

(19) **日本国特許庁(JP)**

(12) **特 許 公 報 (B2)**

(11) 特許番号

特許第4628366号
(P4628366)

(45) 発行日 平成23年2月9日(2011.2.9)

(24) 登録日 平成22年11月19日 (2010.11.19)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 245/02 (2006.01)

COD 255/02 (2006.01)

C O 7 D 281/00 (2006.01)

C O 7 D 285/00 (2006.01)

C O 7 D 401/12 (2006.01)

C O 7 D 245/02 C S P

C O 7 D 255/02

CO 7 D 281/00

C O 7 D 285/00

CO 7 D 401/12

請求項の数 3 (全 66 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-538745 (P2006-538745)	(73) 特許権者	504389991
(86) (22) 出願日	平成16年11月4日 (2004. 11. 4)		ノバルティス アーゲー
(65) 公表番号	特表2007-510002 (P2007-510002A)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ
(43) 公表日	平成19年4月19日 (2007. 4. 19)		3 5
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/012497	(74) 代理人	100062144
(87) 国際公開番号	W02005/049585		弁理士 青山 稔
(87) 国際公開日	平成17年6月2日 (2005. 6. 2)	(74) 代理人	100067035
審査請求日	平成18年6月29日 (2006. 6. 29)		弁理士 岩崎 光隆
(31) 優先権主張番号	0325830.8	(72) 発明者	イヴ・オーベルソン
(32) 優先日	平成15年11月5日 (2003. 11. 5)		スイス、ツェーハー－４１２３アルシュヴ
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		イル、マイエンガッセ４番
		(72) 発明者	クラウディア・ベッチャルト
			スイス、ツェーハー－４０５４バーゼル、
			イン・デン・ツィーゲルヘーフェン９３番

最終頁に続く

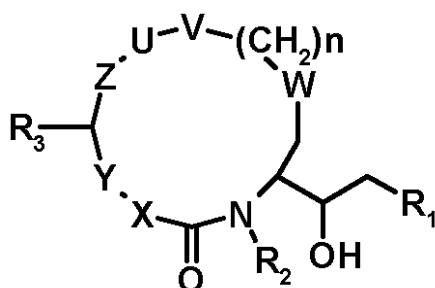
(54) 【発明の名称】 大環状ラクタムおよびその医薬的使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

遊離塩形または酸付加塩形の、式

【化 1】



(1)

〔式中、

R_1 は $CH(R_e)C(=O)N(R_a)R_b$ または $(CH_2)_kN(R_c)R_d$ であって、ここで

k は 0 、 1 または 2 ;

R_a および R_b は、独立して水素または所望により置換されていてよい(C₁ - ₈)アルキル、(C₃ - ₇)シクロアルキル、(C₃ - ₇)シクロアルキル(C₁ - ₄)アルキル、アリール、アリール(C₁ - ₄)アルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリール(C₁ - ₄)アルキル基であって、

R_c および R_d は、独立して水素または所望により置換されていてよい (C_{1-8}) アルキル、(C_{3-7}) シクロアルキル、(C_{3-7}) シクロアルキル (C_{1-4}) アルキル、アリーール、アリーール (C_{1-4}) アルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール (C_{1-4}) アルキル、クロマン - 4 - イル、イソクロマン - 4 - イル、チオクロマン - 4 - イル、イソチオクロマン - 4 - イル、1,1 - ジオキソ - 1 ラムダ^{*} 6^{*} - チオクロマン - 4 - イル、2,2 - ジオキソ - 2 ラムダ^{*} 6^{*} - イソチオクロマン - 4 - イル、1,2,3,4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル、1,2,3,4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 4 - イル、1,2,3,4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 1 - イル、1,1 - ジオキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 1 ラムダ^{*} 6^{*} - ベンゾ[e][1,2]チアジン - 4 - イル、2,2 - ジオキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 2 ラムダ^{*} 6^{*} - ベンゾ[c][1,2]チアジン - 4 - イル、1,1 - ジオキソ - 3,4 - ジヒドロ - 1 H - 1 ラムダ^{*} 6^{*} - ベンゾ[c][1,2]オキサチイン - 4 - イル、2,2 - ジオキソ - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - 2 ラムダ^{*} 6^{*} - ベンゾ[e][1,2]オキサチイン - 4 - イル、2,3,4,5 - テトラヒドロ - ベンゾ[b]オキセピン - 5 - イルまたは 1,3,4,5 - テトラヒドロ - ベンゾ[c]オキセピン - 5 - イル基であるか、または

10

R_a および R_b 、または R_c および R_d は、それらが結合している窒素と一体となって、所望により置換されていてよいピロリジニル、1 - ピペリジニル、4 - モルホリニルまたはピペラジニル基を形成し；そして

R_e は所望により置換されていてよい (C_{1-8}) アルキル、(C_{1-4}) アルコキシ (C_{1-4}) アルキル、(C_{3-7}) シクロアルキルまたは (C_{3-7}) シクロアルキル (C_{1-4}) アルキルであり；

20

R_2 は水素または (C_{1-4}) アルキルであり；

R_3 は水素、(C_{1-6}) アルキルまたは所望により置換されていてよい (C_{1-6}) アルキル $OC(=O)NH$ 、(C_{3-7}) シクロアルキル $OC(=O)NH$ 、(C_{3-7}) シクロアルキル (C_{1-4}) アルキル $OC(=O)NH$ 、アリーール (C_{1-4}) アルキル $OC(=O)NH$ 、ヘテロアリーール (C_{1-4}) アルキル $OC(=O)NH$ 、(C_{1-4}) アルキル $C(=O)NH$ 、(C_{3-7}) シクロアルキル $C(=O)NH$ 、アリーール $C(=O)NH$ 、アリーール (C_{1-4}) アルキル $C(=O)NH$ 、ヘテロアリーール $C(=O)NH$ またはヘテロアリーール (C_{1-4}) アルキル $C(=O)NH$ 基であり；

U は結合、 CF_2 、 CF_2CF_2 、 CHF 、 $CHFCHF$ 、シクロプロプ - 1,2 - イレン、(C_{1-3}) アルキレンオキシ、(C_{1-8}) アルキレン、 NR_g または芳香族性またはヘテロ芳香環であって、その環は、所望によりハロゲン、(C_{1-4}) アルコキシ、ヒドロキシまたは (C_{1-4}) アルキルで置換されていてよく、ここで、 Z および V は、互いにオルト - またはメタ - 位にあり、ここで、

30

R_g は水素、(C_{1-8}) アルキルまたは (C_{3-7}) シクロアルキルであり；

V は $CH=CH$ 、シクロプロプ - 1,2 - イレン、 $CH_2CH(OH)$ 、 $CH(OH)CH_2$ または $CR_hR_hCR_hR_h$ であって、ここで、

各 R_h は、独立して水素、フッ素または (C_{1-4}) アルキルであり；

W は (C_{1-6}) アルキレン、 O 、 S 、 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)$ 、 $N(R_f)C(=O)$ 、 $C(=O)NR_f$ または NR_f であり、ここで

40

R_f は水素または (C_{1-4}) アルキルであり；

X は所望により置換されていてよい (C_{1-4}) アルカニルイリデン、(C_{1-4}) アルキレン、(C_{3-7}) シクロアルキレン、ピペリジン - ジイル、ピロリジン - ジイル、ベンゾチアゾル - 4,6 - ジイル、ベンゾオキサゾル - 4,6 - ジイル、1 H - ベンゾトリアゾル - 4,6 - ジイル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン - 6,8 - ジイル、ベンゾ[1,2,5]オキサジアゾル - 4,6 - ジイル、ベンゾ[1,2,5]チアジアゾル - 4,6 - ジイル、1 H - インドール - 5,7 - ジイル、1 H - インドール - 4,6 - ジイル、1 H - ベンゾイミダゾル - 4,6 - ジイルまたは 1 H - インダゾル - 1,6 - ジイル基または所望により置換されていてよい芳香族性またはヘテロ芳香環であって、ここで、 Y および $C(=O)NR_2$ は、互いにメタ位にあり；

50

Yは結合、O、 $S(=O)_2$ 、 $S(=O)_2NR_g$ 、 $N(R_g)S(=O)_2$ 、 NR_g 、 $C(R_g)OH$ 、 $C(=O)NR_g$ 、 $N(R_g)C(=O)$ 、 $C(=O)N(R_g)O$ または $ON(R_g)C(=O)$ であり、ここで、

R_g は水素、 (C_{1-8}) アルキルまたは (C_{3-7}) シクロアルキルであり；

ZはO、 CH_2 、 CF_2 、CHF、シクロプロブ-1,2-イレンまたは結合であり；そして

nは0から5であり、

大環状環に含まれる環原子の数は14個、15個、16個または17個である。]

で示される化合物；

ただし、当該化合物は、次のものから選択される：

(3S, 14R) - 16 - [1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - メチル - ベンジルアミノ) - エチル] - 3, 4, 14 - トリメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン；

(3S, 14R) - 16 - [1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - メトキシ - ベンジルアミノ) - エチル] - 3, 4, 14 - トリメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン；

(3S, 14R) - 16 - [1 - ヒドロキシ - 2 - (2 - ピリジン - 4 - イル - エチルアミノ) - エチル] - 3, 4, 14 - トリメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン；

(3S, 14R) - 16 - {2 - [2 - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシ - エチル} - 3, 4, 14 - トリメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン；

(3S, 14R) - 16 - [1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - メチル - ベンジルアミノ) - エチル] - 3, 14 - ジメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン；

(3S, 14R) - 16 - [1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - メトキシ - ベンジルアミノ) - エチル] - 3, 14 - ジメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン；

(3S, 14R) - 16 - [1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - イソプロピル - ベンジルアミノ) - エチル] - 3, 14 - ジメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン；

(3S, 14R) - 16 - [1 - ヒドロキシ - 2 - (2 - ピリジン - 4 - イル - エチルアミノ) - エチル] - 3, 14 - ジメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン；

(3S, 14R, 16S) - 16 - [(1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - イソプロピル - ベンジルアミノ) - エチル] - 3, 4, 14 - トリメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン；

(3S, 14R, 16S) - 16 - [(1R) - 2 - (3 - シクロプロピル - ベンジルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 3, 4, 14 - トリメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン；

(3S, 14R, 16S) - 16 - {(1R) - 2 - [(5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 1 - ヒドロキシ - エチル} - 3, 4, 14 - トリメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン；

(3S, 14R, 16S) - 16 - {(1R) - 2 - [(5 - シクロプロピル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 1 - ヒドロキシ - エチル} - 3, 4, 14 - トリメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン；

(3S, 14R, 16S) - 16 - {(1R) - 2 - [(2 - シクロプロピル - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミノ] - 1 - ヒドロキシ - エチル} - 3, 4, 14 - トリメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン；

(3S, 14R, 16S) - 16 - [(1R) - 2 - (2, 2 - ジメチル - 6 - イソプロピル - クロマン - 4 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 3, 4, 14 - トリメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン；

(3S, 14R, 16S) - 16 - [(1R) - 2 - (3 - tert - ブチル - ベンジルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 3, 4, 14 - トリメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン；

(3S, 14R, 16S) - 16 - {(1R) - 2 - [3 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ベン

10

20

30

40

50

ジルアミノ] - 1 - ヒドロキシ - エチル} - 3, 4, 1 4 - トリメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン ;

(3 S, 1 5 R, 1 7 S) - 1 7 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - イソプロピル - ベンジルアミノ) - エチル] - 3, 4, 1 5 - トリメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン ;

(6 S, 9 S, 1 1 R) - 9 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - イソプロピル - ベンジルアミノ) - エチル] - 5, 6, 1 1 - トリメチル - 1 - オキサ - 5, 8 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 4, 7 - ジオン ;

(3 S, 8 S, 1 4 R, 1 6 S) - 1 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - イソプロピル - ベンジルアミノ) - エチル] - 3, 4, 8, 1 4 - テトラメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン ;

(3 S, 6 S, 8 R) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - イソプロピル - ベンジルアミノ) - エチル] - 3, 8 - ジメチル - 1, 1 - ジオキソ - 1 ラムダ * 6 * - チア - 5 - アザ - シクロヘキサデカン - 4 - オン ;

(3 S, 6 S, 8 R) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - イソプロピル - ベンジルアミノ) - エチル] - 3, 8 - ジメチル - 1, 1 - ジオキソ - 1 ラムダ * 6 * - チア - 5 - アザ - シクロペンタデカン - 4 - オン ;

(4 S, 6 R) - 1 2 - エチル - 4 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - イソプロピル - ベンジルアミノ) - エチル] - 6 - メチル - 3, 1 2 - ジアザ - ビシクロ[1 2.3.1]オクタデカ - 1 (1 7), 1 4 (1 8), 1 5 - トリエン - 2, 1 3 - ジオン ;

(9 R, 1 1 S) - 1 1 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - イソプロピル - ベンジルアミノ) - エチル] - 9, 1 6 - ジメチル - 2, 1 2, 1 7 - トリアザ - ビシクロ[1 2.3.1]オクタデカ - 1 (1 8), 1 4, 1 6 - トリエン - 1 3 - オン ;

[(3 S, 6 S, 1 4 R, 1 6 S) - 1 6 - ((1 S, 3 R) - 3 - ブチルカルバモイル - 1 - ヒドロキシ - ブチル) - 3, 1 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデク - 6 - イル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル ;

(2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((2 S, 5 S, 7 R) - 2, 7 - ジメチル - 3, 1 5 - ジオキソ - 1, 4 - ジアザ - シクロペンタデク - 5 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド ;

(2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((2 S, 5 S, 7 R) - 2, 7 - ジメチル - 3, 1 6 - ジオキソ - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデク - 5 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド ;

(2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((2 S, 5 S, 7 R) - 2, 7 - ジメチル - 3, 1 7 - ジオキソ - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデク - 5 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド ;

[(3 S, 6 S, 1 2 R, 1 4 S) - 1 4 - ((1 S, 3 R) - 3 - ブチルカルバモイル - 1 - ヒドロキシ - ブチル) - 3, 1 2 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 1, 4 - ジアザ - シクロテトラデク - 6 - イル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル ;

(2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((2 S, 5 S, 7 R) - 2, 7 - ジメチル - 3, 1 4 - ジオキソ - 1, 4 - ジアザ - シクロテトラデク - 5 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド ;

(2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((6 S, 9 S, 1 1 R) - 6, 1 1 - ジメチル - 4, 7 - ジオキソ - 1 - オキサ - 5, 8 - ジアザ - シクロヘキサデク - 9 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド ;

(2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((5 S, 8 S, 1 0 R) - 5, 1 0 - ジメチル - 3, 6 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4, 7 - ジアザ - シクロペンタデク - 8 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド ;

(2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((5 S, 8 S, 1 0 R) - 5, 1 0 - ジメチル - 3, 6 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4, 7 - ジアザ - シクロヘキサデク - 8 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド ;

10

20

30

40

50

(2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((3 S, 1 4 R, 1 6 S) - 3, 1 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 1, 4, 8 - トリアザ - シクロヘキサデク - 1 6 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド ;

(2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((2 S, 5 S, 7 R) - 1, 2, 7 - トリメチル - 3, 1 5 - ジオキソ - 1, 4 - ジアザ - シクロペンタデク - 5 - イル) - ブチルアミド ;

(2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((2 S, 5 S, 7 R) - 1, 2, 7 - トリメチル - 3, 1 6 - ジオキソ - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデク - 5 - イル) - ブチルアミド ;

(2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((2 S, 5 S, 7 R) - 1, 2, 7 - トリメチル - 3, 1 7 - ジオキソ - 1, 4 - ジアザ - シクロヘプタデク - 5 - イル) - ブチルアミド ;

(2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((5 S, 8 S, 1 0 R) - 4, 5, 1 0 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4, 7 - ジアザ - シクロヘキサデク - 8 - イル) - ブチルアミド ;

(2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((2 S, 5 S, 7 R, 1 3 S) - 1, 2, 7, 1 3 - テトラメチル - 3, 1 6 - ジオキソ - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデク - 5 - イル) - ブチルアミド ;

(2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((2 S, 5 S, 7 R, 1 3 R) - 1, 2, 7, 1 3 - テトラメチル - 3, 1 6 - ジオキソ - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデク - 5 - イル) - ブチルアミド ;

(2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((2 S, 5 S, 7 R, 1 4 R) - 1, 2, 7, 1 4 - テトラメチル - 3, 1 6 - ジオキソ - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデク - 5 - イル) - ブチルアミド ;

(2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((5 S, 8 S, 1 0 R) - 4, 5, 1 0, 1 5 - テトラメチル - 3, 6 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4, 7 - ジアザ - シクロヘキサデク - 8 - イル) - ブチルアミド ;

(2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((5 S, 8 S, 1 0 R) - 1 6 - エチル - 4, 5, 1 0 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4, 7 - ジアザ - シクロヘキサデク - 8 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド ;

(2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((5 S, 8 S, 1 0 R) - 4, 5, 1 0 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソ - 1 7 - プロピル - 1 - オキサ - 4, 7 - ジアザ - シクロヘプタデク - 8 - イル) - ブチルアミド ;

(2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((5 S, 8 S, 1 0 R) - 4, 5, 1 0 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソ - 1, 4, 7 - トリアザ - シクロヘキサデク - 8 - イル) - ブチルアミド ;

(2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((2 S, 5 S, 7 R, 1 2 R) - 2, 7, 1 2 - トリメチル - 3, 1 5 - ジオキソ - 1, 4 - ジアザ - シクロペンタデク - 5 - イル) - ブチルアミド ;

(2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((2 S, 5 S, 7 R, 1 2 S) - 2, 7, 1 2 - トリメチル - 3, 1 5 - ジオキソ - 1, 4 - ジアザ - シクロペンタデク - 5 - イル) - ブチルアミド ;

(2 R, 4 S) - 4 - ((2 S, 5 S, 7 R, 1 5 S) - 1 5 - アセチルアミノ - 2, 7 - ジメチル - 3, 1 6 - ジオキソ - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデク - 5 - イル) - N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド ;

N - [(3 S, 6 S, 1 4 R, 1 6 S) - 1 6 - ((1 S, 3 R) - 3 - ブチルカルバモイル - 1 - ヒドロキシ - ブチル) - 3, 1 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデク - 6 - イル] - イソニコチンアミド ;

(2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((3 S, 6 S, 8 R) - 3, 8 - ジメチル - 1, 1, 4 - トリオキソ - 1 ラムダ * 6 * - チア - 5 - アザ - シクロヘキサデク - 6 - イル) - 4 - ヒドロ

10

20

30

40

50

キシ - 2 - メチル - ブチルアミド ;
N - ブチル - 4 - ((8 R) - 3, 8 - ジメチル - 1, 1, 4 - トリオキソ - 1 ラムダ * 6 * -
チア - 5 - アザ - シクロ - ペンタデク - 6 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチ
ルアミド ;
(2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((3 S, 6 S, 8 R) - 3, 8 - ジメチル - 1, 1, 4 - トリ
オキソ - 1 ラムダ * 6 * - チア - 5 - アザ - シクロテトラデク - 6 - イル) - 4 - ヒドロ
キシ - 2 - メチル - ブチルアミド ;
(2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((3 S, 6 S, 8 R) - 3, 8 - ジメチル - 1, 1, 4 - トリ
オキソ - 1 ラムダ * 6 * - チア - 5 - アザ - シクロヘプタデク - 6 - イル) - 4 - ヒドロ
キシ - 2 - メチル - ブチルアミド ;
N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((7 R) - 7 - メチル - 1, 1, 3 - トリ
オキソ - 1 ラムダ * 6 * - チア - 4 - アザ - シクロヘキサデク - 5 - イル) - ブチルアミ
ド ;
N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((8 R) - 8 - メチル - 1, 1, 4 - トリ
オキソ - 1 ラムダ * 6 * - チア - 5 - アザ - シクロヘキサデク - 6 - イル) - ブチルアミ
ド ;
N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((9 R) - 9 - メチル - 1, 1, 5 - トリ
オキソ - 1 ラムダ * 6 * - チア - 6 - アザ - シクロヘキサデク - 7 - イル) - ブチルアミ
ド ;
N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 4 - ((9 R) - 16 - メトキシ - 9 - メチル - 13 - オキ
ソ - 2, 12, 17 - トリアザ - ビシクロ[12.3.1]オクタデカ - 1(17), 14(18),
15 - トリエン - 11 - イル) - 2 - メチル - ブチルアミド ;
N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 4 - ((9 R) - 16 - メトキシ - 9 - メチル - 13 - オキ
ソ - 2, 12 - ジアザ - ビシクロ[12.3.1]オクタデカ - 1(17), 14(18), 15 -
トリエン - 11 - イル) - 2 - メチル - ブチルアミド ;
N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((11 R) - 11 - メチル - 15 - オキ
ソ - 2 - オキサ - 14 - アザ - ビシクロ[14.3.1]イコサ - 1(19), 16(20), 17
- トリエン - 13 - イル) - ブチルアミド ;
N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((9 R) - 9 - メチル - 13 - オキソ -
2 - オキサ - 12 - アザ - ビシクロ[12.3.1]オクタデカ - 1(17), 14(18), 15
- トリエン - 11 - イル) - ブチルアミド ;
N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((10 R) - 10 - メチル - 14 - オキ
ソ - 2 - オキサ - 13 - アザ - ビシクロ[13.3.1]ノナデカ - 1(18), 15(19), 1
6 - トリエン - 12 - イル) - ブチルアミド ;
N - ブチル - 4 - ((6 R) - 6, 12 - ジメチル - 2, 13 - ジオキソ - 3, 12 - ジアザ -
ビシクロ[12.3.1]オクタデカ - 1(18), 14, 16 - トリエン - 4 - イル) - 4 - ヒ
ドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド ;
N - ブチル - 4 - ((6 R) - 12 - エチル - 6 - メチル - 2, 13 - ジオキソ - 3, 12 -
ジアザ - ビシクロ[12.3.1]オクタデカ - 1(18), 14, 16 - トリエン - 4 - イル)
- 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド ;
N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((6 R) - 6 - メチル - 2, 13 - ジオキ
ソ - 12 - プロピル - 3, 12 - ジアザ - ビシクロ[12.3.1]オクタデカ - 1(18), 1
4, 16 - トリエン - 4 - イル) - ブチルアミド ;
N - ブチル - 4 - ((6 R) - 12 - シクロプロピル - 6 - メチル - 2, 13 - ジオキソ - 3
, 12 - ジアザ - ビシクロ[12.3.1]オクタデカ - 1(18), 14, 16 - トリエン - 4
- イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド ;
N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 4 - ((6 R) - 16 - メトキシ - 6, 12 - ジメチル - 2,
13 - ジオキソ - 3, 12 - ジアザ - ビシクロ[12.3.1]オクタデカ - 1(18), 14,
16 - トリエン - 4 - イル) - 2 - メチル - ブチルアミド ;
N - ブチル - 4 - ((6 R) - 12 - エチル - 16 - メトキシ - 6 - メチル - 2, 13 - ジオ

10

20

30

40

50

キソ - 3, 1 2 - ジアザ - ビシクロ[1 2.3.1]オクタデカ - 1(1 8), 1 4, 1 6 - トリ
 エン - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド;
 N - ブチル - 4 - ((6 R) - 1 2 - プロピル - 1 6 - メトキシ - 6 - メチル - 2, 1 3 - ジ
 オキソ - 3, 1 2 - ジアザ - ビシクロ[1 2.3.1]オクタデカ - 1(1 8), 1 4, 1 6 - ト
 リエン - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド;
 N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((6 R) - 6 - メチル - 2, 1 4 - ジオキ
 ソ - 3, 1 3 - ジアザ - ビシクロ[1 3.3.1]ノナデカ - 1(1 8), 1 5(1 9), 1 6 - ト
 リエン - 4 - イル) - ブチルアミド;
 N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((9 R) - 9 - メチル - 2, 2, 1 3 - ト
 リオキソ - 2 ラムダ * 6 * - チア - 1 2 - アザ - ビシクロ[1 2.3.1]オクタデカ - 1(
 1 7), 1 4(1 8), 1 5 - トリエン - 1 1 - イル) - ブチルアミド;
 N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((6 R) - 6 - メチル - 2, 1 3 - ジオキ
 ソ - 3, 1 2 - ジアザ - ビシクロ[1 2.3.1]オクタデカ - 1(1 8), 1 4, 1 6 - トリエ
 ン - 4 - イル) - ブチルアミド;
 N - ブチル - 4 - ((9 R) - 3 - エチル - 9 - メチル - 2, 1 3 - ジオキソ - 4 - オキサ -
 3, 1 2 - ジアザ - ビシクロ[1 2.3.1]オクタデカ - 1(1 7), 1 4(1 8), 1 5 - トリ
 エン - 1 1 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド;
 N - ブチル - 4 - ((6 R) - 1 1 - エチル - 1 5 - メトキシ - 6 - メチル - 2, 1 2 - ジオ
 キソ - 3, 1 1 - ジアザ - ビシクロ[1 1.3.1]ヘプタデカ - 1(1 7), 8, 1 3, 1 5 - テ
 トラエン - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド;
 (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((1 0 R, 1 2 S) - 1 7 - エトキシ - 1 0 - メチル - 1
 4 - オキソ - 2, 1 3, 1 8 - トリアザ - ビシクロ[1 3.3.1]ノナデカ - 1(1 8), 1 5(
 1 9), 1 6 - トリエン - 1 2 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド;
 (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((9 R, 1 1 S) - 9, 1 6 - ジメチル - 1 3 - オキソ - 2
 , 1 2, 1 7 - トリアザ - ビシクロ - [1 2.3.1]オクタデカ - 1(1 7), 1 4(1 8), 1 5
 - トリエン - 1 1 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド;
 (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((9 R, 1 1 S) - 3 - エチル - 1 6 - メトキシ - 9 - メ
 チル - 1 3 - オキソ - 2, 1 2, 1 7 - トリアザ - ビシクロ[1 2.3.1]オクタデカ - 1(
 1 7), 1 4(1 8), 1 5 - トリエン - 1 1 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチル
 アミド;
 (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((4 S, 6 R) - 1 6 - エトキシ - 1 2 - エチル - 6 - メ
 チル - 2, 1 3 - ジオキソ - 3, 1 2 - ジアザ - ビシクロ[1 2.3.1]オクタデカ - 1(1
 8), 1 4, 1 6 - トリエン - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド;
 (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((4 S, 6 R) - 1 2 - エチル - 1 6 - イソプロポキシ -
 6 - メチル - 2, 1 3 - ジオキソ - 3, 1 2 - ジアザ - ビシクロ[1 2.3.1]オクタデカ -
 1(1 8), 1 4, 1 6 - トリエン - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミ
 ド;
 (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((4 S, 6 R) - 1 2 - エチル - 6, 1 6 - ジメチル - 2,
 1 3 - ジオキソ - 3, 1 2 - ジアザ - ビシクロ[1 2.3.1]オクタデカ - 1(1 8), 1 4,
 1 6 - トリエン - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド;
 (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((4 S, 6 R) - 1 2 - エチル - 1 6 - メタンスルホニル
 - 6 - メチル - 2, 1 3 - ジオキソ - 3, 1 2 - ジアザ - ビシクロ[1 2.3.1]オクタデカ
 - 1(1 8), 1 4, 1 6 - トリエン - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルア
 ミド;
 (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((4 S, 6 R) - 1 2 - エチル - 6 - メチル - 1 6 - オキ
 サゾル - 2 - イル - 2, 1 3 - ジオキソ - 3, 1 2 - ジアザ - ビシクロ[1 2.3.1]オクタ
 デカ - 1(1 8), 1 4, 1 6 - トリエン - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチ
 ルアミド;
 (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((4 S, 6 R) - 1 3 - エチル - 6 - メチル - 2, 1 4 - ジ
 オキソ - 3, 1 3 - ジアザ - ビシクロ[1 3.3.1]ノナデカ - 1(1 8), 1 5(1 9), 1 6

10

20

30

40

50

- トリエン - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド ;
 (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((4 S, 6 R) - 6 - メチ
 ル - 2, 1 4 - ジオキソ - 1 3 - プロピル - 3, 1 3 - ジアザ - ビシクロ[1 3. 3. 1]ノナ
 デカ - 1 (1 8), 1 5 (1 9), 1 6 - トリエン - 4 - イル) - ブチルアミド ;
 (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((1 0 R, 1 2 S) - 2, 1 0 - ジメチル - 1, 1, 1 4 - ト
 リオキソ - 1 ラムダ* 6 * - チア - 2, 1 3 - ジアザ - シクロヘキサデク - 1 2 - イル) -
 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド ;
 (2 R, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - N - (3 - メチル - ブチル) - 4 - ((7 S, 9
 R) - 9 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 1, 6 - ジアザ - シクロペンタデク - 7 - イル) - ブ
 チルアミド ;
 (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((5 S, 8 S, 1 0 R) - 5, 1 0 - ジメチル - 3, 3, 6 -
 トリオキソ - 3 ラムダ* 6 * - チア - 7 - アザ - ビシクロ[1 1. 3. 1]ヘプタデカ - 1 (
 1 7), 1 3, 1 5 - トリエン - 8 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド ;
 (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((5 S, 8 S, 1 0 R) - 5
 , 1 0, 1 5 - トリメチル - 3, 3, 6 - トリオキソ - 3 ラムダ* 6 * - チア - 7 - アザ - ビ
 シクロ[1 1. 3. 1]ヘプタデカ - 1 (1 7), 1 3, 1 5 - トリエン - 8 - イル) - ブチルア
 ミド ;
 (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((9 S, 1 2 S, 1 4 R) - 9, 1 4 - ジメチル - 7, 1 0 -
 ジオキソ - 6, 7, 8, 9, 1 0, 1 1, 1 2, 1 3, 1 4, 1 5, 1 6, 1 7 - ドデカヒドロ - 5
 - オキサ - 8, 1 1 - ジアザ - ベンゾシクロペンタデセン - 1 2 - イル) - 4 - ヒドロキシ
 - 2 - メチル - ブチルアミド ; および
 (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((5 S, 8 S, 1 0 R) - 5, 1 0 - ジメチル - 3, 3, 6 -
 トリオキソ - 3 ラムダ* 6 * - チア - 7 - アザ - ビシクロ[1 2. 3. 1]オクタデカ - 1 (
 1 8), 1 4, 1 6 - トリエン - 8 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド。

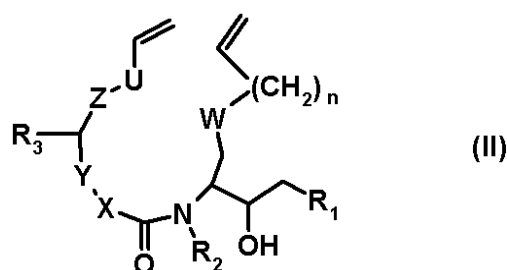
【請求項 2】

医薬として使用される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式

【化 2】



〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 U 、 W 、 X 、 Y 、 Z および n は、請求項 1 の式 I に関して定義の通りである。〕

の化合物を、触媒の存在下、メタセシスにより環化し、所望により、その後得られた炭素 - 炭素二重結合の還元、酸化または官能化を行うことを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物の製造法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、新規大環状化合物、その製造法、医薬としてのそれらの使用およびそれらを含む、医薬組成物に関する。

