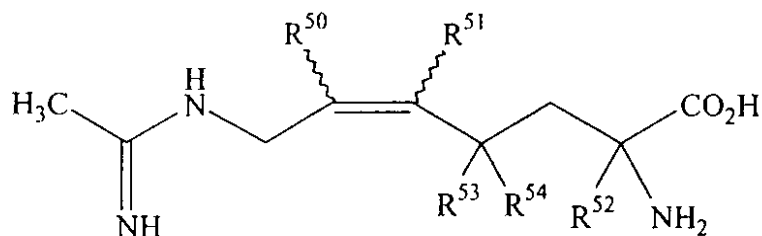
40

VIII

(式中、 R^{50} は、 C_1-C_5 アルキルであり、該 C_1-C_5 アルキルはハロまたはアルコキシによって場合により置換されており、該アルコキシは1個以上のハロによって場合により置換されている)の化合物；

式IX

【化 9】



IX

(式中、 R^{50} は、水素、ハロおよび C_1-C_5 アルキルからなる群から選ばれ、該 C_1-C_5 アルキルはハロまたはアルコキシによって場合により置換されており、該アルコキシは1個以上のハロによって場合により置換されており；

R^{51} は、水素、ハロおよび C_1-C_5 アルキルからなる群より選ばれ、該 C_1-C_5 アルキルはハロまたはアルコキシによって場合により置換されており、該アルコキシは1個以上のハロによって場合により置換されており；

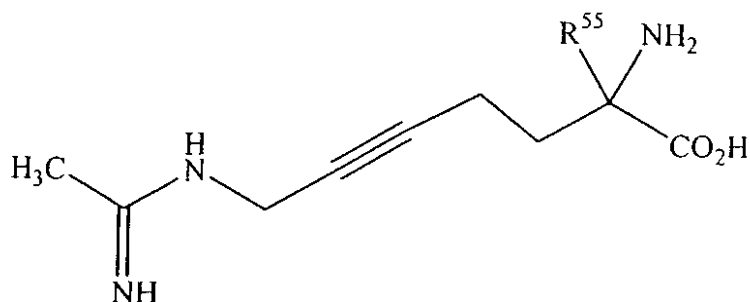
R^{52} は、 C_1-C_5 アルキルであり、該 C_1-C_5 アルキルはハロまたはアルコキシによって場合により置換されており、該アルコキシは1個以上のハロによって場合により置換されており；

R^{53} は、水素、ハロおよび C_1-C_5 アルキルからなる群より選ばれ、該 C_1-C_5 アルキルはハロまたはアルコキシによって場合により置換されており、該アルコキシは1個以上のハロによって場合により置換されており；そして

R^{54} は、ハロおよび C_1-C_5 アルキルからなる群より選ばれ、該 C_1-C_5 アルキルはハロまたはアルコキシによって場合により置換されており、該アルコキシは1個以上のハロによって場合により置換されている)の化合物；

式X

【化 10】

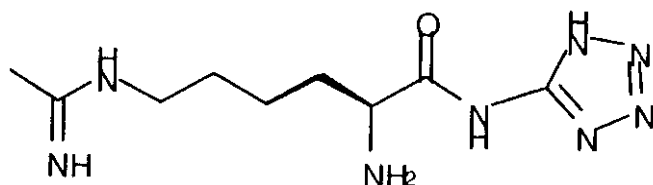


X

(式中、 R^{55} は、 C_1-C_5 アルキルであり、該 C_1-C_5 アルキルはハロまたはアルコキシによって場合により置換されており、該アルコキシは1個以上のハロによって場合により置換されている)の化合物；

式XI

【化 11】



XI

を有する化合物；

2S-アミノ-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-N-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサンアミド、水和物、二塩酸塩；

10

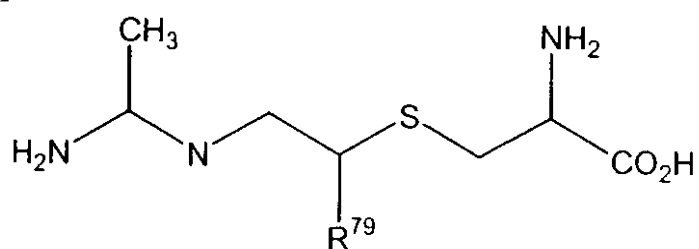
20

30

40

50

式 XII
【化 1 2】



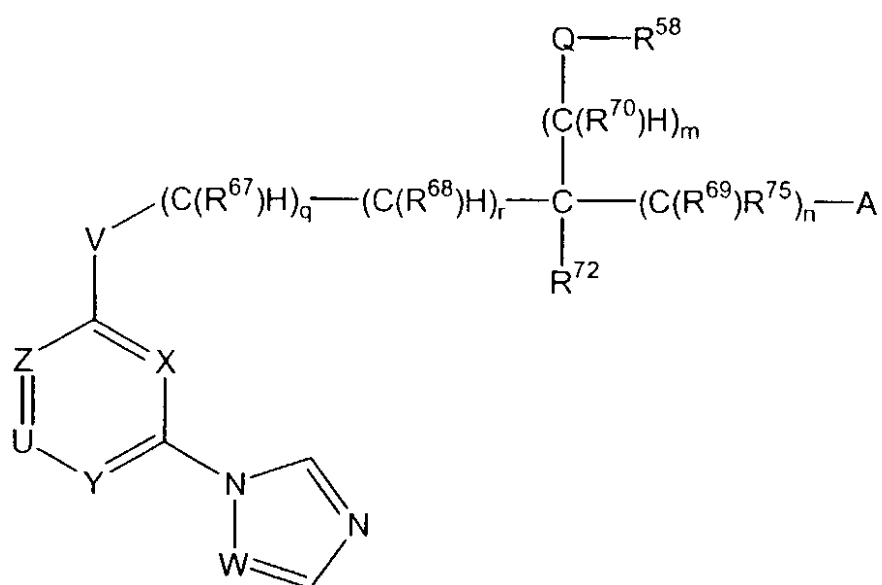
XII

10

(式中、 R^{79} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキルおよび C_{1-4} ハロアルキルより選ばれる)の化合物；

式 XIII、式 XIV または 式 XV：

【化 1 3】

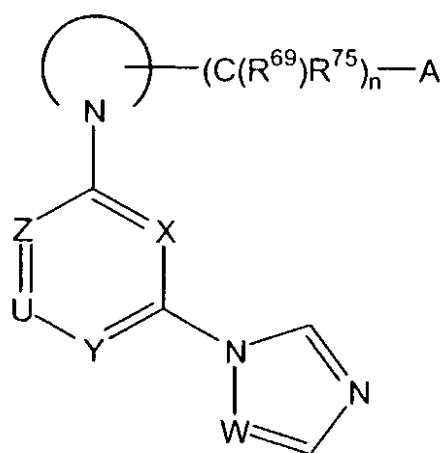


20

式 XIII

30

【化 1 4】

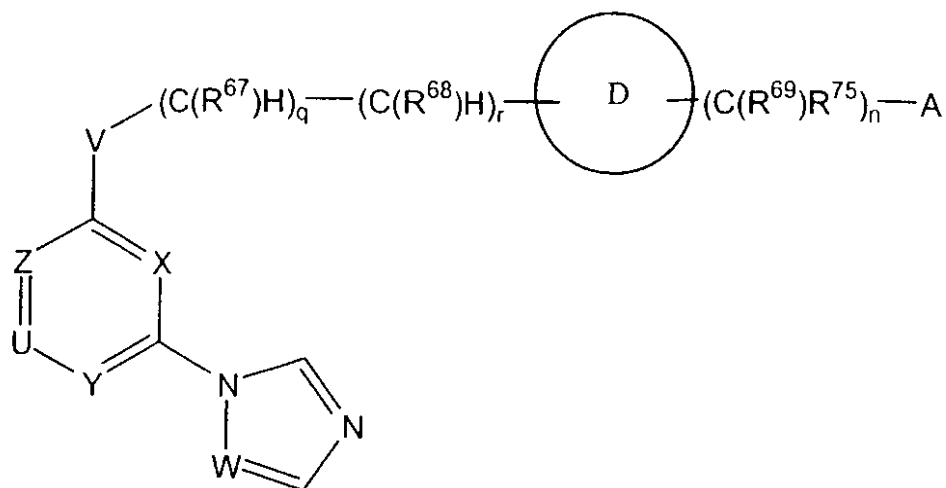


40

式 XIV

または

【化 1 5】



10

式 XV

{式中、Aは、 $-R^{56}$ 、 $-OR^{56}$ 、 $C(O)N(R^{56})R^{57}$ 、 $P(O)[N(R^{56})R^{57}]_2$ 、 $-N(R^{56})C(O)R^{57}$ 、 $-N(R^{76})C(O)OR^{56}$ 、 $-N(R^{56})R^{76}$ 、 $-N(R^{71})C(O)N(R^{56})R^{71}$ 、 $-S(O)_tR^{56}$ 、 $-SO_2NHC(O)R^{56}$ 、 $-NH SO_2R^{77}$ 、 $-SO_2NH(R^{56})H$ 、 $-C(O)NH SO_2R^{77}$ および $-CH=NO R^{56}$ であり；

20

X、YおよびZは、それぞれ独立してNまたは $C(R^{19})$ であり；

Uは、それぞれNまたは $C(R^{60})$ であるが、但し、XがNであり、ZおよびYが CR^{74} である場合のみ、UはNであり；

Vは、 $N(R^{59})$ 、S、Oまたは $C(R^{59})H$ であり；

Wは、それぞれNまたはCHであり；

Qは、直接結合、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=N-R^{56})-$ 、 $S(O)_t$ および $-N(R^{61})-$ からなる群より選ばれ；

mは、0または1～4の整数であり；

nは、0または1～3の整数であり；

qは、0または1であり；

30

rは、0または1であるが、但し、QおよびVがヘテロ原子である場合、m、qおよび

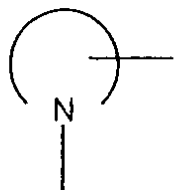
rは、全て0であることはできず；

Aが $-OR^{56}$ 、 $N(R^{56})C(O)R^{57}$ 、 $-N(R^{71})C(O)OR^{57}$ 、 $-N(R^{56})R^{76}$ 、 $-N(R^{71})C(O)N(R^{56})R^{71}$ 、 $-S(O)_tR^{56}$ （ここで、tは0である）または $-NH SO_2R^{77}$ である場合、n、qおよびrは、すべて0であることはできない；そしてQがヘテロ原子であり、Aが $-OR^{56}$ 、 $N(R^{56})C(O)R^{57}$ 、 $-N(R^{71})C(O)OR^{57}$ 、 $-N(R^{56})R^{76}$ 、 $N(R^{71})C(O)N(R^{56})R^{71}$ 、 $-S(O)_tR^{56}$ （tが0である場合）または $-NH SO_2R^{77}$ である場合、mおよびnは、両方0であることはできない；

tは、0、1または2であり；

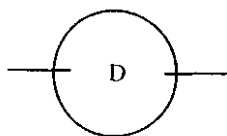
【化 1 6】

40



は、場合により置換されたN-ヘテロシクリルであり；

【化 1 7】



は、場合により置換されたカルボシクリルまたは場合により置換されたN-ヘテロシクリルであり；

R^{56} および R^{57} は、それぞれ独立して水素、場合により置換された C_1-C_{20} アルキル、場合により置換されたシクロアルキル、 $-[C_0-C_8\text{アルキル}]-R^{64}$ 、 $-[C_2-C_8\text{アルケニル}]-R^{64}$ 、 $-[C_2-C_8\text{アルキニル}]-R^{64}$ 、 $-[C_2-C_8\text{アルキル}]-R^{65}$ （ヒドロキシによって場合により置換されている）、 $-[C_1-C_8]-R^{66}$ （ヒドロキシによって場合により置換されている）、場合により置換されたヘテロシクリルからなる群より選ばれるか；

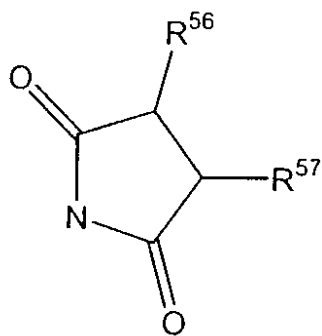
または R^{56} および R^{57} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって場合により置換されたN-ヘテロシクリルであり；

R^{58} は、水素、アルキル、シクロアルキル、場合により置換されたアリール、ハロアルキル、 $-[C_1-C_8\text{アルキル}]-C(O)N(R^{56})R^{57}$ 、 $-[C_1-C_8\text{アルキル}]-N(R^{56})R^{57}$ 、 $-[C_1-C_8\text{アルキル}]-R^{63}$ 、 $-[C_2-C_8\text{アルキル}]-R^{65}$ 、 $-[C_1-C_8\text{アルキル}]-R^{66}$ 、およびヘテロシクリル（ハロ、アルキル、アルコキシおよびイミダゾリルからなる群より選ばれる1個以上の置換基によって場合により置換されている）からなる群より選ばれるか；

またはQが $-N(R^{58})-$ 、または R^{58} への直接結合である場合、 R^{58} は、さらにアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニルおよび $-C(=NR^{73})-NH_2$ であってもよく；

または $-Q-R^{58}$ と一緒にあって、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)N(R^{56})R^{57}$ または

【化 1 8】



を表し；

R^{59} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルおよびシクロアルキルからなる群より選ばれるが；

但し、Aが $-R^{56}$ または $-OR^{56}$ である場合、 R^{59} は水素であることはできず、VがC Hである場合、 R^{59} はさらにヒドロキシであってもよく；

R^{60} は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、ハロアルキル、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたアリール、 $-OR^{71}$ 、 $-S(O)_t-R^{71}$ 、 $N(R^{71})R^{76}$ 、 $N(R^{71})C(O)N(R^{56})R^{71}$ 、 $N(R^{71})C(O)OR^{71}$ 、 $N(R^{71})C(O)R^{71}$ 、 $-[C_0-C_8\text{アルキル}]-C(H)[C(O)R^{71}]_2$ および $-[C_0-C_8\text{アルキル}]-C(O)N(R^{56})R^{71}$ からなる群より選ばれる；

R^{61} は、水素、アルキル、シクロアルキル、 $-[C_1-C_8\text{アルキル}]-R^{63}$ 、 $-[C_2-C_8\text{アルキル}]-R^{65}$ 、 $-[C_1-C_8\text{アルキル}]-R^{66}$ 、アシル、 $-C(O)R^{63}$ 、 $-C(O)-$ 、 $-[C_1-C_8\text{アルキル}]-R^{63}$ 、アルコキシカルボニル、場合により置換されたアリールオ

キシカルボニル、場合により置換されたアラルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロシクリル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、場合により置換されたアリールスルホニル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、場合により置換されたアリールアミノカルボニル、アミノスルホニル、モノアルキルアミノスルホニルジアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、アリールスルホニルアミノカルボニル、場合により置換されたN-ヘテロシクリル、 $-C(=NH)-N(CN)R^{56}$ 、 $-C(O)R^{78}-N(R^{56})R^{57}$ 、 $-C(O)-N(R^{56})R^{78}-C(O)OR^{56}$ からなる群より選ばれ；

R^{63} および R^{64} は、それぞれ独立してハロアルキル、シクロアルキル(ハロ、シアノ、アルキルまたはアルコキシで場合により置換されている)、カルボシクリル(ハロ、アルキルおよびアルコキシからなる群から選ばれる1個以上の置換基で場合により置換されている)およびヘテロシクリル(アルキル、アラルキルまたはアルコキシで場合により置換されている)からなる群より選ばれ；

R^{65} は、それぞれハロ、アルコキシ、場合により置換されたアリールオキシ、場合により置換されたアラルコキシ、場合により置換された $S(O)_t-R^{77}$ 、アシルアミノ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(トリフェニルメチル)アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルスルホンアミドからなる群より独立して選ばれ；

R^{66} は、それぞれ独立してシアノ、ジ(アルコキシ)アルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニルおよびジアルキルアミノカルボニルからなる群より選ばれ；

R^{67} 、 R^{68} 、 R^{69} 、 R^{70} 、 R^{72} および R^{75} は、それぞれ独立して水素またはアルキルであり；

R^{71} は、それぞれ独立して水素、アルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキルまたはシクロアルキルであり；

R^{73} は、水素、 NO_2 またはトルエンスルホニルであり；

R^{74} は、それぞれ独立して水素、アルキル(場合により、ヒドロキシで置換されている)、シクロプロピル、ハロまたはハロアルキルであり；

R^{76} は、それぞれ独立して水素、アルキル、シクロアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、 $-C(O)R^{77}$ または $-SO_2R^{77}$ であるか；

または R^{76} は、 R^{56} と共にそれらが結合している窒素と一緒に場合により置換されたN-ヘテロシクリルであるか；

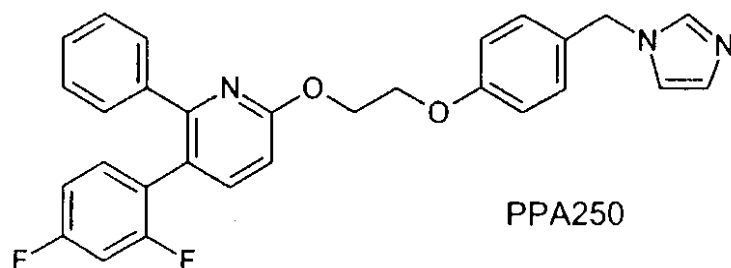
または R^{76} は、 R^{71} と共にそれらが結合している窒素と一緒に場合により置換されたN-ヘテロシクリルであり；

R^{77} は、それぞれ独立してアルキル、シクロアルキル、場合により置換されたアリールまたは場合により置換されたアラルキルであり；

そして R^{78} はアミノ酸残基である}の化合物；および

PPA250

【化19】



からなる群より選ばれる上記の方法。

【請求項2】

呼吸器の疾患または状態が喘息状態およびCOPDからなる群より選ばれる、請求項1

10

20

30

40

50

に記載の方法。

【請求項 3】

呼吸器の疾患または状態が、アレルギー誘発性喘息、運動誘発性喘息、汚染物誘発性喘息、寒冷誘発性喘息、ウイルス誘発性喘息、正常な気流の慢性気管支炎、慢性閉塞性気管支炎、気腫、喘息性気管支炎、水疱性疾患、嚢胞性線維症、ハト愛好家病、農夫肺、急性呼吸不全症候群、肺炎、吸引または吸入損傷、肺中の脂肪塞栓症、肺のアシドーシス炎症、急性肺水腫、急性高山病、心臓手術後、急性肺高血圧、新生児持続性肺高血圧、周産期吸引症候群、硝子膜症、急性肺血栓塞栓症、ヘパリン-プロタミン反応、敗血症、喘息発作重積状態および酸素圧低下からなる群より選ばれる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

呼吸器の状態が喘息状態である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

喘息状態がアレルギー誘発性喘息である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

喘息状態が汚染物誘発性喘息である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

喘息状態が運動誘発性喘息である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 8】

喘息状態がウイルス誘発性喘息である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 9】

喘息状態が寒冷誘発性喘息である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 10】

呼吸器の状態が慢性閉塞性肺疾患である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

呼吸器の状態が気腫である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

呼吸器の状態が慢性気管支炎である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

呼吸器の状態が正常な気流の慢性気管支炎である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

呼吸器の状態が慢性閉塞性気管支炎である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 15】

呼吸器の状態が喘息性気管支炎である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

呼吸器の状態が水泡性疾患である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

呼吸器の状態が嚢胞性線維症である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

呼吸器の状態が気管支拡張症である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 19】

誘導型一酸化窒素シンターゼ阻害剤が、式 I

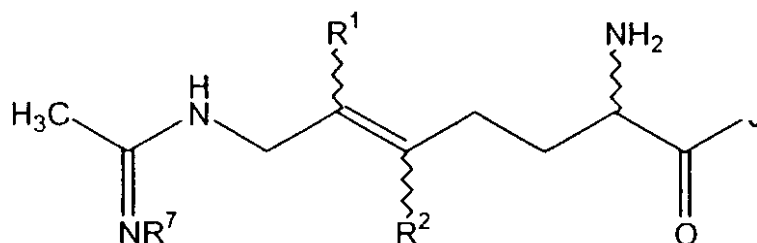
10

20

30

40

【化 20】



I

10

(式中、 R^1 は、H、ハロおよび1個以上のハロによって場合により置換されうるアルキルからなる群より選ばれ；

R^2 は、H、ハロおよび1個以上のハロによって場合により置換されうるアルキルからなる群より選ばれるが；

但し、 R^1 または R^2 の少なくとも一つはハロを含み；

R^7 は、Hおよびヒドロキシからなる群より選ばれ；

Jは、ヒドロキシ、アルコキシおよび NR^3R^4 からなる群より選ばれ、その際；

R^3 は、H、低級アルキル、低級アルキレンイルおよび低級アルキニルからなる群より選ばれ；

R^4 は、Hおよび複素環式環からなる群より選ばれ、ここで該環の少なくとも一つの構成メンバーは、炭素であり、そして1～約4個のヘテロ原子は、酸素、窒素および硫黄から独立して選ばれ、そして該複素環式環はヘテロアリールアミノ、N-アリール-N-アルキルアミノ、N-ヘテロアリールアミノ-N-アルキルアミノ、ハロアルキルチオ、アルカノイルオキシ、アルコキシ、ヘテロアラルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルケニルオキシ、ヒドロキシ、アミノ、チオ、ニトロ、低級アルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルアミノスルホニル、アミドスルホニル、モノアルキルアミドスルホニル、ジアルキルアミドスルホニル、モノアリールアミドスルホニル、アリールスルホンアミド、ジアアリールアミドスルホニル、モノアルキルモノアリールアミドスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、ヘテロアロイル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイル、ハロアルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレンジオキシ、ハロアルキレンジオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、低級シクロアルキルアルキル、低級シクロアルケニルアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシハロアルキル、ヒドロキシアラルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシヘテロアラルキル、ハロアルコキシアルキル、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アリーロキシアルキル、飽和ヘテロシクリル、部分飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリーロキシ、ヘテロアリーロキシアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルケニル、シアノアルキル、ジシアノアルキル、カルボキシアミドアルキル、ジカルボキシアミドアルキル、シアノカルボアルコキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、ジカルボアルコキシアルキル、シアノシクロアルキル、ジシアノシクロアルキル、カルボキシアミドシクロアルキル、ジカルボキシアミドシクロアルキル、カルボアルコキシシアノシクロアルキル、カルボアルコキシシクロアルキル、ジカルボアルコキシシクロアルキル、ホルミルアルキル、アシルアルキル、ジアルコキシホスホノアルキル、ジアラルコキシホスホノアルキル、ホスホノアルキル、ジアルコキシホスホノアルコキシ、ジアラルコキシホスホノアルコキシ、ホスホノアルコキシ、ジアルコキシホスホノアルキルアミノ、ジアラルコキシホスホノアルキルアミノ、ホスホノアルキルアミノ、ジアルコキシホスホノアルキル、ジアラルコキシホスホノアルキル、グアニジノ、アミジノ、およびアシルアミノで場合により置換されて

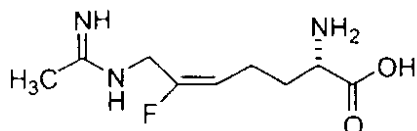
50

もよい)を有する化合物またはその医薬上許容しうる塩である、請求項1に記載の方法。

【請求項20】

誘導型一酸化窒素シンターゼ阻害剤が、

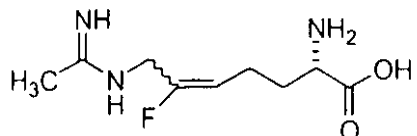
【化21】



(2S, 5E)-2-アミノ-6-フルオロ-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸、二塩酸塩、一水和物；

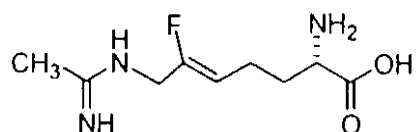
10

【化22】



(2S, 5E/Z)-2-アミノ-6-フルオロ-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸、二塩酸塩；

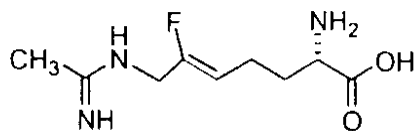
【化23】



20

(2S, 5Z)-2-アミノ-6-フルオロ-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸、二塩酸塩；

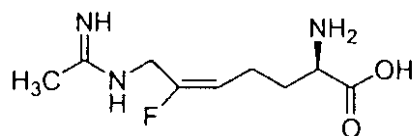
【化24】



(2S, 5Z)-2-アミノ-6-フルオロ-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸、二塩酸塩、二水和物；

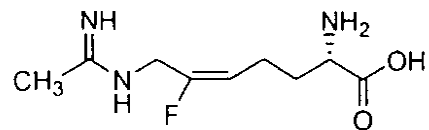
30

【化25】



(2R, 5E)-2-アミノ-6-フルオロ-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸、二塩酸塩、一水和物；

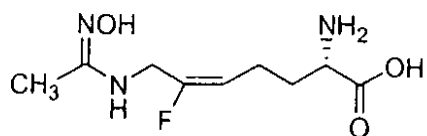
【化26】



40

(2S, 5E)-2-アミノ-6-フルオロ-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸、二塩酸塩、一水和物；および

【化27】



50

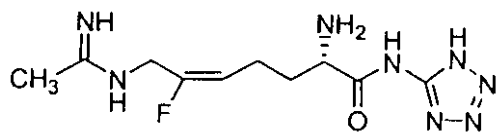
(2S, 5E)-2-アミノ-6-フルオロ-7-[(1-ヒドロキシイミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸、

または、それらの医薬上許容しうる塩からなる群より選ばれる、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

誘導型一酸化窒素シンターゼ阻害剤が、

【化28】



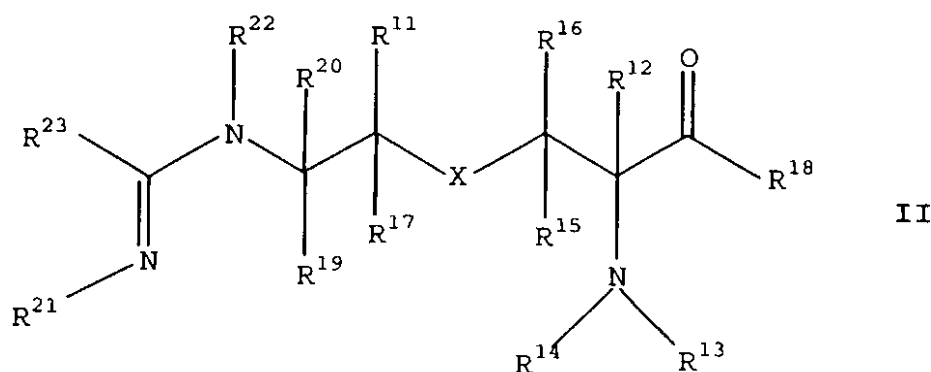
10

(2S, 5E)-2-アミノ-6-フルオロ-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-N-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-ヘプテンアミド、二塩酸塩、
または、その医薬上許容しうる塩である、請求項1に記載の方法。

【請求項22】

誘導型一酸化窒素シンターゼ阻害剤が、式II

【化29】



20

[式中、Xは、-S-、-S(O)-および-S(O)₂-からなる群より選ばれ、R¹²は、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₅アルコキシ-C₁アルキル、およびC₁-C₅アルキルチオ-C₁アルキルからなる群より選ばれ、その際、これらの基は、それぞれ-OH、アルコキシおよびハロゲンからなる群より選ばれる1個以上の置換基によって場合により置換されており、R¹⁸は、-OR²⁴および-N(R²⁵)(R²⁶)からなる群より選ばれ、そしてR¹³は、-H、-OH、-C(O)-R²⁷、-C(O)-O-R²⁸および-C(O)-S-R²⁹からなる群より選ばれるか；またはR¹⁸は-N(R³⁰)-であり、そしてR¹³は-C(O)-であり、ここでR¹⁸およびR¹³は、それらが結合している原子と一緒に環を形成するか；またはR¹⁸は-O-であり、そしてR¹³は-C(R³¹)(R³²)-であり、ここでR¹⁸およびR¹³は、それらが結合している原子と一緒に環を形成し、その際、R¹³が、-C(R³¹)(R³²)-である場合、R¹⁴は-C(O)-O-R³³であり、さもなければR¹⁴は-Hであり、R¹¹、R¹⁵、R¹⁶、およびR¹⁷は、独立して-H、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニルおよびC₁-C₅アルコキシ-C₁アルキルからなる群より選ばれ、R¹⁹およびR²⁰は、独立して-H、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニルおよびC₁-C₅アルコキシ-C₁アルキルからなる群より選ばれ、R²¹は、-H、-OH、-C(O)-O-R³⁴および-C(O)-S-R³⁵からなる群より選ばれ、そしてR²²は、-H、-OH、-C(O)-O-R³⁶および-C(O)-S-R³⁷からなる群より選ばれるか；またはR²¹は-O-であり、そしてR²²は-C(O)-であり、ここでR²¹およびR²²は、それらが結合している原子と一緒に環を形成するか；またはR²¹は-C(O)-であり、そしてR²²は-O-であり、ここでR²¹およびR²²は、それらが結合している原子と一緒に環を形成し、R²³は、C₁アルキルであり、R²⁴は、-HおよびC₁-C₆アルキルからな

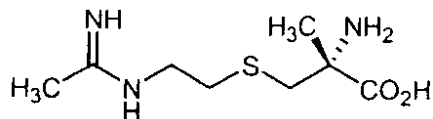
50

る群より選ばれ、その際、 R^{24} が C_1-C_6 アルキルである場合、 R^{24} は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選ばれる1個以上の基によって場合により置換されており、 R^{25} は、 $-H$ 、アルキルおよびアルコキシからなる群より選ばれ、そして R^{26} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、アルキル、アルコキシ、 $-C(O)-R^{38}$ 、 $-C(O)-O-R^{39}$ および $-C(O)-S-R^{40}$ からなる群より選ばれ；その際、 R^{25} および R^{26} が独立してアルキルまたはアルコキシである場合、 R^{25} および R^{26} は、独立してシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選ばれる1個以上の基で場合により置換されているか；または R^{25} は $-H$ であり；そして R^{26} はシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選ばれ、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} および R^{40} は、独立して $-H$ およびアルキルからなる群より選ばれ、その際、アルキルは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選ばれる1個以上の基によって場合により置換されており、ここで R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} および R^{40} のいずれかが独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選ばれる基である場合、その基は、 $-OH$ 、アルコキシおよびハロゲンからなる群より選ばれる1個以上の置換基によって場合により置換されている」に相当する構造を有する化合物またはその医薬上許容しうる塩である、請求項1に記載の方法。

【請求項23】

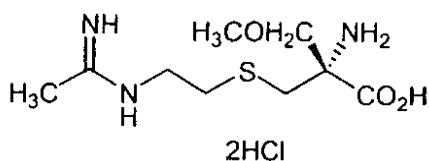
誘導型一酸化窒素シンターゼ阻害剤が、

【化30】



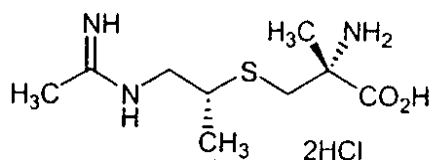
S-[2-[(1-イミノエチル)アミノ]エチル]-2-メチル-L-システイン；

【化31】



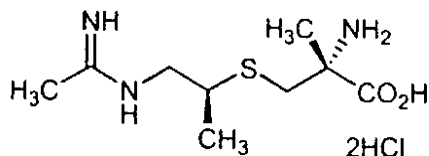
2-[[[2-[(1-イミノエチル)アミノ]エチル]チオ]メチル]-O-メチル-D-セリン、二塩酸塩；

【化32】



S-[(1R)-2-[(1-イミノエチル)アミノ]-1-メチルエチル]-2-メチル-L-システイン、二塩酸塩；

【化33】



10

20

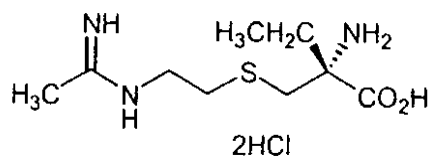
30

40

50

S-[(1S)-2-[(1-イミノエチル)アミノ]-1-メチルエチル]-2-メチル-L-システイン，二塩酸塩；

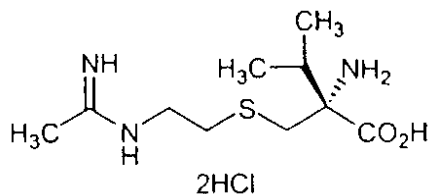
【化34】



S-[2-[(1-イミノエチル)アミノ]エチル]-2-エチル-L-システイン，二塩酸塩；

10

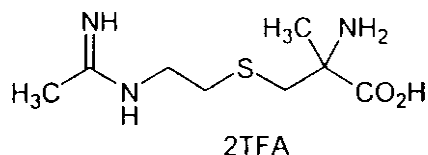
【化35】



2-[[[2-(1-イミノエチル)アミノ]エチル]チオ]メチル]-D-バリン，二塩酸塩；

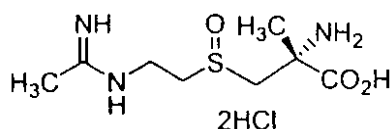
【化36】

20



S-[2-(1-イミノエチルアミノ)エチル]-2-メチル-(D/L)-システイン，ビストリフルオロアセテート；

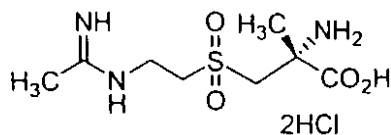
【化37】



30

(2R)-2-アミノ-3[[2-[(1-イミノエチル)アミノ]エチル]スルフィニル]-2-メチルプロパン酸，二塩酸塩；および

【化38】



(2R)-2-アミノ-3[[2-[(1-イミノエチル)アミノ]エチル]スルホニル]-2-メチルプロパン酸，二塩酸塩；

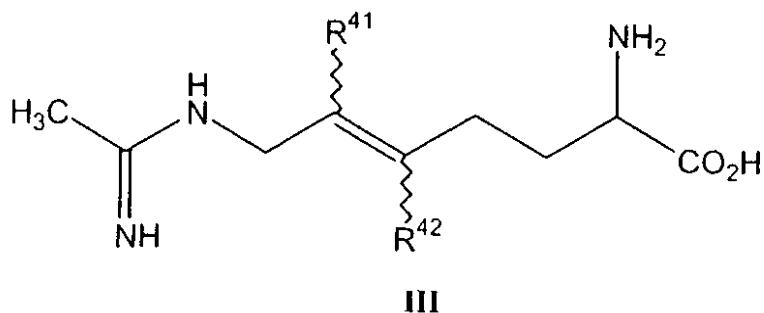
40

または、それらの医薬上許容しうる塩からなる群より選ばれる、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

誘導型一酸化窒素シンターゼ阻害剤が、式III

【化 3 9】



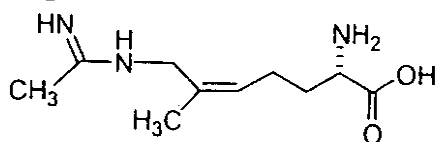
10

(式中、 R^{41} は、Hまたはメチルであり；そして R^{42} はHまたはメチルである) によって表される化合物である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 5】

誘導型一酸化窒素シンターゼ阻害剤が、

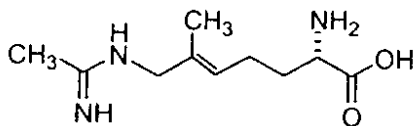
【化 4 0】



20

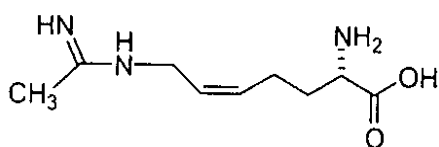
(2 S, 5 Z) - 2 - アミノ - 6 - メチル - 7 - [(1 - イミノエチル)アミノ] - 5 - ヘプタン酸，二塩酸塩；

【化 4 1】



(2 S, 5 E) - 2 - アミノ - 6 - メチル - 7 - [(1 - イミノエチル)アミノ] - 5 - ヘプタン酸，二塩酸塩；

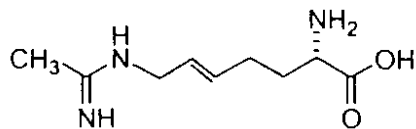
【化 4 2】



30

(2 S, 5 Z) - 2 - アミノ - 7 - [(1 - イミノエチル)アミノ] - 5 - ヘプタン酸，二塩酸塩；および

【化 4 3】



40

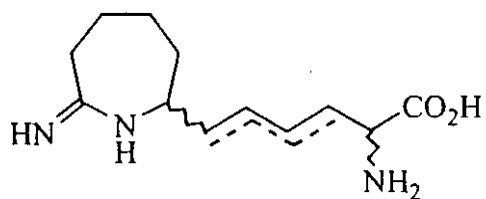
(2 S, 5 E) - 2 - アミノ - 7 - [(1 - イミノエチル)アミノ] - 5 - ヘプタン酸，二塩酸塩；

または、それらの医薬上許容しうる塩からなる群より選ばれる、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

誘導型一酸化窒素シンターゼ阻害剤が式 IV

【化 4 4】



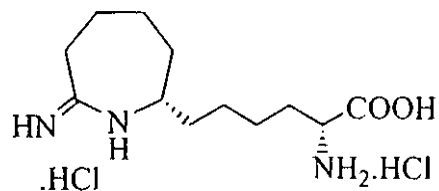
の化合物またはその医薬上許容しうる塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 7】

誘導型一酸化窒素シンターゼ阻害剤が

10

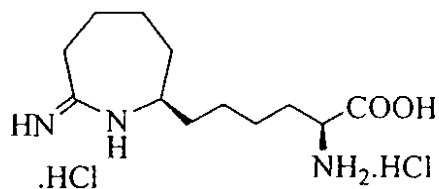
【化 4 5】



(α R, 2 S) - α - アミノヘキサヒドロ-7-イミノ-1H-アゼピン-2-ヘキサン酸
，三水和物，塩酸塩；

【化 4 6】

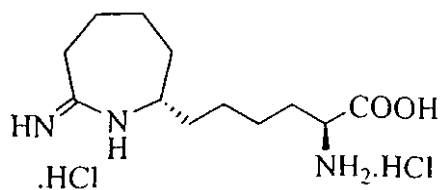
20



(α S, 2 R) - α - アミノヘキサヒドロ-7-イミノ-1H-アゼピン-2-ヘキサン酸
，三水和物，塩酸塩；

【化 4 7】

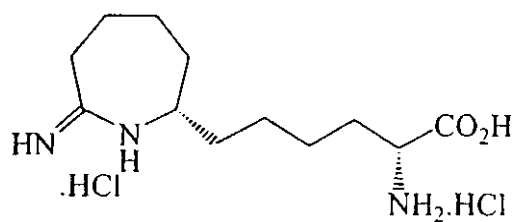
30



(α S, 2 S) - α - アミノヘキサヒドロ-7-イミノ-1H-アゼピン-2-ヘキサン酸
，三水和物，塩酸塩；

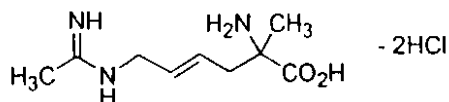
【化 4 8】

40



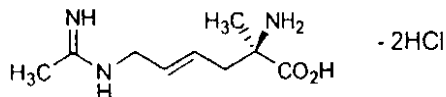
(α R, 2 S) - α - アミノヘキサヒドロ-7-イミノ-1H-アゼピン-2-ヘキサン酸
，三水和物，塩酸塩；

【化 5 3】



(E)-2-アミノ-2-メチル-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-4-ヘキサン酸，二塩酸塩；

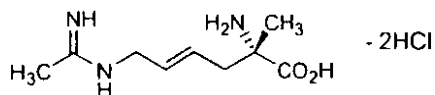
【化 5 4】



10

(R,E)-2-アミノ-2-メチル-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-4-ヘキサン酸，二塩酸塩；および

【化 5 5】



(S,E)-2-アミノ-2-メチル-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-4-ヘキサン酸，二塩酸塩；

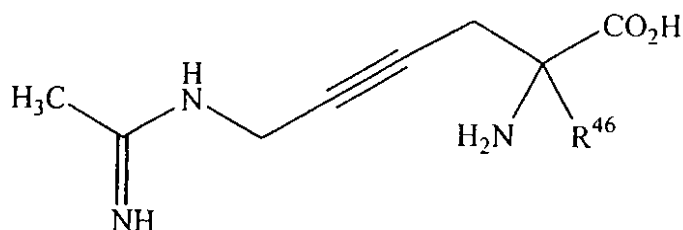
または、それらの医薬上許容しうる塩からなる群より選ばれる、請求項 28 に記載の方法

20

【請求項 30】

誘導型一酸化窒素シンターゼ阻害剤が、式 VI

【化 5 6】



30

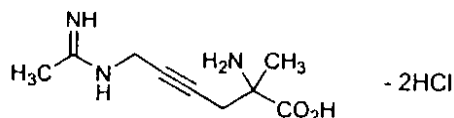
VI

(式中、 R^{46} は、 C_1-C_5 アルキルであり、該 C_1-C_5 アルキルはハロまたはアルコキシによって場合により置換されており、該アルコキシは 1 個以上のハロによって場合により置換されている) の化合物またはその医薬上許容しうる塩である、請求項 1 に記載の方法

【請求項 31】

誘導型一酸化窒素シンターゼ阻害剤が、

【化 5 7】



40

2-アミノ-2-メチル-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-4-ヘキサン酸，二塩酸塩
または、それらの医薬上許容しうる塩である、請求項 30 に記載の方法。

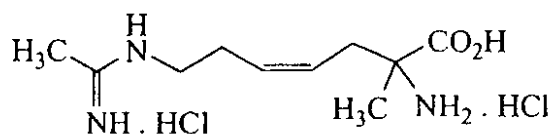
【請求項 32】

誘導型一酸化窒素シンターゼ阻害剤が、式 VII

CC(=N)NCCC(=C(R47)R48)CC(R49)(N)C(=O)O

10

20

CN1C(=N)NC1CC(F)=CC[C@H](C)C[C@@H](C(=O)O)N

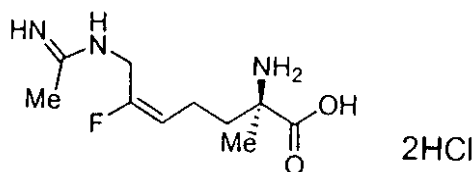
30

CN=CNC(F)C=CC[C@H](C)C(=O)O 2HCl

40

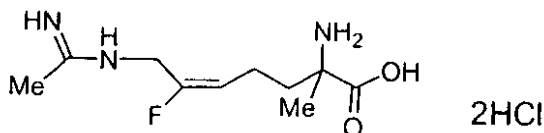
(2 S , 5 E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 6 - フルオロ - 7 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 5 - ヘプテン酸、二塩酸塩；

【化 6 2】



(2 R , 5 E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 6 - フルオロ - 7 - [(1 - イミノエチル)アミノ] - 5 - ヘプテン酸, 二塩酸塩 ;

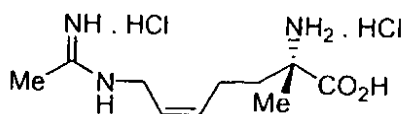
【化 6 3】



10

(2 R / S , 5 E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 6 - フルオロ - 7 - [(1 - イミノエチル)アミノ] - 5 - ヘプテン酸, 二塩酸塩 ;

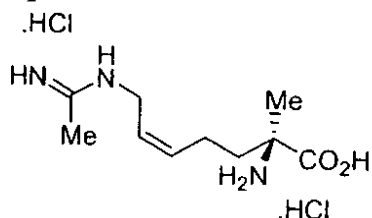
【化 6 4】



20

(2 S , 5 Z) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 7 - [(1 - イミノエチル)アミノ] - 5 - ヘプテン酸, 二塩酸塩 ; および

【化 6 5】



30

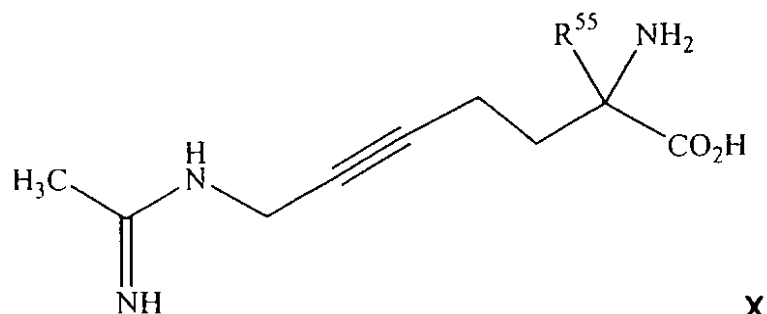
(2 R , 5 Z) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 7 - [(1 - イミノエチル)アミノ] - 5 - ヘプテン酸, 二塩酸塩 ;

または、それらの医薬上許容しうる塩からなる群より選ばれる、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

誘導型一酸化窒素シンターザ阻害剤が、式 X

【化 6 6】



40

(式中、R⁵⁵は、C₁ - C₅アルキルであり、該C₁ - C₅アルキルはハロまたはアルコキシによって場合により置換されており、該アルコキシは1個以上のハロによって場合により置換されている)の化合物またはその医薬上許容しうる塩である、請求項 1 に記載の方法

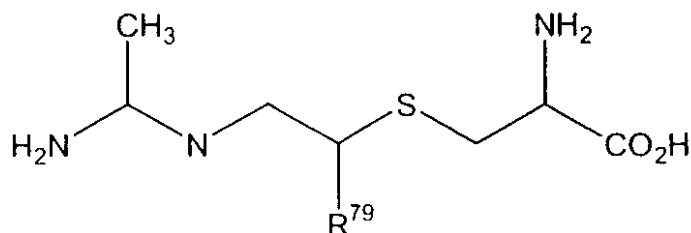
50

。

【請求項 35】

誘導型一酸化窒素シンターゼ阻害剤が、式 XII

【化 67】



10

XII

(式中、 R^{79} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキルおよび C_{1-4} ハロアルキルより選ばれる)の化合物、またはその医薬上許容しうる塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 36】

誘導型一酸化窒素シンターゼ阻害剤が、

S-((R)-2-(1-イミノエチルアミノ)プロピル)-L-システイン；

S-((S)-2-(1-イミノエチルアミノ)プロピル)-L-システイン；

S-((R/S)-2-(1-イミノエチルアミノ)プロピル)-L-システイン；

S-((R)-2-(1-イミノエチルアミノ)プロピル)-D-システイン；

S-((S)-2-(1-イミノエチルアミノ)プロピル)-D-システイン；

S-((R/S)-2-(1-イミノエチルアミノ)プロピル)-D-システイン；

S-((R/S)-2-(1-イミノエチルアミノ)ブチル)-L-システイン；

S-((R/S)-2-(1-イミノエチルアミノ, 2-シクロプロピル)エチル)-L-システイン；および

S-((R/S)-2-(1-イミノエチルアミノ, 3-ヒドロキシ)プロピル)-L-システイン、

または、それらの医薬上許容しうる塩からなる群より選ばれる、請求項 35 に記載の方法

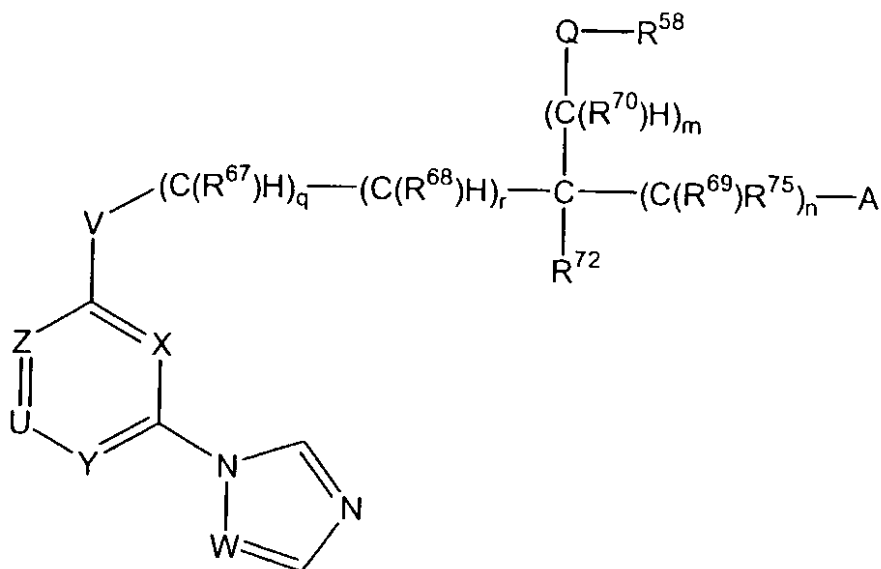
。

30

【請求項 37】

誘導型一酸化窒素シンターゼ阻害剤が、式 XIII、式 XIV または式 XV：

【化 68】

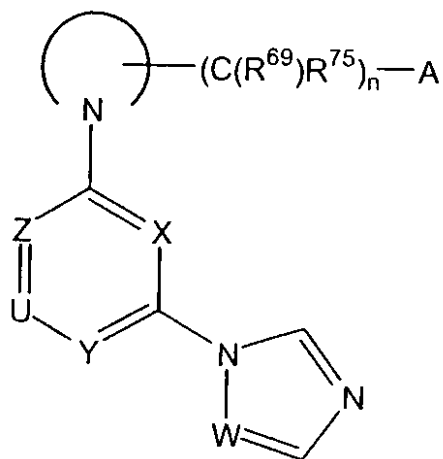


40

式 XIII

50

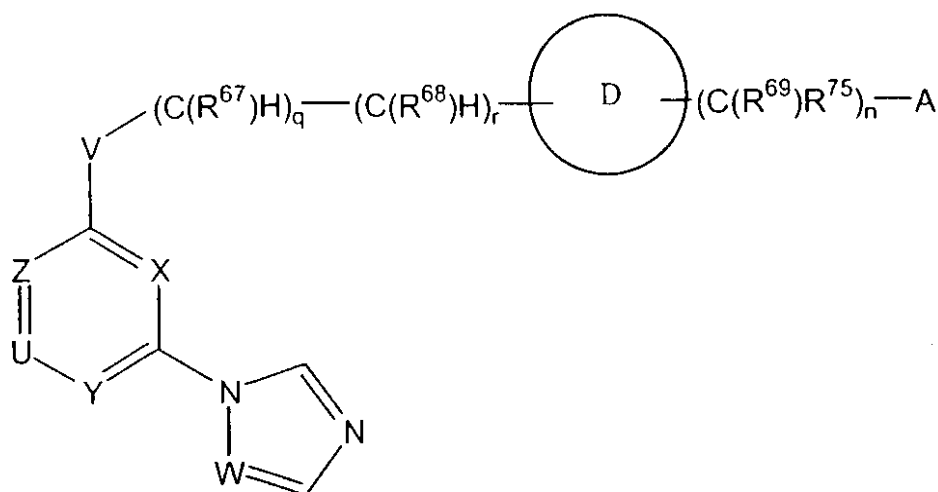
【化 6 9】



式 XIV

10

または
【化 7 0】



式 XV

20

30

〔式中、Aは、 $-R^{56}$ 、 $-OR^{56}$ 、 $C(O)N(R^{56})R^{57}$ 、 $P(O)[N(R^{56})R^{57}]_2$ 、 $-N(R^{56})C(O)R^{57}$ 、 $-N(R^{76})C(O)OR^{56}$ 、 $-N(R^{56})R^{76}$ 、 $-N(R^{71})C(O)N(R^{56})R^{71}$ 、 $-S(O)_tR^{56}$ 、 $-SO_2NHC(O)R^{56}$ 、 $-NH SO_2R^{77}$ 、 $-SO_2NH(R^{56})H$ 、 $-C(O)NH SO_2R^{77}$ および $-CH=NO R^{56}$ であり；

X、YおよびZは、それぞれ独立してNまたは $C(R^{19})$ であり；

Uは、それぞれNまたは $C(R^{60})$ であるが、但し、XがNであり、ZおよびYが CR^{74} である場合のみ、UはNであり；

Vは、 $N(R^{59})$ 、S、Oまたは $C(R^{59})H$ であり；

Wは、それぞれNまたはCHであり；

Qは、直接結合、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=N-R^{56})-$ 、 $S(O)_t$ および $-N(R^{61})-$ からなる群より選ばれ；

mは、0または1～4の整数であり；

nは、0または1～3の整数であり；

qは、0または1であり；

rは、0または1であるが、但し、QおよびVがヘテロ原子である場合、m、qおよび

40

rは、全て0であることはできない；

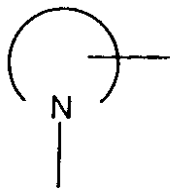
Aが $-OR^{56}$ 、 $N(R^{56})C(O)R^{57}$ 、 $-N(R^{71})C(O)OR^{57}$ 、 $-N(R^{56})R^{76}$ 、 $-N(R^{71})C(O)N(R^{56})R^{71}$ 、 $-S(O)_tR^{56}$ （ここで、tは0である）または $-NH SO_2$

50

R^{77} である場合、 n 、 q および r は、すべて0であることはできない；そして Q がヘテロ原子であり、 A が $-OR^{56}$ 、 $N(R^{56})C(O)R^{57}$ 、 $-N(R^{71})C(O)OR^{57}$ 、 $-N(R^{56})R^{76}$ 、 $N(R^{71})C(O)N(R^{56})R^{71}$ 、 $-S(O)_tR^{56}$ (t が0である場合)または $-NH SO_2R^{77}$ である場合、 m および n は、両方0であることはできない；

t は、0、1または2であり；

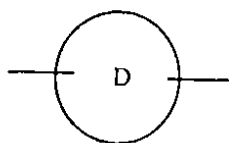
【化71】



10

は、場合により置換されたN-ヘテロシクリルであり；

【化72】



は、場合により置換されたカルボシクリルまたは場合により置換されたN-ヘテロシクリルであり； 20

R^{56} および R^{57} は、それぞれ独立して水素、場合により置換された C_1-C_{20} アルキル、場合により置換されたシクロアルキル、 $-[C_0-C_8\text{アルキル}]-R^{64}$ 、 $-[C_2-C_8\text{アルケニル}]-R^{64}$ 、 $-[C_2-C_8\text{アルキニル}]-R^{64}$ 、 $-[C_2-C_8\text{アルキル}]-R^{65}$ (ヒドロキシによって場合により置換されている)、 $-[C_1-C_8]-R^{66}$ (ヒドロキシによって場合により置換されている)、場合により置換されたヘテロシクリルからなる群より選ばれるか；

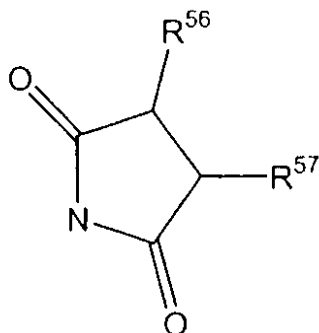
または R^{56} および R^{57} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって場合により置換されたN-ヘテロシクリルであり；

R^{58} は、水素、アルキル、シクロアルキル、場合により置換されたアリール、ハロアルキル、 $-[C_1-C_8\text{アルキル}]-C(O)N(R^{56})R^{57}$ 、 $-[C_1-C_8\text{アルキル}]-N(R^{56})R^{57}$ 、 $-[C_1-C_8\text{アルキル}]-R^{63}$ 、 $-[C_2-C_8\text{アルキル}]-R^{65}$ 、 $-[C_1-C_8\text{アルキル}]-R^{66}$ 、およびヘテロシクリル (ハロ、アルキル、アルコキシおよびイミダゾリルからなる群より選ばれる1個以上の置換基によって場合により置換されている)からなる群より選ばれるか； 30

または Q が $-N(R^{58})-$ 、または R^{58} への直接結合である場合、 R^{58} は、さらにアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニルおよび $-C(=NR^{73})-NH_2$ であってもよく；

または $-Q-R^{58}$ は一緒にあって、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)N(R^{56})R^{57}$ または

【化73】



40

50

を表し；

R^{59} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルおよびシクロアルキルからなる群より選ばれるが；

但し、Aが $-R^{56}$ または $-OR^{56}$ である場合、 R^{59} は水素であることはできず、そしてVがCHである場合、 R^{59} はさらにヒドロキシであってもよく；

R^{60} は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、ハロアルキル、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたアリール、 $-OR^{71}$ 、 $-S(O)_t-R^{71}$ 、 $N(R^{71})R^{76}$ 、 $N(R^{71})C(O)N(R^{56})R^{71}$ 、 $N(R^{71})C(O)OR^{71}$ 、 $N(R^{71})C(O)R^{71}$ 、 $-[C_0-C_8\text{アルキル}]-C(H)[C(O)R^{71}]_2$ および $-[C_0-C_8\text{アルキル}]-C(O)N(R^{56})R^{71}$ からなる群より選ばれ；

10

R^{61} は、水素、アルキル、シクロアルキル、 $-[C_1-C_8\text{アルキル}]-R^{63}$ 、 $-[C_2-C_8\text{アルキル}]-R^{65}$ 、 $-[C_1-C_8\text{アルキル}]-R^{66}$ 、アシル、 $-C(O)R^{63}$ 、 $-C(O)-[C_1-C_8\text{アルキル}]-R^{63}$ 、アルコキシカルボニル、場合により置換されたアリールオキシカルボニル、場合により置換されたアラルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロシクリル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、場合により置換されたアリールスルホニル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、場合により置換されたアリールアミノカルボニル、アミノスルホニル、モノアルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、アリールスルホニルアミノカルボニル、場合により置換されたN-ヘテロシクリル、 $-C(=NH)-N(CN)R^{56}$ 、 $-C(O)R^{78}-N(R^{56})R^{57}$ 、 $-C(O)-N(R^{56})R^{78}-C(O)OR^{56}$ からなる群より選ばれ；

20

R^{63} および R^{64} は、それぞれ独立してハロアルキル、シクロアルキル(ハロ、シアノ、アルキルまたはアルコキシで場合により置換されている)、カルボシクリル(ハロ、アルキルおよびアルコキシからなる群から選ばれる1個以上の置換基で場合により置換されている)およびヘテロシクリル(アルキル、アラルキルまたはアルコキシで場合により置換されている)からなる群より選ばれ；

R^{65} は、それぞれハロ、アルコキシ、場合により置換されたアリールオキシ、場合により置換されたアラルコキシ、場合により置換された $S(O)_t-R^{77}$ 、アシルアミノ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(トリフェニルメチル)アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルスルホンアミドからなる群より独立して選ばれ；

30

R^{66} は、それぞれ独立してシアノ、ジ(アルコキシ)アルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニルおよびジアルキルアミノカルボニルからなる群より選ばれ；

R^{67} 、 R^{68} 、 R^{69} 、 R^{70} 、 R^{72} および R^{75} は、それぞれ独立して水素またはアルキルであり；

R^{71} は、それぞれ独立して水素、アルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキルまたはシクロアルキルであり；

R^{73} は、水素、 NO_2 またはトルエンスルホニルであり；

R^{74} は、それぞれ独立して水素、アルキル(場合により、ヒドロキシで置換されている)、シクロプロピル、ハロまたはハロアルキルであり；

40

R^{76} は、それぞれ独立して水素、アルキル、シクロアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、 $-C(O)R^{77}$ または $-SO_2R^{77}$ であるか；または R^{76} は、 R^{56} と共にそれらが結合している窒素と一緒にあって場合により置換されたN-ヘテロシクリルであるか；

または R^{76} は、 R^{71} と共にそれらが結合している窒素と一緒にあって場合により置換されたN-ヘテロシクリルであり；

R^{77} は、それぞれ独立してアルキル、シクロアルキル、場合により置換されたアリールまたは場合により置換されたアラルキルであり；

そして R^{78} はアミノ酸残基である]

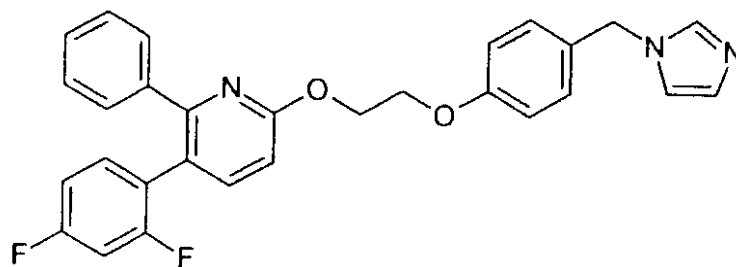
50

の化合物、またはそれらの医薬上許容しうる塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 38】

誘導型一酸化窒素シンターゼ阻害剤が、PPA250

【化 74】



PPA250.

