

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-520662

(P2008-520662A)

(43) 公表日 平成20年6月19日 (2008.6.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 H 15/16 (2006.01)	C 0 7 H 15/16 C S P	4 C 0 5 7
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 3	
A 6 1 K 31/7052 (2006.01)	A 6 1 K 31/7052	
A 6 1 K 31/7056 (2006.01)	A 6 1 K 31/7056	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 337 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-543023 (P2007-543023)	(71) 出願人	507251848
(86) (22) 出願日	平成17年9月1日 (2005.9.1)		ヴィキュロン・ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成19年7月17日 (2007.7.17)		・インコーポレーテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/031615		アメリカ合衆国ペンシルバニア州1940
(87) 国際公開番号	W02006/055070		6, キング・オブ・プラーシャ, サウス・
(87) 国際公開日	平成18年5月26日 (2006.5.26)		ガルフ・ロード 455, スイート 30
(31) 優先権主張番号	10/992, 564		5
(32) 優先日	平成16年11月17日 (2004.11.17)	(74) 代理人	100089705
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 社本 一夫
(31) 優先権主張番号	11/217, 836	(74) 代理人	100140109
(32) 優先日	平成17年8月31日 (2005.8.31)		弁理士 小野 新次郎
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100075270
			弁理士 小林 泰
		(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 抗微生物活性を有する新規リンコマイシン誘導体

(57) 【要約】

新規リンコマイシン誘導体を開示する。これらのリンコマイシン誘導体は抗菌活性を示す。本発明の化合物はグラム陽性菌を含む細菌に対して強力な活性を示すことができるので、抗微生物薬として有用であり得る。該化合物の合成法及び使用についても開示する。

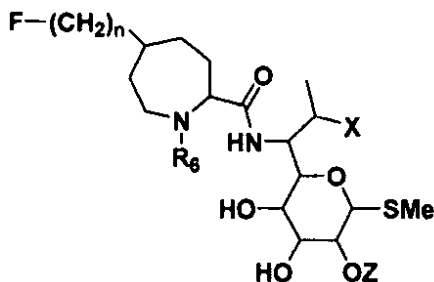
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



10

〔式中、Zは、H、 $\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}_3$ 、及び $\text{PO}(\text{OH})_2$ からなる群から選ばれ；

Xは、 CH_3 又はClであり；

R_6 は、H、5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニル、及び5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルからなる群から選ばれ；そして

nは3又は4である〕の化合物。

20

【請求項 2】

ZがHであり、XがClであり、 R_6 がHであり、そしてnが4である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

ZがHであり、XがClであり、 R_6 がHであり、そしてnが3である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 4】

ZがHであり、Xが CH_3 であり、 R_6 がHであり、そしてnが4である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 5】

ZがHであり、Xが CH_3 であり、 R_6 がHであり、そしてnが3である、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項 6】

Zが $\text{PO}(\text{OH})_2$ であり、XがClであり、 R_6 がHであり、そしてnが3である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 7】

Zが $\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}_3$ であり、XがClであり、 R_6 がHであり、そしてnが3である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 8】

ZがHであり、XがClであり、 R_6 が5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルであり、そしてnが3である、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項 9】

ZがHであり、XがClであり、 R_6 が5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルであり、そしてnが3である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 10】

Zが $\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}_3$ であり、 R_6 がHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 11】

Zが $\text{PO}(\text{OH})_2$ であり、 R_6 がHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 12】

R_6 が5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルであり、Z

50

が H である、請求項 1 に記載の化合物。

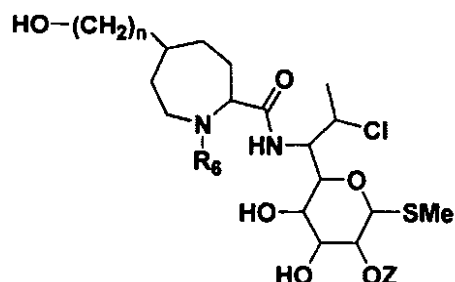
【請求項 13】

R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルであり、Z が H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

式：

【化 2】



10

[式中、Z は、H、 $\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}_3$ 、及び $\text{PO}(\text{OH})_2$ からなる群から選ばれ；

R_6 は、H、5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニル、及び 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルからなる群から選ばれ；そして

20

n は 3 又は 4 である] の化合物。

【請求項 15】

Z が H であり、 R_6 が H であり、そして n が 4 である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

Z が H であり、 R_6 が H であり、そして n が 3 である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 17】

Z が $\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}_3$ であり、 R_6 が H である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 18】

Z が $\text{PO}(\text{OH})_2$ であり、 R_6 が H である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 19】

30

R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルであり、Z が H である、請求項 14 に記載の化合物。

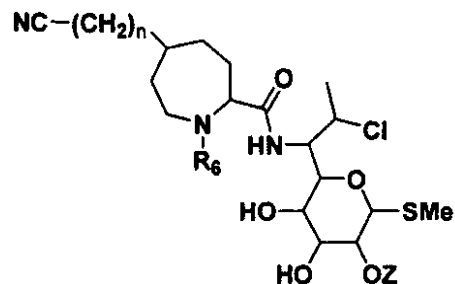
【請求項 20】

R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルであり、Z が H である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 21】

式：

【化 3】



40

[式中、Z は、H、 $\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}_3$ 、及び $\text{PO}(\text{OH})_2$ からなる群から選ばれ；

R_6 は、H、5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニル、及び 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルか

50

らなる群から選られ；そして
 n は 3 又は 4 である] の化合物。

【請求項 2 2】

Z が H であり、 R_6 が H であり、そして n が 3 である、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

Z が H であり、 R_6 が H であり、そして n が 4 である、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

Z が $CO(CH_2)_1-4CH_3$ であり、 R_6 が H であり、そして n が 3 である、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

Z が $PO(OH)_2$ であり、 R_6 が H であり、そして n が 3 である、請求項 2 1 に記載の化合物。

10

【請求項 2 6】

Z が H であり、 R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルであり、 n が 3 である、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

Z が H であり、 R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルであり、 n が 3 である、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

Z が $CO(CH_2)_1-4CH_3$ であり、 R_6 が H である、請求項 2 1 に記載の化合物。

20

【請求項 2 9】

Z が $PO(OH)_2$ であり、 R_6 が H である、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルであり、 Z が H である、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

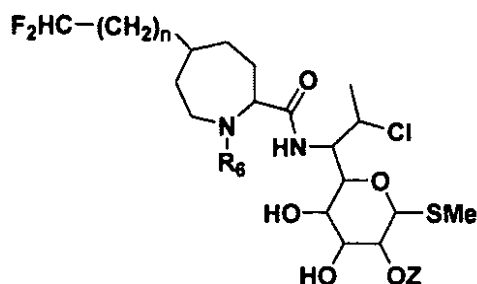
R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルであり、 Z が H である、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

式：

30

【化 4】



[式中、 Z は、H、 $CO(CH_2)_1-4CH_3$ 、及び $PO(OH)_2$ からなる群から選られ；

40

R_6 は、H、5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニル、及び 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルからなる群から選られ；そして

n は 2 又は 3 である] の化合物。

【請求項 3 3】

Z が H であり、 R_6 が H であり、そして n が 2 である、請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

Z が H であり、 R_6 が H であり、そして n が 3 である、請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

50

Z が $\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}_3$ であり、 R_6 が H である、請求項 32 に記載の化合物。

【請求項 36】

Z が $\text{PO}(\text{OH})_2$ であり、 R_6 が H である、請求項 32 に記載の化合物。

【請求項 37】

R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルであり、Z が H である、請求項 32 に記載の化合物。

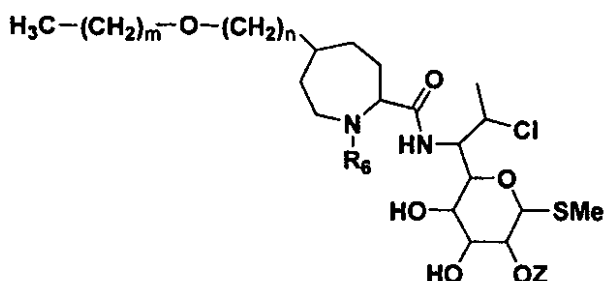
【請求項 38】

R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルであり、Z が H である、請求項 32 に記載の化合物。

【請求項 39】

式：

【化 5】



10

20

[式中、Z は、H、 $\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}_3$ 、及び $\text{PO}(\text{OH})_2$ からなる群から選ばれ；

R_6 は、H、5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニル、及び 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルからなる群から選ばれ；

n は 3 又は 4 であり；そして

m は 0 又は 1 である] の化合物。

【請求項 40】

Z が H であり、 R_6 が H であり、n が 4 であり、そして m が 0 である、請求項 39 に記載の化合物。

30

【請求項 41】

Z が H であり、 R_6 が H であり、n が 3 であり、そして m が 0 である、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 42】

Z が H であり、 R_6 が H であり、n が 3 であり、そして m が 1 である、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 43】

Z が $\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}_3$ であり、 R_6 が H であり、n が 3 であり、そして m が 0 である、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 44】

Z が $\text{PO}(\text{OH})_2$ であり、 R_6 が H であり、n が 3 であり、そして m が 0 である、請求項 39 に記載の化合物。

40

【請求項 45】

Z が H であり、 R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルであり、n が 3 であり、そして m が 0 である、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 46】

Z が H であり、 R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルであり、n が 3 であり、そして m が 0 である、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 47】

50

Z が $\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}_3$ であり、 R_6 が H である、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 48】

Z が $\text{PO}(\text{OH})_2$ であり、 R_6 が H である、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 49】

R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルであり、Z が H である、請求項 39 に記載の化合物。

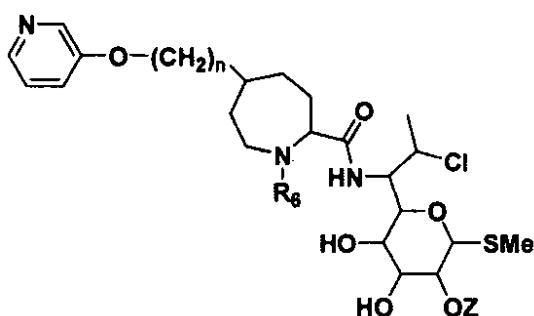
【請求項 50】

R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルであり、Z が H である、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 51】

式：

【化 6】



10

20

[式中、Z は、H、 $\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}_3$ 、及び $\text{PO}(\text{OH})_2$ からなる群から選ばれ；

R_6 は、H、5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニル、及び 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルからなる群から選ばれ；そして

n は 3 又は 4 である] の化合物。

【請求項 52】

Z が H であり、 R_6 が H であり、そして n が 4 である、請求項 51 に記載の化合物。

【請求項 53】

Z が H であり、 R_6 が H であり、そして n が 3 である、請求項 51 に記載の化合物。

30

【請求項 54】

Z が $\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}_3$ であり、 R_6 が H である、請求項 51 に記載の化合物。

【請求項 55】

Z が $\text{PO}(\text{OH})_2$ であり、 R_6 が H である、請求項 51 に記載の化合物。

【請求項 56】

R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルであり、Z が H である、請求項 51 に記載の化合物。

【請求項 57】

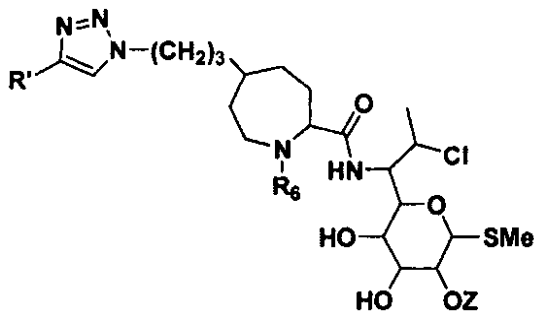
R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルであり、Z が H である、請求項 51 に記載の化合物。

40

【請求項 58】

式：

【化 7】



10

〔式中、Zは、H、 $\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}_3$ 、及び $\text{PO}(\text{OH})_2$ からなる群から選ばれ；

R_6 は、H、5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニル、及び5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルからなる群から選ばれ；そして

R' は、H、 CH_2OCH_3 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、及び $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ からなる群から選ばれる〕の化合物。

【請求項 59】

ZがHであり、 R_6 がHであり、そして R' がHである、請求項58に記載の化合物。

【請求項 60】

ZがHであり、 R_6 がHであり、そして R' が CH_2OCH_3 である、請求項58に記載の化合物。

20

【請求項 61】

ZがHであり、 R_6 がHであり、そして R' が $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である、請求項58に記載の化合物。

【請求項 62】

ZがHであり、 R_6 がHであり、そして R' が $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ である、請求項58に記載の化合物。

【請求項 63】

Zが $\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}_3$ であり、 R_6 がHである、請求項58に記載の化合物。

30

【請求項 64】

Zが $\text{PO}(\text{OH})_2$ であり、 R_6 がHである、請求項58に記載の化合物。

【請求項 65】

R_6 が5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルであり、ZがHである、請求項58に記載の化合物。

【請求項 66】

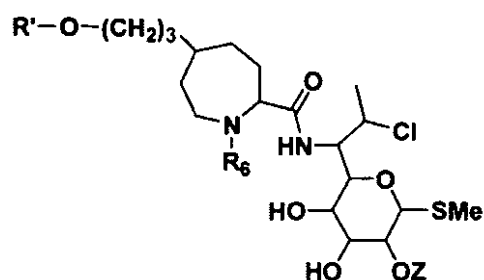
R_6 が5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルであり、ZがHである、請求項58に記載の化合物。

【請求項 67】

式：

40

【化 8】



〔式中、Zは、H、 $\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}_3$ 、及び $\text{PO}(\text{OH})_2$ からなる群から選ば

50

れ；

R_6 は、H、5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニル、及び 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルからなる群から選ばれ；そして

R' は、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $(CH_2)_2F$ 、及びピリジン - 3 - イルからなる群から選ばれる] の化合物。

【請求項 68】

Z が H であり、 R_6 が H であり、そして R' が CH_2CH_3 である、請求項 67 に記載の化合物。

【請求項 69】

Z が H であり、 R_6 が H であり、そして R' が $(CH_2)_2F$ である、請求項 67 に記載の化合物。

【請求項 70】

Z が H であり、 R_6 が H であり、そして R' が H である、請求項 67 に記載の化合物。

【請求項 71】

Z が H であり、 R_6 が H であり、そして R' が CH_3 である、請求項 67 に記載の化合物。

【請求項 72】

Z が H であり、 R_6 が H であり、そして R' がピリジン - 3 - イルである、請求項 67 に記載の化合物。

【請求項 73】

Z が $CO(CH_2)_{1-4}CH_3$ であり、 R_6 が H である、請求項 67 に記載の化合物。

【請求項 74】

Z が $PO(OH)_2$ であり、 R_6 が H である、請求項 67 に記載の化合物。

【請求項 75】

R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルであり、Z が H である、請求項 67 に記載の化合物。

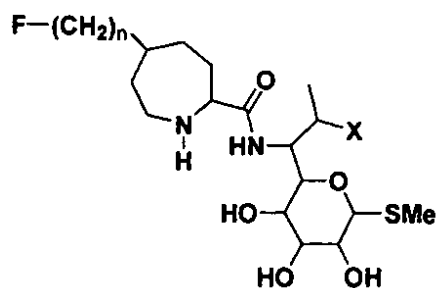
【請求項 76】

R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルであり、Z が H である、請求項 67 に記載の化合物。

【請求項 77】

式：

【化 9】



[式中、X は CH_3 又は Cl であり；

n は、2、3、4、又は 5 である] の化合物；又はその製薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグ。