【0002】

より特に本発明は、遊離塩形または酸付加塩形の、式

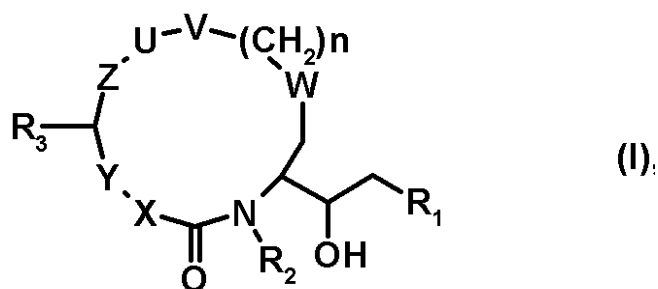
10

20

30

40

【化 1】



〔式中、

R_1 は $CH(R_e)C(=O)N(R_a)R_b$ または $(CH_2)_kN(R_c)R_d$ であり、ここで、 k は 0、1 または 2 であり；

R_a および R_b は、独立して水素または所望により置換されていてよい (C_{1-8}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル (C_{1-4}) アルキル、アリーール、アリーール (C_{1-4}) アルキル、ヘテロアリーールまたはヘテロアリーール (C_{1-4}) アルキル基であり、

R_c および R_d は、独立して水素または所望により置換されていてよい (C_{1-8}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル (C_{1-4}) アルキル、アリーール、アリーール (C_{1-4}) アルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール (C_{1-4}) アルキル、クロマン - 4 - イル、イソクロマン - 4 - イル、チオクロマン - 4 - イル、イソチオクロマン - 4 - イル、1,1 - ジオキソ - 1 ラムダ^{*}6^{*} - チオクロマン - 4 - イル、2,2 - ジオキソ - 2 ラムダ^{*}6^{*} - イソチオクロマン - 4 - イル、1,2,3,4 - テトラヒドロ - キノリン - 4 - イル、1,2,3,4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 4 - イル、1,2,3,4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 1 - イル、1,1 - ジオキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 1 ラムダ^{*}6^{*} - ベンゾ[e][1,2]チアジン - 4 - イル、2,2 - ジオキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 2 ラムダ^{*}6^{*} - ベンゾ[c][1,2]チアジン - 4 - イル、1,1 - ジオキソ - 3,4 - ジヒドロ - 1 H - 1 ラムダ^{*}6^{*} - ベンゾ[c][1,2]オキサチイン - 4 - イル、2,2 - ジオキソ - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - 2 ラムダ^{*}6^{*} - ベンゾ[e][1,2]オキサチイン - 4 - イル、2,3,4,5 - テトラヒドロ - ベンゾ[b]オキセピン - 5 - イルまたは 1,3,4,5 - テトラヒドロ - ベンゾ[c]オキセピン - 5 - イル基であるか、または

R_a および R_b 、または R_c および R_d は、それらが結合している窒素と一体となって、所望により置換されていてよいピロリジニル、1 - ピペリジニル、4 - モルホリニルまたはピペラジニル基を形成し；そして

R_e は所望により置換されていてよい (C_{1-8}) アルキル、 (C_{1-4}) アルコキシ (C_{1-4}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキルまたは (C_{3-7}) シクロアルキル (C_{1-4}) アルキルであり；

R_2 は水素または (C_{1-4}) アルキルであり；

R_3 は水素、 (C_{1-6}) アルキルまたは所望により置換されていてよい (C_{1-6}) アルキル $OC(=O)NH$ 、 (C_{3-7}) シクロアルキル $OC(=O)NH$ 、 (C_{3-7}) シクロアルキル (C_{1-4}) アルキル $OC(=O)NH$ 、アリーール (C_{1-4}) アルキル $OC(=O)NH$ 、ヘテロアリーール (C_{1-4}) アルキル $OC(=O)NH$ 、 (C_{1-4}) アルキル $C(=O)NH$ 、 (C_{3-7}) シクロアルキル $C(=O)NH$ 、アリーール $C(=O)NH$ 、アリーール (C_{1-4}) アルキル $C(=O)NH$ 、ヘテロアリーール $C(=O)NH$ またはヘテロアリーール (C_{1-4}) アルキル $C(=O)NH$ 基であり；

U は結合、 CF_2 、 CF_2CF_2 、 CHF 、 $CHFCHF$ 、シクロプロプ - 1,2 - イレン、 (C_{1-3}) アルキレンオキシ、 (C_{1-8}) アルキレン、 NR_g または芳香族性またはヘテロ芳香環であり、その環は、所望によりハロゲン、 (C_{1-4}) アルコキシ、ヒドロキシまたは (C_{1-4}) アルキルで置換されていてよく、ここで、 Z および V は、互いにオルト - またはメタ - 位にあり、ここで、

10

20

30

40

50

R_g は水素、 (C_{1-8}) アルキルまたは (C_{3-7}) シクロアルキルであり；
 V は $CH=CH$ 、シクロプロブ - 1, 2 - イレン、 $CH_2CH(OH)$ 、 $CH(OH)CH_2$
 または $CR_hR_hCR_hR_h$ であり、ここで、
 各 R_h は、独立して水素、フッ素または (C_{1-4}) アルキルであり；
 W は (C_{1-6}) アルキレン、 O 、 S 、 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)$ 、
 $N(R_f)C(=O)$ 、 $C(=O)NR_f$ または NR_f であり、ここで、
 R_f は水素または (C_{1-4}) アルキルであり；
 X は所望により置換されていてよい (C_{1-4}) アルカニルイリデン、 (C_{1-4}) アルキレン、
 (C_{3-7}) シクロアルキレン、ピペリジン - ジイル、ピロリジン - ジイル、ベンゾチ
 アゾル - 4, 6 - ジイル、ベンゾオキサゾル - 4, 6 - ジイル、1H - ベンゾトリアゾル - 4, 6 - ジイル、
 イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6, 8 - ジイル、ベンゾ[1, 2, 5]オキサジアゾル - 4, 6 - ジイル、
 ベンゾ[1, 2, 5]チアジアゾル - 4, 6 - ジイル、1H - インドール - 5, 7 - ジイル、1H - インドール - 4, 6 - ジイル、
 1H - ベンゾイミダゾル - 4, 6 - ジイルまたは1H - インダゾル - 1, 6 - ジイル基または所望により置換されて
 いてよい芳香族性またはヘテロ芳香環であり、ここで、 Y および $C(=O)NR_2$ は、互いにメタ位にあり；
 Y は結合、 O 、 $S(=O)_2$ 、 $S(=O)_2NR_g$ 、 $N(R_g)S(=O)_2$ 、 NR_g 、 $C(R_g)OH$ 、 $C(=O)NR_g$ 、
 $N(R_g)C(=O)$ 、 $C(=O)N(R_g)O$ または $ON(R_g)C(=O)$ であり、ここで、
 R_g は水素、 (C_{1-8}) アルキルまたは (C_{3-7}) シクロアルキルであり；
 Z は O 、 CH_2 、 CF_2 、 CHF 、シクロプロブ - 1, 2 - イレンまたは結合であり；そ
 して
 n は 0 から 5 であり、
 大環状環に含まれる環原子の数は 14 個、15 個、16 個または 17 個である。]

10

20

【0003】

式 I の化合物およびその塩に存在する不斉炭素原子を考慮して、本化合物は、光学活性形または光学異性体の混合物の形、例えばラセミ混合物の形で存在し得る。全ての光学異性体およびラセミ混合物を含むそれらの混合物は、本発明の一部である。

【0004】

ハロゲンはフッ素、臭素、塩素またはヨウ素を意味する。

30

【0005】

アルキル、アルコキシまたはシクロアルキル基または部分、または、 R_a および R_b 、
 または R_c および R_d が、それらが結合している窒素と一体となって、置換されているピ
 ロリジニル、1 - ピペリジニル、4 - モルホリニルまたはピペラジニル基を形成するとき
 、直前に記載の置換された基における所望の置換基は、ヒドロキシ、ヒドロキシ (C_{1-4}) アル
 キル、 (C_{1-4}) アルコキシ、 (C_{1-4}) アルコキシ (C_{1-4}) アルキル、 (C_{1-4}) アル
 コキシ (C_{1-4}) アルコキシ、 (C_{1-4}) アルキルスルファニル、 (C_{1-4}) アル
 コキシカルボニル、 (C_{1-4}) アルキルカルボニルオキシ、 (C_{1-4}) アルキルカル
 ボニル、 (C_{1-4}) アルキルスルホニル、シアノ、オキソおよび (C_{3-7}) シクロアルキ
 ルから独立して選択される 1 個から 3 個の基であり得る。

40

【0006】

クロマン - 4 - イル、イソクロマン - 4 - イル、チオクロマン - 4 - イル、イソチオク
 ロマン - 4 - イル、1, 1 - ジオキソ - 1 ラムダ^{*} 6^{*} - チオクロマン - 4 - イル、2, 2
 - ジオキソ - 2 ラムダ^{*} 6^{*} - イソチオクロマン - 4 - イル、1, 2, 3, 4 - テトラヒド
 ロ - キノリン - 4 - イル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 4 - イル、1, 2
 , 3, 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 1 - イル、1, 1 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラ
 ヒドロ - 1 ラムダ^{*} 6^{*} - ベンゾ[e][1, 2]チアジン - 4 - イル、2, 2 - ジオキソ - 1
 , 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2 ラムダ^{*} 6^{*} - ベンゾ[c][1, 2]チアジン - 4 - イル、1
 , 1 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - 1 ラムダ^{*} 6^{*} - ベンゾ[c][1, 2]オキサチ

50

イン - 4 - イル、2, 2 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 2 ラムダ^{*} 6^{*} - ベンゾ[e][1, 2]オキサチン - 4 - イル、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ベンゾ[b]オキセピン - 5 - イルまたは1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ベンゾ[c]オキセピン - 5 - イル、ベンゾチアゾル - 4, 6 - ジイル、ベンゾオキサゾル - 4, 6 - ジイル、1 H - ベンゾトリアゾル - 4, 6 - ジイル、イミダゾ - [1, 2 - a]ピリジン - 6, 8 - ジイル、ベンゾ[1, 2, 5]オキサジアゾル - 4, 6 - ジイル、ベンゾ[1, 2, 5]チアジアゾル - 4, 6 - ジイル、1 H - インドール - 5, 7 - ジイル、1 H - インドール - 4, 6 - ジイル、1 H - ベンゾイミダゾル - 4, 6 - ジイル、1 H - インダゾル - 1, 6 - ジイル、アリールまたはヘテロアリール環または部分における所望の置換基は、ヒドロキシ、(C₁ - 8)アルキル、(C₁ - 6)アルコキシ、S(=O)₂(C₁ - 4)アルキル、(C₃ - 7)シクロアルキル、(C₃ - 7)シクロアルキル(C₁ - 4)アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ハロゲン、アリール、ヘテロアリールおよび所望により置換されていてよいカルバモイルから独立して選択される、1個から4個、とりわけ1個から3個の置換基である。

10

【0007】

R_c および/または R_d が置換アリールまたはヘテロアリールであるとき、所望の置換基は、さらに、ベンジルオキシ、フェノキシ、S(=O)₂NH₂、N(H)S(=O)₂(C₁ - 3)アルキル、カルボキシ、(C₁ - 4)アルコキシカルボニル、(C₁ - 4)アルキルカルバモイル、(C₁ - 4)アルキルスルホニル、(C₁ - 4)アルキルカルボニルオキシ、(C₁ - 4)アルキルカルボニル、ヒドロキシ(C₁ - 4)アルキルおよび所望により置換されていてよいアミノから成る群から選択される1個から3個の基であり得る。

20

【0008】

アルカニルイリデン、アルキレン、アルキレンオキシ、シクロアルキレン、ピペリジン - ジイルまたはピロリジン - ジイル基または部分上の所望の置換基は、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C₁ - 4)アルキル、(C₁ - 4)アルコキシ、(C₁ - 4)アルコキシ(C₁ - 4)アルキル、(C₁ - 4)アルコキシ(C₁ - 4)アルコキシ、(C₁ - 4)アルキルスルファニル、(C₁ - 4)アルコキシカルボニル、(C₁ - 4)アルキルカルボニルオキシ、(C₁ - 4)アルキルカルボニル、(C₁ - 4)アルキルスルホニル、シアノ、オキソ、カルボキシ、カルバモイルおよび(C₃ - 7)シクロアルキルから独立して選択される1個から3個の基であり得る。

【0009】

30

アミノ基の所望の置換基は、(C₁ - 4)アルキル、(C₁ - 4)アルコキシ(C₁ - 4)アルキル、(C₁ - 4)アルコキシカルボニル、アリール(C₁ - 4)アルコキシカルボニルおよびヘテロアリール(C₁ - 4)アルコキシカルボニルから独立して選択される1個または2個の基であり得る。

【0010】

カルバモイルの所望の置換基は、(C₁ - 4)アルキルおよび(C₁ - 4)アルコキシ(C₁ - 4)アルキルから選択される1個または2個の基であり得る。

【0011】

アリールは、ナフチルまたは好ましくはフェニルである。

【0012】

40

ヘテロアリールは、1、2または3個の環原子がO、NおよびSから独立して選択されるヘテロ原子である、芳香族性5 - または6 - 員環、例えばチアゾリル、オキサゾリルまたは好ましくはピリジルである。

【0013】

1個を超える炭素原子を有するすべての非環式炭素含有基または部分は、直鎖または分枝鎖である。

【0014】

特記されない限り、炭素含有基、部分または分子は、1個から8個、好ましくは1個から6個、より好ましくは1個から4個、最も好ましくは1個または2個の、炭素原子を含む。

50

【 0 0 1 5 】

好ましい態様において、本発明は、

- (1) R_1 が $CH(R_e)C(=O)N(R_a)R_b$ であり、そして R_a 、 R_b および R_e が前記で定義の意味の 1 個を有する；
- (2) R_1 が $CH(R_e)C(=O)N(R_a)R_b$ であり、 R_b および R_e が前記で定義の意味の 1 個を有し、そして R_a が水素である；
- (3) R_1 が $CH(R_e)C(=O)N(R_a)R_b$ であり、 R_a および R_e が前記で定義の意味の 1 個を有し、そして R_b が (C_{1-8}) アルキル、好ましくは (C_{1-5}) アルキル、より好ましくは n -ブチルである；
- (4) R_1 が $CH(R_e)C(=O)N(R_a)R_b$ であり、 R_a および R_b が前記で定義の意味の 1 個を有し、そして R_e が (C_{1-8}) アルキル、好ましくは (C_{1-4}) アルキル、より好ましくはメチルである；
- (5) R_1 が $(CH_2)_k N(R_c)R_d$ であり、そして R_c 、 R_d および k が前記で定義の意味の 1 個を有する；
- (6) R_1 が $(CH_2)_k N(R_c)R_d$ であり、 R_c および R_d が前記で定義の意味の 1 個を有し、そして k が 0 である；
- (7) R_1 が $(CH_2)_k N(R_c)R_d$ であり、 k および R_d が前記で定義の意味の 1 個を有し、そして R_c が水素である；

【 0 0 1 6 】

- (8) R_1 が $(CH_2)_k N(R_c)R_d$ 、 k および R_c が、前記で定義の意味の 1 個を有し、そして R_d が所望により置換されていてよいアリール (C_{1-4}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-4}) アルキルまたはクロマン-4-イル基、好ましくは所望により置換されていてよいフェニル (C_{1-4}) アルキル、ピリジル (C_{1-4}) アルキルまたはクロマン-4-イル基、より好ましくは所望により置換されていてよいフェニル (C_{1-2}) アルキル、ピリジル (C_{1-2}) アルキルまたはクロマン-4-イル基、
- より好ましくは所望により (C_{1-8}) アルキル、 (C_{1-4}) アルコキシ、 (C_{3-7}) シクロアルキルおよびハロゲンから成る群から独立して選択される 1 個から 4 個の置換基で置換されていてよい、フェニル (C_{1-2}) アルキル、ピリジル (C_{1-2}) アルキルまたはクロマン-4-イル基、
- 好ましくは (C_{1-8}) アルキル、 (C_{1-4}) アルコキシおよび (C_{3-7}) シクロアルキルから成る群から独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されているフェニル (C_{1-2}) アルキル、好ましくは 3- (C_{1-8}) アルキルベンジル、より好ましくは 3-イソプロピルベンジル、好ましくは 3- (C_{1-4}) アルコキシベンジル、より好ましくは 3-メトキシベンジル、好ましくは 3- (C_{3-7}) シクロアルキルベンジル、より好ましくは 3-シクロプロピルベンジル、好ましくは 2-(3,4-ジ (C_{1-4}) アルコキシフェニル)エチル、より好ましくは 2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル、好ましくは所望によりハロゲンまたは (C_{3-7}) シクロアルキルでモノ置換されていてよいピリジル (C_{1-2}) アルキル、好ましくは非置換 2-(ピリド-4-イル)エチル、好ましくは 5-ハロゲン-ピリド-3-イルメチル、より好ましくは 5-ブロモピリド-3-イルメチル、
- 好ましくは 5- (C_{3-7}) シクロアルキルピリド-3-イルメチル、より好ましくは 5-シクロプロピルピリド-3-イルメチル、好ましくは 2- (C_{3-7}) シクロアルキルピリド-4-イルメチル、より好ましくは 2-シクロプロピルピリド-4-イルメチル、
- 好ましくは (C_{1-8}) アルキル、より好ましくは (C_{1-4}) アルキルから成るから独立して選択される 1 個から 4 個、より好ましくは 1 個から 3 個の置換基で置換されているクロマン-4-イル、好ましくは 2,2,6-トリ (C_{1-4}) アルキルクロマン-4-イル、より好ましくは 2,2-ジメチル-6-イソプロピル-クロマン-4-イルである；

【 0 0 1 7 】

- (9) R_2 が水素である；
- (10) R_3 が水素、 (C_{1-6}) アルキルまたは所望により置換されていてよい (C_{1-6}) アルキル $OC(=O)NH$ 、 (C_{1-4}) アルキル $C(=O)NH$ またはヘテロアリール $C(=$

10

20

30

40

50

O)NH基、

好ましくは水素、(C₁ - 4)アルキルまたは非置換(C₁ - 6)アルキルOC(=O)NH、
(C₁ - 4)アルキルC(=O)NHまたはピリジルC(=O)NH基、

より好ましくは水素、(C₁ - 2)アルキルまたは非置換(C₁ - 4)アルキルOC(=O)NH、
(C₁ - 2)アルキルC(=O)NHまたはピリジルC(=O)NH基、

好ましくは水素、好ましくはエチル、好ましくはtert-ブトキシカルボニルアミノ、
好ましくはアセチルアミノ、好ましくはピリド-4-イルカルボニルアミノである；

【0018】

(11)Uが結合、(C₁ - 3)アルキレンオキシ、(C₁ - 8)アルキレン、NHまたは芳香環であり、その環は、所望により(C₁ - 4)アルキルで置換されていてよく、ここで、ZおよびVは、互いにオルト-またはメタ-位にあり、

好ましくは結合、(C₁ - 3)アルキレンオキシ、(C₁ - 8)アルキレン、NHまたは1,2-または1,3-フェニレン基であり、その基は所望により(C₁ - 4)アルキルで置換されていてよく、

より好ましくは結合、(C₁ - 3)アルキレンオキシ、(C₁ - 6)アルキレン、NH、非置換1,2-フェニレンまたは所望により(C₁ - 4)アルキルでモノ置換されている1,3-フェニレン、

好ましくは結合、好ましくはCH₂、好ましくはCH₂CH₂、好ましくはCH₂CH₂CH₂、好ましくはCH(CH₃)CH₂、好ましくはCH₂CH(CH₃)、好ましくはCH(CH₃)、好ましくはCH(CH₂CH₃)、好ましくはCH(CH₂CH₂CH₃)CH₂、好ましくはOCH₂CH₂CH₂、好ましくはNH、好ましくは非置換1,2-フェニレン、好ましくは非置換1,3-フェニレン、好ましくは5-メチル-1,3-フェニレンである；

(12)VがCH=CHまたは好ましくはCH₂CH₂である；

(13)Wが(C₁ - 6)アルキレン、好ましくは(C₁ - 4)アルキレン、より好ましくは(C₁ - 2)アルキレン、好ましくはCH(CH₃)である；

【0019】

(14)Xが所望により置換されていてよい(C₁ - 4)アルキレンまたは所望により置換されていてよい芳香族性またはヘテロ芳香環であって、ここで、YおよびC(=O)NR₂は、互いにメタ位にある、

好ましくは非置換(C₁ - 4)アルキレンまたは1,3-フェニレンまたは2,4-ピリジレン基であって、この基は所望により(C₁ - 4)アルキル、(C₁ - 6)アルコキシ、S(=O)₂(C₁ - 4)アルキルまたはヘテロアリアルで置換されていてよい、

より好ましくは非置換(C₁ - 3)アルキレンまたは1,3-フェニレンまたは2,4-ピリジレン基であり、この基は所望により(C₁ - 4)アルキル、(C₁ - 4)アルコキシ、S(=O)₂(C₁ - 4)アルキルまたはオキサゾリルでモノ置換されていてよい、

好ましくはCH₂、好ましくはCH₂CH₂、好ましくはCH₂CH₂CH₂、好ましくはCH₂CH(CH₃)、好ましくはCH(CH₃)、好ましくは非置換1,3-フェニレン、好ましくは5-メチル-1,3-フェニレン、好ましくは5-メトキシ-1,3-フェニレン、好ましくは5-エトキシ-1,3-フェニレン、好ましくは5-イソプロポキシ-1,3-フェニレン、好ましくは5-メチルスルホニル-1,3-フェニレン、好ましくは5-オキサゾル-2-イル-1,3-フェニレン、好ましくは6-メチル-2,4-ピリジレン、好ましくは6-メトキシ-2,4-ピリジレン、好ましくは6-エトキシ-2,4-ピリジレンであり；

【0020】

(15)YがO、S(=O)₂、N(R_g)S(=O)₂、NR_g、C(=O)NR_g、N(R_g)C(=O)またはON(R_g)C(=O)であり、ここで、R_gが水素、(C₁ - 8)アルキルまたは(C₃ - 7)シクロアルキルである、

好ましくはO、S(=O)₂、N(R_g)S(=O)₂、NH、C(=O)NR_g、N(R_g)C(=O)またはON(R_g)C(=O)であり、ここで、R_gが水素、(C₁ - 4)アルキルまた

10

20

30

40

50

はシクロプロピルである、

好ましくはO、好ましくは $S(=O)_2$ 、好ましくは $N(CH_3)S(=O)_2$ 、好ましくはNH、好ましくは $C(=O)NH$ 、好ましくは $C(=O)NCH_3$ 、好ましくは $N(H)C(=O)$ 、好ましくは $N(CH_3)C(=O)$ 、好ましくは $N(CH_2CH_3)C(=O)$ 、好ましくは $N(CH_2CH_2CH_3)C(=O)$ 、好ましくは $N(\text{シクロプロピル})C(=O)$ 、好ましくは O 、好ましくは $N(CH_2CH_3)C(=O)$ である；

(16) ZがO、 CH_2 または結合、好ましくはO、好ましくは CH_2 、好ましくは結合である；

(17) nが0から4、好ましくは0、好ましくは1、好ましくは2、好ましくは3、好ましくは4である；

10

(18) 大環状環に含まれる環原子の数が14である；

(19) 大環状環に含まれる環原子の数が15である；

(20) 大環状環に含まれる環原子の数が16である；

(21) 大環状環に含まれる環原子の数が17である；

遊離塩形または酸付加塩形の、式Iの化合物に関する。

【0021】

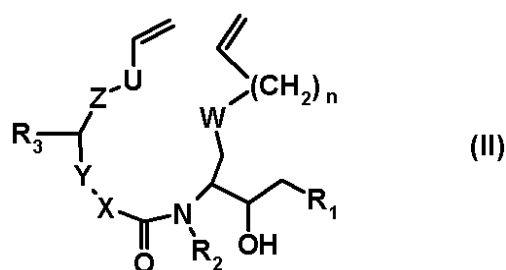
とりわけ好ましい態様において、本発明は、下記実施例に記載の、遊離塩形または酸付加塩形の、式Iの化合物であるものの1個またはそれ以上に関する。

【0022】

さらなる局面において、本発明は、式

20

【化2】



〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、U、W、X、Y、Zおよびnは式Iに関して定義の通りである。〕の化合物を、触媒、例えばルテニウム、タングステンまたはモリブデン錯体の存在下、メタセシスにより環化し、所望により、その後得られた炭素-炭素二重結合の還元、酸化または官能化を行い、このようにして得た式Iの化合物を塩形または酸付加塩形で回収する工程を含む、式Iの化合物およびその塩の製造法に関する。

30

【0023】

該反応は慣用法に従い、例えば、実施例に記載の通りに行うことができる。

【0024】

反応混合物の後処理およびこのようにして得られる化合物の精製は、既知の方法に従い行い得る。

【0025】

40

酸付加塩は遊離塩基から既知の方法で製造でき、逆もそうである。

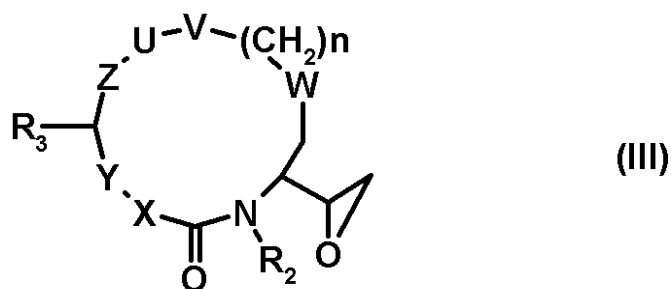
【0026】

式Iの化合物はまた別の慣用法でも製造でき、その方法は、例えば、実施例に記載の通り、本発明の別の局面である。

【0027】

例えば、 R_1 が $(CH_2)_k N(R_c)R_d$ であり、そしてkが0である式Iの化合物は、式

【化 3】

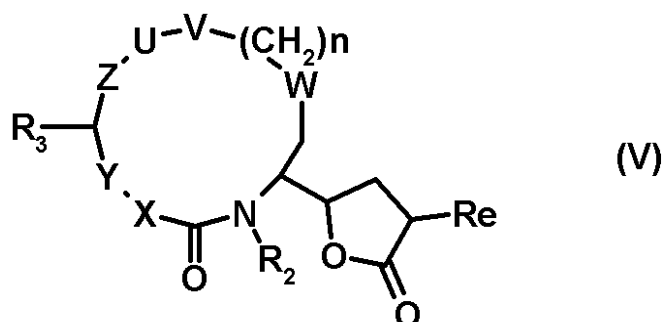


〔式中、 R_2 、 R_3 、 U 、 V 、 W 、 X 、 Y 、 Z および n は式 I に関して定義の通りである。〕の化合物と、式 $\text{HN}(\text{R}_c)\text{R}_d$ (式中、 R_c および R_d は式 I に関して定義の通りである) (IV) のアミンを反応させ、このようにして得た式 I の化合物を、遊離塩形または酸付加塩形で回収することにより、製造する。

【0028】

例えば、 R_1 が $\text{CH}(\text{R}_e)\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_a)\text{R}_b$ である式 I の化合物は、式

【化 4】



〔式中、 R_2 、 R_3 、 R_e 、 U 、 V 、 W 、 X 、 Y 、 Z および n は式 I に関して定義の通りである。〕の化合物と、式 $\text{HN}(\text{R}_a)\text{R}_b$ (式中、 R_a および R_b は式 I に関して定義の通りである) (VI) のアミンを反応させ、このようにして得た式 I の化合物を、遊離塩形または酸付加塩形で回収することにより、製造する。

【0029】

式 II、III、IV、V および VI の出発物質は既知であるか、または既知化合物から種発して慣用法に従い、例えば実施例に記載の通りに、製造できる。

【0030】

式 I の化合物およびその薬学的に許容される酸付加塩は、以後本発明の薬剤と呼ぶが、インビトロおよび動物で試験したとき、価値のある薬理学的特性を示し、故に医薬として有用である。

【0031】

本発明の薬剤は、アスパラギン酸プロテアーゼの阻害剤であり、このような酵素による処理が関与する障害の処置に使用できる。特にそれらはベータ - セクレターゼを阻害し、それ自体ベータ - アミロイドの産生およびその後のオリゴマーおよび小繊維への凝集を阻害する。

【0032】

試験 1：ヒト BACE の阻害

組み換え BACE (細胞外ドメイン、バキュロウイルス中で発現させ、標準法を使用して精製) を 6 nM 濃度で 0.1% CHAPS 含有 100 mM 酢酸緩衝液、pH 4.5 中、様々な濃度の試験化合物と 1 時間、室温でインキュベートする。合成ペプチド基質 $\text{Mc a - S e r - G l u - V a l - A s n - L e u - A s p - A l a - G l u - P h e - L y s}$ (DN P) を 3 μM の最終濃度で添加し、蛍光の増加を、325 nm の励起および 400 nm の放出で、マイクロプレートスペクトロ - フルオリメーターで 20 分間、1 分間隔で記録する。IC₅₀ 値を試験化合物濃度の関数として BACE 活性の阻害のパーセントから計算する。

【0033】

試験2：ヒトBACE-2の阻害

組み換えBACE-2(細胞外ドメイン、バキュロウイルス中で発現させ、標準法を使用して精製)を2.5nM濃度で、0.1%CHAPS含有100mM酢酸緩衝液、pH4.5中、様々な濃度の試験化合物と1時間、室温でインキュベートする。合成ペプチド基質Mca-Ser-Glu-Val-Asn-Leu-Asp-Ala-Glu-Phe-Lys(DNP)を3μMの最終濃度で添加し、蛍光の増加を、325nmの励起および400nmの放出で、マイクロプレートスペクトロフルオリメーターで20分間、1分間隔で記録する。IC₅₀値を試験化合物濃度の関数としてBACE-2活性の阻害のパーセントから計算する。

10

【0034】

試験3：ヒトカテプシンDの阻害

組み換えカテプシンD(CatHD)(バキュロウイルス中でプロカテプシンDとして発現させ、標準法を使用して精製し、ギ酸ナトリウム緩衝液pH3.7中でのインキュベーションにより活性化)を、100mMギ酸ナトリウム緩衝液、pH3.1中、様々な濃度の試験化合物と1時間、室温でインキュベートする。合成ペプチド基質Mca-Gly-Lys-Pro-Ile-Leu-Phe-Phe-Arg-Leu-Lys(DNP)-D-Arg-NH₂を2μMの最終濃度で添加し、蛍光の増加を、325nmの励起および400nmの放出で、マイクロプレートスペクトロフルオリメーターで20分間、1分間隔で記録する。IC₅₀値を試験化合物濃度の関数としてカテプシンD活性の阻害のパーセントから計算する。

20

【0035】

試験4：アミロイドペプチド1-40の細胞放出の阻害

チャイニーズハムスター卵巣細胞を、アミロイド前駆体タンパク質の遺伝子でトランスフェクトする。細胞を8000細胞/ウェルの密度で96ウェルマイクロタイタープレートに播種し、24時間、10%FCS含有DMEM細胞培養培地で培養する。試験化合物を、細胞に様々な濃度で添加し、そして細胞を24時間、試験化合物の存在下で培養する。上清を集め、アミロイドペプチド1-40の濃度をサンドイッチELISAを使用して測定する。化合物の効果を、試験化合物濃度の関数としてアミロイドペプチド放出の阻害のパーセントから計算する。