10

またはその医薬上許容しうる塩である、請求項 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般に、一酸化窒素シンターゼの誘導形態（iNOS）の選択的阻害剤を用いる医学的な治療方法、より具体的には喘息状態および慢性閉塞性肺疾患（COPD）としてひとまとめにして称する肺疾患を含めた呼吸器の疾患および状態の医学的な予防および治療に有用な新規方法に関する。

20

【背景技術】

【0002】

喘息は、世界的には約 1 億 5 千万人の人々に影響を及ぼしており、幼児期において最も一般的な慢性疾患である。ここ 10 年の間に観察された小児喘息の高い有病率から、適当な予防措置をとらなければ、近い将来、喘息の有病率が上昇すると予測される。喘息は約 1 千万人のアメリカ人に影響を及ぼしており、そのうちの約 3 分の 1 が 18 歳未満の年齢である。米国だけでも、毎年数十億ドルが喘息関連の健康管理に費やされている。喘息の特徴である一時的な呼吸困難は、1) 気管支痙攣、すなわち気道筋収縮による可変性のおよび可逆性の気道障害、2) 気道内層の炎症、および 3) 気道において過剰の粘液を生じる気管支の反応亢進：を含めた 3 つの主要な因子の組み合わせによって生じる。喘息発作のきっかけは、個人によって異なるが、しかしアレルゲン、例えばチリダニおよびカビ、環境汚染物、ウイルス性の作用因子および身体的な激しい活動または運動が含まれる。

30

【0003】

COPD の世界的推計は、伝統的には主として死亡率統計に基づいてきた。これでは、COPD が診断されるまでに至らず、多くの場合、死亡の主要なまたは寄与する原因として記載されないため、誤解をまねく数字が提供される。有病率の評価には、気流閉塞症の測定法が必要である。このため、COPD 有病率における人口ベースの良好なデータを有する国は僅かしかない。それにもかかわらず、評価によれば COPD による死亡および障害が、男性および女性についてほとんどの地域で増加していることがわかる。Mayo Clinic は、米国では、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、ほとんどは気腫または慢性気管支炎で年に 85,000 人の人々が死亡していると報告している。慢性閉塞性肺疾患は、実際には、喘息性気管支炎、慢性気管支炎（正常な空気流）、慢性閉塞性気管支炎、水疱性疾患および気腫を含めた慢性または進行性のいくつかの肺疾患をひとまとめにして称し、全て炎症を含んでいる。例えば、慢性気管支炎は、慢性の咳、粘液の増加、頻繁な咳払いおよび息切れを含めた症状を生じる気管支内層の炎症および最終的瘢痕化である。気腫は、たばこの煙のような環境汚染物の慢性暴露に対する気道内層の正常な、しかし慢性の炎症性反応によって生じる。

40

【0004】

喘息および COPD の薬物治療として、 β -アドレナリン作用剤、メチルキサンチンお

50

よび抗コリン作用剤を含めた気管支拡張剤の静脈内、経口、皮下または吸入による投与、そしてまたコルチコステロイド、マスト細胞メディエーター放出阻害剤（クロモリンおよびチラード（Tilade）として知られている）またはより最近では抗炎症性効果のための抗ロイコトリエンの投与が含まれる。しかし、喘息およびCOPDの発病および進行に役割を果たす炎症性および免疫性プロセスにおける細胞および分子のメカニズムは、まだよく理解されていない。

【0005】

一酸化窒素（NO）は、酵素一酸化窒素シンターゼ（NOS）のいくつかのアイソフォームのいずれか一つによって製造される生物活性なフリーラジカルガスである。その生理学的活性は、後にNOとして確認されたが、最初は、1980年代初期にアセチルコリンによって生じる血管の弛緩が血管内皮の存在に依存することがわかった時に発見された。このような血管の弛緩に介在する、内皮から誘導された、そして内皮由来弛緩因子（EDRF）と称する因子は、現在、NOであることが知られており、これはNOSの一つのアイソフォームによって血管内皮中に生成される。血管拡張剤としてのNOの活性は、100年にわたってよく知られてきた。さらに、NOは、亜硝酸アミルおよびグリセリルトリニトートを含めた、知られているニトロ血管拡張剤から誘導される活性種である。また、一酸化窒素は、可溶性のグアニル酸シクラーゼの内因性刺激因子であり、このためcGMP産生を刺激する。NOSがN-モノメチルアルギニン（L-NMMA）によって阻害されるとき、cGMP形成は完全に回避される。内皮依存性弛緩に加えて、NOは、食細胞の細胞毒性および中枢神経系における細胞間伝達を含む多くの生物作用に含まれることが知られている。

【0006】

NOとしてのEDRFの確認は、NOが酵素NOシンターゼによってアミノ酸L-アルギニンから合成される生化学的経路の発見と一致する。NOシンターゼには、次のような：(i)受容体または身体的刺激に応答してNOを放出する内皮中に存在する構成型Ca⁺⁺/カルモジュリン依存性酵素、(ii)受容体または身体的な刺激に応答してNOを放出する脳内に存在する構成型Ca⁺⁺/カルモジュリン依存性酵素、(iii)エンドトキシンおよびサイトカインによる血管の平滑筋、マクロファージ、内皮細胞および多くの他の細胞の活性化後に誘導されるCa⁺⁺非依存性酵素、130kDタンパク質：の少なくとも3つのタイプがある。一旦発現すると、この誘導型一酸化窒素シンターゼ（以下「iNOS」）は長期間にわたって連続的にNOを生成する。

【0007】

臨床的な研究では、種々の慢性炎症性疾患、例えばリウマチ様および変形性関節症においてNO産生およびiNOS発現が増加し、iNOSはこれらの慢性の炎症性疾患において主要な病理学的因子として関係していることがわかった。

【0008】

従って、iNOSによる過剰のNO産生を阻害することで、抗炎症性となる可能性がある。しかし、eNOSおよびnNOSからのNOの産生は、正常な生理に含まれている。このため、炎症治療に用いるすべてのNOS阻害剤は、eNOSにより生成したNOによる血圧の正常な生理学的な調整、およびnNOSにより生成したNOによる非アドレナリン作用性、非コリン作用性ニューロン伝達全般に一般的に影響を受けないようにiNOSについては選択的でなければならない。

【0009】

喘息患者および炎症性気道疾患を有する他の患者では、正常な影響を受けていない者と比べて呼気中のNO濃度の増加が示され、そのため排出されたNOは気道炎症のマーカーとして提案されてきた。iNOSの発現増加は、喘息患者の上皮および気管支拡張症の肺マクロファージにおいて観察される。例えば、Barnes, P. J. and Liew, F. Y., Immunol. Today 16 (3): 128-30 (1995)を参照のこと。

【0010】

iNOSによるNOの過剰生産は、喘息の気道炎症の発病と関係している。例えば、Ei

ssa, N. T. 等, Am. J. Resp. Cell and Mol. Biol. 24 (5) : 616-20 (2001)を参照のこと。アレルギー性喘息のネズミモデルにおいて、N O S 阻害剤 L-N A M E、S-エチルイソチオ尿素、または2-アミノ5,6-ジヒドロ6-メチル-4H-1,3-チアジンの一つを投与するとケモカイン発現のダウンレギュレーションによって気道炎症が抑制される。Trifilieff, A., 等, J. Immunol. 165 (3) 1526-33(2000)を参照のこと。それは、喘息だけでなく鼻炎の治療戦略としてアミノグアニジンによる i N O S の阻害が含まれることを示唆している。Schapowal, A. G. , and Brunnenkant, W., Allergologie 19(1) : 49 (1996)を参照のこと。i N O S により生成したN O の産生が高いレベルで持続すると、気道内皮の破壊、毛様体機能の低下、T H-1-優位の反応からT H-2-優位の反応へのバランスのシフトの下地になると考えられ、そしてさらに好酸球の化学誘引物質が生じると考えられ、これは喘息において i N O S を選択的に阻害すると肺の炎症が減少し、気道機能が改善されることを示唆している。Manning, P. T. 等, Prog. in Resp. Res. 31: 156-59 (2001)を参照のこと。

P C T 特許出願 W O 01/05748 は、自己免疫性または炎症性状態（喘息を含む）の治療のための有用な選択的 i N O S 阻害剤として新しいオリゴマー性アミノ酸誘導体を開示している。

【0011】

喘息、糖尿病の血管疾患、心不全および敗血症の治療のための核因子- κ B (N F- κ B) 活性の阻害も記載されており、ここでは、ヘパリンを患者に投与して細胞の細胞質から核への N F- κ B の転位を阻止し、これにより N F- κ B 発現を阻害している。P C T 公表 01/019376 を参照のこと。N F- κ B 依存性遺伝子発現に起因すると考えられるタンパク質としては、サイトカイン T H F、I L-1、I L-2、I L-6、I L-8、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、組織因子-1、補体および i N O S . I d が含まれる。

【0012】

しかし、喘息および C O P D の根拠となる細胞および分子のメカニズムは、まだよく理解されてない。このような吸器疾患が N O S 活性を阻害することによって治療されるという示唆とは対照的に、喘息患者および肺疾患を有する患者の呼気中に観察された N O 濃度の増加は、N O S 活性を伴う代償メカニズムの指標であることも示唆されている。従って、N O S 活性の阻害を含めた喘息または C O P D の提案された治療とは対照的に、代わりに一酸化窒素を提供する、運ぶまたは放出するまたは N O の内因性産生を刺激する化合物を投与することからなる治療方法を提示することも示唆されている。例えば、米国特許第 R E 37,116 および同第 6,331,543 号参照のこと。

【0013】

別の研究では、喘息または C O P D を i N O S 阻害剤で治療することから離れて教示されている。グアニルシクラーゼによる G T P の c G M P への転化は、i N O S によって刺激されると考えられ、このため i N O S を選択的に阻害すると、グアニル酸シクラーゼ活性が低下し、c G M P レベルが減少するはずである。しかし、米国特許第 6,333,354 号は、P D E 阻害剤とグアニルシクラーゼアゴニストとの組み合わせを用いる急性もしくは慢性の気管支閉塞症または急性もしくは喘息を含む慢性炎症の治療を教示している。グアニルシクラーゼアゴニストは、i N O S 阻害剤と反対の効果をもたらし、c G M P レベルが低下する代わりにグアニルシクラーゼ活性が増加し、c G M P 産生の増加することが期待される。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

この背景に対して、過剰の i N O S 活性と関連がありうる、炎症を含めたさまざまな肺および呼吸器の疾患および状態の治療および予防のための、そしてさらに毒性および有害な副作用が最小限で全体的な治療有効性を改善するための新規な薬剤および方法を見出すことに関心が高まっている。従って、炎症を伴う肺の疾患および状態を治療および予防

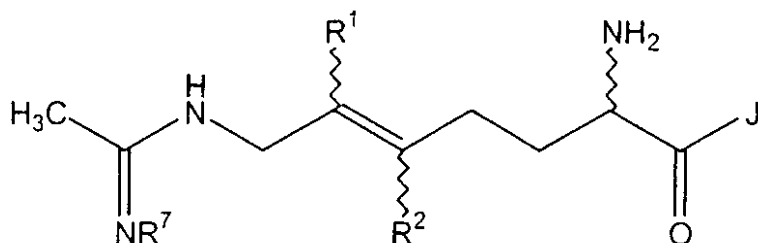
するための新しい組成物および治療方法を見いだして記載することは有益である。

【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明は、呼吸器の疾患または状態の治療、予防または抑制を必要とする患者において呼吸器の疾患または状態を治療、予防または抑制する方法であって、該方法は呼吸器の疾患または状態に有効な量の誘導型一酸化窒素シンターゼの選択的阻害剤またはその医薬上許容しうる塩またはそのプロドラッグを患者に投与することからなり、その際、誘導型一酸化窒素シンターゼ阻害剤が、式 I

【化 1】



I

(式中、 R^1 は、H、ハロおよび1個以上のハロによって場合により置換されうるアルキルからなる群より選ばれ；

R^2 は、H、ハロおよび1個以上のハロによって場合により置換されうるアルキルからなる群より選ばれるが；

但し、 R^1 または R^2 の少なくとも一つはハロを含み；

R^7 は、Hおよびヒドロキシからなる群より選ばれ；

Jは、ヒドロキシ、アルコキシおよび NR^3R^4 からなる群より選ばれ、その際；

R^3 は、H、低級アルキル、低級アルキレンイルおよび低級アルキニルからなる群より選ばれ；

【0016】

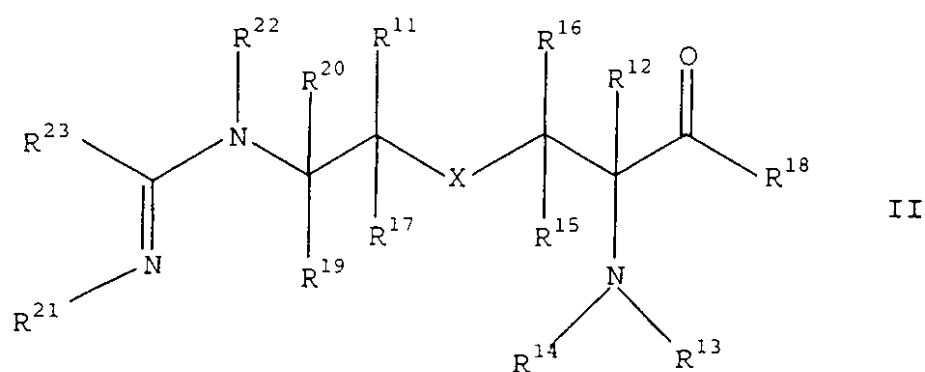
R^4 は、Hおよび複素環式環からなる群より選ばれ、ここで環の少なくとも一つの構成メンバーは、炭素であり、1～約4個のヘテロ原子は、酸素、窒素および硫黄から独立して選ばれ、そして前記複素環式環はヘテロアリールアミノ、N-アリール-N-アルキルアミノ、N-ヘテロアリールアミノ-N-アルキルアミノ、ハロアルキルチオ、アルカノイルオキシ、アルコキシ、ヘテロアラルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルケニルオキシ、ヒドロキシ、アミノ、チオ、ニトロ、低級アルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルアミノスルホニル、アミドスルホニル、モノアルキルアミドスルホニル、ジアルキルアミドスルホニル、モノアリールアミドスルホニル、アリールスルホンアミド、ジアリールアミドスルホニル、モノアルキルモノアリールアミドスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、ヘテロアロイル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイル、ハロアルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレンジオキシ、ハロアルキレンジオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、低級シクロアルキルアルキル、低級シクロアルケニルアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシハロアルキル、ヒドロキシアラルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシヘテロアラルキル、ハロアルコキシアルキル、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、アリールオキシアルキル、飽和ヘテロシクリル、部分飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルケニル、シアノアルキル、ジ

シアノアルキル、カルボキシアミドアルキル、ジカルボキシアミドアルキル、シアノカルボアルコキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、ジカルボアルコキシアルキル、シアノシクロアルキル、ジシアノシクロアルキル、カルボキシアミドシクロアルキル、ジカルボキシアミドシクロアルキル、カルボアルコキシシアノシクロアルキル、カルボアルコキシシクロアルキル、ジカルボアルコキシシクロアルキル、ホルミルアルキル、アシルアルキル、ジアルコキシホスホノアルキル、ジアラルコキシホスホノアルキル、ホスホノアルキル、ジアルコキシホスホノアルコキシ、ジアラルコキシホスホノアルコキシ、ホスホノアルコキシ、ジアルコキシホスホノアルキルアミノ、ジアラルコキシホスホノアルキルアミノ、ホスホノアルキルアミノ、ジアルコキシホスホノアルキル、ジアラルコキシホスホノアルキル、グアニジノ、アミジノ、およびアシルアミノで場合により置換されてもよい)を有する化合物またはその医薬上許容しうる塩；

【0017】

式II

【化2】



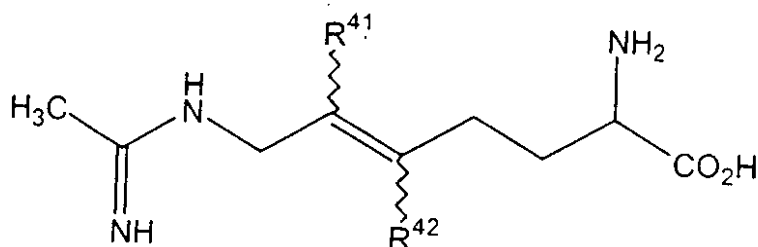
(式中、Xは、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ および $-S(O)_2-$ からなる群より選ばれる。好ましくは、Xは $-S-$ である。R¹²は、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₅アルコキシ-C₁アルキル、およびC₁-C₅アルキルチオ-C₁アルキルからなる群より選ばれ、その際、これらの基は、それぞれ-OH、アルコキシおよびハロゲンからなる群より選ばれる1個以上の置換基によって場合により置換されている。好ましくは、R¹²は、-OH、アルコキシおよびハロゲンからなる群より選ばれる置換基で場合により置換されたC₁-C₆アルキルである。R¹³およびR¹⁸に関して、R¹⁸は、-OR²⁴および-N(R²⁵)(R²⁶)からなる群より選ばれ、そしてR¹³は、-H、-OH、-C(O)-R²⁷、-C(O)-O-R²⁸および-C(O)-S-R²⁹からなる群より選ばれるか；またはR¹⁸は-N(R³⁰)-であり、そしてR¹³は-C(O)-であり、ここでR¹⁸およびR¹³は、それらが結合している原子と一緒になって環を形成するか；またはR¹⁸は-O-であり、そしてR¹³は-C(R³¹)(R³²)-であり、ここでR¹⁸およびR¹³は、それらが結合している原子と一緒になって環を形成する。R¹³が、-C(R³¹)(R³²)-である場合、R¹⁴は-C(O)-O-R³³であり、でなければR¹⁴は-Hである。R¹¹、R¹⁵、R¹⁶、およびR¹⁷は、独立して-H、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニルおよびC₁-C₅アルコキシ-C₁アルキルからなる群より選ばれる。R¹⁹およびR²⁰は、独立して-H、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニルおよびC₁-C₅アルコキシ-C₁アルキルからなる群より選ばれる。R²¹およびR²²に関して、R²¹は、-H、-OH、-C(O)-O-R³⁴および-C(O)-S-R³⁵からなる群より選ばれ、そしてR²²は、-H、-OH、-C(O)-O-R³⁶および-C(O)-S-R³⁷からなる群より選ばれるか；またはR²¹は-O-であり、そしてR²²は-C(O)-であり、ここでR²¹およびR²²は、それらが結合している原子と一緒になって環を形成するか；またはR²¹は-C(O)-であり、そしてR²²は-O-であり、ここでR²¹およびR²²は、それらが結合している原子と一緒になって環を形成する。R²³は、C₁アルキルである。R²⁴は、-HおよびC₁-C₆アルキルからなる群より選ばれ、その際、R²⁴がC₁-

C₆アルキルである場合、R²⁴は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群より選ばれる1個以上の基によって場合により置換されている。R²⁵およびR²⁶に関して、R²⁵は、-H、アルキルおよびアルコキシからなる群より選ばれ、そしてR²⁶は、-H、-OH、アルキル、アルコキシ、-C(O)-R³⁸、-C(O)-O-R³⁹および-C(O)-S-R⁴⁰からなる群より選ばれ；その際、R²⁵およびR²⁶が独立してアルキルまたはアルコキシである場合、R²⁵およびR²⁶は、独立してシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群より選ばれる1個以上の基で場合により置換されているか；またはR²⁵は-Hであり；そしてR²⁶はシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群より選ばれる。R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R³⁶、R³⁷、R³⁸、R³⁹およびR⁴⁰は、-Hおよびアルキルからなる群より独立して選ばれ、その際、アルキルは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群より選ばれる1個以上の基によって場合により置換されている。R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R³⁶、R³⁷、R³⁸、R³⁹およびR⁴⁰のいずれかが独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群より選ばれる基である場合、その基は、-OH、アルコキシおよびハロゲンからなる群より選ばれる1個以上の置換基によって場合により置換されている）に相当する構造を有する化合物またはその医薬上許容しうる塩；

【0018】

式III

【化3】



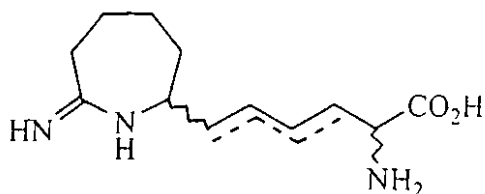
III

（式中、R⁴¹は、Hまたはメチルであり；そしてR⁴²はHまたはメチルである）によって表される化合物またはその医薬上許容しうる塩；

【0019】

式IV

【化4】



IV

の化合物またはその医薬上許容しうる塩；

【0020】

式V

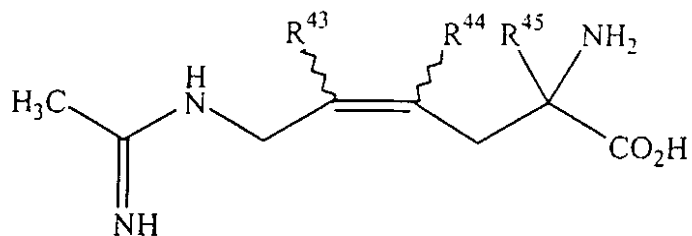
10

20

30

40

【化 5】



V

(式中、 R^{43} は、水素、ハロ、 C_1-C_5 アルキル、およびアルコキシまたは1個以上のハロによって置換された C_1-C_5 アルキルからなる群より選ばれ；

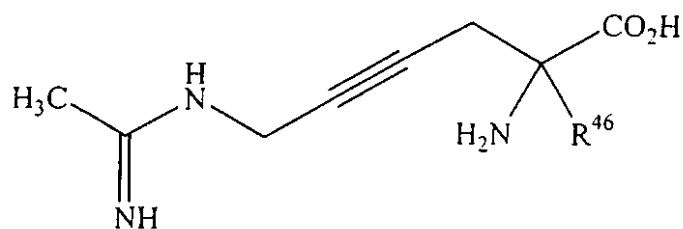
R^{44} は、水素、ハロ、 C_1-C_5 アルキル、およびアルコキシまたは1個以上のハロによって置換された C_1-C_5 アルキルからなる群より選ばれ；

R^{45} は、 C_1-C_5 アルキル、またはアルコキシもしくは1個以上のハロによって置換された C_1-C_5 アルキルである)の化合物またはその医薬上許容しうる塩；

【0021】

式VI

【化 6】



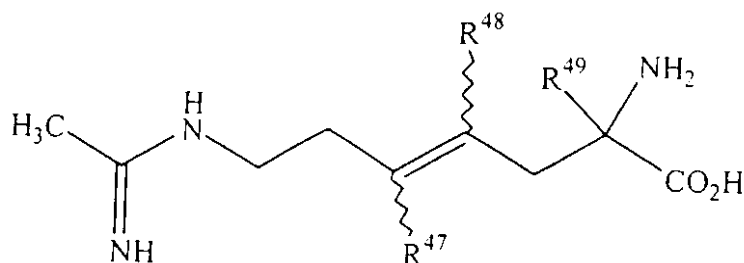
VI

(式中、 R^{46} は、 C_1-C_5 アルキルであり、前記 C_1-C_5 アルキルはハロまたはアルコキシによって場合により置換されており、前記アルコキシは1個以上のハロによって場合により置換されている)の化合物またはその医薬上許容しうる塩；

【0022】

式VII

【化 7】



VII

(式中、 R^{47} は、水素、ハロ、 C_1-C_5 アルキル、およびアルコキシまたは1個以上のハロによって置換された C_1-C_5 アルキルからなる群より選ばれ；

R^{48} は、水素、ハロ、 C_1-C_5 アルキル、およびアルコキシまたは1個以上のハロによって置換された C_1-C_5 アルキルからなる群より選ばれ；

R^{49} は、 C_1-C_5 アルキル、またはアルコキシもしくは1個以上のハロによって置換された C_1-C_5 アルキルである)の化合物またはその医薬上許容しうる塩；

【0023】

式VIII

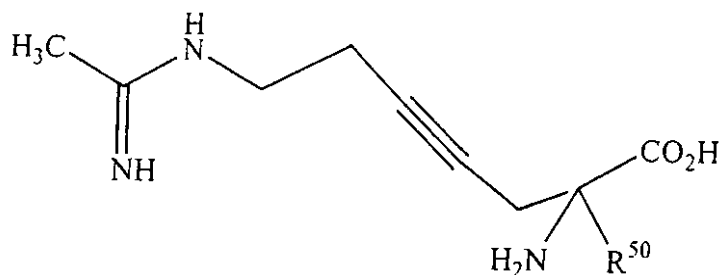
10

20

30

40

【化 8】



VIII

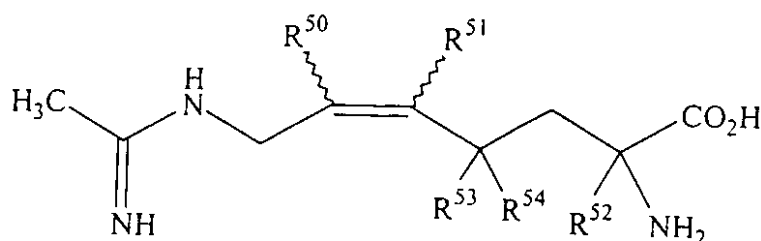
10

(式中、 R^{50} は、 C_1-C_5 アルキルであり、前記 C_1-C_5 アルキルはハロまたはアルコキシによって場合により置換されており、前記アルコキシは1個以上のハロによって場合により置換されている)の化合物またはその医薬上許容しうる塩；

【0024】

式 IX

【化 9】



IX

20

(式中、 R^{50} は、水素、ハロおよび C_1-C_5 アルキルからなる群から選ばれ、前記 C_1-C_5 アルキルはハロまたはアルコキシによって場合により置換されており、前記アルコキシは1個以上のハロによって場合により置換されており；

R^{51} は、水素、ハロおよび C_1-C_5 アルキルからなる群より選ばれ、前記 C_1-C_5 アルキルはハロまたはアルコキシによって場合により置換されており、前記アルコキシは1個以上のハロによって場合により置換されており；

30

R^{52} は、 C_1-C_5 アルキルであり、前記 C_1-C_5 アルキルはハロまたはアルコキシによって場合により置換されており、前記アルコキシは1個以上のハロによって場合により置換されており；

R^{53} は、水素、ハロおよび C_1-C_5 アルキルからなる群より選ばれ、前記 C_1-C_5 アルキルはハロまたはアルコキシによって場合により置換されており、前記アルコキシは1個以上のハロによって場合により置換されており；そして

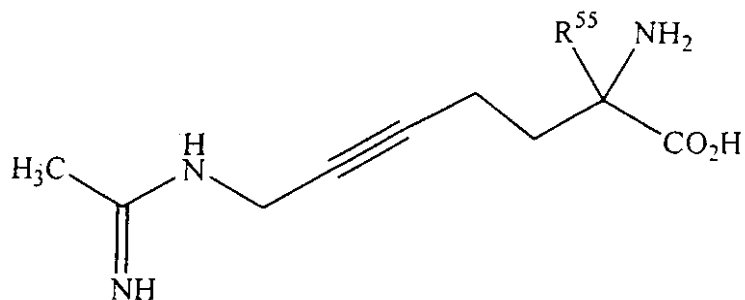
R^{54} は、ハロおよび C_1-C_5 アルキルからなる群より選ばれ、前記 C_1-C_5 アルキルはハロまたはアルコキシによって場合により置換されており、前記アルコキシは1個以上のハロによって場合により置換されている)の化合物またはその医薬上許容しうる塩；および

40

【0025】

式 X

【化 1 0】

**X**

10

(式中、 R^{55} は、 C_1-C_5 アルキルであり、前記 C_1-C_5 アルキルはハロまたはアルコキシによって場合により置換されており、前記アルコキシは1個以上のハロによって場合により置換されている)の化合物またはその医薬上許容しうる塩からなる群より選ばれる方法に関する。

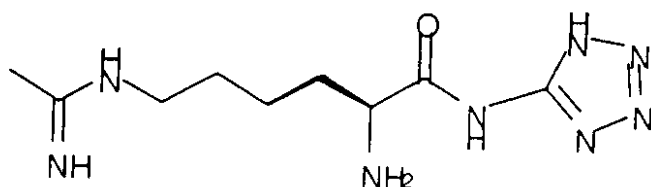
【0026】

別の具体的な化合物において、誘導型一酸化窒素シンターゼ選択的阻害剤は、式XIを有する化合物またはその医薬上許容しうる塩である。化合物XIは、以前に国際公開番号WO 00/26195(2000年5月11日公示)に記載されており、これは参照により本明細書に組み込まれている。

20

【0027】

【化 1 1】

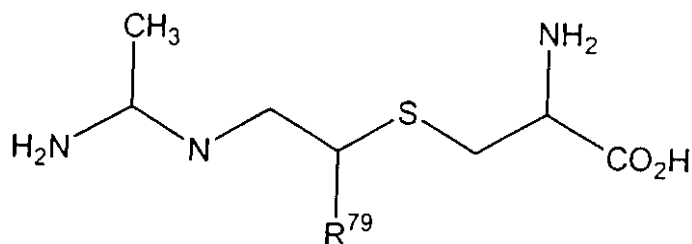
**XI**

2S-アミノ-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-N-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサンアミド、水和物二塩酸塩 30

【0028】

また、本発明は、別の選択的iNOS阻害剤の使用を企図する。例えば、本発明に有用なiNOS選択的阻害剤は、2000年11月29日に出願され、2002年3月12日に発行された米国特許第6,355,689号(Beswick等)に記載されており、そしてこれは式XII:

【化 1 2】

**XII**

40

(式中、 R^{79} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキルおよび C_{1-4} ハロアルキルより選ばれる)の選択的iNOS阻害剤を記載し、請求している。米国特許第6,355,689号の説明では、 R^{79} が好ましくは C_{1-4} アルキル、最も好ましくはメチルであることが記載されている。米国特許第6,355,689号に開示され、本方法および組成物における使用に適した具体的な実施態様としては、

50

$S-((R)-2-(1-イミノエチルアミノ)プロピル)-L-システイン$;
 $S-((S)-2-(1-イミノエチルアミノ)プロピル)-L-システイン$;
 $S-((R/S)-2-(1-イミノエチルアミノ)プロピル)-L-システイン$;
 $S-((R)-2-(1-イミノエチルアミノ)プロピル)-D-システイン$;
 $S-((S)-2-(1-イミノエチルアミノ)プロピル)-D-システイン$;
 $S-((R/S)-2-(1-イミノエチルアミノ)プロピル)-D-システイン$;
 $S-((R/S)-2-(1-イミノエチルアミノ)ブチル)-L-システイン$;
 $S-((R/S)-2-(1-イミノエチルアミノ, 2-シクロプロピル)エチル)-L-システイン$; および

$S-((R/S)-2-(1-イミノエチルアミノ, 3-ヒドロキシ)プロピル)-L-システイン$ 、
 または、それらの医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはその生理学上機能性の誘導体が含まれる。

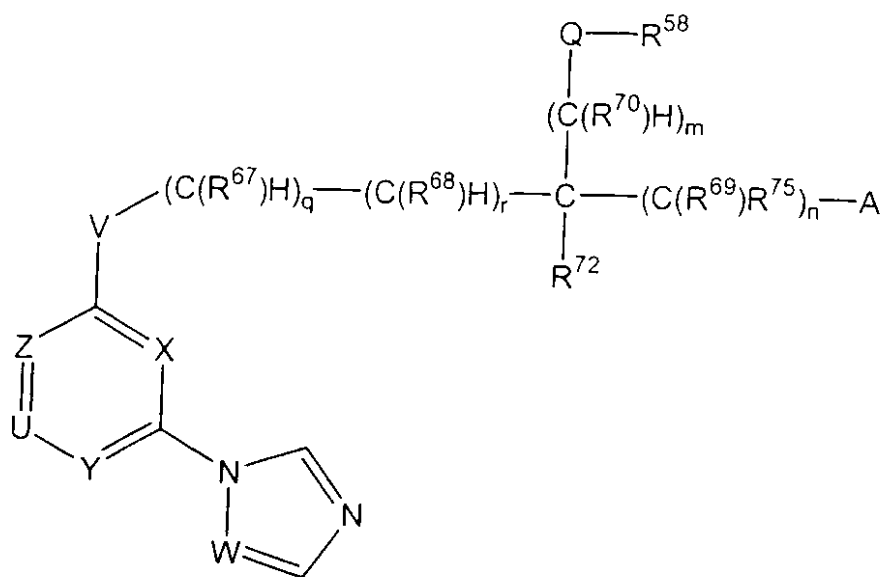
【0029】

上記の選択的 i N O S 阻害剤は、i N O S 酵素の基質としてアルギニンと競合して作用すると考えられる。i N O S 阻害剤についての別の戦略は Arnaiz 等によって 1998 年 8 月 27 日に公示された国際特許出願番号 P C T / U S 9 8 / 0 3 1 7 6、公開番号 W O 9 8 / 3 7 0 7 9 (Berlex Laboratories, Inc. Richmond, CA 94804-0099 and Pharmacopeia, Inc. Princeton, NJ 08540) (Arnaiz) に記載されている。Arnaiz の特許は、i N O S モノマー二量化の阻害剤を記載している。i N O S 酵素は、ホモダイマーであり、それぞれのモノマーは、フラビン補因子 (F A D および F M N) 用および N A D P H 用の結合部位を組み込んでいる還元酵素ドメインを有する。還元酵素ドメインは、別のモノマーの酸化酵素ドメインに電子を供給し、ここで L-アルギニンはヘム (F e) チトクローム P-450 ドメインを取り込んでいる活性部位で酸化される。テトラヒドロbiopterin (B H 4) は、ホモ二量体化に必要であり、電子移動の際にヘムレドックス状態を調節する。i N O S モノマーは不活性であり、活性のためには二量体化が必要である。

【0030】

従って、本発明の別の実施態様において、選択的 i N O S 阻害剤は、式 XIII、式 XIV または式 XV：

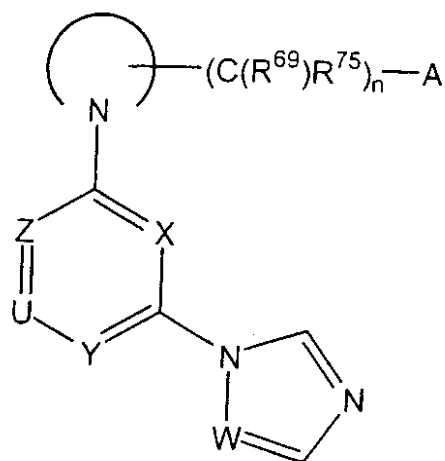
【化 13】



式 XIII;

【0031】

【化 1 4】

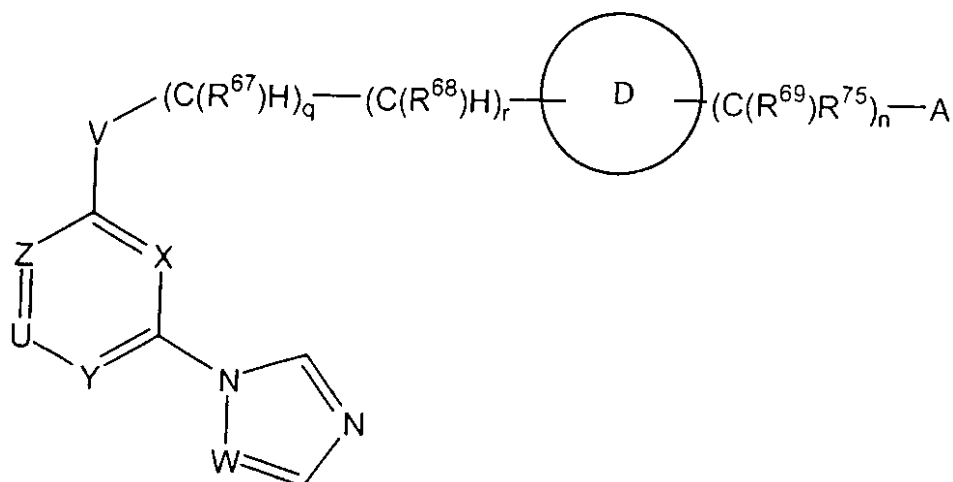


式 XIV；

または

【0032】

【化 1 5】



式 XV；

〔式中、Aは、 $-\text{R}^{56}$ 、 $-\text{OR}^{56}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{56})\text{R}^{57}$ 、 $\text{P}(\text{O})[\text{N}(\text{R}^{56})\text{R}^{57}]_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{56})\text{C}(\text{O})\text{R}^{57}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{76})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{56}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{56})\text{R}^{76}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{71})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{56})\text{R}^{71}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{56}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{56}$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{77}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{R}^{56})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{77}$ および $-\text{CH}=\text{NOR}^{56}$ であり；

【0033】

X、YおよびZは、それぞれ独立してNまたは $\text{C}(\text{R}^{19})$ であり；

Uは、それぞれNまたは $\text{C}(\text{R}^{60})$ であるが、但し、XがNであり、ZおよびYが CR^{74} である場合のみ、UはNであり；

Vは、 $\text{N}(\text{R}^{59})$ 、S、Oまたは $\text{C}(\text{R}^{59})\text{H}$ であり；

Wは、それぞれNまたはCHであり；

Qは、直接結合、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{R}^{56})-$ 、 $\text{S}(\text{O})_t$ および $-\text{N}(\text{R}^{61})-$ からなる群より選ばれ；

mは、0または1～4の整数であり；

nは、0または1～3の整数であり；

qは、0または1であり；

rは、0または1であるが、但し、QおよびVがヘテロ原子である場合、m、qおよび

rは、全て0であることはできない；

10

20

30

40

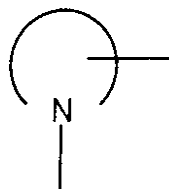
50

Aが $-\text{OR}^{56}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{56})\text{C}(\text{O})\text{R}^{57}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{71})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{57}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{56})\text{R}^{76}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{71})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{56})\text{R}^{71}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{56}$ (ここで、 t は0である)または $-\text{NHSO}_2\text{R}^{77}$ である場合、 n 、 q および r は、すべて0であることはできない；そしてQがヘテロ原子であり、Aが $-\text{OR}^{56}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{56})\text{C}(\text{O})\text{R}^{57}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{71})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{57}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{56})\text{R}^{76}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{71})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{56})\text{R}^{71}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{56}$ (t が0である場合)または $-\text{NHSO}_2\text{R}^{77}$ である場合、 m および n は、両方0であることはできない；

t は、0、1または2であり；

【0034】

【化16】

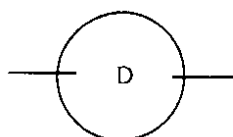


10

は、場合により置換されたN-ヘテロシクリルであり；

【0035】

【化17】



20

は、場合により置換されたカルボシクリルまたは場合により置換されたN-ヘテロシクリルであり；

R^{56} および R^{57} は、それぞれ独立して水素、場合により置換された C_1-C_{20} アルキル、場合により置換されたシクロアルキル、 $-\text{[C}_0-\text{C}_8\text{アルキル]}-\text{R}^{64}$ 、 $-\text{[C}_2-\text{C}_8\text{アルケニル]}-\text{R}^{64}$ 、 $-\text{[C}_2-\text{C}_8\text{アルキニル]}-\text{R}^{64}$ 、 $-\text{[C}_2-\text{C}_8\text{アルキル]}-\text{R}^{65}$ (ヒドロキシによって場合により置換されている)、 $-\text{[C}_1-\text{C}_8]-\text{R}^{66}$ (ヒドロキシによって場合により置換されている)、場合により置換されたヘテロシクリルからなる群より選ばれるか；

30

または R^{56} および R^{57} は、それらが結合している窒素原子と一緒に場合により置換されたN-ヘテロシクリルであり；

R^{58} は、水素、アルキル、シクロアルキル、場合により置換されたアリール、ハロアルキル、 $-\text{[C}_1-\text{C}_8\text{アルキル]}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{56})\text{R}^{57}$ 、 $-\text{[C}_1-\text{C}_8\text{アルキル]}-\text{N}(\text{R}^{56})\text{R}^{57}$ 、 $-\text{[C}_1-\text{C}_8\text{アルキル]}-\text{R}^{63}$ 、 $-\text{[C}_2-\text{C}_8\text{アルキル]}-\text{R}^{65}$ 、 $-\text{[C}_1-\text{C}_8\text{アルキル]}-\text{R}^{66}$ 、およびヘテロシクリル (ハロ、アルキル、アルコキシおよびイミダゾリルからなる群より選ばれる1個以上の置換基によって場合により置換されている)からなる群より選ばれるか；

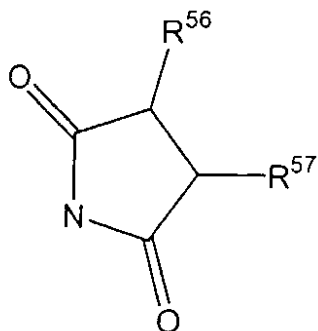
またはQが $-\text{N}(\text{R}^{58})-$ 、または R^{58} への直接結合である場合、 R^{58} は、さらにアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニルおよび $-\text{C}(=\text{NR}^{73})-\text{NH}_2$ であってもよく；

40

【0036】

または一緒に場合により置換された $-\text{Q}-\text{R}^{58}$ は、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{56})\text{R}^{57}$ または

【化 18】



10

を表し；

【0037】

R^{59} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルおよびシクロアルキルからなる群より選ばれるが；

但し、Aが $-R^{56}$ または $-OR^{56}$ である場合、 R^{59} は水素であることはできず、VがC Hである場合、 R^{59} はさらにヒドロキシであってもよく；

R^{60} は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、ハロアルキル、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたアリール、 $-OR^{71}$ 、 $-S(O)_t-R^{71}$ 、 $N(R^{71})R^{76}$ 、 $N(R^{71})C(O)N(R^{56})R^{71}$ 、 $N(R^{71})C(O)OR^{71}$ 、 $N(R^{71})C(O)R^{71}$ 、 $-[C_0-C_8\text{アルキル}]-C(H)[C(O)R^{71}]_2$ および $-[C_0-C_8\text{アルキル}]-C(O)N(R^{56})R^{71}$ からなる群より選ばれ；

20

R^{61} は、水素、アルキル、シクロアルキル、 $-[C_1-C_8\text{アルキル}]-R^{63}$ 、 $-[C_2-C_8\text{アルキル}]-R^{65}$ 、 $-[C_1-C_8\text{アルキル}]-R^{66}$ 、アシル、 $-C(O)R^{63}$ 、 $-C(O)-[C_1-C_8\text{アルキル}]-R^{63}$ 、アルコキシカルボニル、場合により置換されたアリールオキシカルボニル、場合により置換されたアラルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロシクリル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、場合により置換されたアリールスルホニル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、場合により置換されたアリールアミノカルボニル、アミノスルホニル、モノアルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、アリールスルホニルアミノカルボニル、場合により置換されたN-ヘテロシクリル、 $-C(=NH)-N(CN)R^{56}$ 、 $-C(O)R^{78}-N(R^{56})R^{57}$ 、 $-C(O)-N(R^{56})R^{78}-C(O)OR^{56}$ からなる群より選ばれ；

30

R^{63} および R^{64} は、それぞれ独立してハロアルキル、シクロアルキル(ハロ、シアノ、アルキルまたはアルコキシで場合により置換されている)、カルボシクリル(ハロ、アルキルおよびアルコキシからなる群から選ばれる1個以上の置換基で場合により置換されている)およびヘテロシクリル(アルキル、アラルキルまたはアルコキシで場合により置換されている)からなる群より選ばれ；

【0038】

R^{65} は、それぞれハロ、アルコキシ、場合により置換されたアリールオキシ、場合により置換されたアラルコキシ、場合により置換された $S(O)_t-R^{77}$ 、アシルアミノ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(トリフェニルメチル)アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルスルホンアミドからなる群より独立して選ばれ；

40

R^{66} は、それぞれ独立してシアノ、ジ(アルコキシ)アルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニルおよびジアルキルアミノカルボニルからなる群より選ばれ；

R^{67} 、 R^{68} 、 R^{69} 、 R^{70} 、 R^{72} および R^{75} は、それぞれ独立して水素またはアルキルであり；

R^{71} は、それぞれ独立して水素、アルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキルまたはシクロアルキルであり；

50

R^{73} は、水素、 NO_2 またはトルエンスルホニルであり；

R^{74} は、それぞれ独立して水素、アルキル（場合により、ヒドロキシで置換されている）、シクロプロピル、ハロまたはハロアルキルであり；

R^{76} は、それぞれ独立して水素、アルキル、シクロアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラールキル、 $-C(O)R^{77}$ または $-SO_2R^{77}$ であるか；

または R^{76} は、 R^{56} と共にそれらが結合している窒素と一緒にあって場合により置換されたN-ヘテロシクリルであるか；

または R^{76} は、 R^{71} と共にそれらが結合している窒素と一緒にあって場合により置換されたN-ヘテロシクリルであり；

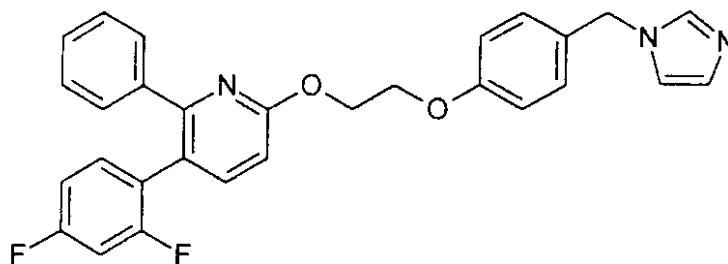
R^{77} は、それぞれ独立してアルキル、シクロアルキル、場合により置換されたアリールまたは場合により置換されたアラールキルであり；

そして R^{78} はアミノ酸残基である」の化合物（単一の立体異性体またはそれらの混合物またはその医薬上許容しうる塩として）によって表される二量化阻害剤である。

【0039】

別のiNOS二量化阻害剤、3-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-{2-[4-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)フェノキシ]エトキシ}-2-フェニルピリジン（PPA250）は、Ohtsuka 等，J Pharmacol Exp Ther 第303巻，Issue 1,52-57，October 2002に記載されている。PPA250は、構造：

【化19】



PPA250

を有する。したがって、本発明の別の実施態様において、化合物PPA250は、選択的iNOS阻害剤として使用することができる。

【0040】

治療する呼吸器の疾患または状態は、例えば、アレルギー誘発性喘息、運動誘発性喘息、汚染物誘発性喘息、寒冷誘発性喘息、ウイルス誘発性喘息を含めた喘息状態、または正常な気流の慢性気管支炎、気道閉塞を伴う慢性気管支炎（慢性閉塞性気管支炎）、気腫、喘息性気管支炎および水疱性疾患を含めた慢性閉塞性肺疾患、ならびに嚢胞性線維症である。また、呼吸器の疾患または状態は、ハト愛好家病、農夫肺、急性呼吸不全症候群、肺炎、吸引または吸入損傷、肺中の脂肪塞栓症、肺のアシドーシス炎症、急性肺水腫、急性高山病、心臓手術後、急性肺高血圧、新生児持続性肺高血圧、周産期吸引症候群、硝子膜症、急性肺血栓塞栓症、ヘパリン-プロタミン反応、敗血症、喘息発作重積状態および酸素圧低下を含めた肺の炎症を伴う呼吸器の疾患または状態の広域スペクトルのいずれか一つであることができる。

【0041】

添付図面において：

図1は、ヒト初代気道上皮細胞をL-NILの存在下または非存在下で50ng/mlのIL-1 β 、TNF- α およびIFN- γ （cyt）存在下で24時間培養した後の培地の硝酸塩含量のグラフである。

図2は、細胞のタンパク質3-8%トリス-アセテートポリアクリルアミドゲルの分解およびiNOSタンパク質についての免疫ブロットの結果を示している。

図3は、（A）iNOS選択的阻害剤（化合物NN）20mgおよび（B）化合物NNの200mgを経口投与した後に排出された息の一酸化窒素（NO）レベルの変化を、軽

度～中程度の喘息患者（黒三角形）とプラシーボ（白三角形）とを比較し、そして健康な被験者（黒丸）とプラシーボ（白丸）とを比較して示している。

そして図 4 は、 FEV_1 、血圧および心拍数における経口投与化合物 NN の効果を示している。

【0042】

発明の詳述

以下の詳細な説明は、当業者が本発明を実施するのを助けるために提供する。しかし、本明細書に議論された典型的な実施態様における改良およびバリエーションは、添付の請求項の範囲内で当業者によって実施することができるため、この詳述は、本発明を不当に制限するものとして解釈すべきではない。

10

【0043】

本明細書に引用された主要な文献の内容は、主要な文献内に引用された文献の内容を含めて、それらの全体として参照により本明細書に組み込まれている。

【0044】

本発明は、アレルギー誘発性喘息、運動誘発性喘息、汚染物誘発性喘息、寒冷誘発性喘息およびウイルス誘発性喘息を含めた喘息状態、正常な気流の慢性気管支炎、気道閉塞を伴う慢性気管支炎（慢性閉塞性気管支炎）、気腫、喘息性気管支炎および水疱性疾患を含めた慢性閉塞性肺疾患、ならびに嚢胞性線維症、ハト愛好家病、農夫肺、急性呼吸不全症候群、肺炎、吸引または吸入損傷、肺中の脂肪塞栓症、肺のアシドーシス炎症、急性肺水腫、急性高山病、心臓手術後、急性肺高血圧、新生児持続性肺高血圧、周産期吸引症候群、硝子膜症、急性肺血栓塞栓症、ヘパリンープロタミン反応、敗血症、喘息発作重積状態および酸素圧低下を含めた呼吸器の疾患または状態を予防および治療するための医薬品における治療上の使用方法を含めた、呼吸器の疾患または状態を治療または予防するために新規な選択的 iNOS 阻害剤を用いる治療方法を包含する。

20

【0045】

治療方法は、式 I ～ XI から選ばれた式を有する誘導型一酸化窒素シンターゼの選択的阻害剤の呼吸器の状態に有効な量を必要な患者に投与することからなる。

【0046】

a. 定義

本明細書において相互交換して用いる用語「一酸化窒素シンターゼ」および「NOS」は、eNOS、nNOS および iNOS を含めた酵素一酸化窒素シンターゼのアイソフォームうちのいずれかのアイソフォームのことである。

30

【0047】

本明細書において相互交換して用いる用語「誘導型一酸化窒素シンターゼ」、「NOS-2」および「iNOS」は、酵素一酸化窒素シンターゼの Ca^{+2} -非依存性の誘導型アイソフォームのことである。

【0048】

用語「一酸化窒素シンターゼ阻害剤」および「NOS 阻害剤」は、酵素一酸化窒素シンターゼの生理学的効果を低下させる化合物のことである。このような阻害剤は、一酸化窒素シンターゼの特定のアイソフォームについて選択的であってもよいし、または実質的に非選択的、すなわち一酸化窒素シンターゼの 2 以上のアイソフォームにおいてかなりの程度まで有効であってもよい。

40

【0049】

用語「選択的一酸化窒素シンターゼ阻害剤」および「選択的 NOS 阻害剤」は、一酸化窒素シンターゼの特定のアイソフォームの生理学的な効果を、一酸化窒素シンターゼの別のアイソフォームより優先的に低下させることができる化合物を表す。

【0050】

相互交換して用いる用語「選択的誘導型一酸化窒素シンターゼ阻害剤」、「選択的 NOS-2 阻害剤」および「選択的 iNOS 阻害剤」は、一酸化窒素シンターゼのカルシウムイオン非依存性アイソフォームの生理学的な効果を、一酸化窒素シンターゼの別のアイソ

50

フォームより優先的に低下させることができる化合物を表す。一実施態様では、選択的 i N O S 阻害剤は、内皮型 N O S または神経型 N O S のいずれかと比較してインビボ投与で 1 0 0 m g / k g 未満の有効性 (E D ₅₀) が得られるような i N O S の選択的阻害をもたらす。別の実施態様では、選択的 i N O S 阻害剤は、内皮型 N O S または神経型 N O S のいずれかと比較して齧歯類エンドトキシンモデルにおいてインビボ投与で 1 0 m g / k g 未満の有効性 (E D ₅₀) が得られるような i N O S の選択的阻害をもたらす。さらなる実施態様において、i N O S 阻害剤は、平均動脈血圧における上昇によって測定すると、e N O S に関して約 2 0 倍の選択性を示す。さらに別の実施態様において、i N O S 阻害剤は、平均動脈血圧における上昇によって測定すると、e N O S に関して 1 0 0 倍またはそれより高い選択性を示す。さらに別の実施態様において、i N O S 阻害剤は、胃腸通過または陰茎勃起における減少によって測定すると、n N O S に関して約 2 0 倍の選択性を示す。別の実施例では、i N O S 阻害剤は、胃腸通過または陰茎勃起における減少によって測定すると、n N O S に関して約 1 0 0 倍またはそれより高い選択性を示す。

10

20

30

40

50

【0051】

単独でまたは組み合わせた用語「アルキル」は、直鎖または分枝の、好ましくは 1 ～約 1 0 個の炭素原子を含む、そしてより好ましくは 1 ～約 6 個の炭素原子を含む非環式アルキル基を意味する。また、「アルキル」は、3 ～約 7 個の炭素原子、好ましくは 3 ～5 個の炭素原子を含む環式アルキル基を包含する。前記アルキル基は、下記定義された基の場合により置換されていてもよい。このような基の例としては、メチル、エチル、クロロエチル、ヒドロキシエチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、シアノブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、アミノペンチル、イソアミル、ヘキシル、オクチル等が含まれる。

【0052】

用語「アルケニル」は、少なくとも一つの二重結合を含むような直鎖または分枝の不飽和の非環式炭化水素基のことである。このような基は、2 ～約 6 個の炭素原子、好ましくは 2 ～約 4 個の炭素原子、より好ましくは 2 ～約 3 個の炭素原子を含む。前記アルケニル基は、下記定義された基の場合により置換されていてもよい。適切なアルケニル基の例としては、プロペニル、2-クロロプロピレニル、ブテン-1-イル、イソブテニル、ペンテン-1-イル、2-メチルブテン-1-イル、3-メチルブテン-1-イル、ヘキセン-1-イル、3-ヒドロキシヘキセン-1-イル、ヘプテン-1-イルおよびオクテン-1-イル等が含まれる。

【0053】

用語「アルキニル」は、一つ以上の三重の結合を含み、2 ～約 6 個の炭素原子、好ましくは 2 ～約 4 個の炭素原子、より好ましくは 2 ～約 3 個の炭素原子を含んでなる直鎖または分枝の不飽和の非環式炭化水素基のことである。前記アルキニル基は、下記定義された基の場合により置換されていてもよい。適切なアルキニル基の例としては、エチニル、プロピニル、ヒドロキシプロピニル、ブチン-1-イル、ブチン-2-イル、ペンチン-1-イル、ペンチン-2-イル、4-メトキシペンチン-2-イル、3-メチルブチン-1-イル、ヘキシン-1-イル、ヘキシン-2-イル、ヘキシン-3-イル、3,3-ジメチルブチン-1-イル基等が含まれる。

【0054】

用語「アルコキシ」は、直鎖または分枝の、それぞれ 1 ～約 6 個の炭素原子、好ましくは 1 ～約 3 個の炭素原子のアルキル部分を有するオキシ含有基、例えばメトキシ基を包含する。また、用語「アルコキシアリル」は、アルキル基に結合した一つ以上のアルコキシ基を有する、すなわちモノアルコキシアリルおよびジアルコキシアリル基を形成するアルキル基を包含する。このような基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシおよびtert-ブトキシアリルが含まれる。「アルコキシ」基は、1 個以上のハロ原子、例えばフルオロ、クロロまたはブロモでさらに置換されて「ハロアルコキシ」基となってもよい。このような基の例としては、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシ、

テトラフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシおよびフルオロプロポキシが含まれる。

【0055】

用語「アルキルチオ」は、二価の硫黄原子に結合した1～約6個の炭素原子の直鎖または分枝アルキル基を含む基を包含する。「低級アルキルチオ」の例は、メチルチオ($\text{CH}_3-\text{S}-$)である。

【0056】

用語「アルキルチオアルキル」は、アルキル基に結合したアルキルチオ基を包含する。このような基の例としては、メチルチオメチルが含まれる。用語「ハロ」は、ハロゲン、例えばフッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子を意味する。

10

【0057】

用語「ヘテロシクリル」は、1個以上の炭素原子がN、S、PまたはOによって置き換えられた飽和または不飽和の単または多環炭素環を意味する。これには、例えば以下の構造：

【化20】



20

(式中、Z、 Z^1 、 Z^2 または Z^3 は、C、S、P、OまたはNであるが、但し、Z、 Z^1 、 Z^2 または Z^3 の一つは、二重結合によって別のZ原子に結合する場合、または別のOまたはS原子に結合する場合、炭素以外であるが、OまたはSでない)が含まれる。さらに、任意の置換基は、それぞれCである場合にしかZ、 Z^1 、 Z^2 または Z^3 に結合できないものとして理解される。また、用語「ヘテロシクリル」は、完全に飽和環構造、例えばピペラジニル、ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、オキシラニル、アジリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、チアゾリジニル、その他を含む。また、用語「ヘテロシクリル」は、部分的に不飽和の環構造、例えばジヒドロフラニル、ピラゾリニル、イミダゾリニル、ピロリニル、クロマニル、ジヒドロチオフエニル、その他を含む。

30

【0058】

用語「ヘテロアリール」は、完全に不飽和の複素環を意味する。

【0059】

「複素環」または「ヘテロアリール」のいずれにおいても、興味の分子に対して結合する位置は、環内のヘテロ原子またはなんらかの別の位置であることができる。

【0060】

用語「シクロアルキル」は、各環が、3～約7個の炭素原子、好ましくは3～5個の炭素原子を含む単または多環式の炭素環を意味する。例としては、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、シクロアルケニルおよびシクロヘプチルのような基が含まれる。用語「シクロアルキル」は、さらにシクロアルキル環がベンゾチエピンの7員複素環式環と同じような炭素環原子を有するスピロ系を包含する。

40

【0061】

用語「オキシ」は、二重結合した酸素を意味する。

【0062】

用語「アルコキシ」は、メトキシ基のような、酸素原子に結合したアルキル基を含む基を意味する。より好ましいアルコキシ基は、1～約10個の炭素原子を有する「低級アルコキシ」基である。さらにより好ましいアルコキシ基は、1～約6個の炭素原子を有する。このような基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシおよびtert-ブトキシが含まれる。

【0063】

50

用語「アリール」は、完全に不飽和の単または多環炭素環を意味し、置換されたまたは非置換のフェニル、ナフチルまたはアントラセニルが含まれるが、これらに限定されない。

【0064】

成句「場合により置換された」は、指示された基が、水素について置換されていてもよいが、置換されている必要はないことを意味する。従って、成句「1個以上によって場合により置換された」は、指示された基で一置換を行うことを意味するのみならず、複数の置換が企図されることを意味する。これに関して、場合により複数の置換基が存在する場合、いずれの置換基を選ぶこともできるし、または置換基の組み合わせを選ぶこともできるし、または複数の同じ置換基を選ぶこともできる。例として、これらに限定されないが、成句「1個以上のハロまたはアルコキシによって場合により置換されたC₁–C₅アルキル」は、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチルまたはペンチルが、全ての置換可能な位置で水素、フッ素、塩素または他のハロゲン、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシまたは他のアルコキシ基およびそれらの組み合わせを有することができるものとみなされる。非限定的な例としては、プロピル、iso-プロピル、メトキシプロピル、フルオロメチル、フルオロプロピル、1-フルオロ-メトキシメチル等が含まれる。

10

【0065】

化合物が構造および名称の両方によって記載される場合、名称は、記載された構造に対応するものであり、同様に、構造は記載された名称に対応するものである。

20

【0066】

本明細書に用いる用語「患者」は、動物、一実施態様においては哺乳動物、そして典型的な実施態様においては、特に治療、診察または実験の対象となるヒトのことである。

【0067】

本明細書に用いる用語「投薬」および「治療」は、患者、特にヒトを、直接または間接的に患者の状態を改善する目的で医学的に助けるすべてのプロセス、作用、適用、治療等のことである。

【0068】

本明細書に用いる用語「治療化合物」は、呼吸器の疾患または状態の予防にまたは治療に有用な化合物のことである。

30

【0069】

本明細書に用いる用語「治療上有効な」は、治療化合物の量の特性、または組合せ治療において組み合わせた治療化合物の量の特性のことである。その量または合わせた量で、呼吸器の疾患または状態を予防し、回避し、緩和しまたは取り除くという目標が達成される。

【0070】

用語「プロドラッグ」は、患者に投与され、続いて吸収された後にいくつかのプロセス、例えば代謝プロセスを経てインビボで活性種に転化される、薬物前駆体である化合物のことである。転化プロセスからの別の生成物は、身体によって容易に排出される。より好ましいプロドラッグは、一般に安全に許容される生成物を生じる転化プロセスを含むものである。

40

【0071】

用語「喘息」は、アレルゲンまたはアレルゲンの組み合わせ、例えばチリダニおよびカビ、ウイルス性または細菌性感染症、特に「風邪」ウイルスによる感染、環境汚染物、例えば化学物質の蒸気または喫煙、運動時のような肉体的に激しい活動、ストレスまたは寒冷空気の吸入にさらされることによって引き起こされる、1) 気管支痙攣、すなわち、気道筋収縮による可変性のおよび可逆的な気道閉塞、2) 気道内層の炎症、および3) 気道中に過剰の粘液を生じる気管支の反応亢進、のいずれか一つまたは三つの主要因子の組み合わせによって生じる一時的な呼吸困難を特徴とする呼吸器障害のことである。

【0072】

50

用語「喘息状態」は、個人的ないずれか一つまたは複数の喘息の誘因にさらされて喘息の発作にかかっている人の特徴のことである。個別的には、例えばアレルギー誘発性喘息、運動誘発性喘息、汚染物誘発性喘息、ウイルス誘発性喘息または寒冷誘発性喘息にかか

【0073】

本明細書において相互交換して用いる用語「慢性閉塞性肺疾患」および「COPD」は、最大呼気流量が低下する、そして肺を空にするのに時間がかかることを特徴とする慢性障害または障害の組み合わせのことであり、これは数ヶ月にわたってあまり変化せず、従来の気管支拡張剤では可逆性でないかまたは最小限の可逆性しかない。ほとんど一般には、COPDは、慢性気管支炎の組み合わせであり、すなわち、3ヵ月から約2年ほど続く咳および痰、そして気腫、すなわち肺胞の損傷がある。しかし、COPDには、正常な気流の慢性気管支炎、気道閉塞を伴う慢性気管支炎（慢性閉塞性気管支炎）、気腫、喘息性気管支炎および水疱性疾患およびそれらの組み合わせが含まれる。

10

【0074】

用語「呼吸器の」は、鼻、咽喉、喉頭、気管、気管支および肺を含めた身体系を通して酸素を身体に取り込み、二酸化炭素を放出するプロセスのことである。

【0075】

用語「呼吸器の疾患または状態」は、炎症を伴い特に気管、気管支および肺を含めた呼吸器系の成分に影響を及ぼすいくつかの慢性病のいずれか一つのことである。このような慢性病としては、アレルギー誘発性喘息、運動誘発性喘息、汚染物誘発性喘息、寒冷誘発性喘息、ストレス誘発性喘息およびウイルス誘発性喘息を含めた喘息状態、正常な気流の慢性気管支炎、気道閉塞を伴う慢性気管支炎（慢性閉塞性気管支炎）、気腫、喘息性気管支炎および水疱性疾患を含めた慢性閉塞性肺疾患、ならびに嚢胞性線維症、ハト愛好家病、農夫肺、急性呼吸不全症候群、肺炎、吸引または吸入損傷、肺中の脂肪塞栓症、肺のアシドーシス炎症、急性肺水腫、急性高山病、心臓手術後、急性肺高血圧、新生児持続性肺高血圧、周産期吸引症候群、硝子膜症、急性の肺血栓塞栓症、ヘパリンープロタミン反応、敗血症、喘息発作重積状態および酸素圧低下を含めた炎症を伴う他の肺疾患が含まれる。