【請求項 78】

下記構造：

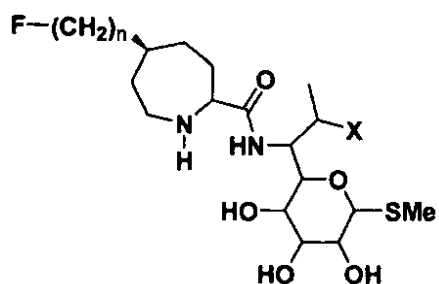
10

20

30

40

【化 1 0】



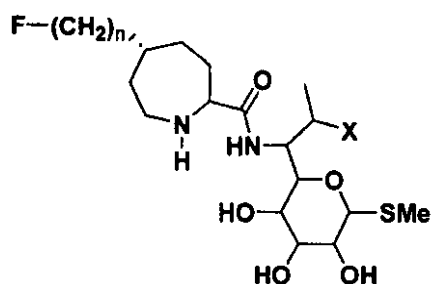
を有する、請求項 77 に記載の化合物。

10

【請求項 79】

下記構造：

【化 1 1】



20

を有する、請求項 77 に記載の化合物。

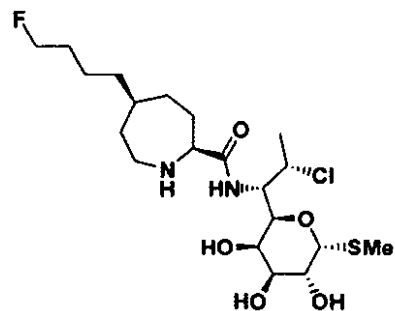
【請求項 80】

X が C 1 であり、n が 4 である、請求項 77 に記載の化合物。

【請求項 81】

下記構造：

【化 1 2】



30

を有する、請求項 77 に記載の化合物。

【請求項 82】

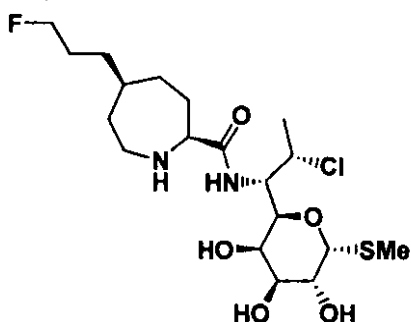
X が C 1 であり、n が 3 である、請求項 77 に記載の化合物。

【請求項 83】

下記構造：

40

【化 1 3】



50

を有する、請求項 77 に記載の化合物。

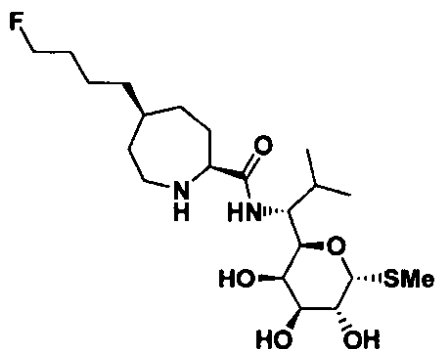
【請求項 84】

X が CH_3 であり、n が 4 である、請求項 77 に記載の化合物。

【請求項 85】

下記構造：

【化 14】



10

を有する、請求項 77 に記載の化合物。

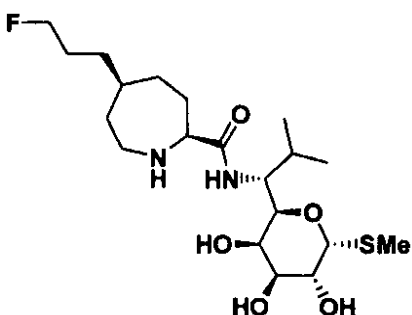
【請求項 86】

X が CH_3 であり、n が 3 である、請求項 77 に記載の化合物。

【請求項 87】

下記構造：

【化 15】



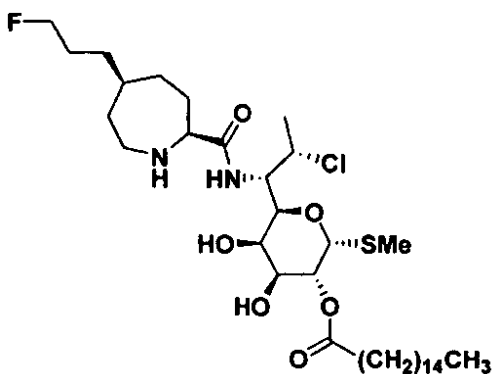
20

を有する、請求項 77 に記載の化合物。

【請求項 88】

プロドラッグが下記構造：

【化 16】



30

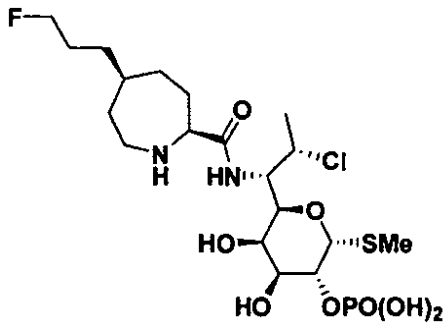
40

を有する、請求項 77 に記載の化合物。

【請求項 89】

プロドラッグが下記構造：

【化 17】

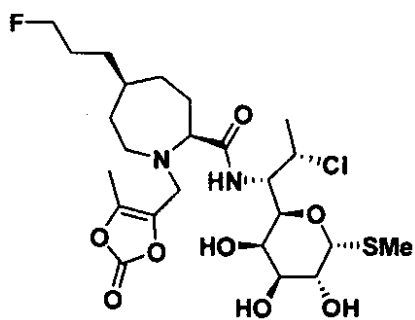


を有する、請求項 77 に記載の化合物。

【請求項 90】

プロドラッグが下記構造：

【化 18】

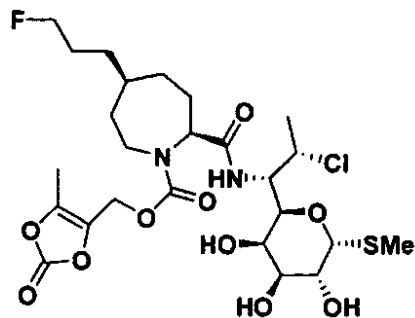


を有する、請求項 77 に記載の化合物。

【請求項 91】

プロドラッグが下記構造：

【化 19】

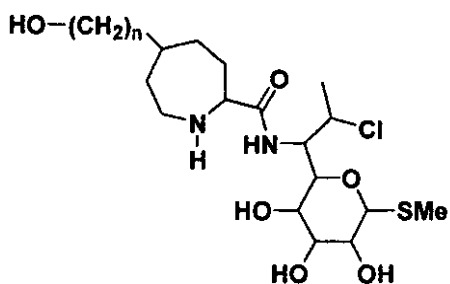


を有する、請求項 77 に記載の化合物。

【請求項 92】

式：

【化 20】



[式中、n は、2、3、4、又は 5 である] の化合物；又はその製薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグ。

10

20

30

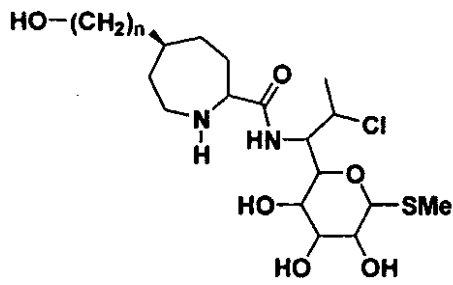
40

50

【請求項 9 3】

下記構造：

【化 2 1】



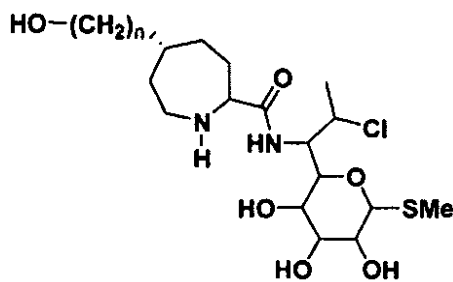
10

を有する、請求項 9 2 に記載の化合物。

【請求項 9 4】

下記構造：

【化 2 2】



20

を有する、請求項 9 2 に記載の化合物。

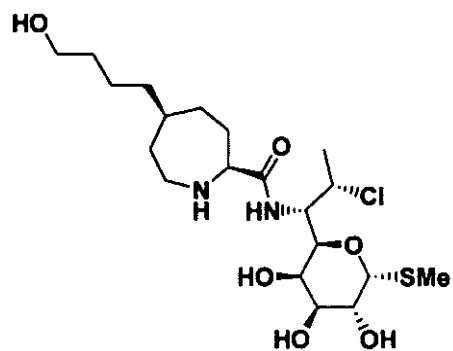
【請求項 9 5】

n が 4 である、請求項 9 2 に記載の化合物。

【請求項 9 6】

下記構造：

【化 2 3】



30

を有する、請求項 9 2 に記載の化合物。

【請求項 9 7】

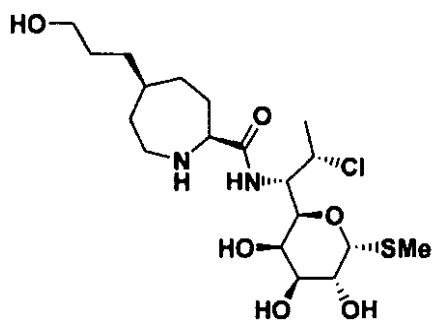
n が 3 である、請求項 9 2 に記載の化合物。

【請求項 9 8】

下記構造：

40

【化 2 4】



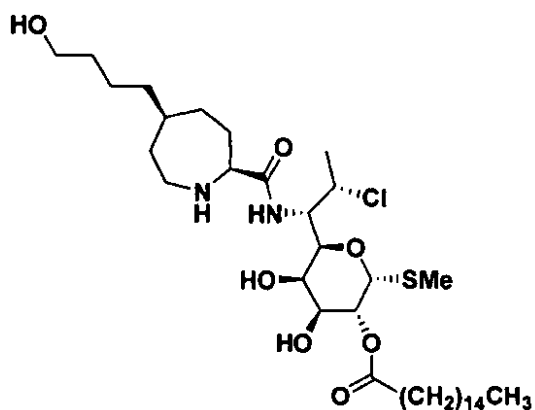
10

を有する、請求項 9 2 に記載の化合物。

【請求項 9 9】

プロドラッグが下記構造：

【化 2 5】



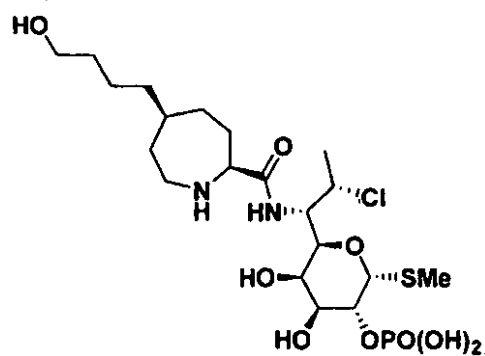
20

を有する、請求項 9 2 に記載の化合物。

【請求項 1 0 0】

プロドラッグが下記構造：

【化 2 6】



30

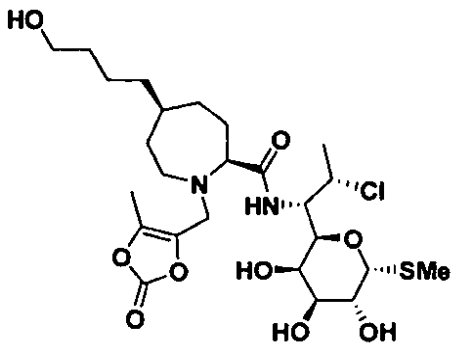
を有する、請求項 9 2 に記載の化合物。

【請求項 1 0 1】

プロドラッグが下記構造：

40

【化 2 7】



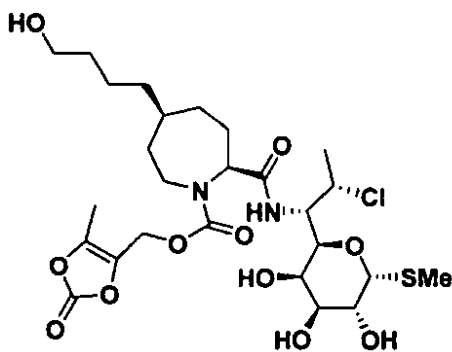
10

を有する、請求項 9 2 に記載の化合物。

【請求項 1 0 2】

プロドラッグが下記構造：

【化 2 8】



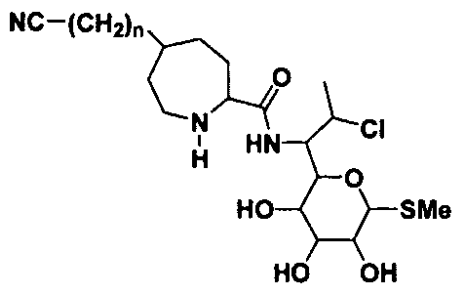
20

を有する、請求項 9 2 に記載の化合物。

【請求項 1 0 3】

式：

【化 2 9】



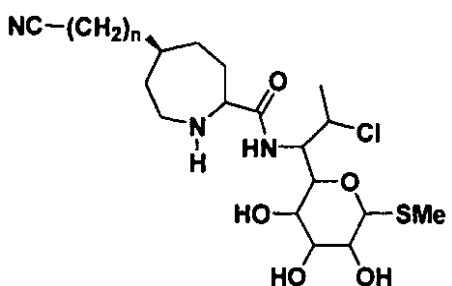
30

[式中、n は、2、3、4、又は 5 である] の化合物；又はその製薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグ。