30

【0036】

少なくとも上記試験の1個で、本発明の薬剤は20μMより低い濃度の活性を示す。

【0037】

本発明の薬剤は、故に、神経変性疾患、例えばアルツハイマー病、ダウン症候群、記憶および認知障害、認知症、アミロイドニューロパシー、脳炎、神経および脳の外傷、血管アミロイドーシス、またはアミロイドーシスを伴う脳出血のような、ベータ-アミロイド産生および/または凝集に關与する神経学的障害および血管障害の、例えば処置および/または予防に有用である。

【0038】

本発明の薬剤のいくつかはまたペプシン型アスパラギン酸プロテアーゼおよびベータ-セクレターゼの密接な同族体である、BACE2(ベータ部位APP開裂酵素2)またはカテプシンDを阻害する。BACE2およびCatHDの発現と、腫瘍細胞の高い腫瘍原性および転移能の相関から、このような阻害剤は、腫瘍細胞に附随する転移過程の抑制に有用である。

40

【0039】

上記の適応症について、適当な投与量は、もちろん、例えば、用いる化合物、宿主、投与の形態ならびに処置する状態の性質および重症度に依存して、変化するであろう。しかしながら、一般に、動物における十分な効果が、約0.1から約100mg/kg動物体重、好ましくは約1から約50mg/kg動物体重の一日投与量で得られることが指示される。大型哺乳類、例えばヒトにおいて、指示される一日量は、約10から約2000mg、好まし

50

くは約 10 から約 200 mg の範囲の本発明の薬剤であり、簡便には、例えば、1 日 4 回までの分割量で、または遅延放出形態で投与する。

【0040】

本発明の薬剤は、任意の慣用の経路で、特に経腸的に、好ましくは経口で、例えば錠剤またはカプセルの形で、または非経腸的に、例えば注射可能溶液または懸濁液の形で投与し得る。

【0041】

前記によって、本発明はまた医薬として、例えばベータ - アミロイド産生および / または凝集に關与する神経学的障害または血管障害の処置用医薬として使用するための、本発明の薬剤を提供する。

10

【0042】

本発明は、さらに、本発明の薬剤を、少なくとも 1 個の医薬的担体または希釈剤と共に含む、医薬組成物を提供する。このような組成物は、慣用の方法で製造できる。単位投与形態は、例えば、約 1 から約 1000 mg、好ましくは約 1 から約 500 mg の本発明の薬剤を含む。

【0043】

本発明の薬剤は、単独で、または上記の状態の処置に有効な他の薬剤と組み合わせて投与できる。

【0044】

医薬的組み合わせは、各単位投与量が、医薬的担体または希釈剤と混合された、予定された量の 2 成分を含む単位投与形態であり得る。あるいは、組み合わせは 2 成分を別々に含む包装物の形、例えば、2 活性剤の同時のまたは別々の投与に適し、ここで、これらの薬剤が別々に配置された、パックまたはディスペンサーデバイスであり得る。

20

【0045】

さらに本発明は、何らかのベータ - アミロイド産生および / または凝集に關与する神経学的障害または血管障害の処置用医薬の製造のための、本発明の薬剤の使用を提供する。

【0046】

さらに別の局面において、本発明は、処置を必要とする対象における、何らかのベータ - アミロイド産生および / または凝集に關与する神経学的障害または血管障害の処置法であって、このような対象に治療的有效量の本発明の薬剤を投与することを含む方法を提供する。

30

【0047】

下記実施例は本発明を説明するが、それを限定しない。

【0048】

実施例

略語：

【表 1】

a q.	水性	
BOC	t e r t -ブトキシカルボニル	
CDC l 3	重水素化クロロホルム	
c o n c.	濃	
DBU	ジアザビシクロウンデセン	
DCM	ジクロロメタン	
D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン	
DMPU	N、N' -ジメチルプロピレンウレア	
d 6 -DMSO	重水素化ジメチルスルホキシド	10
EDC. HC l	1 -エチル - 3 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - カルボジイミドヒドロクロライド	
ES	電子噴霧	
E t ₂ O	ジエチルエーテル	
E t O A c	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	
h	時間	
HC l	塩酸	
HMD S	1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサメチル - ジシラザン	20
HOB t	ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
LC	液体クロマトグラフィー	
LHMD S	リチウムヘキサメチルジシラジド	
Me CN	アセトニトリル	
m i n	分	
Mp	融点	
MS	質量分析	
P L - CHO	ポリマー支持ベンズアルデヒド (3 mmol / g)	
P P T S	ピリジニウム - パラートルエンスルホネート	30
R f	保持因子 (薄層クロマトグラフィー)	
r t	室温	
TBME	t e r t -ブチルメチルエーテル	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	

【 0 0 4 9 】

実施例 1 : (3 S, 1 4 R) - 1 6 - [1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - メチル - ベンジルアミノ) - エチル] - 3, 4, 1 4 - トリメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン 40

6 7 mg (0 . 2 mmol) 3 (S), 4, 1 4 (R) - トリメチル - 1 6 (R / S) - オキシラニル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオンの 9 2 mg (0 . 7 6 mmol) 3 - メチル - ベンジルアミン溶液を、6 5 で 2 時間加熱する。混合物を D C M で希釈し、9 6 1 mg P L - C H O (2 . 8 8 mmol) および 1 滴の水酢酸を添加し、混合物を r t で 4 時間振盪する。樹脂を濾取し、濾液を蒸発させる。残渣の分取薄層クロマトグラフィーまたは H P L C による精製により、濃厚な褐色がかった油状物を得る。

R f : (D C M / メタノール / 酢酸 = 9 0 / 9 / 1) : 0 . 3 6

M S (E I) : [M H] ⁺ = 4 6 0 . 0

【 0 0 5 0 】

出発物質を後記の通り製造できる：

a) (3 S, 1 4 R) - 3, 4, 1 4 - トリメチル - 1 6 - オキシラニル - 1, 4 ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン

7 1 8 mg (1.9 1 mmol) (3 S, 1 4 R) - 1 6 - (2 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - エチル) - 3, 4, 1 4 - トリメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオンの 3. 8 ml THF 溶液に、2. 3 ml 1 M NaOH を、0 で滴下しながら添加し、反応混合物を 2 時間、0 で撹拌する。水を添加し、混合物を DCM で抽出し、合わせた有機層を飽和塩化アンモニウムおよび塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、褐色がかった油状物として生成物を得る(ジアステレオマーの混合物)。

R f : (DCM / メタノール = 9 5 / 5) : 0. 5 2

MS (EI) : [MH]⁺ = 3 3 9. 3、[MNa]⁺ = 3 6 1. 3

【0 0 5 1】

b) (3 S, 1 4 R) - 1 6 - (2 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - エチル) - 3, 4, 1 4 - トリメチル - 1, 4 ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン

1. 2 4 g (3. 3 2 mmol) の (E) - (3 S, 1 4 R) - 1 6 - (2 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - エチル) - 3, 4, 1 4 - トリメチル - 1, 4 ジアザ - シクロヘキサデカン - 1 0 - エン - 2, 5 - ジオンの 3 3 ml EtOH 溶液を、rt で 3 3 2 mg 10 % Pd / C の存在下、水素雰囲気下で 1 時間撹拌する。さらに触媒 (3 3 2 mg) を添加し、水素化を 4 時間続ける。触媒を濾取し、濾液を蒸発させる。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM / メタノール 9 5 / 5) で精製し、表題化合物を褐色がかった泡状物として得る(ジアステレオマーの混合物)。

R f : (DCM / メタノール = 9 5 / 5) : 0. 4 0

MS (LC / MS) : [MH]⁺ = 3 7 5. 0 / 3 7 7. 0、[MNa]⁺ = 3 9 6. 9 / 3 9 8. 9

【0 0 5 2】

c) (E) - (3 S, 1 4 R) - 1 6 - (2 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - エチル) - 3, 4, 1 4 - トリメチル - 1, 4 ジアザ - シクロヘキサデカン - 1 0 - エン - 2, 5 - ジオン

1. 3 8 g (3. 4 4 mmol) ヘプト - 6 - エン酸 {(S) - 1 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - メチル - ヘプト - 6 - エニルカルバモイル] - エチル} - メチル - アミドの 1 7 ml DCM 溶液を、1 時間時間以内に、還流している 1 4 6 mg [1, 3 - ビス - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジニリデン]ジクロロ(フェニルメチレン) - (トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム](Grubbs II 触媒)の 3 4 0 ml DCM 溶液に添加する。混合物をさらに 1 時間還流し、溶媒を蒸発させる。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM / メタノール 9 5 / 5) で精製し、所望の生成物を褐色がかった泡状物として得る(ジアステレオマーの混合物)。

R f : (DCM / メタノール = 9 5 / 5) : 0. 3 9

【0 0 5 3】

d) ヘプト - 6 - エン酸 {(S) - 1 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - メチル - ヘプト - 6 - エニルカルバモイル] - エチル} - メチル - アミド

3. 1 5 g (5 mmol) ヘプト - 6 - エン酸 {(S) - 1 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - アセチル) - 3 - メチル - ヘプト - 6 - エニルカルバモイル] - エチル} - メチル - アミドの 1 1 0 ml エタノール溶液を、3 7 8 mg (1 0 mmol) 水素化ホウ素ナトリウムの 3 0 ml エタノール中の懸濁液に、7 8 で添加する。温度を添加中、7 5 より低く保ち、混合物をさらに 1 時間撹拌する。反応を 2 5 ml 1 M HCl で、7 8 でクエンチし、混合物を rt に温める。エタノールの蒸発および 5 0 ml 1 M HCl の添加後、混合物を EtOAc で抽出する。有機層を 1 M HCl で洗浄し、半分飽和させた水性塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させる。シリカゲルクロマトグラフィー (シクロヘキサン / EtOAc 7 0 / 3 0 から 5 0 / 5 0) による精製により、所望の生成物を褐色油状物として得る(ジアステレオマーの混合物)。

R f : (シクロヘキサン / EtOAc = 5 0 / 5 0) : 0. 3 0

10

20

30

40

50

MS(LC/MS): [MH]⁺ = 400.9 / 402.9、[MNa]⁺ = 422.9 / 424.9

【0054】

e)ヘプト-6-エン酸{(S)-1-[(R)-1-(2-クロロ-アセチル)-3-メチル-ヘプト-6-エニルカルバモイル]-エチル}-メチル-アミド

1.9 g (5.0 mmol) (R)-2-[(S)-2-(ヘプト-6-エノイル-メチル-アミノ)-プロピオニルアミノ]-4-メチル-オクト-7-エン酸メチルエステルの37 ml THF溶液を-78 に冷却し、1.45 ml (20 mmol) クロロヨードメタンを添加する。LDAの1.57 M THF溶液(15.9 ml、25 mmol)を、反応混合物の温度を-68 より低く維持しながら滴下し、混合物をさらに30分撹拌する。反応を、注意深く7.46 ml 氷酢酸(130 mmol)を、温度を-65 より低く維持しながら添加することによりクエンチする。15分、-78 で撹拌後、混合物を0 に温め、75 mlの半分飽和させた水性塩化ナトリウム溶液を添加する。混合物をTBMEで抽出し、1 M 重炭酸ナトリウム、1 M 亜硫酸ナトリウムおよび水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させる。生成物(ジアステレオマーの混合物)を、さらなる精製なしに次工程に使用する。

Rf:(シクロヘキサン/EtOAc = 50/50): 0.45

MS(LC/MS): [MNa]⁺ = 420.9 / 422.9

【0055】

f)(R)-2-[(S)-2-(ヘプト-6-エノイル-メチル-アミノ)-プロピオニルアミノ]-4-メチル-オクト-7-エン酸メチルエステル

2.63 g (20.5 mmol) 6-ヘプテン酸および4.12 g (26.1 mmol) HOBtの100 ml DCM溶液に、0 で4.29 g (22.37 mmol) EDC・HCl、10分後に5.04 g (18.64 mmol) (R)-4-メチル-2-((S)-2-メチルアミノ-プロピオニルアミノ)-オクト-7-エン酸メチルエステルを添加する。混合物をrtに温め、撹拌を3日間続ける。反応混合物を0 に冷却し、186 ml 0.5 M HClを添加し、層を分離する。水性相をDCMで抽出し/エタノール8:2で2回抽出し、合わせた有機層を1 M 重炭酸カリウム、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させる。シリカゲルクロマトグラフィー(DCM/メタノール98/2)による精製により、褐色がかった油状物として生成物を得る(ジアステレオマーの混合物)。

Rf:(DCM/メタノール = 95/5): 0.73

MS(EI⁺): [MNa]⁺ = 403.3

¹H-NMR(400 MHz, d6-DMSO): 8.09-8.00(m, 1H), 5.83-5.68(m, 2H), 5.04-4.89(m, 4H), 4.37-4.26(m, 1H), 3.61(s, 1.5H), 3.60(s, 1.5H), 2.85-2.69(m, 3H), 2.34-2.23(m, 2H), 2.09-1.93(m, 4H), 1.75-1.60(m, 1H), 1.55-1.08(m, 7H), 1.18(d, 3H), 0.89-0.79(m, 3H)

【0056】

g)(R)-4-メチル-2-((S)-2-メチルアミノ-プロピオニルアミノ)-オクト-7-エン酸メチルエステル

7.84 g (22.4 mmol) [(S)-1-((R)-1-シアノ-3-メチル-ヘプト-6-エニルカルバモイル)-エチル]-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステルの67 ml メタノール溶液に、138 mlのEt₂O(896 mmol)中のHClの6.5 M溶液を0 で添加する。混合物をrtで1時間撹拌する。混合物を氷浴で冷却し、水を添加する。反応混合物のpHをpH8に89.7 g (896 mmol) 重炭酸カリウムの添加により合わせる。混合物をDCMで3回抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させる。生成物が褐色がかった油状物として得られ(ジアステレオマーの混合物)、さらなる精製なしに次工程に使用する。

Rf:(DCM/メタノール = 95/5): 0.22

MS(EI): [MH]⁺ = 271.0

¹H-NMR(400 MHz, d6-DMSO, 2ジアステレオマー): 8.08(d, 0.5H), 8.02(d, 0.5H), 5.81-5.68(m, 1H), 5.02-4.88(m, 2H), 4.42-4.38(m, 1H), 3.62(s, 1.5H), 3.61(s, 1.5H), 2.

99-2.89(m, 1H), 2.19(s, 1.5H), 2.18(s, 1.5H), 2.11-1.89(m, 3H), 1.75-1.61(m, 1H), 1.58-1.12(m, 4H), 1.10(d, 1.5H), 1.08(d, 1.5H), 0.88(d, 1.5H), 0.84(d, 1.5H)

【 0 0 5 7 】

h) [(S) - 1 - ((R) - 1 - シアノ - 3 - メチル - ヘプト - 6 - エニルカルバモイル) - エチル] - メチル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

5.01 g (24.64 mmol) BOC - N - メチル - (L) - アラニンおよび 4.95 g (31.36 mmol) HOBt の 100 ml DCM 溶液に、0 で 5.15 g (26.88 mmol) EDC・HCl、10 分後に 3.41 g (22.4 mmol) (R) - 2 - アミノ - 4 - メチル - オクト - 7 - エニトリルを添加する。17 時間、rt で攪拌後、混合物を 0 に冷却し、224 ml 0.5 M HCl を添加し、層を分離する。水性相を DCM / エタノール = 80 / 20 で 2 回抽出し、合わせた有機層を 1 M 重炭酸カリウム、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、生成物を黄色がかった油状物として得て(ジアステレオマーの混合物)、それをさらなる精製なしに次工程に使用する。

Rf : (DCM / メタノール = 95 / 5) : 0.66

MS(EI) : [MNa]⁺ = 360.4

¹H-NMR(400 MHz, d6-DMSO, 2ジアステレオマー): 8.58(d, 0.5H), 8.51(d, 0.5H), 5.82-5.71(m, 1H), 5.04-4.91(m, 2H), 4.79-4.71(m, 1H), 4.55-4.45(br m, 0.5H), 4.32-4.15(br m, 0.5H), 2.78(s, 1.5H), 2.75(s, 1.5H), 2.12-1.94(m, 2H), 1.91-1.79(m, 1H), 1.65-1.14(m, 5H), 1.39(s, 9H), 1.25(br d, 3H), 0.89(d, 1.5H), 0.85(m, 1.5H)

【 0 0 5 8 】

i) (R) - 2 - アミノ - 4 - メチル - オクト - 7 - エニトリル

6.22 g (116.3 mmol) 塩化アンモニウムおよび 5.58 g (85.7 mmol) シアン化ナトリウムの 36.8 ml 濃水性水酸化アンモニウムおよび 20 ml メタノール中の溶液を 0 に冷却し、アンモニアを 10 分通して泡立てる。7.34 g (52.6 mmol) (R) - 3 - メチル - ヘプト - 6 - エナールの 50 ml メタノール溶液を 0 で添加する。混合物を rt で 2 日間攪拌する。過剰のアンモニアを蒸発させ、混合物を 0 に冷却し、105 ml 0.5 M HCl の添加により酸性化する。混合物をジエチルエーテルで 2 回抽出し、合わせた有機層を 105 ml 0.5 M HCl で逆洗する。酸性水性層を合わせ、pH を 8 に 6 M 水性水酸化アンモニウムの添加により調整し、DCM で 2 回抽出する。合わせた DCM 層を水で逆洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、褐色がかった油状物として生成物を得(ジアステレオマーの混合物)、それを、さらなる精製なしに次工程に使用する。

Rf : (DCM / メタノール = 98 / 2) : 0.29

MS(EI) : [MH]⁺ = 153.1

¹H-NMR(400 MHz, d6-DMSO): 5.84-5.70(m, 1H), 4.98(d, 1H), 4.90(d, 1H), 5.67(br d, 1H), 2.24(br s, 2H), 2.12-1.90(m, 2H), 1.70-1.53(m, 2H), 1.48-1.32(m, 2H), 1.27-1.12(m, 2H), 0.91-0.83(m, 3H)

【 0 0 5 9 】

j) (R) - 3 - メチル - ヘプト - 6 - エナール

9.06 g (52.6 mmol) (R) - 7,7 - ジメトキシ - 5 - メチル - ヘプト - 1 - エンの 50 ml クロロホルム溶液に、26.3 ml TFA / 水(1 : 1)を 0 で添加し、混合物を 8 で 17 時間攪拌する。反応混合物を再び 0 に冷やし、pH を約 8.5 に 15.5 g (184 mmol) 重炭酸ナトリウムの添加により調整する。水を添加後、混合物を DCM で 2 回抽出する。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させる。生成物を揮発性淡黄色油状物として得、さらなる精製なしに次工程に使用する。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 9.77(t, 1H), 5.88-5.73(m, 1H), 5.09-4.93(m, 2H), 2.44(dd, 1H), 2.30-2.22(m, 1H), 2.19-2.01(m, 3H), 1.52-1.29(m, 2H), 0.99(d, 3H)

【 0 0 6 0 】

k) (R) - 7,7 - ジメトキシ - 5 - メチル - ヘプト - 1 - エン

1.96 g (5.5 mmol) メチルトリフェニルホスホニウムブロマイドの 5 ml THF 中の

10

20

30

40

50

懸濁液に、617mg(5.5mmol)カリウム *tert*-ブトキシドを0 で添加する。混合物を15分、*rt*で攪拌し、次いで0 に冷却し、1.59g(5mmol)(*R*)-6,6-ジメトキシ-4-メチル-ヘキサナールの2.5ml THF溶液を滴下する。2時間、*rt*で攪拌後、反応混合物を15ml 氷水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出する。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させる。残渣を10ml ヘキサンに取り込み、30分攪拌する。沈殿したトリフェニルホスフィンオキシドを濾取し、濾液を直接クロマトグラフィーカラムに注ぐ。シリカゲルクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン/ジエチルエーテル95/5)による精製により、生成物を無色油状物として得る。

Rf : (*n*-ヘキサン/ジエチルエーテル = 70/30) : 0.36

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 5.74-5.60(m, 1H), 4.89(d, 1H), 4.82(d, 1H), 4.35(t, 1H), 3.20(1, 3H), 3.18(s, 3H), 2.05-1.85(m, 2H), 1.58-1.41(m, 2H), 1.36-1.21(m, 2H), 1.19-1.05(m, 1H), 0.79(d, 3H)

【0061】

1)(*R*)-6,6-ジメトキシ-4-メチル-ヘキサナール

17.7g(88.2mmol)(*R*)-8,8-ジメトキシ-2,6-ジメチル-オクト-2-エンおよび3.7g(44.1mmol)重炭酸ナトリウムの混合物の265ml DCM/メタノール(4:1)溶液を-78 に冷却し、オゾンを経過して泡立てる。1時間20分後、淡黄色溶液が淡青色に代わり、34.8g(132mmol)トリフェニルホスフィンを経過して添加する。混合物を*rt*に温め、30分攪拌する。溶媒を蒸発させ、残渣を176ml ヘキサンに取り込み、30分攪拌する。沈殿したトリフェニルホスフィンオキシドを濾過により除去し、溶媒を蒸発させる。生成物は淡黄色油状物として得られ、さらなる精製なしに次工程に使用する。

Rf : (*n*-ヘキサン/ジエチルエーテル = 70/30) : 0.24

【0062】

m)(*R*)-8,8-ジメトキシ-2,6-ジメチル-オクト-2-エン

18.39g(119.2mmol)(*R*)-3,7-ジメチル-オクト-6-エナール(*R*-シトロネラル)、30.1ml(275mmol)トリメチルオルトホルメート、315mg(3.93mmol)硝酸アンモニウムおよび180mg(0.715mmol)PPTSの60ml メタノール溶液を*rt*で17時間攪拌する。混合物を300ml 飽和水性重炭酸ナトリウムに注ぎ、ジエチルエーテルで2回抽出する。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させる。生成物は淡黄色油状物として得られ、さらなる精製なしに次工程に使用する。

Rf : (*n*-ヘキサン/ジエチルエーテル = 90/10) : 0.36

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 5.11(t, 1H), 4.48(t, 1H), 3.30(s, 3H), 3.33(s, 3H), 2.08-1.92(m, 2H), 1.70(s, 3H), 1.69-1.55(m, 2H), 1.60(s, 3H), 1.43-1.31(m, 2H), 1.14-1.27(m, 1H), 0.93(d, 3H)

【0063】

下記化合物は、類似の方法で、3-メチル-ベンジルアミンの代わりに3-メトキシ-ベンジルアミン、2-ピリジン-4-イル-エチルアミン、2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-エチルアミンまたは3-イソプロピル-ベンジルアミンを使用して、得ることができる：

実施例1a : (3*S*, 14*R*)-16-[1-ヒドロキシ-2-(3-メトキシ-ベンジルアミノ)-エチル]-3,4,14-トリメチル-1,4-ジアザ-シクロヘキサデカン-2,5-ジオン

ジアステレオマーの混合物

Rf : (DCM/メタノール95:5) : 0.33

MS(LC/MS) : [MH]⁺ = 476.0

【0064】

実施例1b : (3*S*, 14*R*)-16-[1-ヒドロキシ-2-(2-ピリジン-4-イル-エチルアミノ)-エチル]-3,4,14-トリメチル-1,4-ジアザ-シクロヘキサデカン-2,5-ジオン

ジアステレオマーの混合物

Rf : (DCM / メタノール / NH₃ = 90 : 10 : 1) : 0.25

MS (LC / MS) : [MH]⁺ = 461.0

【0065】

実施例 1 c : (3S, 14R) - 16 - { 2 - [2 - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシ - エチル } - 3, 4, 14 - トリメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン

ジアステレオマーの混合物

Rf : (DCM / メタノール / NH₃ = 90 : 9 : 1) : 0.30

MS (LC / MS) : [MH]⁺ = 520.0

10

【0066】

実施例 1 d : (3S, 14R) - 16 - [1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - メチル - ベンジルアミノ) - エチル] - 3, 14 - ジメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン

表題化合物を実施例 1 に準じて、工程 h において Boc - N - メチル - (L) - アラニンの代わりに Boc - N - (L) - アラニンを使用して製造する。

ジアステレオマーの混合物

LC (Atlantis dC-18、19 × 100 mm、5 μM、10 % MeCN + 10 % H₂O (2 分) 10 - 100 % MeCN + 10 % H₂O (12 分)、100 % MeCN + 10 % H₂O (3 分) 20 ml / 分) : 11.1 分

20

MS (LC / MS) : [MH]⁺ = 446.3

【0067】

実施例 1 e : (3S, 14R) - 16 - [1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - メトキシ - ベンジルアミノ) - エチル] - 3, 14 - ジメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン

ジアステレオマーの混合物

LC (Atlantis dC-18、19 × 100 mm、5 μM、10 % MeCN + 10 % H₂O (2 分) 10 - 100 % MeCN + 10 % H₂O (12 分)、100 % MeCN + 10 % H₂O (3 分) 20 ml / 分) : 3.8 分

MS (LC / MS) : [MH]⁺ = 462.3

30

【0068】

実施例 1 f : (3S, 14R) - 16 - [1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - イソプロピル - ベンジルアミノ) - エチル] - 3, 14 - ジメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン

ジアステレオマーの混合物

LC (Atlantis dC-18、19 × 100 mm、5 μM、10 % MeCN + 10 % H₂O (2 分) 10 - 100 % MeCN + 10 % H₂O (12 分)、100 % MeCN + 10 % H₂O (3 分) 20 ml / 分) : 11.9 分

MS (LC / MS) : [MH]⁺ = 474.4

【0069】

40

実施例 1 g : (3S, 14R) - 16 - [1 - ヒドロキシ - 2 - (2 - ピリジン - 4 - イル - エチルアミノ) - エチル] - 3, 14 - ジメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン

ジアステレオマーの混合物

LC (Atlantis dC-18、19 × 100 mm、5 μM、10 % MeCN + 10 % H₂O (2 分) 10 - 100 % MeCN + 10 % H₂O (12 分)、100 % MeCN + 10 % H₂O (3 分) 20 ml / 分) : 10.7 分

MS (LC / MS) : [MH]⁺ = 447.3

【0070】

実施例 2 : (3S, 14R, 16S) - 16 - [(1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - イソプロ

50

ピル - ベンジルアミノ) - エチル] - 3, 4, 1 4 - トリメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン

表題化合物を、工程 b)においてジアステレオマー混合物(3 S, 1 4 R) - 1 6 - (2 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - エチル) - 3, 4, 1 4 - トリメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオンの代わりに純粋ジアステレオマー(3 S, 1 4 R, 1 6 S) - 1 6 - ((S) - 2 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - エチル) - 3, 4, 1 4 - トリメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオンを使用し、最後の工程において3 - メチル - ベンジルアミンの代わりに3 - イソプロピル - ベンジルアミンを使用し、修飾した後処理法を用いて、実施例 1 に準じて製造できる：

3 4 mg (0.1 mmol) 3 (S), 4, 1 4 (R) - トリメチル - 1 6 (S) - (S) - オキシラニル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオンの 5 7 mg (0.38 mmol) 3 - イソプロピル - ベンジルアミン溶液を 8 0 で 8 時間加熱する。過剰の 3 - イソプロピル - ベンジルアミンをトルエンとの反復共蒸発により除去する。残渣の分取薄層クロマトグラフィーまたは H P L C による精製により、濃厚な無色油状物を得る。

R f : (D C M / メタノール / 1 4 N N H ₃ = 9 0 / 9 / 1) : 0.5

M S (E I) : [M H]⁺ = 4 8 8

¹H-NMR(400 MHz, d6-DMSO, 主要配座異性体): 8.90(br s, 1H), 7.67(d, 1H), 7.42-7.25(m, 4H), 5.58(br s, 1H), 4.92(q, 1H), 4.10(br t, 2H), 3.78-3.69(m, 1H), 3.64-3.52(m, 1H), 2.94-2.84(m, 2H), 2.81(s, 3H), 2.75-2.63(m, 1H), 2.11-2.02(m, 1H), 1.70-1.59(m, 1H), 1.45-1.11(m, 23H), 1.04(d, 3H), 0.74(d, 3H)

【0 0 7 1】

出発物質を後記の通り製造できる：

a) ヘプト - 6 - エン酸 { (S) - 1 - [(1 S, 3 R) - 1 - ((S) - 2 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - メチル - ヘプト - 6 - エニルカルバモイル] - エチル } - メチル - アミド

1 4 1 mg (1.1 mmol) ヘプト - 6 - エン酸、2 2 1 mg (1.1 mmol) H O B t . H ₂ O、2 3 0 mg (1.2 mmol) E D C . H C l および 3 2 7 mg (1.0 mmol) { 1 (S) - [1 (S) - (2 - クロロ - 1 (S) - ヒドロキシ - エチル) - 3 (R) - メチル - ヘプト - 6 - エニルカルバモイル] - エチル } - メチルアミノヒドロクロライドの 1 2 ml D C M 中の氷冷溶液に 0.1 7 2 ml (1.0 mmol) D I P E A を添加する。混合物を r t で 1 7 時間撹拌する。氷で冷却後、1 0 ml の 0.5 M H C l を添加し、層を分離する。有機層を 1 M 重炭酸カリウム、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させる。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで(シクロヘキササン / E t O A c = 6 0 / 4 0) 精製し、生成物を黄色固体として得る。

R f : (シクロヘキササン / E t O A c = 6 0 / 4 0) : 0.2 4

M S (E I -) : 3 9 9 [M H]⁻

¹H-NMR(400 MHz, d6-DMSO, 主要回転異性体): 7.31(d, 1H), 5.85-5.70(m, 2H), 5.28(d, 1H), 5.04-4.78(m, 5H), 3.88-3.73(m, 1H), 3.63-3.46(m, 2H), 3.43-3.34(m, 1H), 2.8 2(s, 3H), 2.31(t, 2H), 2.07-1.93(m, 4H), 1.57-1.12(m, 9H), 1.18(d, 3H), 0.79(d, 3 H)

【0 0 7 2】

b) { 1 (S) - [1 (S) - (2 - クロロ - 1 (S) - ヒドロキシ - エチル) - 3 (R) - メチル - ヘプト - 6 - エニルカルバモイル] - エチル } - メチルアミノヒドロクロライド

8 1 4 mg (2.08 mmol) { 1 (S) - [1 (S) - (2 - クロロ - 1 (S) - ヒドロキシ - エチル) - 3 (R) - メチル - ヘプト - 6 - エニルカルバモイル] - エチル } - メチル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルの 4 ml D C M 溶液を 0 に冷却し、6.3 ml 5 M H C l の E t ₂ O (3 1.3 mmol) 溶液を添加する。混合物を r t で 1.5 時間撹拌する。溶媒を蒸発させて、生成物を薄い褐色がかかった粉末として得、それを、さらなる精製なしに次工程に使用する。

R f : (シクロヘキササン / E t O A c = 6 0 / 4 0) : 0.0

MS(EI⁺): 291 [MH]⁺

¹H-NMR(400 MHz, d6-DMSO): 8.97(br, 1H), 8.78(br, 1H), 8.35(d, 1H), 5.83-5.71(m, 1H), 5.47(d, 1H), 5.03-4.88(m, 2H), 3.98-3.86(m, 1H), 3.79-3.69(m, 1H), 3.62-3.53(m, 2H), 3.51-3.43(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.10-1.95(m, 2H), 1.56-1.17(m, 5H), 1.38(d, 3H), 0.85(d, 3H)

【0073】

c) { 1(S) - [1(S) - (2 - クロロ - 1(S) - ヒドロキシ - エチル) - 3(R) - メチル - ヘプト - 6 - エニルカルバモイル] - エチル } - メチル - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