20

【0076】

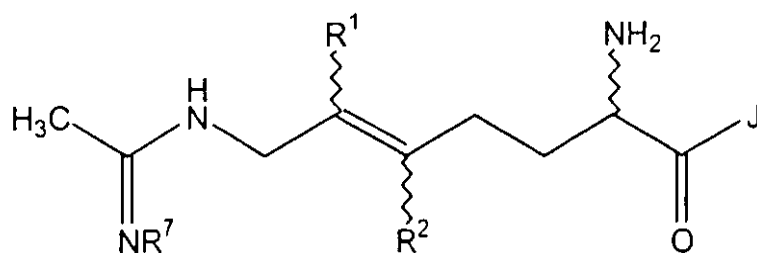
本明細書に用いる用語「呼吸器の状態に有効な量」は、治療上の化合物の量の特徴、または組み合わせ治療において合わせた治療化合物の量の特徴のことである。その量または合わせた量で、呼吸器の疾患または状態を予防し、回避し、緩和しまたは取り除く目標が達成される。

30

【0077】

選択的 i N O S 阻害剤の一つの具体的な例において、治療は、式 I

【化21】



40

(式中、 R^1 は、H、ハロおよび1個以上のハロによって場合により置換されうるアルキルからなる群より選ばれ；

R^2 は、H、ハロおよび1個以上のハロによって場合により置換されうるアルキルからなる群より選ばれるが；

但し、 R^1 または R^2 の少なくとも一つはハロを含み；

R^7 は、Hおよびヒドロキシからなる群より選ばれ；

50

Jは、ヒドロキシ、アルコキシおよび NR^3R^4 からなる群より選ばれ、その際；

R^3 は、H、低級アルキル、低級アルキレニルおよび低級アルキニルからなる群より選ばれ；

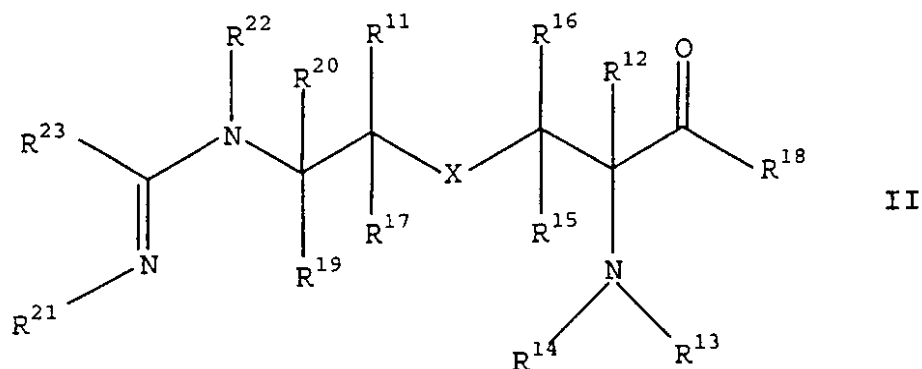
【0078】

R^4 は、Hおよび複素環式環からなる群より選ばれ、ここで環の少なくとも一つの構成メンバーは、炭素であり、そして1～約4個のヘテロ原子は、酸素、窒素および硫黄から独立して選ばれ、そして前記複素環式環はヘテロアリールアミノ、N-アリール-N-アルキルアミノ、N-ヘテロアリールアミノ-N-アルキルアミノ、ハロアルキルチオ、アルカノイルオキシ、アルコキシ、ヘテロアラルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルケニルオキシ、ヒドロキシ、アミノ、チオ、ニトロ、低級アルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルアミノスルホニル、アミドスルホニル、モノアルキルアミドスルホニル、ジアルキルアミドスルホニル、モノアリールアミドスルホニル、アリールスルホンアミド、ジアリールアミドスルホニル、モノアルキルモノアリールアミドスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、ヘテロアロイル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイル、ハロアルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレンジオキシ、ハロアルキレンジオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、低級シクロアルキルアルキル、低級シクロアルケニルアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシハロアルキル、ヒドロキシアラルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシヘテロアラルキル、ハロアルコキシアルキル、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、アリールオキシアルキル、飽和ヘテロシクリル、部分飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルケニル、シアノアルキル、ジシアノアルキル、カルボキシアミドアルキル、ジカルボキシアミドアルキル、シアノカルボアルコキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、ジカルボアルコキシアルキル、シアノシクロアルキル、ジシアノシクロアルキル、カルボキシアミドシクロアルキル、ジカルボキシアミドシクロアルキル、カルボアルコキシシアノシクロアルキル、カルボアルコキシシクロアルキル、ジカルボアルコキシシクロアルキル、ホルミルアルキル、アシルアルキル、ジアルコキシホスホノアルキル、ジアラルコキシホスホノアルキル、ホスホノアルキル、ジアルコキシホスホノアルコキシ、ジアラルコキシホスホノアルコキシ、ホスホノアルコキシ、ジアルコキシホスホノアルキルアミノ、ジアラルコキシホスホノアルキルアミノ、ホスホノアルキルアミノ、ジアルコキシホスホノアルキル、ジアラルコキシホスホノアルキル、グアニジノ、アミジノ、およびアシルアミノで場合により置換されてもよい）を有する化合物またはその医薬上許容しうる塩；

【0079】

式II

【化22】

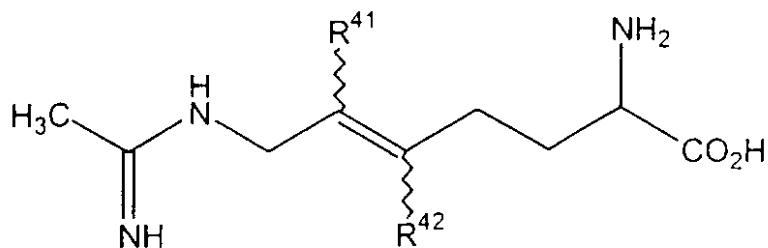


(式中、Xは、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ および $-S(O)_2-$ からなる群より選ばれる。好ましくは、Xは $-S-$ である。 R^{12} は、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_5 アルコキシ- C_1 アルキル、および C_1-C_5 アルキルチオ- C_1 アルキルからなる群より選ばれ、その際、これらの基は、それぞれ $-OH$ 、アルコキシおよびハロゲンからなる群より選ばれる1個以上の置換基によって場合により置換されている。好ましくは、 R^{12} は、 $-OH$ 、アルコキシおよびハロゲンからなる群より選ばれる置換基で場合により置換された C_1-C_6 アルキルである。 R^{13} および R^{18} に関して、 R^{18} は、 $-OR^{24}$ および $-N(R^{25})(R^{26})$ からなる群より選ばれ、そして R^{13} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)-R^{27}$ 、 $-C(O)-O-R^{28}$ および $-C(O)-S-R^{29}$ からなる群より選ばれるか；または R^{18} は $-N(R^{30})-$ であり、そして R^{13} は $-C(O)-$ であり、ここで R^{18} および R^{13} は、それらが結合している原子と一緒に環を形成するか；または R^{18} は $-O-$ であり、そして R^{13} は $-C(R^{31})(R^{32})-$ であり、ここで R^{18} および R^{13} は、それらが結合している原子と一緒に環を形成する。 R^{13} が、 $-C(R^{31})(R^{32})-$ である場合、 R^{14} は $-C(O)-O-R^{33}$ であり、でなければ R^{14} は $-H$ である。 R^{11} 、 R^{15} 、 R^{16} 、および R^{17} は、独立して $-H$ 、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニルおよび C_1-C_5 アルコキシ- C_1 アルキルからなる群より選ばれる。 R^{19} および R^{20} は、独立して $-H$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニルおよび C_1-C_5 アルコキシ- C_1 アルキルからなる群より選ばれる。 R^{21} および R^{22} に関して、 R^{21} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)-O-R^{34}$ および $-C(O)-S-R^{35}$ からなる群より選ばれ、そして R^{22} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)-O-R^{36}$ および $-C(O)-S-R^{37}$ からなる群より選ばれるか；または R^{21} は $-O-$ であり、そして R^{22} は $-C(O)-$ であり、ここで R^{21} および R^{22} は、それらが結合している原子と一緒に環を形成するか；または R^{21} は $-C(O)-$ であり、そして R^{22} は $-O-$ であり、ここで R^{21} および R^{22} は、それらが結合している原子と一緒に環を形成する。 R^{23} は、 C_1 アルキルである。 R^{24} は、 $-H$ および C_1-C_6 アルキルからなる群より選ばれ、その際、 R^{24} が C_1-C_6 アルキルである場合、 R^{24} は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選ばれる1個以上の基によって場合により置換されている。 R^{25} および R^{26} に関して、 R^{25} は、 $-H$ 、アルキルおよびアルコキシからなる群より選ばれ、そして R^{26} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、アルキル、アルコキシ、 $-C(O)-R^{38}$ 、 $-C(O)-O-R^{39}$ および $-C(O)-S-R^{40}$ からなる群より選ばれ；その際、 R^{25} および R^{26} が独立してアルキルまたはアルコキシである場合、 R^{25} および R^{26} は、独立してシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選ばれる1個以上の基で場合により置換されているか；または R^{25} は $-H$ であり；そして R^{26} はシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選ばれる。 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} および R^{40} は、 $-H$ およびアルキルからなる群より独立して選ばれ、その際、アルキルは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選ばれる1個以上の基によって場合により置換されている。 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} および R^{40} のいずれかが独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選ばれる部分である場合、その部分は、 $-OH$ 、アルコキシおよびハロゲンからなる群より選ばれる1個以上の置換基によって場合により置換されている)に相当する構造を有する化合物またはその医薬上許容しうる塩；

【0080】

式III

【化 2 3】



III

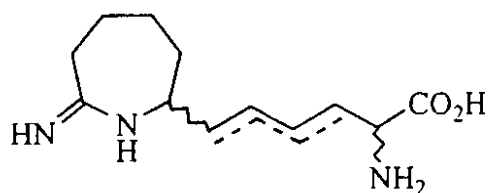
10

(式中、 R^{41} は、Hまたはメチルであり；そして R^{42} はHまたはメチルである) によって表される化合物またはその医薬上許容しうる塩；

【0081】

式IV

【化 2 4】



IV

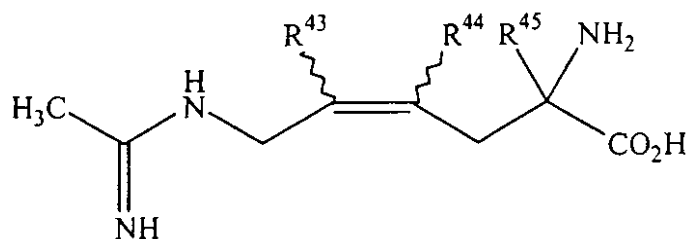
20

の化合物またはその医薬上許容しうる塩；

【0082】

式V

【化 2 5】



V

30

(式中、 R^{43} は、水素、ハロ、 C_1-C_5 アルキル、およびアルコキシまたは1個以上のハロによって置換された C_1-C_5 アルキルからなる群より選ばれ；

R^{44} は、水素、ハロ、 C_1-C_5 アルキル、およびアルコキシまたは1個以上のハロによって置換された C_1-C_5 アルキルからなる群より選ばれ；

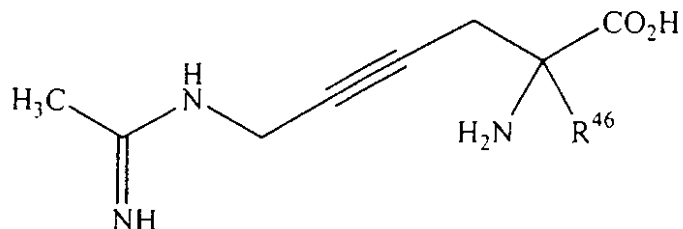
R^{45} は、 C_1-C_5 アルキル、またはアルコキシもしくは1個以上のハロによって置換された C_1-C_5 アルキルである) の化合物またはその医薬上許容しうる塩；

40

【0083】

式VI

【化 2 6】



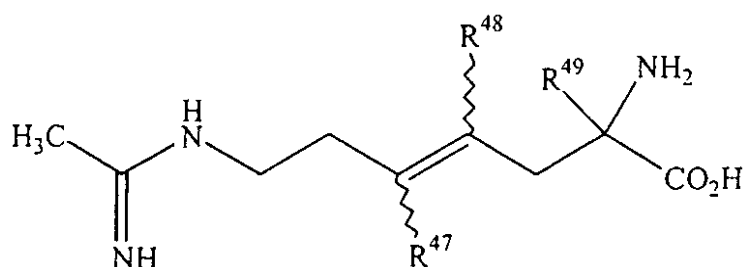
VI

(式中、 R^{46} は、 C_1-C_5 アルキルであり、前記 C_1-C_5 アルキルはハロまたはアルコキシによって場合により置換されており、前記アルコキシは1個以上のハロによって場合により置換されている)の化合物またはその医薬上許容しうる塩；

【0084】

式VII

【化 2 7】



VII

(式中、 R^{47} は、水素、ハロ、 C_1-C_5 アルキル、およびアルコキシまたは1個以上のハロによって置換された C_1-C_5 アルキルからなる群より選ばれ；

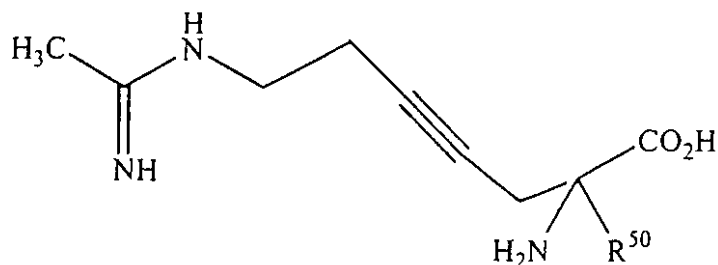
R^{48} は、水素、ハロ、 C_1-C_5 アルキル、およびアルコキシまたは1個以上のハロによって置換された C_1-C_5 アルキルからなる群より選ばれ；

R^{49} は、 C_1-C_5 アルキル、またはアルコキシもしくは1個以上のハロによって置換された C_1-C_5 アルキルである)の化合物またはその医薬上許容しうる塩；

【0085】

式VIII

【化 2 8】



VIII

(式中、 R^{50} は、 C_1-C_5 アルキルであり、前記 C_1-C_5 アルキルはハロまたはアルコキシによって場合により置換されており、前記アルコキシは1個以上のハロによって場合により置換されている)の化合物またはその医薬上許容しうる塩；

【0086】

式IX

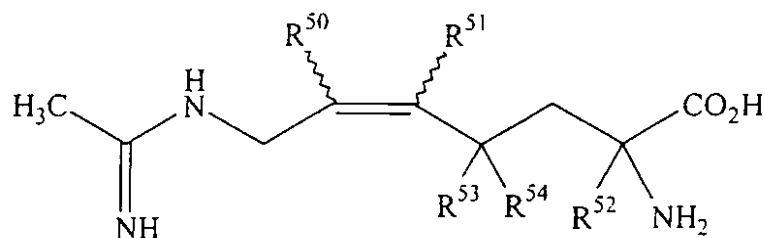
10

20

30

40

【化 2 9】

**IX**

10

(式中、 R^{50} は、水素、ハロおよび C_1-C_5 アルキルからなる群から選ばれ、前記 C_1-C_5 アルキルはハロまたはアルコキシによって場合により置換されており、前記アルコキシは1個以上のハロによって場合により置換されており；

R^{51} は、水素、ハロおよび C_1-C_5 アルキルからなる群より選ばれ、前記 C_1-C_5 アルキルはハロまたはアルコキシによって場合により置換されており、前記アルコキシは1個以上のハロによって場合により置換されており；

R^{52} は、 C_1-C_5 アルキルであり、前記 C_1-C_5 アルキルはハロまたはアルコキシによって場合により置換されており、前記アルコキシは1個以上のハロによって場合により置換されており；

R^{53} は、水素、ハロおよび C_1-C_5 アルキルからなる群より選ばれ、前記 C_1-C_5 アルキルはハロまたはアルコキシによって場合により置換されており、前記アルコキシは1個以上のハロによって場合により置換されており；そして

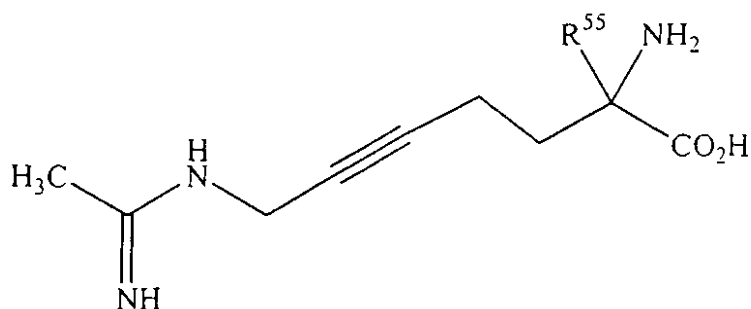
20

R^{54} は、ハロおよび C_1-C_5 アルキルからなる群より選ばれ、前記 C_1-C_5 アルキルはハロまたはアルコキシによって場合により置換されており、前記アルコキシは1個以上のハロによって場合により置換されている)の化合物またはその医薬上許容しうる塩；および

【0087】

式X

【化 3 0】

**X**

30

(式中、 R^{55} は、 C_1-C_5 アルキルであり、前記 C_1-C_5 アルキルはハロまたはアルコキシによって場合により置換されており、前記アルコキシは1個以上のハロによって場合により置換されている)の化合物またはその医薬上許容しうる塩により促進される。

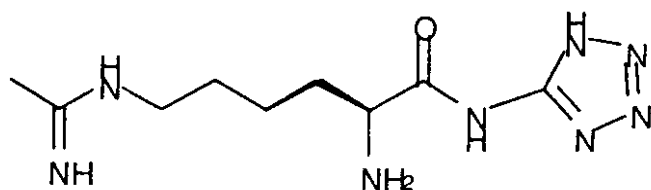
40

【0088】

別の例示的な化合物において、誘導型一酸化窒素シンターゼ選択的阻害剤は、式XIを有する化合物またはその医薬上許容しうる塩である。化合物XIは、以前に国際公開番号WO 00/26195 (2000年5月11日公示)に記載されており、これは参照により本明細書に組み込まれている。

【0089】

【化 3 1】



XI

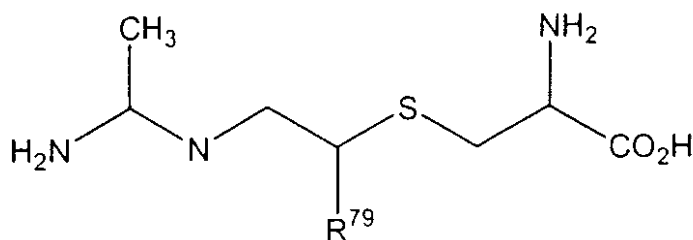
2 S-アミノ-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-N-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサナムド、水和物二塩酸塩

10

【0090】

また、本発明は、別の選択的 i N O S 阻害剤の使用を企図する。例えば、本発明に有用な i N O S 選択的阻害剤は、2000年11月29日に出願され、2002年3月12日に発行された米国特許第6,355,689号(Beswick等)に記載されており、そしてこれは式XII:

【化 3 2】



20

XII

(式中、 R^{79} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキルおよび C_{1-4} ハロアルキルより選ばれる)の選択的 i N O S 阻害剤を記載し、請求している。米国特許第6,355,689号の説明では、 R^{79} が好ましくは C_{1-4} アルキル、最も好ましくはメチルであることが記載されている。米国特許第6,355,689号に開示され、本方法および組成物における使用に適した具体的な実施態様としては、

30

S-((R)-2-(1-イミノエチルアミノ)プロピル)-L-システイン；

S-((S)-2-(1-イミノエチルアミノ)プロピル)-L-システイン；

S-((R/S)-2-(1-イミノエチルアミノ)プロピル)-L-システイン；

S-((R)-2-(1-イミノエチルアミノ)プロピル)-D-システイン；

S-((S)-2-(1-イミノエチルアミノ)プロピル)-D-システイン；

S-((R/S)-2-(1-イミノエチルアミノ)プロピル)-D-システイン；

S-((R/S)-2-(1-イミノエチルアミノ)ブチル)-L-システイン；

S-((R/S)-2-(1-イミノエチルアミノ, 2-シクロプロピル)エチル)-L-システイン；および

S-((R/S)-2-(1-イミノエチルアミノ, 3-ヒドロキシ)プロピル)-L-システイン、

40

または、それらの医薬上許容しうる塩、溶媒和物または生理学上機能性の誘導体が含まれる。

【0091】

上記の選択的 i N O S 阻害剤は、i N O S 酵素の基質としてアルギニンと競合して作用すると考えられる。i N O S 阻害についての別の戦略はArnaiz等によって1998年8月27日に公示された国際特許出願番号PCT/US98/03176、公開番号WO 98/37079(Berlex Laboratories, Inc. Richmond, CA 94804-0099 and Pharmacopeia, Inc. Princeton, NJ 08540)(Arnaiz)に記載されている。Arnaizの出願は、i N O S モノマー二量体の阻害剤を記載している。i N O S 酵素は、ホモダイマーであり、それぞれのモノマーは、フラビン補因子(FADおよびFMN)用およびNADPH用の結合部位

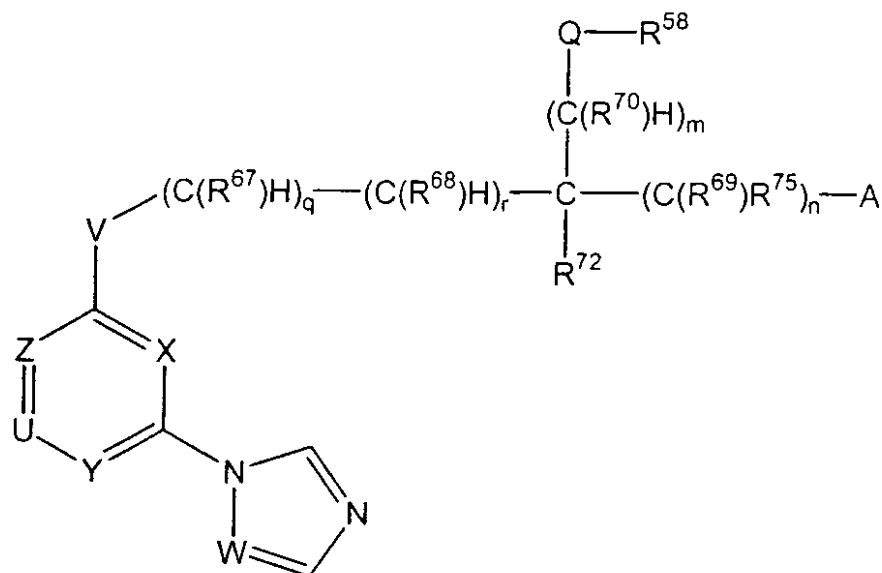
50

を組み込んでいる還元酵素ドメインを有する。還元酵素ドメインは、別のモノマーの酸化酵素ドメインに電子を供給し、ここでL-アルギニンは、ヘム(Fe)チトクロームP-450ドメインを取り込んでいる活性部位で酸化される。テトラヒドロbiopterin(BH₄)は、ホモ二量体化に必要であり、電子移動の際にヘムレドックス状態を調節する。iNOSモノマーは不活性であり、活性のためには二量体化が必要である。

【0092】

従って、本発明の別の実施態様において、選択的iNOS阻害剤は、式XIII、式XIVまたは式XV:

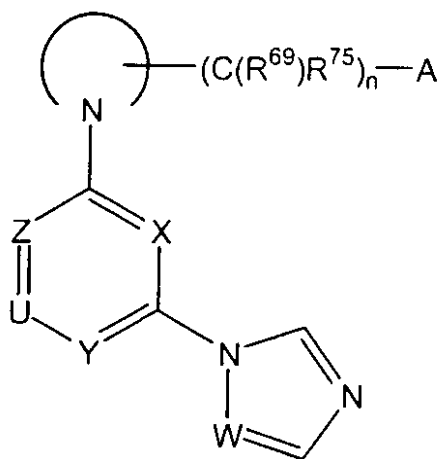
【化33】



式XIII;

【0093】

【化34】

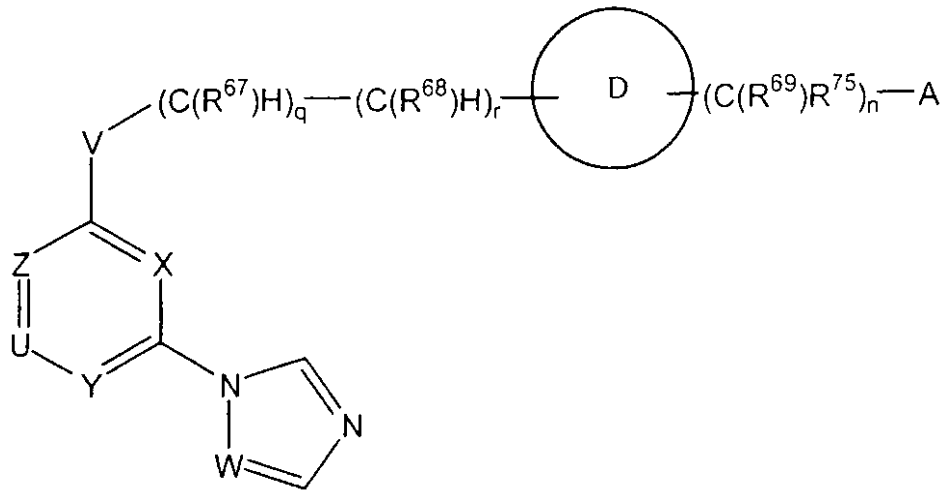


式XIV;

または

【0094】

【化 3 5】



10

式 XV;

〔式中、Aは、 $-R^{56}$ 、 $-OR^{56}$ 、 $C(O)N(R^{56})R^{57}$ 、 $P(O)[N(R^{56})R^{57}]_2$ 、 $-N(R^{56})C(O)R^{57}$ 、 $-N(R^{76})C(O)OR^{56}$ 、 $-N(R^{56})R^{76}$ 、 $-N(R^{71})C(O)N(R^{56})R^{71}$ 、 $-S(O)_tR^{56}$ 、 $-SO_2NHC(O)R^{56}$ 、 $-NH SO_2R^{77}$ 、 $-SO_2NH(R^{56})H$ 、 $-C(O)NH SO_2R^{77}$ および $-CH=NO R^{56}$ であり；

20

【0095】

X、YおよびZは、それぞれ独立してNまたは $C(R^{19})$ であり；

Uは、それぞれNまたは $C(R^{60})$ であるが、但し、XがNであり、ZおよびYが CR^{74} である場合のみ、UはNであり；

Vは、 $N(R^{59})$ 、S、Oまたは $C(R^{59})H$ であり；

Wは、それぞれNまたはCHであり；

Qは、直接結合、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=N-R^{56})-$ 、 $S(O)_t$ および $-N(R^{61})-$ からなる群より選ばれ；

mは、0または1～4の整数であり；

nは、0または1～3の整数であり；

30

qは、0または1であり；

rは、0または1であるが、但し、QおよびVがヘテロ原子である場合、m、qおよびrは、全て0であることはできない；

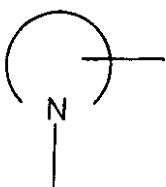
Aが $-OR^{56}$ 、 $N(R^{56})C(O)R^{57}$ 、 $-N(R^{71})C(O)OR^{57}$ 、 $-N(R^{56})R^{76}$ 、 $-N(R^{71})C(O)N(R^{56})R^{71}$ 、 $-S(O)_tR^{56}$ (ここで、tは0である)または $-NH SO_2R^{77}$ である場合、n、qおよびrは、すべて0であることはできない；そしてQがヘテロ原子であり、Aが $-OR^{56}$ 、 $N(R^{56})C(O)R^{57}$ 、 $-N(R^{71})C(O)OR^{57}$ 、 $-N(R^{56})R^{76}$ 、 $N(R^{71})C(O)N(R^{56})R^{71}$ 、 $-S(O)_tR^{56}$ (tが0である場合)または $-NH SO_2R^{77}$ である場合、mおよびnは、両方0であることはできない；

tは、0、1または2であり；

40

【0096】

【化 3 6】

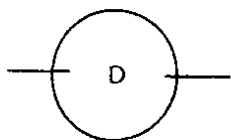


は、場合により置換されたN-ヘテロシクリルであり；

【0097】

50

【化 3 7】



は、場合により置換されたカルボシクリルまたは場合により置換されたN-ヘテロシクリルであり；

【0098】

R^{56} および R^{57} は、それぞれ独立して水素、場合により置換された C_1-C_{20} アルキル、場合により置換されたシクロアルキル、 $-[C_0-C_8 \text{ アルキル}]-R^{64}$ 、 $-[C_2-C_8 \text{ アルケニル}]-R^{64}$ 、 $-[C_2-C_8 \text{ アルキニル}]-R^{64}$ 、 $-[C_2-C_8 \text{ アルキル}]-R^{65}$ (ヒドロキシによって場合により置換されている)、 $-[C_1-C_8]-R^{66}$ (ヒドロキシによって場合により置換されている)、場合により置換されたヘテロシクリルからなる群より選ばれるか；

または R^{56} および R^{57} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって場合により置換されたN-ヘテロシクリルであり；

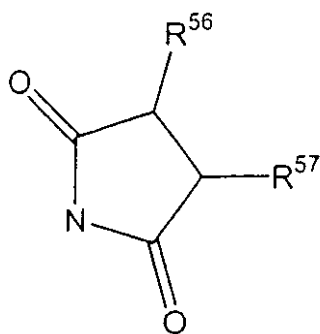
R^{58} は、水素、アルキル、シクロアルキル、場合により置換されたアリール、ハロアルキル、 $-[C_1-C_8 \text{ アルキル}]-C(O)N(R^{56})R^{57}$ 、 $-[C_1-C_8 \text{ アルキル}]-N(R^{56})R^{57}$ 、 $-[C_1-C_8 \text{ アルキル}]-R^{63}$ 、 $-[C_2-C_8 \text{ アルキル}]-R^{65}$ 、 $-[C_1-C_8 \text{ アルキル}]-R^{66}$ 、およびヘテロシクリル (ハロ、アルキル、アルコキシおよびイミダゾリルからなる群より選ばれる1個以上の置換基によって場合により置換されている) からなる群より選ばれるか；

またはQが $-N(R^{58})-$ 、または R^{58} への直接結合である場合、 R^{58} は、さらにアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニルおよび $-C(=NR^{73})-NH_2$ であってもよく；

【0099】

または一緒にあって $-Q-R^{58}$ は、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)N(R^{56})R^{57}$ または

【化 3 8】



を表し；

【0100】

R^{59} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルおよびシクロアルキルからなる群より選ばれるが；

但し、Aが $-R^{56}$ または $-OR^{56}$ である場合、 R^{59} は水素であることはできず、VがC Hである場合、 R^{59} はさらにヒドロキシであってもよく；

R^{60} は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、ハロアルキル、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたアリール、 $-OR^{71}$ 、 $-S(O)_t-R^{71}$ 、 $N(R^{71})R^{76}$ 、 $N(R^{71})C(O)N(R^{56})R^{71}$ 、 $N(R^{71})C(O)OR^{71}$ 、 $N(R^{71})C(O)R^{71}$ 、 $-[C_0-C_8 \text{ アルキル}]-C(H)[C(O)R^{71}]_2$ および $-[C_0-C_8 \text{ アルキル}]-C(O)N(R^{56})R^{71}$ からなる群より選ばれ；

R^{61} は、水素、アルキル、シクロアルキル、 $-[C_1-C_8 \text{ アルキル}]-R^{63}$ 、 $-[C_2-C$

$_8]$ アルキル $]-R^{65}$ 、 $-[C_1-C_8$ アルキル $]-R^{66}$ 、アシル、 $-C(O)R^{63}$ 、 $-C(O)-$
 $-[C_1-C_8$ アルキル $]-R^{63}$ 、アルコキシカルボニル、場合により置換されたアリールオ
 キシカルボニル、場合により置換されたアラルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、
 場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロシクリル、アルコキシカル
 ボニルアルキル、カルボキシアルキル、場合により置換されたアリールスルホニル、アミ
 ノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、場合によ
 り置換されたアリールアミノカルボニル、アミノスルホニル、モノアルキルアミノスルホ
 ニルジアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、アリールスルホニルアミ
 ノカルボニル、場合により置換されたN-ヘテロシクリル、 $-C(=NH)-N(CN)R^{56}$
 $-C(O)R^{78}-N(R^{56})R^{57}$ 、 $-C(O)-N(R^{56})R^{78}-C(O)OR^{56}$ からなる群より
 選ばれ；

10

R^{63} および R^{64} は、それぞれ独立してハロアルキル、シクロアルキル(ハロ、シアノ、
 アルキルまたはアルコキシで場合により置換されている)、カルボシクリル(ハロ、アル
 キルおよびアルコキシからなる群から選ばれる1個以上の置換基で場合により置換されて
 いる)およびヘテロシクリル(アルキル、アラルキルまたはアルコキシで場合により置換
 されている)からなる群より選ばれ；

R^{65} は、それぞれ独立してハロ、アルコキシ、場合により置換されたアリールオキシ、
 場合により置換されたアラルコキシ、場合により置換された $S(O)_t-R^{77}$ 、アシルアミ
 ノ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(トリフェニルメチル)アミノ、
 ヒドロキシ、メルカプト、アルキルスルホンアミドからなる群より選ばれ；

20

R^{66} は、それぞれ独立してシアノ、ジ(アルコキシ)アルキル、カルボキシ、アルコキ
 シカルボニル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニルおよびジアルキルアミ
 ノカルボニルからなる群より選ばれ；

R^{67} 、 R^{68} 、 R^{69} 、 R^{70} 、 R^{72} および R^{75} は、それぞれ独立して水素またはアルキルで
 あり；

R^{71} は、それぞれ独立して水素、アルキル、場合により置換されたアリール、場合によ
 り置換されたアラルキルまたはシクロアルキルであり；

R^{73} は、水素、 NO_2 またはトルエンスルホニルであり；

R^{74} は、それぞれ独立して水素、アルキル(場合により、ヒドロキシで置換されている
)、シクロプロピル、ハロまたはハロアルキルであり；

30

R^{76} は、それぞれ独立して水素、アルキル、シクロアルキル、場合により置換されたア
 リール、場合により置換されたアラルキル、 $-C(O)R^{77}$ または $-SO_2R^{77}$ であるか；

または R^{76} は、 R^{56} と共にそれらが結合している窒素と一緒にあって場合により置換さ
 れたN-ヘテロシクリルであるか；

または R^{76} は、 R^{71} と共にそれらが結合している窒素と一緒にあって場合により置換さ
 れたN-ヘテロシクリルであり；

R^{77} は、それぞれ独立してアルキル、シクロアルキル、場合により置換されたアリール
 または場合により置換されたアラルキルであり；

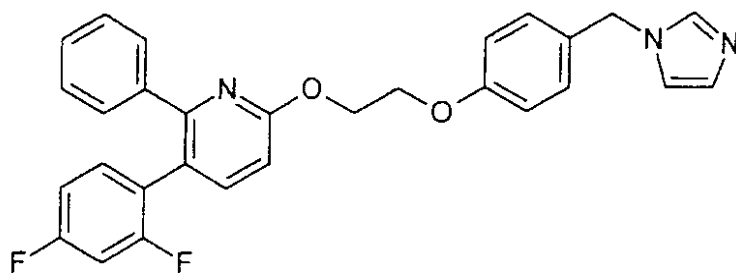
そして R^{78} はアミノ酸残基である」の化合物(単一の立体異性体またはそれらの混合物
 またはその医薬上許容しうる塩として)によって表される二量化阻害剤である。

40

【0101】

別のiNOS二量化阻害剤、3-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-{2-[4-(1
 H-イミダゾール-1-イルメチル)フェノキシ]エトキシ}-2-フェニルピリジン(P
 PA250)は、Ohtsuka等、J Pharmacol Exp Ther 第303巻、Issue 1,52-57, October
 2002に記載されている。PPA250は、構造：

【化 3 9】



PPA250

10

を有する。

【0102】

したがって、本発明の別の実施態様において、化合物 P P A 2 5 0 は、選択的 i N O S 阻害剤として使用することができる。

【0103】

具体的な実施例

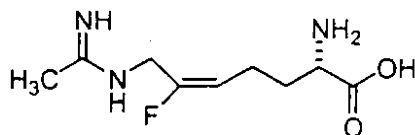
以下の合成例は、例示的な目的で示しており、決して本発明の範囲を限定しようとするものではない。異性体が定義されてない場合、適当なクロマトグラフィの方法を使用して単一の異性体が得られる。

【0104】

実施例 A

20

【化 4 0】

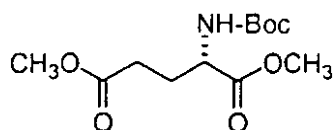


(2 S , 5 E) - 2 - アミノ - 6 - フルオロ - 7 - [(1 - イミノエチル)アミノ] - 5 - ヘプテン酸, 二塩酸塩, 一水和物

【0105】

【化 4 1】

30



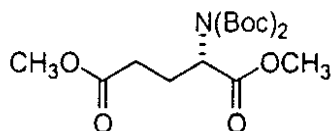
E X - A - 1)

トリメチルシリルクロリド (107.8 g, 1.00 mol) をメタノール 300 mL 中の L - グルタミン酸 (30.00 g, 0.20 mol) の 0 °C に冷やした溶液に滴加した。生成した無色透明な溶液を室温で攪拌した。18 時間後、薄層クロマトグラフィ (ヘキサン中の 30 % 酢酸エチル) による分析は出発物質が残っていないことを示した。次いで、反応物を 0 の C °C に冷やし、トリエチルアミン (134 g, 1.33 mol) を加え、そして白色沈殿が形成された。ジ - tert - ブチルジカーボネート (49 g, 0.23 mol) を加え、混合物を室温に加温させた。3 時間後、溶媒を除去し、ジエチルエーテル 700 mL を加えた。溶液を濾過し、濾過ケーキをさらにジエチルエーテル 500 mL ですすいだ。濾液を濃縮して黄褐色油 60.8 g (> 95 %) を得、これをさらに精製することなく次の工程にかけた。LCMS : m / z = 298.1 [M + Na]⁺ C₁₂H₂₁NO₆ の HRMS 計算値 : 276.1447 [M + H]⁺, 実測値 : 276.1462 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H), 1.95 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.32 (m, 1H), 5.15 (m, 1H)。

40

【0106】

【化 4 2】

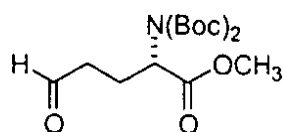


EX-A-2)

室温でアセトニトリル 300 mL 中の EX-A-1 の粗生成物 (60 g, 0.22 mol) の溶液に、4-ジメチルアミノピリジン (5.3 g, 0.44 mol) およびジ-tert-ブチルジカーボネート (79.2 g, 0.36 mol) を加えた。生成した混合物を室温で 2 日攪拌し、その時点で、薄層クロマトグラフィ (ヘキサン中 25% 酢酸エチル) による分析は、大部分の出発物質が消費されたことを示した。溶媒を真空下で除去し、赤色の油 85 g を得た。粗物質を、酢酸エチル/ヘキサン (1:10) で溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製し、淡黄色固形物として所望のジ-Boc 生成物 66.4 g (81%) を得た。LCMS: $m/z = 398.2$ $[M+Na]^+$ $C_{17}H_{29}NO_8$ の HRMS 計算値: 398.1791 $[M+Na]^+$, 実測値: 398.1790 ^1H NMR (CDCl₃) δ 1.48 (s, 18H), 2.19 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.91 (dd, 1H)。

【0107】

【化 4 3】

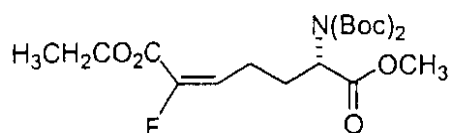


EX-A-3)

DIBAL (ヘキサン中 1.0 M 溶液 64 mL, 63.9 mmol) の溶液を無水ジエチルエーテル 400 mL 中の EX-A-2 (20 g, 53.3 mmol) の冷たい溶液に $-78^\circ C$ で 30 分間かけて滴加した。 $-78^\circ C$ でさらに 30 分間後、溶液を、水 (12 mL, 666 mmol) でクエンチし、室温に加温させた。濁った混合物を酢酸エチル 350 mL で希釈し、MgSO₄ で乾燥、そしてセライトのパッドを通して濾過した。濾液を濃縮して黄色の油にした。粗物質 (黄色油 18.9 g) を精製し、酢酸エチル/ヘキサン (1:4) で溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィによって透明な油として所望のアルデヒド生成物 13.8 g (75%) を得た。LCMS: $m/z = 368.2$ $[M+Na]^+$ ^1H NMR (CDCl₃) δ 1.48 (s, 18H), 2.19 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.91 (dd, 1H), 9.8 (s, 1H)。

【0108】

【化 4 4】



EX-A-4)

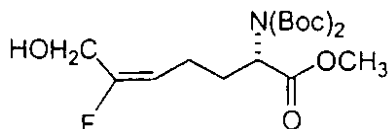
THF 20 mL 中のトリエチル 2-フルオロホスホノアセテート (4.67 g, 19.3 mmol) の冷たい ($-78^\circ C$) 溶液に、n-ブチルリチウム (10.9 mL, ヘキサン中 1.6 M, 17.5 mmol) を加えた。この混合物を $-78^\circ C$ で 20 分間攪拌して明るい黄色溶液を得た。次いで、THF 5 mL 中の EX-A-3 の生成物 (6.0 g, 17.5 mmol) の溶液をシリンジにより加え、得られた混合物を $-78^\circ C$ で 2 時間攪拌し、その時点で、薄層クロマトグラフィ (ヘキサン中の 30% 酢酸エチル) による分析は出発物質が残っていないことを示した。反応物を、飽和水性 NH₄Cl (30 mL) で $-78^\circ C$ にクエンチした。有機層を集め、水性層をジエチルエーテル (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機物を、水 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥、濾過して濃縮した

。黄色油の粗物質 8.6 g を、シリカゲル上で酢酸エチル／ヘキサン(1:4)で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して透明な油として所望のフルオロオレフィン生成物 6.05 g (79%)を得た。 ^1H NMR および ^{19}F NMR からは、単離した生成物が E:Z の比率 95:5 を有することがわかった。LCMS: $m/z = 456.2$ [$M + \text{Na}$] $^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NO}_8\text{F}$ の HRMS 計算値: 456.2010 [$M + \text{Na}$] $^+$, 実測値: 456.2094, ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (s, 18H), 2.0 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 4.9 (m, 1H), 5.9 (dt, ビニル, 1H, $J = 20$ Hz), 6.2 (dt, ビニル, 1H, $J = 30$ Hz)。 ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -129.12 (d, 0.09F, $J = 31$ Hz, 9% Z-異性体), -121.6 (d, 0.91F, $J = 20$ Hz, 91% E-異性体)

【0109】

10

【化45】



EX-A-5)

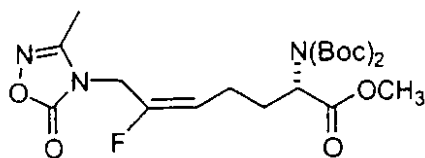
メタノール 20 mL 中の EX-A-4 (805 mg, 1.86 mmol) の溶液に、室温で固体 NaBH_4 (844 mg, 22.3 mmol) を 200 mg ずつ加えた。反応物を周囲温度で 18 時間攪拌し、その時点で、薄層クロマトグラフィ(ヘキサン中の 30% 酢酸エチル)による分析は大部分の出発物質が消費されたことを示した。反応物を飽和水性 NH_4Cl 20 mL でクエンチし、そして酢酸エチル(2×35 mL)で抽出した。有機層を合わせて、 MgSO_4 で乾燥、濾過して濃縮した。透明な油の粗物質 700 mg を酢酸エチル／ヘキサン(1:4)で溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して透明な油として所望のアリル型アルコール生成物 353 mg (48%)を得、 ^{19}F NMR によれば、これには主として所望の E 異性体が含まれていた。LCMS: $m/z = 414.2$ [$M + \text{Na}$] $^+$ ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (s, 18H), 1.95 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.35 (t, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 5.15 (dt, 1H, $J = 20$ Hz) ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -119.1 (d, 0.02F, $J = 37$ Hz, 2% Z-異性体), -111.8 (d, 0.98F, $J = 24$ Hz, 98% E-異性体)。

20

【0110】

30

【化46】



EX-A-6)

THF 50 mL 中の EX-A-5 (1.37 g, 3.5 mmol)、ポリマー担持されたトリフェニルホスフィン(3 mmol/g, 1.86 g, 5.6 mmol)および 3-メチルー1,2,4-オキサジアゾリン-5-オン(450 mg, 4.55 mmol)の混合物に、ジメチルアゾジカルボキシレート(820 mg, 5.6 mmol)を滴加した。反応物を、室温で 1 時間攪拌し、その時点で、薄層クロマトグラフィ(ヘキサン中の 40% 酢酸エチル)による分析は出発物質が残っていないことを示した。セライトを通して混合物を濾過し、濾液を濃縮した。生成した黄色の油を塩化メチレン 30 mL と水 30 mL との間で分配した。有機層を分離し、水(1×30 mL)およびブライン(1×30 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥、濾過して濃縮した。粗物質(黄色油 1.8 g)を酢酸エチル／ヘキサン(1:4)で溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製し、透明な油として所望の保護された E-アリル型アミジン生成物 670 mg (40%)を得、 ^{19}F NMR によれば、これには所望の E-異性体のみ含まれていた。LCMS: $m/z = 496.2$ [$M + \text{Na}$] $^+$ ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (s, 18H), 1.85 (m, 1H), 2.2 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.64

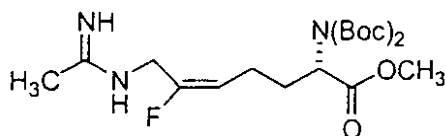
40

50

(s, 3H), 4.25 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 5.3 (dt, 1 H, J = 20Hz). ^{19}F NMR (CDCl₃) δ -110.8 (q, 1 F, J = 20Hz)

【0111】

【化47】

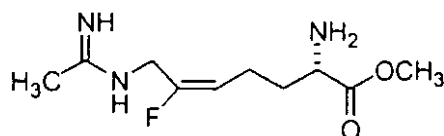


EX-A-7)

EX-A-6の生成物(670mg, 1.4mmol)をメタノール25mLおよび水中25%酢酸25mL中に溶解した。亜鉛粉末(830mg, 12.7mmol)を加え、混合物を超音波処理下で8時間攪拌し、その時点で、HPLC分析により出発物質の20%しか残っていないことがわかった。Zn粉末を反応混合物から濾過し、濾液を-20℃で12時間保存した。濾液を室温に加温させ、さらに氷酢酸(7mL)および亜鉛粉末(400mg, 6.1mmol)を加え、混合物を室温で1時間超音波処理し、その時点でHPLC分析は生成物96%を示した。セライトを通して混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗物質を、20~95%のA(A:0.01%トリフルオロ酢酸入りの100%アセトニトリル、B:0.01%トリフルオロ酢酸入りの100%H₂O)の勾配を用いて8分かけて溶出するYMC Combiprepカラム上の逆相HPLCカラムクロマトグラフィによって精製した。生成物を含む画分を合わせて濃縮し、トリフルオロアセテート塩としての所望のアセトアミジン生成物344mg(45%)を得、 ^{19}F NMRによれば、これには所望のE-異性体しか含まれていなかった。LCMS: m/z = 432.3 [M+H]⁺ ^1H NMR (CD₃OD) δ 1.52 (s, 18H), 2.9 (m, 1H), 2.2 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.2 (d, 1H), 5.4 (dt, ビニル, 1H, J = 20 Hz). ^{19}F NMR (CD₃OD) δ -110.83 (m, 1 F, J = 20 Hz).

【0112】

【化48】



EX-A-8)

EX-A-7の生成物の試料を氷酢酸中に溶解した。この攪拌溶液にジオキサン中1N HCl(10当量)を加えた。この溶液を室温で10分間攪拌した後、全ての溶媒を真空下で除去し、記載されたメチルエステル二塩酸塩を生成した。

【0113】

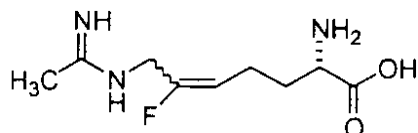
実施例A)

6.0N HCl(6mL)中のEX-A-7(344mg, 1.4mmol)の溶液を1時間還流した。溶媒を真空下で除去した。生成した固形物をさらに3回水中に溶解して濃縮し、続いて1.0N HCl中で5回濃縮し、すべての残ったTFA塩を除去した。完了して、所望の(2S, 5E)-2-アミノ-6-フルオロ-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸、二塩酸塩生成物160mg(37%)を白色固形物(融点51.5~56.3℃)として得、 ^{19}F NMRによりこれには所望のE異性体しか含まれていなかった。LCMS: m/z = 218.1 [M+H]⁺ C₉H₁₆FN₃O₂のHRMS計算値: 218.1305 [M+H]⁺, 実測値: 218.1325 ^1H NMR (D₂O) δ 1.8 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 3.7 (t, 1H), 4.00 (d, 2H), 5.3 (dt, ビニル, 1H, J = 21Hz). ^{19}F NMR (D₂O) δ -109.9 (m, 1 F, J = 20 Hz).

【0114】

実施例B

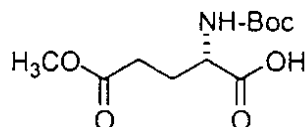
【化 4 9】



(2S, 5E/Z)-2-アミノ-6-フルオロ-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸, 二塩酸塩

【0115】

【化 5 0】



10

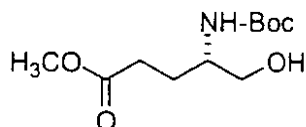
EX-B-1)

H₂O/ジオキサン(1:1)400 mL中のL-グルタミン酸5-メチルエステル(50.00 g, 0.31 mol)の冷たい(0℃)溶液にトリエチルアミン(38.35 g, 0.38 mol)、続いてジ-tert-ブチルジカーボネート(80.00 g, 0.37 mol)を加えた。生成した無色透明な溶液を室温で攪拌した。18時間後、薄層クロマトグラフィ(ヘキサン中の30%酢酸エチル)による分析は出発物質が残っていないことを示した。1.0 N水性KHSO₄200 mLを用いて反応混合物をクエンチした。有機層を除去し、水性層を酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。有機層を合わせてMgSO₄で乾燥、濾過して濃縮し、淡黄色の油として所望の生成物72.00 g(89%)を得た。LCMS:m/z=284.1 [M+Na]⁺ ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.50 (s, 9H), 2.00 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.34 (d, 1H), 5.24 (d, 1H)。

20

【0116】

【化 5 1】



30

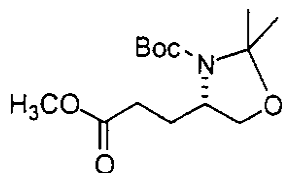
EX-B-2)

-10℃でTHF300 mL中のEX-B-1の生成物(72.60 g, 0.28 mol)の溶液に、4-メチルモルホリン(28.11 g, 0.28 mol)およびイソブチルクロロホルメート(37.95 g, 0.28 mol)を素早く加えた。透明な黄色溶液は、直ちに白色沈殿を形成した。4分後、生成した濁った黄色混合物を濾過し、濾液を-10℃に冷やしてサブゼロ温度に維持しながらH₂O(200 mL)中のNaBH₄(15.77 g, 0.42 mol)の溶液を滴加した。全てのNaBH₄を加えてから氷浴をはずし、反応物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物をH₂O(200 mL)でクエンチした。有機層を分離し、水性層を酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥、濾過して濃縮し、黄色の油として所望の生成物58 g(85%)を得た。LCMS:m/z=270.1 [M+Na]⁺ ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.42 (s, 9H), 1.65 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 2.42 (t, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.8 (d, 1H)。

40

【0117】

【化 5 2】



EX-B-3)

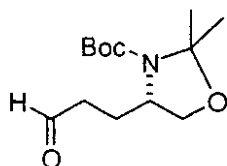
50

ベンゼン 100 mL 中の EX-B-2 (30.95 g, 0.13 mol) の溶液に 2,2-ジメトキシプロパン (65.00 g, 0.63 mol)、続いて p-トルエンスルホン酸 (2.40 g, 12.5 mmol) および 3 Å モレキュラーシーブ 5 g を加えた。生成した混合物を 2 時間還流させ、その時点で薄層クロマトグラフィ (ヘキサン中の 30% 酢酸エチル) による分析は反応が完了したことを示した。混合物を室温に冷まし、ジエチルエーテル (150 mL) で希釈し、飽和水性 NaHCO₃ (100 mL)、続いてブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥、濾過して濃縮した。粗物質 (黄色油 30.5 g) を酢酸エチル/ヘキサン (1:10) で溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製し、淡黄色の油として所望の生成物 15.40 g (42%) を得た。LCMS: m/z = 310.1 [M+Na]⁺ ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.42 (s, 12H), 1.56 (d, 3H), 1.85 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.7 (d, 1H), 3.95 (m, 2H)。

10

【0118】

【化53】



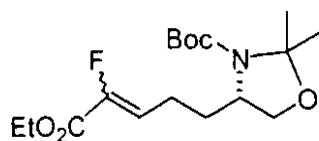
EX-B-4)

DIBAL (トルエン中の 1.0 M 溶液 6.0 mL) を、塩化メチレン 10 mL 中の EX-B-3 の生成物 (1.00 g, 3.00 mmol) の冷たい (-78 °C) 溶液に滴加した。30 分後、反応物を飽和酒石酸ナトリウムカリウム (ロッシェル塩) 5 mL でクエンチしてから室温に加温させた。次いで、セライトパッドを通して混合物を濾過し、MgSO₄ で乾燥、再濾過して濃縮し、黄色の油を得た。粗物質 (黄色の油 610 mg) を、酢酸エチル/ヘキサン (1:4) で溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して透明な油として所望の生成物 550 mg (71%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.50 (s, 12H), 1.58 (d, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 3.7 (d, 1H), 3.95 (m, 2H), 9.8 (s, 1H)。

20

【0119】

【化54】



30

EX-B-5)

塩化メチレン 100 mL 中のトリエチル 2-フルオロホスホノアセテート (6.70 g, 27.6 mmol) の氷冷 (0 °C) 溶液に 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー-7-エン (4.70 g, 31.0 mmol) を加えた。混合物を 0 °C で 1 時間攪拌して橙色溶液を得た。次いで、塩化メチレン 15 mL 中の EX-B-4 の生成物 (5.71 g, 22.2 mmol) の氷冷 (0 °C) 溶液をシリンジにより加え、生成した混合物を周囲温度で 18 時間攪拌し、その時点で薄層クロマトグラフィ (ヘキサン中の 30% 酢酸エチル) による分析は出発物質が残っていないことを示した。溶媒を真空下で除去し、生成した混合物を酢酸エチル 200 mL と水 100 mL との間で分配した。有機層を集め、水層を酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を 1.0 M 水性 KHSO₄ (100 mL)、水 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥、濾過して濃縮し、所望のフルオロオレフィン生成物を黄色の油 (8.0 g) として得た。¹H NMR および ¹⁹F NMR から単離した生成物は、およそ 70:30 の Z:E 比率を有することがわかった。LCMS: m/z = 368.2 [M+Na]⁺ ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.9-6.0 (dt, 1H, J = 20 Hz), 6.05-6.20 (dt, 1H, J = 33 Hz)。¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -129.89 (d, 0.7F, J = 3

40

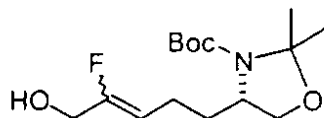
50

8 Hz, 70% Z-異性体), -122.05 (d, 0.3F, J = 20 Hz, 30% E-異性体)。

この混合物をさらに精製することなく粗製のまま使用した。

【0120】

【化55】



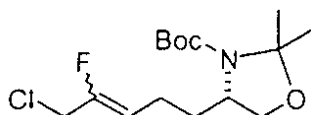
EX-B-6)

THF 70 mL 中の EX-B-5 の生成物 (8.0 g, 23.0 mmol) の氷冷 (0 °C) 溶液に 10
 LiBH₄ (12.7 mL, THF 中 2.0 M, 25.0 mmol) をシリンジにより加えた。反
 応混合物を周囲温度で 18 時間攪拌し、その時点で薄層クロマトグラフィ (ヘキサン中の
 30% 酢酸エチル) による分析は出発物質が残っていないことを示した。THF を除去し
 、生成した混合物を塩化メチレン中に溶解した。0 °C に冷やした後、1.0 M 水性 KHS
 O₄ をゆっくりと加えて反応物をクエンチした。次いで、混合物を酢酸エチル (3 × 50 m
 L) で抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄ で乾燥、濾過して濃縮した。粗物質 (透明な
 油 8.0 g) を酢酸エチル/ヘキサン (1:4) で溶出するシリカゲル上のフラッシュカラム
 クロマトグラフィによって精製し、透明な油として所望の生成物 900 mg (13%) を得
 た。LCMS: m/z = 326.2 [M+Na]⁺ ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.79-4.94 (dm
 , 1H), 5.10-5.25 (dt, 1H)。¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -119.82 (dt, 0.7F, J = 38 Hz,
 70% Z-異性体), -111.09 (dt, 0.3F, J = 27 Hz, 30% E-異性体)。

20

【0121】

【化56】



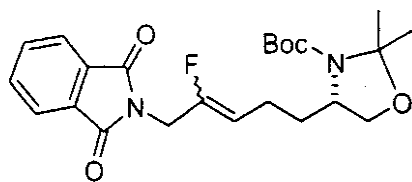
EX-B-7)

ピリジン 5 mL 中の EX-B-6 の生成物 (950 mg, 3.1 mmol) の氷冷 (0 °C) 溶液
 にメタンスルホニルクロリド (390 mg, 3.4 mmol) を加えた。反応物を 0 °C で 5 分間 30
 攪拌し、次いで室温に加温させて 3 時間攪拌し、その時点で薄層クロマトグラフィ (ヘキ
 サン中の 30% 酢酸エチル) による分析は、出発物質が残っていないことを示した。反応
 物を、ジエチルエーテル (10 mL) で希釈し、飽和水性 NaHCO₃ (20 mL)、続いて
 1.0 M クエン酸 (20 mL) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥、濾過して濃縮し、白
 色固形物として所望のアリル型塩化物の生成物 500 mg (51%) を得た。この生成物を
 さらに精製することなく次に使用した。LCMS: m/z = 344.1 [M+Na]⁺

30

【0122】

【化57】



40

EX-B-8)

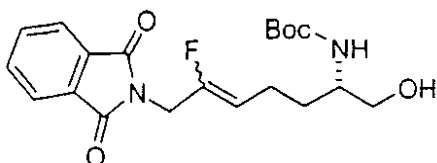
DMF 10 mL 中の EX-B-7 の生成物 (440 mg, 1.37 mmol) の攪拌溶液に、
 カリウムフタルイミド (290 mg, 1.57 mmol) を加えた。生成した混合物を還流下で
 18 時間加熱し、その時点で薄層クロマトグラフィ (ヘキサン中 30% 酢酸エチル) による
 分析は、出発物質が残っていないことを示した。冷ました混合物を、水 30 mL で希釈し
 、酢酸エチル 30 mL で 2 回抽出し、MgSO₄ で乾燥、濾過して濃縮し、黄色油として 50

50

所望の生成物 540 mg (91%)を得た。LCMS: $m/z = 455.2 [M+Na]^+$ HRMS 計算値: 433.2139 $[M+H]^+$ 実測値: 433.2144 ^1H NMR (CDCl₃) δ 1.4 (s, 18H), 1.6 (m, 6H), 2.05 (m, 2H), 3.6-4.42 (m, 4H), 4.9 (dt, ビニル, 1H), 5.2, (m, ビニル, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (CDCl₃) δ -117.09 (m, 0.7F, J = 38 Hz, 70% Z-異性体), -111.61 (m, 0.3F, J = 22 Hz, 30% E-異性体)。

【0123】

【化58】



10

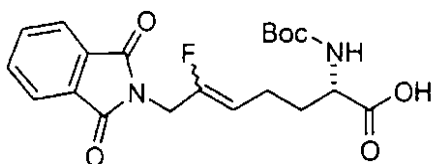
EX-B-9)

EX-B-8の生成物(600 mg, 1.38 mmol)を酢酸 8 mL および水 2 mL 中に溶解した。混合物を室温で一晩攪拌し、その時点で、薄層クロマトグラフィ(ヘキサン中30%酢酸エチル)による分析は、出発物質が残っていないことを示した。溶液を窒素流れ下で濃縮し、粗生成物を、酢酸エチル/ヘキサン(1:2)で溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製し、白色固形物として所望の生成物 248 mg (63%)を得た。LCMS: $m/z = 415.1 [M+Na]^+$ ^1H NMR (CDCl₃) δ 1.41 (s, 9H), 1.56 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.9 (dt, ビニル, 1H, J = 37 Hz), 7.73 (m, 2H), 7.86 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (CDCl₃) δ -116.96 (dt, 0.8F, J = 37 Hz, 80% Z-異性体), -111.09 (dt, 0.2F, J = 22 Hz, 20% E-異性体)。

20

【0124】

【化59】



30

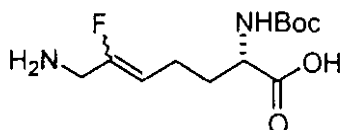
EX-B-10)

DMF 6 mL 中の EX-B-9 の生成物 (237 mg, 0.605 mmol) の攪拌溶液に、ピリジニウムジクロマート (1.14 g, 3.03 mmol) を加えた。溶液は暗橙色に変わり、そして室温で18時間攪拌し、その時点でそれを H₂O (20 mL) 中へ注いだ。混合物を酢酸エチル (4 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層を水性 5% KHCO₃ (3 × 25 mL) で洗浄した。水性層を 1.0 M KHSO₄ で pH = 3 に酸性化し、続いて酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して所望のアミノ酸生成物 235 mg (95%)を得た。生成した白色固形物をさらに精製することなく粗製のまま使用した。LCMS: $m/z = 429.1 [M+Na]^+$