【請求項 1 0 4】

下記構造：

【化 3 0】



40

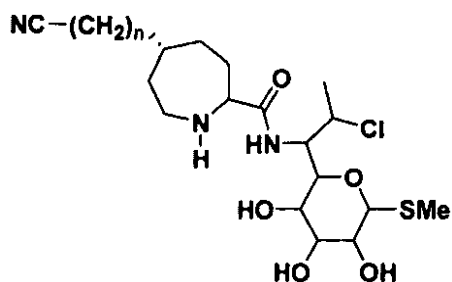
を有する、請求項 1 0 3 に記載の化合物。

【請求項 1 0 5】

50

下記構造：

【化 3 1】



10

を有する、請求項 1 0 3 に記載の化合物。

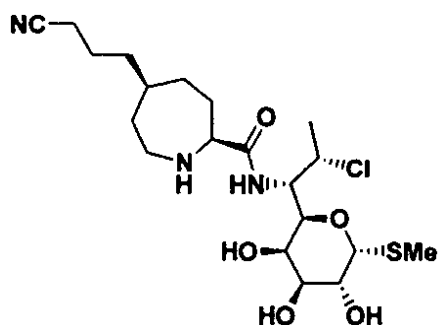
【請求項 1 0 6】

n が 3 である、請求項 1 0 3 に記載の化合物。

【請求項 1 0 7】

下記構造：

【化 3 2】



20

を有する、請求項 1 0 3 に記載の化合物。

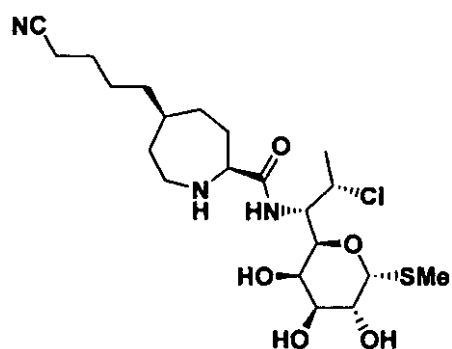
【請求項 1 0 8】

n が 4 である、請求項 1 0 3 に記載の化合物。

【請求項 1 0 9】

下記構造：

【化 3 3】



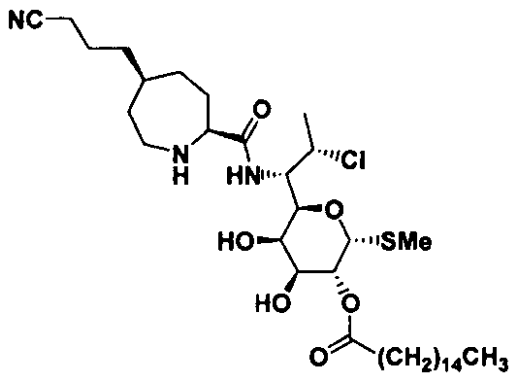
40

を有する、請求項 1 0 3 に記載の化合物。

【請求項 1 1 0】

プロドラッグが下記構造：

【化 3 4】



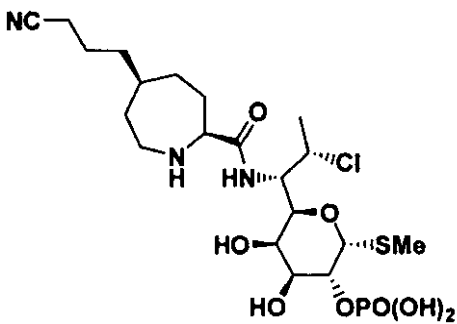
10

を有する、請求項 1 0 3 に記載の化合物。

【請求項 1 1 1】

プロドラッグが下記構造：

【化 3 5】



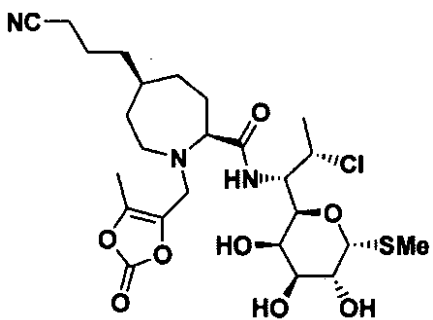
20

を有する、請求項 1 0 3 に記載の化合物。

【請求項 1 1 2】

プロドラッグが下記構造：

【化 3 6】



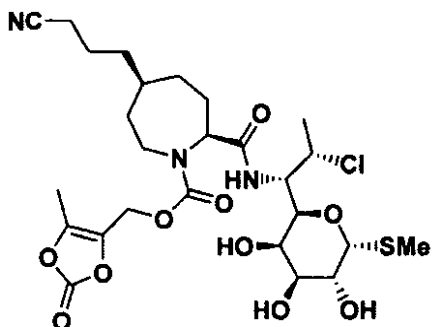
30

を有する、請求項 1 0 3 に記載の化合物。

【請求項 1 1 3】

プロドラッグが下記構造：

【化 3 7】



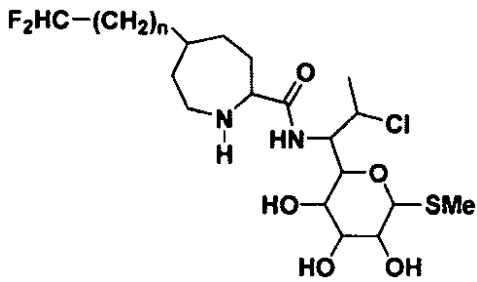
50

を有する、請求項 1 0 3 に記載の化合物。

【請求項 1 1 4】

式：

【化 3 8】



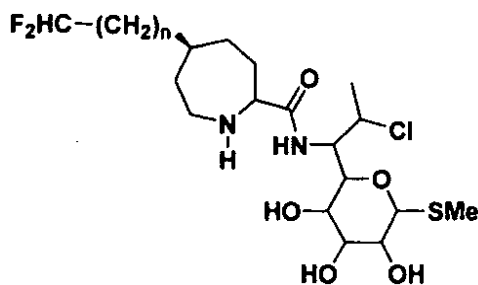
10

[式中、n は、2、3、4、又は 5 である] の化合物；又はその製薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグ。

【請求項 1 1 5】

下記構造：

【化 3 9】



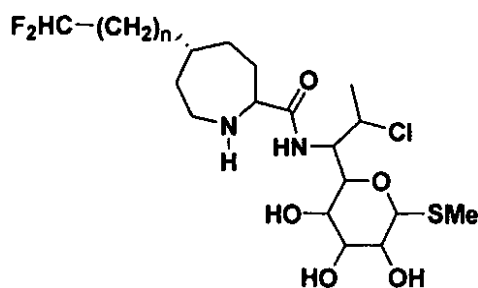
20

を有する、請求項 1 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 1 6】

下記構造：

【化 4 0】



30

を有する、請求項 1 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 1 7】

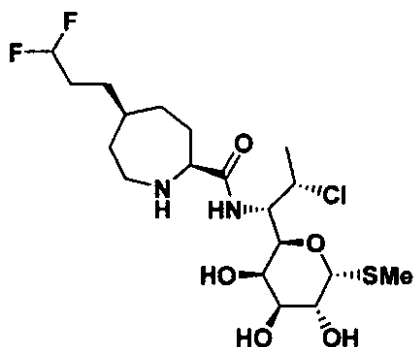
n が 2 である、請求項 1 1 4 に記載の化合物。

40

【請求項 1 1 8】

下記構造：

【化 4 1】



10

を有する、請求項 1 1 4 に記載の化合物。

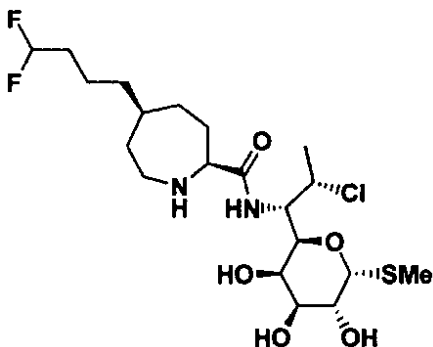
【請求項 1 1 9】

n が 3 である、請求項 1 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 2 0】

下記構造：

【化 4 2】



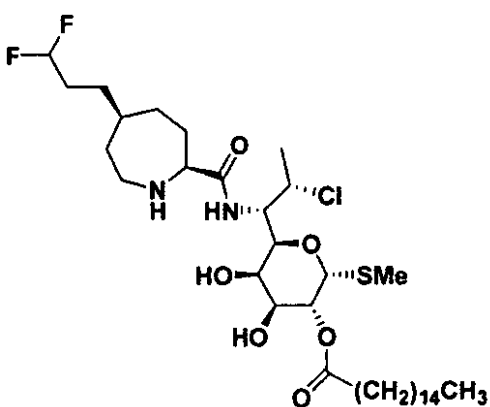
20

を有する、請求項 1 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 2 1】

プロドラッグが下記構造：

【化 4 3】



30

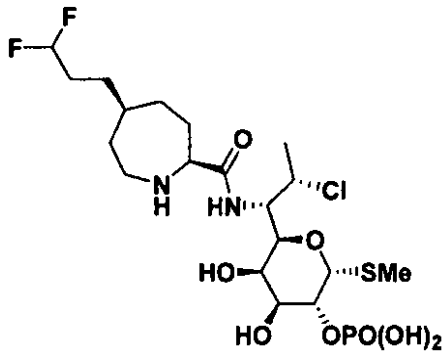
を有する、請求項 1 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 2 2】

プロドラッグが下記構造：

40

【化 4 4】



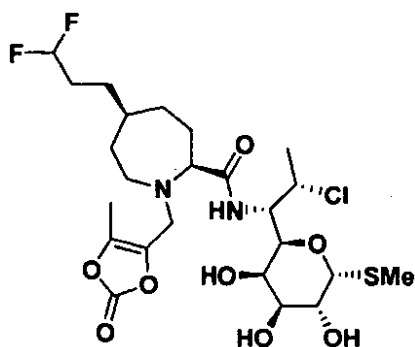
10

を有する、請求項 1 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 2 3】

プロドラッグが下記構造：

【化 4 5】



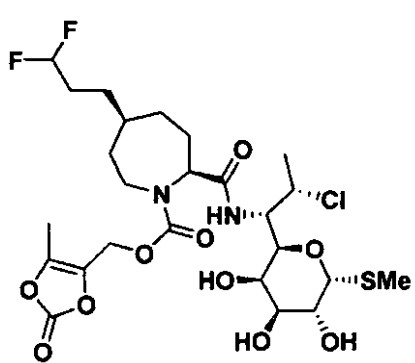
20

を有する、請求項 1 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 2 4】

プロドラッグが下記構造：

【化 4 6】



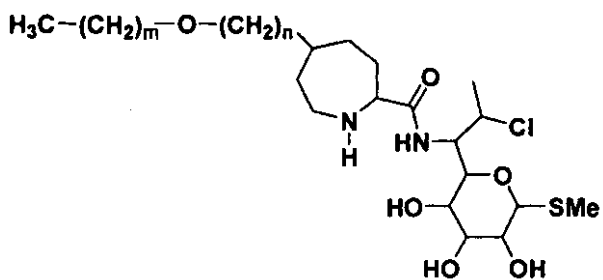
30

を有する、請求項 1 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 2 5】

式：

【化 4 7】



50

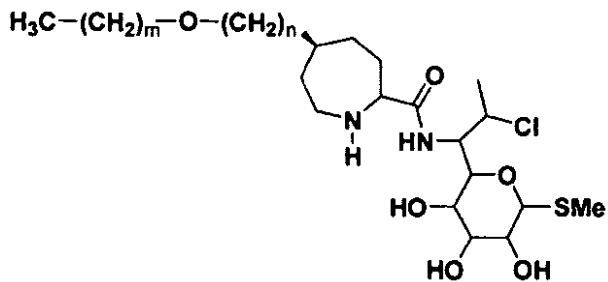
[式中、n は、2、3、4、又は5であり；

m は0又は1である] の化合物；又はその製薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグ。

【請求項126】

下記構造：

【化48】



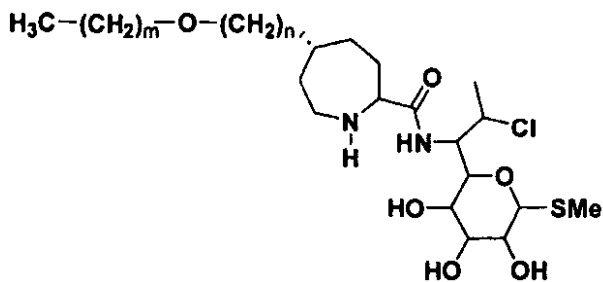
10

を有する、請求項125に記載の化合物。

【請求項127】

下記構造：

【化49】



20

を有する、請求項125に記載の化合物。

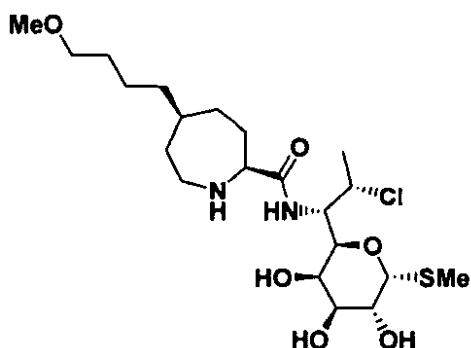
【請求項128】

n が4であり、m が0である、請求項125に記載の化合物。

【請求項129】

下記構造：

【化50】



40

を有する、請求項125に記載の化合物。

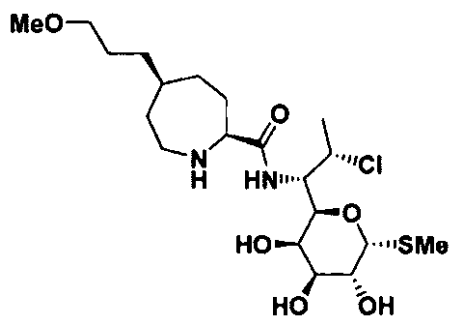
【請求項130】

n が3であり、m が0である、請求項125に記載の化合物。

【請求項131】

下記構造：

【化 5 1】



10

を有する、請求項 1 2 5 に記載の化合物。

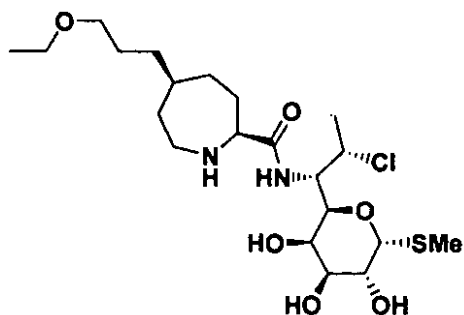
【請求項 1 3 2】

n が 3 であり、m が 1 である、請求項 1 2 5 に記載の化合物。

【請求項 1 3 3】

下記構造：

【化 5 2】



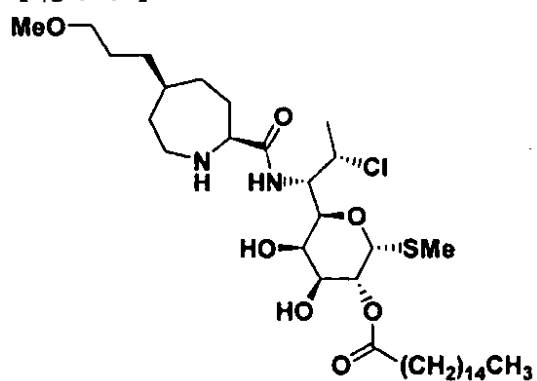
20

を有する、請求項 1 2 5 に記載の化合物。

【請求項 1 3 4】

プロドラッグが下記構造：

【化 5 3】



30

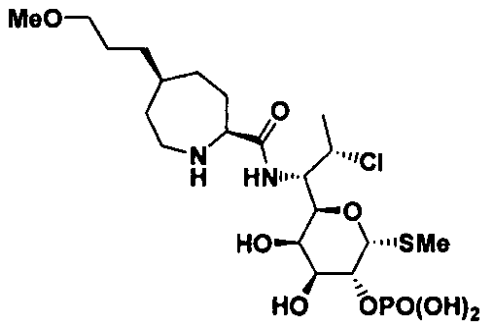
を有する、請求項 1 2 5 に記載の化合物。

40

【請求項 1 3 5】

プロドラッグが下記構造：

【化 5 4】



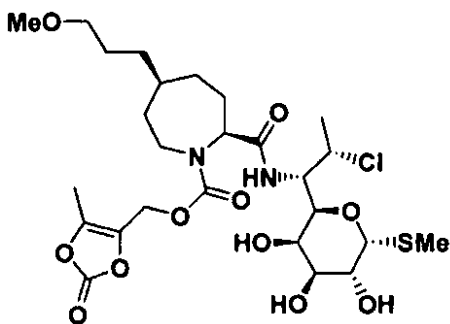
10

を有する、請求項 1 2 5 に記載の化合物。

【請求項 1 3 6】

プロドラッグが下記構造：

【化 5 5】



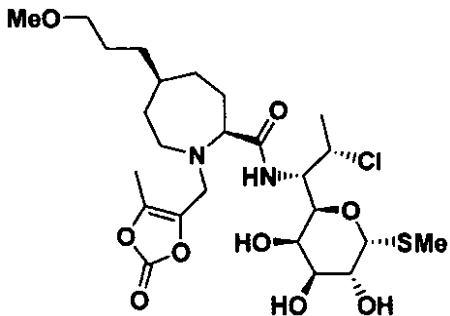
20

を有する、請求項 1 2 5 に記載の化合物。

【請求項 1 3 7】

プロドラッグが下記構造：

【化 5 6】



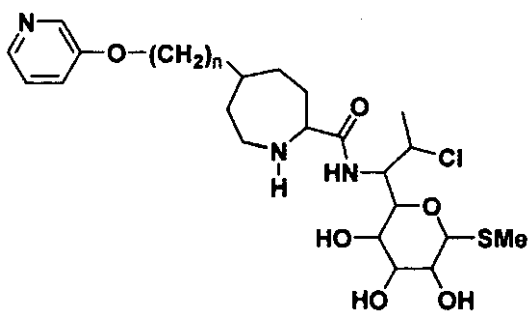
30

を有する、請求項 1 2 5 に記載の化合物。

【請求項 1 3 8】

式：

【化 5 7】



40

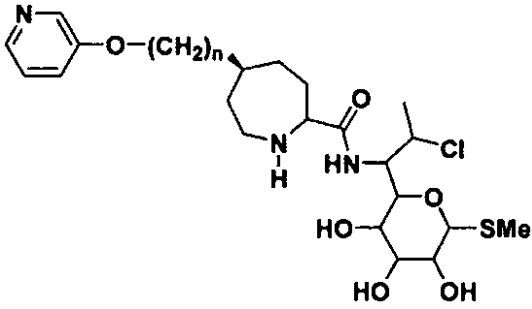
[式中、n は、2、3、4、又は 5 である] の化合物；又はその製薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグ。