519 mg (2.55 mmol) Boc - N - メチル - (L) - アラニン、513 mg (3.25 mmol) HOBt・H₂O、534 mg (2.78 mmol) EDC・HCl および 566 mg (2.32 mmol) 1(S) - (2 - クロロ - 1(S) - ヒドロキシ - エチル) - 3(R) - メチル - ヘプト - 6 - エニルヒドロクロライドの 12 ml DCM 中の氷冷溶液に 0.399 ml (2.32 mmol) DIPEA を添加する。混合物を rt で 17 時間攪拌する。氷浴で冷却後、23 ml の 0.5 M HCl を添加し、層を分離する。有機層を 1 M 重炭酸カリウム、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させる。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(シクロヘキサン / EtOAc 70 / 30)で精製し、生成物を黄色油状物として得る。

Rf : (シクロヘキサン / EtOAc = 60 / 40) : 0.39

MS(EI⁻): 389 [MH]⁻

¹H-NMR(400 MHz, d6-DMSO): 7.43(br, 1H), 5.82-5.71(m, 1H), 5.30(d, 1H), 5.01-4.87(m, 2H), 4.44(br, 1H), 3.83-3.74(m, 1H), 3.51-3.46(m, 2H), 3.41-3.35(m, 1H), 2.72(s, 3H), 2.09-1.93(m, 1H), 1.50-1.13(m, 9H), 1.39(s, 9H), 0.79(d, 3H)

【0074】

d) 1(S) - (2 - クロロ - 1(S) - ヒドロキシ - エチル) - 3(R) - メチル - ヘプト - 6 - エニルアミノヒドロクロライド

709 mg (2.32 mmol) [1(S) - (2 - クロロ - 1(S) - ヒドロキシ - エチル) - 3(R) - メチル - ヘプト - 6 - エニル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステルの 5 ml DCM 溶液を 0 に冷却し、7.0 ml 5 M HCl の Et₂O (35 mmol) 溶液を添加する。混合物を rt で 1.5 時間攪拌する。溶媒を蒸発させて、生成物を薄い褐色がかった粉末として得、それを、さらなる精製なしに次工程に使用する。

Rf : (シクロヘキサン / EtOAc = 80 / 20) : 0.0

MS(LC / MS): 205.9 [MH]⁺

【0075】

e) [1(S) - (2 - クロロ - 1(S) - ヒドロキシ - エチル) - 3(R) - メチル - ヘプト - 6 - エニル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

224 mg (5.91 mmol) 水素化ホウ素ナトリウムの 65 ml エタノール溶液を -78 で冷却し、1.41 g (2.96 mmol) [1(S) - (2 - クロロ - アセチル) - 3(R) - メチル - ヘプト - 6 - エニル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステルの 18 ml エタノール溶液を、温度を -75 より低く維持しながら滴下する。混合物を rt に温め、17 時間攪拌する。混合物を -78 に冷却し、14.8 ml の 1 M HCl を滴下する。エタノールを蒸発させ、残渣を 1 M HCl および EtOAc に取り込み、層を分離し、水性層を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させる。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(シクロヘキサン / EtOAc 80 / 20)で精製し、生成物を淡褐色無定形固体として得る。

Rf : (シクロヘキサン / EtOAc = 80 / 20) : 0.25

MS(EI⁻): 304 [MH]⁻

¹H-NMR(400 MHz, d6-DMSO): 6.57(d, 1H), 5.82-5.71(m, 1H), 5.21(d, 1H), 5.02-4.87(m, 2H), 3.58(d, 1H), 3.50-3.38(m, 3H), 2.06-1.92(m, 2H), 1.53-1.15(m, 5H), 1.38(s, 9H), 0.82(d, 3H)

【0076】

10

20

30

40

50

f) [1(S) - (2 - クロロ - アセチル) - 3(R) - メチル - ヘプト - 6 - エニル] - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル

844 mg (2.96 mmol) 2(S) - *tert* - ブトキシカルボニルアミノ - 4(R) - メチル - オクト - 7 - エン酸メチルエステルの 30 ml THF 溶液を -78 に冷却し、0.86 ml (11.8 mmol) クロロヨードメタンを添加する。LDA の 1.59 M THF 溶液 (9.3 ml、14.8 mmol) を、反応混合物の温度を -75 より低く維持しながら滴下し、混合物をさらに 1 時間攪拌する。反応を注意深く 4.41 ml (76.89 mmol) 氷酢酸で、温度を -65 より低く維持しながら添加することによりクエンチする。15 分、-78 で攪拌後、混合物を 0 に温め、44 ml の半分飽和させた水性塩化ナトリウム溶液を添加する。混合物を TBME で抽出し、有機層を 1 M 重炭酸ナトリウムおよび 1 M 亜硫酸ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させる。生成物を、さらなる精製なしに次工程に使用する。

Rf : (シクロヘキサン / EtOAc = 80 / 20) : 0.44

MS (LC / MS) : [MNa]⁺ = 325.9

【0077】

g) 2(S) - *tert* - ブトキシカルボニルアミノ - 4(R) - メチル - オクト - 7 - エン酸メチルエステル

1.15 g (4.25 mmol) 2(S) - *tert* - ブトキシカルボニルアミノ - 4(R) - メチル - オクト - 7 - エン酸の 5 ml DMF 中の氷冷溶液に 850 mg (8.49 mmol) 重炭酸カリウムおよび 0.422 ml (6.79 mmol) MeI を添加する。混合物を *rt* で 2 日間攪拌する。トルエンおよび水を混合物に添加し、層を分離し、水性層をトルエン / イソプロパノール (85 / 15) で 2 回抽出する。合わせた有機層を半分飽和させた水性塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させる。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (シクロヘキサン / EtOAc 90 / 10) で精製し、生成物を無色油状物として得る。

Rf : (シクロヘキサン / EtOAc = 80 / 20) : 0.39

[α]_D²⁵ + 3.06° (c = 1.09, CHCl₃)

MS (EI) : [MH]⁺ = 286, [MNa]⁺ = 308

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO) : 7.19(d, 1H), 5.82-5.70(m, 1H), 5.03-4.89(m, 2H), 4.04-3.95(m, 1H), 3.60(s, 3H), 2.10-1.90(m, 2H), 1.68-1.44(m, 2H), 1.42-1.27(m, 2H), 1.38(s, 9H), 1.25-1.15(m, 1H), 0.83(d, 3H)

【0078】

h) 2(S) - *tert* - ブトキシカルボニルアミノ - 4(R) - メチル - オクト - 7 - エン酸

11.3 g 凍結乾燥 2(S) - アミノ - 4(R) - メチル - オクト - 7 - エン酸 (リン酸塩を含む) の 113 ml 水および 23 ml THF 中の溶液を 0 に冷却し、1.04 g (9.825 mmol) ナトリウム *car* および 1.61 g (7.369 mmol) Boc₂O を添加する。混合物を *rt* に温め、19 時間攪拌する。氷浴で冷却後、混合物を 162 ml 0.5 M HCl の添加により酸性化する。混合物を EtOAc で 2 回抽出し、合わせた EtOAc 層を半分飽和させた水性塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、生成物をピンク色がかかった油状物として得、それを、さらなる精製なしに次工程に使用する。

Rf : (DCM / メタノール = 95 / 5) : 0.26

MS (LC / MS) : [MH]⁺ = 270.1

【0079】

i) 2(S) - アミノ - 4(R) - メチル - オクト - 7 - エン酸

残った水性相の pH を pH 8 に再調整し、CoCl₂ × 6 H₂O (5 mg、0.021 mmol) および 125 mg アシラーゼ Amano (ACV12502) を添加する。混合物を室温で 24 時間攪拌する。TLC は、完全な変換を示す。混合物を凍結乾燥し、固体残渣をさらに精製せずに次工程に使用する。分析用サンプルから得た分析データ :

R f : (アセトニトリル / エタノール / 水 / 酢酸) = 70 / 20 / 5 / 5) : 0.41

$[\alpha]_D^{20} + 2.05^\circ$ (c = 0.95、1M HCl)

MS(EI) : $[MH]^+ = 172$

【0080】

j) 2(S) - アセチルアミノ - 4(R) - メチル - オクト - 7 - エン酸

11.26 g (49.54 mmol) (R) - 2 - アセチルアミノ - 4 - メチル - オクト - 7 - エン酸メチルエステルの75 ml (3.3 mM) リン酸緩衝液 pH 7.5 に、200 μ l のAlcalase 2,5 L (Novo Nordisk PMN04666) を添加する。室温での連続的攪拌下、混合物のpHを自動ピュレットからの1M 水酸化ナトリウム溶液の添加により一定に保つ。3時間後、変換は約50%に到達する。pHを8.0に調節し、混合物をDCMで抽出する(3 $\times$ 50 ml)。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、望ましくないジアステレオマー・メチルエステルを得る。水性溶液に残った酸をさらに精製せずに次工程に使用する。分析用サンプルから得た分析データ：

【0081】

酸：

R f : (アセトニトリル / エタノール / 水 / 酢酸) = 70 / 20 / 5 / 5) : 0.68

$[\alpha]_D^{20} : -5.19^\circ$ (c = 0.924、メタノール)

MS(EI) : $[MH]^+ = 214$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d6-DMSO): 8.25(d, 1H), 6.05-5.93(m, 1H), 5.25-5.10(m, 2H), 4.47-4.39(m, 1H), 2.33-2.14(m, 2H), 2.04(s, 3H), 1.85-1.76(m, 1H), 1.75-1.50(m, 3H), 1.47-1.37(m, 1H), 1.03(d, 3H)

【0082】

メチルエステル：

LC (Chiralpak AD-H、250 $\times$ 4.6 mm、ヘキサン / エタノール 95 / 5、1 ml / 分) : 9.01分

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d6-DMSO): 8.20(d, 1H), 5.65-5.75(m, 1H), 4.95(m, 1H), 4.90(m, 1H), 4.20(m, 1H), 3.55(s, 3H), 1.75(s, 3H), 1.8-2.0(m, 1H), 1.55(m, 1H), 1.30-1.45(m, 3H), 1.00-1.10(m, 1H), 0.8(d, 3H)

【0083】

k) (R) - 2 - アセチルアミノ - 4 - メチル - オクト - 7 - エン酸メチルエステル

4.92 g (25.0 mmol) N - ((R) - 1 - シアノ - 3 - メチル - ヘプト - 6 - エニル) - アセトアミドの75 ml メタノール溶液を0 に冷却し、150 ml 5M HClのEt₂O溶液を添加し、混合物をrtで1時間攪拌する。氷で冷却した後、350 ml 水を添加し、混合物をDCMで3回抽出する。合わせた有機層を1M 重炭酸カリウムおよび水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させる。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(シクロヘキサン / EtOAc = 70 / 30 から 60 / 40)で精製し、生成物を黄色がかった油状物として得る(ジアステレオマーの混合物)。

R f : (シクロヘキサン / EtOAc = 60 / 40) : 0.16

MS(EI) : $[MH]^+ = 228$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d6-DMSO, 2ジアステレオマー): 8.21(d, 0.5H), 8.18(d, 0.5H), 5.82-5.68(m, 1H), 5.03-4.89(m, 2H), 4.32-4.22(m, 1H), 3.60(s, 3H), 2.10-1.89(m, 2H), 1.84(s, 1.5H), 1.83(s, 1.5H), 1.67-1.58(m, 1H), 1.53-1.08(m, 4H), 0.88(d, 1.5H), 0.82(d, 1.5H)

【0084】

l) N - ((R) - 1 - シアノ - 3 - メチル - ヘプト - 6 - エニル) - アセトアミド

3.81 g (25.0 mmol) (R) - 2 - アミノ - 4 - メチル - オクト - 7 - エンニトリル(工程 i、実施例 1)および6.45 ml (37.5 mmol) DIPEAの50 ml DCM溶液に、0 で2.31 ml (32.5 mmol) アセチルクロライドを滴下する。混合物をrtで1時間攪拌する。氷で冷却して、混合物を塩化アンモニウムの半分飽和させた水性溶液でクエンチする。混合物をDCMで抽出し、抽出物を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸

10

20

30

40

50

発させて、褐色がかった油状物として生成物を得(ジアステレオマーの混合物)、それを、さらなる精製なしに次工程に使用する。

R f : (D C M / メタノール = 9 8 / 2) : 0 . 2 1

M S (L C / M S) : [M H] ⁺ = 1 9 5 . 0

【 0 0 8 5 】

下記化合物は、類似の方法で、3 - イソプロピル - ベンジルアミンの代わりに、3 - シクロプロピル - ベンジルアミン、C - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - メチルアミン、C - (5 - シクロプロピル - ピリジン - 3 - イル) - メチルアミン、C - (2 - シクロプロピル - ピリジン - 4 - イル) - メチルアミン、6 - イソプロピル - 2, 2 - ジメチル - クロマン - 4 (R / S) - イルアミン、3 - t e r t - ブチル - ベンジルアミンまたは3 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ベンジルアミンを使用して、得ることができる：

実施例 2 a : (3 S , 1 4 R , 1 6 S) - 1 6 - [(1 R) - 2 - (3 - シクロプロピル - ベンジルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 3, 4, 1 4 - トリメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン

R f (トルエン / エタノール / N H 3 = 9 0 / 9 . 9 / 0 . 1) : 0 . 2 4

M S (E I) : [M H] ⁺ = 4 8 6

【 0 0 8 6 】

実施例 2 b : (3 S , 1 4 R , 1 6 S) - 1 6 - { (1 R) - 2 - [(5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 1 - ヒドロキシ - エチル } - 3, 4, 1 4 - トリメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン

R f (D C M / メタノール / N H 3 = 9 0 / 9 / 1) : 0 . 4 0

M S (E I) : [M H] ⁺ = 5 2 7

【 0 0 8 7 】

実施例 2 c : (3 S , 1 4 R , 1 6 S) - 1 6 - { (1 R) - 2 - [(5 - シクロプロピル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 1 - ヒドロキシ - エチル } - 3, 4, 1 4 - トリメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン

R f (トルエン / エタノール / N H 3 = 9 0 / 9 . 9 / 0 . 1) : 0 . 1 6

M S (E I) : [M H] ⁺ = 4 8 7

【 0 0 8 8 】

実施例 2 d : (3 S , 1 4 R , 1 6 S) - 1 6 - { (1 R) - 2 - [(2 - シクロプロピル - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミノ] - 1 - ヒドロキシ - エチル } - 3, 4, 1 4 - トリメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン

R f (D C M / メタノール = 9 0 / 1 0) : 0 . 3 4

M S (E I) : [M H] ⁺ = 4 8 7

【 0 0 8 9 】

実施例 2 e : (3 S , 1 4 R , 1 6 S) - 1 6 - [(1 R) - 2 - (2, 2 - ジメチル - 6 - イソプロピル - クロマン - 4 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 3, 4, 1 4 - トリメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン

R f (D C M / メタノール / N H 3 = 9 7 / 2 . 7 / 0 . 3) : 0 . 1 7

M S (E I) : [M H] ⁺ = 5 5 8

【 0 0 9 0 】

実施例 2 f : (3 S , 1 4 R , 1 6 S) - 1 6 - [(1 R) - 2 - (3 - t e r t - ブチル - ベンジルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 3, 4, 1 4 - トリメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン

R f (D C M / メタノール = 9 0 / 1 0) : 0 . 3 7

M S (E I) : [M H] ⁺ = 5 0 2

【 0 0 9 1 】

実施例 2 g : (3 S , 1 4 R , 1 6 S) - 1 6 - { (1 R) - 2 - [3 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ベンジルアミノ] - 1 - ヒドロキシ - エチル } - 3, 4, 1 4 - トリメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン

R f : (DCM / メタノール = 90 / 10) : 0.41

MS(EI) : [MH]⁺ = 516.5

【0092】

実施例 2 h : (3 S, 15 R, 17 S) - 17 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - イソプロピル - ベンジルアミノ) - エチル] - 3, 4, 15 - トリメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘプタデカン - 2, 5 - ジオン

表題化合物を実施例 2 に準じて、工程 a でヘプト - 6 - エン酸の代わりにオクト - 7 - エン酸を使用して、製造できる。

R f : (DCM / メタノール = 90 / 10) : 0.34

MS(EI) : [MH]⁺ = 502

【0093】

実施例 2 i : (6 S, 9 S, 11 R) - 9 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - イソプロピル - ベンジルアミノ) - エチル] - 5, 6, 11 - トリメチル - 1 - オキサ - 5, 8 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 4, 7 - ジオン

表題化合物を実施例 2 に準じて、工程 a でヘプト - 6 - エン酸の代わりに 3 - アリルオキシ - プロピオン酸を使用して、製造できる。

R f (DCM / メタノール / NH₃ = 90 / 9 / 1) : 0.46

MS(EI) : [MH]⁺ = 490

【0094】

実施例 2 j : (3 S, 8 S, 14 R, 16 S) - 16 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - イソプロピル - ベンジルアミノ) - エチル] - 3, 4, 8, 14 - テトラメチル - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカン - 2, 5 - ジオン

表題化合物を実施例 2 に準じて、工程 a でヘプト - 6 - エン酸の代わりに 4 (R) - メチル - ヘプト - 6 - エン酸(酸 I b)を使用して、製造できる。

R f : (DCM / メタノール = 90 / 10) : 0.43

MS(EI) : [MH]⁺ = 502.5

【0095】

実施例 3 : (3 S, 6 S, 8 R) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - イソプロピル - ベンジルアミノ) - エチル] - 3, 8 - ジメチル - 1, 1 - ジオキソ - 1 ラムダ^{*} 6^{*} - チア - 5 - アザ - シクロヘキサデカン - 4 - オン

表題化合物を実施例 2 に準じて、工程 c で BOC - N - メチル - (L) - アラニンの代わりに (S) - 3 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - スルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸(酸 II a)を使用し、その後閉環メタセシス以降の通常の工程により、製造できる。

R f : (DCM / メタノール / 14 N NH₃ = 90 / 9 / 1) : 0.45

MS(EI) : [MH]⁺ = 509

【0096】

下記化合物は、類似の方法で、実施例 3 において、3 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - スルホニル) - 2 (S) - メチル - プロピオン酸の代わりに 2 (S) - メチル - 3 - (ペント - 4 - エン - 1 - スルホニル) - プロピオン酸(酸 II b)を使用して、得ることができる：

実施例 3 a : (3 S, 6 S, 8 R) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - イソプロピル - ベンジルアミノ) - エチル] - 3, 8 - ジメチル - 1, 1 - ジオキソ - 1 ラムダ^{*} 6^{*} - チア - 5 - アザ - シクロペンタデカン - 4 - オン

R f : (DCM / メタノール / Et₃N = 94 / 5 / 1) : 0.90

MS(LC - MS) : [MH]⁺ = 495 ; [MNa]⁺ = 517

【0097】

実施例 4 : (4 S, 6 R) - 12 - エチル - 4 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - イソプロピル - ベンジルアミノ) - エチル] - 6 - メチル - 3, 12 - ジアザ - ピシクロ[12.3.1]オクタデカ - 1 (17), 14 (18), 15 - トリエン - 2, 13 - ジオン

表題化合物を実施例 2 に準じて、工程 c で BOC - N - メチル - (L) - アラニンの代わりに N - アリル - N - エチル - イソフタルアミド酸(酸 III a)を使用し、その後閉環メタ

10

20

30

40

50

セシス以降の通常の工程により、製造できる。

Rf : (DCM / メタノール = 5 / 1) : 0.56

MS(LC - MS) : [MH]⁺ = 508 ; [MNa]⁺ = 530

【0098】

実施例5 : (9R, 11S) - 11 - [(1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - イソプロピル - ベンジルアミノ) - エチル] - 9, 16 - ジメチル - 2, 12, 17 - トリアザ - ビシクロ[12.3.1]オクタデカ - 1(18), 14, 16 - トリエン - 13 - オン

表題化合物を実施例2に準じて、工程cでBoc - N - メチル - (L) - アラニンの代わりに2 - ブト - 3 - エニルアミノ - 6 - メチル - イソニコチン酸(酸IIIa)を使用し、その後閉環メタセシス以降の通常の工程により、製造できる。

10

Rf : (DCM / メタノール = 5 / 1) : 0.4

MS(LC - MS) : [MH]⁺ = 481

¹H-NMR(400MHz, D₃COD): 7.30-7.17(m, 5H), 6.60(s, 1H), 6.49(s, 1H), 3.95-3.90(m, 1H), 3.84(d, 1H), 3.78(d, 1H), 3.66-3.61(m, 1H), 3.35-3.20(m, 2H), 2.98-2.87(m, 1H), 2.80-2.70(m, 2H), 2.38(s, 3H), 1.80-1.64(m, 3H), 1.60-1.20(m, 10H), 1.26(s, 3H), 1.28(s, 3H), 0.98(d, 3H)

【0099】

実施例6 : [(3S, 6S, 14R, 16S) - 16 - ((1S, 3R) - 3 - ブチルカルバモイル - 1 - ヒドロキシ - ブチル) - 3, 14 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカ - 6 - イル] - カルバミン酸tert - ブチルエステル

20

199mg(0.35mmol)[(3S, 6S, 14R, 16S) - 16 - ((1S, 3R) - 3 - ブチルカルバモイル - 1 - ヒドロキシ - ブチル) - 3, 14 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカ - 10 - エン - 6 - イル] - カルバミン酸tert - ブチルエステルの10ml THFおよび10ml EtOH中の溶液を、20mg 10% Pd - Cの存在下、水素雰囲気下で1時間攪拌する。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、溶媒を蒸発させる。これにより表題化合物を白色粉末として得る。

LC / MS(Nucleosil C-18HD, 4 × 70mm, 3 μM, 20 - 100% MeCN(6分)、100% MeCN(1.5分)) : 5.28分 ; MS(ES)[MNa]⁺ = 591.4

【0100】

出発物質を後記の通り製造できる :

30

a) [(3S, 6S, 14R, 16S) - 16 - ((1S, 3R) - 3 - ブチルカルバモイル - 1 - ヒドロキシ - ブチル) - 3, 14 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカ - 10 - エン - 6 - イル] - カルバミン酸tert - ブチルエステル

183mg(0.37mmol)[(3S, 6S, 14R, 16S) - 3, 14 - ジメチル - 16 - ((2S, 4R) - 4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - 2, 5 - ジオキソ - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカ - 10 - エン - 6 - イル] - カルバミン酸tert - ブチルエステルの1.5ml ブチルアミン溶液を、65 °Cで窒素下、2時間加熱する。反応混合物を蒸発させ、残渣をトルエンに取り込み、蒸発乾固して表題化合物を得る。

LC / MS(Nucleosil C-18HD, 4 × 70mm, 3 μM, 20 - 100% MeCN(6分)、100% MeCN(1.5分)) : 5.00分 ; MS(ES)[MNa]⁺ = 589.4

40

【0101】

b) [(3S, 6S, 14R, 16S) - 3, 14 - ジメチル - 16 - ((2S, 4R) - 4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - 2, 5 - ジオキソ - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデカ - 10 - エン - 6 - イル] - カルバミン酸tert - ブチルエステル

6mg トリシクロヘキシルホスフィン[1, 3 - ビス(2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾール - 2 - イリデン][ベンジリジン]ルテニウム(IV)ジクロライド('Grubbs 2' 触媒)の300ml DCM中の還流している溶液に、窒素雰囲気下、210mg(0.402mmol)((S) - 1 - {(S) - 1 - [(1S, 3R) - 3 - メチル - 1 - ((2S, 4R) - 4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘプト - 6 - エニルカルバモイル] - エチルカルバモイル} - ヘキサ - 5 - エニル) - カルバミン酸tert -

50

ブチルエステルの50ml 脱気DCMをゆっくり添加する。3時間後、混合物をrtに冷却し、0.05ml ブチルビニルエーテルでクエンチし、200mg 活性炭と攪拌し、シリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン1:1)で精製し、生成物を得る(二重結合異性体の混合物)。

LC/MS(Nucleosil C-18HD、4×70mm、3μM、20-100%MeCN(6分)、100%MeCN(1.5分)): 5.19分; MS(ES)[MNa]⁺ = 516.4

【0102】

c)((S)-1-{(S)-1-[(1S,3R)-3-メチル-1-((2S,4R)-4-メチル-5-オキソ-テトラヒドロ-フラン-2-イル)-ヘプト-6-エニルカルバモイル]-エチルカルバモイル}-ヘキサ-5-エニル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

2ml 4N HClのジオキサン溶液中の194mg(0.489mmol)の{(S)-1-[(1S,3R)-3-メチル-1-((2S,4R)-4-メチル-5-オキソ-テトラヒドロ-フラン-2-イル)-ヘプト-6-エニルカルバモイル]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルの溶液を、3時間、rtに保ち、次いで真空中で濃縮する。残渣を3ml DCMに取り込み、187mg(0.734mmol)(2S)-tert-ブトキシカルボニル-2-アミノ-6-ヘプテン酸、79mg(0.516mmol)HOBt・H₂O、140mg(0.734mmol)EDC・HClおよび0.27ml(1.95mmol)Et₃Nで処理する。18時間、rtの後、混合物をEtOAcで希釈して、水、5%水性クエン酸、水、5%水性NaHCO₃および水(4×)で連続的に洗浄する。混合物の蒸発およびシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン1:2および1:1)により、生成物を得る。

LC/MS(Nucleosil C-18HD、4×70mm、3μM、20-100%MeCN(6分)、100%MeCN(1.5分)): 5.94分; MS(ES)[MNa]⁺ = 544.4

【0103】

d){(S)-1-[(1S,3R)-3-メチル-1-((2S,4R)-4-メチル-5-オキソ-テトラヒドロ-フラン-2-イル)-ヘプト-6-エニルカルバモイル]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル

6ml 4N HClのジオキサン溶液中の1.0g(3.08mmol)の[(R)-3-メチル-1-(4-メチル-5-オキソ-テトラヒドロ-フラン-2-イル)-ヘプト-6-エニル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(ジアステレオマーの混合物)の溶液を、3時間、rtに保ち、真空中で濃縮する。残渣を10ml DCMに取り込み、582mg(3.08mmol)Boc-Ala-OH、499mg(3.26mmol)HOBt・H₂O、882mg(4.62mmol)EDC・HClおよび1.72ml(12.3mmol)Et₃Nで処理し、一晚攪拌する。混合物をEtOAcで希釈し、水、5%水性クエン酸、水、5%水性NaHCO₃および水(4×)で連続的に洗浄する。混合物の蒸発およびシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン1:7、1:6および1:3)により、速く溶出するジアステレオマーおよび次いで{(S)-1-[(1S,3R)-3-メチル-1-((2S,4R)-4-メチル-5-オキソ-テトラヒドロ-フラン-2-イル)-ヘプト-6-エニルカルバモイル]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルを無色油状物として得る。

LC/MS(Nucleosil C-18HD、4×70mm、3μM、20-100%MeCN(6分)、100%MeCN(1.5分)): 5.29分; MS(ES)MNa⁺ = 419.4

【0104】

e)[(R)-3-メチル-1-(4-メチル-5-オキソ-テトラヒドロ-フラン-2-イル)-ヘプト-6-エニル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(ジアステレオマーの混合物)

-78で、窒素雰囲気下、3.8g(12.2mmol)の[(R)-3-メチル-1-(5-オキソ-テトラヒドロ-フラン-2-イル)-ヘプト-6-エニル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(ジアステレオマーの混合物)および2.2ml(18.3mmol)DMPUの50ml THF溶液を、67.8ml(25.6mmol)のTHF中のLHMDSの0.41M溶液で処理する。50分後、1.30ml(20.7mmol)ヨウ化メチルを一度に添加する。次いで、45分後、反応を4.56ml(61mmol)プロピオン酸でクエンチし、混合物をrtに温

め、E t O A c および水で希釈する。有機相を 5 % 水性クエン酸、水、5 % 水性 N a H C O₃ および水 (4 ×) で連続的に洗浄する。混合物の蒸発およびシリカゲルクロマトグラフィー (E t O A c / ヘキサン 1 : 6) により、生成物を無色油状物として得て、それは静置により固化する。

L C / M S (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0 mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % M e C N (6 分)、1 0 0 % M e C N (1.5 分)) : 6.0 4 分 ; M S (E S) [M N a]⁺ = 3 4 8.2

【 0 1 0 5 】

f) [(R) - 3 - メチル - 1 - (5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘプト - 6 - エニル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (ジアステレオマーの混合物)

1 0.1 8 g (3 0 mmol) の [(R) - 3, 7 - ジメチル - 1 - (5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - オクト - 6 - エニル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (ジアステレオマーの混合物) の 3 0 0 ml D C M および 1 0 0 ml M e O H 中の溶液を - 7 5 に冷却する。1.2 6 g (1 5 mmol) N a H C O₃ の添加後、O₂ 中の O₃ の流れを混合物に青色が定着するまで通す。過剰のオゾン O₂ のフラッシュにより除去する。9.4 4 g (3 6 mmol) トリフェニルホスフィン添加後、混合物を r t に温め、4 時間攪拌する。混合物を濾過し、真空で濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー (E t O A c / ヘキサン 1 : 1) により、2 0 % トリフェニルホスフィンオキシドの不純物を含むアルデヒドを得る。1 1.8 g (3 3 mmol) メチルトリフェニルホスホニウムブロマイドおよび 3.3 6 g (3 0 mmol) t B u O K の 1 5 0 ml トルエン中の懸濁液を、1 時間、r t で攪拌し、氷浴で冷却し、上記アルデヒドの 7 0 ml T H F 溶液で処理する。3 0 分後、混合物を飽和 20 水性 N a H C O₃ でクエンチする。有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させる。残渣のシリカゲルカラムクロマトグラフィー (E t O A c / ヘキサン 1 : 5) により、凝固した油状物としての生成物を得る (混合物)。

L C / M S (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0 mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % M e C N (6 分)、1 0 0 % M e C N (1.5 分)) : 5.7 3 分 ; M S (E S) M N a⁺ = 3 3 4.2

【 0 1 0 6 】

g) [(R) - 3, 7 - ジメチル - 1 - (5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - オクト - 6 - エニル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (ジアステレオマーの混合物)

2 0.2 g (6 0 mmol) の [(R) - 3, 7 - ジメチル - 1 - (5 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - イル) - オクト - 6 - エニル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (ジアステレオマーの混合物) の 2 0 0 ml T H F 溶液を、水素雰囲気下 2 g ラネイニッケル存在下で攪拌する。水素の取り込みが止んだとき、反応混合物を注意深く (ラネイニッケルは自然発火性!) セライトのパッドを通して濾過する。溶媒の蒸発により、生成物を無色油状物として得る。

L C / M S (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0 mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % M e C N (6 分)、1 0 0 % M e C N (1.5 分)) : 6.2 4 分 ; M S (E S) M N a⁺ = 3 6 2

【 0 1 0 7 】

h) [(1 S, 3 R) - 3, 7 - ジメチル - 1 - ((S) - 5 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - イル) - オクト - 6 - エニル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルおよび [(1 R, 3 R) - 3, 7 - ジメチル - 1 - ((R) - 5 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - イル) - オクト - 6 - エニル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (混合物)

2 0.6 7 g (1 2 8 mmol) H M D S の 2 0 0 ml 乾燥 T H F を - 7 0 で冷却し、8 0 m l のヘキサン中の B u L i の 1.6 M 溶液 (1 2 8 mmol) を滴下する。1 0 分後、1 0.7 5 g (1 2 8 mmol) 5 H - フラン - 2 - オンの 5 ml 乾燥 T H F 溶液を滴下する。添加後、混合物を - 4 0 に温め、沈殿の形成を阻止し、カニユーレを介して 5 0.1 g (1 2 2 mmol) [(R) - 3, 7 - ジメチル - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - オクト - 6 - エニル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルの 3 0 0 ml 乾燥 T H F 中の攪拌溶液に - 7 0 で添加する。この温度の混合物を 1 時間攪拌後、混合物を、5 0 0 ml 水および 5 0 0 ml E t O A c の攪拌している混合物に直接注ぐ。有機相を 5 % 水性クエン酸、水、5 % 水性 50