40

【0125】

【化60】



EX-B-11)

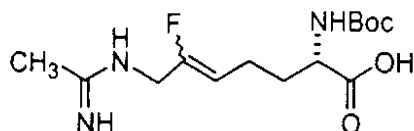
エタノール 7 mL 中の EX-B-10 の生成物 (230 mg, 0.56 mmol) の攪拌溶液にヒドラジン水化物 (70 mg, 1.13 mmol) を加え、生成した溶液を2時間還流して白

50

色沈殿を形成した。溶媒を真空下で除去した。生成した白色固形物を水 8 mL 中で溶解し、氷酢酸で pH = 4 に酸性化した。次いで、これを氷浴中で冷やして濾過した。濾液を濃縮して黄色結晶として所望のアリルアミン生成物 136 mg (87%) を得、これをさらに精製することなく次の工程にかけた。LCMS: $m/z = 277.1$ $[M+H]^+$

【0126】

【化61】



10

EX-B-12)

DMF 6 mL 中の EX-B-11 の生成物 (136 mg, 0.50 mmol) の攪拌溶液に 1.5 時間間隔で 3 つに分けてエチルアセトイミド (252 mg, 2.04 mmol) を加えた。添加を完了した後、混合物を室温で一晩攪拌した。桃色溶液を濾過し、濾過ケーキを水で洗浄した。溶媒を真空下で除去し、生成した黄色の油を逆相 HPLC により YMC Combiprep ODS-A 半分取カラムを用いて 1~50% の A (A: 0.05% TFA 入りのアセトニトリル 100、B: 0.05% TFA 入りの水 100) を 7 分の勾配で溶出して精製した。生成物を含む画分を合わせて濃縮し、トリフルオロアセテート塩として所望のアセトアミジン生成物約 50 mg を得、それを次の工程にかけた。LCMS: $m/z = 318.2$ $[M+H]^+$

20

【0127】

実施例 B)

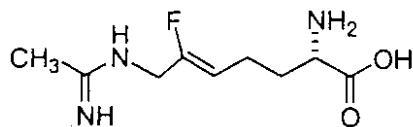
EX-B-12 の生成物を 6.0 N HCl (6 mL) 中に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去した。生成した固形物をさらに 3 回水中に溶解して濃縮して TFA 塩を除去した。すべての TFA が除去されたことを ^{19}F NMR が示したときに、生成物を真空下で乾燥して泡状の透明な固形物として所望の (2S, 5E)-2-アミノ-6-フルオロ-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸、二塩酸塩および (2S, 5Z)-2-アミノ-6-フルオロ-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸、二塩酸塩を含む E:Z (20:80) の混合物 30 mg (20%、2 つの工程を合わせた収率) を得た。C₉H₁₆FN₃O₂ の HRMS 計算: 218.1305 $[M+H]^+$ 実測値: 218.1309 ^1H NMR (D₂O) δ 2.01 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 3.96 (t, 1H), 4.00 (d, 2H), 5.07 (dt, ビニル, 1H, J = 37 Hz), 5.4 (dt, ビニル, 1H, J = 37 Hz)。 ^{19}F NMR (D₂O) δ -116.8 (m, 0.8F, J = 37 Hz, 80% Z-異性体), -109.6 (m, 0.2F, J = 21 Hz, 20% E-異性体)。

30

【0128】

実施例 C

【化62】

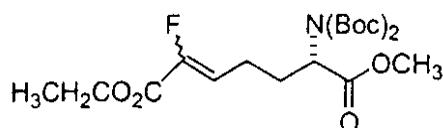


40

(2S, 5Z)-2-アミノ-6-フルオロ-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸、二塩酸塩

【0129】

【化63】



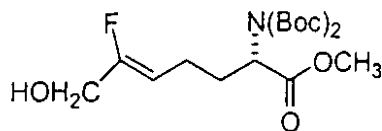
50

E X - C - 1)

トリエチル 2-フルオロホスホノアセテート (3.54 g, 14.6 mmol) を 0℃ で CH_2Cl_2 (20 mL) 中に溶解し、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー-7-エン (2.4 mL, 16.4 mmol) を加えた。混合物を 0℃ で 20 分間攪拌して橙色溶液を得た。次いで、E X - A - 3 のアルデヒド生成物 (4.04 g, 11.7 mmol) の溶液を 0℃ で加え、生成した褐色混合物を室温で一夜攪拌し、その時点で L C M S は出発物質が残っていないことを示した。溶媒を除去し、残留物を水 (60 mL) と酢酸エチル (120 mL) との間で分配した。有機層を集め、水性層を酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (60 mL) および 10% 水性 KHSO_4 (60 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥、濾過して濃縮した。粗物質 (橙色の油 5.7 g) をヘキサン中 10% 酢酸エチルで溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製し、透明な油として所望のフルオロオレフィン生成物 3.5 g (69%) を得た。 ^1H NMR および ^{19}F NMR は、単離した生成物が 70 : 30 の Z / E 比率を有することを示した。 $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_8\text{FN}$ の HRMS 計算値 : 456.2010 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 実測値 : 456.2017 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (s, 18H), 2.0 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 4.9 (m, 1H), 5.9 (dt, ビニル, 1H, $J = 21.2$ Hz), 6.1 (dt, ビニル, 1H, $J = 32.4$ Hz)。 ^{19}F NMR (CDCl_3) δ : -129.4 (d, 0.7F, $J = 34$ Hz, 70% Z 異性体), -121.6 (d, 0.3F, $J = 22$ Hz, 30% E 異性体)。

【0130】

【化64】

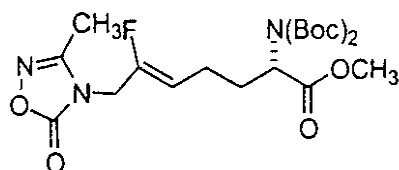


E X - C - 2)

E X - C - 1 のエステル生成物 (3.5 g, 8.1 mmol) を室温でメタノール 80 mL 中に溶解し、次いで固体 NaBH_4 (3 g, 80 mmol) を少しずつ加えた。混合物を室温で 18 時間攪拌し、その時点で H P L C 分析は反応が > 90% 完了したことを示した。反応物を飽和 NH_4Cl でクエンチした。生成物を酢酸エチルで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。有機層を蒸発させて無色の油として粗生成物 3.2 g を得、これを、ヘキサン中 20% ~ 30% 酢酸エチルで溶出する Biotage フラッシュカラムクロマトグラフィによって精製し、透明な油として所望の純粋な ^{19}F NMR により Z : E = 97 : 3 Z - 異性体生成物 0.41 g (13%) と共に得た。 $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_7\text{F}$ の HRMS 計算値 : 414.1904 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 実測値 : 414.1911 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (s, 18H), 2.0 (m, 1H), 2.2 (m, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.1 (dd, 2H, $J = 17$ Hz), 4.8 (dt, 1H, $J = 39$ Hz), 4.9 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -119.1 (dt, 1F, $J = 39$ Hz, $J = 17$ Hz)。

【0131】

【化65】



E X - C - 3)

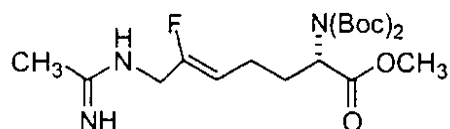
E X - C - 2 の Z - アルコール生成物 (390 mg, 1 mmol) および 3-メチル-1,2,4-オキサジアゾリン-5-オン (130 mg, 1.3 mmol) を THF 20 mL 中に溶解した。次いで、ポリマーに担持された PPh_3 を溶液に加え、混合物を 10 分間穏やかに攪拌した。次いで、ジエチルアゾジカルボキシレートを加え、混合物を室温で 1 時間攪拌し、その時点で L C M S 分析は生成物の形成と出発物質が存在しないことを示した。セラ

イトパッドを通してポリマーを濾過し、パッドをTHFで洗浄した。濾液を蒸発させて粗生成物1.0gを得、これをヘキサン中20%~30%酢酸エチルで溶出するBiotageフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製し、ヒドラジド副生物で若干汚染された生成物500mgを得た。この物質を、塩化メチレン：メタノール：水酸化アンモニウム(98：2：0.01)で溶出するBiotageフラッシュカラムクロマトグラフィによってさらに精製し、透明な油として所望の保護されたアミジン生成物180mg(38%)を得、¹⁹F NMRにより、これには所望のZ-異性体しか含まれていなかった。C₂₁H₃₂N₃O₈FのHRMS計算値：491.2517[M+NH₄]⁺、実測値：491.2523 ¹H NMR(CDC1₃) δ 1.5 (s, 18H), 1.9 (m, 1H), 2.1 (m, 3H), 2.3 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 4.8 (m, 1H), 5.0 (dt, 1H, J = 36Hz)。¹⁹F NMR(CDC1₃) δ -116.5 (dt, 1F, J = 38 Hz)。

10

【0132】

【化66】



EX-C-4)

メタノール数滴を含む水中の25%酢酸4mL中にEX-C-3の生成物(88mg, 0.19mmol)を溶解し、次いで、Zn粉末(109mg, 1.67mmol)を加えた。混合物を超音波処理下で3時間攪拌した。セライトパッドを通してZnを濾過し、パッドを水で洗浄した。濾液を蒸発させて乾燥状態にし、粗生成物を得、これを20~80%のA(A：0.01TFA入りの100%ACN、B：0.01%TFA入りの100%H₂O)の勾配で8分かけて溶出するYMC Combiprepカラム上の逆相HPLCカラムクロマトグラフィによって精製した。所望の生成物を2画分に集め、合わせた画分を濃縮した。生成物をトリフルオロアセテート塩の混合物として無色の油として得、¹⁹F NMRにより、これには所望のZ-異性体しか含まれていなかった：30%はモノBoc-保護された生成物であった：C₁₅H₂₆N₃O₄FのHRMS計算値：332.1986[M+H]⁺ 実測値：332.2001；そして70%はジ-Boc保護された生成物であった：C₂₀H₃₄N₃O₆FのHRMS計算値：432.2510[M+H]⁺ 実測値：432.2503 ジ-Boc生成物の¹H NMR(D₂O) δ 1.3 (s, 18H), 1.8 (m, 1H), 2.1 (m, 3H), 2.1 (s, 3H), 3.6 (s, 3H), 3.9 (d, 2H), 4.9 (dt, ビニル, 1H, J = 37Hz)。¹⁹F NMR(D₂O) -117.3 (dt, 1F, J = 37 Hz)。

20

30

【0133】

実施例C)

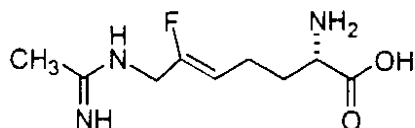
EX-C-4のモノ-およびジ-Boc生成物を合わせて6NHCl(30mL)中に溶解し、溶液を4時間還流させ、その時点でLCMS分析は反応が完了したことを示した。過剰なHClおよび水を真空下で除去した。完了して、所望の(2S,5Z)-2-アミノ-6-フルオロ-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸、二塩酸塩生成物9mg(2工程で合わせた収率40%)を明るい黄色の非常に吸湿性のフォームとして得、¹⁹F NMRにより、これには所望のZ-異性体しか含まれていなかった。C₉H₁₆N₃O₂FのHRMS計算値：218.1305[M+H]⁺ 実測値：218.1320 ¹H NMR(D₂O) δ 1.3 (s, 18H), 1.9 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 3.8 (t, 1H), 3.9 (d, 2H), 4.9 (dt, ビニル, 1H, J = 37Hz)。¹⁹F NMR(D₂O) δ -117.3 (dt, 1F, J = 37 Hz)。

40

【0134】

実施例D

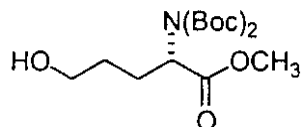
【化 6 7】



(2S, 5Z)-2-アミノ-6-フルオロ-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸, 三塩酸塩, 二水和物

【0135】

【化 6 8】



10

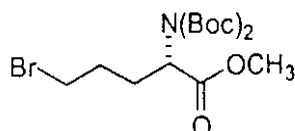
EX-D-1)

EX-D-2の生成物(3.75 g, 10 mmol)をメタノール60 mL中に溶解し、固体NaBH₄(4 g, 106 mmol)を室温で10時間かけて少しずつ加え、その時点でHPLC分析は約84%還元されたことを示した。反応混合物を飽和NH₄Clでクエンチし、次いで酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥、濾過して蒸発させ、黄色の油として粗生成物3.2 gを得た。C₁₆H₂₉NO₇のHRMS計算値: 348.2022 [M+H]⁺ 実測値: 348.2034 ¹H NMR(CD₃OD) δ 4.9 (q, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.5 (t, 2H), 3.2 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 1.5 (s, 18H)。

20

【0136】

【化 6 9】



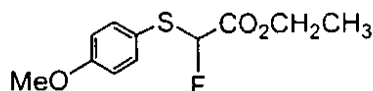
EX-D-2)

EX-D-1のアルコール生成物(3.2 g, 9.0 mmol)をTHF100 mL中に溶解し、氷浴中で冷やした。四臭化炭素(4.27 g, 12.9 mmol)を加え、生成した溶液を窒素下、0℃で30分間攪拌した。ポリマーに担持されたPPh₃を加え、混合物を0℃で1時間、次いで室温で一晩穏やかに攪拌した。セライトを通してポリマーを濾過して除去し、セライトパッドをTHFで洗浄した。濾液を蒸発させて粗生成物を得、これを、酢酸エチル/ヘキサン(1:3)で溶出するBiotageフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製し、無色の油として所望のプロモ生成物2.0 g(54%、2工程を合わせた収率)を得た。C₁₆H₂₈NO₆BrのHRMS計算値: 410.1178 [M+H]⁺ 実測値: 410.1137 ¹H NMR(CDCl₃) δ 4.9 (q, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.5 (s, 18H)。

30

【0137】

【化 7 0】



40

EX-D-3)

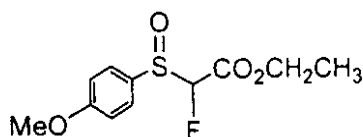
エタノール60 mL中のNaOEtの溶液(EtOH中21%, 41.1 mL, 0.11 mol)をp-メトキシベンゼンチオール(14.0 g, 0.1 mol)、続いてエチルクロロフルオロアセテート(18.3 g, 0.13 mol)で処理した。混合物を室温で2時間攪拌し、ヘキサン/酢酸エチル(1:1)250 mLで希釈した。有機層を水で3回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。乾燥した有機層を蒸発させて粗生成物25 gを得、これをさらに精製することなく次に使用した。C₁₁H₁₃O₃SFのLCMS: m/z = 267.10 [M+Na]⁺

50

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.5 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 6.0 (d, 1H, $J = 51.9$ Hz), 4.2 (q, 2H), 3.8 (s, 3H), 1.2 (t, 3H). ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -146.2 (d, 1F, $J = 53.6$ Hz)

【0138】

【化71】



10

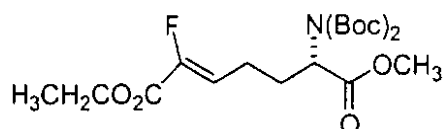
EX-D-4)

塩化メチレン 200 mL 中の EX-D-3 の粗生成物 (24 g, 0.1 mol) の溶液を -78°C に冷やし、塩化メチレン 200 mL 中の 3-クロロ過安息香酸 (27 g, 0.12 mol) で処理した。反応混合物をゆっくりと室温に加温させて一夜攪拌し、その時点で LCMS 分析は生成物が形成され、出発物質が残っていないことを示した。固形物を濾過し、濾液を飽和 NaHCO_3 および NH_4Cl で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、蒸発させて橙色の油 30 g を得、これをヘキサン/酢酸エチル (2:1) で溶出する Biotage フラッシュカラムクロマトグラフィによって精製し、オフホワイトの油状物として所望のスルホキシド生成物 17.5 g (70%) を得た。 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{FS}$ の HRMS 計算値: 261.0597 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 実測値: 261.0598 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.6 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 5.6 (d, 1H, $J = 50$ Hz 主要なジアステレオマー), 5.4 (d, 1H, $J = 49$ Hz 少ないジアステレオマー), 4.2 (q, 2H), 3.8 (s, 3H), 1.2 (t, 3H). ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -194.3 (d, 1F, $J = 53.6$ Hz 主要なジアステレオマー), -191.7 (d, 1F, $J = 50.4$ Hz 少ないジアステレオマー)

20

【0139】

【化72】



30

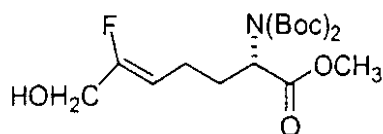
EX-D-5)

乾燥 DMF 6 mL 中の NaH (鉱油中 60%, 212 mg, 5.3 mmol) の懸濁液を窒素下で 0°C に冷やし、DMF 2 mL 中の EX-D-4 スルホキシド生成物 (1.25 g, 4.8 mmol) の溶液で処理した。室温で 20 分間攪拌した後、混合物を 5°C に冷やし、EX-D-2 ブロモ生成物 (2.17 g, 5.3 mmol) をひとかたまりで加えた。反応物を室温で 3 時間攪拌し、次いで 95°C で 1 時間還流に加熱し、その時点で LCMS 分析は生成物の形成を示した。混合物を氷/水性 NH_4Cl 混合物中へ注いだ。生成物をヘキサン/酢酸エチル (1:1) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発させて黄色の粗製油状物 3.17 g を得、これをヘキサン中 10% 酢酸エチルで溶出する Biotage フラッシュカラムクロマトグラフィによって精製し、無色の油として所望のフルオロオレフィンエステル生成物 1.05 g (50%) を得た。 ^{19}F NMR は、単離した生成物が所望の Z-異性体 (95:5) 含むことを示した。 $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_8\text{FN}$ の HRMS 計算値: 456.2010 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 実測値: 456.2017 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.5 (s, 18H), 2.0 (m, 1H), 2.3 (m, 4H), 3.7 (s, 3H), 4.3 (m, 2H), 4.9 (m, 1H), 6.1 (dt, ビニル, 1H, $J = 32.4$ Hz, Z 異性体). ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -129.4 (d, 0.95F, $J = 34.8$ Hz, 95% Z 異性体), -121.6 (d, 0.05F, $J = 21.6$ Hz, 5% E 異性体)。

40

【0140】

【化 7 3】

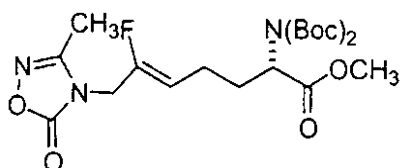


E X - D - 6)

E X - D - 5 のエステル生成物 (1.05 g, 2.4 mmol) を室温でメタノール中に溶解し、固体 NaBH₄ を少しずつ加えた。混合物を室温で 18 時間攪拌し、次いで水 2 mL を加え、混合物をさらに 3 時間攪拌し、その時点で HPLC 分析は反応が > 95 % 完了したことを示した。反応物を飽和 NH₄Cl でクエンチした。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発させて無色の油として粗生成物 0.95 g を得た。¹⁹F NMR は、単離した粗生成物が所望の Z-異性体しか含まないことを示した。C₁₈H₃₀NO₇F の HRMS 計算値：414.1904 [M+Na]⁺、実測値：414.1949¹ H NMR (CDCl₃) δ 1.48 (s, 18H), 2.0 (m, 1H), 2.2 (m, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.1 (dd, 2H, J = 17 Hz), 4.8 (dt, 1H, J = 36 Hz), 4.9 (m, 1H)。¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -119.1 (dt, 1F, J = 38 Hz, J = 17 Hz)。

【0141】

【化 7 4】

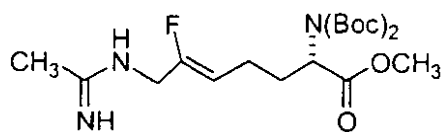


E X - D - 7)

E X - D - 6 のアルコール生成物 (0.95 g, 2.4 mmol) および 3-メチル-1,2,4-オキサジアゾリン-5-オン (290 mg, 2.9 mmol) を THF 60 mL 中に溶解した。ポリマーに結合したトリフェニルホスフィンを加え、混合物を 10 分間穏やかに攪拌した。次いで、ジメチルアゾジカルボキシレートを加え、混合物を室温で 1 時間攪拌し、その時点で、LCMS 分析は生成物が形成され、出発物質が残っていないことを示した。セライトパッドを通してポリマーを濾過し、パッドを THF で洗浄した。濾液を蒸発させ、残留物を得、これを塩化メチレンと水との間で分配した。有機層を水で 2 回洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、蒸発させて粗生成物 1.3 g を得、これをヘキサン中の 20 % ~ 30 % 酢酸エチルで溶出する Biotage フラッシュカラムクロマトグラフィによって精製し、無色の油として所望の保護されたアミジン生成物 390 mg (34 %、2 工程で合わせた収率) を得た。¹⁹F NMR は、単離した生成物が所望の Z-異性体しか含まないことを示した。C₂₁H₃₂N₃O₈F の HRMS 計算値：491.2517 [M+NH₄]⁺、実測値：491.2523¹ H NMR (CDCl₃) δ 1.5 (s, 18H), 1.9 (m, 1H), 2.1 (m, 3H), 2.3 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 4.8 (m, 1H), 5.0 (dt, 1H, J = 36 Hz)。¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -116.5 (dt, 1F, J = 38 Hz)。

【0142】

【化 7 5】



E X - D - 8)

E X - D - 7 の生成物 (390 mg, 0.82 mmol) をメタノール 4 mL を含む水中の 25 % HOAc 20 mL 中に溶解し、Zn 粉末 (482 mg, 7.42 mmol) を 2 つに分けて加えた。混合物を超音波処理下で 3 時間攪拌した。セライトパッドを通して Zn を濾過し、パッドを水で洗浄した。濾液を蒸発させて乾燥状態にし、粗生成物を得、これを逆相 H

P L Cによって精製した。所望の生成物を含む画分を集め、合わせて濃縮した。生成物をトリフルオロ酢酸塩の混合物として無色の油状物として得、 ^{19}F N M Rにより、これには所望のZ-異性体しか含まれていなかった：30%はモノ-Boc保護された生成物であった： $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}$ のH R M S計算値：332.1986 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 実測値：332.2001；70%はジBoc保護された生成物であった： $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_6\text{F}$ のH R M S計算値：432.2510 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、432.2503 ジBoc生成物の ^1H N M R (D_2O) δ 1.3 (s, 18H), 1.8 (m, 1H), 2.1 (m, 3H), 2.1 (s, 3H), 3.6 (s, 3H), 3.9 (d, 2H), 4.9 (dt, ビニル, 1H, $J = 37\text{Hz}$)。 ^{19}F N M R (D_2O) δ -117.3 (dt, 1F, $J = 37\text{Hz}$)。

【0143】

10

実施例D)

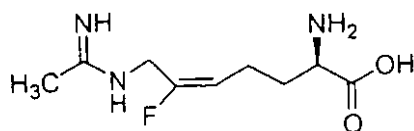
E X - D - 8のモノおよびジBoc生成物を6N H C l (80mL)中に溶解し、溶液を還流で1時間加熱し、その時点でL C M S分析は反応が完了したことを示した。過剰のH C lおよび水を真空下で除去し、明るい黄色の非常に吸湿性のフォームとして所望の(2S, 5Z)-2-アミノ-6-フルオロ-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸、三塩酸塩、二水和物生成物150mg(2つの工程で合わせた収率50%)を得た。 $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}$ のH R M S計算値：218.1305 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 実測値：218.1290 ^1H N M R (D_2O) δ 1.3 (s, 18H), 1.9 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 3.8 (t, 1H), 3.9 (d, 2H), 4.9 (dt, ビニル, 1H, $J = 37\text{Hz}$)。 ^{19}F N M R (D_2O) δ -117.3 (dt, 1F, $J = 37\text{Hz}$)。 $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{F} \cdot 3\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の分析計算値：C, 29.81；H, 6.39；N, 11.59；実測値：C, 29.80；H, 6.11；N, 11.20。

20

【0144】

実施例E

【化76】

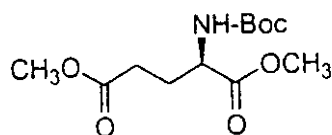


(2R, 5E)-2-アミノ-6-フルオロ-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸、二塩酸塩、一水和物

30

【0145】

【化77】



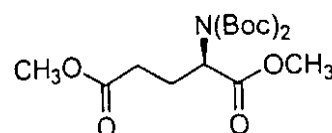
E X - E - 1)

トリメチルシリルクロリドを、0℃でメタノール中のD-グルタミン酸の冷たい溶液に滴加した。薄層クロマトグラフィによる分析で出発物質が残っていないことがわかるまで、生成した無色透明の溶液を室温で攪拌した。次いで、反応物を0℃に冷やし、トリエチルアミンを加え、そして白色沈殿が形成された。ジ-tert-ブチルジカーボネートを加え、混合物を室温に加温させた。3時間後、溶媒を除去し、ジエチルエーテルを加えた。溶液を濾過し、濾過ケーキをさらにジエチルエーテルですすいだ。濾液を濃縮し、所望のモノBocジエステル生成物を得、これをさらに精製することなく次の工程にかけた。

40

【0146】

【化78】



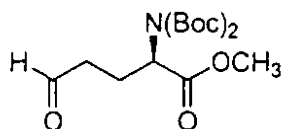
50

E X - E - 2)

室温でアセトニトリル中の E X - E - 1 の粗生成物の溶液に 4-ジメチルアミノピリジンおよびジ-tert-ブチルジカーボネートを加えた。薄層クロマトグラフィによる分析でほとんどの出発物質が消費されたことがわかるまで、生成した混合物を室温で攪拌した。溶媒を真空下で除去し、生成した残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製し、所望のジ-Boc 保護されたジエステル生成物を得た。

【0147】

【化79】



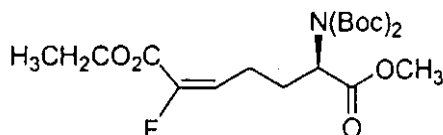
10

E X - E - 3)

D I B A L の溶液を、 -78°C の無水ジエチルエーテル中の E X - E - 2 の冷たい溶液に滴加した。 -78°C で 30 分後、溶液を水でクエンチし、室温に加温にさせた。生成した濁った混合を、酢酸エチルで希釈し、 MgSO_4 で乾燥し、セライトパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して所望のアルデヒド生成物を得た。

【0148】

【化80】



20

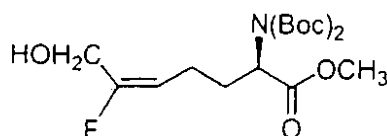
E X - E - 4)

T H F 中のトリエチル 2-フルオロホスホノアセテートの冷たい (-78°C) 溶液に n-ブチルリチウムを加えた。この混合物を -78°C で攪拌して明るい黄色溶液を得た。次いで、T H F 中の E X - E - 3 の生成物の溶液をシリンジにより加え、生成した混合物を、薄層クロマトグラフィによる分析で出発物質が残っていないことが示されるまで -78°C で攪拌した。反応物を、 -78°C で飽和水性 NH_4Cl を用いて急冷した。有機層を集め、水性層をジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機物を水およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥、濾過して濃縮した。次いで粗物質をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製し、所望のフルオロオレフィン生成物を得た。

30

【0149】

【化81】



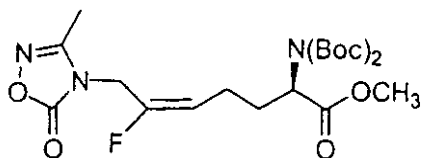
40

E X - E - 5)

室温でメタノール中の E X - E - 4 の溶液に固体 NaBH_4 を少しずつ加えた。薄層クロマトグラフィによる分析でほとんどの出発物質が消費されたことがわかるまで、反応物を周囲温度で攪拌した。反応物を飽和水性 NH_4Cl でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層は合わせ、 MgSO_4 で乾燥、濾過して濃縮した。粗物質をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製し、所望のアリル型アルコール生成物を得た。

【0150】

【化 8 2】



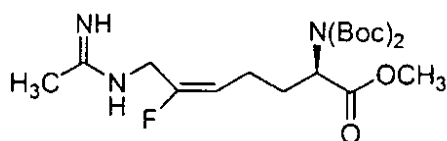
E X - E - 6)

T H F 中の E X - E - 5、ポリマーに担持されたトリフェニルホスフィンおよび 3-メチル-1,2,4-オキサジアゾリン-5-オンの混合物にジメチルアゾジカルボキシレー
 トを滴加した。薄層クロマトグラフィによる分析で出発物質が残っていないことがわかる
 まで反応混合物を室温で攪拌した。セライトを通して混合物を濾過し、濾液を濃縮した。
 生成した黄色の油を塩化メチレンと水との間で分配した。有機層を分離し、水およびブラ
 インで洗浄し、M g S O₄で乾燥、濾過して濃縮した。粗物質をシリカゲル上のフラッシ
 ュカラムクロマトグラフィによって精製し、所望の保護された E-アリル型アミジン生成
 物を得た。

10

【0 1 5 1】

【化 8 3】



20

E X - E - 7)

E X - E - 6 の生成物を、水中のメタノールおよび酢酸中に溶解した。亜鉛粉末を加え
 、H P L C 分析で出発物質が僅かしか残っていないことがわかるまで混合物を超音波処理
 下で攪拌した。セライトを通して反応混合物から Z n 粉末を濾過し、濾液を濃縮した。粗
 物質を逆相 H P L C カラムクロマトグラフィによって精製した。生成物を含む画分を合わ
 せて濃縮し、トリフルオロアセテート塩として所望のアセトアミジン生成物を得た。

【0 1 5 2】

実施例 E)

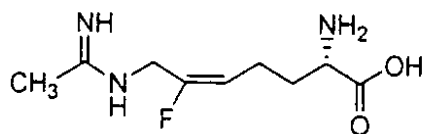
30

6 . 0 N H C l 中の E X - E - 7 の溶液を 1 時間還流させた。溶媒を真空下で除去した
 。生成した固形物を水中に溶解し、1 . 0 N H C l から繰り返し濃縮して残っている T F
 A 塩をすべて除去し、所望の (2 R , 5 E) - 2 - アミノ - 6 - フルオロ - 7 - [(1 - イミ
 ノエチル) アミノ] - 5 - ヘプテン酸、二塩酸塩生成物を得た。

【0 1 5 3】

実施例 F

【化 8 4】

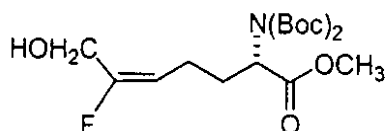


40

(2 S , 5 E) - 2 - アミノ - 6 - フルオロ - 7 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 5 - ヘプ
 テン酸、二塩酸塩、一水和物

【0 1 5 4】

【化 8 5】



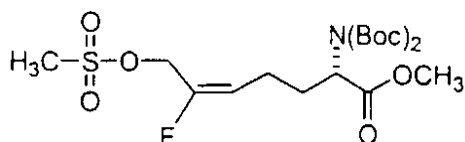
E X - F - 1)

50

窒素下で EX-A-3 の生成物 (5.0 g, 11.5 mmol) の THF (45 mL) 溶液に THF 5.6 mL 中の Red-AI (5.22 mL, 17.4 mmol) の溶液を 30 分かけて滴加した。内部温度を、 -10°C より下に保持した。5 分後、反応物を 1.3 M Na・K 酒石酸塩 33.7 mL でクエンチした。トルエン (11 mL) を混合物に加えて分離を改善した。有機層を 1.3 M Na・K 酒石酸塩 33.7 mL、続いてブライン (40 mL) で洗浄した。有機層を合わせ、 MgSO_4 で乾燥、濾過して濃縮した。粗物質、明るい黄色の油 3.8 g (84%) を次の工程に直接かけた。LCMS: $m/z = 414.2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.48 (s, 18H), 1.95 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.35 (t, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 5.15 (dt, 1H, $J = 20$ Hz)。 $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3) δ -119.1 (d, 0.02F, $J = 37$ Hz, 2% Z-異性体), -111.8 (d, 0.98F, $J = 24$ Hz, 98% E-異性体)。

【0155】

【化86】

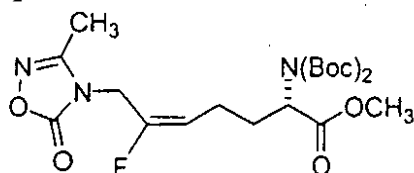


EX-F-2)

塩化メチレン 500 mL 中の EX-F-1 の生成物 (50.0 g, 0.128 mol) の溶液に -10°C でトリエチルアミン (18.0 g, 0.179 mol) を加えた。塩化メチレン 50 mL 中のメタンスルホニルクロリド (17.5 g, 0.153 mol) の溶液をゆっくりと加えて温度を -10°C で維持した。反応物は、 -10°C で 45 分間攪拌し、その時点で薄層クロマトグラフィ (ヘキサン中の 50% 酢酸エチル) および LCMS による分析は、ほとんどの出発物質が消費されたことを示した。反応物を 1.0 M クエン酸 600 mL でクエンチし、酢酸エチル (2×400 mL) で抽出した。有機層を合わせ、 MgSO_4 で乾燥、濾過して濃縮した。粗物質 (黄色の油 70 g) を次の工程に直接かけた。LCMS: $m/z = 492.2$ $[\text{M} + \text{Na}]$

【0156】

【化87】



EX-F-3)

室温でジメチルホルムアミド 400 mL 中の EX-F-2 の生成物 (70.0 g, 0.128 mol) の溶液にカリウム 3-メチル-1,2,4-オキサジアゾリン-5-オネート (28.7 g, 0.192 mol) を加えた。反応物を室温で 2.5 時間攪拌し、その時点で薄層クロマトグラフィ (ヘキサン中の 30% 酢酸エチル) および LCMS による分析は、出発物質が消費されたことを示した。反応物を水 400 mL で希釈し、酢酸エチル (5×400 mL) で抽出した。有機層を合わせて水 400 mL、ブライン 400 mL で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥、濾過して濃縮した。粗物質 (黄色の油 70 g) を酢酸エチル/ヘキサン (1:4) で溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製し、淡黄色の油 38 g (63%) を得た。

【0157】

EX-F-4)

EX-F-3 を複数回製造した生成物を合わせて Merck シリカゲル MODC0L カラム上 500 mL/分の流量で MtBE:ヘプタン (60:40) 均一で HPLC カラムクロマトグラフィによって精製した。回収した 63 g の 2 回目の精製を、キラル Pak-AD カラム上のキラル

10

20

30

40

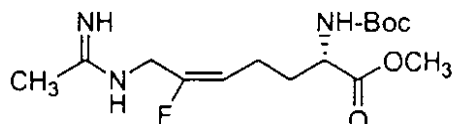
50

HPLCカラムクロマトグラフィにより550 mL/分の流量でA:B(10:90)(A:100%エタノール, B:100%ヘプタン)均一で行った。生成物を含む画分を合わせて濃縮し、透明な油状物として所望の保護されたL,E-アリル型アミジン生成物41 g(68%)を得、 ^{19}F NMRおよびキラルクロマトグラフィにより、これには所望のLおよびE異性体しか含まれなかった。LCMS: $m/z=496.2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_8$ のHRMS計算値:491.2507 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 実測値:491.2517 ^{1}H NMR(CDCl_3) δ 1.48 (s, 18H), 1.85 (m, 1H), 2.2 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 5.3 (dt, 1H, $J=20\text{Hz}$)。 ^{19}F NMR(CDCl_3) δ -110.8 (q, 1 F, $J=20\text{Hz}$)。

【0158】

10

【化88】



EX-F-5)

EX-F-4の生成物(22.5 g, 0.047 mol)をメタノール112 mL中に溶解した。激しい攪拌を開始し、水中の40%酢酸225 mL、続いて亜鉛粉末(11.5 g, 0.177 mmol)を加えた。攪拌反応物を還流(約60°C)下に2.5時間置き、その時点でHPLC分析はほとんどの出発物質が消費されたことを示した。反応物を冷まし、セライトを通して反応混合物からZnを濾過し、セライトをさらなるメタノールでよく洗浄した。濾液およびメタノール洗浄液を合わせて濃縮した。生成した油性の白色固形物を塩化メチレン(2×500 mL)で洗浄し、セライトパッドを通して濾過し、さらに塩化メチレン500 mLの洗浄を実施した。濾液を合わせて濃縮し、明るい黄色の油を得た。粗物質(明るい黄色の油39 g)を、メタノール:塩化メチレン:酢酸(80:19:1)で溶出する200 mLシリカゲル上のプラグ濾過によって精製して所望の生成物13 g(83%)を得た。LCM: $m/z=432.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_4$ のHRMS計算値:332.1986 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 実測値:332.1982 ^{1}H NMR(CD_3OD) δ 1.42 (s, 9H), 1.7 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.3 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 5.1 (dt, ビニル, 1H, $J=21\text{Hz}$)。 ^{19}F NMR(CD_3OD) δ -110.83 (m, 1F, $J=21\text{Hz}$)。

20

30

【0159】

実施例F)

6.0 N HCl(750 mL)中のEX-F-5の生成物(22 g, 0.066 mol)の溶液を45分間還流させた。溶媒を真空下で除去した。生成した固形物を、さらに3回水中に溶解して濃縮した。粗物質を、100%均一なBで30分間、続いて0~100%Aの勾配で10分間そして100%Aの洗浄液で20分間ポンピングして60分かけて溶出する(A:100%アセトニトリル, B:0.0025%酢酸入り100% H_2O)YMC ODS-AQカラム上の逆相HPLCカラムクロマトグラフィによって精製した。生成物を含む画分を合わせて濃縮し、二塩酸塩として所望のアセトアミジン生成物3.5 g(68%)を得、これには、所望の(2S,5E)-2-アミノ-6-フルオロ-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸, 二塩酸塩生成物のみ含まれており、白色固形物(融点51.5~56.3°C)として得た。 ^{19}F NMRにより、これには所望のE異性体しか含まれていなかった。LCMS: $m/z=218.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2$ のHRMS計算値:218.1305 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 実測値:218.1325 ^{1}H NMR(D_{20}) δ 1.8 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 3.7 (t, 1H), 4.00 (d, 2H), 5.3 (dt, ビニル, 1H, $J=21\text{Hz}$)。 ^{19}F NMR(D_2O) δ -109.9 (m, 1 F, $J=20\text{Hz}$)。 $[\delta]_{589}=+15.3$ (C, 0.334, (H_2O);)。 $[\delta]_{365}=+52.8$ (C, 0.334, (H_2O);)。

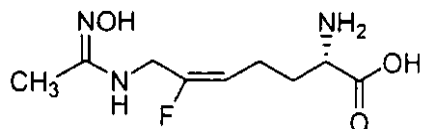
40

【0160】

実施例G

50

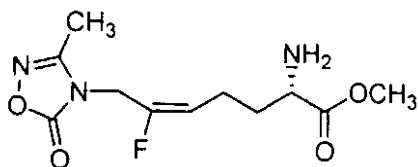
【化 8 9】



(2S, 5E)-2-アミノ-6-フルオロ-7-[(1-ヒドロキシイミノエチル)アミノ]-5-ヘプタン酸

【0161】

【化 9 0】



10

EX-G-1)

メタノール 100 mL 中の EX-F-3 の生成物 (14 g, 30.0 mmol) の冷たい (0℃) 攪拌溶液にガス状 HCl を 5 分間バブリングした。生成した暗黄色溶液を、さらに 30 分間攪拌し、その時点で HPLC は出発物質が完全に消費されたことを示した。生成した混合物を飽和 NaHCO₃ で pH = 8 に中和し、生成物を EtOAc で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥、濃縮して暗黄色の油として所望のアミノエステル生成物を得、これを粗製のまま次の工程にかけた。LCMS: m/z = 274 [M+Na]⁺ ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.8 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 3.42 (bm, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.4 (dd, 2H), 5.40 (dt, ビニル, 1H, J = 21Hz). ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -110.38 (m, 1F, J = 21 Hz)

20

【0162】

実施例 G)

2.5 N NaOH (70 mL) 中の EX-G-1 の生成物 (8 g, 30 mmol) の溶液を 10 分間攪拌し、その時点で HPLC 分析は出発物質が完全に消費されたことを示した。生成した溶液を 12 N HCl (約 50 mL) で pH = 7~8 に中和して濃縮した。生成したスラリーをメタノールで洗浄し、濾過して塩を除去し、濃縮して褐色がかった油を得た。粗物質を、100% 均一な B で 30 分間、続いて 0~100% の A の勾配で 10 分間そして 100% A の洗浄液で 20 分間ポンピングして 60 分かけて溶出する (A: 100% アセトニトリル、B: 100%) YMC ODS-AQ カラム上の逆相 HPLC カラムクロマトグラフィによって精製した。生成物を含む画分を合わせて濃縮し、白色固形物として所望の生成物 1.0 g (14%) を得た。生成物を熱い水およびイソプロピルアルコールから再結晶し、濾過によって集め、純粋な (2S, 5E)-2-アミノ-6-フルオロ-7-[(1-ヒドロキシイミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸を白色結晶質固形物として得た。融点: 198.00~200.00℃。LCMS: m/z = 234.1 [M+H]⁺ ¹H NMR (D₂O) δ 1.8 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 3.6 (t, 1H), 3.9 (d, 2H), 5.2 (dt, ビニル, 1H, J = 21 Hz). ¹⁹F NMR (D₂O) δ -112.1 (m, 1F, J = 20 Hz) C₉H₁₆FN₃O₃ の分析計算値: C, 46.35; H, 6.91; N, 18.02; O, 20.58 実測値: C, 46.44; H, 6.95; N, 17.94; O, 20.78 キラル分析 > 97.7%: CrownPak CR(+), 0.8 mL/分, 100% A で均一 (A: 水性 HClO₄, pH = 1.5)

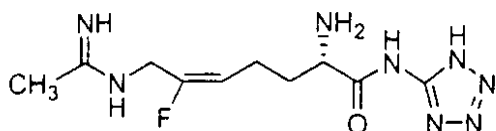
30

40

【0163】

実施例 H

【化 9 1】

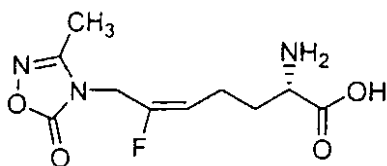


50

(2S,5E)-2-アミノ-6-フルオロ-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-N-(1H-テトラゾール-5-イル)5-ヘプテンアミド、二塩酸塩

【0164】

【化92】



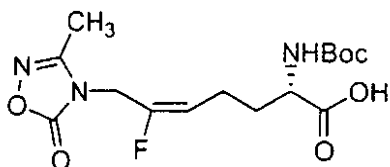
EX-H-1)

10

EX-F-3の生成物(6.1 g, 0.013 mol)をメタノール4 mL中に溶解した。激しい攪拌を開始し、6N HCl(10 mL)を加えた。攪拌反応物を還流(約60℃)下で18時間置き、その時点でHPLC分析はほとんどの出発物質が消費されたことを示した。反応物を冷まし、濃縮して橙色の油3.3 g(100%)を得た。LCMS: $m/z = 282 [M+Na]^+$

【0165】

【化93】



20

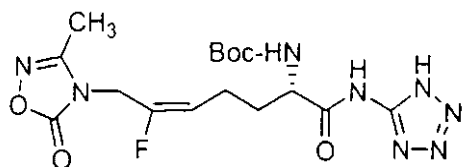
EX-H-2)

EX-H-1の生成物(3.3 g, 0.013 mol)をH₂O:ジオキサン(1:1)12 mL中に溶解した。攪拌を開始し、トリエチルアミン(1.95 g, 0.019 mol)を加えた。反応物を0℃に冷やし、ジ-tert-ブチルジカーボネート(3.4 g, 0.016 mol)を加えた。反応物を室温に加温させ、この時にアセトニトリル(4 mL)を加えて固形物を溶解した。反応物を室温で18時間攪拌し、この時点で、HPLC分析はほとんどの出発物質が消費されたことを示した。反応物を1.0N KHSO₄(25 mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×50 mL)で抽出し、有機層をMgSO₄で乾燥、濃縮した。粗物質(黒ずんだ油3.5 g)を、メタノール:塩化メチレン:酢酸(4:95:1)で溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製し、明るい黄色の油として所望の生成物2.4 g(52%)を得た。LCMS: $m/z = 382 [M+Na]^+$

30

【0166】

【化94】



40

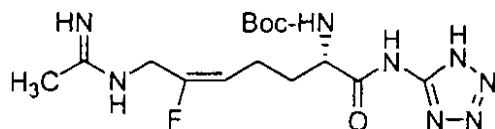
EX-H-3)

EX-H-2の生成物(2.4 g, 0.007 mol)をTHF 13 mL中に溶解した。攪拌を開始し、5-アミノテトラゾール-水和物(0.83 g, 0.008 mol)、続いて1,3-ジイソプロピルカルボジイミド(1.0 g, 0.008 mol)を加えた。生成した混合物を室温で3時間攪拌し、その時点で、HPLCはほとんどの出発物質が消費されたことを示した。反応物に水12 mLを加え、THFを真空蒸留によって除去した。エタノール(30 mL)を加え、反応物を還流に加熱した。還流で15分後、反応物を-10℃に冷やし、この時点で、所望の生成物が溶液から沈殿した。生成物を濾過によって集め、白色固形物1.25 g(50%)を得た。LCMS: $m/z = 449 [M+Na]^+$

【0167】

50

【化 9 5】



E X - H - 4)

E X - H - 3 の生成物 (1.0 g, 0.0023 mol) をメタノール 5 mL 中に溶解した。激しい撹拌を開始し、水中の 40 % 酢酸 10 mL、続いて亜鉛粉末 (0.5 g, 0.008 mol) を加えた。撹拌反応物を還流 (約 60 °C) 下に 1.5 時間置き、その時点で、HPLC 分析はほとんどの出発物質が消費されたことを示した。反応物を冷まし、セライトを通して反応混合物から Zn を濾過し、さらにメタノールでセライトを洗浄した。濾液およびメタノール洗浄液を合わせて濃縮した。生成した油性の白色固形物を 100 % 均一な B で 30 分間、続いて 0 ~ 100 % A の勾配で 10 分間そして 100 % A の洗浄液で 20 分間ポンピングして 60 分かけて溶出する (A : 100 % アセトニトリル、B : 0.0025 % 酢酸入り 100 % H₂O) YMC ODS-AQ カラム上の逆相 HPLC カラムクロマトグラフィによって精製した。生成物を含む画分を合わせて濃縮し、白色固形物として所望のアセトアミジン生成物 0.390 g (44 %) を得た。LCMS : m/z = 407.3 [M + Na]

【0168】

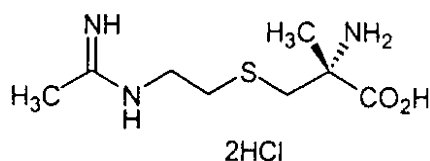
実施例 H)

E X - H - 4 の生成物 (0.30 g, 0.780 mmol) を濃 HOAc 5 mL 中に溶解した。これにジオキサン中の 4 N HCl (1 mL) を加えた。反応物を室温で 5 分間撹拌した。溶媒を真空下で除去した。生成した固形物を、さらに 3 回水中に溶解して濃縮した。HPLC は出発物質の量を示した。固形物を 1 N HCl 中に溶解して 3 時間撹拌し、この時点で、HPLC はほとんどの出発物質が消費されたことを示した。溶液を濃縮し、二塩酸塩として所望のアセトアミジン生成物 290 mg (98 %) を得た。LCMS : m/z = 285.1 [M + H]

【0169】

実施例 I

【化 9 6】



S - [2 - [(1 - イミノエチル)アミノ]エチル)] - 2 - メチル - L - システイン, 二塩酸塩

【0170】

実施例 - I - 1)

(2 R, 4 R) - メチル - 2 - tert - ブチル - 1, 3 - チアゾリン - 3 - ホルミル - 4 - カルボキシレート

Jeanguenat and Seebach, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2291 (1991) and Pattenden 等 Tetrahedron, 49, 2131 (1993) 参照 : (R) - システインメチルエステル塩酸塩 (8.58 g, 50 mmol)、ピバルアルデヒド (8.61 g, 100 mmol) およびトリエチルアミン (5.57 g, 55 mmol) を、Dean-Stark トラップを用いて水を連続的に除去しながらペンタン (800 mL) 中で還流させた。混合物を濾過して蒸発させた。得られたチアゾリジン (9.15 g, 45 mmol) およびギ酸ナトリウム (3.37 g, 49.5 mmol) をギ酸 (68 mL) 中で撹拌し、0 ~ 5 °C で無水酢酸 (13 mL, 138 mmol) を 1 時間かけて滴下処理した。溶液を室温に加温させて一夜撹拌した。溶媒を蒸発させて、残留物を水性 5 % NaHCO₃ で中和し、エーテル (3 ×) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (無水 MgSO₄)、濾過して蒸発させて標題化合物を得、これをヘキサン - エーテルから結晶化させて白色結晶 (

8.65 g)(全体として80%, コンホーマーの8:1混合物)として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 主要コンホーマー: 1.04 (s, 9H), 3.29 (d, 1H), 3.31 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.75 (s, 1H), 4.90 (t, 1H), 8.36 (s, 1H)。MS m/z (エレクトロスプレー) 232 (M+H)⁺ (100%), 204 (10) 164 (24)

【0171】

実施例-I-2)

(2R, 4R)-メチル-2-tert-ブチル-1,3-チアゾリン-3-ホルミル-4-メチル-4-カルボキシレート

無水テトラヒドロフラン(130 mL)中の実施例-I-1の生成物、(2R, 4R)-メチル-2-tert-ブチル-1,3-チアゾリン-3-ホルミル-4-カルボキシレート(8.65 g, 37.4 mmol)の溶液に、N₂下、-78℃でDMPU(25 mL)を加え、混合物を5分間攪拌した。テトラヒドロフラン中の1Mリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(37.5 mL)を加え、混合物を30分間攪拌した。ヨウ化メチル(5.84 g, 41.1 mmol)を加えた後、混合物を-78℃で4時間保持し、次いで連続的に攪拌しながら室温に加温させた。溶媒を真空下で蒸発させ、ブラインおよび酢酸エチルを加えた。水性相を3×EtOAcで抽出し、合わせた有機層を10%KHSO₄、水およびブラインで洗浄した。次いで、それを乾燥(無水MgSO₄)、濾過して減圧下で全ての溶媒を除去した。残った油を、1~10%EtOAc/ヘキサンを用いるシリカ上のクロマトグラフィにかけて標題化合物(5.78 g, 63%, コンホーマーの2.4:1混合物)を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 主要コンホーマー, 1.08 (s, 9H), 1.77 (s, 3H), 2.72 (d, 1H), 3.31 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H); 少ないコンホーマー, 0.97 (s, 9H), 1.79 (s, 3H), 2.84 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 5.29 (s, 1H), 8.40 (s, 1H); MS m/z 246 (エレクトロスプレー)(M+H)⁺ (100%) 188 (55) 160 (95) Daicel Chemical Industries Chiracel OASカラム上で16.5分の保持時間, 10~40%IPA/ヘキサン0~25分, 95%>e e

【0172】

実施例-I-3)

(2R)2-メチル-L-システイン塩酸塩

実施例-I-2の生成物、(2R, 4R)-メチル-2-tert-ブチル-1,3-チアゾリン-3-ホルミル-4-メチル-4-カルボキシレート(5.7 g, 23.2 mmol)をN₂下で6N HCl(100 mL)と共に攪拌し、激しく還流させて2日間保持した。溶液を冷まし、EtOAcで洗浄し、蒸発させて生成物(2R)2-メチル-L-システイン塩酸塩(3.79 g, 95%)を明るい黄色粉末として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.48 (s, 3H) 2.82 (t, 1H), 2.96 (bs, 2H), 8.48 (s, 3H) MS m/z (エレクトロスプレー) 136 [M+H]⁺

【0173】

実施例-I-4)

S-[2-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]エチル]-2-メチル-L-システイントリフルオロアセテート

オープン乾燥して真空冷却された、酸素を含まない1-メチル-2-ピロリジノン(5 mL)を含むRBフラスコに水素化ナトリウム(2.6 g, 鉍油中60%, 65 mmol)を加えた。混合物を-10℃に冷やし、N₂下で攪拌した。酸素を含まない1-メチル-2-ピロリジノン(25 mL)中に溶解された実施例-I-3の生成物、2-メチル-L-システイン塩酸塩(3.6 g, 21.0 mmol)を少しずつ加えた。すべてのH₂発生が終わった後、酸素を含まない1-メチル-2-ピロリジノン(15 mL)中の2-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)-アミノ]エチルプロミド(4.94 g, 21 mmol)を-10℃に加えた。次いで、反応物を4時間攪拌して室温に加温させた。溶液を1N HClで中和し、1-メチル-2-ピロリジノンを真空下で蒸発させて除去した。0.05%水性トリフルオロ酢酸溶液中の1-20%アセトニトリルを用いた逆相クロマトグラフィにかけ、適当な画分を凍結乾燥により回収して標題化合物(5.9 g)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆)

／D₂O) δ 1.31 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.78 (d, 1H), 3.04 (d, 1H), 3.06 (t, 2H)。C₁₁H₂₂N₂O₄SのHRMS分析値：279.1375 (M+H⁺)，実測値：279.1379

【0174】

実施例-I-5)

S-(2-アミノエチル)-2-メチル-L-システイン塩酸塩

実施例-I-4の生成物、S-[2-[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]エチル]-2-メチル-L-システイントリフルオロアセテート(5.5 g, 14.0 mmol)を1 N HCl(100 mL)中に溶解し、窒素下、室温で一夜攪拌した。凍結乾燥によって溶液を除去し、標題S-(2-アミノエチル)-2-メチル-L-システイン塩酸塩を得た。¹H NMR(DMSO-d₆/D₂O) δ 1.43 (s, 3H), 2.72 (m, 2H), 2.85 (d, 1H), 2.95 (t, 2H), 3.07 (d, 1H) m/z [M+H⁺] 179

【0175】

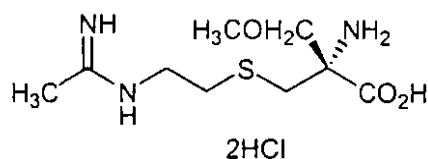
実施例 I)

実施例-I-5の生成物をH₂O中に溶解し、1 N NaOHを用いてpHを10に調節し、アセトイミド酸エチル塩酸塩(1.73 g, 14.0 mmol)を加えた。反応物を15～30分間攪拌し、pHを10に高め、この過程を3回繰り返した。HClを用いてpHを3に調節し、溶液をDOWEX 50WX4-200カラム上に装填した。カラムを、H₂Oおよび0.25 M NH₄OH、続いて0.5 M NH₄OHで洗浄した。0.5 M NH₄OH洗浄液からの画分を直ちに凍結して合わせ、そして凍結乾燥して油を得、これを1 N HCl中に溶解して蒸発させ、標題化合物を白色固形物(2.7 g)として得た。¹H NMR(DMSO-d₆/D₂O) δ 1.17 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.52 (d, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.94 (d, 1H), 3.23 (t, 2H)。C₈H₁₈N₃O₂SのHRMS計算値：220.1120 [M+H⁺]，実測値：220.1133

【0176】

実施例 J

【化97】



30

2-[[[2-[(1-イミノエチル)アミノ]エチル]チオ]メチル]-O-メチル-D-セリン，二塩酸塩

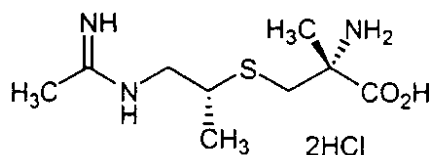
本実施例で用いた手順および方法は、実施例-I-2の工程においてヨウ化メチルの代わりにメトキシメチルヨウジドを用いた他は実施例 I のものと同じであった。これらの手順により標題生成物を白色固形物(2.7 g)として得た。¹H NMR(D₂O) δ 2.06 (s, 3H), 2.70 (m, 3H), 3.05(d, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.32 (t, 2H), 3.46 (d, 1H), 3.62 (d, 1H)。C₉H₂₀N₃O₃SのHRMS計算値：250.1225 [M+H⁺]，実測値：250.1228

40

【0177】

実施例 K

【化98】



S-[(1R)-2-[(1-イミノエチル)アミノ]-1-メチルエチル]-2-メチル-L-システイン，二塩酸塩

50

【0178】

実施例-K-1)

(S)-1-[(ベンジルオキシカルボニル)アミノ]-2-プロパノール

0℃の無水ベンゼン(60 mL)中の(S)-1-アミノ-2-プロパノール(9.76 g, 130 mmol)の溶液に窒素雰囲気下で激しく攪拌しながら無水ベンゼン(120 mL)中のクロロギ酸ベンジル(10.23 g, 60 mmol)を20分かけて少しずつゆっくりと加えた。混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで、室温に加温させてさらに2時間攪拌した。混合物を、水(2×)およびブライン(2×)で洗浄した後、有機層を無水MgSO₄で乾燥した。全ての溶媒を蒸発させて油として標題生成物を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.22 (d, 3H) 2.40 (bs, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.27 (m, 1H), 7.38 (m, 5H)。MS m/z (エレクトロスプレー) 232 [M+23]⁺ (100%), 166 (96)

【0179】

実施例-K-2)

(S)-1-[(ベンジルオキシカルボニル)アミノ]-2-プロパノールトシレート

0℃の塩化メチレン(60 mL)中の実施例-K-1の生成物、(S)-1-[(ベンジルオキシカルボニル)アミノ]-2-プロパノール(9.74 g, 46.7 mmol)およびトリエチルアミン7.27 g, 72 mmol)の溶液に、窒素下で激しく攪拌しながら塩化メチレン(18 mL)中のトルエンスルホニルクロリド(9.15 g, 48 mmol)を20分かけてゆっくりと少しずつ加えた。混合物を室温に加温させて窒素下でさらに36時間攪拌した。有機層を1 N HCl、水、5% NaHCO₃溶液、水およびブラインで洗浄した後、無水MgSO₄で乾燥した。全ての溶媒を蒸発させて白色固形物を得、これを酢酸エチル/ヘキサン(1:4)を用いてシリカプラグを通過させて過剰のトルエンスルホニルクロリドを除去し、次いで酢酸エチル/ヘキサン(1:3)を用いて白色結晶として標題生成物を得た。この物質を、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶させて白色の針晶(10.8 g)を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.22 (d, 3H) 2.39 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.43 (dd, 1H), 4.66 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 5.04 (ABq, 2H), 7.34 (m, 7H), 7.77 (d, 2H)。MS m/z (エレクトロスプレー) 386 [M+23]⁺ (100%), 320 (66)。Regis Technologies Inc. Perkley Covalent (R, R)-GEM1 HPLCカラム上でイソプロパノール/ヘキサンの移動層を用い、そして10%イソプロパノールを5分間、次いで25分間かけて10~40%イソプロパノールの勾配をかけ、そしてUVおよびレーザ旋光分析検出器の両方を用いて生成物を試験した。保持時間の主要ピーク: 22.2分, >98% ee。

【0180】

実施例-K-3)

S-[(1R)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-メチルエチル]-2-メチル-L-システイントリフルオロアセテート

実施例-I-3の生成物、2-メチル-L-システイン塩酸塩(1 g, 6.5 mmol)をオープン乾燥してN₂フラッシュしたRBフラスコ中に加え、酸素を含まない1-メチル-2-ピロリジノン(5 mL)中に溶解し、系を0℃に冷やした。水素化ナトリウム(0.86 g, 鉱油中60%, 20.1 mmol)を加え、混合物を0℃で15分間攪拌した。酸素を含まない1-メチル-2-ピロリジノン(10 mL)中に溶解した実施例-K-2の生成物、(2S)-1-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ]-2-プロパノールトシレート(2.5 g, 7 mmol)の溶液を10分かけて加えた。0℃で15分後、反応混合物を室温で4.5時間攪拌した。次いで、1 N HClを用いて溶液をpH4に酸性化し、1-メチル-2-ピロリジノンを真空下での蒸発によって除去した。0.05%水性トリフルオロ酢酸溶液中の20~40%アセトニトリルを用いた逆相クロマトグラフィにかけ、凍結乾燥により回収して標題化合物を得た(0.57 g)。¹H NMR(H₂O, 400 MHz) δ 1.0 (d, 3H), 1.4 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 3.1 (m, 2H), 3.6 (s, 1H), 5.0 (ABq, 2H), 7.3 (m, 5H)。MS m/z (エレクトロスプレー): 327 [M+H⁺] (100%), 238 (20), 224 (10) および 100 (25)

【0181】

実施例-K-4)

S-[(1R)-2-アミノ-1-メチルエチル]-2-メチル-L-システイン塩酸塩

実施例-K-3の生成物、S-[(1R)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-メチルエチル]-2-メチル-L-システイントリフルオロアセテート(0.5 g, 1.14 mmol)を6 N HCl中に溶解し、1.5時間還流させた。次いで、混合物を室温に冷ましてEtOAcで抽出した。水性層を真空下で濃縮し、標題生成物、(2R,5R)-S-(1-アミノ-2-プロピル)-2-メチル-L-システイン塩酸塩(0.29 g)を得、これをさらに精製することなく用いた。¹H NMR(400 MHz, H₂O) δ 1.2 (m, 3H), 1.4 (m, 3H), 2.7 (m, 1H), 2.8-3.2 (m, 2H), 3.4 (m, 1H)。(回転異性形態のためのピークはいくつか重複した)MS m/z(エレクトロスプレー): 193 [M+H⁺](61%), 176(53), 142(34), 134(100)および102(10)

【0182】

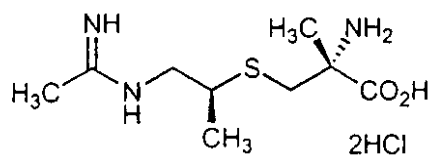
実施例K)