50

【請求項 139】

下記構造：

【化 58】



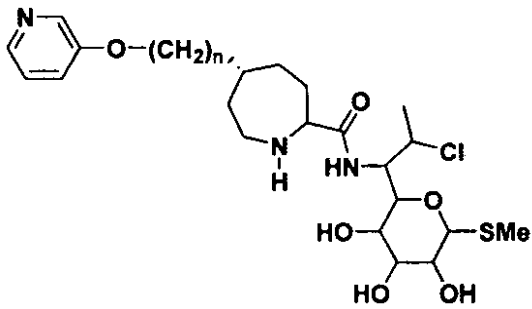
10

を有する、請求項 138 に記載の化合物。

【請求項 140】

下記構造：

【化 59】



20

を有する、請求項 138 に記載の化合物。

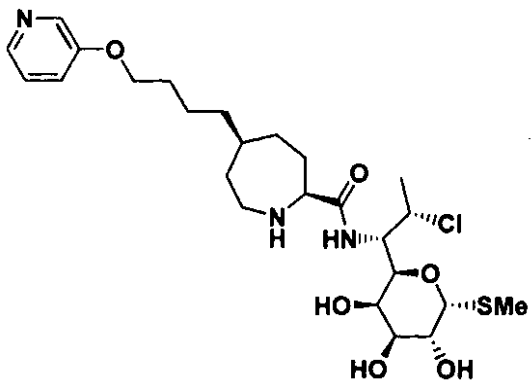
【請求項 141】

n が 4 である、請求項 138 に記載の化合物。

【請求項 142】

下記構造：

【化 60】



30

を有する、請求項 138 に記載の化合物。

40

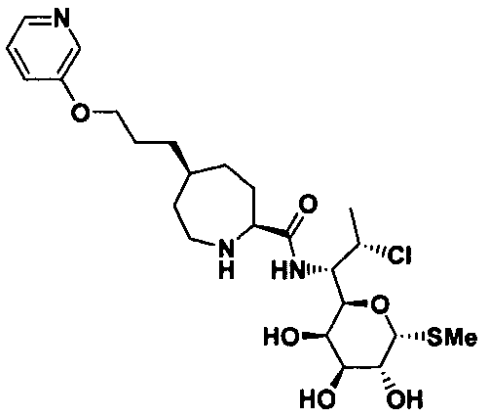
【請求項 143】

n が 3 である、請求項 138 に記載の化合物。

【請求項 144】

下記構造：

【化 6 1】



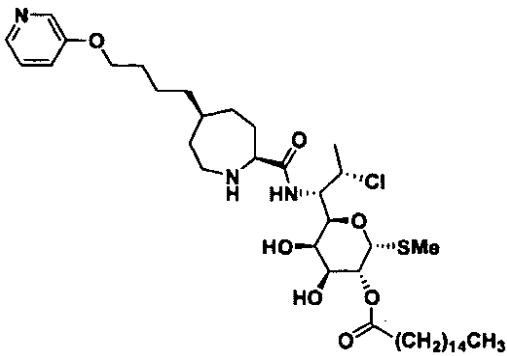
10

を有する、請求項 1 3 8 に記載の化合物。

【請求項 1 4 5】

プロドラッグが下記構造：

【化 6 2】



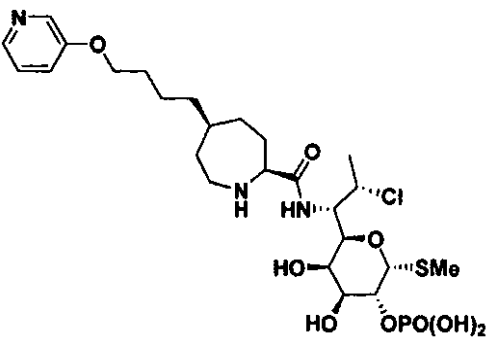
20

を有する、請求項 1 3 8 に記載の化合物。

【請求項 1 4 6】

プロドラッグが下記構造：

【化 6 3】



30

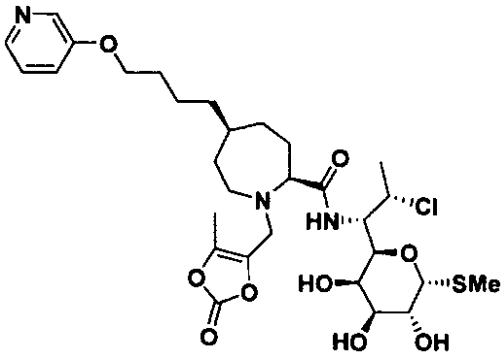
を有する、請求項 1 3 8 に記載の化合物。

40

【請求項 1 4 7】

プロドラッグが下記構造：

【化 6 4】



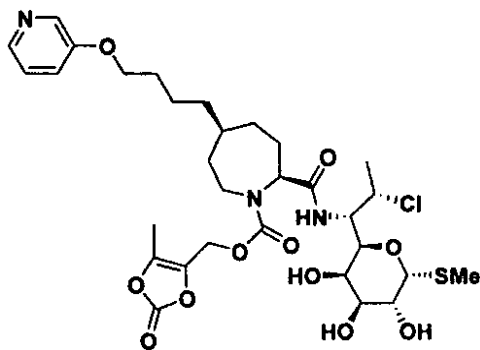
10

を有する、請求項 1 3 8 に記載の化合物。

【請求項 1 4 8】

プロドラッグが下記構造：

【化 6 5】



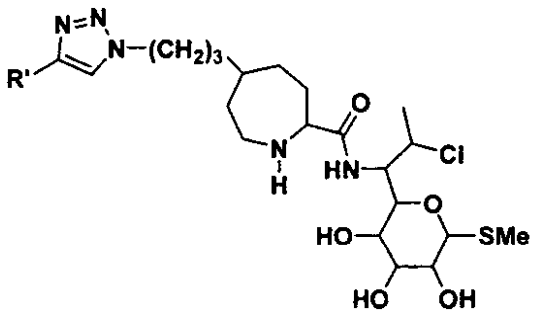
20

を有する、請求項 1 3 8 に記載の化合物。

【請求項 1 4 9】

式：

【化 6 6】



30

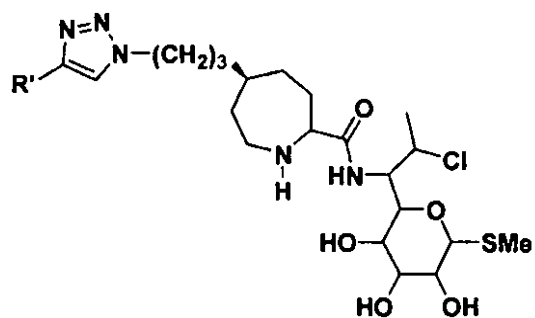
[式中、R' は、H、CH₂OCH₃、CH(CH₃)₂、及び (CH₂)₂CH₃ からなる群から選ばれる] の化合物；又はその製薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグ。

【請求項 1 5 0】

下記構造：

40

【化 6 7】



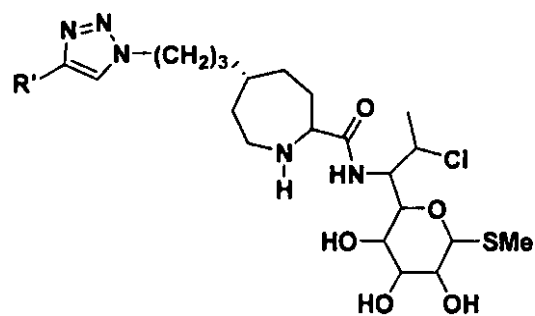
10

を有する、請求項 1 4 9 に記載の化合物。

【請求項 1 5 1】

下記構造：

【化 6 8】



20

を有する、請求項 1 4 9 に記載の化合物。

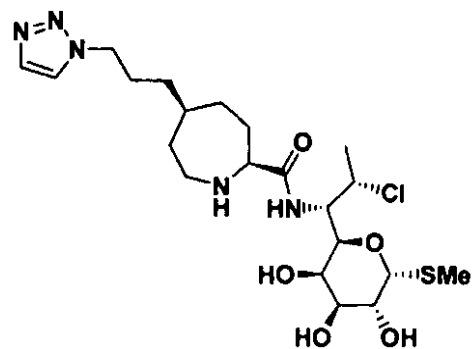
【請求項 1 5 2】

R' が H である、請求項 1 4 9 に記載の化合物。

【請求項 1 5 3】

下記構造：

【化 6 9】



30

を有する、請求項 1 4 9 に記載の化合物。

【請求項 1 5 4】

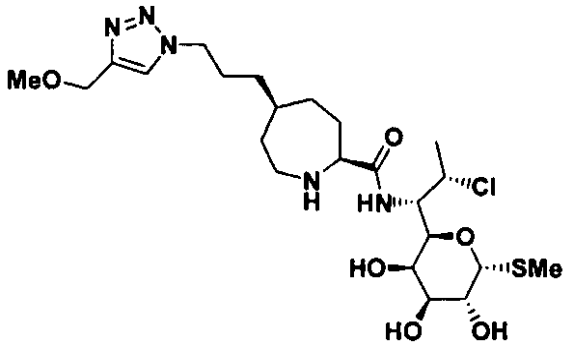
R' が CH₂OCH₃ である、請求項 1 4 9 に記載の化合物。

40

【請求項 1 5 5】

下記構造：

【化 7 0】



10

を有する、請求項 1 4 9 に記載の化合物。

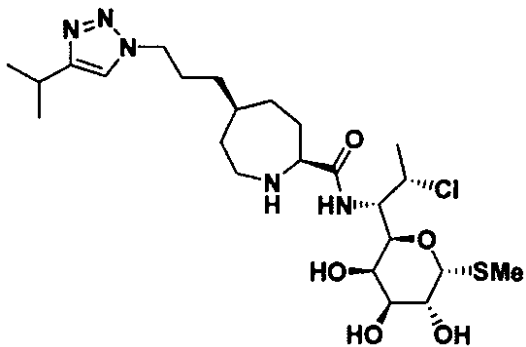
【請求項 1 5 6】

R' が $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である、請求項 1 4 9 に記載の化合物。

【請求項 1 5 7】

下記構造：

【化 7 1】



20

を有する、請求項 1 4 9 に記載の化合物。

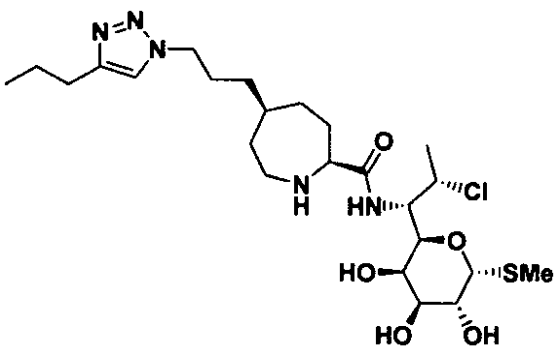
【請求項 1 5 8】

R' が $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ である、請求項 1 4 9 に記載の化合物。

【請求項 1 5 9】

下記構造：

【化 7 2】



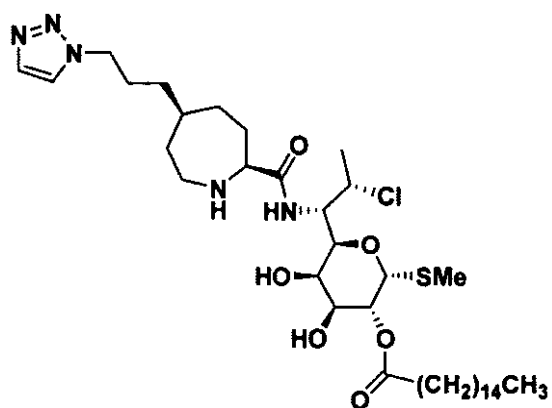
40

を有する、請求項 1 4 9 に記載の化合物。

【請求項 1 6 0】

プロドラッグが下記構造：

【化 7 3】



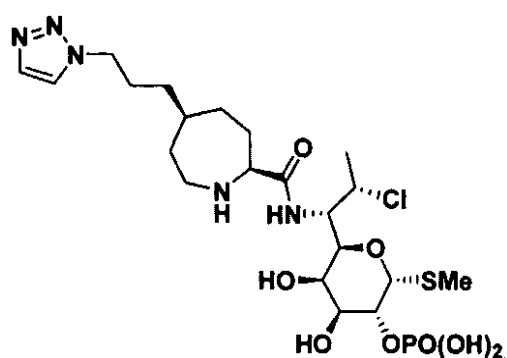
10

を有する、請求項 1 4 9 に記載の化合物。

【請求項 1 6 1】

プロドラッグが下記構造：

【化 7 4】



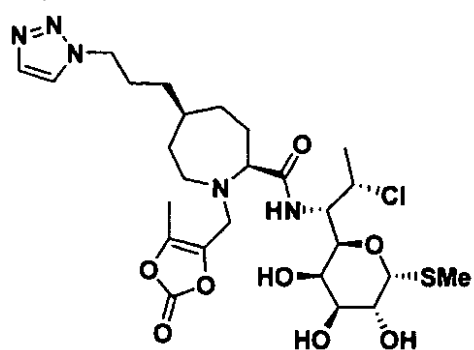
20

を有する、請求項 1 4 9 に記載の化合物。

【請求項 1 6 2】

プロドラッグが下記構造：

【化 7 5】



30

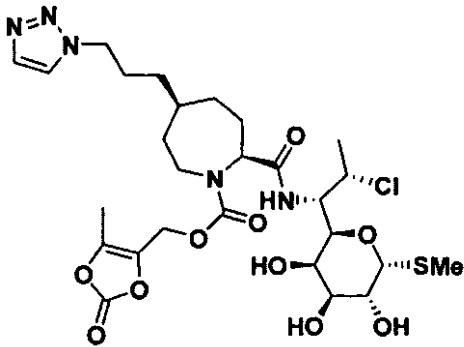
を有する、請求項 1 4 9 に記載の化合物。

【請求項 1 6 3】

プロドラッグが下記構造：

40

【化 7 6】



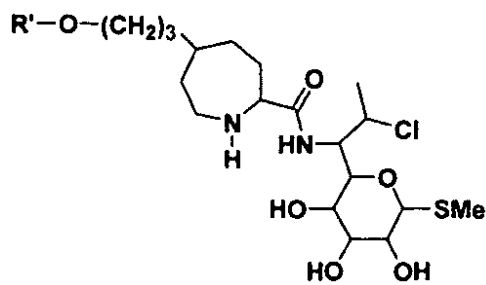
10

を有する、請求項 1 4 9 に記載の化合物。

【請求項 1 6 4】

式：

【化 7 7】



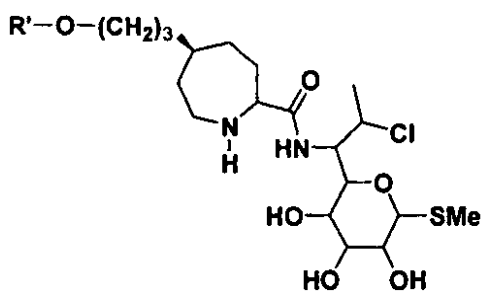
20

[式中、R' は、H、CH₃、CH₂CH₃、(CH₂)₂F、及びピリジン - 3 - イルからなる群から選ばれる] の化合物；又はその製薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグ。