重炭酸ナトリウムおよび水(4×)で連続的に洗浄する。反応混合物を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン1:5)に付し、生成物の混合物を無色油状物として得て、それは静置により固化する。

LC/MS(Nucleosil C-18HD、4×70mm、3μM、65-100%MeCN(6分)、100%MeCN(1.5分)):2.99分;MS(ES)[MNa]⁺=360.2

【0108】

i)[(R)-3,7-ジメチル-1-(トルエン-4-スルホニル)-オクト-6-エニル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

21.34g(131.4mmol)R-(+)-シトロネラル、14.63g(125mmol)カルバミン酸tert-ブチルエステル、24.6g(138mmol)ナトリウム4-メチル-ベンゼンスルフィナートおよび7.5ml(200mmol)ギ酸の混合物の100mlアセトニトリル溶液をrtで4日間撹拌する。混合物を300ml EtOAcおよび300ml水で希釈する。有機相を5%水性クエン酸、水、5%水性重炭酸ナトリウムおよび水で4回、連続的に洗浄する。5ml EtOH添加後、溶液を真空中で濃縮して、表題化合物を無色油状物として得、それは静置により固化する。

LC/MS(Nucleosil C-18HD、4×70mm、3μM、20-100%MeCN(6分)、100%MeCN(1.5分)):6.85分;MS(ES)[MNa]⁺=432.2

【0109】

下記化合物は類似の方法で得ることができる:

実施例6a:(2R,4S)-N-ブチル-4-((2S,5S,7R)-2,7-ジメチル-3,15-ジオキソ-1,4-ジアザ-シクロペンタデク-5-イル)-4-ヒドロキシ-2-メチル-ブチルアミド

本化合物は、工程cで(2S)-tert-ブトキシカルボニル-2-アミノ-6-ヘプテン酸の代わりにヘキサ-5-エン酸を使用する以外、実施例6と類似の方法に従い製造できる。

LC/MS(Nucleosil C-18HD、4×70mm、3μM、20-100%MeCN(6分)、100%MeCN(1.5分)):4.32分;MS(ES)[MNa]⁺=462.4

【0110】

実施例6b:(2R,4S)-N-ブチル-4-((2S,5S,7R)-2,7-ジメチル-3,16-ジオキソ-1,4-ジアザ-シクロヘキサデク-5-イル)-4-ヒドロキシ-2-メチル-ブチルアミド

本化合物は、工程cで(2S)-tert-ブトキシカルボニル-2-アミノ-6-ヘプテン酸の代わりにヘプト-6-エン酸を使用する以外、実施例6と類似の方法に従い製造できる。

LC/MS(Nucleosil C-18HD、4×70mm、3μM、20-100%MeCN(6分)、100%MeCN(1.5分)):4.68分;MS(ES)[MNa]⁺=476.4

【0111】

実施例6c:(2R,4S)-N-ブチル-4-((2S,5S,7R)-2,7-ジメチル-3,17-ジオキソ-1,4-ジアザ-シクロヘプタデク-5-イル)-4-ヒドロキシ-2-メチル-ブチルアミド

本化合物は、工程cで(2S)-tert-ブトキシカルボニル-2-アミノ-6-ヘプテン酸の代わりにオクト-7-エン酸を使用する以外、実施例6と類似の方法に従い製造できる。

LC/MS(Nucleosil C-18HD、4×70mm、3μM、20-100%MeCN(6分)、100%MeCN(1.5分)):5.05分;MS(ES)[MNa]⁺=490.4

【0112】

実施例6d:[(3S,6S,12R,14S)-14-((1S,3R)-3-ブチルカルバモイル-1-ヒドロキシ-ブチル)-3,12-ジメチル-2,5-ジオキソ-1,4-ジアザ-シクロテトラデク-6-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

本化合物は、工程cで(2S)-tert-ブトキシカルボニル-2-アミノ-6-ヘプ

10

20

30

40

50

テン酸の代わりに(S) - 2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - ペント - 4 - エン酸を使用する以外、実施例 6 と類似の方法に従い製造できる。

L C / M S (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0 mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % M e C N (6 分)、1 0 0 % M e C N (1.5 分)) : 4.7 0 分 ; M S (E S) [M N a]⁺ = 5 6 3.4

【 0 1 1 3 】

実施例 6 e : (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((2 S, 5 S, 7 R) - 2, 7 - ジメチル - 3, 1 4 - ジオキソ - 1, 4 - ジアザ - シクロテトラデク - 5 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド

本化合物は、工程 c で(2 S) - t e r t - ブトキシカルボニル - 2 - アミノ - 6 - ヘプテン酸の代わりにペント - 4 - エン酸を使用する以外、実施例 6 と類似の方法に従い製造できる。

L C / M S (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0 mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % M e C N (6 分)、1 0 0 % M e C N (1.5 分)) : 4.0 2 分 ; M S (E S) [M N a]⁺ = 4 4 8.4

【 0 1 1 4 】

実施例 6 f : (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((6 S, 9 S, 1 1 R) - 6, 1 1 - ジメチル - 4, 7 - ジオキソ - 1 - オキサ - 5, 8 - ジアザ - シクロヘキサデク - 9 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド

本化合物は、工程 c で(2 S) - t e r t - ブトキシカルボニル - 2 - アミノ - 6 - ヘプテン酸の代わりに 3 - アリルオキシ - プロピオン酸を使用する以外、実施例 6 と類似の方法に従い製造できる。

L C / M S (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0 mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % M e C N (6 分)、1 0 0 % M e C N (1.5 分)) : 3.9 2 分 ; M S (E S) [M N a]⁺ = 4 7 8.4

【 0 1 1 5 】

実施例 6 g : (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((5 S, 8 S, 1 0 R) - 5, 1 0 - ジメチル - 3, 6 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4, 7 - ジアザ - シクロペンタデク - 8 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド

本化合物は、工程 c で(2 S) - t e r t - ブトキシカルボニル - 2 - アミノ - 6 - ヘプテン酸の代わりに、アリルオキシ - 酢酸を使用する以外、実施例 6 と類似の方法に従い製造できる。

L C / M S (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0 mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % M e C N (6 分)、1 0 0 % M e C N (1.5 分)) : 4.1 1 分 ; M S (E S) [M N a]⁺ = 4 6 4.4

【 0 1 1 6 】

実施例 6 h : (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((5 S, 8 S, 1 0 R) - 5, 1 0 - ジメチル - 3, 6 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4, 7 - ジアザ - シクロヘキサデク - 8 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド

本化合物は、工程 c で(2 S) - t e r t - ブトキシカルボニル - 2 - アミノ - 6 - ヘプテン酸の代わりにブト - 3 - エニルオキシ - 酢酸を使用する以外、実施例 6 と類似の方法に従い製造できる。

L C M S (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0 mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % M e C N (6 分)、1 0 0 % M e C N (1.5 分)) : 4.4 4 分 ; M S (E S) [M N a]⁺ = 4 7 8.4

【 0 1 1 7 】

実施例 6 i : (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((3 S, 1 4 R, 1 6 S) - 3, 1 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 1, 4, 8 - トリアザ - シクロヘキサデク - 1 6 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド

本化合物は、工程 d で(2 S) - t e r t - ブトキシカルボニル - 2 - アミノ - 6 - ヘプテン酸の代わりに 3 - (アリル - ベンジルオキシカルボニル - アミノ) - プロピオン酸(酸 I a)を使用する以外、実施例 6 と類似の方法に従い製造できる。c b z 保護基を、最後の水素化工程で除去する。

L C / M S (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0 mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % M e C N (6 分)、1 0 0 % M e C N (1.5 分)) : 2.8 5 分 ; M S (E S) [M H]⁺ = 4 5 5.4、[M N a]⁺ =

10

20

30

40

50

4 7 7 . 4

【 0 1 1 8 】

実施例 6 j : (2 R , 4 S) - N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((2 S , 5 S , 7 R) - 1 , 2 , 7 - トリメチル - 3 , 1 5 - ジオキソ - 1 , 4 - ジアザ - シクロペンタデク - 5 - イル) - ブチルアミド

本化合物は、工程 d で L - B o c - アラニンの代わりに L - B o c - N - メチルアラニンを使用し、かつ工程 c で (2 S) - t e r t - ブトキシカルボニル - 2 - アミノ - 6 - ヘプテン酸の代わりにヘキサ - 5 - エン酸を使用する以外、実施例 6 と類似の方法に従い製造できる。

L C M S (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0 mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % M e C N (6 分)、1 0 0 % M e C N (1 . 5 分)) : 4 . 5 8 分 ; M S (E S) [M N a] ⁺ = 4 7 6 . 4

10

【 0 1 1 9 】

実施例 6 k : (2 R , 4 S) - N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((2 S , 5 S , 7 R) - 1 , 2 , 7 - トリメチル - 3 , 1 6 - ジオキソ - 1 , 4 - ジアザ - シクロヘキサデク - 5 - イル) - ブチルアミド

本化合物は、工程 d で L - B o c - アラニンの代わりに L - B o c - N - メチルアラニンを使用し、かつ工程 c で (2 S) - t e r t - ブトキシカルボニル - 2 - アミノ - 6 - ヘプテン酸の代わりにヘプト - 6 - エン酸を使用する以外、実施例 6 と類似の方法に従い製造できる。

L C M S (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0 mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % M e C N (6 分)、1 0 0 % M e C N (1 . 5 分)) : 5 . 0 9 分 ; M S (E S) [M H] ⁺ = 4 6 8 . 4 、 [M N a] ⁺ = 4 9 0 . 4

20

【 0 1 2 0 】

実施例 6 l : (2 R , 4 S) - N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((2 S , 5 S , 7 R) - 1 , 2 , 7 - トリメチル - 3 , 1 7 - ジオキソ - 1 , 4 - ジアザ - シクロヘプタデク - 5 - イル) - ブチルアミド

本化合物は、工程 d で L - B o c - アラニンの代わりに L - B o c - N - メチルアラニンを使用し、かつ工程 c で (2 S) - t e r t - ブトキシカルボニル - 2 - アミノ - 6 - ヘプテン酸の代わりにオクト - 7 - エン酸を使用する以外、実施例 6 と類似の方法に従い製造できる。

30

L C M S (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0 mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % M e C N (6 分)、1 0 0 % M e C N (1 . 5 分)) : 5 . 4 2 分 ; M S (E S) [M H] ⁺ = 4 8 2 . 4 、 [M N a] ⁺ = 5 0 4 . 4

【 0 1 2 1 】

実施例 6 m : (2 R , 4 S) - N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((5 S , 8 S , 1 0 R) - 4 , 5 , 1 0 - トリメチル - 3 , 6 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4 , 7 - ジアザ - シクロヘキサデク - 8 - イル) - ブチルアミド

本化合物は、工程 d で L - B o c - アラニンの代わりに L - B o c - N - メチルアラニンを使用し、かつ工程 c で (2 S) - t e r t - ブトキシカルボニル - 2 - アミノ - 6 - ヘプテン酸の代わりにブト - 3 - エニルオキシ - 酢酸を使用する以外、実施例 6 と類似の方法に従い製造できる。

40

L C M S (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0 mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % M e C N (6 分)、1 0 0 % M e C N (1 . 5 分)) : 4 . 4 8 分 ; M S (E S) [M H] ⁺ = 4 7 0 . 4 、 [M N a] ⁺ = 4 9 2 . 4

【 0 1 2 2 】

実施例 6 n : (2 R , 4 S) - N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((2 S , 5 S , 7 R , 1 3 S) - 1 , 2 , 7 , 1 3 - テトラメチル - 3 , 1 6 - ジオキソ - 1 , 4 - ジアザ - シクロヘキサデク - 5 - イル) - ブチルアミド

本化合物は、工程 d で L - B o c - アラニンの代わりに L - B o c - N - メチルアラニンを使用し、かつ工程 c で (2 S) - t e r t - ブトキシカルボニル - 2 - アミノ - 6 - ヘ

50

プテン酸の代わりに(R) - 4 - メチル - ヘプト - 6 - エン酸(酸 I b)を使用する以外、実施例 6 と類似の方法に従い製造できる。

L C M S (Nucleosil C-18HD、 4×70 mm、 3μ M、 $20 - 100\%$ Me C N (6 分)、 100% Me C N (1.5 分)) : 5.44 分 ; M S (E S) [M H]⁺ = 482.4 、[M N a]⁺ = 504.4

【 0 1 2 3 】

実施例 6 o : (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((2 S, 5 S, 7 R, 13 R) - 1, 2, 7, 13 - テトラメチル - 3, 16 - ジオキソ - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデク - 5 - イル) - ブチルアミド

本化合物は、工程 d で L - B o c - アラニンの代わりに L - B o c - N - メチルアラニンを使用し、かつ工程 c で (2 S) - t e r t - ブトキシカルボニル - 2 - アミノ - 6 - ヘプテン酸の代わりに (S) - 4 - メチル - ヘプト - 6 - エン酸を使用する以外、実施例 6 と類似の方法に従い製造できる。

L C M S (Nucleosil C-18HD、 4×70 mm、 3μ M、 $20 - 100\%$ Me C N (6 分)、 100% Me C N (1.5 分)) : 5.52 分 ; M S (E S) [M H]⁺ = 482.4 、[M N a]⁺ = 504.4

【 0 1 2 4 】

実施例 6 p : (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((2 S, 5 S, 7 R, 14 R) - 1, 2, 7, 14 - テトラメチル - 3, 16 - ジオキソ - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデク - 5 - イル) - ブチルアミド

本化合物は、工程 d で L - B o c - アラニンの代わりに L - B o c - N - メチルアラニンを使用し、かつ工程 c で (2 S) - t e r t - ブトキシカルボニル - 2 - アミノ - 6 - ヘプテン酸の代わりに (R) - 3 - メチル - ヘプト - 6 - エン酸を使用する以外、実施例 6 と類似の方法に従い製造できる。

L C M S (Nucleosil C-18HD、 4×70 mm、 3μ M、 $20 - 100\%$ Me C N (6 分)、 100% Me C N (1.5 分)) : 5.57 分 ; M S (E S) [M H]⁺ = 482.4 、[M N a]⁺ = 504.4

【 0 1 2 5 】

実施例 6 q : (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((5 S, 8 S, 10 R) - 4, 5, 10, 15 - テトラメチル - 3, 6 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4, 7 - ジアザ - シクロヘキサデク - 8 - イル) - ブチルアミド(ジアステレオマーの混合物)

本化合物は、工程 d で L - B o c - アラニンの代わりに L - B o c - N - メチルアラニンを使用し、かつ工程 c で (2 S) - t e r t - ブトキシカルボニル - 2 - アミノ - 6 - ヘプテン酸の代わりに (2 - メチル - ブト - 3 - エニルオキシ) - 酢酸(酸 I c)を使用する以外、実施例 6 と類似の方法に従い製造できる。

L C M S (Nucleosil C-18HD、 4×70 mm、 3μ M、 $20 - 100\%$ Me C N (6 分)、 100% Me C N (1.5 分)) : 4.93 分 ; M S (E S) [M H]⁺ = 484.4 、[M N a]⁺ = 506.4

【 0 1 2 6 】

実施例 6 r : (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((5 S, 8 S, 10 R) - 16 - エチル - 4, 5, 10 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4, 7 - ジアザ - シクロヘキサデク - 8 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド(ジアステレオマーの混合物)

本化合物は、工程 d で L - B o c - アラニンの代わりに L - B o c - N - メチルアラニンを使用し、かつ工程 c で (2 S) - t e r t - ブトキシカルボニル - 2 - アミノ - 6 - ヘプテン酸の代わりに (1 - エチル - ブト - 3 - エニルオキシ) - 酢酸(酸 I d)を使用する以外、実施例 6 と類似の方法に従い製造できる。

L C (Nucleosil C-18HD、 4×70 mm、 3μ M、 $20 - 100\%$ Me C N (6 分)、 100% Me C N (1.5 分)) : 4.95 分 ; M S (E S) [M H]⁺ = 498.3

【 0 1 2 7 】

10

20

30

40

50

実施例 6 s : (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((5 S, 8 S, 10 R) - 4, 5, 10 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソ - 17 - プロピル - 1 - オキサ - 4, 7 - ジアザ - シクロヘプタデク - 8 - イル) - ブチルアミド(ジアステレオマーの混合物)

本化合物は、工程 d で L - B o c - アラニンの代わりに L - B o c - N - メチルアラニンを使用し、かつ工程 c で (2 S) - t e r t - ブトキシカルボニル - 2 - アミノ - 6 - ヘプテン酸の代わりに (1 - プロピル - ペント - 4 - エニルオキシ) - 酢酸(酸 I e)を使用する以外、実施例 6 と類似の方法に従い製造できる。

L C (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % M e C N (6 分)、100 % M e C N (1.5 分)) : 5.69 分 ; M S (E S) [M H]⁺ = 526.4

10

【0128】

実施例 7 : (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((5 S, 8 S, 10 R) - 4, 5, 10 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソ - 1, 4, 7 - トリアザ - シクロヘキサデク - 8 - イル) - ブチルアミド

本化合物は、工程 d で [(R) - 3 - メチル - 1 - (4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘプト - 6 - エニル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルの代わりに [(R) - 3 - メチル - 1 - (4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘキサ - 5 - エニル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルを使用し、かつ L - B o c - アラニンの代わりに L - B o c - N - メチルアラニンを使用し、工程 c で (2 S) - t e r t - ブトキシカルボニル - 2 - アミノ - 6 - ヘプテン酸の代わりに (ペン

20

ジル - ペント - 4 - エニル - アミノ) - 酢酸を使用する以外、実施例 6 に類似の方法に従い製造する。

L C / M S (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % M e C N (6 分)、100 % M e C N (1.5 分)) : 3.04 分 ; M S (E S) [M H]⁺ = 469.4

【0129】

出発物質は下記の通り製造できる :

a) [(R) - 3 - メチル - 1 - (4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘキサ - 5 - エニル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル(ジアステレオマーの混合物)

- 78 で、窒素雰囲気下、2.65 g (8.9 mmol) の [(1 S, 3 R) - 3 - メチル - 1 - ((S) - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘキサ - 5 - エニル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルおよび [(1 R, 3 R) - 3 - メチル - 1 - ((R) - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘキサ - 5 - エニル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルおよび 3.2 ml (26.7 mmol) D M P U の混合物の 30 ml T H F 溶液を、17.8 ml の T H F 中の L H M D S の 1.0 M 溶液で処理する。50 分後、0.83 ml (13.3 mmol) ヨウ化メチルを一度に添加する。45 分後、反応を 3.3 ml プロピオン酸でクエンチし、混合物を r t に温め、E t O A c および水で希釈する。有機相を 5 % 水性クエン酸、水、5 % 水性 N a H C O₃ および水 (4 ×) で連続的に洗浄する。混合物の蒸発およびシリカゲルクロマトグラフィー (E t O A c / ヘキサン 1 : 4) により、表題化合物を無色油状物として得る (ジアステレオマー混合物)。

30

L C / M S (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % M e C N (6 分)、100 % M e C N (1.5 分)) : 5.60 分 ; M S (E S) [M N a]⁺ = 334.2

40

【0130】

b) [(R) - 3 - メチル - 1 - (4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘキサ - 5 - エニル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル(ジアステレオマーの混合物)

窒素雰囲気下、20 ml の完全に脱気したトルエンに 0.63 g (0.31 mmol) ヒドリド (トリフェニルホスフィン) 銅 (I) ヘキサマー、2.9 ml ポリメチルヒドロシロキサンおよび 5.7 g (19.3 mmol) [(R) - 3 - メチル - 1 - (5 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘキサ - 5 - エニル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルの (脱気)

50

トルエン溶液を連続して添加する。2時間、25℃で攪拌後、6mg(0.01mmol)のR(+)-2,2'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-6,6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニルを、銅錯体の加速リガンドとして添加する。12時間後、混合物を酢酸エチルで希釈し、水、5%水性クエン酸および5%水性NaHCO₃で洗浄する。シリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン1:9、次いで1:3)により、表題化合物をジアステレオマー混合物として得る。

LC/MS(Nucleosil C-18HD、4×70mm、3μM、20-100%MeCN(6分)、100%MeCN(1.5分)):5.28分;MS(ES)[MNa]⁺=320.2

【0131】

c)[(R)-3-メチル-1-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-フラン-2-イル)-ヘキサ-5-エニル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(ジアステレオマーの混合物) 17.15g(46.7mmol)の((R)-1-ベンゼンスルホニル-3-メチル-ヘキサ-5-エニル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルの100ml乾燥THF溶液を、窒素雰囲気下-75℃に冷却する。THF中にリチウムフラン-2-オレートを含む溶液Aを10分にわたり、カニューレを介して、窒素の陽圧を使用して添加する。溶液Aを下記の通り製造する。9.85ml(46.7mmol)HMDSの100ml乾燥THF溶液を、窒素雰囲気下-70℃に冷却し、ヘキサン中の29.2mlのBuLiの1.6M溶液(46.7mmol)を滴下する。30分後、3.92g(46.7mmol)5H-フラン-2-オンの2ml乾燥THF溶液を滴下し、温度を-40℃に維持する。添加後、反応混合物を-75℃で1.5時間攪拌し、次いで攪拌しながら、200ml水および200mlEtOAcに直接注ぐ。有機相を5%水性クエン酸、水(2×)、5%水性NaHCO₃溶液および水(4×)で連続的に洗浄する。反応混合物を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン1:3)に付し、表題化合物を油状物として得る。

LC/MS(Nucleosil C-18HD、4×70mm、3μM、20-100%MeCN(6分)、100%MeCN(1.5分)):5.20分;MS(ES)[MNa]⁺=318.2

【0132】

d)[(R)-1-ベンゼンスルホニル-3-メチル-ヘキサ-5-エニル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル 4.72g(12.06mmol)(R)-4-イソプロピル-3-((R)-3-メチル-ヘキサ-5-エノイル)-5,5-ジフェニル-オキサゾリジン-2-オンの50mlTHFおよび125mlMeOH中の溶液を+4℃に冷却し、5.23g(60.3mmol)LiBrおよび3.6ml(24.1mmol)DBUで、25℃で攪拌しながら処理する。18時間後、混合物を濾過し、MTBEで希釈し、1N HClおよび塩水で洗浄し、MgSO₄・H₂Oで乾燥させる。濾液を減圧下濃縮し、ペンタンでトリチュレートする。固体を取り、溶媒を大気圧で留去する。これにより(R)-3-メチル-ヘキサ-5-エン酸メチルエステルを無水液体として得る。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃):5.84-5.72(m, 1H), 5.08-5.01(m, 2H), 3.68(s, 3H), 2.40-2.33(m, 1H), 2.16-1.97(m, 4H), 0.97(d, 3H)

【0133】

生成物(1.2g、8.44mmol)を2mlTHFに溶解し、-90℃に冷却する。DCM中のDibalHの1M溶液(10.1ml)を15分にわたり滴下する。1時間、-90℃の後、混合物を0.34mlMeOHでクエンチし、25℃に温め、5%水性クエン酸で洗浄する。有機相を注意深く減圧下濃縮し、3mlMeCNに溶解し、直ぐに0.987g(8.44mmol)カルバミン酸tert-ブチルエステル、1.50g(8.44mmol)ナトリウム4-メチル-ベンゼンスルフィナートおよび0.44ml(11.7mmol)ギ酸で処理する。2日間攪拌後、混合物を50mlEtOAcおよび50ml水で希釈する。有機相を5%水性クエン酸、水、5%水性NaHCO₃溶液および水で4回連続的に洗浄する。真空での濃縮により、表題化合物を無色油状物として得、それは静置により固化する。

LC/MS(Nucleosil C-18HD、4×70mm、3μM、20-100%MeCN(6分)、100%MeCN(1.5分)):5.94分;MS(ES)[MNa]⁺=390.2

【 0 1 3 4 】

e)(R) - 4 - イソプロピル - 3 - ((R) - 3 - メチル - ヘキサ - 5 - エノイル) - 5, 5 - ジフェニル - オキサゾリジン - 2 - オン

22.35 g (117 mmol) CuI の 400 ml THF 中の攪拌している懸濁液に、- 40 で 70 ml (140 mmol) のアリルマグネシウムクロライドの 2 M THF 溶液を滴下する。1 時間後、混合物を - 78 に冷却し、17.7 ml (140 mmol) BF₃・OEt₂ を 15 分以内に加える。次いで、41 g (117 mmol) (R) - 3 - ((E) - ブト - 2 - エノイル) - 4 - イソプロピル - 5, 5 - ジフェニル - オキサゾリジン - 2 - オンの 100 ml THF 溶液をできるだけ早く添加する。温度は - 40 に上がる。攪拌を 1 時間続け、次いで混合物を 500 ml 10 % 水性 NH₄Cl でクエンチする。混合物を 1 時間、25 で攪拌し、セライトを通して濾過し、150 ml TBME で洗浄する。有機相を水、10 % 水性 NaHCO₃、水、5 % クエン酸および水で連続的に洗浄する。粗生成物のクロマトグラフィー(シリカゲル、EE / ヘキサン 1 : 10)により、(R) - 4 - イソプロピル - 3 - ((R) - 3 - メチル - ヘキサ - 5 - エノイル) - 5, 5 - ジフェニル - オキサゾリジン - 2 - オンを得る。

[α]_D + 171.7° (c = 1, DCM)

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 7.52-7.27(m, 10H), 5.79-5.68(m, 1H), 5.42(d, 1H), 5.03-4.98(m, 2H), 2.89-2.65(m, 2H), 2.10-1.96(m, 4H), 0.92(d, 3H), 0.79(d, 6H)

LC / MS (Nucleosil C-18HD, 4 × 70 mm, 3 μM, 20 - 100 % MeCN (6 分)、100 % MeCN (1.5 分)): 7.11 分; MS(ES)[MNa]⁺ = 414.2

【 0 1 3 5 】

下記化合物は類似の方法で得ることができる:

実施例 7 a: (2R, 4S) - N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((2S, 5S, 7R, 12R) - 2, 7, 12 - トリメチル - 3, 15 - ジオキソ - 1, 4 - ジアザ - シクロペンタデク - 5 - イル) - ブチルアミド

本化合物は、工程 d で [(R) - 3 - メチル - 1 - (4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘプト - 6 - エニル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステルの代わりに [(R) - 3 - メチル - 1 - (4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘキサ - 5 - エニル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを使用し、かつ工程 c で (2S) - tert - ブトキシカルボニル - 2 - アミノ - 6 - ヘプテン酸の代わりに (S) - 4 - メチル - ヘプト - 6 - エン酸を使用する以外、実施例 6 に準じた方法に従い製造する。

LCMS (Nucleosil C-18HD, 4 × 70 mm, 3 μM, 20 - 100 % MeCN (6 分)、100 % MeCN (1.5 分)): 4.61 分; MS(ES)MNa⁺ = 476.4

【 0 1 3 6 】

実施例 7 b: (2R, 4S) - N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((2S, 5S, 7R, 12S) - 2, 7, 12 - トリメチル - 3, 15 - ジオキソ - 1, 4 - ジアザ - シクロペンタデク - 5 - イル) - ブチルアミド

本化合物は、工程 d で [(R) - 3 - メチル - 1 - (4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘプト - 6 - エニル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステルの代わりに [(R) - 3 - メチル - 1 - (4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘキサ - 5 - エニル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを使用し、かつ工程 c で (2S) - tert - ブトキシカルボニル - 2 - アミノ - 6 - ヘプテン酸の代わりに (R) - 4 - メチル - ヘプト - 6 - エン酸(酸 Ib)を使用する以外、実施例 6 に準じた方法に従い製造する。

LCMS (Nucleosil C-18HD, 4 × 70 mm, 3 μM, 20 - 100 % MeCN (6 分)、100 % MeCN (1.5 分)): 4.62 分; MS(ES)MNa⁺ = 476.4

【 0 1 3 7 】

実施例 8: (2R, 4S) - 4 - ((2S, 5S, 7R, 15S) - 15 - アセチルアミノ - 2, 7 - ジメチル - 3, 16 - ジオキソ - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデク - 5 - イル) - N -

ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド

45 mg (0.079 mmol) [(3S, 6S, 14R, 16S) - 16 - ((1S, 3R) - 3 - ブチルカルバモイル - 1 - ヒドロキシ - ブチル) - 3, 14 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデク - 6 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (実施例 6) の 1 ml 4 N HCl / ジオキササン溶液を 3 時間維持し、次いで蒸発させる。残渣を 3 ml THF および 1 ml EtOH および 1 ml 10 % 水性炭酸ナトリウムに取り込み、0 に冷却し、激しく攪拌する。0.112 ml (1.6 mmol) アセチルクロライドを添加し、攪拌を 1 時間続ける。溶媒を蒸発させ、残渣を水および TBME / ヘキサンと 30 分攪拌する。混合物を濾取し、表題化合物を得る。

LC / MS (Nucleosil C-18HD, 4 × 70 mm, 3 μM, 20 - 100 % MeCN (6 分)、100 % MeCN (1.5 分)) : 4.06 分 ; MS (ES) [MNa]⁺ = 533.4

【0138】

実施例 9 : N - [(3S, 6S, 14R, 16S) - 16 - ((1S, 3R) - 3 - ブチルカルバモイル - 1 - ヒドロキシ - ブチル) - 3, 14 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデク - 6 - イル] - イソニコチンアミド

45 mg (0.079 mmol) [(3S, 6S, 14R, 16S) - 16 - ((1S, 3R) - 3 - ブチルカルバモイル - 1 - ヒドロキシ - ブチル) - 3, 14 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 1, 4 - ジアザ - シクロヘキサデク - 6 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (実施例 6) の 1 ml 4 N HCl / ジオキササン溶液を 3 時間維持し、次いで蒸発させる。残渣を 2 ml THF および 2 ml EtOH に取り込み、14 mg (0.118 mmol) イソニコチン酸、13 mg (0.095 mmol) HOBt、22 mg (0.118 mmol) EDCI および 0.055 ml (0.4 mmol) Et₃N で連続的に処理する。24 時間後、混合物を EtOAc で希釈し、水、5 % クエン酸、水、飽和水性重炭酸ナトリウムおよび水で連続的に洗浄する。有機相を蒸発させ、残存固体を EtOAc で洗浄し、濾取し、白色粉末として生成物を得る。

LC / MS (Nucleosil C-18HD, 4 × 70 mm, 3 μM, 20 - 100 % MeCN (6 分)、100 % MeCN (1.5 分)) : 3.69 分 ; MS (ES) [MNa]⁺ = 596.4

【0139】

実施例 10 : (2R, 4S) - N - ブチル - 4 - ((3S, 6S, 8R) - 3, 8 - ジメチル - 1, 1, 4 - トリオキソ - 1 ラムダ^{*} 6^{*} - チア - 5 - アザ - シクロヘキサデク - 6 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド

74 mg (0.15 mmol) (2R, 4S) - N - ブチル - 4 - ((3S, 6S, 8R) - 3, 8 - ジメチル - 1, 1, 4 - トリオキソ - 1 ラムダ^{*} 6^{*} - チア - 5 - アザ - シクロヘキサデク - 11 - エン - 6 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミドの 5 ml MeOH 溶液を、20 mg 10 % Pd - C の存在下、水素雰囲気下で 1 時間攪拌する。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、溶媒を蒸発させる。残渣をトルエンから結晶化させ、表題化合物を白色粉末として単離する。