実施例-K-4の生成物、S-[(1R)-2-アミノ-1-メチルエチル]-2-メチル-L-システイン塩酸塩(0.2 g, 0.76 mmol)をH₂O 2 mL中に溶解し、1 N NaOHを用いてpHを10.0に調節し、アセトイミド酸エチル塩酸塩(0.38 g, 3 mmol)を4つに分けて10分かけて加え、必要に応じて1 N NaOHを用いてpHを10.0に調節した。1時間後、1 N HClを用いてpHを3に調節した。溶液を、水で洗浄したDOWEX 50WX4-200カラム上に装填した。カラムをH₂Oおよび0.5 N NH₄OHで洗浄した。塩基性画分を貯めて真空下で濃縮して乾燥状態にした。残留物を1 N HClで酸性化し、濃縮して実施例Kの標題生成物(49 mg)を得た。¹H NMR(H₂O, 400 MHz) δ 1.3-1.0 (m, 3H), 1.5 (m, 3H), 2.1-1.8 (m, 3H), 3.4-2.6 (m, 5H), 3.6 (m, 1H)(回転異性体が観察された)。MS m/z(エレクトロスプレー): 234 [M+H⁺](100%), 176(10)および134(10)

【0183】

実施例L

【化99】



30

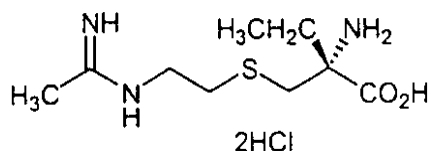
S-[(1S)-2-[(1-イミノエチル)アミノ]-1-メチルエチル]-2-メチル-L-システイン, 二塩酸塩

本実施例で使用する手順および方法は、実施例-K-1の工程において(S)-1-アミノ-2-プロパノールの代わりに(R)-1-アミノ-2-プロパノールを用いて標題物質、S-[(1S)-2-[(1-イミノエチル)アミノ]-1-メチルエチル]-2-メチル-L-システイン塩酸塩を得たほかは実施例Kのものと同一であった。¹H NMR(H₂O, 400 MHz) δ 3.6 (m, 1H), 3.4-2.6 (m, 5H), 2.1-1.8 (m, 3H), 1.5 (m, 3H) および 1.3-1.0 (m, 3H) C₉H₁₉N₃O₂SのHRMS計算値 [M+H⁺]: 234.1276 実測値: 234.1286

【0184】

実施例M

【化100】



50

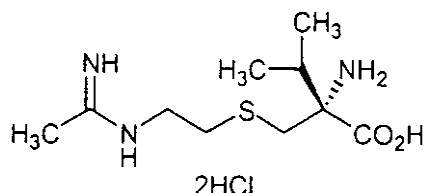
S-[2-[(1-イミノエチル)アミノ]エチル]-2-エチル-L-システイン、二塩酸塩
 本合成で用いた手順および方法は、実施例-I-2においてヨウ化メチルの代わりにエチルトリフレートを用いたほかは、実施例 I に用いたものと同じものであった。水中の 10~40% アセトニトリルの勾配を用いる逆相クロマトグラフィにより標題生成物(収率 20%)を精製した。¹H NMR(D₂O) δ 0.83 (t, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.36 (t, 2H)。C₉H₂₀N₃O₂S の HRMS 計算値: 234.1276 [M+H⁺], 実測値: 234.1284

【0185】

実施例 N

【化101】

10



2-[[[2-(1-イミノエチル)アミノ]エチル]チオ]メチル-D-バリン、二塩酸塩

【0186】

実施例-N-1)

20

イソプロピルトリフレート

窒素下でジエチルエーテル(300 mL)中で攪拌された銀トリフレート(25.25 g, 98.3 mmol)をエーテル(200 mL)中のイソプロピルヨージド(16.54 g, 98.5 mmol)で15分かけて処理した。混合物を10分間攪拌してから濾過した。濾液を減圧で蒸留した。蒸留物を大気圧で再蒸留してほとんどのジエチルエーテルを除去すると、無色の液体として標題イソプロピルトリフレート-ジエチルエーテル(重量により84:16)の混合物(15.64 g, 補正して70%)が残った。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.52 (d, 6H), 5.21 (七重項, 1H)。

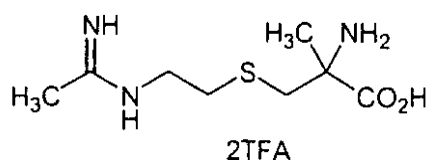
本実施例で用いた手順および方法は、実施例-I-2におけるヨウ化メチルをイソプロピルトリフレートで置き換えたほかは実施例 I に用いたものと同じものであった。粗製の標題生成物を、水中10~40% アセトニトリルの勾配溶出を用いる逆相クロマトグラフィによって精製した。¹H NMR(H₂O, 400 MHz) δ 0.94 (dd, 6H), 2.04 (七重項, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.65, 2.80 (dm, 2H), 2.85, 3.10 (dd, 2H), 3.37 (t, 2H)。C₁₀H₂₂N₃O₂S の HRMS 計算値: 248.1433 [M+H⁺], 実測値: 248.1450

【0187】

実施例 O

【化102】

40



S-[2-(1-イミノエチルアミノ)エチル]-2-メチル-(D/L)-システイン、ビストリフルオロアセテート

【0188】

実施例-O-1)

S-(2-アミノエチル)-L-システイン、メチルエステル

S-(2-アミノエチル)-L-システインの試料10 g(50 mmol)をメタノール400 mL中に溶解した。この冷やした溶液を無水HCl中で30分間バブリングした。室温で

50

一夜攪拌した後、溶液を濃縮して標題化合物 12.7 g を得た。

【0189】

実施例-O-2)

N-[4-クロロフェニル)メチレン]-S-[2-[[4-クロロフェニル)メチレン]アミノ]エチル]-L-システイン, メチルエステル

実施例-O-1の生成物、S-(2-アミノエチル)-L-システインメチルエステルの試料 12.7 g (50 mmol) をアセトニトリル中に溶解した。この溶液に無水 $MgSO_4$ (12.2 g, 100 mmol)、4-クロロベンズアルデヒド 14 g (100 mmol) およびトリエチルアミン 100 mmol を加えた。この混合物を 12 時間攪拌し、濃縮して少体積にし、酢酸エチル 500 mL で希釈した。有機溶液を、(0.1%) $NaHCO_3$ 、(2N) $NaOH$ およびブライン溶液で連続的に洗浄した。有機物を乾燥(無水 $MgSO_4$)、濾過し、濃縮して標題化合物 7.5 g を得た。[M+H⁺]=179

10

【0190】

実施例-O-3)

N-[4-クロロフェニル)メチレン]-S-[2-[[4-クロロフェニル)メチレン]アミノ]エチル]-2-メチル-D/Lシステインメチルエステル

無水 THF 中の実施例-O-2の生成物、N-[4-クロロフェニル)メチレン]-S-[2-[[4-クロロフェニル)メチレン]アミノ]エチル]-L-システインメチルエステル (7.5 g, 17 mmol) の試料を、窒素下-78°C でナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド 17 mmol、続いてヨウ化メチル 2.4 g (17 mmol) で処理した。溶液を-78°C で 4 時間保持してから連続的に攪拌して室温に加温させた。溶媒を真空下で蒸発させてブラインおよび酢酸エチルを加えた。水性相を 3×EtOAc で抽出し、合わせた有機層を 10% $KHSO_4$ 、水およびブラインで洗浄した後、これを乾燥(無水 $MgSO_4$)、濾過し、蒸発させて標題化合物を得た。

20

【0191】

実施例-O-4)

S-(2-アミノエチル)-2-メチル-D/Lシステイン, 塩酸塩

実施例-O-3の生成物、N-[4-クロロフェニル)メチレン]-S-[2-[[4-クロロフェニル)メチレン]アミノ]エチル]-2-メチル-D/Lシステインメチルエステルの試料 (4.37 g, 10 mmol) を 2N HCl と共に一夜攪拌して加熱(60°C)し、溶液を酢酸エチルで洗浄(3×)した。水溶液を凍結乾燥して標題化合物を得た。

30

【0192】

実施例O)

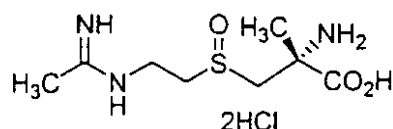
実施例-O-4の生成物、S-(2-アミノエチル)-2-メチル-D/Lシステイン二塩酸塩の試料 (2.5 g, 10 mmol) を H_2O 中に溶解し、1N $NaOH$ を用いて pH を 10 に調節した。次いで、アセトイミド酸エチル塩酸塩 (1.24 g, 10.0 mmol) を反応混合物に加えた。反応物を 15~30 分間攪拌し、pH を 10 に高め、この過程を 3 回繰り返した。 HCl 溶液を用いて pH を 4 に下げ、溶液を蒸発させた。残留物を、移動相として 0.05% トリフルオロ酢酸を含む H_2O を用いる逆相 HPLC で精製して実施例Oの標題生成物を得た。M+H=220

40

【0193】

実施例P

【化103】



(2R)-2-アミノ-3-[[2-[(1-イミノエチル)アミノ]エチル]スルフィニル]-2-メチルプロパン酸, 二塩酸塩

水 3 mL 中の S-[2-[(1-イミノエチル)アミノ]エチル]-2-メチル-L-システ

50

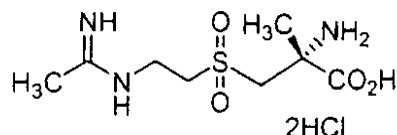
イン、二塩酸塩(実施例 I、0.2 g、0.73 mmol)の溶液を攪拌して0℃に冷やし、ギ酸(0.4 mL、0.73 mmol)中の3% H₂O₂(0.8 mL、0.73 mmol)の溶液を0.3 mL ずつ加えた。冷浴をはずし、反応混合物を室温で48時間攪拌した。溶液を真空下で濃縮し、水(10 mL)で希釈し、再び濃縮して粗スルホンを得た。この残留物をクロマトグラフ処理(0.05%トリフルオロ酢酸を含むH₂Oの移動相を用いるC-18逆相)して純粋なスルホンを得た。スルホンを1M HCl(10 mL)で処理し、真空下で濃縮してHCl 塩の無色の油として標題化合物の2つのジアステレオマー混合物140 mgを得た。¹H NMR(300 MHz, D₂O) δ 1.5 (s, 2H), 1.6 (s, 1H), 2.0 (s, 3H), 3.1 (m, 2H), 3.3 (m, 2H) 3.6 (m, 2H)。C₈H₁₈N₃O₃SのHRMS計算値: 236.1069 [M+H⁺], 実測値: 236.1024

10

【0194】

実施例 Q

【化104】



(2R)-2-アミノ-3[[2-[(1-イミノエチル)アミノ]エチル]スルホニル]-2-メチルプロパン酸二塩酸塩

水2 mL中のS-[2-[(1-イミノエチル)アミノ]エチル]-2-メチル-L-システイン二塩酸塩、実施例 I の生成物(0.15 g、0.54 mmol)の溶液を0℃に冷やし、ギ酸(0.8 mL、14.6 mmol)中の3% H₂O₂(1.6 mL、1.46 mmol)の溶液を加えた。冷浴をはずし、反応混合物を室温で18時間攪拌した。溶液を真空下で濃縮し、水10 mLで希釈し、再び濃縮して粗スルホキシドを得た。残留物を水4 mLで希釈し、2.5 N NaOHでpH 9に調節した。アセトン(5 mL)、続いてBoc₂O(0.2 g)を加え、反応物を室温で48時間攪拌した。反応混合物を、1M HClを用いてpH 6に調節し、真空下で濃縮した。この残留物をクロマトグラフ処理(C-18逆相; 40~50% ACN : H₂O, 0.05% TFA)して純粋なBoc保護された物質を得た。画分を真空下で濃縮し、残留物を1N HCl(3 mL)で1時間処理した。溶液を濃縮して無色の油として標題化合物30 mgを得た。¹H NMR(400 MHz, D₂O) δ 4.0 (d, 1H), 3.7 (d, 1H), 3.6 (t, 2H), 3.5 (t, 2H), 2.1 (s, 3H)および1.5 (s, 3H) ppm。C₈H₁₈N₃O₄SのHRMS計算値: 252.1018 [M+H⁺], 実測値: 252.0992

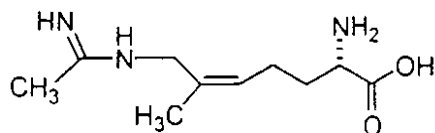
20

30

【0195】

実施例 R

【化105】



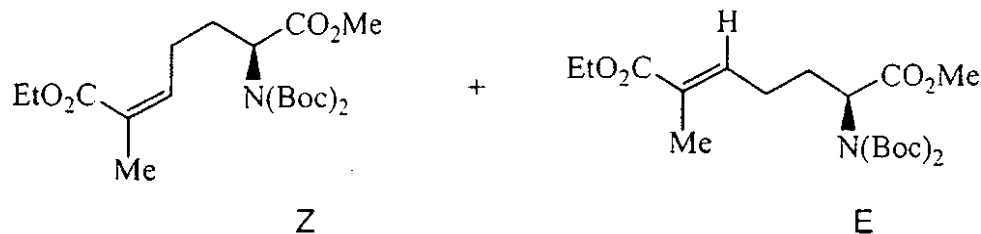
(2S, 5Z)-2-アミノ-6-メチル-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸、二塩酸塩

40

【0196】

実施例 R-1)

【化 1 0 6】

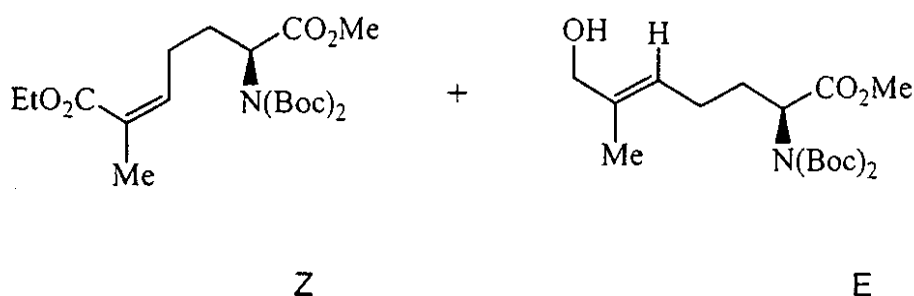


トルエン(60 mL)中のトリエチル-2-ホスホノプロピオネート(6.5 mg, 27.1 mmol)の溶液を0.5 Mカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(トルエン中50.0 mL)で処理し、生成したアニオンを実施例U-4(下の実施例U参照)の方法によって実施例U-3のアルデヒド生成物と縮合させた。これにより、クロマトグラフィの後、それぞれ所望のZおよびEジエステルの3:7混合物8 gを得た。¹H)NMR(300 MHz, CDCl₃) 6.7-6.8 ppm (m, 1H), 5.9 ppm (m, 1H), 4.9 ppm (m, 1H), 4.2 ppm (q, 2H), 3.7 ppm (s, 3H), 2.5 ppm (m, 1H), 2.2-2.3 ppm (m, 2H), 2.0 ppm (m, 1H), 1.9 ppm (s, 3H), 1.8 ppm (s, 3H), 1.5 ppm (s, 18H), 1.3 ppm (t, 3H)。

【0 1 9 7】

実施例R-2)

【化 1 0 7】

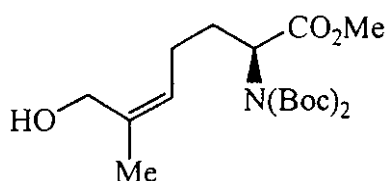


Et₂O(30 mL)中の実施例R-1の生成物の混合物(850 mg, 2.0 mmol)を、実施例U-5の方法によってジイソブチルアルミニウム/水素化物(DIBAL)を用いて20分かけて還元して記載された所望のE-アルコールおよび還元されていないZ-エステルの粗混合物を得た。この混合物を、n-ヘキサン:EtOAc(9:1)からn-ヘキサン:EtOAc(1:1)で溶出してシリカゲル上でクロマトグラフ処理して所望の物質であるZ-エステル(530 mg)およびEアルコールの試料を得た。Z-エステル:¹H)NMR(300 MHz, CDCl₃) 5.9 ppm (m, 1H), 4.9 ppm (m, 1H), 4.2 ppm (q, 2H), 3.7 ppm (s, 3H), 2.5 ppm (m, 1H), 2.2-2.3 ppm (m, 2H), 1.9 ppm (s, 3H), 1.5 ppm (s, 18H), 1.3 ppm (t, 3H)。E-アルコール:¹H)NMR(300 MHz, CDCl₃) 5.35 ppm (m, 1H), 4.9 ppm (m, 1H), 3.95 ppm (s, 1H), 3.7 ppm (s, 3H), 1.8-2.2 ppm (m, 6H), 1.6 ppm (s, 3H), 1.5 ppm (s, 18H)。

【0 1 9 8】

実施例R-3)

【化 1 0 8】



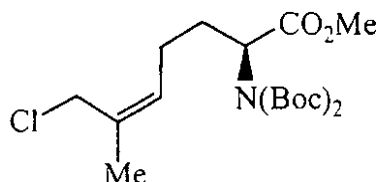
Et₂O(30 mL)中の実施例R-2の生成物Z-エステル(510 mg, 1.2 mmol)を、実施例U-5の方法によってジイソブチルアルミニウム/水素化物(DIBAL)を用い

て2時間かけて還元して記載した所望の粗Z-アルコールを得た。この物質を、n-ヘキサン：EtOAc(9：1)～n-ヘキサン：EtOAc(8：2)で溶出するシリカゲルにクロマトグラフ処理して所望のZ-アルコール生成物340mgを得た。 $(^1\text{H})\text{NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 5.3 ppm (m, 1H), 4.9 ppm (m, 1H), 4.2 ppm (d, 1H), 4.0 ppm (d, 1H), 2.2 ppm (m, 3H), 1.95 ppm (m, 1H), 1.8 ppm (s, 3H), 1.5 ppm (s, 18H)。

【0199】

実施例R-4)

【化109】



10

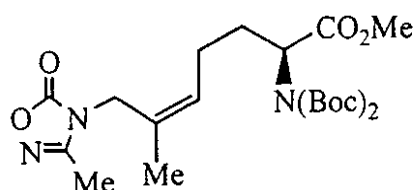
実施例R-3のアルコール生成物(340mg, 0.9mmol)の CH_2Cl_2 溶液(5mL)を、トリエチルアミン(151mg, 1.5mmol)で処理した。氷浴中で冷やしたこの溶液にメタンスルホンクロリドの CH_2Cl_2 溶液(1.5mL)を加えた。15分後、氷浴をはずし、反応物を周囲温度で20時間攪拌した。次いで、反応混合物を10% KH_2SO_4 で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥、そして減圧下の全ての溶媒を除去して所望のZ-アリル型クロリド350mgを得た。 $(^1\text{H})\text{NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 5.4 ppm (m, 1H), 4.9 ppm (m, 1H), 4.1 ppm (d, 1H), 4.0 ppm (d, 1H), 2.1 ppm (m, 3H), 1.95 ppm (m, 1H), 1.8 ppm (s, 3H), 1.5 ppm (s, 18H)。

20

【0200】

実施例R-5)

【化110】



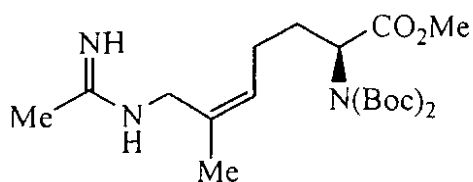
30

下の実施例S-2の方法によってDMF中のカリウム3-メチル-1,2,4-オキサジアゾリン-5-オンの懸濁液を、実施例R-4の生成物のDMF溶液と反応させて物質を得た。

【0201】

実施例R-6)

【化111】



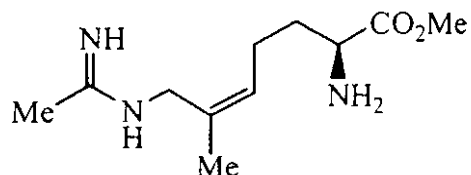
40

実施例U-7の方法によって実施例R-5の生成物を、HOAc中の垂鉛と反応させてアミジンを得た。

【0202】

実施例R-7)

【化 1 1 2】



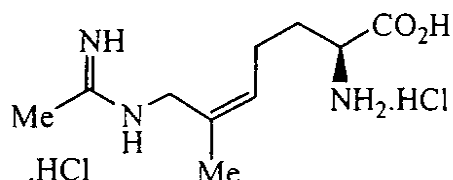
実施例 R-6 の生成物を氷 H O A c 中のジオキサン中の 4 N H C l と反応させてアミジンを得た。

【0 2 0 3】

10

実施例 R)

【化 1 1 3】



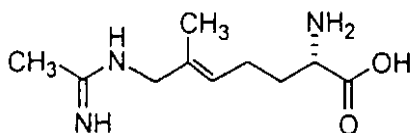
実施例 R-7 の生成物を脱保護してアミノ酸，二塩酸塩を得た。

【0 2 0 4】

20

実施例 S

【化 1 1 4】



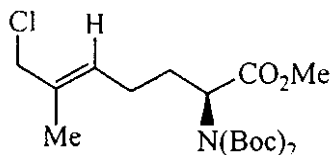
(2 S , 5 E)-2-アミノ-6-メチル-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸，二塩酸塩

【0 2 0 5】

30

実施例 S-1)

【化 1 1 5】



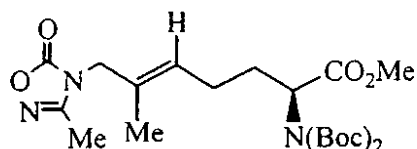
実施例 R-4 の方法によって実施例 R-2 の E-アルコール生成物 (1.3 g, 3.3 mmol) をトリエチルアミン (525 mg, 5.2 mmol) およびメタンスルホニルクロリド (560 mg, 5.2 mmol) と反応させて所望の E-アシル型クロリド 1.4 g を得た。(¹H)NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.5 ppm (m, 1H), 4.9 ppm (m, 1H), 4.0 ppm (s, 2H), 3.7 ppm (s, 3H), 2.1-2.3 ppm (m, 3H), 1.9 ppm (m, 1H), 1.7 ppm (s, 3H), 1.5 ppm (s, 18H)。

【0 2 0 6】

40

実施例 S-2)

【化 1 1 6】



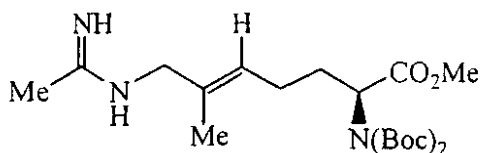
DMF 5 mL 中のカリウム 3-メチル-1,2,4-オキサジアゾリン-5-オン (460 mg, 3.35 mmol) の懸濁液を実施例 S-1 の生成物の DMF (15 mL) 溶液で処理した。この反応混合物を 50 °C で 17 時間攪拌した後、さらにジアゾリン-5-オン塩 50 mg (0.04 mmol) を加えた。攪拌した反応物の加熱をさらに 3 時間続けた後、室温に冷まして水 180 mL で希釈した。この混合物を EtOAc で抽出し、抽出物を n-ヘキサン 120 mL で希釈して水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥、そして減圧下で全ての溶媒を除去して物質 1.3 g を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.5 ppm (m, 1H), 4.9 ppm (m, 1H), 4.2 ppm (s, 3H), 3.7 ppm (s, 3H), 2.2 ppm (m, 3H), 1.95 ppm (m, 1H), 1.8 ppm (s, 3H), 1.5 ppm (s, 18H)。

10

【0 2 0 7】

実施例 S-3)

【化 1 1 7】



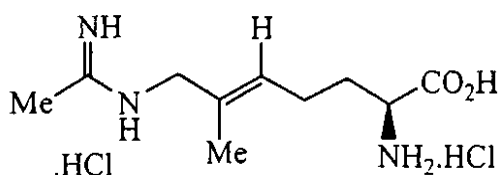
20

実施例 U-7 (下の実施例 U 参照) の方法によって実施例 S-2 の生成物 (460 mg, 1.0 mmol) を HOAc 中の亜鉛と反応させて HPLC 精製後、所望のアミジン 312 mg を得た。

【0 2 0 8】

実施例 S)

【化 1 1 8】



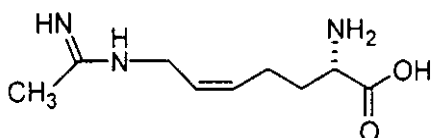
30

実施例 U の方法によって実施例 S-3 の生成物 (77 mg, 0.2 mmol) を 2 N HCl で脱保護して E-アミノ酸、二塩酸塩 63 mg を得た。

【0 2 0 9】

実施例 T

【化 1 1 9】

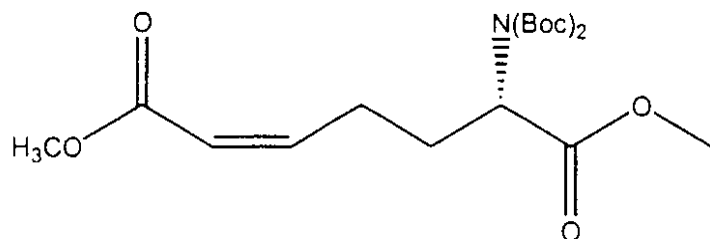


40

(2S,5Z)-2-アミノ-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸、二塩酸塩

【0 2 1 0】

【化 1 2 0】

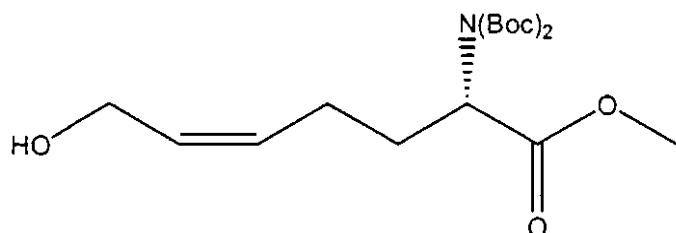


実施例 T-1)

メチルビス(トリフルオロエチル)ホスホノアセテート(4.77 g, 15 mmol)および 10
 8-クラウン-6 の 23.7 g (90 mmol) を無水 THF 80 mL 中に溶解し、 -78°C に
 冷やした。この溶液にカリウムビス(トリメチルシリル)アミド 30 mL (15 mmol)、続い
 て実施例 U-3 (下の実施例 U 参照) からの N,N-ジ Boc グルタミン酸アルデヒドメチ
 ルエステル 5.1 g (14.7 mmol) を加えた。 -78°C で 30 分間攪拌した後、反応物を水
 性 KHSO_4 でクエンチした。反応混合物を EtOAc で抽出し、濃縮して所望の化合物
 2.95 g (49%) を得た。質量スペクトル $M+H = 402$

【0 2 1 1】

【化 1 2 1】

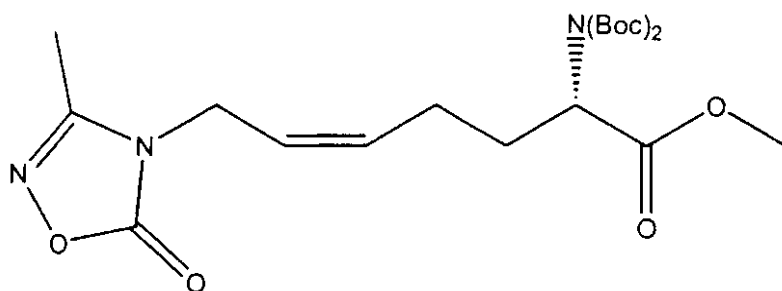


実施例 T-2)

実施例 U-5 の方法によって実施例 T-1 の生成物を還元して所望の化合物を得た。

【0 2 1 2】

【化 1 2 2】

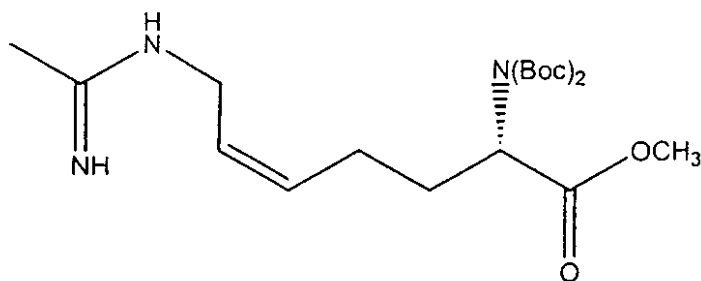


実施例 T-3)

実施例 U-6 の方法によって実施例 T-2 の生成物を 3-メチル-1,2,4-オキサジ
 アゾリン-5-オンと反応させて所望の化合物を得た。 40

【0 2 1 3】

【化 1 2 3】



実施例 T-4)

実施例 U-7 の方法によって実施例 T-3 の生成物を脱保護して所望の化合物を得た。

【0214】

実施例 T)

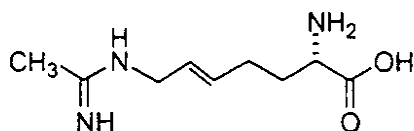
実施例 T-4 の生成物を 2 N HCl 中に溶解し、還流で加熱した。反応混合物を冷まして濃縮し、所望の生成物 0.12 g を得た。¹H-NMR 1.8-2.0 (m, 2H); 2.05 (s, 3H); 2.15 (q, 2H); 3.75 (d, 2H); 3.9 (t, 1H); 5.45 (m, 1H); 5.6 (m, 1H)。

【0215】

実施例 U

【化124】

10

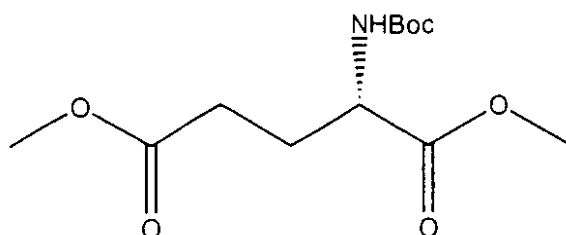


(2S, 5E)-2-アミノ-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸，二塩酸塩

【0216】

【化125】

20



実施例 U-1)

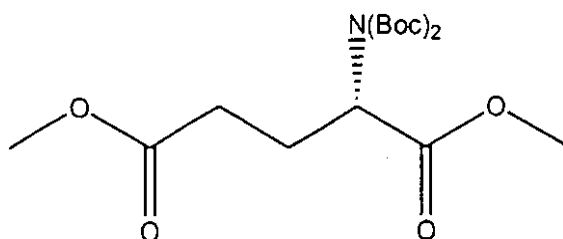
L-グルタミン酸 (6.0 g, 40.78 mmol) をメタノール (100 mL) 中に溶解した。反応混合物に、トリメチルシリルクロリド (22.9 mL, 180 mmol) を窒素下、0 °C で加えて一夜攪拌した。窒素下 0 °C の反応混合物にトリエチルアミン (37 mL, 256 mmol) およびジジ-tert-ブチルカーボネート (9.8 g, 44.9 mmol) を加え、2 時間攪拌した。溶媒を除去して残留物をエーテル (200 mL) で磨砕した。磨砕した混合物を濾過した。濾液を蒸発させて油状物にし、シリカ上で酢酸エチルおよびヘキサンにより溶出してクロマトグラフ処理し、モノ boc L-グルタミン酸ジエステル (10.99 g, 98%) を得た。

30

【0217】

【化126】

40



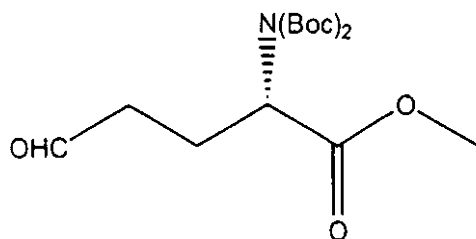
実施例 U-2)

モノ boc L-グルタミン酸 (10.95 g, 39.8 mmol) をアセトニトリル (130 mL) 中に溶解した。反応混合物に 4-ジメチルアミノピリジン (450 mg, 3.68 mmol) およびジジ-tert-ブチルカーボネート (14.45 g, 66.2 mmol) を加え、20 時間攪拌した。溶媒を蒸発させて残留物をシリカ上でクロマトグラフ処理し、酢酸エチルおよびヘキサンで溶出してジ-boc-L-グルタミン酸ジエステル (14.63 g, 98%) を得た。

50

【0218】

【化127】



実施例U-3)

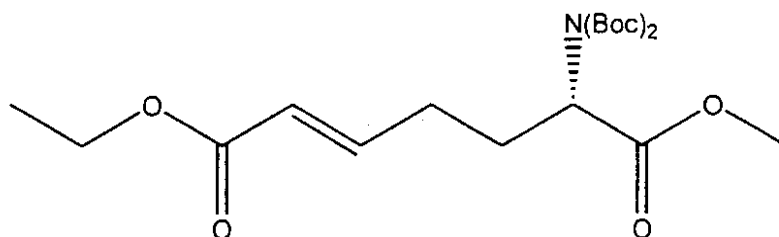
10

実施例U-2の生成物(10.79 g, 28.7 mmol)をジエチルエーテル(200 mL)中に溶解し、ドライアイス浴中で -80°C に冷やした。反応混合物にジイソブチルアルミニウムヒドリド(32.0 mL, 32.0 mmol)を加え、25分間攪拌した。反応混合物をドライアイス浴からはずし、水(7.0 mL)を加えた。酢酸エチル(200 mL)を反応混合物に加え、20分間攪拌した。硫酸マグネシウム(10 g)を反応混合物に加え、10分間攪拌した。セライトを通して反応混合物を濾過し、濃縮して透明な黄色の油状物(11.19 g)を得た。黄色の油状物をシリカ上でクロマトグラフ処理して酢酸エチルおよびヘキサンで溶出した。生成物(8.61, 87%)は透明な明るい黄色の油状物であった。質量分析： $M+H$ 346, $M+Na$ 378 (^1H) NMR(400 MHz, CDCl_3) 9.74 ppm (s, 1H), 4.85 ppm (m, 1H), 3.69 ppm (s, 3H), 2.49 ppm (m, 3H), 2.08 ppm (m, 1H), 1.48 ppm (s, 18H)。

20

【0219】

【化128】



30

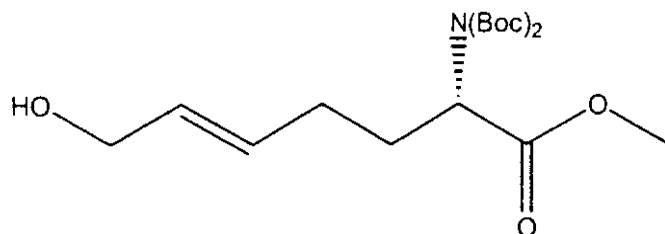
実施例U-4)

トリエチルホスホノアセテート(6.2 mL, 31.2 mmol)をトルエン(30 mL)中に溶解し、窒素下で氷浴中に置いて 0°C に冷やした。反応混合物に、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(70 mL, 34.9 mmol)を加えて90分間攪拌した。反応混合物に、トルエン(20 mL)中に溶解した実施例U-3の生成物(8.51 g, 24.6 mmol)を加えて1時間攪拌した。反応混合物を室温に加温させた。反応混合物に硫酸水素カリウム(25 mL, 25 mmol)を加えて20分間攪拌した。混合物を、酢酸エチル(3×100 mL)で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮して濁った褐色がかった黄色の油状物(12.11 g)を得た。油状物をシリカ上でクロマトグラフ処理し、酢酸エチルおよびトルエンで溶出して明るい黄色の油状物(7.21 g, 70%)を得た。質量分析： $M+H$ 416, $M+NH_4$ 433, $-boc$ 316, $-2boc$, 216 (^1H) NMR(400 MHz, CDCl_3) 6.88 ppm (m, 1H), 5.82 ppm (d, 1H), 4.81 ppm (m, 1H), 5.76 ppm (s, 3H), 2.50 ppm (m, 3H), 2.21 ppm (m, 1H), 1.45 ppm (s, 18H)。

40

【0220】

【化 1 2 9】

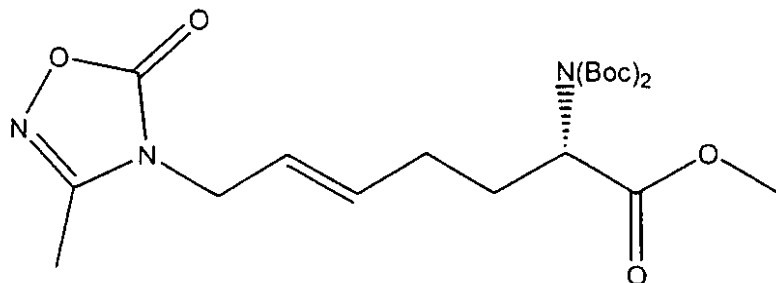


実施例 U-5)

実施例 U-4 の生成物 (5.0 g, 12.03 mmol) をジエチルエーテル (100 mL) 中に溶解し、ドライアイス浴中に置いて -80 °C に冷やした。反応混合物にジイソブチルアルミニウムヒドリド (21.0 mL, 21.0 mmol) を加えた。そして 30 分間攪拌した。反応混合物に水 (10 mL) を加え、ドライアイス浴をはずして 60 分間攪拌した。反応混合物に硫酸マグネシウム (10 g) を加えて 10 分間攪拌した。セライト上で反応混合物を濾過し、濃縮して黄色の油状物 (5.0 g) を得た。油状物をシリカ上でクロマトグラフ処理し、酢酸エチルおよびヘキサンで溶出して明るい黄色の油状物 (2.14 g, 47%) を得た。質量分析: $M+H$ 374, $M+NH_4$ 391 (¹H) NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.63 ppm (m, 2H), 4.88 ppm (m, 1H), 4.02 ppm (s, 2H), 3.68 ppm (s, 3H), 2.12 ppm (m, 4H), 1.47 ppm (s, 18H)。

【0 2 2 1】

【化 1 3 0】

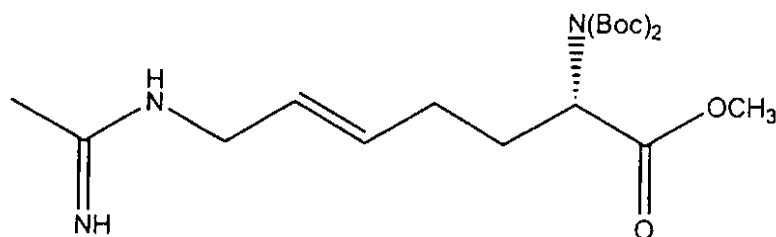


実施例 U-6)

実施例 U-5 の生成物をテトラヒドロフラン (50 mL) 中に溶解した。反応混合物に、ポリマー上のトリフェニルホスフィン (3.00 g, 8.84 mmol)、オキサジアゾリノン (720 mg, 7.23 mmol)、およびアゾジカルボン酸ジメチルエステル (1.17 g, 3.21 mmol) を加えて室温で 6 時間攪拌した。反応混合物をセライト上で濾過し、濃縮して濁った黄色の油状物 (2.81 g) を得た。油状物をシリカ上でクロマトグラフ処理しヘキサン中酢酸エチルにより溶出して無色透明な油状物 (1.66 g, 68%) を得た。質量分析: $M+H$ 456, $M+NH_4$ 473, -boc 356, -2 boc 256 (¹H) NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.65 ppm (m, 1H), 5.45 ppm (m, 1H), 4.79 ppm (m, 1H), 4.11 ppm (d, 2H), 3.68 ppm (s, 3H), 2.17 ppm (m, 4H), 1.47 ppm (s, 18H)。

【0 2 2 2】

【化 1 3 1】



実施例 U-7)

実施例 U-6 の生成物 (300 mg, 0.66 mmol) を、亜鉛金属を含む酢酸および水の

溶液(10 mL, 25/75)中に溶解し、3時間超音波処理した。反応混合物をセライト上で濾過し、逆相HPLCでクロマトグラフ処理して無色透明な残留物(13 mg, 4%)を得た。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) 8.89 ppm (m, 1H), 5.68 ppm (m, 1H), 5.47 ppm (m, 1H), 3.80 ppm (d, 2H), 3.71 ppm (s, 3H), 2.18 ppm (m, 4H), 1.41 ppm (s, 18 H)。

【0223】

実施例U)

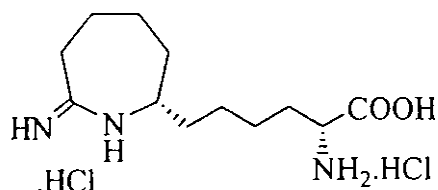
実施例U-7(13.0 mg, 0.031 mmol)の生成物を、2N HCl(1.22 mL, 2.44 mmol)中に溶解して1時間還流させた。反応混合物を冷まして濃縮し、無色透明な油(6.6 mg, 95%)を得た。質量分析： $\text{M}+\text{H}^+$ 200 (^1H) NMR(400 MHz, D_2O) 5.65 ppm (m, 1H), 5.47 ppm (m, 1H), 3.80 ppm (t, 1H), 3.72 ppm (d, 2H), 2.0 ppm (m, 5H), 1.87 ppm (m, 2H)。

【0224】

実施例V：

(α , 2S)- α -アミノヘキサヒドロ-7-イミノ-1H-アゼピン-2-ヘキサン酸、三水合物 塩酸塩

【化132】

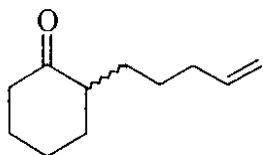


20

【0225】

実施例V-1)

【化133】



30

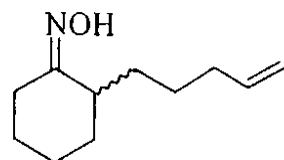
3 Lの三つ口フラスコを窒素でパージした後、シクロヘキサノン(132 mL, 1.27 mol)およびトルエン500 mLを投入した。この攪拌混合物を0℃に冷やし、カリウムt-ブトキシド157.2 g(1.1当量)を加えた。この混合物を1時間攪拌した後、色および組成の変化がみられ、この後、トルエン100 mL中の5-ペンテニルブロミド(136 mL, 1.27 mol)の溶液を1時間かけて滴加し、反応混合物を機械的に攪拌した。反応混合物を25℃に加温させて一夜攪拌した。次いで、これを1N KHSO_4 (800 mL)で希釈し、有機相を乾燥(MgSO_4)、濾過し、蒸発させて乾燥状態にし、粗生成物208.5 gを得た。次いで、この物質を減圧蒸留(水アスピレータ圧力下)によって精製して収率47%で標題生成物を得た。 ^1H NMR(CDCl_3 , δ ppm): 1.0-2.4 (m, 13H), 4.9-5.1 (m, 2H), 5.7-5.9 (m, 1H)。

40

【0226】

実施例V-2)

【化134】



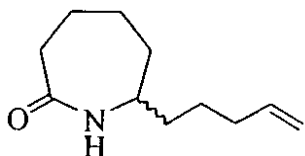
実施例V-1の生成物(93.67 g, 0.563 mol)をEtOH(600 mL)、水(30 50

0 mL)、NaOAc (101.67 g, 1.24 mol)およびNH₂OH・HCl (78.31 g, 1.13 mol)と共に3 Lの三口フラスコ中で合わせた。この攪拌反応混合物を16時間還流させてから、さらに25℃で24時間攪拌した。全ての溶媒を減圧下で除去し、残留物をジエチルエーテル(Et₂O, 500 mL)と水(200 mL)との間で分配した。水層をエーテル3×200 mLで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥、濾過し、真空下で除去して標題オキシム(121.3 g, 粗収率100%)を得た。¹H NMR(CDCl₃, ppm): 1.2-2.6 (m, 13H), 4.9-5.1 (m, 2H), 5.7-5.9 (m, 1H)。

【0227】

実施例V-3)

【化135】

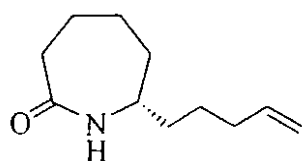


3 Lの三口フラスコを窒素でパージしてからヘキサメチルジシロキサン(471.7 mL, 2.2 mol)、トルエン(500 mL)および五酸化リン(203.88 g, 1.4 mol)を投入した。この不均質混合物を、透明な溶液が得られるまで還流した(約1.5時間)。この混合物を室温に冷ました後、トルエン200 mL中の実施例V-1のオキシム生成物(102.1 g, 0.563 mol)を25℃で1時間かけて上記の反応混合物に加えた。反応混合物をさらに4~6時間攪拌した後(TLCによってチェック：ヘキサン中50%酢酸エチル, I₂)、これを氷水へ注いでよく混合した。この氷スラリー混合物にNaCl(250 g)を加え、固体炭酸カリウムを加えることによって生成した混合物をpH5に調節した。このスラリーをジエチルエーテル(Et₂O)3×500 mLで抽出し、合わせた有機画分をMgSO₄で乾燥、濾過して真空下で除去し、位置異性体のラクタムの粗混合物(84.6 g)を得た。

【0228】

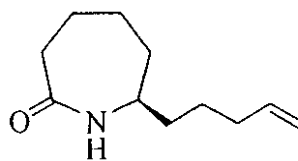
実施例V-4)

【化136】



R-異性体

+



S-異性体

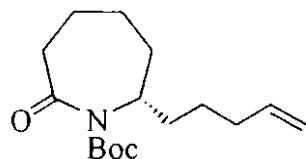
次いで、精製および位置異性体の分離のため、実施例V-3の生成物をクロマトグラフィ(シリカ：アセトニトリル)にかけた。粗試料から、7-ペンテニル位置異性体を収率50%で単離し、そしてキラルクロマトグラフィの後、所望の単一鏡像異性体をそれぞれ収率43%で単離した。R-異性体：C₁₁H₁₉NOの元素分析計算値：C, 71.99 ; H, 10.57 ; N, 7.63 実測値：C, 71.97 ; H, 10.58 ; N, 7.52 ¹H NMR(CDCl₃, δ ppm): 1.3-1.6 (m, 7H), 1.75-1.9 (m, 2H), 1.95-2.15 (m, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 1H), 4.95-5.05 (m, 2H), 5.7-5.85 (m, 1H)。¹³C NMR(CDCl₃, δ ppm): 23.166, 25.169, 29.601, 33.209, 35.475, 35.624, 36.783, 53.600, 114.976, 137.923, 177.703 [α]²⁵ = +26.9° (CHCl₃) (365 nmで) S-異性体：C₁₁H₁₉NOの元素分析計算値：C, 71.99 ; H, 10.57 ; N, 7.63. 実測値：C, 72.02 ; H, 10.61 ; N, 7.57 ¹H NMR(CDCl₃, δ ppm): 1.3-1.6 (m, 7H), 1.75-1.9 (m, 2H), 1.95-2.15 (m, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 1H), 4.95-5.05 (m, 2H), 5.7-5.85 (m, 1H)。¹³C NMR(CDCl₃, δ ppm): 23.187, 25.178, 29.630, 33.230, 35.526, 35.653, 36.778, 53.621, 115.032, 137.914, 177.703 [α]²⁵ = -25.7° (CHCl₃)

(365nmで)

【0229】

実施例V-5)

【化137】

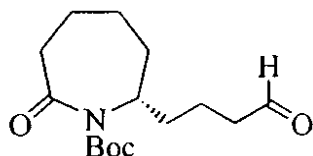


実施例V-4のR-異性体生成物(102.1g, 0.56mol)、乾燥THF(800mL) 10
)、DMA P(68.9g, 0.56mol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(Boc_2O , 99
 g, 0.45mol)をアルゴンでパージした3Lの三口フラスコ中で合わせた。反応混合
 物を30分間以内に70℃に加温させた後、さらに Boc_2O (52.8g)および乾燥TH
 F 200mLを加えた。30分後、さらに Boc_2O (32g)を加え、混合物を70℃
 で1時間攪拌した。さらに Boc_2O (36g)を加え、混合物を1時間攪拌した。反応混
 合物を室温に冷まし、減圧下、18℃~20℃でTHFを除去した。沈殿を濾過し、酢酸
 エチル(EA)100mLで洗浄し、そして捨てた(~45g)。酢酸エチルの濾液をさらな
 る酢酸エチル500mLで希釈した後、1N KHSO_4 (500mL)、飽和水性 NaHCO_3 (500mL)およびブライン500mLで洗浄し、次いで、無水 Na_2SO_4 で12
 時間乾燥させた。次いで、この酢酸エチル抽出物をDARCO(20g)で処理し、MgS 20
 O_4 を備えたセライトを通して濾過し、真空下で濃縮して暗褐色の油状物として標題生成
 物150gを得た。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 5\text{ppm})$: 1.3-1.6 (m, 4H), 1.5 (s, 9H), 1.
 6-1.9 (m, 6H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.5-2.7 (m, 2H), 4.2-4.25 (m, 1H), 4.95-5.05 (m, 2H), 5.7-5.85 (m, 1H)。

【0230】

実施例V-6)

【化138】

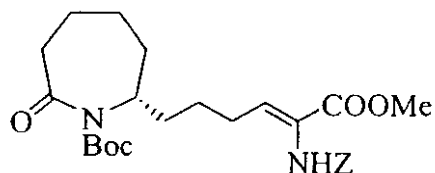


CH_2Cl_2 (3L)中に溶解した実施例V-5の生成物(150g, 0.533)を含む
 3Lの三口フラスコを-78℃に冷やした。反応混合物の色が青に変わるまで、 O_3 の
 流れを2.5時間溶液に通過させた。次いで、-60℃~-70℃に維持した溶液に、溶
 液が透明および無色になるまで(~30分間)アルゴンをバブリングした。次いで、ジメチ
 ルスルフィド(DMS, 500mL)を加えた後、反応物を還流させ、この還流を24時間
 続けた。さらにDMS 100mLを加え、還流を12時間続けた。さらにDMS 100m
 Lを加え、還流をさらに12時間続けた。次いで、溶媒および過剰DMSを、ロータリー
 エバポレーター上20℃で除去した。得られた黄色の残留油状物をDI水500mLで希 40
 釈し、EA(3×300mL)で抽出した。EA層を無水 MgSO_4 で乾燥し、DARCO(
 20g)で処理し、無水 MgSO_4 を備えたセライトの薄層を通して濾過し、減圧下で全て
 の溶媒を除去し、橙黄色の油状物として粗製の標題生成物156gを得た。 $^1\text{H NMR}(\text{C}$
 $\text{DCl}_3, 8\text{ppm})$: 1.3-1.6 (m, 4H), 1.5 (s, 9H), 1.6-1.9 (m, 6H), 2.45-2.75 (m, 4H
), 4.2-4.25 (m, 1H), 9.75 (s, 1H)。

【0231】

実施例V-7)

【化 1 3 9】



ジクロロメタン (CH_2Cl_2) 1 L 中に溶解して 0°C に冷やした N-(ベンジルオキシカルボニル)- α -アルファー-ホスホグリシントリメチルエステル (160 g, 0.48 mol) の試料に、 CH_2Cl_2 (100 mL) 中の DBU (110.29 g, 0.72 mol) の溶液を加えた。この無色透明な反応混合物を $0^\circ\text{C} \sim 6^\circ\text{C}$ で 1 時間攪拌した後、 CH_2Cl_2 (600 mL) 中の実施例 V-6 の Boc-アルデヒド生成物 (150 g, 0.53 mol) を $-5^\circ\text{C} \sim -1^\circ\text{C}$ で滴加した。反応混合物をこの温度で 30 分間攪拌した後、約 1 時間のうちに 10°C にゆっくりと加温させた。反応混合物を 1 N KHSO_4 (500 mL)、飽和水性 NaHCO_3 (200 mL) および 50 水性 NaCl (200 mL) で洗浄した。次いで、有機層を無水 MgSO_4 で乾燥、DARCO (40 g) で処理し、無水 MgSO_4 を備えたセライトの薄層を通して濾過し、濃縮して黄色の油状物として粗製の標題生成物 258 g を得た。この物質をクロマトグラフィ精製して純粋な標題生成物 130 g (55%) を得た。 $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7$ の元素分析計算値：C, 63.96 ; H, 7.42 ; N, 5.77。実測値：C, 63.42 ; H, 8.16 ; N, 5.31。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm) : 1.25 (m, 2H), 1.5 (s, 9H), 1.51-1.9 (bm, 8H), 2.25 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.12 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.3 (bs, 1H), 6.55 (t, 1H), 7.45 (m, 5H)。

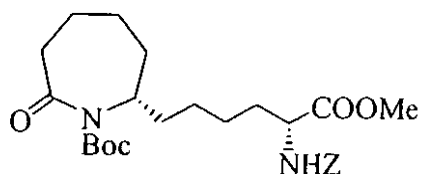
^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm) : 14.04, 22.62, 23.46, 24.08, 25.27, 27.89, 27.92, 28.34, 28.95, 31.81, 31.86, 32.05, 39.18, 52.31, 54.65, 67.27, 82.62, 128.07, 128.18, 128.46, 135.98, 136.82, 154.50, 164.92, 176.68。

$[\alpha]^{25} = +10.9^\circ$ (CHCl_3) (365 nm で)

【0 2 3 2】

実施例 V-8)

【化 1 4 0】

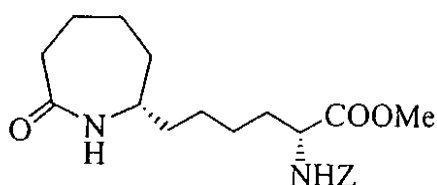


実施例 V-7 の生成物 (91.3 g, 0.19 mol) の MeOH (1 L) 溶液に、S,S-Rh-DIPAMP 触媒 2.5 g、続いて水素を加えた。水素化は、Parr 装置中 25°C で 1.5 時間実施した。セライトを通して反応混合物を濾過した後、濃縮して褐色の油として粗製の標題生成物 (90 g, 98%) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm) : 1.35 (m, 4H), 1.5 (s, 9H), 1.55-1.95 (m, 10H), 2.4-2.7 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.2 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 5.1 (m, 2H), 5.35 (d, 1H), 7.35 (m, 5H)。

【0 2 3 3】

実施例 V-9)

【化 1 4 1】



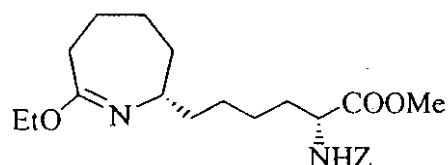
氷酢酸 200 mL 中の実施例 V-8 の生成物 (90 g) の溶液にジオキサン中の 4 N HCl (200 mL) を加えた。反応混合物を 25 °C で 20 分間攪拌した後、減圧下、40 °C で全ての溶媒を除去して赤褐色の油を得た。この油性生成物を水 500 mL で処理し、ジクロロメタン 2 × 300 mL で抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、全ての溶媒を除去して粗製の標題生成物を得た。この物質をクロマトグラフ処理して純粋な標題生成物 45 g (62 %) を得た。C₂₁H₃₀N₂O₅ の元素分析計算値：C, 64.02 ; H, 7.68 ; N, 7.17。 実測値：C, 63.10 ; H, 7.88 ; N, 6.60。 ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.2-2.0 (m, 14H), 2.45 (t, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.38 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 5.3 (d, 1H), 5.45 (bs, 1H), 7.35 (m, 5H)。 ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm) : 14.09, 23.11, 24.89, 25.41, 29.53, 32.33, 35.52, 35.79, 36.68, 52.26, 53.51, 53.55, 53.60, 60.26, 66.86, 127.97, 128.05, 128.40, 136.18, 155.85, 172.85, 177.80。 [α]²⁵ = -9.9° (CHCl₃) (365 nm で)

10

【0234】

実施例 V-10)

【化142】



20

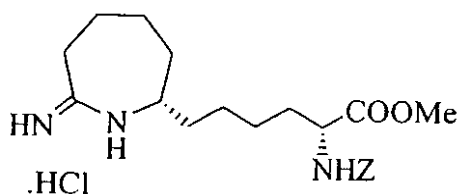
アルゴンでパージしたジクロロメタン 300 mL 中の実施例 V-9 の生成物の試料 45.0 g (0.115 mol) にトリエチルオキシニウムテトラフルオロボレート 23.0 g (0.121 mol) を加えた。この混合物を 25 °C で 1 時間攪拌した後、飽和水性炭酸水素ナトリウム溶液 150 mL を加えた。ジクロロメタン層を分離し、50 % 水性 NaCl 溶液 150 mL で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、セライトを通して濾過し 25 °C で濃縮して標題生成物の透明な黄色油 47.0 g (97 %) を得た。C₂₃H₃₄N₂O₅ の元素分析計算値：C, 60.01 ; H, 8.19 ; N, 6.69。 実測値：C, 65.13 ; H, 8.45 ; N, 6.64。 ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.2 (t, 3H), 1.25-1.74 (m, 12H), 1.75-1.95 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.9-4.0 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 5.25 (d, 1H), 7.35 (m, 5H)。 ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm) : 14.23, 23.38, 25.01, 25.21, 26.10, 30.24, 32.16, 32.77, 33.92, 39.15, 52.22, 53.91, 58.05, 60.19, 66.92, 128.11, 128.33, 128.48, 136.27, 155.83, 166.29, 173.11, 177.64。

30

【0235】

実施例 V-11)

【化143】



40

メタノール 500 mL 中の塩化アンモニウム 7.0 g (0.130 mol) に、実施例 V-10 の標題物質 (45.0 g, 0.107 mol) 31.2 g を加えた。反応物を 65 °C で 5 時間還流させた後、全ての溶媒を減圧下で除去し、泡状の粘性塊として粗生成物 40 g (87 %) を得た。この物質をカラムクロマトグラフィによって精製し、標題生成物 37 g (81 %) を得た。C₂₁H₃₁N₃O₄ の元素分析計算値：C, 59.22 ; H, 7.57 ; N, 9.86 ; Cl, 8.32。 C₂₁H₃₁N₃O₄ + 1.2 HCl + 0.5 H₂O の実測値：C, 57.20 ; H, 7.99 ; N, 9.66 ; Cl, 9.62。 IR (生で、λ_{max} cm⁻¹) : 2935, 1716, 1669。 ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.2-2.0 (m, 13H), 2.5 (t, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.4 (bs, 1H), 3.7 (s, 3H),

50

4.3 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 5.55 (d, 1H), 7.3 (m, 5H), 8.75 (bs, 1H), 8.9 (bs, 1H), 9.5 (s, 1H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm): 23.20, 24.95, 25.22, 28.94, 31.80, 32.05, 33.75, 34.89, 52.33, 53.76, 56.07, 66.83, 127.93, 128.04, 128.43, 136.26, 156.00, 172.24, 172.87。質量(E S I): M/Z (390) $[\alpha]^{25} = +31.5^\circ$ (365 nmで)

【0236】

実施例V)

2.3 N HCl (1 L)中の実施例V-11の標題生成物(36.0 g, 0.084 mol)を3時間還流した。室温に冷ました後、溶液を CH_2Cl_2 (2×150 mL)で洗浄し、次いで真空下で全ての溶媒を除去し、淡黄色フォームとして標題アミノ酸生成物25.6 g (96%)を得た。 $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$ の元素分析計算値: C, 46.02; H, 8.01; N, 13.39; Cl 22.45. $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2 + 2.2\text{HCl} + 0.1\text{H}_2\text{O}$ の実測値: C, 42.76; H, 8.02; N, 12.41; Cl, 22.79。IR (生で, $\lambda_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$): 2930, 2861, 1738, 1665. ^1H NMR (CD_3OD , δ ppm): 1.3-2.5 (m, 16H), 2.6 (dd, 1H), 2.8 (t, 1H), 3.65 (m, 1H), 4.0 (t, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.95 (s, 1H)。 ^{13}C NMR (CD_3OD , δ ppm): 24.49, 25.67, 26.33, 29.71, 31.26, 32.45, 35.04, 35.87, 53.73, 57.21, 171.77, 173.96。UV, 282 nm, abs 0.015。質量(M^{+1}) = 242 $[\alpha]^{25} = -47.4^\circ$ (MeOH) (365 nmで) ee = 91% ($\lambda = 214 \text{ nm}$ でCEにより測定)

10

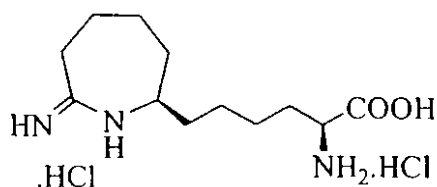
【0237】

20

実施例W:

(α S, 2 R)- α -アミノヘキサヒドロ-7-イミノ-1H-アゼピン-2-ヘキサン酸, 三水合物 塩酸塩

【化144】

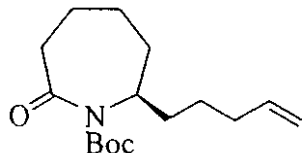


30

【0238】

実施例W-1)

【化145】



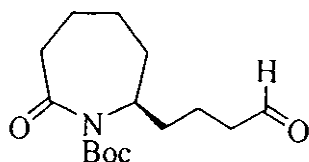
実施例V-5の方法によって実施例V-4のS-異性体生成物(5.45 g, 0.030 mol)をそのBoc誘導体に転化した。クロマトグラフィの後、この反応により所望の標題生成物6.3 g (75%)を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.3-1.6 (m, 4H), 1.5 (s, 9H), 1.6-1.9 (m, 6H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.5-2.7 (m, 2H), 4.2-4.25 (m, 1H), 4.95-5.05 (m, 2H), 5.7-5.85 (m, 1H)。

40

【0239】

実施例W-2)

【化 1 4 6】



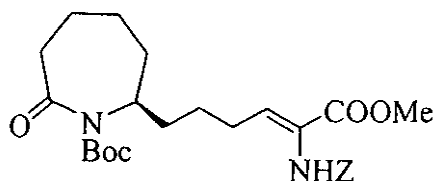
実施例 W-1 (6.3 g, 0.025 mol) の生成物を、実施例 V-6 の方法によってオゾン化して粗製標題アルデヒド 8.03 g を得、これをさらに精製することなく用いた。¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.3-1.6 (m, 4H), 1.5 (s, 9H), 1.6-1.9 (m, 6H), 2.45-2.75 (m, 4H), 4.2-4.25 (m, 1H), 9.75 (s, 1H)。

10

【0 2 4 0】

実施例 W-3)

【化 1 4 7】



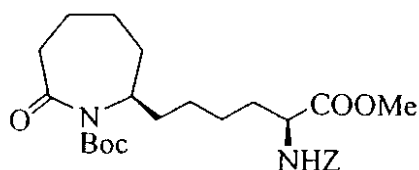
実施例 V-7 の手順を用いて実施例 W-2 生成物 (8.03 g, 0.024 mol) を N-(ベンジルオキシカルボニル)-アルファーホスホノグリシントリメチルエステル (7.9 g, 0.024 mol) と縮合させ、クロマトグラフィ後、所望の標題生成物 4.9 g (44%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.25 (m, 2H), 1.5 (s, 9H), 1.51-1.9 (bm, 8H), 2.25 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.15-4.25 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.3-6.4 (bs, 1H), 6.45-6.55 (t, 1H), 7.3-7.4 (m, 5H)。

20

【0 2 4 1】

実施例 W-4)