【請求項 1 6 5】

下記構造：

【化 7 8】



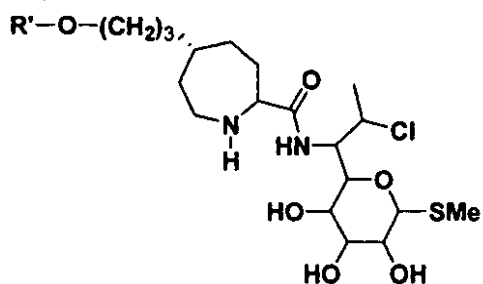
30

を有する、請求項 1 6 4 に記載の化合物。

【請求項 1 6 6】

下記構造：

【化 7 9】



40

を有する、請求項 1 6 4 に記載の化合物。

50

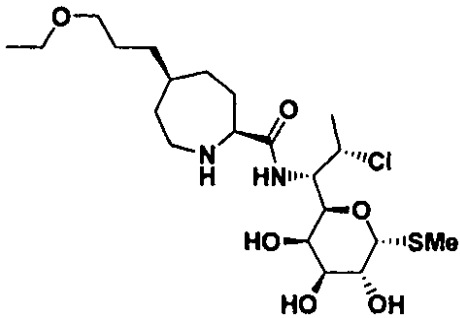
【請求項 167】

R' が CH_2CH_3 である、請求項 164 に記載の化合物。

【請求項 168】

下記構造：

【化 80】



10

を有する、請求項 164 に記載の化合物。

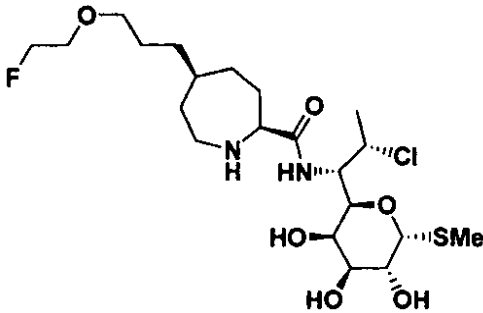
【請求項 169】

R' が $(\text{CH}_2)_2\text{F}$ である、請求項 164 に記載の化合物。

【請求項 170】

下記構造：

【化 81】



20

を有する、請求項 164 に記載の化合物。

30

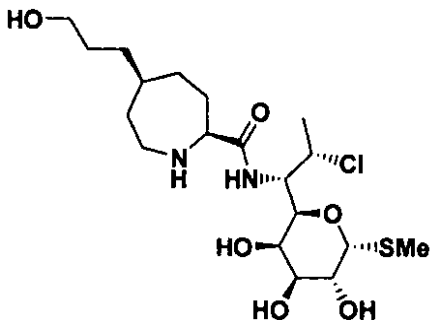
【請求項 171】

R' が H である、請求項 164 に記載の化合物。

【請求項 172】

下記構造：

【化 82】



40

を有する、請求項 164 に記載の化合物。

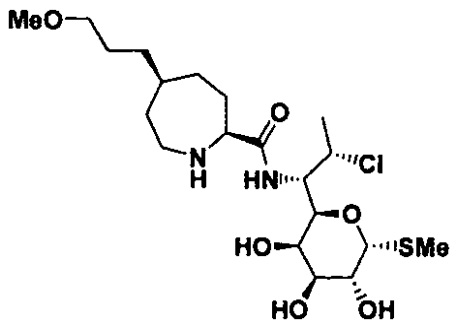
【請求項 173】

R' が CH_3 である、請求項 164 に記載の化合物。

【請求項 174】

下記構造：

【化 8 3】



10

を有する、請求項 1 6 4 に記載の化合物。

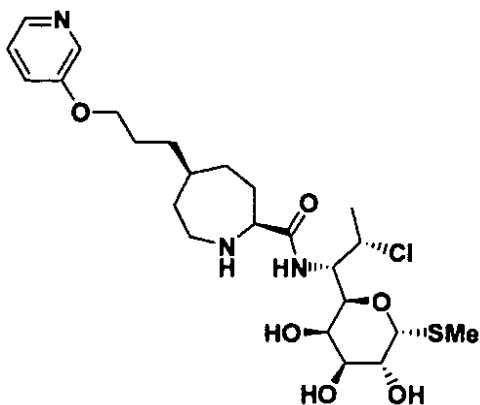
【請求項 1 7 5】

R' がピリジン - 3 - イルである、請求項 1 6 4 に記載の化合物。

【請求項 1 7 6】

下記構造：

【化 8 4】



20

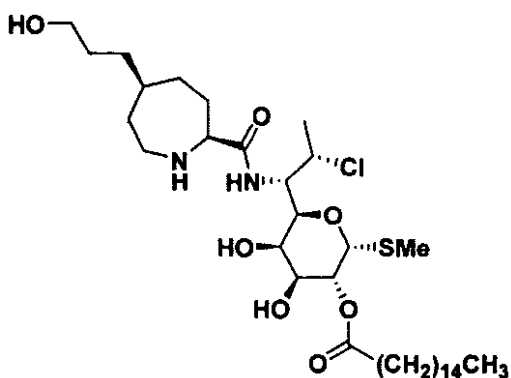
を有する、請求項 1 6 4 に記載の化合物。

【請求項 1 7 7】

プロドラッグが下記構造：

30

【化 8 5】



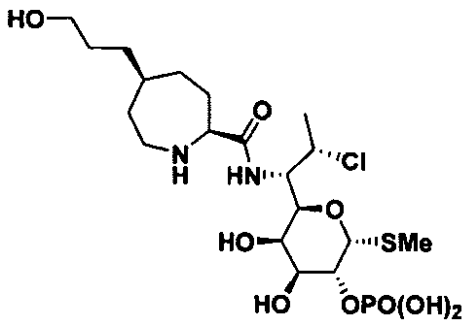
40

を有する、請求項 1 6 4 に記載の化合物。

【請求項 1 7 8】

プロドラッグが下記構造：

【化 8 6】



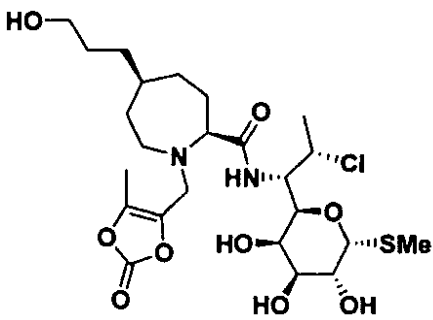
10

を有する、請求項 1 6 4 に記載の化合物。

【請求項 1 7 9】

プロドラッグが下記構造：

【化 8 7】



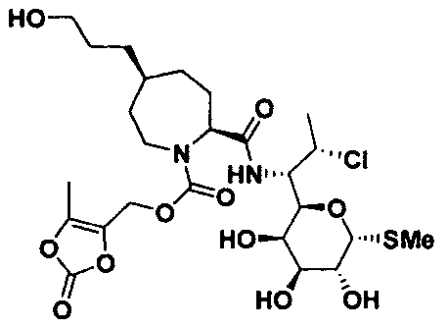
20

を有する、請求項 1 6 4 に記載の化合物。

【請求項 1 8 0】

プロドラッグが下記構造：

【化 8 8】



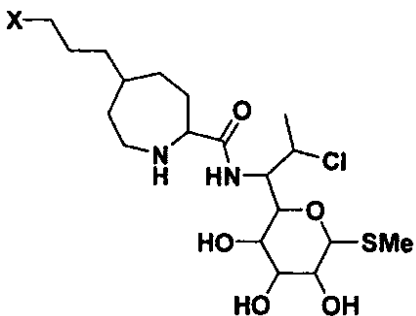
30

を有する、請求項 1 6 4 に記載の化合物。

【請求項 1 8 1】

式：

【化 8 9】



40

[式中、X はハロゲンである] の化合物；又はその製薬学的に許容しうる塩若しくはプロ

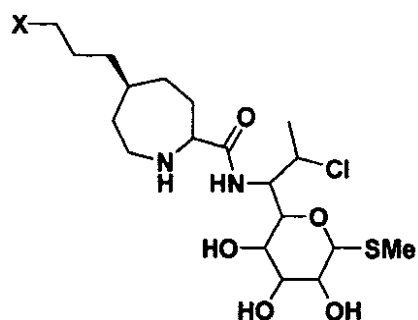
50

ドラッグ。

【請求項 182】

下記構造：

【化 90】



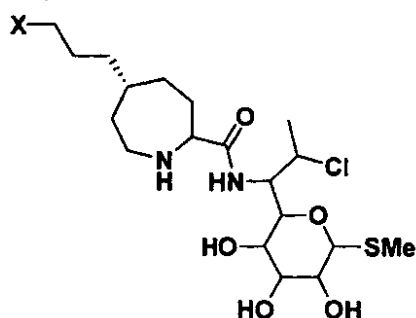
10

を有する、請求項 181 に記載の化合物。

【請求項 183】

下記構造：

【化 91】



20

を有する、請求項 181 に記載の化合物。

【請求項 184】

X が F である、請求項 181 に記載の化合物。

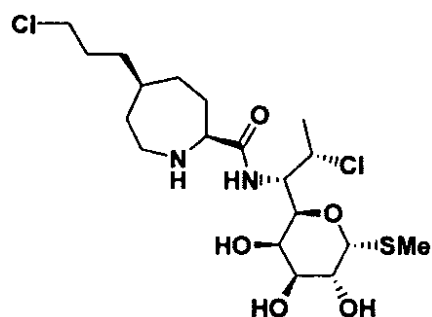
【請求項 185】

X が Cl である、請求項 181 に記載の化合物。

【請求項 186】

下記構造：

【化 92】



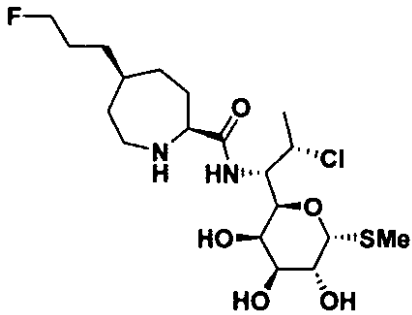
40

を有する、請求項 181 に記載の化合物。

【請求項 187】

下記構造：

【化 9 3】



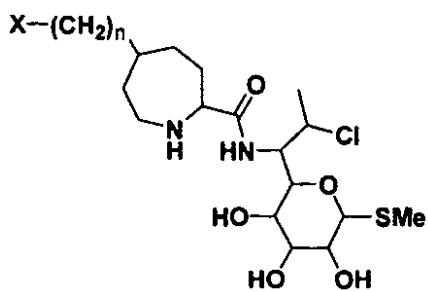
10

を有する、請求項 1 8 1 に記載の化合物。

【請求項 1 8 8】

式：

【化 9 4】



20

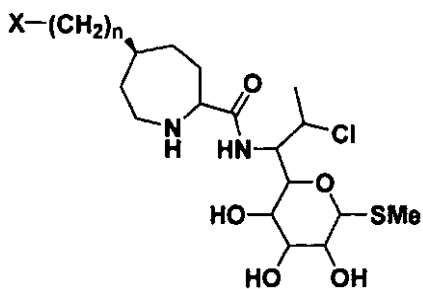
[式中、X はハロゲンであり；

n は 2、3、4、又は 5 である] の化合物；又はその製薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグ。

【請求項 1 8 9】

下記構造：

【化 9 5】



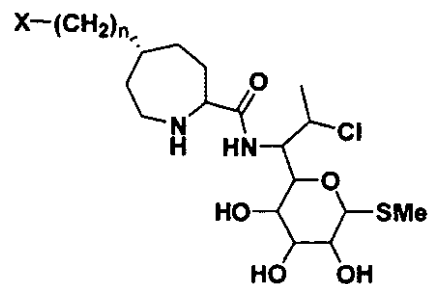
30

を有する、請求項 1 8 8 に記載の化合物。

【請求項 1 9 0】

下記構造：

【化 9 6】



40

を有する、請求項 1 8 8 に記載の化合物。

【請求項 1 9 1】

50

X が F である、請求項 188 に記載の化合物。

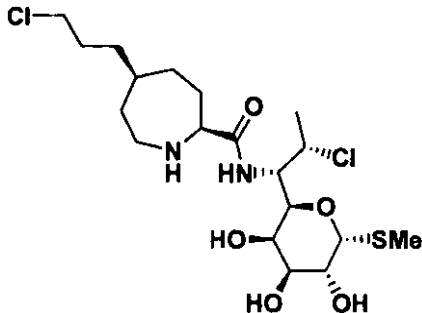
【請求項 192】

X が Cl である、請求項 188 に記載の化合物。

【請求項 193】

下記構造：

【化 97】



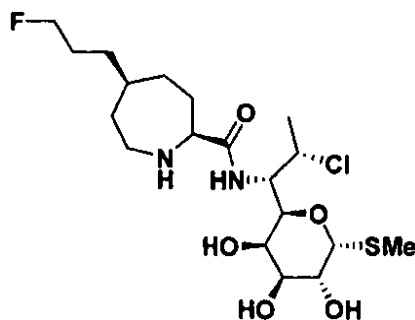
10

を有する、請求項 188 に記載の化合物。

【請求項 194】

下記構造：

【化 98】



20

を有する、請求項 188 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

30

【発明の詳細な説明】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、米国特許出願第 10 / 777, 455 号 (2004 年 2 月 11 日出願) の一部継続出願である米国特許出願第 10 / 871, 618 号 (2004 年 6 月 17 日出願) の一部継続出願である米国特許出願第 10 / 992, 564 号 (2004 年 11 月 17 日出願) の一部継続出願である米国特許出願第 [代理人整理番号 892, 280 - 649] (2005 年 8 月 31 日出願) に基づく国際出願である。これらの開示内容は引用によってその全文を本明細書に援用する。

【0002】

40

発明の背景

発明の分野

本発明は、抗菌活性を示すリンコマイシン誘導体並びにそのような誘導体の使用方法に関する。

【0003】

技術の現状

リンコマイシンは、様々な微生物、特にグラム陽性菌の成長に悪影響を及ぼす生合成品である。リンコマイシンの特徴と製造法は米国特許第 3, 086, 912 号に開示されている。同じく抗微生物活性を有する様々なリンコマイシン誘導体が製造されている。これらの誘導体は、例えばクリンダマイシン (米国特許第 3, 496, 163 号に記載) など

50

である。

【 0 0 0 4 】

リンコマイシン誘導体は抗菌薬の創薬にとって依然として魅力的な標的である。従って、抗微生物活性を有するリンコマイシン誘導体は有望な抗菌薬として求められている。

【 発 明 の 開 示 】

【 0 0 0 5 】

発 明 の 要 旨

本発明は抗菌活性を有するリンコマイシン誘導体を提供する。一部の態様においては、前記新規リンコマイシン誘導体はグラム陽性及び嫌気性病原菌に対する抗菌活性を示す。驚くべきことに、本明細書中に記載の選ばれた新規リンコマイシン化合物は、クリンダマイシンのような公知化合物と比較した場合に、エンテロコッカス・フェシウム(*Enterococcus faecium*)及びエンテロコッカス・フェカリス(*Enterococcus faecalis*)のような腸球菌種、及び/又はインフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae*)のような選好性グラム陰性病原菌に対して非定型の効力を示す。