LC / MS (Nucleosil C-18HD, 4 × 70 mm, 3 μM, 20 - 100 % MeCN (6 分)、100 % MeCN (1.5 分)) : 4.88 分 ; MS (ES) [MNa]⁺ = 511.4

【0140】

出発物質を後記の通り製造できる：

a) (2R, 4S) - N - ブチル - 4 - ((3S, 6S, 8R) - 3, 8 - ジメチル - 1, 1, 4 - トリオキソ - 1 ラムダ^{*} 6^{*} - チア - 5 - アザ - シクロヘキサデク - 11 - エン - 6 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド

99 mg (0.21 mmol) (3S, 6S, 8R) - 3, 8 - ジメチル - 6 - ((2S, 4R) - 4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - 1, 1 - ジオキソ - 1 ラムダ^{*} 6^{*} - チア - 5 - アザ - シクロヘキサデク - 11 - エン - 4 - オンの 1.5 ml ブチルアミン溶液を、65 で 2 時間加熱する。混合物を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン 1 : 1) に付し、表題化合物を白色固体として得る。

LC / MS (Nucleosil C-18HD, 4 × 70 mm, 3 μM, 20 - 100 % MeCN (6 分)、100 % MeCN (1.5 分)) : 4.64 分 ; MS (ES) [MNa]⁺ = 509.4

【 0 1 4 1 】

b) (3 S, 6 S, 8 R) - 3, 8 - ジメチル - 6 - ((2 S, 4 R) - 4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - 1, 1 - ジオキソ - 1 ラムダ^{*} 6^{*} - チア - 5 - アザ - シクロヘキサデク - 1 1 - エン - 4 - オン

窒素雰囲気下、200 ml の還流している D C M に、10 mg (0.01 mmol) トリシクロヘキシルホスフィン[1, 3 - ビス(2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ 1 - 2 - イリデン] - [ベンジリジン]ルテニウム(IV)ジクロライド(‘Grubbs 2’触媒)の1 ml D C M 溶液を添加し、続いて100 mg (0.218 mmol) (S) - 3 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - スルホニル) - 2 - メチル - N - [(1 S, 3 R) - 3 - メチル - 1 - ((2 S, 4 R) - 4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘプト - 6 - エニル] - プロピオンアミドの5 ml D C M 溶液を滴下する。2 時間後、混合物を r t に冷却し、0.05 ml ブチルビニルエーテルおよび0.2 g 活性炭の添加によりクエンチする。混合物をシリカゲルのパッドを通し(E t O A c / ヘキサン 1 : 1)、表題化合物を固体として得る。

L C / M S (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % M e C N (6 分)、100 % M e C N (1.5 分)) : 4.87 分 ; M S (E S) [M N a]⁺ = 436.2

【 0 1 4 2 】

c) (S) - 3 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - スルホニル) - 2 - メチル - N - [(1 S, 3 R) - 3 - メチル - 1 - ((2 S, 4 R) - 4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘプト - 6 - エニル] - プロピオンアミド

2 ml 4 N H C l のジオキサン溶液中の162 mg (0.5 mmol) の[(R) - 3 - メチル - 1 - (4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘプト - 6 - エニル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル(ジアステレオマーの混合物、実施例 6、工程 f) の溶液を3 時間、r t に維持し、真空で濃縮する。残渣を10 ml D C M に取り込み、157 mg (0.675 mmol) (S) - 3 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - スルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸(酸II a)、91 mg (0.59 mmol) H O B t . H₂ O、129 mg (0.675 mmol) E D C . H C l および0.383 ml (2.75 mmol) E t₃ N で処理し、一晩攪拌する。混合物を E t O A c で希釈し、水、5 % 水性クエン酸、水、5 % 水性 N a H C O₃ および水(4 ×) で連続的に洗浄する。混合物の蒸発およびシリカゲルクロマトグラフィー(E t O A c / ヘキサン 1 : 3、1 : 2 および 1 : 1 により、速く溶出するジアステレオマーおよび次いで表題生成物を得る。

L C / M S (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % M e C N (6 分)、100 % M e C N (1.5 分)) : 5.64 分 ; M S (E S) [M N a]⁺ = 464.2

【 0 1 4 3 】

下記化合物は類似の方法で得ることができる :

実施例 10 a : N - ブチル - 4 - ((8 R) - 3, 8 - ジメチル - 1, 1, 4 - トリオキソ - 1 ラムダ^{*} 6^{*} - チア - 5 - アザ - シクロ - ペンタデク - 6 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド

表題化合物を工程 c で (S) - 3 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - スルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸の代わりにラセミ 2 - メチル - 3 - (ペント - 4 - エン - 1 - スルホニル) - プロピオン酸(酸II b) を使用して、ジアステレオマーの混合物として得る。

L C / M S (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % M e C N (6 分)、100 % M e C N (1.5 分)) : 4.49 および 4.61 分 (2 ジアステレオマー) ; M S (E S) [M N a₂ - H]⁺ = 497.2

【 0 1 4 4 】

実施例 10 b : (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((3 S, 6 S, 8 R) - 3, 8 - ジメチル - 1, 1, 4 - トリオキソ - 1 ラムダ^{*} 6^{*} - チア - 5 - アザ - シクロテトラデク - 6 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド

表題化合物を、工程 c で (S) - 3 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - スルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸の代わりに 2 - メチル - 3 - (ペント - 4 - エン - 1 - スルホニル) - プロ

10

20

30

40

50

ピオン酸(酸II d)を使用して得る。

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % MeCN (6 分)、1 0 0 % MeCN (1.5 分)) : 4.2 5 分 ; MS (ES) [MNa]⁺ = 4 8 3.2

【0145】

実施例 1 0 c : (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((3 S, 6 S, 8 R) - 3, 8 - ジメチル - 1, 1, 4 - トリオキソ - 1 ラムダ⁶ - チア - 5 - アザ - シクロヘプタデク - 6 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド

表題化合物を、工程 c で (S) - 3 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - スルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸の代わりに (S) - 3 - (ヘプト - 6 - エン - 1 - スルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸(酸II e)を使用して得る。

10

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % MeCN (6 分)、1 0 0 % MeCN (1.5 分)) : 5.1 8 分 ; MS (ES) [MNa]⁺ = 5 2 5.4

【0146】

実施例 1 0 d : N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((7 R) - 7 - メチル - 1, 1, 3 - トリオキソ - 1 ラムダ⁶ - チア - 4 - アザ - シクロヘキサデク - 5 - イル) - ブチルアミド

表題化合物を、工程 c で (S) - 3 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - スルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸の代わりに 2 - メチル - 3 - (ペント - 4 - エン - 1 - スルホニル) - プロピオン酸(酸II f)を使用して、ジアステレオマーの混合物として得る。

20

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % MeCN (6 分)、1 0 0 % MeCN (1.5 分)) : 5.2 2 および 5.4 0 分 (2 ジアステレオマー) ; MS (ES) [MNa]⁺ = 4 9 7.2 および 4 9 7.2

【0147】

実施例 1 0 e : N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((8 R) - 8 - メチル - 1, 1, 4 - トリオキソ - 1 ラムダ⁶ - チア - 5 - アザ - シクロヘキサデク - 6 - イル) - ブチルアミド

表題化合物を、工程 c で (S) - 3 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - スルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸の代わりに 3 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - スルホニル) - プロピオン酸(酸II g)を使用して、ジアステレオマーの混合物として得る。

30

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % MeCN (6 分)、1 0 0 % MeCN (1.5 分)) : 4.7 1 および 4.8 3 分 (2 ジアステレオマー) ; MS (ES) [MNa]⁺ = 4 9 7.2 および 4 9 7.2

【0148】

実施例 1 0 f : N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((9 R) - 9 - メチル - 1, 1, 5 - トリオキソ - 1 ラムダ⁶ - チア - 6 - アザ - シクロヘキサデク - 7 - イル) - ブチルアミド

表題化合物を、工程 c で (S) - 3 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - スルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸の代わりに 3 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - スルホニル) - プロピオン酸(酸II h)を使用して、ジアステレオマーの混合物として得る。

40

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % MeCN (6 分)、1 0 0 % MeCN (1.5 分)) : 4.2 5 および 4.3 4 分 (1 : 1 ジアステレオマー混合物) ; MS (ES) [MNa]⁺ = 4 9 7.2

【0149】

実施例 1 1 : N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 4 - ((9 R) - 1 6 - メトキシ - 9 - メチル - 1 3 - オキソ - 2, 1 2, 1 7 - トリアザ - ビシクロ[1 2.3.1]オクタデカ - 1 (1 7), 1 4 (1 8), 1 5 - トリエン - 1 1 - イル) - 2 - メチル - ブチルアミド

1 6 - メトキシ - 9 - メチル - 1 1 - (4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - 2, 1 2, 1 7 - トリアザ - ビシクロ[1 2.3.1]オクタデカ - 1 (1 7), 1 4 (1 8), 1 5 - トリエン - 1 3 - オン (4 9 mg、0.1 2 mmol) の 1.2 ml ブチルアミン溶液を、5 0 ° で 3 時間攪拌する。過剰のブチルアミンを蒸発させ、残渣をシリカゲル

50

クロマトグラフィーで精製して、表題化合物(ジアステレオマーの混合物)を、わずかに黄色の粉末として得る。

Mp 178 - 182

HPLC(XTerra 4.5 cm、95% CH₃CN、50) : 3.98分。MS(LC/MS) : [MH]⁺ = 477.3

【0150】

出発物質は下記の通り製造できる：

a) 16 - メトキシ - 9 - メチル - 11 - (4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - 2, 12, 17 - トリアザ - ビシクロ[12.3.1]オクタデカ - 1(17), 14(18), 15 - トリエン - 13 - オン

60 mg (0.15 mmol) 16 - メトキシ - 9 - メチル - 11 - (4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - 2, 12, 17 - トリアザ - ビシクロ[12.3.1]オクタデカ - 1(17), 5, 14(18), 15 - テトラエン - 13 - オンの2 ml MeOH溶液を、1気圧水素下、9 mg Pd/Cの存在下で、2時間、rtで水素化する。濾過および蒸発により、表題化合物を褐色がかった泡状物として得る。

【0151】

b) 16 - メトキシ - 9 - メチル - 11 - (4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - 2, 12, 17 - トリアザ - ビシクロ[12.3.1]オクタデカ - 1(17), 5, 14(18), 15 - テトラエン - 13 - オン

90 mg (0.21 mmol) 2 - ブト - 3 - エニルアミノ - 6 - メトキシ - N - [3 - メチル - 1 - (4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘプト - 6 - エニル] - イソニコチンアミドの6 ml DCM溶液を、6 ml DCM中の3.5 mg トリシクロヘキシルホスフィン[1, 3 - ビス(2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾール - 2 - イリデン] - [ベンジリデン]ルテニウム(IV)ジクロライド(‘Grubbs 第二世代触媒’)の還流している溶液に30分にわたり滴下し、次いで1時間、還流温度で撹拌する。LC/MSはわずかな生成物しか形成されていないことを示し、故に、7 mg触媒を添加し、混合物を18時間、還流温度で撹拌する。再び、11 mg触媒を添加し、加熱を4時間続ける。反応混合物を直接シリカゲルクロマトグラフィーに付し、DCM/MeOH 98 : 2で溶出して、表題化合物(ジアステレオマーの混合物)を、緑色がかった泡状物として得る。

HPLC(XTerra 4.5 cm、95% CH₃CN、50) : 3.85分および4.45分(ジアステレオマー)。MS(LC/MS) : 402.4

【0152】

c) 2 - ブト - 3 - エニルアミノ - 6 - メトキシ - N - [3 - メチル - 1 - (4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘプト - 6 - エニル] - イソニコチンアミド

155 mg (0.7 mmol) 2 - ブト - 3 - エニルアミノ - 6 - メトキシ - イソニコチン酸(酸IIIb)、105 mg (0.47 mmol) (R) - 3 - メチル - 1 - (4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘプト - 6 - エニル] - カルバミン酸tert - ブチルエステルおよび63 mg (0.42 mmol) HOBt・H₂Oの8 ml DMF溶液を0 °に冷却し、107 mg (0.56 mmol) EDC・HClで処理し、rtで3時間撹拌する。反応混合物をEtOAcで希釈し、0.5 N 水性クエン酸、2 M KHC O₃ および塩水で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させる。シリカゲルクロマトグラフィーにより、表題生成物を無色油状物として得る。

HPLC(XTerra 4.5 cm、95% CH₃CN、50) : 4.25分。MS(LC/MS) : [MH]⁺ = 430.5

【0153】

下記化合物は類似の方法で得ることができる：

実施例 11 a : N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 4 - ((9R) - 16 - メトキシ - 9 - メチル - 13 - オキソ - 2, 12 - ジアザ - ビシクロ[12.3.1]オクタデカ - 1(17), 14

(18), 15 - トリエン - 11 - イル) - 2 - メチル - ブチルアミド

表題化合物を、工程 c で (S) - 3 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - スルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸の代わりに 3 - (ベンジルオキシカルボニル - ブト - 3 - エニル - アミノ) - 5 - メトキシ - 安息香酸 (酸 III c) を使用して、ジアステレオマーの混合物として得る。

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % MeCN (6 分)、100 % MeCN (1.5 分)) : 4.21 分 ; MS (ES) [MNa]⁺ = 498.4

【0154】

実施例 11b : N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((11R) - 11 - メチル - 15 - オキソ - 2 - オキサ - 14 - アザ - ビシクロ[14.3.1]イコサ - 1(19), 16(20), 17 - トリエン - 13 - イル) - ブチルアミド

10

表題化合物を、工程 c で (S) - 3 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - スルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸の代わりに 3 - ヘキサ - 5 - エニルオキシ - 安息香酸 (酸 III d) を使用して、ジアステレオマーの混合物として得る。

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % MeCN (6 分)、100 % MeCN (1.5 分)) : 6.04 および 6.13 分 (ジアステレオマーの混合物) ; MS (ES) [MNa]⁺ = 497.4

【0155】

実施例 11c : N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((9R) - 9 - メチル - 13 - オキソ - 2 - オキサ - 12 - アザ - ビシクロ[12.3.1]オクタデカ - 1(17), 14(18), 15 - トリエン - 11 - イル) - ブチルアミド

20

表題化合物を、工程 c で (S) - 3 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - スルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸の代わりに 3 - ブト - 3 - エニルオキシ - 安息香酸 (酸 III e) を使用して、ジアステレオマーの混合物として得る。

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % MeCN (6 分)、100 % MeCN (1.5 分)) : 5.44 分 ; MS (ES) [MNa]⁺ = 469.2

【0156】

実施例 11d : N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((10R) - 10 - メチル - 14 - オキソ - 2 - オキサ - 13 - アザ - ビシクロ[13.3.1]ノナデカ - 1(18), 15(19), 16 - トリエン - 12 - イル) - ブチルアミド

30

表題化合物を、工程 c で (S) - 3 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - スルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸の代わりに 3 - ペント - 4 - エニルオキシ - 安息香酸 (酸 III f) を使用して、ジアステレオマーの混合物として得る。

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % MeCN (6 分)、100 % MeCN (1.5 分)) : 5.87 分 ; MS (ES) [MNa]⁺ = 483.2

【0157】

実施例 11e : N - ブチル - 4 - ((6R) - 6,12 - ジメチル - 2,13 - ジオキソ - 3,12 - ジアザ - ビシクロ[12.3.1]オクタデカ - 1(18), 14, 16 - トリエン - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド

表題化合物を、工程 c で (S) - 3 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - スルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸の代わりに、N - アリル - N - メチル - イソフタルアミド酸 (酸 IV a) を使用して、ジアステレオマーの混合物として得る。

40

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % MeCN (6 分)、100 % MeCN (1.5 分)) : 4.35 分 ; MS (ES) [MNa]⁺ = 496.4

【0158】

実施例 11f : N - ブチル - 4 - ((6R) - 12 - エチル - 6 - メチル - 2,13 - ジオキソ - 3,12 - ジアザ - ビシクロ[12.3.1]オクタデカ - 1(18), 14, 16 - トリエン - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド

表題化合物を、工程 c で (S) - 3 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - スルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸の代わりに N - アリル - N - エチル - イソフタルアミド酸 (酸 IV b) を使用

50

して、ジアステレオマーの混合物として得る。

LC / MS (Nucleosil C-18HD、 4×70 mm、 $3 \mu\text{M}$ 、 $20 - 100\%$ MeCN (6分)、 100% MeCN (1.5分)) : 4.64分 ; MS (ES) $[\text{MNa}]^+ = 510.4$

【0159】

実施例 11 g : N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((6R) - 6 - メチル - 2,13 - ジオキソ - 12 - プロピル - 3,12 - ジアザ - ビシクロ[12.3.1]オクタデカ - 1(18),14,16 - トリエン - 4 - イル) - ブチルアミド

表題化合物を、工程 c で (S) - 3 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - スルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸の代わりに N - アリル - N - プロピル - イソフタルアミド酸 (酸 IV c) を使用して、ジアステレオマーの混合物として得る。

10

LC / MS (Nucleosil C-18HD、 4×70 mm、 $3 \mu\text{M}$ 、 $20 - 100\%$ MeCN (6分)、 100% MeCN (1.5分)) : 5.01分 ; MS (ES) $[\text{MNa}]^+ = 524.4$

【0160】

実施例 11 h : N - ブチル - 4 - ((6R) - 12 - シクロプロピル - 6 - メチル - 2,13 - ジオキソ - 3,12 - ジアザ - ビシクロ[12.3.1]オクタデカ - 1(18),14,16 - トリエン - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド

表題化合物を、工程 c で (S) - 3 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - スルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸の代わりに N - アリル - N - シクロプロピル - イソフタルアミド酸 (酸 IV d) を使用して、ジアステレオマーの混合物として得る。

20

LC / MS (Nucleosil C-18HD、 4×70 mm、 $3 \mu\text{M}$ 、 $20 - 100\%$ MeCN (6分)、 100% MeCN (1.5分)) : 4.68分 ; MS (ES) $\text{MH}^+ = 500.4$ 、 $[\text{MNa}]^+ = 522.4$

【0161】

実施例 11 i : N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 4 - ((6R) - 16 - メトキシ - 6,12 - ジメチル - 2,13 - ジオキソ - 3,12 - ジアザ - ビシクロ[12.3.1]オクタデカ - 1(18),14,16 - トリエン - 4 - イル) - 2 - メチル - ブチルアミド

表題化合物を、工程 c で (S) - 3 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - スルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸の代わりに N - アリル - N - メチル - 5 - メトキシ - イソフタルアミド酸 (酸 IV e) を使用して、ジアステレオマーの混合物として得る。

30

LC / MS (Nucleosil C-18HD、 4×70 mm、 $3 \mu\text{M}$ 、 $20 - 100\%$ MeCN (6分)、 100% MeCN (1.5分)) : 4.82分 ; MS (ES) $[\text{MNa}]^+ = 526.4$

【0162】

実施例 11 j : N - ブチル - 4 - ((6R) - 12 - エチル - 16 - メトキシ - 6 - メチル - 2,13 - ジオキソ - 3,12 - ジアザ - ビシクロ[12.3.1]オクタデカ - 1(18),14,16 - トリエン - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド

表題化合物を、工程 c で (S) - 3 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - スルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸の代わりに N - アリル - N - エチル - 5 - メトキシ - イソフタルアミド酸 (酸 IV f) を使用して、ジアステレオマーの混合物として得る。

40

LC / MS (Nucleosil C-18HD、 4×70 mm、 $3 \mu\text{M}$ 、 $20 - 100\%$ MeCN (6分)、 100% MeCN (1.5分)) : 4.82分 ; MS (ES) $\text{MH}^+ = 518.4$ 、 $[\text{MNa}]^+ = 540.4$

【0163】

実施例 11 k : N - ブチル - 4 - ((6R) - 12 - プロピル - 16 - メトキシ - 6 - メチル - 2,13 - ジオキソ - 3,12 - ジアザ - ビシクロ[12.3.1]オクタデカ - 1(18),14,16 - トリエン - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド

表題化合物を、工程 c で (S) - 3 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - スルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸の代わりに N - アリル - N - プロピル - 5 - メトキシ - イソフタルアミド酸 (酸 IV g) を使用して、ジアステレオマーの混合物として得る。

50

LC / MS (Nucleosil C-18HD、 4×70 mm、 $3 \mu\text{M}$ 、 $20 - 100\%$ MeCN (6分)、 100% MeCN (1.5分)) : 5.19分 ; MS (ES) $\text{MH}^+ = 532.4$ 、 $[\text{MNa}]^+ = 5$

5 4 . 4

【 0 1 6 4 】

実施例 1 1 l : N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((6 R) - 6 - メチル - 2, 1 4 - ジオキソ - 3, 1 3 - ジアザ - ビシクロ[1 3 . 3 . 1]ノナデカ - 1 (1 8), 1 5 (1 9), 1 6 - トリエン - 4 - イル) - ブチルアミド

表題化合物を、工程 c で (S) - 3 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - スルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸の代わりに N - ブト - 3 - エニル - イソフタルアミド酸 (酸 IV h) を使用して、ジアステレオマーの混合物として得る。

L C / M S (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0 mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % M e C N (6 分)、1 0 0 % M e C N (1 . 5 分)) : 4 . 3 4 分 ; M S (E S) M H ⁺ = 4 7 4 . 4、[M N a] ⁺ = 4 9 6 . 4

10

【 0 1 6 5 】

実施例 1 1 m : N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((9 R) - 9 - メチル - 2, 2, 1 3 - トリオキソ - 2 ラムダ^{*} 6^{*} - チア - 1 2 - アザ - ビシクロ[1 2 . 3 . 1]オクタデカ - 1 (1 7), 1 4 (1 8), 1 5 - トリエン - 1 1 - イル) - ブチルアミド

表題化合物を、工程 c で (S) - 3 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - スルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸の代わりに 3 - (ブト - 3 - エン - 1 - スルホニル) - 安息香酸 (酸 III g) を使用して、ジアステレオマーの混合物として得る。

L C / M S (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0 mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % M e C N (6 分)、1 0 0 % M e C N (1 . 5 分)) : 4 . 6 5 分 ; M S (E S) [M N a] ⁺ = 5 1 7 . 2

20

【 0 1 6 6 】

実施例 1 2 : N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((6 R) - 6 - メチル - 2, 1 3 - ジオキソ - 3, 1 2 - ジアザ - ビシクロ[1 2 . 3 . 1]オクタデカ - 1 (1 8), 1 4, 1 6 - トリエン - 4 - イル) - ブチルアミド

表題化合物をジアステレオマーの混合物として得て、そして、工程 c で [(R) - 3 - メチル - 1 - (4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘプト - 6 - エニル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (実施例 6 に記載) の代わりに [(R) - 3 - メチル - 1 - (4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘキサ - 5 - エニル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (製造について実施例 7 参照) を使用し、かつ 2 - ブト - 3 - エニルアミノ - 6 - メトキシ - イソニコチン酸 (酸 III b) の代わりに N - ブト - 3 - エニル - イソフタルアミド酸 (酸 IV h) を使用する以外、実施例 1 1 に類似の方法で製造する。

30

L C / M S (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0 mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % M e C N (6 分)、1 0 0 % M e C N (1 . 5 分)) : 3 . 9 5 分 ; M S (E S) [M N a] ⁺ = 4 8 2 . 4

【 0 1 6 7 】

下記化合物は類似の方法を介して製造できる :

実施例 1 2 a : N - ブチル - 4 - ((9 R) - 3 - エチル - 9 - メチル - 2, 1 3 - ジオキソ - 4 - オキサ - 3, 1 2 - ジアザ - ビシクロ[1 2 . 3 . 1]オクタデカ - 1 (1 7), 1 4 (1 8), 1 5 - トリエン - 1 1 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド

表題化合物を、N - ブト - 3 - エニル - イソフタルアミド酸の代わりに N - アリルオキシ - N - エチル - イソフタルアミド酸 (酸 IV i) を使用して、ジアステレオマーの混合物として得る。

40

L C / M S (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0 mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % M e C N (6 分)、1 0 0 % M e C N (1 . 5 分)) : 5 . 1 4 分 ; M S (E S) [M N a] ⁺ = 5 5 6 . 4

【 0 1 6 8 】

実施例 1 2 b : N - ブチル - 4 - ((6 R) - 1 1 - エチル - 1 5 - メトキシ - 6 - メチル - 2, 1 2 - ジオキソ - 3, 1 1 - ジアザ - ビシクロ[1 1 . 3 . 1]ヘプタデカ - 1 (1 7), 8, 1 3, 1 5 - テトラエン - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド

表題化合物を、N - ブト - 3 - エニル - イソフタルアミド酸の代わりに N - アリル - N - エチル - 5 - メトキシ - イソフタルアミド酸 (酸 IV f) を使用して、ジアステレオマーの

50

混合物として得る。最後の工程で使用する水素化条件下では、C = C二重結合は還元されない。

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % MeCN (6分)、100 % MeCN (1.5分)) : 4.33分 ; MS (ES) [MNa]⁺ = 524.4

【0169】

実施例 13 : (2R, 4S) - N - ブチル - 4 - ((10R, 12S) - 17 - エトキシ - 10 - メチル - 14 - オキソ - 2, 13, 18 - トリアザ - ビシクロ[13.3.1]ノナデカ - 1 (18), 15 (19), 16 - トリエン - 12 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド

表題化合物を、実施例 11 に準じて、工程 c で 2 - ブト - 3 - エニルアミノ - 6 - メトキシ - イソニコチン酸の代わりに 2 - エトキシ - 6 - ペント - 4 - エニルアミノ - イソニコチン酸 (酸 III h) を使用し、かつ工程 c でジアステレオマー的に純粋な [(1S, 3R) - 3 - メチル - 1 - ((2S, 4R) - 4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘプト - 6 - エニル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを使用して、単一

10

ジアステレオマーとして得る。
LC (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % MeCN (6分)、100 % MeCN (1.5分)) : 5.00分 ; MS (ES) [MH]⁺ = 505.2

【0170】

出発物質は下記の通り得ることができる :

a) [(1S, 3R) - 3 - メチル - 1 - ((2S, 4R) - 4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘプト - 6 - エニル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

20

表題化合物を、工程 g でジアステレオマー的に純粋な [(1S, 3R) - 3, 7 - ジメチル - 1 - ((S) - 5 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - イル) - オクト - 6 - エニル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを使用して、実施例 6 に準じて得る。

Rf : (ヘキサン / 酢酸エチル 3 : 1) 0.36

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 5.86-5.76(m, 1H), 5.08-4.95(m, 2H), 4.55-4.05(m, 1H), 4.37(d, 1H), 2.78-2.68(m, 1H), 2.49-2.66(m, 1H), 2.18-2.02(m, 2H), 2.01-1.92(m, 1H), 1.74-1.66(m, 1H), 1.59-1.26(m, 4H), 1.47(s, 9H), 1.31(t, 3H), 0.97(t, 3H)

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、40 - 100 % MeCN (6分)、100 % MeCN (1.5分)) : 4.94分 ; MS (ES) [MNa]⁺ = 348.2

30

【0171】

b) [(1S, 3R) - 3, 7 - ジメチル - 1 - ((S) - 5 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - イル) - オクト - 6 - エニル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

61.6 g (0.4 mol) R - (+) - シトロネラル、44.46 g (0.38 mol) カルバミン酸 tert - ブチルエステル、74.76 g (0.42 mol) ナトリウム 4 - メチル - ベンゼン スルフィナートおよび 22.6 ml (0.6 mol) ギ酸を 300 ml アセトニトリル中、25 で 4 日間攪拌する。混合物を 700 ml EtOAc および 1000 ml 水で希釈する。有機相を 5 % 水性クエン酸、水、5 % 水性 NaHCO₃ 溶液および水で 4 回連続的に洗浄する。20 ml EtOH の添加後、溶液を真空中で濃縮して、[(R) - 3, 7 - ジメチル - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - オクト - 6 - エニル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを無色油状物として得、それは静置により固化する。

40

Rf (EtOAc / ヘキサン 1 : 3) 0.49

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % MeCN (6分)、100 % MeCN (1.5分)) : 6.82分 ; MS (ES) [MNa]⁺ = 432.2

【0172】

この物質を 500 ml THF に窒素雰囲気下添加し、-75 に冷却する。THF 中にリチウムフラン - 2 - オレートを含み溶液 A を、20 分にわたりカニューレを介して、窒素の陽圧を使用して添加する。溶液 A を下記の通り製造する。78 ml (0.368 mol) HMD S の 500 ml 乾燥 THF 溶液を、窒素雰囲気下 -70 に冷却し、230 ml のヘキサ

50

ン中の B u L i の 1.6 M 溶液 (0.368 mol) を滴下する。30 分後、30.92 g (0.368 mol) 5 H - フラン - 2 - オンの 10 ml 乾燥 T H F 溶液を滴下し、温度を - 40 より低く維持する。溶液 A を - 40 で攪拌して沈殿の作成を妨げ、その後添加する。添加後、反応混合物を - 75 で 1.5 時間攪拌し、次いで 1000 ml 水および 1000 ml

E t O A c の攪拌している混合物に直接注ぐ。有機相を 5 % 水性クエン酸、水、5 % 水性 N a H C O ₃ 溶液および水で連続的に洗浄する。反応混合物を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (E t O A c / ヘキサン 1 : 5) に付し、油状生成物を得る。ヘキサンから結晶化後、[(1 S, 3 R) - 3, 7 - ジメチル - 1 - ((S) - 5 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - イル) - オクト - 6 - エニル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルおよび [(1 R, 3 R) - 3, 7 - ジメチル - 1 - ((R) - 5 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - イル) - オクト - 6 - エニル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルの混合物を白色粉末として得る。両方のジアステレオマーを、Chiralpak AD カラム (5 × 50 cm) 上で、ヘキサン / イソプロパノール = 97 : 3 を溶離剤として使用して分離する。ゆっくり動くジアステレオマーを単離し、溶離剤蒸発後、純粋ジアステレオマー [(1 S, 3 R) - 3, 7 - ジメチル - 1 - ((S) - 5 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - イル) - オクト - 6 - エニル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルを白色粉末として得る。

M p . 58 - 61

¹³C-NMR (100 MHz, C D C l ₃): 173.2, 155.2, 154.8, 131.4, 124.1, 121.3, 84.8, 79.6, 49.1, 39.6, 36.1, 29.1, 28.1, 25.6, 25.1, 19.5, 17.5

【0173】

下記化合物は類似の方法を介して製造できる：

実施例 13 a : (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((9 R, 11 S) - 9, 16 - ジメチル - 13 - オキソ - 2, 12, 17 - トリアザ - ビシクロ - [12.3.1] オクタデカ - 1 (17), 14 (18), 15 - トリエン - 11 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド
表題化合物を、2 - エトキシ - 6 - ペント - 4 - エニルアミノ - イソニコチン酸 (酸 III h) の代わりに 2 - ブト - 3 - エニルアミノ - 6 - メチル - イソニコチン酸 (酸 III a) を使用して得る。

L C / M S (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % M e C N (6 分)、100 % M e C N (1.5 分)) : 3.59 分 ; M S (E S) [M H]⁺ = 461.4

【0174】

実施例 13 b : (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((9 R, 11 S) - 3 - エチル - 16 - メトキシ - 9 - メチル - 13 - オキソ - 2, 12, 17 - トリアザ - ビシクロ [12.3.1] オクタデカ - 1 (17), 14 (18), 15 - トリエン - 11 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド

表題化合物を、2 - エトキシ - 6 - ペント - 4 - エニルアミノ - イソニコチン酸 (酸 III h) の代わりに 2 - (1 - エチル - ブト - 3 - エニルアミノ) - 6 - メトキシ - イソニコチン酸 (酸 III i) を使用して得る。

L C (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % M e C N (6 分)、100 % M e C N (1.5 分)) : 4.72 分 ; M S (E S) [M H]⁺ = 505.4

【0175】

実施例 13 c : (2 R, 4 S) - N - ブチル - 4 - ((4 S, 6 R) - 16 - エトキシ - 12 - エチル - 6 - メチル - 2, 13 - ジオキソ - 3, 12 - ジアザ - ビシクロ [12.3.1] オクタデカ - 1 (18), 14, 16 - トリエン - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド

表題化合物を、2 - エトキシ - 6 - ペント - 4 - エニルアミノ - イソニコチン酸 (酸 III h) の代わりに N - アリル - N - エチル - 5 - エトキシ - イソフタルアミド酸 (酸 IV j) を使用して得る。

L C / M S (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % M e C N (6 分)、100 % M e C N (1.5 分)) : 5.11 分 ; M S (E S) M H⁺ = 532.4、[M N a]⁺ = 5

5 4 . 4

【 0 1 7 6 】

実施例 1 3 d : (2 R , 4 S) - N - ブチル - 4 - ((4 S , 6 R) - 1 2 - エチル - 1 6 - イソプロポキシ - 6 - メチル - 2 , 1 3 - ジオキソ - 3 , 1 2 - ジアザ - ピシクロ [1 2 . 3 . 1] オクタデカ - 1 (1 8) , 1 4 , 1 6 - トリエン - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド

表題化合物を、2 - エトキシ - 6 - ペント - 4 - エニルアミノ - イソニコチン酸 (酸 III h) の代わりに N - アリル - N - エチル - 5 - イソプロポキシ - イソフタルアミド酸 (酸 IV k) を使用して得る。

L C / M S (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0 mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % M e C N (6 分)、1 0 0 % M e C N (1 . 5 分)) : 5 . 3 5 分 ; M S (E S) M H ⁺ = 5 4 6 . 4、[M N a] ⁺ = 5 6 8 . 4

10

【 0 1 7 7 】

実施例 1 3 e : (2 R , 4 S) - N - ブチル - 4 - ((4 S , 6 R) - 1 2 - エチル - 6 , 1 6 - ジメチル - 2 , 1 3 - ジオキソ - 3 , 1 2 - ジアザ - ピシクロ [1 2 . 3 . 1] オクタデカ - 1 (1 8) , 1 4 , 1 6 - トリエン - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド

表題化合物を、2 - エトキシ - 6 - ペント - 4 - エニルアミノ - イソニコチン酸 (酸 III h) の代わりに N - アリル - 5 - メチル - N - エチル - イソフタルアミド酸 (酸 IV l) を使用して得る。

L C / M S (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0 mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % M e C N (6 分)、1 0 0 % M e C N (1 . 5 分)) : 4 . 9 8 分 ; M S (E S) [M H] ⁺ = 5 0 2 . 4、[M N a] ⁺ = 5 2 4 . 4

20

【 0 1 7 8 】

実施例 1 3 f : (2 R , 4 S) - N - ブチル - 4 - ((4 S , 6 R) - 1 2 - エチル - 1 6 - メタンスルホニル - 6 - メチル - 2 , 1 3 - ジオキソ - 3 , 1 2 - ジアザ - ピシクロ [1 2 . 3 . 1] オクタデカ - 1 (1 8) , 1 4 , 1 6 - トリエン - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド

表題化合物を、2 - エトキシ - 6 - ペント - 4 - エニルアミノ - イソニコチン酸 (酸 III h) の代わりに N - アリル - N - エチル - 5 - メタンスルホニル - イソフタルアミド酸 (酸 IV m) を使用して得る。

30

L C / M S (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0 mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % M e C N (6 分)、1 0 0 % M e C N (1 . 5 分)) : 4 . 4 9 分 ; M S (E S) [M H] ⁺ = 5 6 6 . 4

【 0 1 7 9 】

実施例 1 3 g : (2 R , 4 S) - N - ブチル - 4 - ((4 S , 6 R) - 1 2 - エチル - 6 - メチル - 1 6 - オキサゾル - 2 - イル - 2 , 1 3 - ジオキソ - 3 , 1 2 - ジアザ - ピシクロ [1 2 . 3 . 1] オクタデカ - 1 (1 8) , 1 4 , 1 6 - トリエン - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド

表題化合物を、2 - エトキシ - 6 - ペント - 4 - エニルアミノ - イソニコチン酸 (酸 III h) の代わりに N - アリル - N - エチル - 5 - オキサゾル - 2 - イル - イソフタルアミド酸 (酸 IV n) を使用して得る。

40

L C / M S (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0 mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % M e C N (6 分)、1 0 0 % M e C N (1 . 5 分)) : 4 . 8 2 分 ; M S (E S) [M H] ⁺ = 5 5 5 . 4

【 0 1 8 0 】

実施例 1 3 h : (2 R , 4 S) - N - ブチル - 4 - ((4 S , 6 R) - 1 3 - エチル - 6 - メチル - 2 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 1 3 - ジアザ - ピシクロ [1 3 . 3 . 1] ノナデカ - 1 (1 8) , 1 5 (1 9) , 1 6 - トリエン - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド

表題化合物を、2 - エトキシ - 6 - ペント - 4 - エニルアミノ - イソニコチン酸 (酸 III h) の代わりに N - ブト - 3 - エニル - N - エチル - イソフタルアミド酸 (酸 IV o) を使用して得る。

L C / M S (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0 mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % M e C N (6 分)、1

50

00% MeCN (1.5分)) : 4.90分 ; MS(ES)[MH]⁺ = 502.4、[MNa]⁺ = 524.4

【0181】

実施例 13 i : (2R, 4S) - N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((4S, 6R) - 6 - メチル - 2, 14 - ジオキソ - 13 - プロピル - 3, 13 - ジアザ - ビシクロ[13.3.1]ノナデカ - 1(18), 15(19), 16 - トリエン - 4 - イル) - ブチルアミド

表題化合物を、2 - エトキシ - 6 - ペント - 4 - エニルアミノ - イソニコチン酸(酸III h)の代わりにN - ブト - 3 - エニル - N - プロピル - イソフタルアミド酸(酸IV p)を使用して得る。

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70mm、3 μM、20 - 100% MeCN (6分)、100% MeCN (1.5分)) : 5.27分 ; MS(ES)[MH]⁺ = 516.4、[MNa]⁺ = 538.4

【0182】

実施例 14 : (2R, 4S) - N - ブチル - 4 - ((10R, 12S) - 2, 10 - ジメチル - 1, 14 - トリオキソ - 1ラムダ*6* - チア - 2, 13 - ジアザ - シクロヘキサデカ - 12 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド

表題化合物を、工程 c で 2 - ブト - 3 - エニルアミノ - 6 - メトキシ - イソニコチン酸の代わりに 3 - (メチル - ペント - 4 - エニル - スルファモイル) - プロピオン酸(酸V a)を使用して、かつ工程 c でジアステレオマー的に純粋な[(1S, 3R) - 3, 7 - ジメチル - 1 - ((S) - 5 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - イル) - オクト - 6 - エニル] - カルバミン酸tert - ブチルエステルを使用して、実施例 11 に準じて、単一ジアステレオマーとして得る。

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70mm、3 μM、20 - 100% MeCN (6分)、100% MeCN (1.5分)) : 4.66分 ; MS(ES)[MNa]⁺ = 512.4

【0183】

下記化合物は類似の方法を介して製造できる :

実施例 14 a : (2R, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - N - (3 - メチル - ブチル) - 4 - ((7S, 9R) - 9 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 1, 6 - ジアザ - シクロペンタデカ - 7 - イル) - ブチルアミド

表題化合物を、2 - エトキシ - 6 - ペント - 4 - エニルアミノ - イソニコチン酸(酸III h)の代わりにN - ブト - 3 - エニル - スクシニアミド酸(酸V b)を使用して、得る。

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70mm、3 μM、20 - 100% MeCN (6分)、100% MeCN (1.5分)) : 4.15分 ; MS(ES)[MNa]⁺ = 462.4

【0184】

実施例 15 : (2R, 4S) - N - ブチル - 4 - ((5S, 8S, 10R) - 5, 10 - ジメチル - 3, 3, 6 - トリオキソ - 3ラムダ*6* - チア - 7 - アザ - ビシクロ[11.3.1]ヘプタデカ - 1(17), 13, 15 - トリエン - 8 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド

表題化合物を、工程 c で[(R) - 3 - メチル - 1 - (4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘプト - 6 - エニル] - カルバミン酸tert - ブチルエステル(ジアステレオマーの混合物、実施例 6、工程 f)の代わりに(5S, 8S, 10S) - 5, 10 - ジメチル - 8 - ((2S, 4R) - 4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - 3, 3 - ジオキソ - 3ラムダ*6* - チア - 7 - アザ - ビシクロ[11.3.1]ヘプタデカ - 1(17), 11, 13, 15 - テトラエン - 6 - オンから出発して、実施例 10 と類似の方法で得る。

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70mm、3 μM、20 - 100% MeCN (6分)、100% MeCN (1.5分)) : 4.34分 ; MS(ES)[MNa]⁺ = 517.2

【0185】

出発物質は下記の通り製造できる :

a) (5S, 8S, 10S) - 5, 10 - ジメチル - 8 - ((2S, 4R) - 4 - メチル - 5 - オキ

10

20

30

40

50

ソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - 3, 3 - ジオキソ - 3 ラムダ * 6 * - チア - 7 - アザ - ビシクロ[1 1.3.1]ヘプタデカ - 1 (1 7), 1 1, 1 3, 1 5 - テトラエン - 6 - オン

表題化合物を、実施例 10 の工程 b に記載の方法に従い製造する。

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % MeCN (6 分)、100 % MeCN (1.5 分)) : 4.45 分 ; MS (ES) [MNa]⁺ = 442.2

【0186】

b) (S) - 2 - メチル - N - [(1S, 3S) - 3 - メチル - 1 - ((2S, 4R) - 4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ペント - 4 - エニル] - 3 - (3 - ビニル - フェニルメタンスルホニル) - プロピオンアミド

10

表題化合物を、(S) - 3 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - スルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸 (酸IIa) の代わりに (S) - 2 - メチル - 3 - (3 - ビニル - フェニルメタンスルホニル) - プロピオン酸 (酸IIi) を使用して、実施例 10 の工程 c に記載の方法に従い製造する。

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % MeCN (6 分)、100 % MeCN (1.5 分)) : 5.15 分 ; MS (ES) [MNa]⁺ = 470.2

【0187】

c) [(S) - 3 - メチル - 1 - (4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ペント - 4 - エニル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

表題化合物を、実施例 6 の工程 e に記載の方法に従って製造する。

20

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % MeCN (6 分)、100 % MeCN (1.5 分)) : 4.09 分 ; MS (ES) [MNa]⁺ = 320.2

【0188】

d) [(S) - 3 - メチル - 1 - (5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ペント - 4 - エニル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

2.19 g (6.67 mmol) (R) - 6 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチル - 6 - (5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘキササン酸、0.293 g (1.46 mmol) 銅(II)アセテート水和物、0.2 ml ピリジンおよび 5.4 g (12.0 mmol) Pb(OAc)₄ の混合物の 45 ml ベンゼン中の溶液を窒素下 18 時間還流する。混合物を rt に冷却し、水を添加し、有機相を水および 5 % 水性 NaHCO₃ で洗浄する。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させる。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン 1 : 6 および 1 : 4) で精製し、表題化合物を得る。

30

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % MeCN (6 分)、100 % MeCN (1.5 分)) : 3.60 分 ; MS (ES) [MNa]⁺ = 306.2

【0189】

e) (R) - 6 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチル - 6 - (5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘキササン酸

2.09 g (6.67 mmol) [(R) - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1 - (5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘキシル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル、1.2 g (10 mmol) NaH₂PO₄、50 ml tBuOH および 10 ml 水の混合物を、20 ml の 2 - メチル - 2 - プテンの 2 M THF 溶液および 2.35 g (20.6 mmol) NaClO₂ (テクニカル、80 %) で連続的に処理する。10 分攪拌後、混合物を EtOAc および塩水で希釈する。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、表題化合物を樹脂として得て、それを精製せずに次工程に使用する。

40

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % MeCN (6 分)、100 % MeCN (1.5 分)) : 3.71 分 ; MS (ES) [MNa]⁺ = 352.2

【0190】

f) [(R) - 3 - メチル - 6 - オキソ - 1 - (5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘキシル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

5.4 g (15.9 mmol) の [(R) - 3, 7 - ジメチル - 1 - (5 - オキソ - テトラヒドロ -

50

フラン - 2 - イル) - オクト - 6 - エニル] - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル(実施例 6 の工程 g のアルデヒドの製造)の 200 ml DCM および 10 ml MeOH 混合物中の溶液を -70 に冷却する。0.63 g (7.5 mmol) NaHCO₃ の添加後、O₂ 中の O₃ の流れを混合物に青色が定着するまで通す。過剰のオゾンと、さらに酸素を通すことにより除去する。5.0 g (19 mmol) トリフェニルホスフィン添加後、混合物を *rt* に温め、4 時間攪拌する。混合物を濾過し、真空中で濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン 1 : 1) により、表題アルデヒドを得る。

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % MeCN (6 分)、100 % MeCN (1.5 分)) : 4.14 分 ; MS (ES) [MNa]⁺ = 336.2

【0191】

10

下記化合物は類似の方法を介して製造できる :

実施例 15a : (2R, 4S) - N - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ((5S, 8S, 10R) - 5, 10, 15 - トリメチル - 3, 3, 6 - トリオキソ - 3 ラムダ^{*} 6^{*} - チア - 7 - アザ - ビシクロ[1.1.3.1]ヘプタデカ - 1(17), 13, 15 - トリエン - 8 - イル) - ブチルアミド

表題化合物を、(S) - 2 - メチル - 3 - (3 - ビニル - フェニル - メタン - スルホニル) - プロピオン酸(酸 II j) の代わりに (S) - 2 - メチル - 3 - (3 - メチル - 5 - ビニル - フェニル - メタン - スルホニル) - プロピオン酸(酸 II i) を使用して、得ることができる。

。

Rf : (DCM / メタノール = 95 : 5) 0.36

20

MS (LC / MS) : [MNa]⁺ = 531

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.09(s, 1H), 7.03(s, 1H), 6.92(s, 1H), 6.03(d, 1H), 5.75(t, 1H), 4.31(d, 1H), 4.16(d, 1H), 4.15-4.05(m, 1H), 3.90(t, 1H), 3.68(t, 1H), 3.43-3.20(m, 2H), 3.06(dd, 1H), 2.83-2.50(m, 4H), 2.87(s, 3H), 1.82(t, 1H), 1.65-1.0(m, 11H), 1.48(d, 3H), 1.22(d, 3H), 0.95(t, 3H), 0.88(d, 3H)

【0192】

実施例 16 : (2R, 4S) - N - ブチル - 4 - ((9S, 12S, 14R) - 9, 14 - ジメチル - 7, 10 - ジオキソ - 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - ドデカヒドロ - 5 - オキサ - 8, 11 - ジアザ - ベンゾシクロペンタデセン - 12 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド

30

表題化合物を、工程 c で (2S) - *tert* - ブトキシカルボニル - 2 - アミノ - 6 - ヘプテン酸の代わりに (2 - アリル - フェノキシ) - 酢酸を使用して、かつ工程 d で {(S) - 1 - [(1S, 3R) - 3 - メチル - 1 - ((2S, 4R) - 4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘプト - 6 - エニルカルバモイル] - エチル} - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルの代わりに [(S) - 3 - メチル - 1 - (4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ペント - 4 - エニル] - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル(実施例 15、工程 d) から出発して、実施例 6 に準じて製造する。

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % MeCN (6 分)、100 % MeCN (1.5 分)) : 4.78 分 ; MS (ES) [MNa]⁺ = 512.4

【0193】

40

実施例 17 : (2R, 4S) - N - ブチル - 4 - ((5S, 8S, 10R) - 5, 10 - ジメチル - 3, 3, 6 - トリオキソ - 3 ラムダ^{*} 6^{*} - チア - 7 - アザ - ビシクロ[1.2.3.1]オクタデカ - 1(18), 14, 16 - トリエン - 8 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチルアミド

表題化合物を、工程 c で [(R) - 3 - メチル - 1 - (4 - メチル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘプト - 6 - エニル] - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル(ジアステレオマーの混合物、実施例 6 の工程 f) の代わりに [(R) - 3 - メチル - 1 - (5 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - イル) - ヘキサ - 5 - エニル] - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル(ジアステレオマーの混合物、実施例 7 の工程 c) から種発して、実施例 10 と類似の方法で得る。

50

R f : (D C M / メタノール = 9 5 : 5) 0 . 3 5

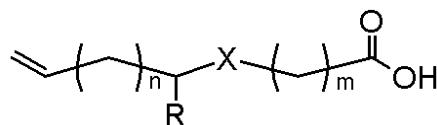
M S (L C / M S) : [M N a] ⁺ = 5 3 1

【 0 1 9 4 】

構成要素

酸 I

【 化 5 】



R = H、M e、E t、P r

X = 結合、- O -、- N C b z、- N B n

n = 1 - 4

m = 1 - 4

【 0 1 9 5 】

a) 3 - (アリル - ベンジルオキシカルボニル - アミノ) - プロピオン酸

2.5 g (11.2 mmol) 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - プロピオン酸の 30 ml D M F および 30 ml T H F 中の溶液に、1.34 g (33.6 mmol、鉱油中 60 % 懸濁液) N a H を添加し、混合物を 60 で 3 時間加熱する。冷却後、1.42 ml (16.8 mmol) アリルプロマイドを添加する。40 時間、r t で攪拌後、混合物を 10 % クエン酸で希釈し、E t O A c で 3 回抽出する。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、揮発物を真空中で除去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン / E t O A c 3 : 1) に付し、表題生成物を得る。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 7.41-7.30(m, 5H), 5.88-5.74(m, 1H), 5.27-5.12(m, 4H), 4.02-3.93(m, 2H), 3.63-3.53(m, 2H), 2.75-2.61(m, 2H)

L C / M S (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % M e C N (6 分)、100 % M e C N (1.5 分)): 4.13 分; M S (E S) [M N a] ⁺ = 286.2

【 0 1 9 6 】

b) (R) - 4 - メチル - ヘプト - 6 - エン酸

この化合物をその既知の鏡像体 (S) - 4 - メチル - ヘプト - 6 - エン酸に準じて製造する。

【 0 1 9 7 】

c) (2 - メチル - ブト - 3 - エニルオキシ) - 酢酸

窒素雰囲気下、0.5 g (5.81 mmol) 2 - メチル - 3 - ブテン - 1 - オールおよび 0.348 g (8.71 mmol、鉱油中 60 % 懸濁液) N a H の 10 ml T H F 中の懸濁液を 3 時間、r t で攪拌する。固体ヨウ化酢酸ナトリウム (1.81 g、8.71 mmol) を添加し、攪拌を 2 時間続ける。混合物を水および塩水で希釈し、1 N H C l で酸性化し、E t O A c で抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮する。残渣を kugelrohr で約 1 m bar (70 - 110) で蒸留し、表題化合物を無水液体として得る。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 5.85-5.76(m, 1H), 5.16-5.05(m, 2H), 4.17(s, 2H), 3.53-3.42(m, 2H), 2.60-2.50(m, 1H), 1.07(d, 3H)

M S (n e g) [M - H] ⁻ 143.1

【 0 1 9 8 】

d) (1 - エチル - ブト - 3 - エニルオキシ) - 酢酸

表題化合物を I c に準じた方法で、2 - メチル - 3 - ブテン - 1 - オールの代わりにヘキサ - 5 - エン - 3 - オールから出発して得る。

M S (n e g) [M - H] ⁻ 157

【 0 1 9 9 】

e) (1 - プロピル - ペント - 4 - エニルオキシ) - 酢酸

表題化合物を I c に準じた方法で、2 - メチル - 3 - ブテン - 1 - オールの代わりにオ

10

20

30

40

50

クト - 7 - エン - 4 - オールから出発して得る。

MS(neg)[M - H]⁻ 185

【0200】

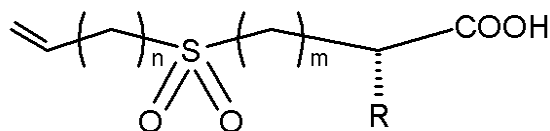
f)(ベンジル - ペント - 4 - エニル - アミノ) - 酢酸

表題化合物を、対応するメチルエステルの水酸化ナトリウム鹼化により得て、そのナトリウム塩として使用する。

【0201】

酸II

【化6】



10

R = H、Me

【0202】

a)(S) - 3 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - スルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸、実施例3、実施例10、工程c

1.62 g (10 mmol) (S) - 3 - アセチルスルファニル - 2 - メチル - プロピオン酸の20 ml MeOH溶液を7.5 ml 4 N NaOHおよび1.63 g (10 mmol) 6 - ブロモ - ヘキサ - 1 - エンで処理する。1時間、rtで攪拌後、混合物を50 ml EtOAcで希釈し、25 ml 1 N HClで酸性化する。有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、(S) - 3 - ヘキサ - 5 - エニルスルファニル - 2 - メチル - プロピオン酸を油状物として得て、それを精製せずに次工程に使用する。

20

LC/MS(Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100% MeCN(6分)、100% MeCN(1.5分)) : 5.03分 ; MS(ES)[MNa₂ - H]⁺ = 247

【0203】

生成物を20 ml MeOHおよび10 ml 水に溶解し、+4℃に冷却し、7.35 g (22 mmol) オキシソ(登録商標)で処理する。混合物をrtで18時間攪拌し、20 ml 1 N HClで希釈し、EtOAc(3×)で抽出する。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、TBME/ヘキサンから結晶化させて、表題化合物を白色粉末として得る。

30

Mp 51 - 54

LC/MS(Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100% MeCN(6分)、100% MeCN(1.5分)) : 3.58分 ; MS(ES)[MNa]⁺ = 257

【0204】

b)(S) - 2 - メチル - 3 - (ペント - 4 - エン - 1 - スルホニル) - プロピオン酸、実施例3a

表題化合物を、IIaに準じた方法で、6 - ブロモ - ヘキサ - 1 - エンの代わりに5 - ブロモ - ペント - 1 - エンを使用して得る。

40

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 5.84-5.74(m, 1H), 5.14-5.09(m, 2H), 3.63-3.58(m, 1H), 3.29-3.20(m, 1H), 3.06-2.98(m, 3H), 2.28-2.23(m, 2H), 2.04-1.96(m, 2H), 1.49(d, 3H)

LC/MS(Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100% MeCN(6分)、100% MeCN(1.5分)) : 2.91分 ; MS(ES)[MNa]⁺ = 243

【0205】

c) 2 - メチル - 3 - (ペント - 4 - エン - 1 - スルホニル) - プロピオン酸、実施例10a

表題化合物を、IIaに準じた方法で、6 - ブロモ - ヘキサ - 1 - エンの代わりに5 - ブロモ - ペント - 1 - エンを、かつ(S) - 3 - アセチルスルファニル - 2 - メチル - プロピオン酸の代わりにラセミ3 - アセチルスルファニル - 2 - メチル - プロピオン酸を使用し

50

て製造する。

【0206】

d)(S)-3-(ブト-3-エン-1-スルホニル)-2-メチル-プロピオン酸、実施例10b

表題化合物を、IIa 準じた方法で、6-ブロモ-ヘキサ-1-エンの代わりに4-ブロモ-ブト-1-エンを使用して得る。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃):5.91-5.81(m, 1H), 5.23-5.16(m, 2H), 3.66-3.60(m, 1H), 3.63(dd, 1H), 3.15-3.11(m, 2H), 3.02(dd, 1H), 2.68-2.62(m, 2H), 1.49(d, 3H)

LC/MS(Nucleosil C-18HD、4×70mm、3μM、5-100%MeCN(6分)、100%MeCN(1.5分)):3.47分;MS(ES)[MNa]⁺=229.0

10

【0207】

e)(S)-3-(ヘプト-6-エン-1-スルホニル)-2-メチル-プロピオン酸、実施例10c

表題化合物を、IIaに準じた方法で、6-ブロモ-ヘキサ-1-エンの代わりにトルエン-4-スルホン酸ヘプト-6-エニルエステルを使用して得ることができる。

【0208】

f)(ヘプト-6-エン-1-スルホニル)-酢酸、実施例10d

表題化合物を、IIaに準じた方法で、6-ブロモ-ヘキサ-1-エンの代わりにトルエン-4-スルホン酸ヘプト-6-エニルエステルを、かつ(S)-3-アセチルスルファニル-2-メチル-プロピオン酸の代わりにメルカプト-酢酸を使用して得ることができる。

20

【0209】

g)3-(ヘキサ-5-エン-1-スルホニル)-プロピオン酸、実施例10e

表題化合物を、IIaに準じた方法で、(S)-3-アセチルスルファニル-2-メチル-プロピオン酸の代わりに3-メルカプト-プロピオン酸を使用して得ることができる。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃):5.86-5.76(m, 1H), 5.10-5.01(m, 2H), 3.33(t, 2H), 3.08-3.01(m, 2H), 2.98(t, 2H), 2.18-2.10(m, 2H), 2.94--2.87(m, 2H), 1.63-1.55(m, 2H)

【0210】

h)4-(ペント-4-エン-1-スルホニル)-酪酸、実施例10f

0.584g(6.66mmol)4-ペンテン-1-オールおよび1.11ml(14.0mmol)ピリジンの5mlDCM中の氷冷溶液を0.866ml(6.77mmol)ベンゼンスルホニルクロライドで処理する。30分、0の後、混合物を一晚、rtで攪拌する。混合物をDCMで希釈し、5%水性クエン酸、水および5%水性NaHCO₃で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、ベンゼンスルホン酸ペント-4-エニルエステルを無色油状物として得、それはさらに精製せずに使用する。

30

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃):7.97-7.92(m, 2H), 7.72-7.66(m, 1H), 7.63-7.56(m, 2H), 5.76-5.66(m, 1H), 5.01-4.95(m, 2H), 4.08(t, 2H), 2.11(q, 2H), 1.79(quintet, 2H)

【0211】

このエステル(1.11g、4.89mmol)、0.5g(4.89mmol)チオブチロラクトンおよび2.45ml(9.78mmol)4N NaOHの混合物を7日間攪拌する。混合物を3.5ml4N HClで酸性化し、EtOAcで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、シリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン1:3、1:2および1:1)に付し、4-ペント-4-エニルスルファニル-酪酸を無色油状物として得る。

40

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃):5.84-5.69(m, 1H), 5.06-4.93(m, 2H), 2.60-2.44(m, 6H), 2.20-2.11(m, 2H), 1.97-1.84(m, 2H), 1.72-1.60(m, 2H)

【0212】

この酸を20ml MeOHおよび10ml 水に溶解し、+4で冷却し、3.52g(10.84mmol)オキシソ(登録商標)で処理する。混合物を1時間、0および18時間、rtで攪拌する。混合物を10ml 1N HClで希釈し、EtOAcで抽出する。有機相を水性亜硫酸ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、EtOAc/

50

ヘキサンから結晶化させて、表題化合物を白色粉末として得る。

Mp 104 - 107

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 5.81-5.67(m, 1H), 5.10-5.02(m, 2H), 3.10-3.03(m, 2H), 3.01-2.94(m, 2H), 2.61(t, 2H), 2.27-2.10(m, 4H), 2.01-1.89(m, 2H)

【0213】

i)(S)-2-メチル-3-(3-ビニル-フェニルメタンスルホニル)-プロピオン酸、
実施例15

1.84 g (5 mmol)、5 ml 1 N NaOH、1.38 g (10 mmol) K_2CO_3 および 0.072 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.25 mmol)の混合物の5 ml 水および50 ml DME中の溶液を、80 で窒素下加熱する。冷却後、混合物を20 ml 2 N HClで酸性化し、150 ml TBMEを抽出する。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、表題化合物を得、それを次工程に精製せずに使用する。

LC(Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM 、20 - 100 % MeCN(6分)、100 % MeCN(1.5分)): 3.75分; MS(API-ES)[M-H]⁻ = 267.0

【0214】

出発物質は下記の通り製造できる:

1)(S)-3-(3-ヨード-フェニルメタンスルホニル)-2-メチル-プロピオン酸

表題化合物を(S)-3-(ヘキサ-5-エン-1-スルホニル)-2-メチル-プロピオン酸(IIa)に類似であるが、(S)-3-ヘキサ-5-エニルスルファニル-2-メチル-プロピオン酸の代わりに(S)-3-(3-ヨード-ベンジルスルファニル)-2-メチル-プロピオン酸で出発して製造する。

LC(Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM 、20 - 100 % MeCN(6分)、100 % MeCN(1.5分)): 3.97分; MS(API-ES)[M-H]⁻ = 367.0

【0215】

2)(S)-3-(3-ヨード-ベンジルスルファニル)-2-メチル-プロピオン酸

表題化合物を(S)-3-ヘキサ-5-エニルスルファニル-2-メチル-プロピオン酸(IIa)に準じて、6-ブロモ-ヘキサ-1-エンの代わりに1-ブロモメチル-3-ヨード-ベンゼンを使用して製造する。

LC(Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM 、20 - 100 % MeCN(6分)、100 % MeCN(1.5分)): 5.11分; MS(API-ES)[M-H]⁻ = 335.0

【0216】

j)(S)-2-メチル-3-(3-メチル-5-ビニル-フェニルメタンスルホニル)-プロピオン酸

実施例15a

カリウムビニルトリフルオロボレート(247 mg、1.8 mmol)、トリエチルアミン(0.21 ml、1.5 mmol)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-κP]フェロセン]ジクロロ-パラジウム(24 mg)を、(S)-3-(3-ブロモ-5-メチル-フェニルメタンスルホニル)-2-メチル-プロピオン酸(0.5 g、1.5 mmol)の25 ml プロパノール溶液に添加する。混合物をアルゴン下、2.5時間、還流温度で撹拌する。rtに冷却後、混合物をEtOAcで希釈し、0.5 N 水性塩酸および塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させる。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで(flashmaster、DCMからDCM/メタノール9/1)精製し、続いてDCM/ジエチルエーテル/ヘキサンから結晶化し、表題化合物を、オフホワイト色結晶として得る。

Rf:(DCM/メタノール=9:1)0.45

MS(LC-MS):[MNa]⁺ = 305

【0217】

出発物質を後記の通り製造できる:

x)(S)-3-(3-ブロモ-5-メチル-フェニルメタンスルホニル)-2-メチル-プロピオン酸

6.48 g (21 mmol)(S)-3-(3-ブロモ-5-メチル-ベンジルスルファニル)-

2 - メチル - プロピオン酸の 70 ml アセトニトリルおよび 35 ml 水の溶液に、65.7 g (107 mmol) オキソン(登録商標)を添加する。2.5 時間、rt で攪拌後、混合物を EtOAc および水で希釈し、透明溶液を得る。有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させる。DCM / ジエチルエーテルおよび少量のメタノールからの結晶化により、表題化合物を白色結晶として得る。