【化 1 4 8】



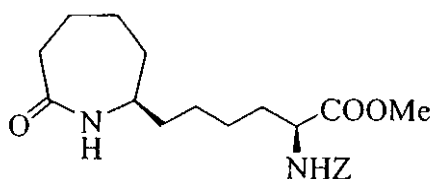
30

実施例 W-3 の生成物 (4.8 g, 0.010 mol) を R,R-Rh-DIPAMP 触媒の存在下で還元し、実施例 V-8 の方法によってクロマトグラフ処理した後、所望の標題生成物 2.9 g (60%) を得た。

【0 2 4 2】

実施例 W-5)

【化 1 4 9】



40

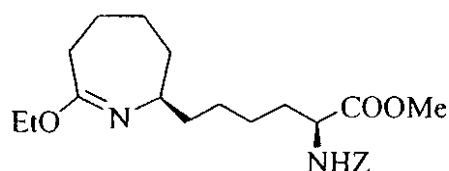
実施例 V-9 の方法を用いて実施例 W-4 の生成物 (2.9 g, 0.006 mol) を HCl で処理して脱保護し、所望の標題生成物 2.3 g (100%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.3-2.0 (m, 14H), 2.45 (t, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.38 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 5.3 (d, 1H), 5.45 (bs, 1H), 7.35 (m, 5H)。

【0 2 4 3】

50

実施例 W-6)

【化 1 5 0】

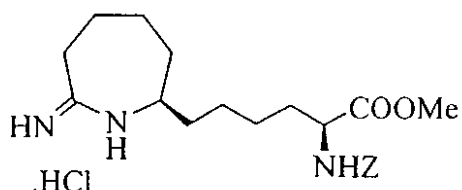


実施例 V-10 の方法を用いて実施例 W-5 の生成物 (0.56 g, 0.0015 mol) を、トリエチルオキシニウムテトラフルオロボレートでアルキル化して所望の標題生成物 0.62 g (98%) を得た。

【0 2 4 4】

実施例 W-7)

【化 1 5 1】

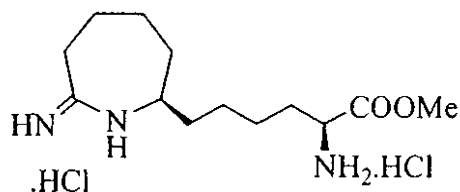


実施例 V-11 の方法を用いて実施例 W-6 の生成物 (0.62 g, 0.0015 mol) をメタノール中の塩化アンモニウムで処理してクロマトグラフィ精製後、所望の標題生成物 0.50 g (88%) を得た。

【0 2 4 5】

実施例 W-8)

【化 1 5 2】



MeOH 中に溶解した実施例 W-7 の生成物 (0.37 g, 0.0009 mol) を Parr 水素化装置に加えた。触媒量の 5% Pd/C をこの容器に加えた。水素を導入し、室温、5 psi の圧力で 7 時間かけて反応を実施した。触媒を濾過により除去し、全ての溶媒を減圧下で濾液から除去して所望の標題生成物 0.26 g (定量的) を得た。

【0 2 4 6】

実施例 W)

2 N HCl (30 mL) 中に溶解した実施例 W-8 の生成物の溶液を還流で 2 時間維持した後、室温に冷ました。全ての溶媒を減圧下で除去し、残留物を水 50 mL 中に溶解した。この溶液を、再び減圧下で全ての溶媒を除去した後、再び水 12 mL 中に溶解してから凍結乾燥して標題化合物 0.245 g (71%) を得た。C₁₂H₂₃N₃O₂ · 2.3 HCl · 1.9 H₂O の元素分析計算値：C, 40.10 ; H, 8.16 ; N, 11.69 ; Cl 22.69. C₁₂H₂₃N₃O₂ + 2.1 HCl + 0.7 H₂O の実測値：C, 40.27 ; H, 8.28 ; N, 11.62 ; Cl, 22.70。 ¹H NMR (CD₃OD, δ ppm) : 1.4-2.1 (m, 16H), 2.6 (dd, 1H), 2.8 (t, 1H), 3.65 (m, 1H), 4.0 (t, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)。 ¹³C NMR (CD₃OD, δ ppm) : 24.46, 25.64, 26.31, 29.69, 31.24, 32.54, 35.00, 35.83, 53.75, 57.20, 171.85, 173.93。 [α]²⁵ = +25.7° (MeOH) (365 nm で)

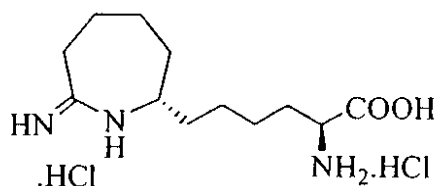
【0 2 4 7】

実施例 X :

50

(α S, 2 S)- α -アミノヘキサヒドロ-7-イミノ-1H-アゼピン-2-ヘキサン酸, 三水和物塩酸塩

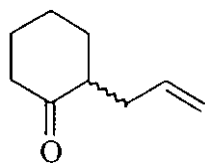
【化153】



【0248】

実施例 X-1)

【化154】

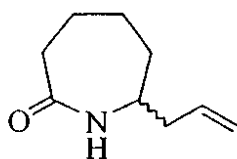


オーバーヘッド攪拌機、半月型パドル、加熱マントル、熱電対およびシルバーの真空ジャケット付き蒸留塔(5プレート)を備えた22L丸底フラスコにシクロヘキサノン(4500.0g, 45.85mol)、アセトンジメチルアセタール(5252.6g, 50.43mol)、アリルアルコール(6390.87g, 110.04mol)およびp-トルエンスルホン酸(PTSA)(0.256g, 0.001mol)を投入した。攪拌(137rpm)を開始した後、初期設定値を70℃にしてゆっくりとポットを加熱した。最終的なポット温度の150℃まで段階的に加熱を高めた。反応器の設定値を高める決定は、蒸留速度に基づいて行った。蒸留物の速度が遅いかまたは停止している場合、さらに熱を加えた。150℃へさらに加熱することによりクライゼン転位を起こすことができる。ポット温度が150℃まで上昇した後、蒸留物は観察されなかった、加熱マントルを下げて反応混合物を130℃に冷ました。次いで、PTSAを2.5N NaOH3滴で中和した。次いで、加熱マントルをフラスコから下げて離し、真空除去を開始した。気化冷却を用いてポットの温度を下げ、圧力を40mmHgまで徐々に下げた。ポット温度が~100℃まで下がった時に、加熱マントルを加熱に適した位置へ高く戻した。未反応のシクロヘキサノンおよび低沸点不純物を留去した。ポット温度をゆっくりと高めた(ポットと蒸気間の最大温度差は、~12℃であった)。生成物を40mmHgで109~112℃で単離した。典型的な収率は、40~45%であった。面積(GC)が<95%であった画分を合わせて再蒸留し、全収率55%で標題生成物を得た。¹H NMR(CDCl₃, δ ppm): 5.8-5.6 (m, 1H), 4.8-5.0 (m, 2H), 2.5-2.4 (m, 1H), 2.3-2.1 (m, 3H), 2.1-1.2 (m, 7H)。¹³C NMR(CDCl₃, δ ppm): 212.53, 136.62, 116.32, 50.39, 42.18, 33.91, 33.52, 28.09, 25.10。GC/MS m/z = 138

【0249】

実施例 X-2)

【化155】



機械的攪拌機、熱電対、0℃に冷却する冷却器および添加漏斗を備えた1L Bayerフラスコに、酢酸(470g)中に溶解したヒドロキシルアミン-O-スルホン酸(91.8g)を加え、70℃に加熱した。70~78℃の間の温度に維持しながらアリルシクロヘキサノン(100g)を、上記溶液に約40分かけて滴加した。添加中に、反応物の外観は、白色

スラリーから透明な橙色溶液に変わった。添加後、反応物を75℃でさらに5時間加熱攪拌した。IPC試料を1時間毎に採取した。反応が完了した後、酢酸をロータリーエバポレーター上で減圧下、50℃で除去した。次いで、残留物に水(200 mL)を加え、溶液をトルエン(2×300 mL)で抽出した。有機層を合わせて水(150 mL)で処理し、そして10分間攪拌した。水性層が塩基性(pH 12)に変わるまで水酸化ナトリウム溶液(50溶液79.4 g)を加えた。40℃より下で温度を制御することによって反応器中で中和を保った。次いで、層を分離し、フィルタを通してトルエン層を通過させてすべての固形物またはタール状物質を除去した。次いで、有機溶液をロータリーエバポレーターで減圧下、50℃で除去した。残留物をトルエン(510 mL)およびヘプタン(2040 mL)の混合物中に取り、3 L 反応器中で60℃に加熱した。透明な黄橙色溶液を得た。溶液を攪拌しながらゆっくりと5℃まで冷ますと標題生成物が53℃で結晶し始めた。固形物を濾過し、ヘプタン(50 mL)で洗浄し、ハウス真空下、40℃で一夜乾燥し、オフホワイトの結晶として標題生成物66.3 g(60%)を得た。この物質の一部をトルエンおよびヘプタンから再結晶して白色結晶質固形物として標題生成物を得た。¹H NMR(CDC l₃, δ ppm): 5.8-5.6 (m, 1H), 5.5 (bs, 1H), 4.8-5.0 (m, 2H), 3.4-3.3 (m, 1H), 2.5-2.3 (m, 2H), 2.3-2.1 (m, 2H) 2.0-1.2 (m, 6H)。¹³C NMR(CDC l₃, δ ppm): 17.73, 133.83, 119.31, 52.88, 40.95, 37.20, 35.75, 29.96, 23.33。GC/MS(EIモード)=153 融点=97~99℃

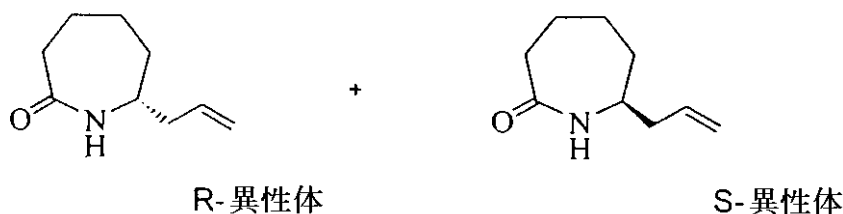
10

【0250】

実施例X-3)

20

【化156】



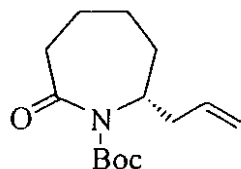
実施例X-2のラセミ生成物混合物を100%アセトニトリルにより溶出するChiralpac AS 20μmカラム上でのキラルクロマトグラフ分離にかけた。検出器は220 nmの波長を用いた。0.08 g/mLのアセトニトリルの試料を装填し、それぞれ>95% eeを有する分離された異性体を90%回収した。R-異性体物質の一部をトルエンおよびヘプタンから再結晶して白色結晶質固形物としてR-異性体標題生成物を得た。R-異性体：融点=81~82℃

30

【0251】

実施例X-4)

【化157】



40

滴下漏斗、温度計および機械的オーバーヘッド攪拌機備えた五つ口平底フラスコを排気して窒素で3時間バージした。実施例X-3のR-異性体生成物ラクタム(100.0 g, 0.653 mol)、DMAP(7.98 g, 65 mmol)およびN-ジイソプロピルエチルアミン(Hunigs塩基, 113.3 g, 0.876 mol)をトルエン(350 mL)中に溶解し、トルエン(100 mL)中に溶解したジtert-ブチルジカーボネート(170.2 g, 0.78 mol)を加えた。(注：2.0当量のHunigs塩基を用いたときに、反応はより良好に進行する)。混合物を65℃に加熱した(注：反応中は着実にガス排出が観察された)。1.5時間の後

50

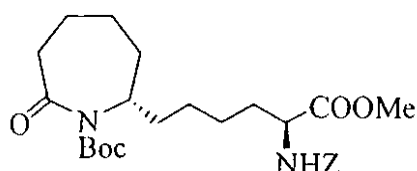
、さらにトルエン(50 mL)中に溶解したジ-tert-ブチルジカーボネート(0.395 mol) 86.25 gを加えた。加熱を17時間続け、そしてHPLCによるIPCは75%の転化を示した。さらにトルエン(30 mL)中のジ-tert-ブチルジカーボネート(0.196 mol) 42.78 gを加え、褐色の混合物を5.5時間加熱した。周囲温度に冷ました後、混合物を4M HCl(215 mL)で処理し、水性層をトルエン(2×80 mL)で抽出した。合わせた有機層をNaHCO₃(170 mL)および水250 mLで洗浄した(注：クエンチ中の内部温度は、氷／水で外部冷却して制御した)。ガス発生が観察された。有機層を蒸発させて褐色の液体257.4 gを得た。この粗物質を、溶離剤としてトルエン／EtOAc 9／1(6 L)およびトルエン／AcOEt 1／1(0.5 L)を用いてSiO₂(950 g)上でプラグ濾過によって精製し、黄色液体の標題生成物139.5 g(51%)を得た。

10

【0252】

実施例X-5)

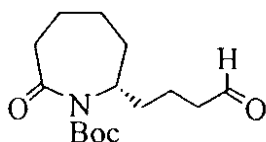
【化158】



【0253】

実施例X-6)

【化159】



20

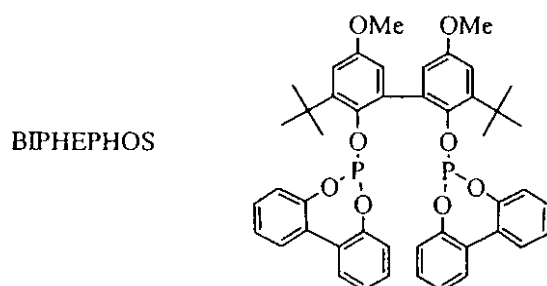
【0254】

実施例1f

バッフルおよび6枚羽根のガスを分散する軸状の攪拌翼備えた2Lステンレス鋼オートクレープに、Rh(CO)₂(acac)(0.248 g, 0.959 mmol)、BIPHEPHOS(構造は下に示されており、米国特許第4,769,498号の実施例13に説明された通り製造される, 2.265 g, 2.879 mmol)、実施例X4の生成物(N-(tert-ブトキシカルボニル)-S-7-アリルプロラクタム

30

【化160】



40

(242.9 g, 0.959 mol)およびトルエン(965 g)を投入した。反応器を密閉し100%一酸化炭素(8×515 kPa)をパージした。反応器を100%一酸化炭素で308 kPa(30 psig)まで加圧し、次いでCO/H₂(1:1)気体混合物を加え、全圧を515 kPa(60 psig)にした。激しく機械攪拌しながら、混合物を50℃に加熱して全圧が約515 kPa(60 psig)で維持されるようにCO/H₂(1:1)気体混合物を加えた。22時間後、混合物を約25℃に冷まし、圧力を注意深く解放した。生成物の混合物を吸引濾過し、減圧下で濾液を蒸発させて明るい黄色油状物267.7 gを得た。¹H NMR

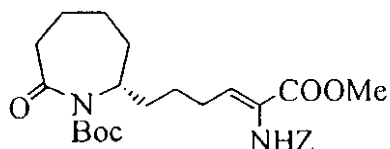
50

Rによる分析は、出発物質が本質的に定量的に実施例V-6の対応するアルデヒド生成物へ約96%の選択率で転化したことを示した。この油状物は、以下の実施例でさらに精製することなく用いた。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.47 (s, 9H), 1.6-1.80 (m, 9H), 1.84-1.92 (m, 1H), 2.41-2.58 (m, 3H), 2.61-2.71 (m, 1H), 4.2 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.74 (s, 1H)。

【0255】

実施例X-8)

【化161】



10

【0256】

実施例1g

CH₂Cl₂中に溶解して0℃に冷やしたN-(ベンジルオキシカルボニル)-アルファ-ホスホノグリシントリメチルエステルの試料(901.8g, 2.7mol)にCH₂Cl₂中のDBU(597.7g, 3.9mol)の溶液を加えた。この無色透明な反応混合物を0℃~6℃で1時間攪拌した後、CH₂Cl₂中の実施例V-6のBoc-アルデヒド生成物の試料(812.0g, 2.9mol)を-5℃~-1℃で滴加した。反応、処理および精製は、実施例V-7に説明したように実施して少量のCH₂Cl₂を含む実施例V-7の標題生成物1550gを得た。

20

【0257】

実施例X-9)

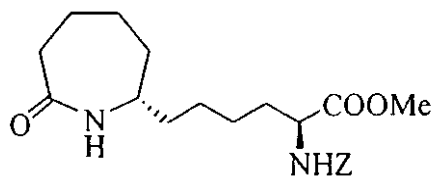
実施例V-7の生成物(100g, 0.20mol)のMeOH溶液(1L)にRR-Rh-DIPAMP触媒3gを加えた。Parr装置中25℃で1.5時間水素化を実施した。セライトを通して反応混合物を濾過した後、濃縮して褐色の油(100g)として粗実施例X-9の標題生成物を得た。¹H NMR(CDCl₃, δ ppm): 1.35 (m, 4H), 1.5 (s, 9H), 1.6-1.9 (m, 10H), 2.5-2.8 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 5.1 (m, 2H), 5.65 (d, 1H), 7.35 (m, 5H)。

30

【0258】

実施例X-10)

【化162】



氷酢酸200mL中の実施例V-8の生成物(100g)の溶液に、ジオキサン中の4NHCl(25mL)を加えた。反応混合物を25℃で20分間攪拌した後、減圧下40℃ですべての溶媒を除去して赤褐色の油105gを得た。この油性生成物を水500mLで処理しジクロロメタン2×300mLで抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(100mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過して全ての溶媒を除去して赤褐色の油状物として標題生成物99.9gを得た。¹H NMR(CDCl₃, δ ppm): 1.25-2.0 (m, 14H), 2.45 (t, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 5.5 (d, 1H), 6.45 (bs, 1H), 7.35 (m, 5H)。ee = 95% (キラルHPLCによって測定)

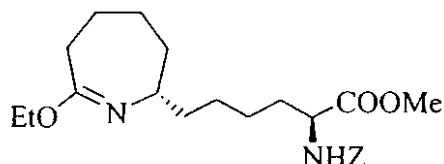
40

【0259】

実施例X-11)

50

【化 1 6 3】

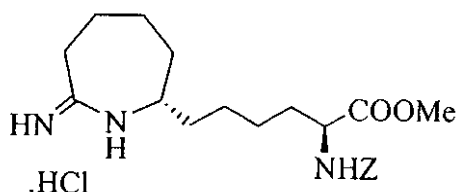


アルゴンでバージしたジクロロメタン 600 mL 中の実施例 X-10 の生成物の試料 30.0 g (0.077 mol) にトリエチルオキソニウムテトラフルオロボレート 15.7 g (0.082 mol) を加えた。この混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した後、飽和水性炭酸水素ナトリウム溶液 300 mL を加えた。ジクロロメタン層を分離し、50% 水性 NaCl 溶液 300 mL で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、セライトを通して濾過し、25℃ で濃縮して標題生成物の透明な黄色の油状物 31.2 g (~97%) を得た。C₂₃H₃₄N₂O₅ の元素分析計算値: C, 60.01; H, 8.19; N, 6.69. C₂₃H₃₄N₂O₅ + 0.5 H₂O の実測値: C, 64.66; H, 8.24; N, 6.59. ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.25 (t, 3H), 1.28-1.75 (m, 12H), 1.8-1.98 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.9-4.0 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 5.25 (d, 1H), 7.35 (m, 5H). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 14.27, 23.36, 25.21, 25.53, 26.09, 30.22, 32.15, 32.73, 33.90, 39.14, 52.21, 53.89, 58.04, 60.33, 66.89, 128.11, 128.35, 128.48, 136.29, 155.86, 166.30, 173.14, 177.69. IR (生で, λ_{max}, cm⁻¹): 3295, 2920, 1739, 1680. UV, 257 nm, abs 0.015 [α]²⁵ = +39.8° (CHCl₃) (365 nm で)

【0 2 6 0】

実施例 X-12)

【化 1 6 4】



メタノール 500 mL 中の塩化アンモニウム 4.2 g (0.078 mol) に実施例 X-11 の標題物質 31.2 g を加えた。反応物を 65℃ で 5 時間還流させた後、全ての溶媒を減圧下で除去し、泡状の粘性塊として粗生成物 29 g (92%) を得た。この物質をカラムクロマトグラフィによって精製して標題生成物 23 g (70%) を得た。C₂₁H₃₁N₃O₄ · 1 HCl の元素分析計算値) C, 59.28; H, 7.57; N, 9.89; Cl, 8.39. 実測値 (C₂₁H₃₁N₃O₄ + 1 HCl + 1 H₂O): C, 56.73; H, 7.74; N, 9.40; Cl, 8.06. IR (生で, λ_{max} cm⁻¹): 3136, 30348, 2935, 1716, 1669. ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.3-2.05 (m, 13H), 2.5 (t, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.4 (bs, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 5.5 (d, 1H), 7.35 (m, 5H), 8.75 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 9.5 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 23.25, 25.01, 25.34, 29.01, 31.88, 32.26, 33.89, 35.06, 52.33, 53.73, 56.20, 66.89, 127.95, 128.06, 128.45, 136.27, 155.93, 172.27, 172.80. UV, 257 nm, abs 0.009 質量 (ESI): M/Z (390) [α]²⁵ = -42.8° (MeOH) (365 nm で)。ee = 96% (キラル HPLC により測定)

【0 2 6 1】

実施例 X)

2N HCl (500 mL) 中の実施例 X-12 の標題生成物 (23 g) を 5 時間還流させた。次いで、全ての溶媒を真空下で除去し、水中に再溶解した残留物を CH₂Cl₂ (2 × 300 mL) で洗浄した。次いで、水性物を真空下で濃縮し、ライトブラウンの吸湿性固形物の標題生成物 17 g (100%) を得た。C₁₂H₂₃N₃O₂ · 2 HCl の元素分析計算値

: C, 45.86 ; H, 8.02 ; N, 13.37 ; Cl 22.56。 $C_{12}H_{23}NO_2 + 2.1 HCl + 0.7 H_2O$ の実測値: C, 43.94 ; H, 8.65 ; N, 12.52 ; Cl, 22.23。 IR (生で, λ_{max} , cm^{-1}) : 2936, 1742, 1669。 ^1H NMR (CD_3OD , δ ppm) : 1.3-2.1 (m, 16H), 2.6 (dd, 1H), 2.8 (t, 1H), 3.65 (m, 1H), 4.0 (t, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.95 (s, 1H)。 ^{13}C NMR (CD_3OD , δ ppm) : 24.49, 25.67, 26.33, 29.71, 31.26, 32.45, 35.04, 35.87, 53.73, 57.21, 171.77, 173.96。 UV, 209 nm, abs 0.343。質量 (M^{+1}) = 242 $[\alpha]^{25} = +60.0^\circ$ (MeOH) (365 nmで) $e_e = 92\%$ ($\lambda = 210$ nmでCEにより測定)

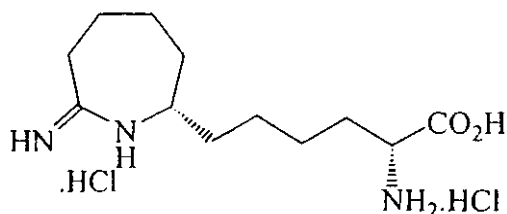
【0262】

実施例 Y

($\alpha R, 2 S$)- α -アミノヘキサヒドロ-7-イミノ-1H-アゼピン-2-ヘキサン酸, 三水合物塩塩

10

【化165】

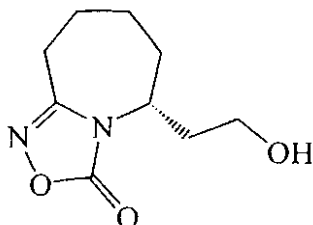


20

【0263】

実施例 Y-1)

【化166】



30

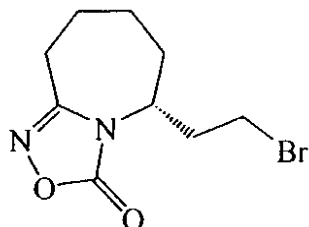
塩化メチレンおよびメタノール(75/45 mL)中の実施例 X-3 (3.0 g, 0.015 mol)の溶液をドライアイス浴中で $-78^\circ C$ に冷やした。3 mL/分の流速で溶液にオゾン进行バブリングしながら反応物を攪拌した。溶液が深い青色のままであるときは、オゾン除去して反応物を窒素でパージした。冷たい溶液に水素化ホウ素ナトリウム(2.14 g, 0.61 mol)を非常にゆっくりと加えて一度に気体が発生するのを最小限にした。反応物に氷酢酸をゆっくりと加えてpHを3にした。次いで、反応物を飽和炭酸水素ナトリウムで中和した。それから有機物をブライン3×50 mLで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で除去した。シリカ(15 g)のプラグを通して淡色の油状物を通過させ、アルコール5.15 g, 0.026 mol(64%)を得た。 $C_9H_{14}N_2O_3$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 1.18-2.15 (m, 8H), 3.59 (m, 2H), 4.39 (m, 1H)。 ^{13}C NMR ($CDCl_3$, δ ppm) 24.45, 25.71, 26.47, 32.56, 34.67, 51.16, 58.85, 160.66, 160.89。

40

【0264】

実施例 Y-2)

【化 1 6 7】

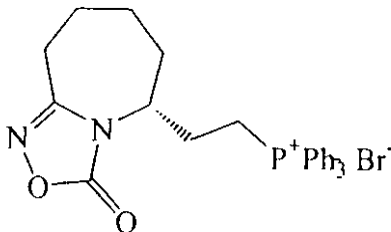


氷浴中 0℃ の塩化メチレン (100 mL) 中の実施例 Y-1 (5.15 g, 0.026 mol) の溶液に四臭化炭素 (10.78 g, 0.033 mol) を加えた。溶液を氷浴中で 0℃ に冷やした。次いで、温度が 3℃ より上に上昇しないようにトリフェニルホスフィン (10.23 g, 0.39 mol) を少しずつ加えた。反応物を 2 時間攪拌し、溶媒を真空下で除去した。粗生物をフラッシュクロマトグラフィによって精製し、収率 87% で臭化物 (5.9 g, 0.023 mol) を得た。C₁₀H₁₆N₂O₃ の元素分析計算値：C, 41.40 ; H, 5.02 ; N, 10.73 ; Br, 30.60。実測値：C, 41.59 ; H, 5.07 ; N, 10.60, Br, 30.86。 ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.50-2.60 (m, 9H), 2.99 (dd, 1H), 3.35 (m, 2H), 4.41 (m, 1H)。 ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm) : 23.89, 25.33, 26.04, 28.06, 31.59, 35.05, 52.79, 159.3, 160.2。

【 0 2 6 5】

実施例 Y-3)

【化 1 6 8】

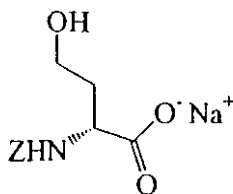


トルエン (25 mL) 中の実施例 Y-2 (5.71 g, 0.026 mol) の溶液にトリフェニルホスフィン (7.17 g, 0.027 mol) を加えた。反応物を油浴中で 16 時間還流させた。冷ました後に、ガラス状固形物からトルエンをデカントした。固形物をジエチルエーテルで一夜磨砕し収率 90% でホスホニウムブロミド (10.21 g, 0.020 mol) を得た。 ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.50-2.9 (m, 11H), 3.58 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 7.6-8.0 (m, 15H)。 ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm) : 24.43, 24.97, 25.50, 55.08, 55.27, 116.9, 118.1, 130.4, 130.6, 133.5, 135.1, 135.2, 159.4, 160。 ³¹P NMR (CDCl₃, δ ppm) 26.0。

【 0 2 6 6】

実施例 Y-4)

【化 1 6 9】

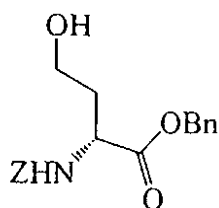


1 L 丸底フラスコにエタノール (500 mL) 中の N-ベンジルオキシカルボニル-D-ホモセリンラクトン (97 g, 0.442 mol) を加えた。反応物に水酸化ナトリウムの溶液 (1 M, 50 mL) を加えた。出発物質が消費されるまで薄層クロマトグラフィによって反応を 12 時間モニターした。トルエン (60 mL) を加えてから溶媒を真空下で除去した。残留物をさらに精製することなく用いた。

【0267】

実施例 Y-5)

【化170】

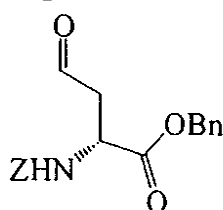


実施例 Y-4 の残留物を 1 L 丸底フラスコにおいて DMF 中で懸濁した。臭化ベンジル (76.9 g, 0.45 mol, 53.5 mL) を懸濁液に加え、混合物を 1 時間攪拌した。試料をクエンチし、質量分析で分析して出発物質が消費され、ラクトンが再形成されなかったことがわかった。酢酸エチル 1 L およびブライン 500 mL を反応物に加えた。水層を酢酸エチル 500 mL でさらに 2 回洗浄した。有機物を合わせて MgSO_4 で乾燥し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィにより N-ベンジルオキシカルボニル-S-ホモセリンベンジルエステルを白色固形物 (80 g) として得た。

【0268】

実施例 Y-6)

【化171】

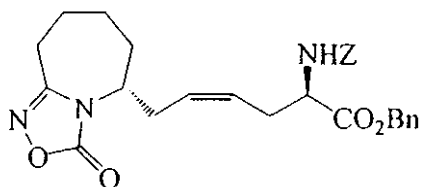


2 L 丸底フラスコにピリジニウムクロクロメート (187 g, 0.867 mol) および CH_2Cl_2 (600 mL) 中に懸濁したシリカゲル (197 g) を加えた。スラリーに CH_2Cl_2 (600 mL) 中の実施例 Y-5 の生成物 (80 g, 0.233 mol) の溶液を加えた。混合物を 4 時間攪拌した。薄層クロマトグラフィは、出発物質が消費されたことを示した。ジエチルエーテル 1 L を反応物に加えた。次いで、セライトのパッド、続いてリカゲルのパッドを通して溶液を濾過した。溶媒を真空下で除去し、生成した油状物をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して全収率 38% でアルデヒド (58.8 g) を得た。 $\text{MH}^+ 342.5$, $\text{MH} + \text{NH}_4^+ 359.5$ ^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 3.15 (q, 2H), 4.12 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.31 (m, 10H), 9.72 (s, 1H)。

【0269】

実施例 Y-7)

【化172】



3 L の三口フラスコに、THF (1 L) 中の、真空下 P_2O_5 上で乾燥させた実施例 Y-3 のホスホニウム塩 (56.86 g, 0.11 mol) を加えた。スラリーをドライアイス浴中で -78°C に冷やした。温度が -72°C より上に上昇しないように、冷たいスラリーに KHMDS (220 mL, 0.22 mol) を滴加した。反応物を -78°C で 20 分、次いで -45°C で 2 時間攪拌した。次いで、温度を -78°C に戻して THF (50 mL) 中の実施例 Y-6 のアルデヒド (15.9 g, 0.047 mol) を 45 分かけて滴加した。反応物を -77°C で 30 分間攪拌し、次いで -50°C に 1 時間加温させた後、4 時間かけて室温に加温さ

せた。酢酸エチル(200 mL)および飽和塩化アンモニウムを反応物に加えた。有機物を集め、 MgSO_4 で乾燥、そして真空下で濃縮した。粗油状物をシリカクロマトグラフィで精製し、淡黄色粘性油状物として収率81%でオレフィン化合物(45.1 g)を得た。 ^1H NMR(CDCl_3 , δ ppm): 1.4-2.6 (m, 10H), 2.92 (d, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 5.05 (q, 2H), 5.40 (m, 2H), 7.3 (m, 10H)。 ^{13}C NMR(CDCl_3 , δ ppm) 29.49, 29.64, 31.32, 39.60, 49.56, 53.98, 61.01, 65.25, 124.14, 127.81, 128.20, 128.55, 128.79, 129.30, 130.96, 135.68, 137.31, 152.59, 157.57, 171.61。

【0270】

実施例 Y)

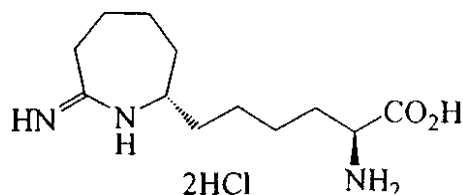
20 mL バイアルにジオキサン(50 mL)および4 N 水性 HCl (250 mL) 中の実施例 Y-7 の生成物(19.77 g, 0.039 mol)を加えた。この溶液に、水素化フラスコ中で触媒量の炭素上10% Pdを加えた。フラスコを H_2 (50 psi)で5時間加圧した。反応を質量分析によってモニターし、出発物質は消費された。セライトのパッドを通して溶液を濾過して水で洗浄した。溶媒を凍結乾燥によって除去し、収率81%で標題化合物(7.52 g)を得た。 $\text{MH}^+ 242.2$, $\text{MH} + \text{NH}_4^+ 259.2$ ^1H NMR(CD_3OD , δ ppm) 1.2-2.0 (m, 15H), 2.42 (d, 1H), 2.65 (dd, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.98 (t, 1H), 7.26 (s), 8.05 (s), 8.35 (s)。 ^{13}C NMR(CDCl_3 , δ ppm) 24.43, 25.58, 26.00, 26.10, 32.75, 33.45, 35.31, 53.76, 54.55, 157.27, 175.13。

【0271】

実施例 Z

(α S, 2 S)- α -アミノヘキサヒドロ-7-イミノ-1H-アゼピン-2-ヘキサン酸, 三水合物塩酸塩

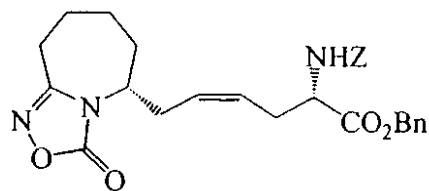
【化173】



【0272】

実施例 Z-1)

【化174】



1 L 三つ口フラスコに THF (200 mL) 中の実施例 Y-3 のホスホニウム塩(21.21 g, 0.041 mol)を加えた。スラリーをドライアイス浴中で -78°C に冷やした。温度が -72°C より上に上昇しないように、冷たいスラリーに KHMDS (88 mL, 0.044 mol)を滴加した。反応物を -78°C で20分、次いで -45°C で1時間攪拌した。次いで、温度を -78°C に戻してアルデヒド(15.9 g, 0.047 mol)(N-ベンジルオキシカルボニル-L-ホモセリンラクトンを用いて実施例 Y(4-6)で製造)を THF (50 mL)中に45分かけて滴加した。反応物を -77°C で30分間攪拌し、次いで -50°C に30分加温させた後、4時間かけて室温に加温させた。酢酸エチル(200 mL)および飽和塩化アンモニウムを反応物に加えた。有機物を集め、 MgSO_4 で乾燥、そして真空下で濃縮した。粗油状物をシリカクロマトグラフィで精製し、淡黄色粘性油状物として収率45%でオレフィン化合物(9.0 g)を得た。 ^1H NMR(CDCl_3 , δ ppm): 1.4-2.6 (m, 10H), 2.92 (d, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 5.05 (q, 2H), 5.40 (m, 2H), 7

.3 (m, 10H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm) 29.49, 29.64, 31.32, 39.60, 49.56, 53.98, 61.01, 65.25, 124.14, 127.81, 128.20, 128.55, 128.79, 129.30, 130.96, 135.68, 137.31, 152.59, 157.57, 171.71.

【0273】

実施例 Z)

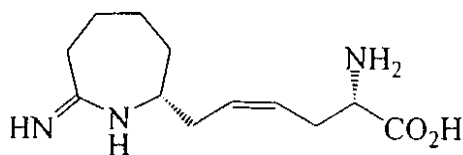
20 mL バイアルに、ジオキサン (5 mL) および 4 N 水性 HCl (16 mL) 中の実施例 Z-1 の生成物を加えた。水素化フラスコ中で、この溶液に触媒量の炭素上 10% Pd を加えた。フラスコを H_2 (50 psi) で 5 時間加圧した。反応は質量分析によってモニターし、出発物質は消費された。セライトのパッドを通して溶液を濾過し、水で洗浄した。溶媒を凍結乾燥によって除去し、収率 79.4% で標題化合物 (98.7 mg) を得た。MH⁺ 242.2, MH + NH₄⁺ 259.2 ^1H NMR (CD_3OD , δ ppm) 1.2-2.0 (m, 15H), 2.42 (d, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.98 (t, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm) 24.43, 25.58, 26.00, 26.10, 32.75, 33.45, 35.31, 53.76, 54.55, 157.27, 175.13.

【0274】

実施例 A A

(2S, 4Z)-2-アミノ-6-[(2R)-ヘキサヒドロ-7-イミノ-1H-アゼピン-2-イル]-4-ヘキセン酸

【化175】

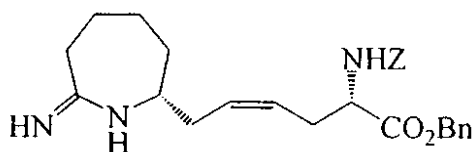


【0275】

実施例 A A-1)

(2S, 4Z)-6-[(2R)-ヘキサヒドロ-7-イミノ-1H-アゼピン-2-イル]-2-[[フェニルメトキシ]カルボニル]アミノ]-4-ヘキセン酸, フェニルメチルエステル

【化176】



50 mL フラスコに、メタノール (25 mL) 中の実施例 Z-1 の試料 (1.5 g, 2.97 mmol) を加えた。次いで、氷酢酸 (16 mL) の 60% 溶液を反応混合物に加えた。沈殿が観察された。さらなるメタノールを加えて固形物を溶解した (1 mL)。次いで、亜鉛粉末 (0.200 g) を反応物に加えた。反応物を 4 時間超音波処理し、この間、温度を 37 °C に維持した。出発物質が消費され、生成物に相当する質量が観察されるまで、反応を TLC および MS によってモニターした。溶液を亜鉛からデカントし、アセトニトリル/水 (100 mL) の 30% 溶液を濾液に加えた。反応物を、Waters Preparatory HPLC 上で 52% アセトニトリル/水を用いて 2 回実施して精製した [30 分かけて 20% ~ 70% アセトニトリルの勾配]。生成した生成物を凍結乾燥して収率 73% で白色固形物として実施例 A A-1 の標題物質 (1.01 g) を得た。MH⁺ 464.4, MH + Na⁺ 486.4 ^1H NMR (CD_3OD , δ ppm) 1.2-2.0 (m, 8H), 2.42 (m, 2H), 2.6 (m, 5H), 3.49 (q, 1H), 4.31 (t, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.43 (q, 1H), 5.59 (q, 1H), 7.25 (bs, 10H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm) 24.37, 29.61, 30.76, 32.45, 33.73, 34.42, 55.40, 57.09, 68.06, 68.07, 122.3, 124.9, 128.76, 129.09, 129.28, 129.39, 129.51, 129.61, 155.71, 158.35, 173.90.

【0276】

実施例 A A)

250 mL フラスコに 4 M HCl (100 mL) 中の実施例 A A-1 の生成物 (1.0 g, 2.2 mmol) を加えた。反応物を一夜還流させ、出発物質が消費され、生成物の質量が観察されるまで MS でモニターした。反応物を、さらに処理することなく 18% アセトニトリル／水を用いて Water's 分取逆相カラム [30 分かけて 0% ~ 30% アセトニトリル／水] で 2 回実施して精製した。合わせた画分を凍結乾燥してクリーム色フォームとして収率 64% で標題生成物 (0.34 g) を得た。MH⁺ 240.3, MH + Na⁺ 486.4。¹H NMR (CD₃OD, δ ppm) 1.2-2.0 (m, 6H), 2.35 (m, 2H), 2.45 (dd, 2H), 2.69 (m, 2H), 3.61 (dt, 1H), 3.98 (t, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.65 (m, 1H)。¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm) 23.65, 24.66, 32.51, 32.84, 33.1, 33.25, 54.10, 56.1, 126.80, 129.33, 153.33, 172.52。

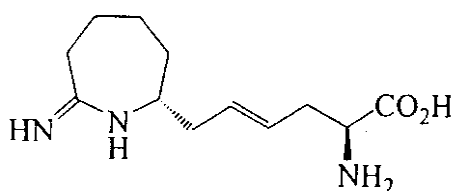
10

【0277】

実施例 B B)

(2S, 4E)-2-アミノ-6-[(2R)-ヘキサヒドロ-7-イミノ-1H-アゼピン-2-イル]-4-ヘキセン酸

【化177】



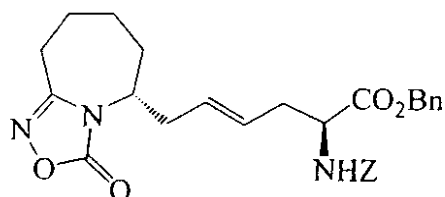
20

【0278】

実施例 B B-1)

(2S, 4E)-2-[[(フェニルメトキシ)カルボニル]アミノ]-6-[(5R)-6,7,8,9-テトラヒドロ-3-オキソ-3H,5H-[1,2,4]オキサジアゾロ[4,3-a]アゼピン-5-イル]-4-ヘキセン酸, フェニルメチルエステル

【化178】



30

250 mL フラスコにシクロヘキサン (70 mL) / ベンゼン (40 mL) 溶液中の実施例 Z-1 (2.0 g, 3.9 mmol) およびフェニルジスルフィド (0.860 g, 3.9 mmol) を加えた。窒素を溶液中にバブリングして系から酸素をパージした。反応物を週末の間、短波長 UV ランプに露光させた。反応物を順相 HPLC (酢酸エチル／ヘキサン) によって評価した。トランス異性体 71% およびシス異性体 29% が観察された。反応物にさらに 3 日 UV をあてて、出発物質の 84% が、トランス異性体に転化し、出発物の 16% がシス異性体のままであった。クロマトグラフィにより精製して収率 48% で実施例 B B-1 (0.956 g) を得た。MH⁺ 506.1, MH + NH₄⁺ 523.2。¹H NMR (CD₃OD, δ ppm) 1.2-2.0 (m, 8H), 2.42-2.6 (m, 6H), 2.91 (dd, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.31 (dt, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.18 (dt, 1H), 5.27 (m, 1H), 7.25 (bs, 10H)。

40

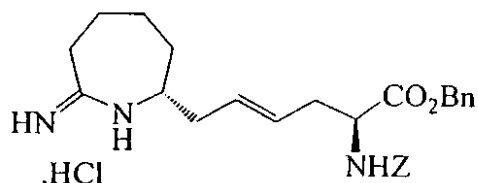
【0279】

実施例 B B-2)

(2S, 4E)-6-[(2R)-ヘキサヒドロ-7-イミノ-1H-アゼピン-2-イル]-2-[[(フェニルメトキシ)カルボニル]アミノ]-4-ヘキセン酸, フェニルメチルエステル, 一塩酸塩

50

【化 1 7 9】



実施例 A A - 1 の方法によって Z n 粉末 (1 . 5 g) および 6 0 % H O A c / H ₂ O (4 0 m L) を用いて M e O H (8 0 m L) 中の実施例 B B - 1 の生成物の試料 (0 . 9 5 6 g , 1 . 9 m m o l) を脱保護した。生成した生成物を逆相クロマトグラフィによって精製して収率 2 8 % で標題物質 (0 . 2 4 8 g) を得た。

【 0 2 8 0 】

実施例 B B)

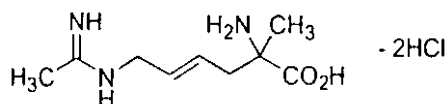
実施例 A A の方法によって H C l (2 m L) 、 H ₂ O (2 m L) 、 C H ₃ C N (4 m L) を用いて実施例 B B - 2 の生成物 (0 . 2 4 8 g , 0 . 5 3 m m o l) を標題生成物に転化した。粗生成物を逆相クロマトグラフィによって精製して収率 5 7 % で実施例 B B の標題生成物 (0 . 0 7 3 g) を得た。M H ⁺ 2 4 0 . 3 , M H + N a ⁺ 4 8 6 . 4 ¹ H N M R (C D ₃ O D , δ p p m) 1.2-2.0 (m , 6 H) , 2.35 (t , 2 H) , 2.55-2.82 (m , 4 H) , 3.68 (d t , 1 H) , 4.05 (t , 1 H) , 5.65 (m , 2 H) 。

【 0 2 8 1 】

実施例 C C

(E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 6 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 4 - ヘキセン酸 , 二塩酸塩

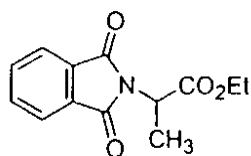
【化 1 8 0】



【 0 2 8 2 】

実施例 C C - 1)

【化 1 8 1】

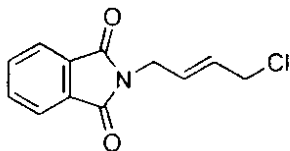


D L - アラニンエチルエステル塩酸塩 (5 g , 3 2 . 5 m m o l) をトルエン (5 0 m L) 中に懸濁した。トリエチルアミン (4 . 5 m L , 3 2 . 5 m m o l) 続いて無水フタル酸 (4 . 8 g , 3 2 . 5 m L) を加えた。反応フラスコにDean-Starkトラップおよび還流冷却器を備えて混合物を還流で加熱した。約 1 0 m L のトルエン / 水を集めた。反応混合物を室温に冷まし、水性 N H ₄ C l および E t O A c で希釈した。層を分離し、水層を E t O A c (3 ×) で抽出した。酢酸エチル抽出物を、ブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥、濾過して真空下で濃縮し、定量的に近い収率で白色結晶質固形物として標題フタルルー保護されたアミノエステルを得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃ , δ p p m) : 1.2 (t , 3 H) , 1.6 (d , 3 H) , 4.2 (m , 2 H) , 4.9 (q , 1 H) , 7.7 (m , 2 H) , 7.9 (m , 2 H)

【 0 2 8 3 】

実施例 C C - 2)

【化 1 8 2】



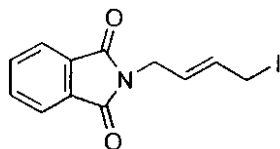
1,4-ブテンジクロリド(25 g, 0.2 mol)を含む250 mL丸底フラスコにカリウムフタルイミド(18.5 g, 0.1 mol)を加えた。反応混合物を150℃に1.5時間加熱した。混合物を室温に冷ましてブラインとEt₂Oとの間で分配した。有機層をMgSO₄で乾燥、濾過して真空下で濃縮した。残留物を熱エタノールから再結晶させて橙色結晶として標題の1-クロロ-4-フタルイミドブテン(8.9 g, 39%)を得た。C₁₂H₁₀ClNO₂のHRMS計算値： $m/z = 236.0478$ [M+H]⁺ 実測値：236.0449 ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃, δ ppm)：4.1 (d, 2H), 4.3 (d, 2H), 5.9 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H)

10

【0 2 8 4】

実施例CC-3)

【化 1 8 3】



20

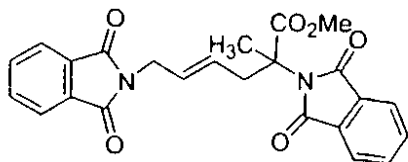
実施例CC-2の生成物の試料(2.3 g, 9.8 mmol)をアセトン(50 mL)に溶解した。NaI(3.2 g, 21 mmol)を加え、混合物を一夜還流した。室温に冷ました後、Et₂Oを加え、混合物をチオ硫酸ナトリウムおよびブラインで順次洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥、濾過して真空下で濃縮し、明るい黄色固形物として標題ヨード(2.8 g, 87.5%)を得、これをさらに精製することなく用いた。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃, δ ppm)：3.8 (d, 2H), 4.2 (d, 2H), 5.7 (m, 1H), 6.0 (m, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H) 質量(M+1)=328

30

【0 2 8 5】

実施例CC-4)

【化 1 8 4】



THF(50 mL)中のKHMDs(2.6 g, 13.3 mmol)の溶液を-78℃に冷やした。THF(15 mL)中の実施例CC-1(2.2 g, 8.87 mmol)の生成物の溶液を加え、その直後に1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン(DMPU, 1.0 mL、8.87 mL)を加えた。溶液を-78℃で40分間攪拌し、THF(15 mL)中の実施例CC-3の生成物(2.9 g, 8.87 mmol)の溶液を加えた。フラスコを冷浴からはずし、室温で3時間攪拌した。反応混合物を飽和水性NaHCO₃とEtOAcとの間で分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥、濾過して真空下で濃縮し、黄色固形物として所望のビス-フタルイル保護されたアミノエステルを得た。この残留物をシリカゲル(ヘキサン：EtOAc 1：1)上でクロマトグラフ処理して白色固形物として標題物質1.4 g(35%)を得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃, δ ppm)：1.2 (t, 3H), 1.6 (d, 3H), 2.8 (dd, 1H), 3.1 (dd, 1H), 4.2 (m, 4H), 5.6 (m, 1H), 5.8 (m, 1H), 7.6 (m, 4H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H)。 質量(M+H)=447

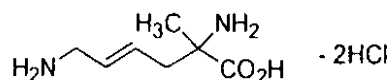
40

50

【0286】

実施例CC-5)

【化185】



実施例CC-4の生成物(0.78g, 1.76mmol)を、ギ酸(10mL, 95%)およびHCl(20mL, 濃HCl)の混合物中に溶解し、3日間還流した。反応混合物を0℃に冷やし、濾過して無水フタル酸を除去した。真空下で濃縮($T < 40^{\circ}\text{C}$)した後、標題不飽和アルファメチルリシンを白色固形物(0.38g, 95%)として得、これをさらに精製することなく用いた： $^1\text{H NMR}$ (300MHz, D_2O , δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.4 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.5 (d, 2H), 5.7 (m, 2H)。質量($M+H$) = 317

10

【0287】

実施例CC)

実施例CC-5の生成物(0.2g, 0.86mmol)を H_2O (8mL)中に溶解し、2.5N NaOHでpH9にした。エチルアセトイミデート-HCl(0.42g, 3.4mmol)を4つにわけて1時間かけて加えた。1時間後、10%HClを用いて混合物をpH4に酸性化し、真空下で濃縮した。次いで、水で洗浄したDOWEX 50WX4-200カラム(H型、0.5N NH_4OH 溶出液)に残留物を通過させた。残留物を真空下で濃縮し、10%HClを用いてpH4に酸性化し、濃縮して油状物として標題生成物(17mg, 6%)を得た。 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ のHRMS計算値： $m/z = 200.1399$ [$M+H$] 実測値：200.1417 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, D_2O , δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.5 (d, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.8 (d, 2H), 5.6 (m, 2H)。

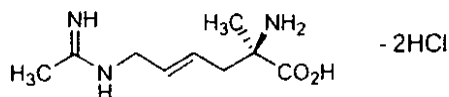
20

【0288】

実施例DD

(R,E)-2-アミノ-2-メチル-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-4-ヘキセン酸, 二塩酸塩

【化186】

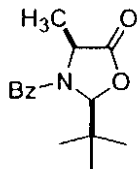


30

【0289】

実施例DD-1)

【化187】



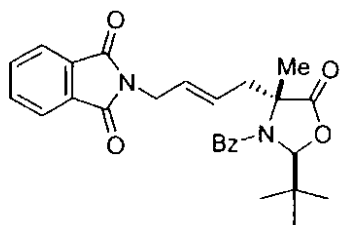
40

(2S,4S)-3-ベンゾイル-2-(tert-ブチル)-4-メチル-1,3-オキサゾリン-5-オンを、Seebachの手順(Seebach, D.; Fadel, A. Helvetica Chimica Acta 1985, 68, 1243)に従って製造した。

【0290】

実施例DD-2)

【化 1 8 8】

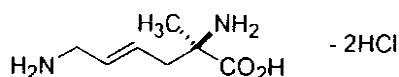


KHMD S (0.65 g, 3.24 mmol)、DM P U (0.33 mL, 2.7 mmol) および T H F (40 mL) の溶液を -78°C に冷やした。T H F (10 mL) 中の (2 S, 4 S) - 3 - ベンゾイル - 2 - (tert - ブチル) - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - オン (実施例 D D - 1) (0.70 g, 2.7 mmol) の溶液を滴加した。45 分間後、T H F (10 mL) 中の実施例 C C - 3 の生成物 (0.88 g, 2.7 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、飽和水性 N a H C O ₃ でクエンチした。層を分離し、水層を E t O A c で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥、濾過して真空下で濃縮した。生成した黄色の油を、シリカゲル (次いで、ヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1、次いで 4 : 1) 上でクロマトグラフ処理して無色の油として標題の保護された不飽和アルファメチル D - リシン (0.26 g, 20 %) を得た。C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₅ の H R M S 計算値 : m / z = 461.2076 [M + H] 実測値 : 461.2033 ¹ H N M R (400 M H z, C D C l ₃, δ ppm) 0.9 (s, 9H), 1.5 (s, 3H), 4.3 (m, 2H), 5.5 (m, 2H), 5.6 (m, 2H), 6.1 (m, 1H), 7.5 (m, 5H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H)

【0 2 9 1】

実施例 D D - 3)

【化 1 8 9】



6 N H C l (6 mL) およびギ酸 (6 mL) 中に溶解された実施例 D D - 2 の生成物 (0.255 mg, 0.55 mmol) を 24 時間還流に加熱した。反応混合物を室温に冷まし、真空下で濃縮した。残留物を水中に懸濁し、C H ₂ C l ₂ で洗浄した。水性層を濃縮し、水で洗浄した D O W E X 50 W X 4 - 200 カラム (H 型、0.5 N N H ₄ O H 溶出液) を通過させた。残留物を真空下で濃縮し、10 % H C l を用いて p H 4 に酸性化して濃縮し、油状物として標題の不飽和 D - リシン (71 mg, 55 %) を得、これをさらに精製することなく用いた : ¹ H N M R (400 M H z, D ₂ O, δ ppm) : 1.4 (s, 3H), 2.5 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.4 (d, 2H), 5.6 (m, 2H), 5.7 (m, 2H)。

【0 2 9 2】

実施例 D D)

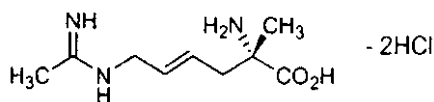
実施例 D D - 3 の生成物 (13 mg, 0.056 mmol) を H ₂ O (5 mL) 中に溶解し、2.5 N N a O H を用いて p H 9 にした。アセトイミド酸エチル - H C l (27 mg, 0.2 mmol) を 4 つに分けて 2 時間かけて加えた。2 時間後、10 % H C l を用いて混合物を p H 4 に酸性化し、真空下で濃縮した。水で洗浄した D O W E X 50 W X 4 - 200 カラム (H 型、0.5 N N H ₄ O H 溶出液) に残留物を通過させた。残留物を真空下で濃縮し、10 % H C l を用いて p H 4 に酸性化して濃縮し、油状物として標題生成物 (45 mg) を得た。C ₉ H ₁₇ N ₃ O ₂ の H R M S 計算値 : m / z = 200.1399 [M + H] 実測値 : 200.1386 ¹ H N M R (400 M H z, D ₂ O, δ ppm) : 1.4 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.5 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.8 (d, 2H), 5.6 (m, 2H)。

【0 2 9 3】

実施例 E

(S, E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 6 - [(1 - イミノエチル)アミノ] - 4 - ヘキセン酸, 二塩酸塩

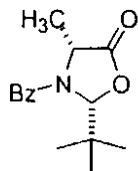
【化 1 9 0】



【 0 2 9 4】

実施例 E E - 1)

【化 1 9 1】



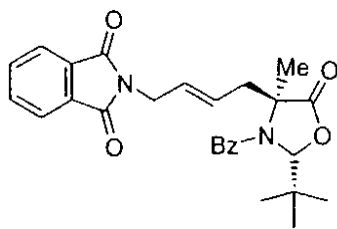
10

(2R,4R)-3-ベンゾイル-2-(tert-ブチル)-4-メチル-1,3-オキサゾリジン-5-オンをSeebachの手順(Seebach, D.; Fadel, A. Helvetica Chimica Acta 1985, 68, 1243)に従って製造した。

【 0 2 9 5】

実施例 E E - 2)

【化 1 9 2】



20

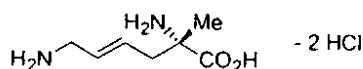
THF (50 mL) 中の実施例 E E - 1 の生成物、(2R,4R)-3-ベンゾイル-2-(tert-ブチル)-4-メチル-1,3-オキサゾリジン-5-オン(2.0 g, 7.6 mmol)の溶液を-78℃に冷やした。THF (25 mL) 中 KHMDS (0.65 g, 3.24 mmol) の-78℃溶液を滴加した。30分後、THF 中の実施例 C C - 3 の生成物(2.8 g, 8.6 mmol)の溶液(25 mL)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、飽和水性 NaHCO₃ でクエンチした。層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥、濾過して真空下で濃縮した。生成した橙色の油をシリカゲル(ヘキサン/酢酸エチル 9:1、次いで 4:1)上でクロマトグラフ処理して白色固形物として保護された標題の不飽和アルファメチル L-リシン(0.5 g, 15%)を得た。C₂₇H₂₈N₂O₅ の HRMS 計算値: m/z = 461.2076 [M+H] 実測値: 461.2043 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.9 (s, 9H), 1.5 (s, 3H), 4.3 (m, 2H), 5.5 (m, 2H), 5.6 (m, 2H), 6.1 (m, 1H), 7.5 (m, 5H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H)

30

【 0 2 9 6】

実施例 E E - 3)

【化 1 9 3】



実施例 E E - 2 の生成物(0.5 g, 1 mmol)を 12 N HCl (10 mL) およびギ酸(5 mL)中に溶解し、この混合物を 12 時間還流に加熱した。反応混合物を冷凍庫中で 3 時間冷やし、濾過により固形物を除去した。残留物を CH₂Cl₂ および EtOAc で洗浄した。水層を真空下で濃縮し、油状物として標題の不飽和アルファメチル L-リシン(0.26 g, 99%)を得、これをさらに精製することなく用いた: ¹H NMR (300 MHz,

40

50

D₂O, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.5 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.4 (d, 2H), 5.7 (m, 2H)
【0297】

実施例 E E)

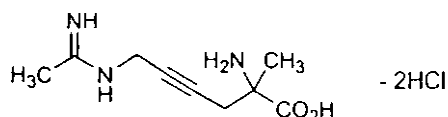
実施例 E E - 3 (0.13 g, 0.56 mmol) の生成物を H₂O (1 mL) 中に溶解し、2.5 N NaOH を用いて pH 9 にした。アセトイミド酸エチル-HCl (0.28 g, 2.2 mmol) を 4 つにわけて 1 時間かけて加えた。1 時間後、10% HCl を用いて混合物を pH 4 に酸性化して真空下で濃縮した。水で洗浄した DOWEX 50WX4-200 カラム (0.5 N, NH₄OH 溶出液) に残留物を通過させた。残留物を真空下で濃縮して、10% HCl を用いて pH 4 に酸性化して濃縮し、油状物 (40 mg) として標題生成物を得た。C₉H₁₇N₃O₂ の HRMS 計算値: m/z = 222.1218 [M+Na] 実測値: 222.1213¹
H NMR (300 MHz, D₂O, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.4 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.8 (d, 2H), 5.6 (m, 2H)

10

【0298】

実施例 F F)

2-アミノ-2-メチル-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-4-ヘキシン酸, 二塩酸塩
【化194】

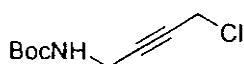


20

【0299】

実施例 F F - 1)

【化195】

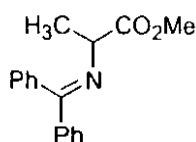


N-boc-1-アミノ-4-クロロブター-2-インを Tetrahedron Lett. 21, 4263 (1980) に記載された手順に従って製造した。

【0300】

実施例 F F - 2)

【化196】

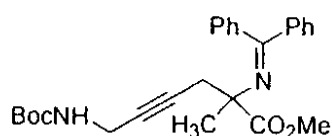


メチル N-(ジフェニルメチレン)-L-アラニネートを、J. Org.Chem., 47, 2663 (1982) に記載された手順に従って製造した。

【0301】

実施例 F F - 3)

【化197】



アルゴンでパージしたフラスコ中に乾燥 THF (1000 mL) を入れ、鉍油中分散させた 60% NaH (9.04 g, 0.227 mol) を加えた。実施例 F F - 2 の生成物 (30.7 g, 0.114 mol) をこの混合物に加えた。次いで、反応混合物を 10℃ ~ 15℃ で 30 分間攪拌した。ヨウ化カリウム (4 g) およびヨウ素 (2 g) を加え、その直後、実施例 F F

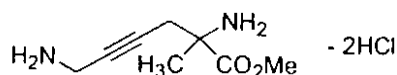
50

－ 2 の生成物 (23 g, 0.113 mol, THF 中 200 mL) を 30 分かけて加えた。そして出発物質が消失するまで (～ 2 時間) 反応混合物を 55 °C で攪拌した。次いで、反応混合物を室温に冷まし、溶媒を蒸発させた。酢酸エチル (500 mL) を加え、混合物を脱イオン水 2 × 200 mL で注意深く洗浄した。有機層を無水 MgSO₄ で乾燥、濾過し、そして蒸発させて粗生成物 44 g を得た。ヘキサン中 20 % 酢酸エチルを用いるクロマトグラフィにより精製して標題の保護された不飽和アルファ－メチルリシン (28 g, 57 %) を得た。C₂₆H₃₀N₂O₄ および 0.5 酢酸エチルの分析計算値：C, 70.42 ; H, 7.14 ; N, 5.91。実測値：C, 70.95 ; H, 7.73 ; N, 6.09 I R (生で, λ_{max}, cm⁻¹) : 2981, 1714, 1631 ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.28 (s, 9H), 1.4 (s, 3H), 2.65-2.76 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.7 (bs, 2H), 4.6 (bs, 1H), 6.95-7.4 (m, 10H) ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm) 24.29, 28.33, 28.39, 33.24, 51.60, 53.55, 127.79, 127.97, 128.26, 128.36, 128.43, 128.66, 130.05, 130.22, 132.39 質量 (M+1) = 435 DSC 純度 : 261.95 °C

【0302】

実施例 FF-4)