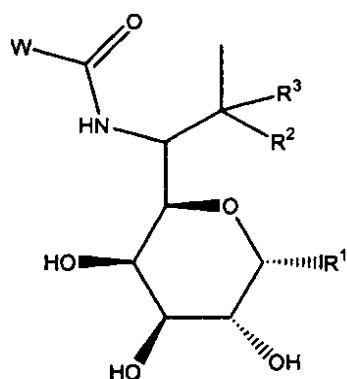
10

【 0 0 0 6 】

その組成側面の一つにおいて、本発明は、式 (I) :

【 0 0 0 7 】

【 化 1 】



20

(I)

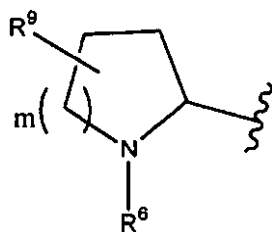
30

【 0 0 0 8 】

[式中、Wは窒素含有環 :

【 0 0 0 9 】

【 化 2 】



40

【 0 0 1 0 】

(m は、 0、 1、 2、 又は 3 である) であり ; m が 2 の場合、窒素含有環は場合により、窒素含有環の 4 及び 5 位の間に二重結合を含有していてもよく ; m が 3 の場合、窒素含有環は場合により、窒素含有環の 4 及び 5 位の間又は窒素含有環の 5 及び 6 位の間のいずれかに 1 個の二重結合を含有していてもよく (窒素含有環の位置番号は窒素の位置の “ 1 ” から始まって反時計回りに一連の番号がつけられている) ;

R¹ は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロ、アルキルスルファニル、及び置換アルキルスルファニルからなる群から選ばれ ;

50

R^2 及び R^3 は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、シアノ、アルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、ヒドロキシ、ハロであるか、又は R^2 及び R^3 の一方が $=NOR^7$ (式中、 R^7 は H 又はアルキルである) で他方は存在しないか、又は R^2 及び R^3 の一方が $=CH_2$ で他方は存在せず;

R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、イミノメチル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)O$ -置換アルキル、 $-C(O)O$ -アリール、 $-C(O)O$ -置換アリール、 $-C(O)O$ -ヘテロアリール、 $-C(O)O$ -置換ヘテロアリール、 $-C(O)O$ -アルキレン-シクロアルキル、 $-C(O)O$ -アルキレン-置換アルキル、 $-C(O)O$ -複素環、 $-C(O)O$ -置換複素環、 $-[C(O)O]_p$ -アルキレン-複素環、 $-[C(O)O]_p$ -アルキレン-置換複素環 (式中、 p は 0 又は 1 である)、 $-(カルボキサミド)アルキル$ 、 $(カルバモイル)アルキル$ 、5-アルキル-[1, 3]ジオキソール-2-オン-4-イル-メチル、5-アルキル-[1, 3]ジオキソール-2-オン-4-イル-メトキシ-カルボニルからなる群から選ばれるか、又は $-N(R^6)$ -フラグメントはアミジン、 N -シアノアミジン、 N -ヒドロキシアミジン、又は N -アルコキシアミジン構造の一部であり;

10

20

R^9 は、環内の同一又は異なる炭素上で一又は多置換されていてもよいが、独立して、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキリデン、置換酸素、置換窒素、ハロゲン、アリール、置換アリール、アルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、置換アリールスルファニル、ヘテロアリールスルファニルアルキル、複素環スルファニルアルキル、ヘテロアリールスルファニル、複素環スルファニル、アジド、アルコキシアルコキシ、及び $-S(O)_qR^{13}$ { 式中、 q は 0、1 又は 2 に等しい整数であり、 R^{13} はアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環及び置換ヘテロサイクリックからなる群から選ばれ、そして $-S(O)_qR^{13}$ 基は窒素含有環上に最大 1 個しか存在しない } からなる群から選ばれる] の化合物; 又はそのプロドラッグ及び / 又は製薬学的に許容しうる塩に向けられる。

【0011】

30

その組成側面の別の一つにおいて、本発明は、上記式 (I) の化合物であるが、ただし m が 1 又は 2 で、窒素含有環が単結合しか持たず、そして R^1 がアルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、アルコキシ、及び置換アルコキシからなる群から選ばれ、 R^9 が環炭素上で一置換である場合、 R^9 はアルキル又はアルキリデンでない化合物に向けられる。更なる側面において、本発明は、上記式 (I) の化合物であるが、ただし m が 1 又は 2 で、窒素含有環が単結合しか持たず、そして R^1 がアルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、アルコキシ、及び置換アルコキシからなる群から選ばれ、 R^9 が環炭素上で一置換である場合には、 R^9 はアルキル又はアルキリデンでなく; そして m が 2 で、 R^1 がアルキルスルファニルであり、そして R^9 が環炭素上で一置換又は環内の異なる炭素原子上で多置換である場合には、 R^9 は、アルキル、置換アルキル、フルオロ以外のハロゲン、置換アルケニル、置換酸素、置換窒素又はフェニルでない化合物に向けられる。更なる側面において、本発明は、上記式 (I) の化合物であるが、ただし m が 1 又は 2 で、 R^1 がアルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、アルコキシ、及び置換アルコキシからなる群から選ばれ、そして R^9 が環炭素上で一置換である場合には、 R^9 はアルキル又はアルキリデンでなく; そして m が 1 又は 2 で、 R^1 がアルキルスルファニルであり、そして R^9 が環内の同一又は異なる炭素原子上で一又は多置換である場合には、 R^9 は、アルキル、置換アルキル、フルオロ以外のハロゲン、置換アルケニル、置換酸素、置換窒素、フェニル又は置換フェニルでない化合物に向けられる。

40

【0012】

その組成側面の別の一つにおいて、本発明はさらに式 (I) の上記態様のいずれかの化合物であって、エンテロコッカス・フェカリス又はインフルエンザ菌のいずれかに対し

50

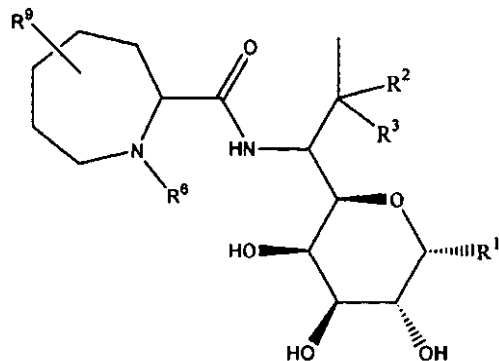
て約 $4 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下の MIC を有する効力レベルを示す化合物に向けられる。更なる態様において、該化合物はエンテロコッカス・フェカーリス及びインフルエンザ菌の両方に対して約 $4 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下の MIC を示す。別の態様において、該化合物は、エンテロコッカス・フェカーリスに対して約 $4 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下、また約 $2 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下、また約 $1 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下、又は約 $0.5 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下の MIC を有する。

【0013】

その組成側面の別の一つにおいて、本発明は以下の式 (IC) :

【0014】

【化3】



(IC)

10

20

【0015】

[式中、

R^1 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロ、アルキルスルファニル、及び置換アルキルスルファニルからなる群から選ばれ；

R^2 及び R^3 は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、シアノ、アルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、ヒドロキシ、ハロであるか、又は R^2 及び R^3 の一方が $=\text{NOR}^7$ (式中、 R^7 は H 又はアルキルである) で他方は存在しないか、又は R^2 及び R^3 の一方が $=\text{CH}_2$ で他方は存在せず；

30

R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、イミノメチル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換アリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ヘテロアリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換ヘテロアリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルキレン-シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルキレン-置換アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 複素環、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換複素環、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルキレン-複素環、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換複素環 (式中、 p は 0 又は 1 である)、 $-(\text{カルボキサミド})$ アルキル、 (カルバモイル) アルキル、5-アルキル-[1,3]ジオキソール-2-オン-4-イル-メチル、5-アルキル-[1,3]ジオキソール-2-オン-4-イル-メトキシ-カルボニルからなる群から選ばれるか、又は $-\text{N}(\text{R}^6)-$ フラグメントはアミジン、N-シアノアミジン、N-ヒドロキシアミジン、又は N-アルコキシアミジン構造の一部であり；

40

R^9 は、環内の同一又は異なる炭素上で一又は多置換されていてもよいが、独立して、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキリデン、置換酸素、置換窒素、ハロゲン、アリール、置換アリール、アルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、置換アリールスルファニル、ヘテロアリールスルファニルアルキル、複素環スルファニルアルキル、ヘテロアリールスルファニル、複素環スルファニル、アジド、アルコキシアルコキシ、及び $-\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{13}$ { 式中、 q は 0、1 又は 2 に等しい整数であり、 R^{13} はアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環及び置換ヘテロサイクリックからなる群から選ばれ、

50

そして - S (O)_q R^{1 3} 基は窒素含有環上に最大 1 個しか存在しない } からなる群から選ばれる] の化合物 ; 又はそのプロドラッグ及び / 又は製薬学的に許容しうる塩に向けられる。

【 0 0 1 6 】

式 (I C) の化合物の別の態様において、R⁹ は、独立して、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルキリデン及びハロゲンからなる群から選ばれる。更なる態様において、R⁹ は、独立して、アルキル、シクロアルキル置換アルキル、ハロゲン置換アルキル、アルキリデン及びハロゲンからなる群から選ばれる。式 (I C) の化合物の別の態様において、R⁹ は、環内の 4、5、もしくは 6 位、また 4 もしくは 5 位、また 4 位又は 5 位の同一又は異なる炭素の位置で一又は多置換されている。式 (I C) の化合物の別の態様において、R¹ は、アルキルスルファニル、及び置換アルキルスルファニルからなる群から選ばれる。更なる態様において、R¹ はアルキルスルファニルである。式 (I C) の化合物の別の態様において、R⁶ は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、イミノメチル、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、及び 5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれる。更なる態様において、R⁶ は、水素、アルキル、シクロアルキル、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、及び 5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれる。更なる態様において、R² 及び R³ は、独立して、水素、アルキル、ヒドロキシ、及びハロからなる群から選ばれる。更なる態様において、R² 及び R³ の一方は水素であり、他方はアルキル、ヒドロキシ、及びハロからなる群から選ばれる。更なる態様において、R² 及び R³ の一方は水素であり、他方はアルキル又はハロである。更なる態様において、R² 及び R³ の一方は水素であり、他方はクロロである。

【 0 0 1 7 】

式 (I C) の化合物の別の態様において、R¹ は、アルキルスルファニル、及び置換アルキルスルファニルからなる群から選ばれ、R² 及び R³ は、独立して、水素、アルキル、ヒドロキシ、及びハロからなる群から選ばれ、R⁶ は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、イミノメチル、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、及び 5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれ、R⁹ は、独立して、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルキリデン、及びハロゲンからなる群から選ばれる。更なる態様において、R¹ はアルキルスルファニルであり、R² 及び R³ の一方は水素、他方はアルキル又はハロであり、R⁶ は、水素、アルキル、シクロアルキル、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、及び 5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれ、R⁹ は、独立して、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルキリデン、及びハロゲンからなる群から選ばれる。更なる態様において、R⁹ は、独立して、アルキル、シクロアルキル置換アルキル、ハロゲン置換アルキル、アルキリデン及びハロゲンからなる群から選ばれる。別の態様において、R¹ はアルキルスルファニルであり、R² 及び R³ の一方は水素、他方はクロロであり、R⁶ は、水素、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、及び 5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれ、R⁹ は、独立して、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル置換アルキル、ハロゲン置換アルキル、アルキリデン及びハロゲンからなる群から選ばれる。別の態様において、R¹ はメチルスルファニルであり、R² 及び R³ の一方は水素、他方はクロロであり、R⁶ は、水素、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 -

オン - 4 - イル - メチル、及び 5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれ、 R^9 は、独立して、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル置換アルキル、及びハロゲンからなる群から選ばれ、またここで、 R^9 はアルキルである。別の態様において、 R^1 はメチルスルファニルであり、 R^2 及び R^3 の一方は水素、他方はクロロであり、 R^6 は、水素、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、及び 5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれ、 R^9 はアルキルで、5 位に位置する。式 (I C) の上記態様はいずれも、その任意のプロドラッグ及び / 又はその任意の製薬学的に許容しうる塩を含む。一態様において、プロドラッグは、以下の式 (I I I) に示すような、リンコサミドの 2 位におけるエステル、例えばリン酸エステル又はパルミチン酸エステルなどである。

10

【 0 0 1 8 】

その組成側面の別の一つにおいて、本発明はさらに式 (I C) の上記態様のいずれかの化合物であって、エンテロコッカス・フェカーリス又はインフルエンザ菌のいずれかに対して約 $4 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下の MIC を有する効力レベルを示す化合物に向けられる。更なる態様において、該化合物はエンテロコッカス・フェカーリス及びインフルエンザ菌の両方に対して約 $4 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下の MIC を示す。別の態様において、該化合物は、エンテロコッカス・フェカーリスに対して約 $4 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下、また約 $2 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下、また約 $1 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下、又は約 $0.5 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下の MIC を有する。

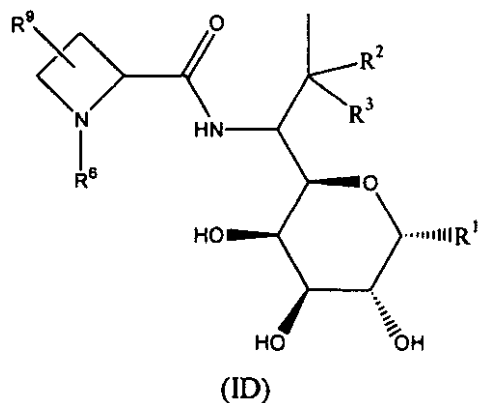
20

【 0 0 1 9 】

その組成側面の別の一つにおいて、本発明は以下の式 (I D) :

【 0 0 2 0 】

【 化 4 】



30

【 0 0 2 1 】

[式中、

R^1 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロ、アルキルスルファニル、及び置換アルキルスルファニルからなる群から選ばれ；

R^2 及び R^3 は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、シアノ、アルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、ヒドロキシ、ハロであるか、又は R^2 及び R^3 の一方が $= \text{NOR}^7$ (式中、 R^7 は H 又はアルキルである) で他方は存在しないか、又は R^2 及び R^3 の一方が $= \text{CH}_2$ で他方は存在せず；

40

R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、イミノメチル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換アリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ヘテロアリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換ヘテロアリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルキレン - シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルキレン - 置換アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 複素環、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換複素環、 $-\text{[C}(\text{O})\text{O}]_p-$ アルキレン - 複素環、 $-\text{[C}(\text{O})\text{O}]_p-$ アルキレン - 置換複素環 (式中、 p

50

は 0 又は 1 である)、- (カルボキサミド) アルキル、(カルバモイル) アルキル、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれるか、又は - N (R ⁶) - フラグメントはアミジン、N - シアノアミジン、N - ヒドロキシアミジン、又は N - アルコキシアミジン構造の一部であり；