Rf : (DCM / メタノール = 95 : 5) 0.34

MS(LC - MS) : [MNa]⁺ = 357 / 359

【0218】

xx) 1 - ブロモ - 3 - ブロモメチル - 5 - メチル - ベンゼン

5 ml (36.8 mmol) 5 - ブロモ - m - キシレンおよび 6.55 g (36.8 mmol) N - ブロモスクシンイミドの 35 ml テトラクロロメタン溶液に、0.138 ml (0.74 mmol) tert - ブチルペルベンゾエートを添加する。混合物を加温ランプで照射し、3 時間、還流温度で攪拌する。混合物を室温に冷却し、濾過し、蒸発させる。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(flashmaster、ヘキサン)により単離し、表題化合物を白色結晶として得る。

Rf : (ヘキサン) 0.38

MS(EI - MS) : 262 / 264 / 266 [M⁺、トリブロモ化合物の特徴的パターン]

【0219】

xxx) (S) - 3 - (3 - ブロモ - 5 - メチル - ベンジルスルファニル) - 2 - メチル - プロピオン酸

5.55 g (21 mmol) 1 - ブロモ - 3 - ブロモメチル - 5 - メチル - ベンゼンおよび 2.90 ml (21 mmol) (S) - 3 - アセチルスルファニル - 2 - メチル - プロピオン酸の 32 ml メタノール溶液を、氷浴で冷却し、4 N 水性水酸化ナトリウム(15.8 ml、63 mmol)を添加する。反応混合物を rt で 3 時間攪拌する。EtOAc を混合物に添加し、有機層を水および塩水で洗浄し、蒸発させる。シリカゲル(flashmaster、ヘキサンからヘキサン / EtOAc 4 / 6)での濾過により、表題化合物を得る。

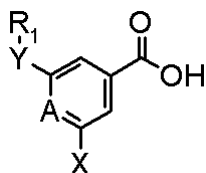
Rf : (ヘキサン / EtOAc = 7 / 3) 0.36

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 7.30(s, 1H), 7.25(s, 1H), 7.08(s, 1H), 3.68(s, 2H), 2.79(dd, 1H), 2.74-2.65(m, 1H), 2.52(dd, 1H), 2.35(s, 3H), 1.30(d, 3H)

【0220】

酸 III

【化 7】



R₁ = アリル、ブト - 3 - エニル、ペント - 4 - エニル

Y = O、NH、NMe、SO₂

X = H、Me、OMe、OEt

【0221】

a) 2 - ブト - 3 - エニルアミノ - 6 - メチル - イソニコチン酸、実施例 5 および 13 a 86 mg (0.33 mmol) 2 - ブト - 3 - エニルアミノ - 6 - メチル - イソニコチン酸 tert - ブチルエステルの 2 ml TFA 溶液を 18 時間攪拌し、蒸発させる。このようにして得た表題化合物をさらに精製せずに次工程に使用する。

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): 7.20(s, 1H), 7.00(s, 1H), 5.87-5.71(m, 1H), 5.21-5.10(m, 2H), 3.42(t, 2H), 2.58(s, 3H), 2.47(q, 2H)

LC(Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % MeCN(6 分)、100 % MeCN(1.5 分)) : 1.23 分。MS(ES)[MH]⁺ = 207.2

【0222】

10

20

30

40

50

出発物質は下記の通り製造できる：

x) 2 - ブト - 3 - エニルアミノ - 6 - メチル - イソニコチン酸 *tert* - ブチルエステル

酸素を厳しく除去しながら、200 mg (0.88 mmol) 2 - クロロ - 6 - メチル - イソニコチン酸 *tert* - ブチルエステル、10 mg パラジウム(II)アセテート(0.044 mmol)、27 mg (0.44 mmol) BINAP(R(+)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン)および62 mg (0.88 mmol) ブト - 3 - エニルアミンの混合物の10 ml トルエン溶液を60℃で4時間加熱する。混合物をEtOAcで希釈し、10%水性NaHCO₃および水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させる。生成物のシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 9:1)により、表題化合物を得る。

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): 6.86(s, 1H), 6.67(s, 1H), 5.87-5.71(m, 1H), 5.16-5.05(m, 2H), 4.6(br, 1H), 3.31(q, 2H), 2.4-2.31(m, 2H), 2.38(s, 3H), 1.55(s, 9H)

LC(Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100% MeCN(6分)、100% MeCN(1.5分)): 3.75分

【0223】

xx) 2 - クロロ - 6 - メチル - イソニコチン酸 *tert* - ブチルエステル

0.2 g (1.17 mmol) 2 - クロロ - 6 - メチル - イソニコチン酸の5 ml トルエン中の懸濁液を、2滴のDMFおよび0.17 ml (2.33 mmol) SOCl₂で処理し、4時間還流する。混合物を減圧下濃縮し、残渣を1.5 ml DCM、0.22 ml *t*BuOHおよび0.24 ml Et₃Nに取り込み、7 mg (0.06 mmol) DMApの存在下で18時間攪拌する。混合物をDCMで希釈し、10%水性クエン酸、水および10%水性NaHCO₃で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させる。生成物のシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 4:1および3:1)により、表題化合物を黄色がかった固体として得る。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 7.65(s, 1H), 7.60(s, 1H), 2.82(s, 3H), 1.62(s, 9H)

LC(Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100% MeCN(6分)、100% MeCN(1.5分)): 5.83分

【0224】

b) 2 - ブト - 3 - エニルアミノ - 6 - メトキシ - イソニコチン酸、実施例11の工程c

1.0 g (5.3 mmol) 2 - クロロ - 6 - メトキシ - イソニコチン酸、4.4 g (53 mmol、NMRで86%純粋)ブト - 3 - エニルアミンおよび85 mg (0.53 mmol) CuSO₄の混合物の10 ml H₂O溶液を、加圧反応容器中、36時間、140℃で攪拌する。反応混合物を0.5 M 水性クエン酸で希釈し、EtOAcで2回抽出する。合わせた抽出物をクエン酸溶液、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させる。シリカゲルクロマトグラフィーにより、表題化合物をオフホワイト色粉末として得る

HPLC(XTerra 4.5 cm、95% CH₃CN、50℃): 3.64分。MS(LC/MS): [MH]⁺ = 223.3

【0225】

c) 3 - (ベンジルオキシカルボニル - ブト - 3 - エニル - アミノ) - 5 - メトキシ - 安息香酸、実施例11a

0.75 g (2.38 mmol) 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 5 - メトキシ - 安息香酸、1.07 g (2.85 mmol) NaI、2.3 g (7.14 mmol) Cs₂CO₃および約1 ml (10 mmol) 4 - ブロモ - ブト - 1 - エンの混合物の2 ml DMF溶液を40℃で18時間加熱する。冷却後、反応混合物をTBMEで希釈し、水で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させる。粗生成物のシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 5:1)による精製により、3 - (ベンジルオキシカルボニル - ブト - 3 - エニル - アミノ) - 5 - メトキシ - 安息香酸メチルエステルを得る。

LC(Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100% MeCN(6分)、100% MeCN(1.5分)): 6.07分。MS(ES)[MNa]⁺ = 392.2

【 0 2 2 6 】

このエステル(118mg、0.32mmol)を2ml MeOHに溶解し、2ml 1N NaOHで18時間処理する。混合物を1N HClで酸性化し、EtOAcで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、表題化合物を得る。

LC(Nucleosil C-18HD、4×70mm、3μM、20-100%MeCN(6分)、100%MeCN(1.5分)):5.14分。MS(ES)[MNa]⁺=378.2、[M-H+Na]⁺=400.2

【 0 2 2 7 】

d) 3-ヘキサ-5-エニルオキシ-安息香酸、実施例11b

表題化合物を、Lin, H-C et al Macromolecules 1998, 31, 7298における3-(9-デセニルオキシ)安息香酸に類似して製造する。 10

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃):7.73-7.10(m, 4H), 5.90-5.76(m, 1H), 5.08-4.95(m, 2H), 4.02(t, 2H), 3.14(q, 2H), 1.90-1.78(m, 2H), 1.66-1.54(m, 2H)

LC(Nucleosil C-18HD、4×70mm、3μM、20-100%MeCN(6分)、100%MeCN(1.5分)):5.33分。MS(ES)[M-H+Na]⁺=265.2

【 0 2 2 8 】

e) 3-ブト-3-エニルオキシ-安息香酸、実施例11c

表題化合物を、Lin, H-C et al Macromolecules 1998, 31, 7298における3-(9-デセニルオキシ)安息香酸に類似して製造する。 20

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃):7.71(d, 1H), 7.63-7.60(m, 1H), 7.37(t, 1H), 7.16(dd, 1H), 5.97-5.87(m, 1H), 5.22-5.12(m, 2H), 4.09(t, 2H), 2.61-2.56(m, 2H) LC(Nucleosil C-18HD、4×70mm、3μM、20-100%MeCN(6分)、100%MeCN(1.5分)):4.55分。MS(ES)[MNa₂-H]⁺=237.0

【 0 2 2 9 】

f) 3-ペント-4-エニルオキシ-安息香酸、実施例11d

表題化合物を、Lin, H-C et al Macromolecules 1998, 31, 7298における3-(9-デセニルオキシ)安息香酸に類似して製造する。 30

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃):7.71(d, 1H), 7.62(s, 1H), 7.37(t, 1H), 7.16(d, 1H), 5.92-5.82(m, 1H), 5.11-5.01(m, 2H), 4.04(t, 2H), 2.30-2.25(m, 2H), 1.96-1.90(m, 2H)

LC(Nucleosil C-18HD、4×70mm、3μM、20-100%MeCN(6分)、100%MeCN(1.5分)):5.00分。MS(ES)[MNa₂-H]⁺=251.0

【 0 2 3 0 】

g) 3-(ブト-3-エン-1-スルホニル)-安息香酸、実施例11m

表題化合物を、IIaに類似の方法により、6-ブロモ-ヘキサ-1-エンの代わりに4-ブロモ-ブト-1-エンを、かつ(S)-3-アセチルスルファニル-2-メチル-プロピオン酸の代わりに3-メルカプト-安息香酸を使用して製造する。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃):8.71(s, 1H), 8.45(d, 1H), 8.22(d, 1H), 7.58(t, 1H), 5.82-5.72(m, 1H), 5.14-5.09(m, 2H), 3.29-3.22(m, 2H), 2.58-2.50(m, 2H)

LC/MS(Nucleosil C-18HD、4×70mm、3μM、20-100%MeCN(6分)、100%MeCN(1.5分)):3.43分; MS(ES)[MNa]⁺=263.0 40

【 0 2 3 1 】

h) 2-エトキシ-6-ペント-4-エニルアミノ-イソニコチン酸、実施例13

表題化合物を、非希釈(neat)トリフルオロ酢酸中、2-エトキシ-6-ペント-4-エニルアミノ-イソニコチン酸tert-ブチルエステルを18時間撈拌することにより製造する。TFAの蒸発により表題化合物を得、それを次工程に精製せずに使用する。

【 0 2 3 2 】

出発物質は、例えばIIIaおよびIIIbについて記載の方法により製造できる。

x) 2-エトキシ-6-ペント-4-エニルアミノ-イソニコチン酸tert-ブチルエステル

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃):6.47(s, 2H), 5.89-5.76(m, 1H), 5.10-4.97(m, 2H), 4.28(q, 50

2H), 3.30(t, 3H), 2.20(q, 2H), 1.79-1.67(m, 2H), 1.57(s, 9H), 1.39(t, 3H)

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % MeCN (6分)、
100 % MeCN (1.5分)) : 6.66分 ; MS (API-ES) [M - H]⁻ = 305.2
【0233】

i) 2 - (1 - エチル - ブト - 3 - エニルアミノ) - 6 - メトキシ - イソニコチン酸、実施
例 13b

表題化合物を、非希釈トリフルオロ酢酸中、2 - エトキシ - 6 - ペント - 4 - エニルア
ミノ - イソニコチン酸 tert - ブチルエステルを18時間攪拌することにより製造する。
TFAの蒸発により表題化合物を得、それを次工程に精製せずに使用する。

【0234】

出発物質は、例えばIIIaおよびIIIbについて記載の方法により製造できる。

x) 2 - (1 - エチル - ブト - 3 - エニルアミノ) - 6 - メトキシ - イソニコチン酸 tert
- ブチルエステル

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 6.49(s, 2H), 5.91-5.80(m, 1H), 5.16-5.08(m, 2H), 4.4(br,
1H), 3.89(s, 3H), 3.85-3.76(m, 1H), 2.42-2.29(m, 2H), 1.72-1.51(m, 2H), 1.58(s,
9H), 0.99(t, 3H)

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % MeCN (6分)、
100 % MeCN (1.5分)) : 6.64分

【0235】

xx) 1 - エチル - ブト - 3 - エニルアミン、ヒドロクロライド

攪拌している23.4 g (149 mmol) (1 - エチル - ブト - 3 - エニル) - カルバミン酸
メチルエステル、33.4 g (0.6 mol) 粉末KOHの混合物の50 ml ジエチレングリコ
ール溶液を100 で加熱する。ガスの発生が止んだ後、混合物をさらに118 で1時
間、メタノールを留去しながら加熱する。冷却後、混合物を水で希釈し、2回TBMEで
抽出する。合わせた有機相を10 % 水性NaCO₃溶液で洗浄し、K₂CO₃で乾燥させ
、75 ml 2 N HClで抽出する。水性相を真空で濃縮し、残渣をEtOAc / TBME
から結晶化させて、表題化合物を得る(塩酸塩)。

H-NMR(400 MHz, D₂O): 5.76-5.64(m, 1H), 5.18-5.11(m, 2H), 3.19-3.11(m, 1H), 2.42-2
.33(m, 1H), 2.25-2.16(m, 1H), 1.64-1.47(m, 2H), 0.86(t, 3H)

【0236】

xxx) (1 - エチル - ブト - 3 - エニル) - カルバミン酸メチルエステル

冷却した11.6 g (0.2 mol) プロピオンアルデヒド、15 g (0.2 mol) カルバミン酸
メチルエステルおよび22.92 g アリルトリメチルシランの200 ml アセトニトリ
ル溶液に、28.4 g (0.2 mol) ボロントリフルオリドエーテラートを滴下する。添加後
、混合物を10 % 水性Na₂CO₃で中和し、EtOAcで抽出する。有機相を水で洗浄
し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、1 mbarで蒸留して、表題化合物を無水液体と
して得る。

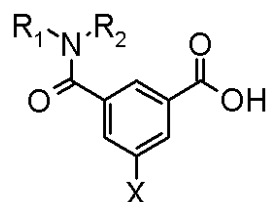
Bp : 59 - 61

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 5.86-5.74(m, 1H), 5.14-5.08(m, 2H), 4.5(br, 1H), 3.76-3.6
3(m, 1H), 3.70(s, 3H), 2.23-2.17(m, 2H), 1.63-1.51(m, 1H), 1.47-1.38(m, 1H), 0.9
5(t, 3H)

【0237】

酸IV

【化8】



10

20

30

40

50

$R_1 = H, Me, Et, Pr, cPr$

$R_2 = \text{アリル、ブト-3-エニル}$

$X = H, Me, OMe, OEt, OiPr, SO_2Me, \text{オキサゾル-2-イル}$

【0238】

a) N - アリル - N - メチル - イソフタルアミド酸、実施例 11e

- 30 に冷却した 2.5 g (13.9 mmol) イソフタル酸モノメチルエステルの 25 ml THF 溶液を、2.32 ml (16.9 mmol) Et_3N 、続いて 2.0 ml (15.3 mmol) イソブチルクロロホルメートで処理する。30分、-20 の後、1.4 ml (13.9 mmol) メチルアリルアミンを白色懸濁液に添加する。4時間、-20 の後、混合物を 50 ml 水に注ぎ、 $EtOAc$ で抽出する。有機相を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させる。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ($EtOAc$ / ヘキサン 1 : 2) で精製し、表題化合物のメチルエステルを得る。このエステルを 5 ml MeOH および 5 ml 1 N NaOH に取り込む。2時間攪拌後、混合物を 6 ml 1 N HCl で酸性化し、 $EtOAc$ で抽出する。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させて、表題化合物を白色固体として得る。

10

LC / MS (Nucleosil C-18HD、 4×70 mm、 $3 \mu M$ 、20 - 100 % MeCN (6分)、100 % MeCN (1.5分)) : 2.92分 ; MS (ES) $[MNa]^+ = 242.2$

【0239】

b) N - アリル - N - エチル - イソフタルアミド酸、実施例 11f

表題化合物を、IVa に類似の方法で、アリル - メチル - アミンの代わりにアリル - エチル - アミンを使用して得る。

20

Mp. 118 - 121 。

LC / MS (Nucleosil C-18HD、 4×70 mm、 $3 \mu M$ 、20 - 100 % MeCN (6分)、100 % MeCN (1.5分)) : 3.29分 ; MS (ES) $MH^+ = 234.2$ 、 $MNa^+ = 256.2$ 、 $[M-H]Na_2^+ = 278.2$

【0240】

出発物質は下記の通り得ることができる：

x) アリルエチルアミンヒドロクロライド

10 で 28.9 g アリル - エチル - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (156 mmol) を 200 ml 4 N HCl のジオキサン溶液に溶解し、ゆっくり室温に温める。ガスの発生が止んだとき、混合物を 30 で 1時間温める。混合物を減圧下濃縮し、 $EtOH$ / TBME から結晶化させて、アリルエチルアミンの塩酸塩を白色板状物として得る。

30

Mp : 188.5 - 189

1H -NMR (400 MHz, D_2O) : 5.85-5.74(m, 1H), 5.40-5.33(m, 2H), 3.52(d, 2H), 2.97(q, 2H), 1.15(t, 3H)

【0241】

xx) アリル - エチル - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル

31.44 g アリル - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (200 mmol) の 300 ml DMF および 30 ml 乾燥 THF 中の溶液を、12 g (300 mmol) NaH (鉱油中 60 % 懸濁液) で処理する。温度を、冷水浴で 40 より低く維持する。水素ガスの発生が止んだとき、反応混合物を氷冷しながら、24 ml (300 mmol) ヨウ化エチルで処理する。16時間後、混合物を 1 l 水で希釈し、TBME で抽出する。有機層を水で徹底的に洗浄し、減圧下、0.3 mmHg、bp. 38 - 39 ° で濃縮し、アリル - エチル - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルを得る。

40

Rf : (ヘキサン / 酢酸エチル 6 : 1) 0.45

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 5.87-5.75(m, 1H), 5.19-5.12(m, 2H), 3.83(br, 2H), 3.16(br, 2H), 1.48(s, 9H), 1.11(t, 3H)

【0242】

c) N - アリル - N - プロピル - イソフタルアミド酸、実施例 11g

表題化合物を酸 IVb について記載の方法を使用して得る。

50

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % MeCN (6 分)、100 % MeCN (1.5 分)) : 2.92 分 ; MS (ES) [MH]⁺ = 248.2、[MNa]⁺ = 270.2

【0243】

d) N - アリル - N - シクロプロピル - イソフタルアミド酸、実施例 11 h

0.3 g (1.37 mmol) N - シクロプロピル - イソフタルアミド酸の 10 ml THF 溶液を、142 mg (3.55 mmol) NaH (鉱油中 60 % 懸濁液) で処理し、25 で攪拌する。2 時間後、0.27 ml (3.23 mmol) アリルプロマイドを添加し、18 時間後、反応を水でクエンチする。混合物を 2 N HCl で酸性化し、EtOAc で抽出する。有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、表題化合物それを次工程に精製せず

10

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % MeCN (6 分)、100 % MeCN (1.5 分)) : 3.47 分 ; MS (ES) MH⁺ = 246.2、MNa⁺ = 268.2

【0244】

出発物質は下記の通り製造できる :

x) N - シクロプロピル - イソフタルアミド酸

0.5 g (2.77 mmol) イソフタル酸モノメチルエステル、5 ml トルエンおよび 0.8 ml SOCl₂ の溶液を 1 滴の DMF で処理し、80 でガスの発生が止むまで加熱する。冷却後、混合物を蒸発させ、2 ml DCM に溶解し、0 で 5 ml 10 % 水性 Na₂CO₃、0.21 ml (3.0 mmol) シクロプロピルアミンおよび 5 ml DCM の攪拌している混合物に添加する。1 時間後、層を分離し、有機層を 1 N HCl、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させる。粗生成物を結晶化し (EtOAc、ヘキサン)、N - シクロプロピル - イソフタルアミド酸メチルエステルを、オフホワイト色結晶として得る。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.33 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 6.41 (br, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.00-2.91 (m, 1H), 0.98-0.85 (m, 2H), 0.75-0.62 (m, 2H)

20

【0245】

e) N - アリル - N - メチル - 5 - メトキシ - イソフタルアミド酸、実施例 11 i

表題化合物を、酸 IV b について記載の方法を使用して製造する。

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % MeCN (6 分)、100 % MeCN (1.5 分)) : 3.15 分 ; MS (ES) [MH]⁺ = 250.0、[MNa]⁺ = 272.0

30

【0246】

f) N - アリル - N - エチル - 5 - メトキシ - イソフタルアミド酸、実施例 11 j

表題化合物を、酸 IV b について記載の方法を使用して製造する。

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % MeCN (6 分)、100 % MeCN (1.5 分)) : 3.55 分 ; MS (ES) [MH]⁺ = 264.2、[MNa]⁺ = 286.2

【0247】

g) N - アリル - N - プロピル - 5 - メトキシ - イソフタルアミド酸、実施例 11 k

40

表題化合物を、酸 IV b について記載の方法を使用して製造する。

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % MeCN (6 分)、100 % MeCN (1.5 分)) : 3.97 分 ; MS (ES) [MH]⁺ = 278.2、[MNa]⁺ = 300.2

【0248】

h) N - ブト - 3 - エニル - イソフタルアミド酸、実施例 11 l

表題化合物を、酸 IV a について記載の方法を使用して製造する。

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % MeCN (6 分)、100 % MeCN (1.5 分)) : 2.99 分 ; MS (ES) [MH]⁺ = 220.2、[MNa]⁺ = 242.2

50

【 0 2 4 9 】

i) N - アリルオキシ - N - エチル - イソフタルアミド酸、実施例 1 2 a

表題化合物を酸 IV b、IV c および IV j。

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0 mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % MeCN (6 分)、1 0 0 % MeCN (1.5 分)) : 4.1 0 分 ; MS (ES) [MH]⁺ = 2 9 4.2、[MNa]⁺ = 3 1 6.2、[MNa₂ - H]⁺ = 3 3 8.2

【 0 2 5 0 】

j) N - アリル - N - エチル - 5 - エトキシ - イソフタルアミド酸、実施例 1 3 c

1.0 g (4.4 5 mmol) 5 - エトキシ - イソフタル酸モノメチルエステル、1 0 ml トルエンおよび 0.5 ml SOCl₂ の溶液を 1 滴の DMF で処理し、8 0 ° でガスの発生が止むまで加熱する。冷却後、混合物を蒸発させ、5 ml DCM に溶解し、0 ° で 1 0 ml 1 0 % 水性 Na₂CO₃、0.8 1 g (6.7 mmol) アリルエチルアミンヒドロクロライド (IV b 参照) および 5 ml DCM の攪拌している混合物に添加する。1 時間後、層を分離し、有機層を 1 N HCl、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、N - アリル - 5 - エトキシ - N - エチル - イソフタルアミド酸メチルエステルを得る。このエステルを 2 0 ml MeOH に溶解し、1 5 ml 1 N NaOH で処理し、1 8 時間攪拌する。メタノールを蒸発させ、残渣を 1 N HCl で酸性化し、TBME で抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、表題化合物を得る。

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0 mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % MeCN (6 分)、1 0 0 % MeCN (1.5 分)) : 3.9 5 分 ; MS (ES) [MH]⁺ = 2 7 8.2、[MNa]⁺ = 3 0 0.2

【 0 2 5 1 】

出発物質は下記の通り得ることができる：

x) 5 - エトキシ - イソフタル酸モノメチルエステル

1 1.0 g (4 6.1 mmol) 5 - エトキシ - イソフタル酸ジメチルエステルの 1 0 0 ml MeOH および 2 0 ml THF 中の懸濁液を 1 8.4 ml 2 N NaOH で処理し、一晩攪拌する。透明溶液を濃縮し、幾分かの水で希釈し、TBME で洗浄する。水性相を 2 N HCl で酸性化し、TBME で抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、モノエステルを得る。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.38 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 4.18 (q, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.37 (t, 3H)

【 0 2 5 2 】

xx) 5 - エトキシ - イソフタル酸ジメチルエステル

1 0 g (4 7.5 7 mmol) 5 - ヒドロキシ - イソフタル酸ジメチルエステルおよび 9.8 6 g (7 1.3 6 mmol) K₂CO₃ の 5 0 ml DMF 中の懸濁液に 7.6 7 ml (9 5.1 mmol) ヨウ化エチルを滴下する。添加後、混合物を 5 時間攪拌し、水で希釈し、TBME で抽出する。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、表題化合物を得る。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.29 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 4.15 (q, 2H), 3.95 (s, 6H), 1.47 (t, 3H)

【 0 2 5 3 】

k) N - アリル - N - エチル - 5 - イソプロポキシ - イソフタルアミド酸、実施例 1 3 d

表題化合物を、酸 IV j について記載の方法を使用して製造する。

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0 mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % MeCN (6 分)、1 0 0 % MeCN (1.5 分)) : 4.2 3 分 ; MS (ES) [MH]⁺ = 2 9 2.2、[MNa]⁺ = 3 1 4.2

【 0 2 5 4 】

l) N - アリル - 5 - メチル - N - エチル - イソフタルアミド酸、実施例 1 3 e

表題化合物を、酸 IV j について記載の方法を使用して製造する。

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 7 0 mm、3 μM、2 0 - 1 0 0 % MeCN (6 分)、1 0 0 % MeCN (1.5 分)) : 3.7 4 分 ; MS (ES) [MH]⁺ = 2 4 8.2、[MNa]⁺ =

270.2

【0255】

m) N - アリル - N - エチル - 5 - メタンスルホニル - イソフタルアミド酸、実施例 13 f

表題化合物を、酸 IV j について記載の方法を使用して 5 - メタンスルホニル - イソフタル酸から製造する。

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % MeCN (6 分)、100 % MeCN (1.5 分)) : 3.03 分 ; MS (ES) [MH]⁺ = 312.0、[MNa]⁺ = 334.0

【0256】

10

n) N - アリル - N - エチル - 5 - オキサゾル - 2 - イル - イソフタルアミド酸、実施例 13 g

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % MeCN (6 分)、100 % MeCN (1.5 分)) : 3.52 分 ; MS (ES) [MH]⁺ = 301.2、[MNa]⁺ = 323.2

【0257】

o) N - ブト - 3 - エニル - N - エチル - イソフタルアミド酸、実施例 13 h

表題化合物を、酸 IV c について記載の方法を使用して製造する。

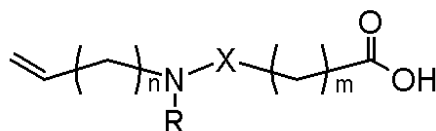
LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % MeCN (6 分)、100 % MeCN (1.5 分)) : 3.63 分 ; MS (ES) [MH]⁺ = 248.2、[MNa]⁺ = 270.2

20

【0258】

酸 V

【化 9】



X = SO₂、C = O

R = H、Me

30

n = 1 - 4

m = 1 - 3

【0259】

a) 3 - (メチル - ペント - 4 - エニル - スルファモイル) - プロピオン酸、実施例 14

撪拌している 1.03 g (12.0 mmol) ペント - 4 - エニルアミン、8 ml DCM および 5 ml 10 % 水性 Na₂CO₃ の溶液に、0 で 2.25 g (12.0 mmol) 3 - クロロスルホニル - プロピオン酸メチルエステルを滴下する。2 時間、25 で撪拌後、相を分離し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させる。シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc、ヘキサン 1 : 2) により 3 - ペント - 4 - エニルスルファモイル - プロピオン酸メチルエステルを得る。このエステルを 2 ml DMF に溶解し、1.58 g (11.5 mmol) K₂CO₃ および 0.716 ml ヨウ化メチルの存在下 65 で 5 時間加熱する。混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させる。シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc、ヘキサン 1 : 4) により、3 - (メチル - ペント - 4 - エニル - スルファモイル) - プロピオン酸メチルエステルを得る。このエステルの LiOH の水 / MeOH 溶液での加水分解により、表題化合物を得る。

40

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.89-5.78(m, 1H), 5.11-5.01(m, 2H), 3.27(t, 2H), 3.20(t, 2H), 2.64(t, 2H), 2.63(s, 3H), 2.13(q, 2), 1.77-1.69(m, 2H)

LC / MS (Nucleosil C-18HD、4 × 70 mm、3 μM、20 - 100 % MeCN (6 分)、100 % MeCN (1.5 分)) : 3.45 分 ; MS (ES)、[MNa]⁺ = 258.0

【0260】

50

b) N - ブト - 3 - エニル - スクシンアミド酸、実施例 14 a

0.71 g (10 mmol) ブト - 3 - エニルアミンおよび 1.0 g (10 mmol) コハク酸無水物の混合物の 10 ml DCM 溶液を 16 時間撹拌する。混合物を 25 ml 1 N NaOH に注ぎ、TBME で洗浄し、6 ml 6 N HCl で酸性化し、NaCl で飽和し、THF / EtOAc で 2 回抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、表題化合物を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 5.86 (br, 1H), 5.86-5.74 (m, 1H), 5.17-5.10 (m, 2H), 3.38 (q, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.54 (t, 2H), 2.30 (q, 3H)

LC / MS (Nucleosil C-18HD、 4×70 mm、 $3 \mu\text{M}$ 、20 - 100 % MeCN (6 分)、100 % MeCN (1.5 分)): 1.29 分; MS (ES)、 $[\text{MNa}]^+ = 194.0$

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 487/08 (2006.01)

C 0 7 D 487/08

A 6 1 K 31/395 (2006.01)

A 6 1 K 31/395

A 6 1 K 31/4353 (2006.01)

A 6 1 K 31/4353

A 6 1 K 31/4427 (2006.01)

A 6 1 K 31/4427

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/04

(72)発明者 ラルフ・グラットハル

ドイツ連邦共和国デー - 7 9 7 1 3 パート・ゼッキンゲン、パートマッテ 5 番

(72)発明者 クルト・ラウメン

ドイツ連邦共和国デー - 7 9 2 3 2 マルヒ、アム・ヨハンニスバッハ 3 2 番

(72)発明者 ライナー・マッハウアー

ドイツ連邦共和国デー - 7 9 1 0 6 フライブルク、フェルディナント・ヴァイス - シュトラッセ 4 5 番

(72)発明者 マリーナ・ティンテルノット - ブロムライ

ドイツ連邦共和国デー - 7 9 6 8 9 マウルブルク、レットラーシュトラッセ 1 番

(72)発明者 トーマス・イヨット・トロクスラー

スイス、ツェーハー - 4 2 4 6 ヴァーレン、ゼンヴェーク 2 7 番

(72)発明者 シーム・ヤーコブ・フェーンストラ

ドイツ連邦共和国デー - 7 9 5 4 0 レラハ、レブヴェーク 2 8 番

審査官 瀬下 浩一

(56)参考文献 国際公開第 0 2 / 1 0 0 8 5 6 (WO, A 1)

国際公開第 0 2 / 1 0 0 3 9 9 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 245/02

C07D 255/02

C07D 281/00

C07D 285/00

C07D 401/12

C07D 487/08

A61K 31/395

A61K 31/4353

A61K 31/4427

A61P 9/00

A61P 25/00

A61P 25/28

A61P 35/00

A61P 35/04

A61P 43/00

Caplus/REGISTRY(STN)