【化198】

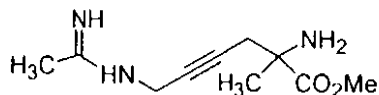


実施例 FF-3 の生成物 (16 g, 0.0368 mol) を 1 N HCl (300 mL) 中に溶解し、25 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物をエーテル (2 × 150 mL) で洗浄し、水層を分離して木炭で脱色した。濃縮して白色泡沫状固形物として ~9 g (100 % 収率) の脱保護された不飽和アルファ－メチルリシンエステル FF-4 を得た。2.26 HCl および 1.19 H₂O を含む C₈H₁₄N₂O₂ の分析計算値：C, 35.06 ; H, 6.86 ; N, 10.22 ; Cl, 29.24。実測値：C, 35.31 ; H, 7.38 ; N, 10.70 ; Cl, 29.77 ¹H NMR (D₂O, δ ppm) : 1.56 (s, 3H), 2.8-3.0 (2 dt, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.79 (s, 3H) ¹³C NMR (D₂O, δ ppm) : 23.89, 29.81, 32.05, 57.08, 61.90, 79.57, 82.43, 173.92 質量 (M+1) = 171 DSC 純度 : 114.22 °C UV = 206 nm, abs 0.013 メタノール中の [α]²⁵ = 0 (365 nm で)

【0303】

実施例 FF-5)

【化199】



実施例 FF-4 の生成物 (2.43 g, 0.01 mol) を脱イオン水 (25 mL) 中に溶解した。脱イオン水 (25 mL) 中の NaOH (400 mg, 0.01 mol) の溶液を 25 °C で加えて pH を -7.95 にし、攪拌をさらに 10 分間続けた。アセトイミド酸エチル塩酸塩 (988 mg, 0.008 mol) を反応混合物に加えると同時に、1 N NaOH を加えて pH を ~8.5 に調節した。反応混合物を pH 8 ~ 8.5 で 3 時間攪拌し、続いてアセトイミデートを加えた。1 N HCl を反応混合物 (pH 4.1) に加えた。溶媒を 50 °C で蒸発させて粗製の黄色吸湿性残留物 (4 g, 収率 > 100 %) を得た。0.1 % AcOH / CH₃CN / H₂O を用いる Gilson クロマトグラフィ系で精製を実施した。2.25 HCl および 1.7 H₂O を含む C₁₀H₁₇N₃O₂ の分析計算値：C, 37.08 ; H, 7.05 ; N, 12.97 ; Cl, 24.63。実測値：C, 37.01 ; H, 6.79 ; N, 12.76 ; Cl, 24.87 I R (生で, λ_{max}, cm⁻¹) : 2953, 2569, 1747, 1681, 1631 ¹H NMR (D₂O, δ ppm) : 1.52 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.74-2.96 (2 dt, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.95 (t, 2H) ¹³C NMR (D₂O, δ ppm) : 23.89, 29.81, 32.05, 57.08, 61.90, 79.57, 82.43, 173.92 質量 (M+1) = 212

【0304】

実施例 F F)

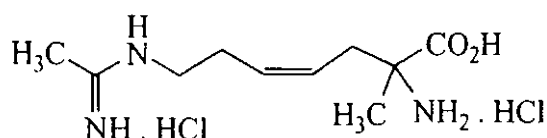
実施例 F F - 5 (100 mg, 0.0005 mol) の生成物を、8 N HCl (20 mL) 中に溶解し、還流で 10 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷まし、水性 HCl を回転蒸発により蒸発させた。残留物を脱イオン水 (10 mL) および水中に溶解し、真空下で再濃縮し、ほとんど定量的収率 (88 mg) で黄色ガラス状固形物として標題生成物を得た。2.4 HCl および 1.8 H₂O を含む C₉H₁₅N₃O₂ の分析計算値：C, 34.08 ; H, 6.67 ; N, 13.25 ; Cl, 26.83。実測値：C, 34.32 ; H, 6.75 ; N, 13.63 ; Cl, 26.47 IR (生で, λ_{max}, cm⁻¹) : 1738, 1677, 1628, 1587 ¹H NMR (D₂O, δ ppm) : 1.6 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.8-3.0 (2 dt, 2H), 4.1 (s, 2H) ¹³C NMR (D₂O, δ ppm) : 21.22, 24.10, 29.88, 34.58, 80.04, 80.99, 128.39, 168.07, 176.13 質量 (M+1) = 198

10

【0305】

実施例 G G

【化200】

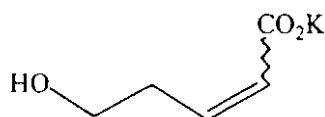


(2R/S, 4Z)-2-アミノ-2-メチル-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-4-ヘブテン酸, 二塩酸塩

20

【0306】

【化201】



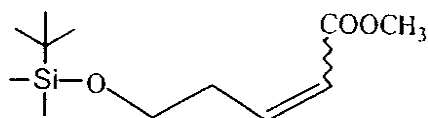
実施例 G G - 1)

5,6-ジヒドロピラン-2-オン (49.05 g, 0.5 mol) を水 200 mL 中に溶解した。水酸化カリウム (35 g, 0.625 mol) を加え、反応混合物を周囲温度で 5 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去して無色のガラス状固形物 (65 g, 84%) を得、これは NMR によって主に標題化合物のシス異性体であると特性評価された。¹H NMR (CDCl₃) δ 2.7 (m, 2H), 3.6 (t, 2H), 5.8-5.85 (m, 1H), 5.9-5.97 (m, 1H)。

30

【0307】

【化202】



実施例 G G - 2)

実施例 G G - 1 の生成物をジメチルホルムアミド 100 mL 中に溶解した。次いで、ヨウ化メチル (52 mL, 0.84 mol) を加えると 40 °C まで発熱した。反応混合物を室温で 10 時間攪拌し、酢酸エチル/ジエチルエーテル (比率 20/80) 150 mL と氷水との間で分配した。水層を分離し、ジエチルエーテル 100 mL で再抽出した。有機層を合わせて乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過して全ての溶媒を除去して所望のメチルエステル生成物 (40 g, 71%) を得た。この物質を塩化メチレン 200 mL 中に溶解して 0 °C に冷やした。第三級ブチルジメチルシリルクロリド、トリエチルアミンおよびジメチルアミノピリジンを加えた。反応混合物をゆっくりと室温に加温し、窒素下で 10 時間攪拌した。反応物を 1 N 水性硫酸水素カリウム溶液 100 mL で抽出した。有機層をブライン 2 × 100 mL、次いで水 3 × 150 mL で洗浄した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄)、濾過し、ストリ

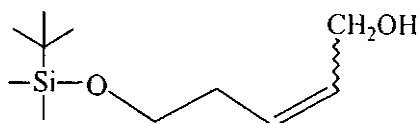
40

50

ッピングして標題物質 4.2 g (56%)を得た。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.02 (s, 6H), 0.085 (s, 9H), 2.8-2.85 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.66-3.7 (m, 2H), 5.8 (m, 1H), 6.3 (m, 1H)

【0308】

【化203】

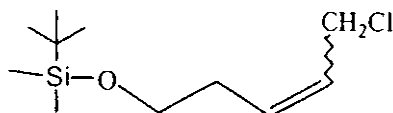


実施例 GG-3)

実施例 GG-2 の物質をトルエン 25 mL 中に溶解し、0℃に冷やした。温度を 5～-10℃の間の維持しながらジイソブチルアルミニウムヒドリド(トルエン中 1.0 M, 32 mL, 48 mmol)を滴加した。反応混合物を 6～8℃の間で 1.5 時間攪拌した後、-25℃に冷やした。この混合物に 0.5 N ナトリウムカリウムタータレート 100 mL を加えた。反応混合物を室温まで加温させて 1 時間攪拌した。形成されたゲル状沈殿を濾過した。水性物を EtOAc 2×100 mL で抽出した。合わせた有機層を乾燥(硫酸ナトリウム)、濾過して真空下で濃縮し、無色の油として標題生成物(3.45 g, 66%)を得た。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.02 (s, 6H), 0.085 (s, 9H), 2.25-2.32 (m, 2H), 2.6 (b s, 1H), 3.6 (t, 2H), 4.08 (d, 2H), 5.45-5.55 (m, 1H), 5.7-5.75 (m, 1H)

【0309】

【化204】

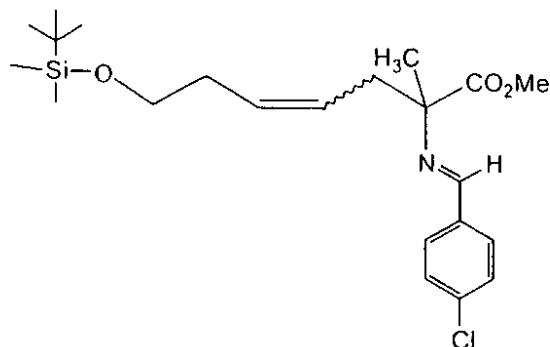


実施例 GG-4)

実施例 GG-3 の生成物(8 g, 37 mmol)を塩化メチレン 100 mL 中に溶解し、この溶液を 0℃に冷やした。次いで、メタンスルホニルクロリドを加え、この混合物を 5 分間攪拌した。次いでトリエチルアミンを加えた。前記試薬の添加中は、温度を 0～10℃の間に維持した。その後、反応混合物を室温まで加温させ、24 時間攪拌した。次いで、50%水性炭酸水素ナトリウム溶液 100 mL を用いて抽出した。有機層を飽和水性ブライン溶液 100 mL で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、濾過し、真空下でストリッピングして標題物質(8.2 g, 94%)を得た。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.02 (s, 6H), 0.085 (s, 9H), 2.25-2.32 (m, 2H), 3.6 (t, 2H), 4.08 (d, 2H), 5.6-5.7 (m, 2H)

【0310】

【化205】



実施例 GG-5)

テトラヒドロフラン 59 mL 中に溶解した N-p-クロロフェニルイミンアラニンメチルエステル(8.85 g, 34 mmol)の溶液をアルゴンでパージした。NaH(1.64 g, 41 mmol)を加えると、溶液は明るい橙色、続いて濃い赤色に変わった。テトラヒドロフ

10

20

30

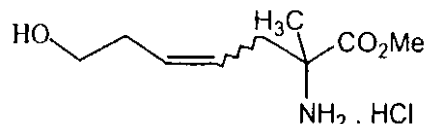
40

50

ラン 40 mL 中の実施例 G G - 4 の標題物質 (8 g, 34 mmol) の溶液を上記のアニオン溶液に加えた。発熱が観察され、ほとんど 40 °C まで温度が上昇した。反応混合物を 48 ~ 52 °C の間で 2 時間維持した。次いで、室温に冷やして濾過した。濾液を真空下でストリッピングして黄色の油状物として標題物質 (8.4 g, 粗収率 50 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.02 (s, 6H), 0.085 (s, 9H), 1.45 (s, 3H), 1.6 (s, 1H), 2.2-2.25 (m, 2H), 2.65 (d, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 5.45-5.55 (m, 2H), 7.35-7.7 (m, 4H)

【0311】

【化206】



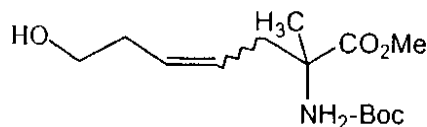
10

実施例 G G - 6)

実施例 G G - 5 の標題物質 (8.4 g, 18.2 mmol) を 1 N 塩酸 125 mL で処理し、反応物を室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル 2 × 75 mL で抽出した後、水層を真空下 56 °C でストリッピングして標題物質 (粗収率 100 %) 4 g を得た。¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.6 (s, 3H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.65-2.8 (m, 2H), 3.6-3.65 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 5.4-5.5 (m, 1H), 5.75-5.85 (m, 1H)

【0312】

【化207】



20

実施例 G G - 7)

実施例 G G - 6 の標題生成物 (1.9 g, 8.5 mmol) をジオキサン 15 mL および水 8 mL の混合物中に溶解した。次いで、固体炭酸水素カリウムを泡立たないように注意深く加えた。反応混合物を 10 分間撹拌した後、第三級ブチルオキシカルボニル無水物を少しずつ加え、反応混合物を周囲温度で 24 時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル 100 mL および水 50 mL で希釈した後、これを分液ロートへ注いだ。有機層を分離して乾燥 (Na₂SO₄)、濾過してストリッピングし、無色の油状物 (1.9 g, 粗収率 78 %) として標題物質を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (s, 9H), 1.55 (s, 3H), 2.3-2.36 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 2H), 3.65-3.7 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 5.42-5.5 (m, 1H), 5.55-5.62 (m, 1H)

30

【0313】

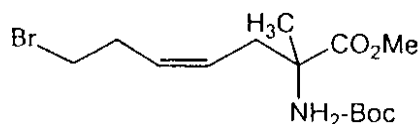
実施例 G G - 8)

実施例 G G - 6 の標題物質の別の試料 1.9 g を、実施例 G G - 7 の方法によって実施例 G G - 7 の標題生成物の粗製 Z/E 混合物に転化した。この物質を、さらに酢酸エチル/ヘキサン (20/80 比率) の溶媒系を用いてシリカ上で精製して少数の E 異性体および多数の Z-異性体を得た。

40

【0314】

【化208】



実施例 G G - 9)

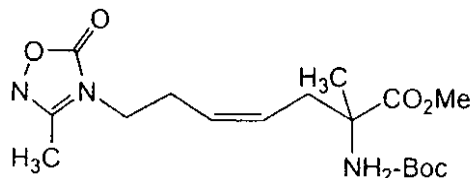
実施例 G G - 8 の標題 Z-異性体 (1.8 g, 6.25 mmol) をアセトニトリル 20 mL 中に溶解し、この溶液を 0 °C に冷やした。次いでピリジン (0.76 g, 9.4 mmol) を加え、

50

続いて固体ジブロモトリフェニルホスホラン(3.46 g, 8.2 mmol)を10分かけて少しずつ加えた。反応混合物をアルゴン下、室温で24の時間攪拌した。形成された沈殿を濾過した。濾液を真空下で濃縮し、油状物2.8 gを得、これを酢酸エチル／ヘキサン(比率60／40)の溶媒系を用いてシリカゲル上で精製した。標題物質(50%)1.1 gをNMRにより特性評価した。¹H NMR(CDCl₃) δ: 1.44 (s, 9H), 1.55 (s, 3H), 2.6-2.65 (m, 4H), 3.35-3.4 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 5.4-5.45 (m, 1H), 5.55-5.6 (m, 1H)

【0315】

【化209】



10

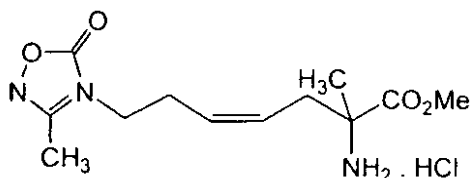
実施例GG-10)

実施例GG-8の標題物質(300 mg, 0.86 mmol)をジメチルホルムアミド(DMF)25 mL中に溶解した。3-メチル-1,2,4-オキサジアゾリン-5-オン(130 mg, 0.94 mmol)のカリウム塩を加え、反応混合物を52℃に加熱し、攪拌しながら18時間そこで維持した。次いで、室温に冷ました後、DMFを真空下、60℃でストリッピングした。残留物を、酢酸エチル／ヘキサン60／40～90／10の勾配を用いてシリカゲル上で精製し、標題物質300 mg(95%)を得た。¹H NMR(CD₃OD) δ: 1.35 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.45-2.55 (m, 4H), 3.65-3.7 (m, 2H), 3.72 (t, 3H), 5.5-5.6 (m, 2H)

20

【0316】

【化210】



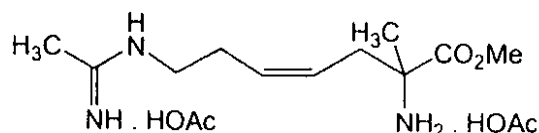
30

実施例GG-11)

実施例GG-10の生成物(300 mg)を0.05 N水性HClで処理して、この溶液を30分間攪拌した。溶媒を真空下で除去してほぼ定量的収率で所望の物質を得た。¹H NMR(CD₃OD) δ: 1.6 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.7-2.8 (m, 2H), 3.3-3.4 (m, 5H), 5.5-5.6 (m, 1H), 5.7-5.8 (m, 1H)

【0317】

【化211】



40

実施例GG-12)

実施例GG-11の標題物質(198 mg, 0.54 mmol)をMeOH50 mL中に溶解した。次いで、ギ酸(40 mg)、続いて炭酸カルシウム上のパラジウム(400 mg)を加えた。反応混合物を密閉管中で攪拌しながら65℃に24時間加熱した。次いで、室温に冷まして濾過した。濾液を真空下で濃縮し、残留物を逆相HPLCによって精製して標題物質115 mg(75%)を得た。¹H NMR(CD₃OD) δ: 1.4 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.4-2.52 (m, 4H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.75 (t, 3H), 5.54-5.62 (m, 2H)

50

【0318】

実施例 G G)

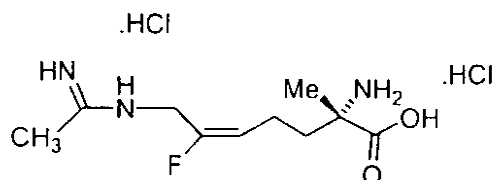
実施例 G G - 1 2 の標題物質 (75 mg) を 2 N 塩酸 15 mL 中に溶解した。反応混合物を還流に加熱して 6 時間攪拌した後、室温に冷ました。溶媒を真空下で除去した。残留物を水 25 mL 中に溶解し、およびロータリーエバポレーター上でストリッピングして過剰の塩酸を除去した。残留物を水中に溶解し、凍結乾燥して標題物質 76 mg (~100%) を得た。C₁₀H₁₉N₃O₂ + 2.2 HCl + 2.2 H₂O の元素分析計算値: C, 36.06; H, 7.75; N, 12.61。C₁₀H₁₉N₃O₂ + 2.2 HCl + 2.2 H₂O の実測値: C, 35.91; H, 7.61; N, 12.31。¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.47 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.45-2.64 (m, 4H), 2.58-2.65 (m, 2H), 3.65-3.7 (t, 2H), 5.55-5.65 (m, 2H)

10

【0319】

実施例 H H)

【化212】

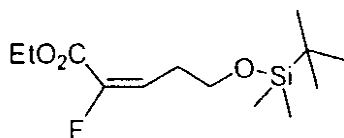


(2S,5E)-2-アミノ-2-メチル-6-フルオロ-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸, 二塩酸

20

【0320】

【化213】



実施例 - H H - 1)

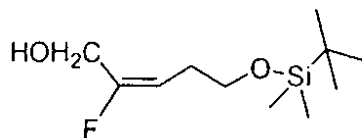
THF 100 mL 中のトリエチル 2-フルオロホスホノアセテート (25.4 g, 105 mmol) の冷たい (-78 °C) 溶液に n-ブチルリチウム (ヘキサン中 1.6 M, 63 mL, 101 mmol) を加えた。この混合物を -78 °C で 20 分間攪拌して明るい黄色溶液を得た。次いで、THF 120 mL 中の粗製 3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロパナール (J. Org. Chem., 1994, 59, 1139-1148) (20.0 g, 105 mmol) の溶液を 10 分かけて滴加し、混合物を -78 °C で 1.5 時間攪拌し、その時点で薄層クロマトグラフィ (ヘキサン中の 5% 酢酸エチル) による分析は、出発物質が残っていないことを示した。飽和水性 NH₄Cl (150 mL) を用いて -78 °C で反応物を急冷した。有機層を集めて、水層をジエチルエーテル (300 mL) で抽出した。合わせた有機物をブライン (200 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥、濾過して濃縮した。粗物質を、シリカゲル (150 g) のプラグを通してヘキサン (2 L) により溶出して濾過して透明な油状物として所望の (2E)-5-[[[(1,1-ジメチルエチル)ジ-メチルシリル]オキシ]-2-フルオロ-2-ペンテン酸エチルエステル生成物 14.38 g (52%) を得た。¹H NMR および ¹⁹F NMR は、単離された生成物がほぼ 95:5 の E:Z 比率を有することを示した。C₁₃H₂₆FO₃Si の HRMS 計算値: m/z = 277.1635 [M+H]⁺, 実測値: 277.1645。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.06 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 1.38 (t, 3H), 2.74 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 4.31 (q, 2H), 6.0 (dt, ビニル, 1H)。¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -129.78 (d, 0.05 F, J = 35 Hz, 5% Z-異性体), -121.65 (d, 0.95 F, J = 23 Hz, 95% E-異性体)。

30

40

【0321】

【化 2 1 4】

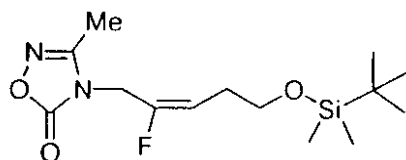


実施例－HH－2)

室温でメタノール 100 mL 中の実施例－HH－1 (6.76 g, 24.5 mmol) の溶液に、固体 NaBH₄ (4.2 g, 220 mmol) を 1.4 g ずつ 3 時間かけて加えた。3.5 時間後、水 (10 mL) を加えた。さらに固体 NaBH₄ (4.2 g, 220 mmol) を、1.4 g ずつ 3 時間かけて加えた。反応物を飽和水性 NH₄Cl (150 mL) でクエンチし、ジエチルエーテル (2 × 250 mL) で抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄ で乾燥、濾過し、濃縮した。粗物質 (透明な油状物 4.81 g) を、ヘキサン中 10% 酢酸エチルで溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して透明な油状物として所望の (2E)－5－[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]－2－フルオロ－2－ペンテン－1－オール生成物 2.39 g (42%) を得、¹⁹F NMR により、これには 93 : 7 の E : Z 比率が含まれていた。C₁₁H₂₄FO₂Si の HRMS 計算値：m/z = 235.1530 [M+H]⁺ 実測値：235.1536 ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.06 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 2.35 (m, 2H), 3.62 (t, 2H), 4.19 (dd, 2H), 5.2 (dt, ビニル, 1H)。¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -120.0 (dt, 0.07F, 7% Z-異性体), -109.82 (q, 0.93 F, J = 21 Hz, 93% E-異性体)。

【0322】

【化 2 1 5】

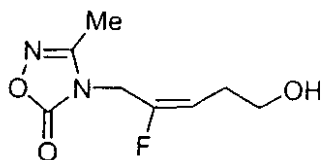


実施例－HH－3)

THF 60 mL 中の実施例－HH－2 (2.25 g, 9.58 mmol)、ポリマーに担持されたトリフェニルホスフィン (3 mmol/g, 1.86 g, 15 mmol) および 3-メチル-1,2,4-オキサジアゾリン-5-オン (1.25 g, 12.5 mmol) の混合物に、ジエチルアゾジカルボキシレート (2.35 mL, 14.7 mmol) を滴加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、さらに 3-メチル-1,2,4-オキサジアゾリン-5-オン (0.30 g, 3.0 mmol) を加えた。30 分後、セライトを通して混合物を濾過して濾液を濃縮した。生成した黄色の油状物をジエチルエーテル (30 mL) で磨砕し、濾過して固形物を除去した。濾液を濃縮し、ヘキサン (30 mL) で磨砕して濾過した。濾液を濃縮して油状物にし、これをヘキサン中の 15% 酢酸エチルで溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して透明な油状物として所望の 4-[(2E)－5－[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]－2－フルオロ－2－ペンテニル]－3－メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5 (4H)－オン生成物 1.83 g (60%) を得、¹⁹F NMR により、これには所望の E-異性体しか含まれていなかった。C₁₄H₂₆FN₂O₃Si の HRMS 計算値：m/z = 317.1697 [M+H]⁺ 実測値：317.1699 ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.04 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 3.64 (t, 2H), 4.32 (d, 2H), 5.4 (dt, ビニル, 1H)。¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -110.20 (q, 1F, J = 21 Hz)。

【0323】

【化 2 1 6】

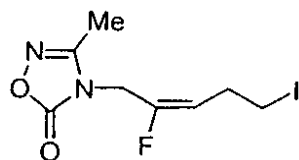


実施例－HH－4)

酢酸 (6 mL)、THF (2 mL) および水 (2 mL) の混合物中の実施例－HH－3 (1.83 g, 5.78 mmol) の溶液を室温で 2.5 時間撹拌した。生成した溶液を真空下で濃縮して油状物にし、これをジエチルエーテル (50 mL) 中に溶解した。有機層を飽和 NaHCO₃ で洗浄し、水層をジエチルエーテル (2 × 50 mL) および酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (MgSO₄)、濾過し、蒸発させて透明な無色の油状物として所望の 4－[(2E)－2－フルオロ－5－ヒドロキシ－2－ペンテニル]－3－メチル－1,2,4－オキサジアゾール－5(4H)－オン生成物 1.15 g (98%) を得た。
 C₈H₁₂FN₂O₃ の HRMS 計算値: m/z = 203.0832 [M+H]⁺, 実測値: 203.0822 ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.31 (3H), 2.4 (m, 2H), 3.66 (t, 2H), 4.37 (d, 2H), 5.42 (dt, ビニル, 1H)。¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -110.20 (q, 1F, J = 21Hz)。

【0324】

【化 2 1 7】

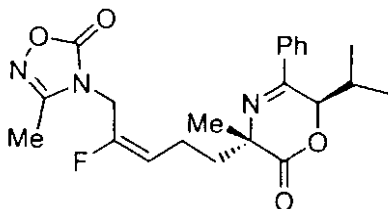


実施例－HH－5)

0℃でトリフェニルホスフィン (238 mg, 0.91 mmol) およびイミダゾール (92 mg) の CH₂Cl₂ (2 mL) 溶液に、固体ヨウ素 (230 mg, 0.91 mmol) を加え、混合物を 5 分間撹拌した。生成した黄色スラリーに実施例－HH－4 (0.15 g, 0.74 mmol) の CH₂Cl₂ (1.5 mL) 溶液を加えた。スラリーを室温に加温させて 30 分間撹拌した。
 反応混合物を CH₂Cl₂ (10 mL) で希釈し、飽和 Na₂S₂O₃ (5 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)、濾過して蒸発させて油状物にした。油状物にジエチルエーテル (10 mL) を加えて白色沈殿を得、これを濾過して除去し、濾液を濃縮して油状物にした。粗物質を、ヘキサン中の 30% 酢酸エチルで溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して透明な油状物として所望の 4－[(2E)－2－フルオロ－5－ヨード－2－ペンテニル]－3－メチル－1,2,4－オキサジアゾール－5(4H)－オン生成物 0.18 g (78%) を得、これを放置すると凝固した。融点 = 58.1～58.6℃ C₈H₁₀FIN₂O₂ の分析計算値: C, 30.79; H, 3.23; N, 8.98 実測値: C, 30.83; H, 3.11; N, 8.85 C₈H₁₁FIN₂O₂ の HRMS 計算値: m/z = 330.0115 [M+H]⁺, 実測値: 330.0104 ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.31 (s, 3H), 2.75 (q, 2H), 3.21 (t, 2H), 4.31 (d, 2H), 5.39 (dt, ビニル, 1H)。¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -108.21 (q, 1F, J = 21 Hz)。

【0325】

【化 2 1 8】

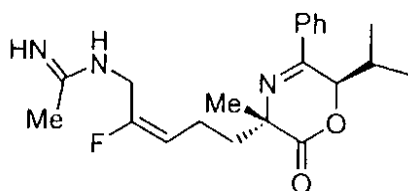


実施例－HH－6)

氷浴中の(3S, 6R)－6－イソプロピル－3－メチル－5－フェニル－3,6－ジヒドロ－2H－1,4－オキサジン－2－オン(Synthesis, 1999, 4, 704-717)(1.10 g, 4.76 mmol)、LiI(0.63 g, 4.76 mmol)および実施例－HH－5(0.85 g, 2.72 mmol)の1－メチル－2－ピロリジノン(12 mL)溶液に、2－tert－ブチルイミノ－2－ジエチルアミノ－1,3－ジメチルペルヒドロ－1,3,2－ジアザホスホリン(1.38 mL, 4.76 mmol)を加えた。黄色溶液は、塩基を加えると橙色になり、そして生成した溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(100 mL)で希釈し、水(2×30 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過し、蒸発させて黄色の油状物にした。粗物質を、ヘキサン中の30%酢酸エチルにより溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して透明な油状物として所望のアルキル化生成物0.64 g(57%)を得た。¹H NMR(C₆D₆) δ 0.57 (d, 3H), 0.89 (d, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 4.88 (dt, ビニル, 1H), 5.49 (d, 1H), 7.1 (m, 3H), 7.6 (m, 2H)。¹⁹F NMR(CDCl₃) δ -110.37 (q, 1 F, J = 21 Hz)。

【0326】

【化219】



実施例－HH－7)

実施例－HH－6(0.13 g, 0.31 mmol)のメタノール(20 mL)溶液にリンドラー触媒(1.0 g)を加えた。攪拌されたスラリーを60℃に1時間加熱し、さらにリンドラー触媒(0.30 g)を加えた。スラリーを60℃でさらに1時間攪拌してから、室温に冷ました。セライトを通して触媒を濾過して除去し、濾液をストリッピングして淡黄色の油状物として所望の脱保護されたアミジン生成物0.58 g(100%)を得た。MS: m/z = 374.2 [M+H]⁺ ¹H NMR(CD₃OD) δ 0.77 (d, 3H), 1.07 (d, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.8-2.2 (m, 5H), 3.83 (d, 2H), 5.20 (dt, ビニル, 1H), 5.69 (d, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.7 (m, 2H) ¹⁹F NMR(CDCl₃) δ -109.4(m, 1F, J=21 Hz)

【0327】

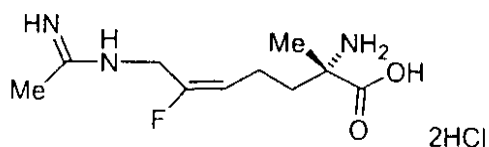
実施例－HH)

1.5 N HCl(25 mL)中の実施例－HH－7の生成物(0.58 g, 1.54 mmol)の溶液をジエチルエーテル(2×20 mL)で洗浄し、1時間還流した。溶媒をストリッピングし、粗製アミノ酸エステルを6 N HCl(15 mL)中に溶解し還流に加熱した。6時間後、溶媒を真空下で除去し、生成したフォームを、0～40% CH₃CN/H₂O(0.25%酢酸)の30分の勾配で溶出する逆相HPLCによって精製した。生成物を含む画分を合わせて濃縮してフォームを得た。生成物を1 N HCl中に溶解し、真空下で溶媒を除去し(2×)、所望の(2S, 5E)－2－アミノ－2－メチル－6－フルオロ－7－[(1－イミノエチル)アミノ]－5－ヘプテン酸、二塩酸塩生成物0.15 g(29%)を得た。C₁₀H₁₉F N₃O₂のHRMS計算値: m/z = 232.1461 [M+H]⁺ 実測値: 232.1485 ¹H NMR(D₂O) δ 1.43 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.8-2.1 (m, 4H), 3.98 (d, 2H) 5.29 (dt, ビニル, 1H) ¹⁹F NMR(CDCl₃) δ -109.97 (q, 1 F, J = 21 Hz)。

【0328】

実施例 I I

【化 2 2 0】

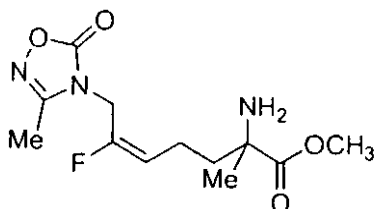


(2S,5E)-2-アミノ-2-メチル-6-フルオロ-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸, 二塩酸塩

【0329】

【化 2 2 1】

10



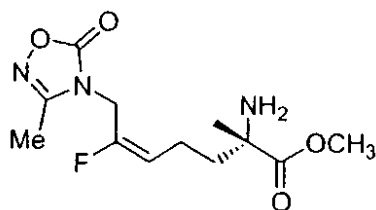
実施例-I I-1)

窒素下のメチルN-[(3,4-ジクロロフェニル)-メチレン]-アラニネート(748.5 g, 2.88 mol)の1-メチル-2-ピロリジノン(7500 mL)溶液にLiI(385.5 g, 2.88 mol)を加え、生成したスラリーを約20分間攪拌して透明な溶液を得た。次いで、実施例-HH-5の固形物(750 g, 2.40 mol)を加え、生成した溶液を氷浴中で $\sim 0^{\circ}\text{C}$ に冷やした。内部温度を 5°C より下に維持しながら生のBTTPP(900 g, 2.88 mol)を25分かけて滴加した。 5°C でさらに1.5時間攪拌した後、HPLCによって反応が完了したことがわかった。この時に、メチルtertブチルエーテル(MTBE)7500 mL、続いて水/碎氷混合物9750 mLを加えた。この操作中に温度は 20°C まで上昇した。5~10分間激しく攪拌した後、層を分離し、水層をMTBE 6000 mLで2回洗浄した。MTBE層を合わせて水7500 mLで2回洗浄した。次いで、生成したMTBE溶液を濃縮して $\sim 5000\text{ mL}$ にし、 1.0 N HCl (11625 mL)で処理し、室温で1時間激しく攪拌した。層を分離し、水層をMTBE(7500 mL)で洗浄した。塩化ナトリウム約1 kgを水層に加え、生成した混合物を、すべての塩が溶解するまで攪拌した。この時点で、酢酸エチル7500 mLを加え、生成した混合物を 10°C に冷やして、 6.0 N 水酸化ナトリウム2025 mLをよく攪拌しながら加えた。得られたpHは約9でなければならない。層を分離し、水性層を塩化ナトリウムで飽和させて再び酢酸エチル7500 mLで抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を乾燥(MgSO_4)して濃縮し、軽油にした。酢酸エチルは完全に除去されてないことに留意する必要がある。次いで、攪拌しながら、ヘキサン3000 mLを加えてスラリーを生成し、 10°C に冷やした。粒状の固形物を濾過により集めてヘキサン1500 mLで洗浄した。所望の純粋なアミノエステル約564 g(収率82%)(HPLCによって $>95\%$ 純粋)を白色固形物(融点 $82.9\sim 83.0^{\circ}\text{C}$)として得た。LCMS: $m/z = 288.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ キラルHPLC(Chiralpak-AD順相カラム, 100% アセトニトリル, 210 nm , $1\text{ mL}/\text{分}$): 4.71分および5.36分で2つの主要ピーク(1:1) $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.40 (s, 3H), 1.7-1.8 (m, 2H), 2.0 (br s, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.34 (dd, 2H), 5.33 (dt, 1H)。

【0330】

40

【化 2 2 2】

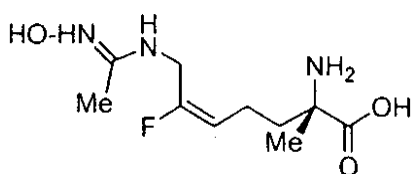


実施例－I I－2)

実施例－I I－1の生成物の個々の鏡像異性体の分離を分取規模でキラルHPLCクロマトグラフィ(ChiralPak-AD, 順相カラム, 100%アセトニトリル)を用いて実施し、所望の純粋な(2S)－2－メチルアミノエステル生成物の標題生成物を得た。ChiralPak-AD, 順相カラム, 100%アセトニトリル, 210nm, 1mL/分): 5.14分(99%)

【0331】

【化 2 2 3】



実施例－I I－3)

0.993M NaOH(30.0mL, 29.79mmol)中実施例－I I－2の生成物(2.30g, 8.01mmol)のスラリーを室温で2時間攪拌した。生成した無色透明な溶液に1.023M HCl(29.10mL, 29.76mmol)を加えた。生成した透明な溶液を、沈殿が形成し始めるまで濃縮した(約30mL)。スラリーを加温して透明な溶液を得、これを室温で一晩放置した。沈殿を濾過により単離した。固形物を、冷水(2×10mL)、冷メタノール(2×10mL)およびEt₂O(2×20mL)で洗浄した。白色固形物を真空下、40℃で4時間乾燥し、記載した所望のN－ヒドロキシ生成物1.04g(53%)を得た。融点=247.2℃ C₁₀H₁₈FN₃O₃の分析計算値:C, 48.57; H, 7.34; N, 16.99; Cl, 0.0. 実測値:C, 48.49; H, 7.37; N, 16.91; Cl, 0.0. C₁₀H₁₉FN₃O₃のHRMS計算値:m/z=248.1410 [M+H]⁺ 実測値:248.1390 ¹H NMR(D₂O) δ 1.35(s, 3H), 1.81(s, 3H), 1.7-2.0(m, 4H), 3.87(d, 2H) 5.29(dt, ビニル, 1H)。¹⁹F NMR(CDCl₃) δ -112.51(q, 1F, J=21Hz)。

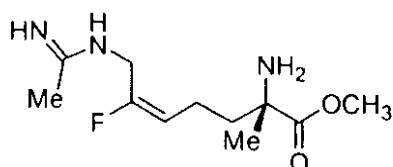
【0332】

実施例－I I－4)

メタノール中の実施例－I I－3の溶液にリンドラー触媒を加えた。攪拌スラリーを2時間還流してから室温に冷ました。セライトを通して濾過することにより触媒を除去し、濾液をストリッピングした。生成した固形物を水中に溶解し、1.0N HClから繰り返し濃縮して所望の(2R, 5E)－2－アミノ－2－メチル－6－フルオロ－7－[(1－イミノエチル)アミノ]－5－ヘプテン酸, 二塩酸塩生成物を得た。

【0333】

【化 2 2 4】



実施例－I I－5)

実施例－I I－2の生成物73.5g(0.3mol)の溶液をメタノール300mL中に溶解して、反応温度を22℃～26℃の間に維持しながら、リンドラー触媒13.7gおよびメタノール312mL中のギ酸73.5g(1.53mol)の予め形成された混合物に滴加

した。さらに室温で～15時間攪拌した後、 ^{19}F NMRによって反応が完了したことがわかった。生成した反応混合物を、セライトを通して濾過し、セライトをメタノール125 mLで3回洗浄した。メタノール濾液を合わせて濃縮し、粘性油状物として所望のアミジン標題生成物115 gを得た。MS: $m/z = 246 (\text{M} + \text{H})^+$ ^1H NMR (CD_3OD) δ 1.6 (σ , 3H) 2.0-2.2, (μ , 4H) 2.3 (σ , 3H), 3.9 (σ , 3H), 4.2 (δ , 2H), 5.4 (δ τ , ビニル), 8.4 (σ , 3H). ^{19}F NMR (CD_3OD) δ -110.4 (θ , $J = 21$ Hz) -111.7 (θ , $J = 21$ Hz)。

【0334】

微量の鉛を除去するために、粗生成物をメタノール750 mL中に溶解し、チオールベースの樹脂(Deloxan THP 11)150 gを加えた。室温で3時間攪拌した後、樹脂を濾過しメタノール500 mLで2回洗浄した。濾液を集めて濃縮し、粘性油状物として所望のアミジン標題生成物99 gを得た。

10

【0335】

別法:

実施例-I I-2の生成物の合計5.0 g (0.0174 mol, 1.0当量)を1-ブタノール40 mLおよび酢酸10 mL中の亜鉛粉末5.0 g (0.0765 mol, 4.39当量)と混合した。50℃で5時間攪拌した後、LC分析は反応が完了したことを示した。固形物は、容易に濾過された。濾液を7℃まで氷水中に冷やした後、激しく攪拌しながら6 N NaOH (0.180 mol) 30 mLを用いて一度に処理した。反応混合物を20℃～33℃に冷やした後、透明なブタノール層を分離し、水層を1-ブタノール40 mLで再び抽出した。ブタノール抽出物を合わせてブライン30 mL、続いて6 N HCl 約10 mLで洗浄した。70℃で濃縮した後、透明なガラスが生成し、これは所望のアミジン標題生成物として確認された。

20

【0336】

実施例-I I)

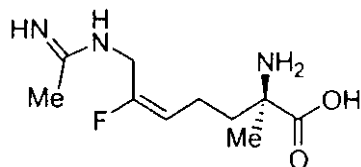
6 N HCl中の実施例-I I-5の生成物99 gの溶液を1時間還流し、この時点で、LC分析は反応が完了したことを示した。溶媒を真空下で除去してガラス状の油状物89.2 gを得、これをエタノール1466 mLおよび脱イオン水7.5 mLの混合物中に溶解した。曇り点に到達するまで、この攪拌溶液に周囲温度でTHFを加えた(5.5リットル)。さらに脱イオン水30 mLを加えて溶液を室温で一夜攪拌した。生成したスラリーを濾過し、THF 200 mLで洗浄して白色固形物65 gを得、所望の標題生成物として確認された。 $[\alpha]^{25} = +7.2$ ($c = 0.9$, H_2O) 融点 = 126～130℃ MS: $m/z = 232 (\text{M} + \text{H})^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{FIO}_3\text{Cl}_2$ の分析計算値: C, 37.28; H, 6.88; N, 13.04; Cl, 22.01。実測値: C, 37.52, H, 6.84, N, 13.21, Cl, 21.81。 ^1H NMR (D_2O) δ 1.4 (σ , 3H), 1.8-2.1 (m, 4H), 1.9 (σ , 3H), 4.0 (δ , 2H), 5.3 (δ t, ビニル, 1H). ^{19}F NMR (D_2O) δ -109.6 (θ , $J = 21$ Hz) -112.1 (θ , $J = 21$ Hz)。

30

【0337】

実施例 J J

【化225】



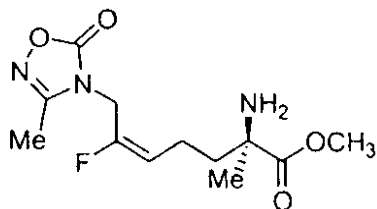
2HCl

40

(2R,5E)-2-アミノ-2-メチル-6-フルオロ-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸, 二塩酸塩

【0338】

【化 2 2 6】

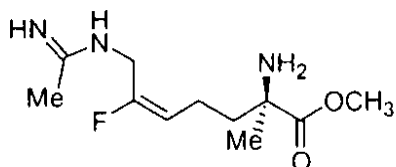


実施例-J J-1)

実施例-I I-1の生成物の個々の鏡像異性体の分離を、キラルHPLCクロマトグラフィを用いて分取規模で実施して所望の純粋な(2R)-2-メチルアミノエステル生成物を得た。 10

【0339】

【化 2 2 7】



実施例-J J-2)

実施例-J J-1の生成物を水および酢酸中に溶解した。亜鉛粉末を加え、HPLC分析で出発物質が僅かしか残っていないことがわかるまで混合物を60℃で加熱した。セライトを通して反応混合物からZnを濾過し、濾液を濃縮した。粗物質を、逆相HPLCカラムクロマトグラフィによって精製した。生成物を含む画分を合わせて濃縮し、所望の(2R)-2-メチルアセトアミジン生成物を得た。 20

【0340】

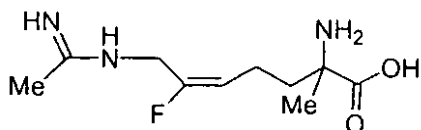
実施例-J J)

2.0N HCl中の実施例-J J-2の溶液を2時間還流させた。溶媒を真空下で除去した。生成した固形物を水中に溶解し、1.0N HClから繰り返し濃縮して所望の(2R, 5E)-2-アミノ-2-メチル-6-フルオロ-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸、二塩酸塩生成物を得た。 30

【0341】

実施例-K K

【化 2 2 8】

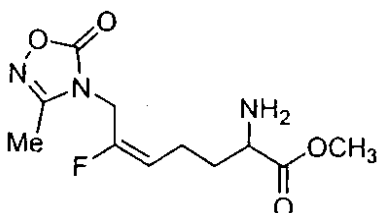


2HCl

(2R/S, 5E)-2-アミノ-2-メチル-6-フルオロ-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸、二塩酸塩 40

【0342】

【化 2 2 9】



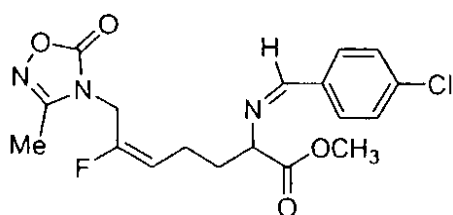
実施例-K K-1)

50

氷浴中のメチル N-[(4-クロロフェニル)メチレン]-グリシネート (0.33 g, 1.6 mmol)、LiI (0.20 g, 1.0 mmol) および実施例-HH-5 の生成物の試料 (0.30 g, 0.96 mmol) の 1-メチル-2-ピロリジノン (5 mL) 溶液に 2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン (0.433 mL, 1.5 mmol) を加えた。溶液を室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、水 (2 × 20 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)、濾過し、蒸発させて黄色の油として粗製の所望のラセミアルキル化イミンを得た。粗物質を酢酸エチル (10 mL) 中に溶解し、1 N HCl (10 mL) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、有機層を分離した。水性層を固体 NaHCO₃ で中和し、酢酸エチル (2 × 30 mL) で抽出した。有機層を乾燥 (MgSO₄)、濾過して蒸発させ、黄色の油状物として所望の
10
標題ラセミアミノエステル生成物 0.13 g を得た。この生成物をさらに精製することなく次の工程に用いた。LCMS: m/z = 288.2 [M+H]⁺

【0343】

【化230】



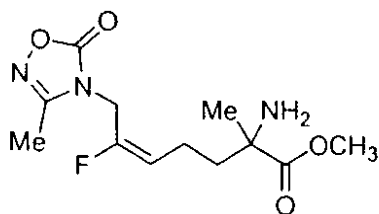
20

実施例-KK-2)

実施例-KK-1 (1.36 g, 4.98 mmol) の CH₂Cl₂ (15 mL) 溶液に 4-クロロベンズアルデヒド (0.70 g, 5.0 mmol) および MgSO₄ (~5 g) を加えた。スラリーを室温で 18 時間攪拌した。スラリーを濾過して濾液をストリッピングし、淡黄色油状物として所望の標題イミン生成物 1.98 g (100%) を得た。この生成物をさらに精製することなく次の工程に用いた。¹H NMR (C₆D₆) δ 1.34 (σ, 3H), 2.0 (β p m, 4H), 3.32 (σ, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.83 (t, 1H), 4.98 (δ t, ビニル, 1H)。

【0344】

【化231】



30

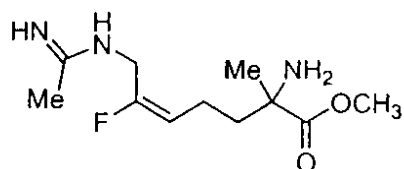
実施例-KK-3)

実施例-KK-2 の生成物 (0.25 g, 0.63 mmol) の CH₂Cl₂ (2 mL) 溶液に、ヨウ化メチル (0.200 mL, 3.23 mmol) および O(9)-アリル-N-(9-アントラセニルメチル)-シンクロニジニウムブロミド (40 mg, 0.066 mmol) を加えた。溶液を
40
-78 °C に冷やし、生の BTPP (0.289 mL, 0.95 mmol) を加えた。生成した橙色溶液を -78 °C で 2 時間攪拌し、-50 °C にした。-50 °C で 2 時間後、溶液を CH₂Cl₂ (10 mL) で希釈し、水 (10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥、濾過し、蒸発させて黄色油として粗製の所望のラセミアルキル化イミンを得た。粗物質を酢酸エチル (10 mL) 中に溶解し、1 N HCl (10 mL) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、有機層を分離した。水層を固体 NaHCO₃ で中和し、酢酸エチル (2 × 30 mL) で抽出した。有機層を乾燥 (MgSO₄)、濾過し、蒸発させて黄色の油状物として所望のラセミ 2-メチルアミノエステル生成物 0.16 g を得た。生成物をさらに精製することなく次の工程に用いた。LCMS: m/z = 288.2 [M+H]⁺。

【0345】

50

【化 2 3 2】



実施例－KK－4)

実施例－KK－3 のラセミ生成物を水および酢酸中に溶解した。亜鉛粉末を加え、HPLC 分析で出発物質がほとんど残っていないことがわかるまで混合物を 60℃ で加熱した。セライトを通して反応混合物から Zn 粉末を濾過し、濾液を濃縮した。粗物質を逆相 HPLC カラムクロマトグラフィによって精製した。生成物を含む画分を合わせて濃縮し、所望のアセトアミジン生成物を得た。

【0 3 4 6】

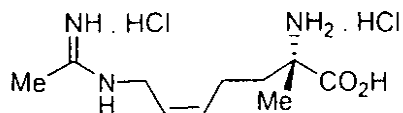
実施例－KK)

2.0 N HCl 中の実施例－KK－4 のラセミ体の溶液を 1 時間還流した。溶媒を真空下で除去した。生成した固形物を水中に溶解し、1.0 N HCl から繰り返し濃縮して所望の標題 (2R/S, 5E)－2－アミノ－2－メチル－6－フルオロ－7－[(1－イミノエチル)アミノ]－5－ヘプテン酸、二塩酸塩生成物を得た。

【0 3 4 7】

実施例 LL

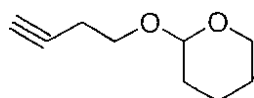
【化 2 3 3】



(2S, 5Z)－2－アミノ－2－メチル－7－[(1－イミノエチル)アミノ]－5－ヘプテン酸、二塩酸塩

【0 3 4 8】

【化 2 3 4】



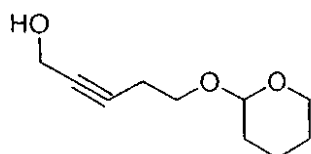
4－[(テトラヒドロピラニル)オキシ]ブチン

実施例 LL－1)

4－ジヒドロ－2H－ピリジン (293.2 g, 3.5 mol) および濃 HCl (1.1 mL) の混合物を 5℃ に冷やした。外部から冷やし続けながら、30 分かけて 3－ブチン－1－オール (231.5 g, 3.3 mol) を加え、温度を 50℃ に到達させた。反応物を混合しながら室温で 2.5 時間保持した後、MTBE (1.0 L) で希釈した。生成した混合物を飽和炭酸水素ナトリウム (2 × 150 mL) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して生成物 500 g (粗収率 98%) を得た；GC 面積% 96%。

【0 3 4 9】

【化 2 3 5】



5－(テトラヒドロピラン－2－イルオキシ)－ペンタ－2－イン－1－オール

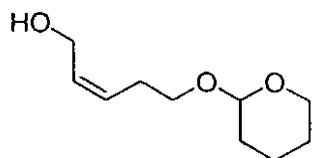
実施例 II－2)

窒素雰囲気下で THF (125 mL) 中の実施例 LL－1 の 4－[(テトラヒドロピラニル

)オキシ]ブチン生成物(50.0 g, 0.33 mol)の溶液にTHF(242 mL, 0.48 mol)中の2N EtMgCl溶液を30分かけて加えて温度を48℃に上昇させた。混合物をさらに66℃に加熱し、この温度で2時間保持した後、周囲温度に冷ました。パラホルムアルデヒド(14.5 g, 0.48 mol)を加え(少し発熱が観察された)、生成した混合物を45℃に加熱した。45～55℃の間で温度を1時間制御した後、混合物は透明になった。この時点で、混合物を66℃まで加熱し2.5時間攪拌した。混合物を室温に冷まし、温度を40℃より下に保持しながら飽和塩化アンモニウム(125 mL)を30分かけてゆっくりと加えた(強い発熱が観察された)。液体相をデカンテーションによって分離し、酢酸エチル(250 mL)およびブライン(50 mL)を加えた。有機相を分離し、ブライン(2×50 mL)および水(1×50 mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で濃縮して明るい黄色の油状物(粗収率85%)51 gを得た; GC面積%=88% 10
 題生成物, 6%出発物質

【0350】

【化236】

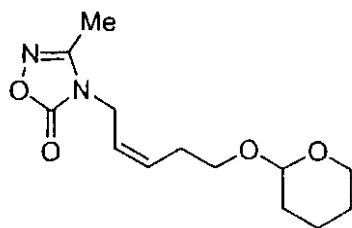


5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-ペンタ-2-エン-1-オール
 実施例LL-3)

窒素雰囲気下で500 mL Parrビンに、実施例LL-2の5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-ペンタ-2-エン-1-オールの生成物(40.2 g, 0.22 mol)、リンドラー触媒(2.0 g)、エタノール(120 mL)、ヘキサン(120 mL)および2,6-ルチジン(457 mg)を投入した。反応混合物を窒素および水素ガスでそれぞれ5回パージした。Parrビンに水素で5 psiに加圧し、理論的水素の98%が消費されるまで振盪した。水素を容器から放出し、反応物を窒素で5回パージした。Solka Floccのパッドを通して混合物を濾過し、触媒をエタノール(2×50 mL)ですすいだ。濾液およびすすぎ液を合わせて減圧下で濃縮し、黄色の油状物として標題物質40.3 g(収率99%)を得た(GC面積%=96%)。 20

【0351】

【化237】



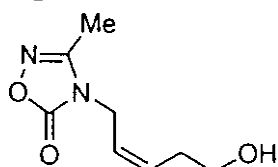
3-メチル-4-[5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-ペンタ-2-エニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン
 実施例LL-4)

トルエン(42 mL)中の実施例LL-3の5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-ペンタ-2-エン-1-オール生成物(11.8 g, 0.063 mol)の溶液にトリエチルアミン(6.4 g, 0.063 mol)を加えた。混合物を-5℃に冷やし、ポット温度を10℃より下に保持するような速度でシリンジによりメタンスルホニルクロリド(7.3 g, 0.063 mol)を加えた。混合物を室温に加温させて2時間攪拌した。混合物を吸引濾過し、トルエン(2×20 mL)でフィルターをすすいだ。濾液および洗浄液をDMF(10 mL)中の3-メチル-1,2,4-オキサジアゾリン-5-オン(8.6 g, 0.063 mol)のナトリウム塩の混合物に加えた。混合物を機械攪拌機で攪拌し、45℃で5時間加熱した 40
 30

。水(40 mL)を加え、混合物を5分間攪拌してから層を分離した。トルエン層を水(3×20 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥、濃縮して橙色の粗生成物16.5 g(97.3%)を得た(GC面積%は、標題生成物71%、トルエン18%および不純物4%からなる)。

【0352】

【化238】



10

4-(5-ヒドロキシペンター2-エニル)-3-メチル-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン

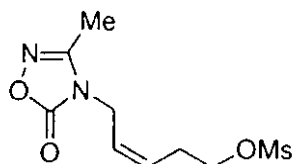
実施例LL-5)

メタノール(48 mL)中の実施例LL-4の3-メチル-4-[5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-ペンター2-エニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン生成物(16 g, 0.06 mol)の溶液にp-トルエンスルホン酸(0.34 g, 2.0 mmol)を加えた。混合物を室温で4時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム(0.27 g, 3.0 mmol)を加え、混合物をロータリーエバポレーターで濃縮した。残留物を飽和NaHCO₃(20 mL)で希釈し、生成した混合物を酢酸エチル(2×60 mL)で抽出した。抽出物を合わせて水(2×25 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥、濃縮して粗製の橙色油状物の標

20

【0353】

【化239】



メタンスルホン酸5-(3-メチル-5-オキソ-[1,2,4]オキサジアゾール-4-イル)-ペンター3-エニルエステル

30

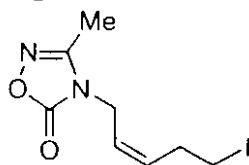
実施例LL-6)

塩化メチレン(33 mL)中の実施例LL-5の4-(5-ヒドロキシ-ペンター2-エニル)-3-メチル-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン生成物(8.27 g, 0.045 mol)の溶液にトリエチルアミン(5.0 g, 0.49 mol)を加えた。混合物を-5℃に冷やし、温度を8℃より下に保持するような速度でメタンスルホンクロリド(5.5 g, 0.048 mol)を加えた。冷浴をはずし、室温まで加温させながら混合物を3時間攪拌した。水(15 mL)を加え、混合物を5分間攪拌し、次いで層を分離した。有機相を水(10 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮して明るい琥珀色の残留物を得た。残留物を酢酸エチル(8 mL)中に溶解し、5℃で一夜保持した。沈殿した固形物を吸引濾過して最少体積の酢酸エチルでフィルター上をすすぎ、フィルターを空気乾燥して標題生成物

40

【0354】

【化 2 4 0】



4-(5-ヨードペンター2-エニル)-3-メチル-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン

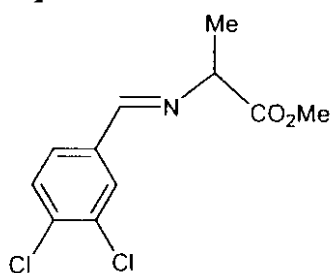
実施例 LL-7)

アセトン(160ml)中の実施例 LL-6 のメタンスルホン酸 5-(3-メチル-5-オキソ-[1,2,4]オキサジアゾール-4-イル)-ペンター3-エニルエステル生成物(20.0g, 0.076mol)の溶液にヨウ化ナトリウム(17.15g, 0.114mol)を加えた。混合物を還流に加熱し、3時間攪拌した。外部からの加熱を停止し、混合物を室温で一晩保持した。固形物を濾過により除去して、フィルターをすすいだ。濾液および洗浄液を合わせて濃縮し、不均質の残留物を酢酸エチル(120mL)で抽出した。有機層を水(60mL)、チオ硫酸ナトリウムの15%水溶液(60mL)および水(60mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥、減圧下で濃縮して標題の油状生成物22.1g(収率98%)を得た。

10

【0355】

【化 2 4 1】



20

2-[(3,4-ジクロロベンジリデン)-アミノ]-プロピオン酸メチルエステル

実施例 LL-8)

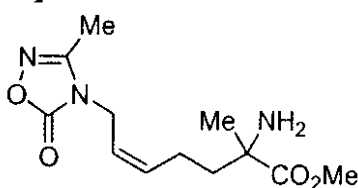
窒素雰囲気下で塩化メチレン(2.1L)中のL-アラニンメチルエステル塩酸塩(200.0g, 1.43mol)の機械的に攪拌されたスラリーに12分かけてトリエチルアミン(199.7mL, 1.43mol)を加えた(添加中に固形物は、部分的に溶解し、次いで再沈殿した)。10分間後、3,4-ジクロロベンズアルデヒド(227.5g, 1.30mol)および硫酸マグネシウム(173.0g, 1.43mol)を加えた(温度は30分かけて6℃上昇した)。2.5時間後、混合物を濾過した。濾液を、水(1×1L)およびブライン(1×500mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過して濃縮し、油状生成物313.3g(収率92.4%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)8.25(s, 1H), 7.91(d, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.49(d, 1H), 4.17(t, 1H), 3.76(s, 3H), 1.53(d, 3H)。C₁₁H₁₁Cl₂NO₂の分析計算値：C, 50.79；H, 4.26；Cl, 27.26；N, 5.38。実測値：C, 50.37；H, 4.10；Cl, 26.87；N, 5.38。

30

40

【0356】

【化 2 4 2】



Rac-2-アミノ-2-メチル-7-(3-メチル-5-オキソ-[1,2,4]オキサジアゾール-4-イル)-ヘプター5-エン酸メチルエステル

50

実施例 LL-9)

方法 1

窒素雰囲気下で、ジメチルホルムアミド(1.4 L)中の実施例 LL-7 の生成物(114.2 g, 0.39 mol)および実施例 LL-8 の生成物(151.5 g, 0.58 mol)の溶液を-8℃に冷やした。次いで、ヨウ化リチウム(78.1 g, 0.58 mol)を3等分して19分間かけて加えた。混合物を-7℃で20分間攪拌してから(tert-ブチルイミノ)-トリス(ピロリジノ)ホスホラン(194.0 mL, 0.62)を36分かけて加えた(最大温度=-2.6℃)。10分後、冷浴をはずし、溶液を周囲温度で1時間攪拌した。次いで、混合物を冷水(1.4 L)中へ注ぎ、酢酸エチル(2×1.0 L)で抽出した。合わせた有機層を水(2×400 mL)およびブラインで洗浄した。酢酸エチル層を1N HCl(780 mL)で処理して1時間攪拌した。水性層を分離し、酢酸エチル(2×400 mL)で抽出してから炭酸水素ナトリウム(110 g)で中和した。混合物を酢酸エチル(1×500 mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、濾過して濃縮し、次いでメチルtert-ブチルエーテルで処理して結晶質生成物を得た：第1収量14.4 g；第2収量6.6 g(GC純度=それぞれ96.2%および91.9%)。水相を塩化ナトリウムで飽和させて酢酸エチル(4×500 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、濾過して濃縮し、次いでメチルtert-ブチルエーテルで処理して結晶質生成物を得た：第1収量33.4 g；第2収量10.8 g(GC純度=それぞれ89.6%および88.8%)，合計の粗収率65.2 g, 62.4%

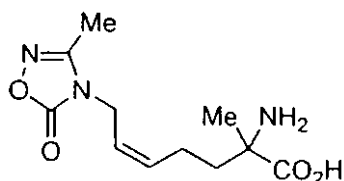
【0357】

方法 2

窒素雰囲気下でジメチルホルムアミド(207 mL)中の実施例 LL-7 の生成物(20.7 g, 0.070 mol)および実施例 LL-8 の生成物(22.9 g, 0.088 mol)の溶液に炭酸セシウム(29.8 g, 0.092)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌し、次いで水(300 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×200 mL)で抽出した。合わせた酢酸エチル層を、水(3×100 mL)およびブラインで洗浄してから1N HCl(184 mL)で処理した。1時間後、層を分離し、水層を酢酸エチル(3×100 mL)で抽出してから炭酸水素ナトリウム(15.5 g)で中和した。混合物を酢酸エチル(1×150 mL)で抽出した。水層を塩化ナトリウムで飽和させて酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、濾過して濃縮し、黄色固形物11.9 g(62.9%)を得た；GC純度=96.6%。粗生成物を、暖かいメチルtert-ブチルエーテルまたは酢酸エチルから再結晶した。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 5.68 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.23 (d, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.43 (σ, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.69 (s, br, 2H), 1.66 (m, 1H), (1.36, 3H) ¹³C NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 177.60, 159.01, 156.10, 135.12, 121.82, 57.48, 52.29, 40.12, 39.00, 26.62, 22.56, 10.41

【0358】

【化243】



Rac-2-アミノ-2-メチル-7-(3-メチル-5-オキソ-[1,2,4]オキサジ
アゾール-4-イル)-ヘプタ-5-エン酸

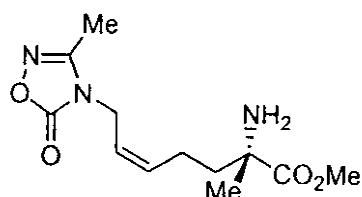
実施例 LL-10)