R ⁹ は、環内の同一又は異なる炭素上で一又は多置換されていてもよいが、独立して、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキリデン、置換酸素、置換窒素、ハロゲン、アリール、置換アリール、アルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、置換アリールスルファニル、ヘテロアリールスルファニルアルキル、複素環スルファニルアルキル、ヘテロアリールスルファニル、複素環スルファニル、アジド、アルコキシアルコキシ、及び - S (O) _q R ^{1 3} { 式中、q は 0、1 又は 2 に等しい整数であり、R ^{1 3} はアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環及び置換ヘテロサイクリックからなる群から選られ、そして - S (O) _q R ^{1 3} 基は窒素含有環上に最大 1 個しか存在しない } からなる群から選ばれる } の化合物；又はそのプロドラッグ及び / 又は製薬学的に許容しうる塩に向けられる。

【 0 0 2 2 】

式 (I D) の化合物の別の態様において、R ⁹ は、独立して、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、及びハロゲンからなる群から選ばれる。更なる態様において、R ⁹ は、独立して、アルキル、シクロアルキル、及びシクロアルキル置換アルキルからなる群から選ばれる。式 (I D) の化合物の別の態様において、R ¹ は、アルキルスルファニル、及び置換アルキルスルファニルからなる群から選ばれる。更なる態様において、R ¹ はアルキルスルファニル、またメチルスルファニルである。式 (I D) の化合物の別の態様において、R ⁶ は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、イミノメチル、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、及び 5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれる。更なる態様において、R ⁶ は、水素、アルキル、ヒドロキシ置換アルキル、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、及び 5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれる。更なる態様において、R ⁶ は、水素、アルキル及びヒドロキシ置換アルキルからなる群から選ばれる。式 (I D) の化合物の別の態様において、R ² 及び R ³ は、独立して、水素、アルキル、ヒドロキシ、及びハロからなる群から選ばれる。更なる態様において、R ² 及び R ³ の一方は水素であり、他方は、アルキル、ヒドロキシ、及びハロからなる群から選ばれる。更なる態様において、R ² 及び R ³ の一方は水素であり、他方は、アルキル又はハロである。更なる態様において、R ² 及び R ³ の一方は水素であり、他方はクロロである。

【 0 0 2 3 】

式 (I D) の化合物の別の態様において、R ¹ は、アルキルスルファニル、及び置換アルキルスルファニルからなる群から選ばれ、R ² 及び R ³ は、独立して、水素、アルキル、ヒドロキシ、及びハロからなる群から選ばれ、R ⁶ は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、イミノメチル、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、及び 5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれ、R ⁹ は、独立して、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、及びハロゲンからなる群から選ばれる。更なる態様において、R ¹ はアルキルスルファニルであり、R ² 及び R ³ の一方は水素であり、他方は、アルキル、ヒドロキシ、又はハロであり、R ⁶ は、水素、アルキル、置換アルキル、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、及び 5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれ、R ⁹ は、独立して、アルキル、置換アルキル、シ

クロアルキル、置換シクロアルキル、及びハロゲンからなる群から選ばれる。更なる態様において、 R^9 は、独立して、アルキル及び置換アルキルからなる群から選ばれる。別の態様において、 R^1 はメチルスルファニルであり、 R^2 及び R^3 の一方は水素、他方はクロロであり、 R^6 は、水素、アルキル及びヒドロキシ置換アルキルからなる群から選ばれ、 R^9 は、独立して、アルキル、ハロゲン置換アルキル、及びシクロアルキル置換アルキルからなる群から選ばれる。別の態様において、 R^1 はメチルスルファニルであり、 R^2 及び R^3 の一方は水素、他方はクロロであり、 R^6 は、水素、アルキル及びヒドロキシ置換アルキルからなる群から選ばれ、 R^9 はアルキルである。式 (I D) の上記態様はいずれも、その任意のプロドラッグ及び / 又はその任意の製薬学的に許容しうる塩を含む。一態様において、プロドラッグは、以下の式 (I I I) に示すような、リンコサミドの 2 位におけるエステル、例えばリン酸エステル又はパルミチン酸エステルなどである。

10

【 0 0 2 4 】

その組成側面の別の一つにおいて、本発明はさらに式 (I D) の上記態様のいずれかの化合物であって、エンテロコッカス・フェカーリス又はインフルエンザ菌のいずれかに対して約 $4 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下の MIC を有する効力レベルを示す化合物に向けられる。更なる態様において、該化合物はエンテロコッカス・フェカーリス及びインフルエンザ菌の両方に対して約 $4 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下の MIC を示す。別の態様において、該化合物は、エンテロコッカス・フェカーリスに対して約 $4 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下、また約 $2 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下、また約 $1 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下、又は約 $0.5 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下の MIC を有する。

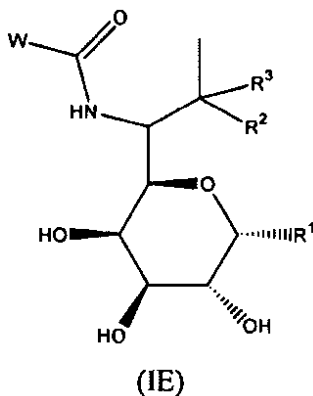
20

【 0 0 2 5 】

その組成側面の別の一つにおいて、本発明は以下の式 (I E) :

【 0 0 2 6 】

【 化 5 】



30

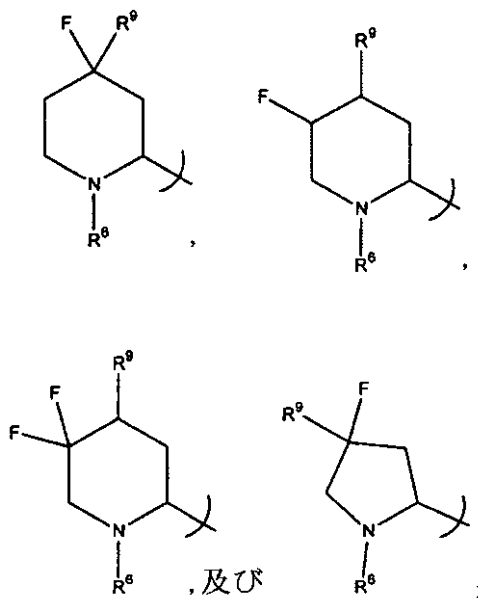
【 0 0 2 7 】

[式中、

W は、

【 0 0 2 8 】

【化 6】



10

【 0 0 2 9 】

からなる群から選ばれ、

R^1 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロ、アルキルスルファニル、及び置換アルキルスルファニルからなる群から選ばれ；

20

R^2 及び R^3 は、独立して、水素、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、シアノ、アルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、ハロであるか、又は R^2 及び R^3 の一方が $=NOR^7$ (式中、 R^7 はH又はアルキルである) で他方は存在しないか、又は R^2 及び R^3 の一方が $=CH_2$ で他方は存在せず；

R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、イミノメチル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)O$ -置換アルキル、 $-C(O)O$ -アリール、 $-C(O)O$ -置換アリール、 $-C(O)O$ -ヘテロアリール、 $-C(O)O$ -置換ヘテロアリール、 $-C(O)O$ -アルキレン-シクロアルキル、 $-C(O)O$ -アルキレン-置換アルキル、 $-C(O)O$ -複素環、 $-C(O)O$ -置換複素環、 $-[C(O)O]_p$ -アルキレン-複素環、 $-[C(O)O]_p$ -アルキレン-置換複素環(式中、 p は0又は1である)、 $-(カルボキサミド)$ アルキル、 $(カルバモイル)$ アルキル、5-アルキル-[1, 3]ジオキサソール-2-オン-4-イル-メチル、5-アルキル-[1, 3]ジオキサソール-2-オン-4-イル-メトキシ-カルボニルからなる群から選ばれるか、又は $-N(R^6)$ -フラグメントはアミジン、N-シアノアミジン、N-ヒドロキシアミジン、又はN-アルコキシアミジン構造の一部であり；

30

R^9 は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキリデン、置換酸素、置換窒素、ハロゲン、アリール、置換アリール、アルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、置換アリールスルファニル、ヘテロアリールスルファニルアルキル、複素環スルファニルアルキル、ヘテロアリールスルファニル、複素環スルファニル、アジド、アルコキシアルコキシ、及び $-S(O)_qR^{13}$ { 式中、 q は0、1又は2に等しい整数であり、 R^{13} はアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環及び置換ヘテロサイクリックからなる群から選ばれ、そして $-S(O)_qR^{13}$ 基は窒素含有環上に最大1個しか存在しない } からなる群から選ばれる] の化合物；又はそのプロドラッグ及び/又は製薬学的に許容しうる塩に向けられる。

40

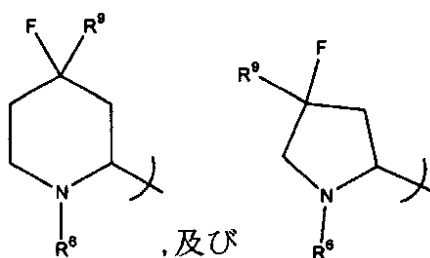
【 0 0 3 0 】

一態様において、Wは、

50

【 0 0 3 1 】

【 化 7 】



【 0 0 3 2 】

10

からなる群から選ばれる。

式 (I E) の化合物の別の態様において、 R^9 は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換酸素、及びハロゲンからなる群から選ばれる。更なる態様において、 R^9 は、アルキル、シクロアルキル、置換アルキル、及び置換酸素からなる群から選ばれ、前記置換アルキルは、置換酸素、シクロアルキル、アルキルスルファニル、及びハロゲンからなる群から選ばれる置換基で置換されたアルキルであり、前記置換酸素は $-O-R^d$ であり、 R^d は、アルキル、ハロゲン置換アルキル、シクロアルキル置換アルキル、及びシクロアルキルからなる群から選ばれる。更なる態様において、 R^9 はアルキルである。式 (I E) の化合物の別の態様において、 R^1 は、アルキルスルファニル、及び置換アルキルスルファニルからなる群から選ばれる。更なる態様において、 R^1 はアルキルスルファニル、またメチルスルファニルである。式 (I E) の化合物の別の態様において、 R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、イミノメチル、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、及び 5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれる。更なる態様において、 R^6 は、水素、アルキル、ヒドロキシ置換アルキル、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、及び 5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれる。式 (I E) の化合物の別の態様において、 R^2 及び R^3 は、独立して、水素、及びハロゲンからなる群から選ばれる。更なる態様において、 R^2 及び R^3 の一方は水素であり、他方はハロゲンである。更なる態様において、 R^2 及び R^3 の一方は水素であり、他方はクロロである。

20

30

【 0 0 3 3 】

式 (I E) の化合物の別の態様において、 R^1 は、アルキルスルファニル、及び置換アルキルスルファニルからなる群から選ばれ、 R^2 及び R^3 は、独立して、水素及びハロゲンからなる群から選ばれ、 R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、イミノメチル、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、及び 5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれ、 R^9 は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換酸素、及びハロゲンからなる群から選ばれる。更なる態様において、 R^1 はアルキルスルファニルであり、 R^2 及び R^3 の一方は水素、他方はハロゲンであり、 R^6 は、水素、アルキル、ヒドロキシ置換アルキル、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、及び 5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれ、 R^9 は、アルキル、シクロアルキル、置換アルキル、及び置換酸素からなる群から選ばれ、前記置換アルキルは、置換酸素、シクロアルキル、アルキルスルファニル、及びハロゲンからなる群から選ばれる置換基で置換されたアルキルであり、前記置換酸素は $-O-R^d$ であり、 R^d は、アルキル、ハロゲン置換アルキル、シクロアルキル置換アルキル、及びシクロアルキルからなる群から選ばれる。別の態様において、 R^1 はメチルスルファニルであり、 R^2 及び R^3 の一方は水素、他方はクロロであり、 R^6 は、水素、ヒドロキシ置換アルキル、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、及び 5 - アル

40

50

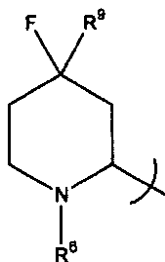
キル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれ、 R^9 は、アルキル、置換アルキル、及び置換酸素からなる群から選ばれ、前記置換アルキルは、置換酸素、シクロアルキル、アルキルスルファニル、及びハロゲンからなる群から選ばれる置換基で置換されたアルキルであり、前記置換酸素は - O - R^d であり、 R^d は、アルキル、ハロゲン置換アルキル、シクロアルキル置換アルキル、及びシクロアルキルからなる群から選ばれる。式 (I E) の上記態様はいずれも、その任意のプロドラッグ及び / 又はその任意の製薬学的に許容しうる塩を含む。一態様において、プロドラッグは、以下の式 (III) に示すような、リンコサミドの 2 位におけるエステル、例えばリン酸エステル又はパルミチン酸エステルなどである。

【 0 0 3 4 】

式 (I E) の化合物の別の態様において、W は、

【 0 0 3 5 】

【 化 8 】



【 0 0 3 6 】

であり、

R^1 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロ、アルキルスルファニル、及び置換アルキルスルファニルからなる群から選ばれ；

R^2 及び R^3 は、独立して、水素、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、シアノ、アルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、ハロであるか、又は R^2 及び R^3 の一方が $=NOR^7$ (式中、 R^7 は H 又はアルキルである) で他方は存在しないか、又は R^2 及び R^3 の一方が $=CH_2$ で他方は存在せず；

R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、イミノメチル、- C (O) O - アルキル、- C (O) O - 置換アルキル、- C (O) O - アリール、- C (O) O - 置換アリール、- C (O) O - ヘテロアリール、- C (O) O - 置換ヘテロアリール、- C (O) O - アルキレン - シクロアルキル、- C (O) O - アルキレン - 置換アルキル、- C (O) O - 複素環、- C (O) O - 置換複素環、- [C (O) O] _p - アルキレン - 複素環、- [C (O) O] _p - アルキレン - 置換複素環 (式中、p は 0 又は 1 である)、- (カルボキサミド) アルキル、(カルバモイル) アルキル、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれるか、又は - N (R^6) - フラグメントはアミジン、N - シアノアミジン、N - ヒドロキシアミジン、又は N - アルコキシアミジン構造の一部であり；

R^9 は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキリデン、置換酸素、置換窒素、ハロゲン、アリール、置換アリール、アルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、置換アリールスルファニル、ヘテロアリールスルファニルアルキル、複素環スルファニルアルキル、ヘテロアリールスルファニル、複素環スルファニル、アジド、アルコキシアルコキシ、及び - S (O) _q R^{1-3} { 式中、q は 0、1 又は 2 に等しい整数であり、 R^{1-3} はアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環及び置換ヘテロサイクリックからなる群から選ばれ、そして - S (O) _q R^{1-3} 基は窒素含有環上に最大 1 個しか存在しない } からなる群から選ばれる；又はそのプロドラッグ及び / 又は製薬学的に許容しうる塩である。

【 0 0 3 7 】

Wが4 - フルオロを有する6員環である更なる態様において、 R^9 は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換酸素、及びハロゲンからなる群から選ばれる。更なる態様において、 R^9 は、アルキル、シクロアルキル、置換アルキル、及び置換酸素からなる群から選ばれ、前記置換アルキルは、置換酸素、シクロアルキル、アルキルスルファニル、及びハロゲンからなる群から選ばれる置換基で置換されたアルキルであり、前記置換酸素は - O - R^d であり、 R^d は、アルキル、ハロゲン置換アルキル、シクロアルキル置換アルキル、及びシクロアルキルからなる群から選ばれる。更なる態様において、 R^9 はアルキルである。Wが4 - フルオロを有する6員環である別の態様において、 R^1 は、アルキルスルファニル、及び置換アルキルスルファニルからなる群から選ばれる。更なる態様において、 R^1 はアルキルスルファニル、またメチルスルファニルである。Wが4 - フルオロを有する6員環である別の態様において、 R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、イミノメチル、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、及び5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれる。更なる態様において、 R^6 は、水素、アルキル、ヒドロキシ置換アルキル、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、及び5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれる。Wが4 - フルオロを有する6員環である別の態様において、 R^2 及び R^3 は、独立して、水素、及びハロゲンからなる群から選ばれる。更なる態様において、 R^2 及び R^3 の一方は水素であり、他方はハロゲンである。更なる態様において、 R^2 及び R^3 の一方は水素であり、他方はクロロである。