実施例 LL-9 の生成物(0.269 g, 1 mmol)を2N HCl 5 mL中に溶解し、アルゴン下で還流に加熱した。6時間還流し、72時間室温で攪拌した後、アリコートを除去除して¹H NMRによって検査した。所望の生成物(LC-MSによって確認)と共に約6%

の未反応の出発エステルが残った。水性部分を真空下で除去すると濃厚な琥珀色の油状物 0.38 g が残った。逆相クロマトグラフィ続いて凍結乾燥により精製した後、白色の非潮解性固形物として標題化合物 90.2%、0.23 g を得た。C₁₁H₁₇N₃O₄・0.77 H₂O の分析計算値：C, 49.09 ; H, 6.94 ; N, 15.61. 実測値：C, 48.71 ; H, 6.94 ; N, 15.98 質量分析：M+1= 256

【0359】

【化244】



10

(2S, 5Z)-2-アミノ-2-メチル-7-(3-メチル-5-オキソ-[1,2,4]オキサジアゾール-4-イル)-ヘプター-5-エン酸メチルエステル
実施例 LL-11)

定常状態再循環オプション付き Novaprep 200 機器を用いる分取キラルクロマトグラフィによって標題化合物 (827.3 g) を、その R 鏡像異性体から分離した。物質を、40 mg/ml の濃度で無水エタノール中に溶解し、50 × 500 mm のプレパック Chiral Technologies ステンレス鋼カラムに装填した。吸着剤は、20 μ ChiralPak AD であった。

20

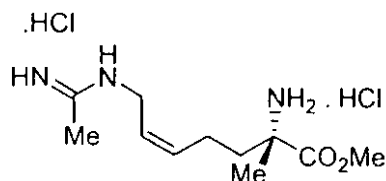
移動相はエタノール/トリエチルアミン 100/0.1 であり、流速は 125 ml/分であった。粗溶液 (25 mL) を、12 分毎にカラム上に装填した。定常状態の再循環技術を用いた。溶媒は、回転蒸発機を用いて除去した。最終生成物を金色の油状物として単離し、これを放置すると凝固した；399.0 g (回収率 96.4%)。¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 5.68 (dtt, 1H, J_{オレフィン系} = 10.7 Hz), 5.43 (dtt, 1H, J_{オレフィン系} = 10.7 Hz), 4.82 (s, br, 2H), 4.28 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 3.73 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.82 (ddd, 1H, J = 13.6, 11.3, 5.4 Hz), 1.67 (ddd, 1H, J = 13.6, 11.2, 5.5 Hz), 1.34 (s, 3H) ¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 178.49, 161.13, 158.70, 135.92, 123.47, 58.55, 52.77, 41.38, 39.96, 26.23, 23.47, 10.23

C₁₂H₁₉N₃O₄ の分析計算値：C, 53.52 ; H, 7.11 ; N, 15.60。実測値：C 52.35 ; H, 7.20 ; N, 15.60。

30

【0360】

【化245】



(2S, 5Z)-7-アセトイミドイルアミノ-2-アミノ-2-メチル-ヘプター-5-エン酸メチルエステル、二塩酸塩水和物
実施例 LL-12)

メタノール (2.4 L) 中の実施例 LL-11 の生成物 (114.5 g, 0.425 mol) の溶液に周囲温度で固体ジベンゾイル-L-酒石酸 (152.5 g, 0.425 mol) および 88% ギ酸 (147 mL, 3.428 mol) を加えた。メタノール (200 mL) 中リンドラー触媒、酢酸鉛で効力を減じた炭酸カルシウム上の 5 重量% パラジウム (37.9 g) のスラリーを窒素下で製造した。次いで、出発物質の溶液を周囲温度で、明るい灰色の触媒スラリー、続いてメタノールリンス (200 mL) を加えた。不均質の反応混合物を、45 °C で 1¹/₂ 時間加熱した。約 40 °C で安定した気体発生を開始が観察され、これは、反応が進行中であることを示す。混合物を氷/水浴中で冷やしてから、Supercell HyFlo のプラグを通し

50

て濾過した。黄色溶液を真空下で濃縮して粘性油状物を得、これを溶解し、水性 2 N HCl (2 L) と酢酸エチル (0.8 L) との間で分配した。層を分離し、水層を酢酸エチル (0.8 L) で一回洗浄した。溶媒および揮発性物質を真空下、高められた温度 (= 70 °C) で除去した。中間生成物を、さらに精製または特性評価することなく次の工程に用いた。LC-MS $[M+H]^+ = 228$

【0361】

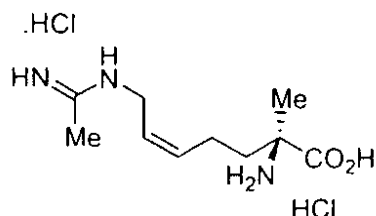
実施例 LL)

実施例 LL-12 の粗生成物 (170 g) を水性 2 N HCl (1 L) 中に溶解した。生成した橙色溶液を一夜還流させた後、周囲温度に冷まして戻した。反応混合物の体積を約 1/3 に濃縮し、酸性溶液を固相抽出カートリッジ (C18 シリカ 25 g) に通過させて色および別の不純物を除去した。溶媒を真空下 (= 70 °C) で除去し、黄色がかったガムとして粗生成物 208 g を得た。粗ガム (31.3 g) を水 (250 mL) 中に取り、物質を陽イオン交換樹脂 Dowex 50WX4-400 (約 600 g) を充填され前処理されたイオン交換カラム上に装填した。まず最初に樹脂を水 (1 L)、次いで水性希 HCl (10/90 v/v 濃 HCl/水 1 L) で洗浄した。より高いイオン濃度の水性 HCl (20/90 v/v ~ 25/75 v/v 濃 HCl/水 1.5 L) を用いて生成物を樹脂で溶出した。水性溶媒を真空下 (= 70 °C) で除去し、粘着性の残留物を 4 体積 % の水性トリフルオロ酢酸 (100 mL) 中にとった。水性溶媒を真空下 (= 70 °C) で除去し、手順をもう一度繰り返した。次いで、残留物を高真空下で乾燥し、トリフルオロ酢酸塩としてガム 32.2 g を得た。粗製 (2S, 5Z)-7-アセトイミドイルアミノ-2-アミノ-2-メチル-ヘプター-5-エン酸, ジトリフルオロ酢酸塩水和物 (32.2 g) を逆相分取クロマトグラフィによって精製した。粗物質を 0.1 % 水性 TFA (50 mL) 中に溶解し、吸着剤を充填された 2 インチ ID x 1 メートルステンレス鋼カラム (BHK 極性 W/S, 50 D, 1.16 kg) を装填した。0.1 % 水性 TFA ~ 25/75/0.1 アセトニトリル/水/TFA の段階的勾配を用いて 120 mL/分の流速で生成物を溶出した。装填比率は、シリカ対試料 36:1 (w/w) であった。溶媒を真空下で除去し、物質を水性希 HCl で繰り返しすすぐことによって HCl 塩に転化し、溶媒を真空下で除去した。高真空下で乾燥して黄色がかったガムとして標題の二塩酸塩水和物 27.4 g を得た。LC-MS $[M+H]^+ = 214.16$ Da ^1H NMR (D_2O , δ : 1.48 (s, 3H), 1.8-1.9 (AB, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.01/2.12 (AB, 2H), 3.78 (d, 2H), 回転異性体 3.87 (d, 2H), 5.6/5.5 (dt, 2H, 11 Hz) ^{13}C NMR (D_2O) δ : 18.7, 21.5, 21.6, 36.4, 39.1, 59.8, 122.6, 134.3, 164.5, 173.7 $C_{10}H_{19}N_3O_2 \cdot 2.2 HCl \cdot 2 H_2O$ の元素分析計算値: C, 36.21; H, 8.33; N, 12.67; Cl 23.51。実測値: C, 36.03; H, 7.72; N, 12.67; Cl, 23.60。

【0362】

実施例 MM

【化246】



40

(2R, 5Z)-2-アミノ-2-メチル-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸, 二塩酸塩

実施例 LL-11 に記載された分離の際に単離された R-鏡像異性体 (1.13 g, 4.2 mmol) を 25 % 水性酢酸 11 mL 中に溶解し、60 °C に加熱した。次いで、亜鉛粉末 (1.10 g) を 4 等分して 30 分間隔で加えた。合計 3 時間加熱した後、アリコートを採取して LC-MS によって検査し、それは、所望の生成物とともに未反応出発物質が微量しか残っていないことを示した。混合物を室温に冷まして濾過し、真空下でストリッピングす

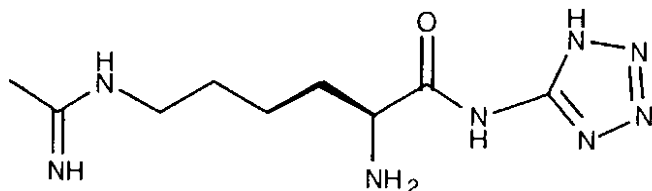
50

るとスラリー状の白色固形物 2.31 g が残った。メチルエステルを熱希 HCl で加水分解して標題化合物を得た。逆相クロマトグラフィ、続いて凍結乾燥により精製した後、ガラス状固形物として標題化合物 0.31 g を得た。C₁₀H₁₉N₃O₂ · 1.22 HCl · 1.15 H₂O の分析計算値：C, 46.13 ; H, 8.15 ; N, 15.09 ; Cl, 15.53。実測値：C, 46.38 ; H, 8.51 ; N, 15.13 ; Cl, 15.80 質量分析：M+1= 214

【0363】

実施例 NN

【化247】



10

2S-アミノ-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-N-(1H-テトラゾール-5-イル)ヘキサンアミド、水和物、二塩酸塩

【0364】

NN-1

周囲温度でジメチルホルムアミド(DMF)20mL中のBoc-L-Lys(Cbz)OH(5g, 13.18mmol)、5-アミノテトラゾール-水和物(1.36g, 13.18mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)(5.1g, 6.9mL, 39.54mmol)の攪拌溶液に、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ホスフェート(BOP)(6.4g, 14.49mmol)を加えた。1時間攪拌した後、反応混合物を真空下で濃縮した。残留物を酢酸エチル(EtOAc)60mLおよび水50mLとの間で分配した。層を分離した。有機層を1M KHSO₄溶液50mL、そして水50mLで2回洗浄した。生成物が沈殿し始め、懸濁液を真空下で濃縮して粗化合物9gを得た。乾燥後、生成物を塩化メチレン中で沸騰させてから濾過することによって精製し、1Aを3.7g(62.7%)得た。化合物を¹H NMRによって特性評価した。

30

【0365】

NN-2(2g, 4.5mmol)を触媒水素化条件下で50%EtOH/AcOH溶液中5psiでPdブラックを用いて12時間還元してNN-2を1.55g(100%)得た。化合物を¹H NMRによって特性評価した。

【0366】

NN-3

DMF25mL中のNN-2(1.55g, 4.15mmol)およびアセトイミド酸メチル塩酸塩(0.91g, 8.31mmol)の攪拌溶液にトリエチルアミン(TEA)(1.26g, 1.74mL, 12.45mmol)を加えた。周囲温度で16時間攪拌した後、反応混合物をトリエチルアミン塩酸塩から濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残留物を50%AcOHに溶解し、凍結乾燥した。粗生成物(2g)を、C-18カラム上の逆相クロマトグラフィを用いて精製し、1Cを0.9g(52.3%)得た。生成物を¹H NMRによって特性評価した。NN-4(0.9g, 2.17mmol)を酢酸30mL中に溶解し、4NHCl/ジオキサン3mLを加えた。次いで、反応物を周囲温度で20分攪拌してからエチルエーテル150mLを加えた。2時間後、沈殿を濾過し、エチルエーテルで洗浄し、乾燥して1を0.78g(96%)得た。C₉H₁₈N₈O · 2HCl · 1.25H₂Oの分析計算値：C, 30.91 ; H, 6.48 ; N, 32.04 ; Cl, 20.27。実測値：C, 31.64 ; H, 6.43 ; N, 32.19 ; Cl, 20.19。DSC融点144.9℃

40

【0367】

実施例NNは、2S-アミノ-6-[(1-イミノエチル)アミノ]ヘキサンアミド(NILアミド)またはNILジメチルアミドよりもより強いi-NOS阻害剤であるか、また

50

実施例 1 はより選択的である。実施例 NN は、結晶性の良好な生成物であり、その中間体もすべて同様である。これに対して、N I L はガラスであり、このため取り扱いが困難となる。

【0368】

c. 生物学データ

本発明の化合物の一酸化窒素シンターゼ阻害活性を実証するほかに、有用な薬理学的性質を実証するために以下のアッセイのいくつかまたは全てを用いた。

【0369】

一酸化窒素シンターゼについてのシトルリンアッセイ

一酸化窒素シンターゼ (NOS) 活性は、L-[2, 3-³H]-アルギニンの L-[2, 3-³H]-シトルリンへの転化をモニターすることによって測定することができる (Bredt and Snyder, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 87, 682-685, 1990 および Moore 等, J. Med. Chem., 39, 669-672, 1996)。ヒト誘導型 NOS (h i NOS)、ヒト内皮構成型 NOS (h e c NOS) およびヒト神経構成型 NOS (h n c NOS) は、それぞれ人体組織から抽出した RNA からクローニングした。ヒト誘導型 NOS (h i NOS) の cDNA は、潰瘍性結腸炎の患者の結腸試料から抽出した RNA により作成した λ cDNA ライブラリから単離した。ヒト内皮構成型 NOS (h e c NOS) の cDNA は、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (H U V E C) から抽出した RNA により作成した λ cDNA ライブラリから単離し、そしてヒト神経構成型 NOS (h n c NOS) の cDNA は、遺体から得たヒト小脳から抽出した RNA により作成した λ cDNA ライブラリから単離した。組換え型酵素は、バキュロウイルスベクターを用いて S f 9 昆虫細胞中で発現させた (Rodi 等, The Biology of Nitric Oxide, Pt. 4: Enzymology, Biochemistry and Immunology; Moncada, S., Feelisch, M., Busse, R., Higgs, E., Eds.; Portland Press Ltd.: London, 1995; 第 447-450 頁)。酵素活性を可溶性の細胞抽出物から単離し、D E A E-セファロースクロマトグラフィによって部分的に精製した。NOS 活性を測定するため、試験化合物の存在下または非存在下で酵素 10 μL を 50 mM トリス 40 μL (pH 7.6) に加え、50 mM トリス (pH 7.6)、2.0 mg/ml ウシ血清アルブミン、2.0 mM D T T、4.0 mM C a C l₂、20 μM F A D、100 μM テトラヒドロbiopterin、0.4 mM N A D P H および 0.9 μC i の L-[2, 3-³H]-アルギニン入りの 60 μM L-アルギニンを含んでなる反応混合物 50 μL を添加することによって反応を開始した。アッセイにおける L-アルギニンの最終濃度は、30 μM であった。h e c NOS または h n c NOS について、カルモジュリンは、40~100 nM の最終濃度で含まれた。37℃で15分間インキュベーションした後、10 mM E G T A、100 mM H E P E S、pH 5.5 および 1 mM L-シトルリンを含んでなる停止緩衝液中の Dowex 50W X-8 陽イオン交換樹脂 (樹脂 1 部、緩衝液 3 部) の懸濁液 400 μL を添加して反応を終了させた。混合した後、樹脂を沈降させ、液体シンチレーションカウンタで上澄液のアリコートを行うことによって L-[2, 3-³H]-シトルリン形成を測定した。結果は、h i NOS、h e c NOS および h n c NOS についての化合物の I C₅₀ 値として表 I に報告した。

【0370】

生の細胞の亜硝酸アッセイ

生の 264.7 細胞を 96 穴組織培養プレート上で L P S の存在下で一夜 (17 時間) 成長させて密生するまで培養して NOS を誘発させた。3~6 穴の列を非処理のままにしておき、非特異的な背景を減算するための対照として用いた。培地を各穴から除去して、細胞を 2 mg/ml グルコース入りの Kreb- Ringers-Hepes (25 mM, pH 7.4) で二回洗浄した。次いで、細胞を氷上に置き、L-アルギニン (30 μM) + / - 阻害剤を含んでなる緩衝液 50 μL を用いて 1 時間インキュベートした。プレートを水浴中 37℃に1時間加温することによってアッセイを開始した。細胞内 i NOS による亜硝酸の産生は、時間と共に線形であると考えられる。細胞のアッセイを終了するため、細胞のプレートを氷上に置き、亜硝酸を含んでなる緩衝液を除去し、以前に公示された亜硝酸用の蛍光

測定法を用いて亜硝酸について分析した(T. P. Misko 等, Analytical Biochemistry, 214, 11-16 (1993))。

【0371】

ヒト軟骨組織片アッセイ

骨片を、ダルベッコのリン酸緩衝生理食塩水(GibcoBRL)で2回、そしてダルベッコ改変イーグル培地(GibcoBRL)で1回すすぎ、そしてフェノールレッド不含最小必須培地(MEM)入りのペトリ皿(GibcoBRL)に置いた。軟骨を重量約15~45mgの少組織片に切断し、穴当たり1または2つの組織片を、穴当たり培地200~500μLの入った96または48穴培養プレート中に置いた。培地は、L-アルギニン不含、L-グルタミン不含およびフェノールレッド不含で製造したEarle's塩(GibcoBRL)入りカスタム改変最小必須培地(イーグル)またはL-アルギニン不含、インシュリン不含、アスコルビン酸不含、L-グルタミン不含およびフェノールレッド不含で製造したカスタム改変無血清Neuman and Tytell (GibcoBRL)培地のいずれかであった。使用前に、両方に100μM L-アルギニン(Sigma)、2mM L-グルタミン、1X H L-1サプリメント(BioWhittaker)、50mg/ml アスコルビン酸(Sigma)および一酸化窒素シンターゼを誘発する組換え型ヒトIL-1β(RD Systems)150pg/mlを補充した。次いで、化合物をアリコート10μL中に加え、組織片を、5%CO₂を用いて37℃で18~24時間インキュベートした。次いで前日の上澄液を捨て、組換え型ヒトIL-1βおよび化合物を含む新たな培地で置き換え、そしてさらに20~24時間インキュベートした。この上澄液を蛍光定量的アッセイで亜硝酸について分析した(Misko 等, Anal. Biochem., 214,11-16, 1993)。
20

【0372】

表Iは、本発明のいくつかの化合物について、生物活性の例を示す。

【表 1】

表 I

生物活性：数値は、研究した全ての実験および全てのロット全体の平均値を表す。

化合物の 実施例番号	hiNOS IC ₅₀ (μ M)	hecNOS IC ₅₀ (μ M)	hncNOS IC ₅₀ (μ M)	ヒト軟骨 IC ₅₀ (μ M)
実施例 A	0.36	68	3.6	0.1
実施例 B	2.2	195	21	0.2
実施例 C	12	303	105	
実施例 D	8.6	112	65	2.5
実施例 E	<5	279	29	
実施例 I	3.1	77	15	0.7
実施例 J	4.4	302	58	8.2
実施例 K	74	266	86	
実施例 L	197	1100	539	
実施例 M	3.4	78	17	
実施例 N	0.9	26	6.0	
実施例 O	7.2	>100	36	0.7

10

20

【0373】

30

【表 2】

表 I (続き)

実施例 P	12	>100	181	
実施例 Q	12	1080	220	
実施例 S	172	1490	523	
実施例 T	0.9	89	8	0.1
実施例 U	20	418	150	
実施例 V	<3	>30	>3	<10
実施例 W	<5	>150	>10	>30
実施例 X	<3	>15	>3	<10
実施例 Y	<3	>30	>3	<10
実施例 Z	<3	>15	>3	<10
実施例 AA	<3	>5	<3	<3
実施例 BB	<10	>25	<10	
実施例 CC	2.9	29	9.9	0.5
実施例 DD	10	74	31	1.8
実施例 EE	1.4	18	5.8	0.5
実施例 FF	16	86	45	
実施例 GG	34	386	122	
実施例 HH	0.4	37	7.6	0.4
実施例 JJ	56	352	584	
実施例 KK	0.57	52	13	
実施例 LL	0.7	31	12	0.8
実施例 MM	121	1930	1480	
実施例 NN	21.4	2425		

【0374】

in vivoアッセイ

一酸化窒素シンターゼ阻害剤の経口投与を用いてまたはなしで、エンドトキシン (LPS) 1~12.5 mg/kg の腹腔内投与によりラットを処理した。処置5時間後に、血漿の亜硝酸/硝酸レベルを測定した。結果を用いて、一酸化窒素シンターゼ阻害剤を投与することで、エンドトキシンにより誘発された一酸化窒素産生の信頼できる指標である血漿の亜硝酸/硝酸レベルの上昇が減少したことを示す。表IIに示したように、実施例A ((2S, 5E)-2-アミノ-6-フルオロ-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸、二塩酸塩) は、観察されたED₅₀値が<0.1 mg/kg で、血漿亜硝酸/硝酸レベルにおけるLPSに誘発された上昇を阻害し、インビボで誘導型一酸化窒素シンターゼ活性を阻害する能力が実証された。

【0375】

【表3】

表II

エンドトキシン処理したラットで測定した化合物についてのED₅₀
特に明記しない限り、全ての化合物は、経口的に投与した。

化合物	ED ₅₀ (mg/kg)
実施例 A	< 0.1
実施例 D	>10
実施例 G	< 0.1
実施例 H	< 0.3
実施例 V	<3
実施例 W	>10
実施例 X	<5
実施例 Y	<3
実施例 Z	<5
実施例 AA	<10
実施例 CC	<3
実施例 EE	0.2
実施例 HH	0.4
実施例 KK	0.3
実施例 LL	0.3

10

20

30

【0376】

時間依存性阻害についてのアッセイ

L-アルギニンなしのシトルリン酵素アッセイ成分の存在下、37℃で酵素を用いて0～60分の時間範囲で化合物をプレインキュベーションすることによって化合物をヒトNOSアイソフォームの時間依存性阻害について評価した。0、10、21および60分でアリコート(10μL)を取り出し、L-[2,3-³H]-アルギニンを含むシトルリンアッセイ酵素反応混合物に直ちにに加え、そして最終体積100μL中で最終的なL-アルギニン濃度は30μMであった。反応を37℃で15分間進行させて停止緩衝液の添加によって終了し、シトルリンNOSアッセイで記載したDowex 50W X-8陽イオン交換イオン交換樹脂でクロマトグラフィにかけた。阻害剤によるNOS活性の%阻害は、阻害剤の非存在下で同じ時間プレインキュベートした対照酵素と比較した活性におけるパーセント阻害とした。表IIIに示したデータは、阻害剤を酵素と共に21分および60分プレインキュベーションした後の%阻害である。

40

【0377】

【表 4】

表III

実施例番号	hiNOS	hecNOS	hncNOS
V	75%@2.8μM@21分 76%@2.8μM@60分	11%@33μM@21分 11%@33μM@60分	0%@5μM@21分 0%@5μM@60分
W	34%@4.2μM@21分 38%@4.2μM@60分	9%@173μM@21分 0%@173μM@60分	0%@13μM@21分 0%@13μM@60分
X	86%@2.2μM@21分 85%@2.2μM@60分	18%@15μM@21分 16%@15μM@60分	0%@3μM@21分 0%@3μM@60分
Y	75%@2.8μM@21分 76%@2.8μM@60分	11%@33μM@21分 11%@33μM@60分	0%@5μM@21分 0%@5μM@60分
Z	86%@2.2μM@21分 85%@2.2μM@60分	18%@15μM@21分 16%@15μM@60分	0%@3μM@21分 0%@3μM@60分
AA	96%@2.2μM@21分 97%@2.2μM@60分	58%@5.7μM@21分 55%@2.2μM@60分	34%@0.9μM@21分 0%@0.9μM@60分

10

20

【0378】

気道上皮細胞を用いたin vitro実験

気管支擦過法における免疫細胞化学：

健康な喘息でない被験者から気管支擦過法を経て得た上皮細胞をShandon Cytospin 3遠心分離機を用いて調製した。スライドを空気乾燥し、氷冷アセトン中で10分間固定した。0.02% (w/v) アジ化ナトリウムを含むPBS中1% (v/v) H₂O₂にスライドを1時間浸漬することによって内因性過酸化物活性をクエンチした。続いて、スライドをPBS中で5分間に3回洗浄した。非特異的結合を避けるためスライドを5% (v/v) 正常なブタ血清で20分間インキューベートした。次いで、抗iNOS抗体(ウサギポリクローナル、アフィニティ精製した抗ヒトiNOS MoAb 720; Pharmacia Corporation, St. Louis, MO) または免疫前のウサギ血清を1:50の希釈度で、室温で1時間、スライドに適用した。次いで、スライドを洗浄し、ビオチニル化したブタの抗ウサギIgG (1:200) を用いて室温で30分間インキューベートして洗浄した。次いで、スライドをアビジン-ウマラディッシュペルオキシダーゼ (1:500) 中でさらに30分間インキューベートした。スライドを再び洗浄し、ジアミノベンジジンを用いて抗原を視覚化した。ヘマトキシリンを用いてスライドを10秒間対比染色し、上昇するアルコール中で脱水し、キシレンを用いて清浄化し、そしてDPXを用いて固定した。次いで、細胞を光学顕微鏡下で観察した。

30

【0379】

ヒト初代気道上皮細胞培養：

ヒト初代気道上皮細胞を、以前に記載された (Donnelly, L. E. and Barnes, P. J. Am J Respir Cell Mol. Biol 24: 295-303 (2000) 参照) 通り培養し、そしてNOの安定な酸化生成物である細胞培地中の亜硝酸の量を、蛍光定量スペクトル法 (Misko 等, Anal. Biochem. 4: 11-16 (1993)) を改良して用いて測定した。

40

【0380】

培養上皮細胞からのiNOSのウェスタンブロッティング：

サイトカイン混合物のみ、または種々の濃度のL-NILと共にインキュベーションした後、上皮細胞を、0.25 mM エチレンジアミノ四酢酸、0.5 mM フェニルメチルスルホンフルオリド、5 μg/ml アンチパイン、5 μg/ml ロイペプチンおよび5 μg/ml ベンズアミニジンを含む50 mM トリス/HCl (pH 7.4) 中に溶解した。Bio

50

Radタンパク質アッセイキットを用いて製造者の使用法に従ってタンパク質濃度を測定した。細胞タンパク質を、ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動試料緩衝液（10% v/v グリセロール、1% w/v SDS、1% w/v ーメルカプトエタノール、および0.01% w/v ブロムフェノールブルーを含む0.0625 mM トリス/HCl, pH 6.8）中で可溶化した。タンパク質（レーン当たり15 µg）を、3~8%（w/v）トリスーアセテートSDSーポリアクリルアミドゲル中での電気泳動によって分割し、そしてHybond-Enhanced Chemiluminescence (ECL)ニトロセルロース膜へ移した。タンパク質の等しい装填量は、5%（v/v）酢酸中の0.1%（w/v）Ponceau Sでプロットを染色することによって決定した。次いで、ニトロセルロースを、3%（w/v）正常ヤギ血清、1%（w/v）ウシ血清アルブミンおよび0.05%（v/v）Tween-20を含む0.5 M トリスーHCl（pH 7.4）中、4℃で一夜ブロックした。プロットを0.05%（v/v）Tween-20を含むPBS中で洗浄し、抗ヒトiNOS一次抗体（1:1000）の存在下で1時間インキューベートした。プロットをよく洗浄してから、抗ウサギIgG結合ワサビペルオキシダーゼ（1:4000）を用いて1時間インキューベートした。プロットを再びよく洗浄し、ECL試薬を用いて帯域を視覚化した。

【0381】

ヒト初代気道上皮細胞におけるiNOSの活性および発現におけるL-NILの効果：

採取した正常な個体から誘導された細胞は、iNOSを発現することがわかった。タンパク質を、基底細胞中の細胞質の全体にわたって均一に分散させたが、明らかに円柱形の繊毛性細胞の繊毛の下に位置していた。気道上皮細胞を50 ng/mlのIL-1β、TNF-αおよびIFN-γ（サイトミックス）で24時間処理すると、iNOSタンパク質が誘発され、細胞培地中での亜硝酸の蓄積が、サイトミックスの非存在下では2.20 ± 2 µM、サイトミックスの存在下では3.50 ± 4 µM増加した。

【0382】

ヒト初代気道上皮細胞におけるiNOSの活性および発現におけるL-NILの効果を図1および2に示した。培地を収穫し、亜硝酸含量について測定した（図1）。3~8% トリスーアセテートポリアクリルアミドゲル上で細胞タンパク質を分解し、iNOSタンパク質についてイムノプロットした（図2）。

【0383】

図1は、細胞培地にL-NILを添加することによって培地中の亜硝酸の増加が用量に依存して阻害されたことを示している（IC₅₀ ~ 5.7 µM）。図2は、亜硝酸産生におけるこの減少が、iNOSタンパク質発現の阻害に介在しないことを示しており、それは、イムノプロットングにより検出された通り、L-NILの包含がiNOS発現に影響しないからである。むしろ、予想通り、それは酵素活性の阻害から生じると考えられる。

【0384】

臨床研究

一つを中心となる研究が、ロンドン（UK）のNational Heart and Lung Institute (NHLI) Clinical Studies Unitで実施された。臨床的なプロトコールが提出され、Ethics Committee of the Royal Brompton Hospital Trustによって認められており、研究はグッドクリニカルプラクティスの規格に従って実施した。それぞれの患者は、書面でインフォームドコンセントを得た。

【0385】

この研究には、24人の成人健常ボランティアおよび24に軽度の喘息患者が参加した。全ての患者は、これまで非喫煙者であった。喘息患者（n = 24）は、American Thoracic Society Criteriaにより、必要な基準として吸入アルブテロールのみ薬物投与を伴う軽度の喘息を有した。患者は、1秒間の最大努力呼気肺活量（FEV₁）≥ 70%、短時間作用性のβ₂-アゴニストで実証された> 15%の可逆性、およびFEV₁における20%減少（PC₂₀）を生じるメタコリンまたはヒスタミンの誘発濃度≤ 8.0 mg/mlを有した。さらに、喘息患者は実証された皮膚プリックテストを受け、少なくとも一つの一般的な吸入アレルゲン（Dermatophagoides pteronyssinus、混合されたイネ科植物の花粉

またはネコのふけ) に対して陽性であり、研究前の4週間は、喘息または気道感染の悪化がなかった。喘息患者は、いずれも呼気NOレベルが >15 パーツパービリオン (ppb) のベースラインを有した。健康な対照 ($n=24$) 被験者は、年齢および性別が適合し、臨床的に有意な疾患がなかった。健康な被験者は、呼気NOレベル4~9 ppbのベースラインを有する必要があった。

【0386】

研究は、無作為二重盲検法で経口用化合物NNまたはプラシーボの一用量を摂取した健康ボランティアおよび喘息患者の2パネルで行った。調査下では化合物NNの用量に従って二段階で研究を実施した。第1のパネルは、化合物NNおよびプラシーボの一用量20 mgを摂取した軽度~中程度の喘息患者 ($n=12$) および健康な被験者 ($n=12$) からなり、第2パネルの軽度~中程度の喘息患者 ($n=12$) および健康な被験者 ($n=12$) は、化合物NNおよびプラシーボの一用量200 mgを摂取した。患者または被験者が、この研究の両方のパネルに参加することはなかった。第1のパネルの評価は、第2のパネルに移動する前に完了した。研究では、経口投与した化合物NNの許容度および薬理動態を評価し、呼気NOレベルをモニターした。

10

【0387】

排出されたNOの測定:

排出されたNOは、化学発光分析器(Logan 2000, Rochester, UK)およびInternational Guidelinesに従った方法を用いて測定した。分析器は、50~200 ppbの既知NO混合物(BOC Special gases, Guildford, UK)を用いて毎日校正し、大気のNO記録を1時間の基準で行った。被験者には、任意の測定前に激しい運動を控えるように求めた。任意の測定を行う前に、各被験者を少なくとも5分間着席させ、実験中も着席させたままにした。被験者に残気容量まで息を吐き出させた後、全肺気容量まで急速に吸入させた。吸気は素早く行い、健康な被験者では <2.5 秒、喘息患者では <4 秒であった。分析器がNOについて0に合わせた後、被験者は、全肺気容量から5~20秒かけて低い抵抗(5~20 cmの H_2O) 逆らって250 ml/秒の一定の安定した流速で化学発光分析器を備えた広口径テフロン管中に吐き出した。サンプリングは、250 ml/分の速度で実施した。NOプラトー反応は、持続期間中に少なくとも10秒であるものとして判断した。2回の連続した記録を取り、平均値を算出した。

20

【0388】

臨床データの統計的方法:

ベースラインからの変化およびパーセンテージ変化を含む排出されたNOデータは、シャピローウィルクス検定を用いて正規性について検定した。有意な偏差がみられたため、ノンパラメトリック統計的方法を用いた。ベースラインからの変化は、ウィルコクソン符号順位検定を用いて検定した。ベースラインからの変化およびパーセンテージ変化について曲線より下の面積(AUC) および活性成分とプラシーボとの間の差分を算出した。正規性について試験では、有意な偏差が見られたので、ノンパラメトリック統計的方法を用いた。全体的変化の有意性は、ウィルコクソン符号順位検定を用いてAUCをゼロと比較することによって試験した。各パネル内の処置間の差分は、入れ換え研究のノンパラメトリック分析を用いて検定した。2つのパネル(20 mgおよび200 mg)の2つの活性用量間の差分は、ウィルコクソン順位和検定を用いて検定した。

30

40

【0389】

1秒間の最大努力呼気肺活量(FEV_1) および心拍数データは、シャピローウィルクス検定を用いた正規性から有意な偏差がなく、このためパラメトリック統計的方法を用い、ベースラインから変化の有意性は、対応のあるt順位検定(paired t-rank test)を用いて検定した。

【0390】

健康な被験者および喘息患者におけるiNOS阻害の効果:

プラシーボおよび化合物NNの20または200 mgのいずれかの用量を投与した後の健康な被験者および喘息患者において排出されたNOレベルを図3に示した。呼気一酸化

50

窒素 (NO) レベルの変化は、(A)化合物 NN (20 mg) および (B) 化合物 NN (200 mg) の経口投与を、軽度～中程度の喘息患者 (黒三角) においてプラシーボ (白三角) とを比較し、そして健康な被験者 (黒丸) においてプラシーボ (白丸) と比較して示した。縦の矢は、化合物 NN またはプラシーボの投薬を実施した時間を表す。平均値を示した ($n = 12$)。

【0391】

図3からは、排出された NO の変化における AUC では、プラシーボについて、被験者の4つのグループのすべてにおいてゼロから著しく異なることはなかったことがわかる。化合物 NN の両方の用量を投与した後、健康ボランティアおよび喘息患者の両方において72時間の評価を通して、排出された NO において著しく異なる急激な減少があった。さらに、化合物 NN 200 mg を摂取した被験者についての NO 変化の AUC における差分は、健康ボランティア ($p < 0.001$) および喘息患者 ($p = < 0.01$) の両方において化合物 NN 20 mg を摂取した被験者の AUC ($p = 0.004$) よりも大きかった。

10

【0392】

図4は、FEV₁、血圧および心拍数における化合物 NN の経口投与効果を示す。化合物 NN (200 mg) の経口投与後の FEV₁ の変化を (A) 軽度の中程度の喘息の患者 (黒三角) においてプラシーボ (白三角) と比較し、そして健康な被験者 (黒丸) においてプラシーボ (白丸) と比較した。(B) 化合物 NN (200 mg) (黒四角) の経口投与後の最大血圧の変化をプラシーボ (白四角) と比較して、化合物 NN (200 mg) (白ひし形) の経口投与後の最小血圧の変化をプラシーボ (黒ひし形) と比較した。(C) 化合物 NN 200 mg (黒三角) を経口投与した後の心拍数における変化をプラシーボ (白三角) と比較した。縦の矢は、化合物 NN またはプラシーボの各用量を投与した時間を表す。平均値を示した ($n = 12$)。

20

【0393】

図4は、化合物 NN が、心拍数、血圧および FEV₁ における明白な影響を有することなく十分に許容されることを示している。さらに、血液学または血液生化学における影響もなかった。

【0394】

選択的 iNOS 阻害剤化合物 NN は、全ての被験者において十分に許容され、健康ボランティアおよび喘息患者の両方において経口投与後の呼気 NO が急速に減少した。さらに、呼気 NO における減少は、両方のグループにおいて3日間持続した。肺機能、血圧および心拍数においてまたは実験血液学および生化学パラメータにおいて有意な変化はなかった。L-NMMA (NOS の非選択的阻害剤) の静脈内投与の研究では、動物およびヒトの両方で高血圧が生じた。eNOS の遺伝子が不足している突然変異体マウスにおける高血圧の説明 (Huang, P. L. 等, Nature 377: 239-42 (1995)) では、eNOS の阻害を通して L-NMMA が高血圧を引き起こすことが示唆されている。従って、化合物 NN の優れた許容度から示唆されるのは、この化合物が試験用量で評価しうるほどには eNOS を阻害せず、そして喘息だけでなく他の炎症状態において iNOS 阻害剤研究が奨励されることである。

30

【0395】

一用量後に排出される NO 減少に関して効果が長く持続することから示唆されるのは、この化合物についての投薬処方計画では投薬を1日1回に調節できるということである。NO における効果は、急激に始まり、用量と関係があることがわかった。より高い 200 mg の用量は、用量応答曲線のプラトーに位置する最大用量である可能性がある。さらに、200 mg の用量では、喘息において排出された NO の 95% 阻害が生じ、これは、高用量の非特異的な阻害剤、例えば L-NMMA (Yates, D. H., 等, Am J Respir Crit Care Med 152: 892-896 (1995)) および L-NAME (Gomez, F. P., 等, Eur Respir J 12: 865-871 (1998)) ならびに選択的なアミノグアニジン (Yates, D. H., 等, Am J Respir Crit Care Med 154: 247-250 1996) を用いて得られる約 70% の阻害より大きかった。iNOS の完全な阻害が選択的に得られたと仮定しても、健康ボランティアおよび喘息

40

50

患者における排出された残留NO < 1 p p bは、構成型n N O Sおよびe N O Sだけでなく外来の大気中の供給源によっても生じることがある。

【0396】

ヒト喘息におけるNOの重要な役割は、研究内容の広がりによって裏づけられている。選択的i N O S阻害剤は、アレルギー性の気道炎症の齧歯類モデルにおいて肺への好酸球浸潤を抑制し(Koarai, A., 等, Pulm. Pharmacol Ther. 13: 267-275 (2000))、肺ケモカイン発現の減少と関係があり(Trifilieff, A., 等, J Immunol 165 : 1526-33 (2000))、そしてi N O Sの不足したマウスにおいてアレルギー性気道炎症が抑制される(Xiong, Y., 等, The Journal of Immunology 162: 445-52 (1999))ことがわかった。気体NOは、喘息患者からの呼気中で高い量で検出可能であり(例えば、Stirling, R. G. 等, Thorax 53: 1030-34 (1998) 参照)、そして過酸化亜硝酸(Sadeghi-Hashjin, G. 等, Clin Exp Allergy 28: 1464-73 (1998))は、喘息患者の気管支の生検材料で増加している(Saleh, D., 等, FASEB J 12: 929-37 (1998))。さらに、ニトロチロシンは呼気凝縮物中で(Hanazawa, T. 等, Am J Respir Crit Care Med 162: 1273-76 (2000))、そして喘息で死亡した患者の肺柔組織および気道中(Kaminsky, D. A.等, J. Allergy Clin Immunol 104 : 747-54 (2000))で増加している。最近では、一酸化窒素シンターゼ(NO S)が、ニューロンおよび別の組織中で活性化された時に、S-ニトロソチオールは、酸素圧低下に対して呼吸反応のシグナルを出し、S-ニトロソグルタチオンが形成されることがわかった(Lipton, A. J. 等, Nature 413: 171-74 (2001))。

【0397】

また、慢性閉塞性肺疾患(COPD)における選択的i N O S治療の使用には治療上の正当性が存在する(例えば、Barnes, P. J., N Engl J Med 343: 269-80 (2000)参照)。COPDの実用的なマーカーとして排出されたNOの使用は、論争中であるが(Maziak, W. 等, Am J Respir Crit Care Med 157: 998-1002 (1998)をCorradi, M. 等, [In Process Citation]. Thorax 54: 572-75 (1999)およびRutgers, S. R. 等, Thorax 54: 576-80 (1999)と比較する)、痰細胞中ではニトロチロシンおよびi N O Sの増加がある(Ichino se, M. 等, Am J Respir Crit Care Med 162: 701-6 (2000))。重度のがんこなCOPD患者で、排出されたNOレベルの減少が見られる原因となる反応性オキシダント種によってNOが消費される可能性は残っている(Clini, E. 等, Thorax 53: 881-3 (1998)。また、NO吸入は、慢性COPDの治療で使用されてきた(Ashutosh, K. 等, Thorax 55: 109 -13 (2000))。

【0398】

c. 用量、処方物および投与経路

本発明の方法に有用なi N O S選択的阻害剤化合物の多くは、少なくとも2つの不斉炭素原子を有することができ、したがって、ラセミ体および立体異性体、例えばジアステレオマーおよび鏡像異性体が、両方の純粋な形態で、そして混合物で含まれる。このような立体異性体は、慣用の技術を用いて鏡像異性体の出発物質を反応させるか、または本発明の化合物の異性体を分離することによって製造することができる。異性体には、幾何異性体、例えば二重結合に関するシス異性体またはトランス異性体が含まれる。全てのこのような異性体は、本発明の方法に有用な化合物として企図される。また、方法では、i N O S選択的阻害剤化合物の互変異性体、塩、溶媒和物およびプロドラッグの使用を企図する。

【0399】

本発明の方法について、選択的i N O S阻害剤の投与の適切な経路は、これらの化合物を被験者の身体、例えば特に気管、気管支および肺の気道の作用部位と接触させるあらゆる手段が含まれる。より詳しくは、適切な投与経路としては、経口吸入または鼻内吸入を含めた吸入、鼻腔内の粘膜投与、経口、静脈内、皮下、直腸、局所、口腔内(舌下)、筋内および皮内が含まれる。

【0400】

呼吸器の疾患および状態(状態には、喘息状態、慢性気管支炎および気腫を含めたCO

P D、および嚢胞性繊維症、ならびに気道または肺の炎症を伴う他の呼吸器または肺の障害が含まれる)の予防または治療のため、方法には、化合物それ自体としてまたはその医薬上許容しうる塩として i N O S 選択的阻害剤の使用が含まれる。用語「医薬上許容しうる塩」は、アルカリ金属塩を形成するため、そして遊離酸または遊離塩基の付加塩を形成するために一般に使用される塩を包含する。塩の性質は重要でないが、但し、それは医薬上許容しうるものである。医薬上許容しうる塩は、本発明の方法の生成物として特に有用であり、その理由は、それらの水溶解度が対応する親化合物または中性化合物に比べてより大きいためである。このような塩は、医薬上許容しうるアニオンまたはカチオンを有しなければならない。本発明の化合物の適切な医薬上許容しうる酸付加塩は、無機酸または有機酸から製造することができる。このような無機酸の例は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸およびリン酸である。適当な有機酸としては、脂肪酸、環式脂肪酸、芳香族酸、芳香族脂肪酸、複素環式酸、カルボン酸およびスルホン酸の種類のものが含まれ、これらの例は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルコロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、サリチル酸、p-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸(パモ酸)、メタンスルホン酸、エチルスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、スルファニル酸、ステアリン酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、アルゲン酸、ガラクトン酸である。本発明の化合物の適切な医薬上許容しうる塩基付加塩には、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛から製造された金属塩またはN,N'-ジベンジルエチレンジアミン、コリン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)およびプロカインから製造された有機塩が含まれる。本発明の化合物の適切な医薬上許容しうる酸付加塩には、可能ならば、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、フッ化水素酸、ホウ酸、フルオロホウ酸、リン酸、メタリン酸、硝酸、炭酸(炭酸および炭酸水素アニオンを含む)、スルホン酸および硫酸、ならびに有機酸、例えば酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イソチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、コハク酸、トルエンスルホン酸、酒石酸およびトリフルオロ酢酸から誘導されたものが含まれる。塩化物の塩は、特に医学目的に好まれしい。適切な医薬上許容しうる塩基性塩としては、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えばナトリウムおよびカリウム塩およびアルカリ土類塩、例えばマグネシウムおよびカルシウム塩が含まれる。これらの塩は、すべて慣用の手段によってそれぞれ適当な酸または塩基を化合物の共役塩基または共役酸と反応させることによって本発明の化合物の対応する共役塩基または共役酸から製造することができる。

【0401】

一実施態様では、本発明の方法に有用な i N O S 選択的阻害剤は、許容しうる担体と共に医薬の組み合わせ形態で提示される。担体は、医薬の組み合わせの他の成分と適合するという意味において許容されなければならない、そして被験者に有害であってはならない。担体に適切な形態は、固体または液体または両方が含まれ、そして典型的な実施態様において、担体は治療化合物と共に単位用量の組み合わせとして、例えば活性化合物約0.05%~約95重量%を含む錠剤として処方される。また、別の実施態様において、本発明の別の化合物を含めた他の薬理学的活性物質も存在する。本発明の医薬化合物は、本質的に成分を混合することからなる薬学の周知技術のいずれかによって製造される。

【0402】

好ましい単位用量処方物は、本明細書に下で記載したような有効用量、または組み合わせのうちの一つまたはそれ以上の治療化合物の有効用量の適当な画分を含むものである。

【0403】

一般に、i N O S 選択的阻害剤の全日用量は、約0.001mg/kg体重/日~約2500mg/kg体重/日の範囲である。ヒト成人の用量範囲は、一般に1日当たり約0

10

20

30

40

50

. 0 0 5 m g ~ 約 1 0 g である。錠剤または個別的な単位で提供される別の形態は、このような用量でまたは同じ用量で複数回で有効な量の治療化合物を含むことが好都合である。例えば、本発明に使用する選択的 i N O S 阻害性化合物は、5 m g ~ 5 0 0 m g、そして典型的には約 1 0 m g ~ 約 2 0 0 m g を含んでなる単位で提示することができる。

【0404】

治療化合物の医薬上許容しうる塩の場合、上で示した重量は、塩から誘導された治療化合物と同等の酸または塩基の重量に相当する。

【0405】

本明細書に記載された方法について、所望の生物学的効果を得るために必要な選択的 i N O S 阻害性化合物の量は、選ばれた具体的な個々の化合物または複数の化合物、具体的な使用、投与経路、被験者の臨床状態、ならびに被験者の年齢、体重、性別および食事を含めた多くの因子に左右されることは、理解すべきである。

10

【0406】

さまざまな治療化合物について前記段落に記載された日用量は、一用量でまたは相応の複数の下位用量で投与する。下位用量は、1日当たり2~6回投与する。一実施態様において、用量を、所望の生物学的効果を得るため有効な持続放出形態で投与する。

【0407】

口または鼻からの吸入にかかわらず、本発明の方法の吸入による供給には、吸入による供給のためエアロゾル化されることができる当分野でよく知られた処方物が含まれる。計量された用量の吸入器または噴霧器からエアゾル剤を供給する。両デバイスは、約1ミクロン~約5ミクロンの好ましい範囲の粒子を含めた粒径範囲で供給することができる。約10ミクロンより大きい粒子は、主に口やのどに付着し、その一方で、約0.5ミクロンより小さい粒子は、肺胞に吸入されてから肺中にあまり付着することなく排出される。吸入剤治療の代替デバイスは、例えば、治療上化合物を担持するためラクトースまたはグルコース粉末を用いる乾燥粉末吸入器である。吸入剤治療の全ての形態では、一回呼吸量、呼吸速度および息こらえを含めた、粒径やデバイスタイプ以外の因子も肺中の付着量に影響を与える。従って、また本発明の方法による吸入治療を指示されている人は、ゆっくりとした深い呼吸を行い、呼吸のたびに数秒間、好ましくは約5~10秒間息をこらえるように指示されるはずである。典型的には、本発明の方法による治療化合物の全日用量は、b. i. d.-q. i. d.基準で1~4パフとして（1日2回、1日3回または1日4回）、そして必要に応じてまたは必要に応じた基準として単独で投与する。

20

30

【0408】

本発明の方法による経口供給には、多くのメカニズムによって呼吸器系に薬物を長い間または持続的に供給する、当分野でよく知られている処方物が含まれる。これらには、少腸のpH変化に基づく剤形からのpH感受性放出、錠剤またはカプセルのゆっくりとした侵食、処方物の物理特性に基づく胃中での停留、腸管の粘膜内層への剤形の生体付着、または剤形からの活性薬物の酵素による放出が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0409】

本発明の方法による経口供給は、固体、半固体または液体の剤形を用いて実施することができる。例えば、適切な半固体および液体形態には、ゲルカプセル中に含まれたシロップまたは液体が含まれる。

40

【0410】

本発明の方法を実施するため、経口投与に適した医薬組成物は、個別的な単位、例えばカプセル剤、カシェ剤、トローチ剤または錠剤で提示することができ、それぞれは、本発明の方法に有用な少なくとも一つの治療化合物の所定量を、散剤としてまたは顆粒剤中に；水性または非水性液体中の液剤または懸濁剤として；または水中油または油中水型乳剤として含んでなる。

【0411】

d. 実施態様の実施例

50

以下の非限定的な実施例は、本発明の治療方法の実施に適したさまざまな医薬組成物を説明するのに役立つ。

【0412】

実施例1 医薬組成物

経口投与のための表IVに記載された組成物の100mg錠剤を、湿式造粒法を用いて製造した：

〔表IV〕

成 分	重量 (mg)
化合物NN	25
ラクトース	54
微晶質セルロース	15
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3
クロスカルメロースナトリウム	2
ステアリン酸マグネシウム	1
合計錠剤重量	100

10

【0413】

実施例2の医薬組成物

表Vに記載された組成物の100mg錠剤を、直接圧縮技術を用いて製造した。

〔表V〕

成 分	重量 (mg)
化合物I	25
微晶質セルロース	69.5
コロイド状二酸化ケイ素	0.5
タルク	2.5
クロスカルメロースナトリウム	0.5
ステアリン酸マグネシウム	1
合計錠剤重量	100

20

【0414】

本明細書に記載された実施例は、前記実施例に使用されたものの代わりに一般的にまたは具体的には記載された治療化合物または不活性成分を用いて実施することができる。

30

【0415】

本明細書に記載した説明および図解は、本発明、その原理およびその実用的な適用を他の当業者に知らせることを意図している。当業者は、特定の使用条件に最適となるように本発明をその多くの形態に適応および適用することができる。従って、前記の本発明の具体的な実施態様は、本発明を網羅または限定しようとするものではない。

【図面の簡単な説明】

【0416】

【図1】 ヒト初代気道上皮細胞をL-NILの存在下または非存在下で50ng/mlのIL-1 β 、TNF- α およびIFN- γ (cyt) 存在下で24時間培養した後の培地の硝酸塩含量のグラフである。

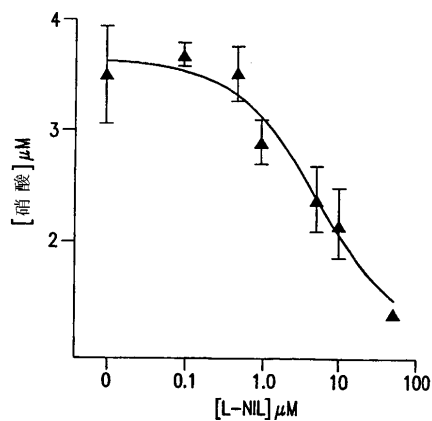
40

【図2】 細胞のタンパク質3-8%トリス-アセテートポリアクリルアミドゲルの分解およびiNOSタンパク質についての免疫プロットの結果を示す。

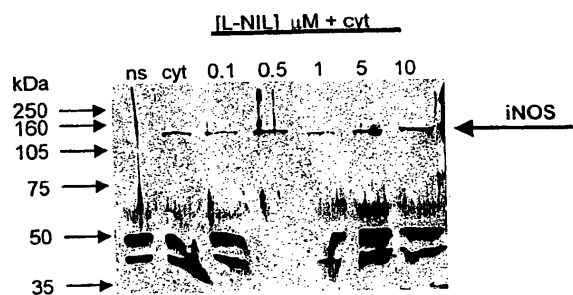
【図3】 (A) iNOS選択的阻害剤(化合物NN)20mgおよび(B)化合物NNの200mgを経口投与した後に排出された息の一酸化窒素(NO)レベルの変化を、軽度～中程度の喘息患者(黒三角形)とプラシーボ(白三角形)とを比較し、そして健康な被験者(黒丸)とプラシーボ(白丸)とを比較して示す。

【図4】 FEV₁、血圧および心拍数における経口投与化合物NNの効果を示す。

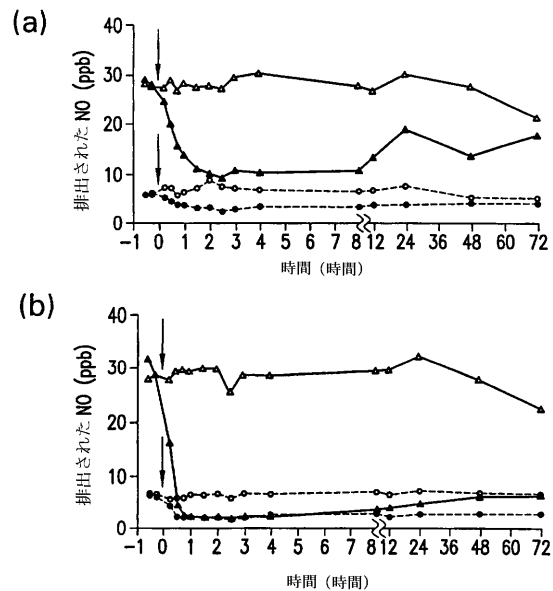
【図 1】



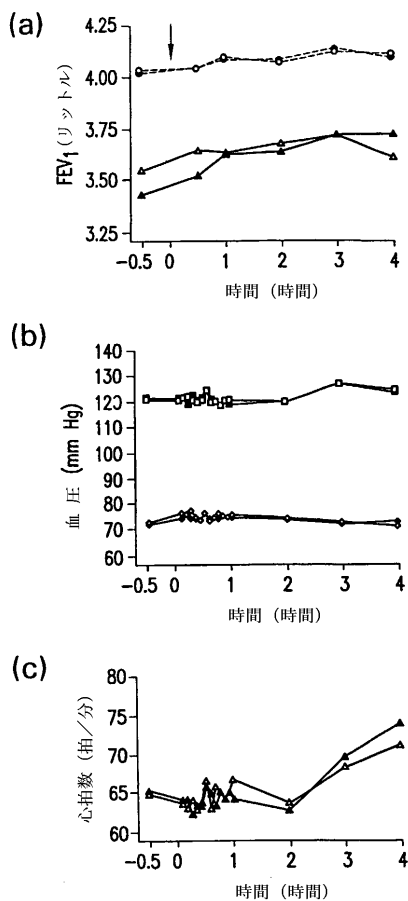
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 03/15369

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	A61P11/00	A61P11/06 A61P11/08 A61K31/198
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)		
IPC 7 A61K A61P		
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 practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 78719 A (PITZELE BARNETT S ;WANG LIJUAN J (US); AWASTHI ALOK K (US); PHARMA) 25 October 2001 (2001-10-25) page 13, line 26,27 page 14, line 19-21 page 14, line 25,26 claims 90,91	1-20
X	WO 02 22562 A (BERGMANIS ARIJA A ;PITZELE BARNETT S (US); WEBBER RONALD KEITH (US)) 21 March 2002 (2002-03-21) page 10, line 1	1-20
P,X	US 2002/143061 A1 (PITZELE BARNETT S ET AL) 3 October 2002 (2002-10-03) page 1, column 2, paragraph 2 page 23, column 1, paragraph 2	1-20
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in 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		Date of mailing of the international search report
13 January 2004		30.01. 2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Skjöldebrand, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 03/15369

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 72702 A (BERGMANIS ARIJA A ;PITZELE BARNETT S (US); SCHARTMAN RICHARD R (US) 4 October 2001 (2001-10-04) abstract page 8, line 8,9,30,31 page 9, line 6,21,22 examples claims ----	1-18,22, 23
A	WO 02 22558 A (TRIVEDI MAHIMA ;PITZELE BARNETT S (US); WEBBER RONALD KEITH (US);) 21 March 2002 (2002-03-21) the whole document ----	1-20
A	WO 02 22557 A (PITZELE BARNETT S ;WEBBER RONALD KEITH (US); TOTI MIHALY V (US); T) 21 March 2002 (2002-03-21) the whole document ----	1-20
A	WO 02 10139 A (FRANCZYK THADDEUS S ;WEBBER RONALD KEITH (US); AWASTHI ALOK K (US)) 7 February 2002 (2002-02-07) the whole document -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/15369

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-20, 22 and 23 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-20, 22, 23
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US 03 /5369

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-18 (in part), 19, 20

A method for treating, preventing or inhibiting a respiratory disease or condition, said method comprising administering to the subject an effective amount of an inducible nitric oxide synthase selective inhibitor of formula I.

2. Claims: 1-18 (in part), 21

A method for treating, preventing or inhibiting a respiratory disease or condition, said method comprising administering to the subject an effective amount of an inducible nitric oxide synthase selective inhibitor, said inhibitor being (2S, 5E)-2-amino-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-N-(1H-tetrazol-5-yl) 5-heptenamide, dihydrochloride.

3. Claims: 1-18 (in part), 22, 23

A method for treating, preventing or inhibiting a respiratory disease or condition, said method comprising administering to the subject an effective amount of an inducible nitric oxide synthase selective inhibitor of formula II.

4. Claims: 1-18 (in part), 24, 25

A method for treating, preventing or inhibiting a respiratory disease or condition, said method comprising administering to the subject an effective amount of an inducible nitric oxide synthase selective inhibitor of formula III.

5. Claims: 1-18 (in part), 26, 27

A method for treating, preventing or inhibiting a respiratory disease or condition, said method comprising administering to the subject an effective amount of an inducible nitric oxide synthase selective inhibitor of formula IV.

6. Claims: 1-18 (in part), 28, 29

A method for treating, preventing or inhibiting a respiratory disease or condition, said method comprising administering to the subject an effective amount of an inducible nitric oxide synthase selective inhibitor of

International Application No. PCT/US 03 A5369

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

formula V.

7. Claims: 1-18 (in part), 30, 31

A method for treating, preventing or inhibiting a respiratory disease or condition, said method comprising administering to the subject an effective amount of an inducible nitric oxide synthase selective inhibitor of formula VI.

8. Claims: 1-18 (in part), 32, 33

A method for treating, preventing or inhibiting a respiratory disease or condition, said method comprising administering to the subject an effective amount of an inducible nitric oxide synthase selective inhibitor of formula VII.

9. Claims: 1-18 (in part), 34

A method for treating, preventing or inhibiting a respiratory disease or condition, said method comprising administering to the subject an effective amount of an inducible nitric oxide synthase selective inhibitor of formula X.

10. Claims: 1-18 (in part), 35, 36

A method for treating, preventing or inhibiting a respiratory disease or condition, said method comprising administering to the subject an effective amount of an inducible nitric oxide synthase selective inhibitor of formula XII.

11. Claims: 1-18 (in part), 37

A method for treating, preventing or inhibiting a respiratory disease or condition, said method comprising administering to the subject an effective amount of an inducible nitric oxide synthase selective inhibitor of formula XIII, XIV or XV.

12. Claims: 1-18 (in part), 38

A method for treating, preventing or inhibiting a respiratory disease or condition, said method comprising administering to the subject an effective amount of an inducible nitric oxide synthase selective inhibitor, said inhibitor being PPA250.

International Application No. PCT/US 03 /15369

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/15369

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0178719	A	25-10-2001	AU 5539101 A CA 2405597 A1 CN 1437468 T EP 1282413 A1 JP 2003530435 T WO 0178719 A1 US 2002049202 A1	30-10-2001 25-10-2001 20-08-2003 12-02-2003 14-10-2003 25-10-2001 25-04-2002
WO 0222562	A	21-03-2002	AU 9088301 A BR 0113925 A CA 2421504 A1 CZ 20030646 A3 EP 1317421 A1 NO 20031140 A WO 0222562 A1 US 2002132849 A1	26-03-2002 01-07-2003 21-03-2002 15-10-2003 11-06-2003 08-05-2003 21-03-2002 19-09-2002
US 2002143061	A1	03-10-2002	NONE	
WO 0172702	A	04-10-2001	AU 4774501 A AU 4941501 A BR 0109386 A CA 2402199 A1 CA 2402436 A1 CN 1419539 T EP 1265859 A2 EP 1265860 A1 JP 2003528852 T JP 2003528853 T WO 0172702 A2 WO 0172703 A1 US 2003199701 A1 US 2002111493 A1 US 2002019563 A1	08-10-2001 08-10-2001 15-04-2003 04-10-2001 04-10-2001 21-05-2003 18-12-2002 18-12-2002 30-09-2003 30-09-2003 04-10-2001 04-10-2001 23-10-2003 15-08-2002 14-02-2002
WO 0222558	A	21-03-2002	AU 8907601 A CA 2421279 A1 EP 1317417 A2 WO 0222558 A2 US 2002072630 A1	26-03-2002 21-03-2002 11-06-2003 21-03-2002 13-06-2002
WO 0222557	A	21-03-2002	AU 8907701 A CA 2420529 A1 EP 1317418 A2 WO 0222557 A2 US 2002103398 A1	26-03-2002 21-03-2002 11-06-2003 21-03-2002 01-08-2002
WO 0210139	A	07-02-2002	AU 8108301 A CA 2415851 A1 EP 1305293 A1 WO 0210139 A1 US 2002119964 A1	13-02-2002 07-02-2002 02-05-2003 07-02-2002 29-08-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 37/08	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
// C 0 7 D 223/12	C 0 7 D 223/12	A
C 0 7 D 257/06	C 0 7 D 257/06	A
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	
C 0 7 M 9:00	C 0 7 M 9:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

テフロン

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB08 CC25 DD12 EE01
 4C086 AA01 AA02 BC31 BC38 BC62 GA07 GA08 GA13 GA16 MA01
 MA04 MA10 NA14 ZA42 ZA54 ZA59 ZB35 ZC20
 4C206 AA01 AA02 HA10 JA19 JA26 KA14 KA17 MA01 MA04 NA14
 ZA42 ZA54 ZA59 ZB35 ZC20