10

20

【 0 0 3 8 】

Wが4 - フルオロを有する6員環である別の態様において、 R^1 は、アルキルスルファニル、及び置換アルキルスルファニルからなる群から選ばれ、 R^2 及び R^3 は、独立して、水素及びハロゲンからなる群から選ばれ、 R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、イミノメチル、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、及び5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれ、 R^9 は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換酸素、及びハロゲンからなる群から選ばれる。更なる態様において、 R^1 はアルキルスルファニルであり、 R^2 及び R^3 の一方は水素、他方はハロゲンであり、 R^6 は、水素、アルキル、ヒドロキシ置換アルキル、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、及び5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれ、 R^9 は、アルキル、シクロアルキル、置換アルキル、及び置換酸素からなる群から選ばれ、前記置換アルキルは、置換酸素、シクロアルキル、アルキルスルファニル、及びハロゲンからなる群から選ばれる置換基で置換されたアルキルであり、前記置換酸素は - O - R^d であり、 R^d は、アルキル、ハロゲン置換アルキル、シクロアルキル置換アルキル、及びシクロアルキルからなる群から選ばれる。別の態様において、 R^1 はメチルスルファニルであり、 R^2 及び R^3 の一方は水素、他方はクロロであり、 R^6 は、水素、ヒドロキシ置換アルキル、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、及び5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれ、 R^9 は、アルキル、置換アルキル、及び置換酸素からなる群から選ばれ、前記置換アルキルは、置換酸素、シクロアルキル、アルキルスルファニル、及びハロゲンからなる群から選ばれる置換基で置換されたアルキルであり、前記置換酸素は - O - R^d であり、 R^d は、アルキル、ハロゲン置換アルキル、シクロアルキル置換アルキル、及びシクロアルキルからなる群から選ばれる。別の態様において、 R^1 はメチルスルファニルであり、 R^2 及び R^3 の一方は水素、他方はクロロであり、 R^6 は水素であり、 R^9 はアルキルである。式 (I E) の上記態様はいずれも、その任意のプロドラッグ及び/又はその任意の製薬学的に許容しうる塩を含む。一態様において、プロドラッグ

30

40

50

は、以下の式 (III) に示すような、リンコサミドの 2 位におけるエステル、例えばリン酸エステル又はパルミチン酸エステルなどである。

【0039】

その組成側面の別の一つにおいて、本発明はさらに式 (IE) の上記態様のいずれかの化合物であって、エンテロコッカス・フェカーリス又はインフルエンザ菌のいずれかに対して約 $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の MIC を有する効力レベルを示す化合物に向けられる。更なる態様において、該化合物はエンテロコッカス・フェカーリス及びインフルエンザ菌の両方に対して約 $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の MIC を示す。別の態様において、該化合物は、エンテロコッカス・フェカーリスに対して約 $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下、また約 $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下、また約 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下、又は約 $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の MIC を有する。

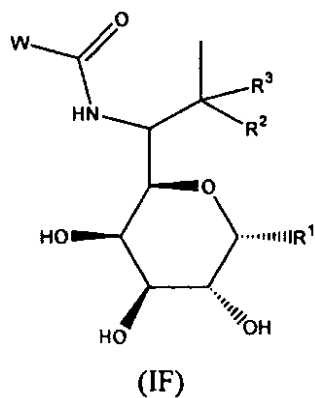
10

【0040】

その組成側面の別の一つにおいて、本発明は以下の式 (IF) :

【0041】

【化9】



20

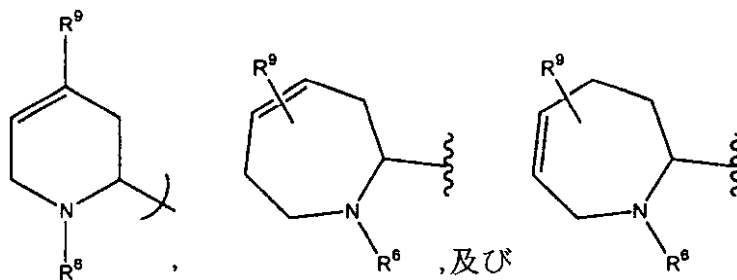
【0042】

[式中、

W は、

【0043】

【化10】



30

【0044】

からなる群から選ばれ、

40

R^1 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロ、アルキルスルファニル、及び置換アルキルスルファニルからなる群から選ばれ；

R^2 及び R^3 は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、シアノ、アルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、ヒドロキシ、ハロであるか、又は R^2 及び R^3 の一方が $=\text{NOR}^7$ (式中、 R^7 は H 又はアルキルである) で他方は存在しないか、又は R^2 及び R^3 の一方が $=\text{CH}_2$ で他方は存在せず；

R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、イミノメチル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アリ

50

ール、 $-C(O)O$ -置換アリール、 $-C(O)O$ -ヘテロアリール、 $-C(O)O$ -置換ヘテロアリール、 $-C(O)O$ -アルキレン-シクロアルキル、 $-C(O)O$ -アルキレン-置換アルキル、 $-C(O)O$ -複素環、 $-C(O)O$ -置換複素環、 $-[C(O)O]_p$ -アルキレン-複素環、 $-[C(O)O]_p$ -アルキレン-置換複素環(式中、 p は0又は1である)、 $-(\text{カルボキサミド})$ アルキル、 (カルバモイル) アルキル、5-アルキル-[1, 3]ジオキソール-2-オン-4-イル-メチル、5-アルキル-[1, 3]ジオキソール-2-オン-4-イル-メトキシ-カルボニルからなる群から選ばれるか、又は $-N(R^6)$ -フラグメントはアミジン、 N -シアノアミジン、 N -ヒドロキシアミジン、又は N -アルコキシアミジン構造の一部であり；

R^9 は、環内の同一又は異なる炭素上で一又は多置換されていてもよいが、独立して、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキリデン、置換酸素、置換窒素、ハロゲン、アリール、置換アリール、アルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、置換アリールスルファニル、ヘテロアリールスルファニルアルキル、複素環スルファニルアルキル、ヘテロアリールスルファニル、複素環スルファニル、アジド、アルコキシアルコキシ、及び $-S(O)_q R^{13}$ {式中、 q は0、1又は2に等しい整数であり、 R^{13} はアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環及び置換ヘテロサイクリックからなる群から選ばれ、そして $-S(O)_q R^{13}$ 基は窒素含有環上に最大1個しか存在しない}からなる群から選ばれる]の化合物；又はそのプロドラッグ及び/又は製薬学的に許容しうる塩に向けられる。

【0045】

式(IF)の化合物の別の態様において、 R^9 は、独立して、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換酸素、及びハロゲンからなる群から選ばれる。更なる態様において、 R^9 は、独立して、アルキル、シクロアルキル、置換アルキル、及び置換酸素からなる群から選ばれ、前記置換アルキルは、置換酸素、シクロアルキル、及びハロゲンからなる群から選ばれる置換基で置換されたアルキルであり、前記置換酸素は $-O-R^d$ であり、 R^d は、アルキル、ハロゲン置換アルキル、シクロアルキル置換アルキル、及びシクロアルキルからなる群から選ばれる。更なる態様において、 R^9 は、独立して、アルキル、ハロゲン置換アルキル、及びシクロアルキル置換アルキルからなる群から選ばれる。式(IF)の化合物の別の態様において、 R^1 は、アルキルスルファニル、及び置換アルキルスルファニルからなる群から選ばれる。更なる態様において、 R^1 はアルキルスルファニル、またメチルスルファニルである。式(IF)の化合物の別の態様において、 R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、イミノメチル、5-アルキル-[1, 3]ジオキソール-2-オン-4-イル-メチル、及び5-アルキル-[1, 3]ジオキソール-2-オン-4-イル-メトキシ-カルボニルからなる群から選ばれる。更なる態様において、 R^6 は、水素及びイミノメチルからなる群から選ばれる。式(IF)の化合物の別の態様において、 R^2 及び R^3 は、独立して、水素、アルキル、ヒドロキシ及びハロからなる群から選ばれる。更なる態様において、 R^2 及び R^3 の一方は水素であり、他方はアルキル、ヒドロキシ又はハロである。更なる態様において、 R^2 及び R^3 の一方は水素であり、他方はクロロである。

【0046】

式(IF)の化合物の別の態様において、 R^1 は、アルキルスルファニル、及び置換アルキルスルファニルからなる群から選ばれ、 R^2 及び R^3 は、独立して、水素、アルキル、ヒドロキシ及びハロからなる群から選ばれ、 R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、イミノメチル、5-アルキル-[1, 3]ジオキソール-2-オン-4-イル-メチル、及び5-アルキル-[1, 3]ジオキソール-2-オン-4-イル-メトキシ-カルボニルからなる群から選ばれ、 R^9 は、独立して、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換酸素、及びハロゲンからなる群から選ばれる。更なる態様において、 R^1 はアルキルスルファニルであり、 R

10

20

30

40

50

² 及び R^3 の一方は水素、他方はハロであり、 R^6 は、水素及びイミノメチルからなる群から選ばれ、 R^9 は、独立して、アルキル、シクロアルキル、置換アルキル、及び置換酸素からなる群から選ばれ、前記置換アルキルは、置換酸素、シクロアルキル、及びハロゲンからなる群から選ばれる置換基で置換されたアルキルであり、前記置換酸素は $-O-R^d$ であり、 R^d は、アルキル、ハロゲン置換アルキル、シクロアルキル置換アルキル、及びシクロアルキルからなる群から選ばれる。別の態様において、 R^1 はメチルスルファニルであり、 R^2 及び R^3 の一方は水素、他方はクロロであり、 R^6 は、水素及びイミノメチルからなる群から選ばれ、 R^9 は、独立して、アルキル、置換アルキル、及び置換酸素からなる群から選ばれ、前記置換アルキルは、置換酸素、シクロアルキル、及びハロゲンからなる群から選ばれる置換基で置換されたアルキルであり、前記置換酸素は $-O-R^d$ であり、 R^d は、アルキル、ハロゲン置換アルキル、シクロアルキル置換アルキル、及びシクロアルキルからなる群から選ばれる。更なる態様において、 R^9 は、独立して、アルキル、ハロゲン置換アルキル、及びシクロアルキル置換アルキルからなる群から選ばれる。式 (I F) の上記態様はいずれも、その任意のプロドラッグ及び/又はその任意の製薬学的に許容しうる塩を含む。一態様において、プロドラッグは、以下の式 (I I I) に示すような、リンコサミドの2位におけるエステル、例えばリン酸エステル又はパルミチン酸エステルなどである。

10

20

30

40

50

【0047】

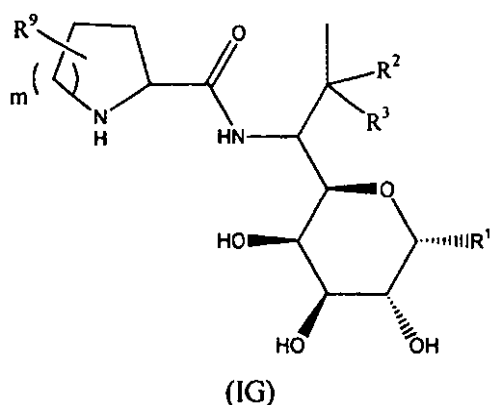
その組成側面の別の一つにおいて、本発明はさらに式 (I F) の上記態様のいずれかの化合物であって、エンテロコッカス・フェカーリス又はインフルエンザ菌のいずれかに対して約 $4 \mu g / mL$ 以下の MIC を有する効力レベルを示す化合物に向けられる。更なる態様において、該化合物はエンテロコッカス・フェカーリス及びインフルエンザ菌の両方に対して約 $4 \mu g / mL$ 以下の MIC を示す。別の態様において、該化合物は、エンテロコッカス・フェカーリスに対して約 $4 \mu g / mL$ 以下、また約 $2 \mu g / mL$ 以下、また約 $1 \mu g / mL$ 以下、又は約 $0.5 \mu g / mL$ 以下の MIC を有する。

【0048】

その組成側面の別の一つにおいて、本発明は式 (I G) :

【0049】

【化11】



【0050】

[式中、

m は $0 \sim 3$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロ、アルキルスルファニル、及び置換アルキルスルファニルからなる群から選ばれ；

R^2 及び R^3 は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、シアノ、アルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、ヒドロキシ、ハロであるか、又は R^2 及び R^3 の一方が $=NOR^7$ (式中、 R^7 は H 又はアルキルである) で他方は存在しないか、又は R^2 及び R^3 の一方が $=CH_2$

で他方は存在せず；

R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、イミノメチル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)O$ -置換アルキル、 $-C(O)O$ -アリール、 $-C(O)O$ -置換アリール、 $-C(O)O$ -ヘテロアリール、 $-C(O)O$ -置換ヘテロアリール、 $-C(O)O$ -アルキレン-シクロアルキル、 $-C(O)O$ -アルキレン-置換アルキル、 $-C(O)O$ -複素環、 $-C(O)O$ -置換複素環、 $-[C(O)O]_p$ -アルキレン-複素環、 $-[C(O)O]_p$ -アルキレン-置換複素環（式中、 p は0又は1である）、 $-(\text{カルボキサミド})$ アルキル、 (カルバモイル) アルキル、5-アルキル-[1, 3]ジオキソール-2-オン-4-イル-メチル、5-アルキル-[1, 3]ジオキソール-2-オン-4-イル-メトキシ-カルボニルからなる群から選ばれるか、又は $-N(R^6)$ -フラグメントはアミジン、 N -シアノアミジン、 N -ヒドロキシアミジン、又は N -アルコキシアミジン構造の一部であり；

10

R^9 は、環内の同一又は異なる炭素上で一又は多置換されていてもよいが、独立して、シクロアルキル、シクロアルキル置換アルキル、及びシクロアルキリデン置換アルキルからなる群から選ばれる]の化合物；又はそのプロドラッグ及び/又は製薬学的に許容しうる塩に向けられる。

【0051】

式(IG)の化合物の別の態様において、 R^1 は、アルキルスルファニル、及び置換アルキルスルファニルからなる群から選ばれ、 R^2 及び R^3 は、独立して、水素、アルキル、ヒドロキシ及びハロからなる群から選ばれ、 R^6 は、水素、アルキル、5-アルキル-[1, 3]ジオキソール-2-オン-4-イル-メチル、及び5-アルキル-[1, 3]ジオキソール-2-オン-4-イル-メトキシ-カルボニルからなる群から選ばれ、 R^9 は、独立して、シクロアルキル、シクロアルキル置換アルキル及びシクロアルキリデン置換アルキルからなる群から選ばれる。更なる態様において、 R^1 はアルキルスルファニルであり、 R^2 及び R^3 の一方は水素、他方はハロであり、 R^6 は、水素、5-アルキル-[1, 3]ジオキソール-2-オン-4-イル-メチル、及び5-アルキル-[1, 3]ジオキソール-2-オン-4-イル-メトキシ-カルボニルからなる群から選ばれ、 R^9 は、独立して、シクロアルキル及びシクロアルキル置換アルキルからなる群から選ばれる。別の態様において、 R^1 はメチルスルファニルであり、 R^2 及び R^3 の一方は水素、他方はクロロであり、 R^6 は水素であり、 R^9 は、独立して、シクロアルキル及びシクロアルキル置換アルキルからなる群から選ばれる。別の態様において、 R^1 はメチルスルファニルであり、 R^2 及び R^3 の一方は水素、他方はクロロであり、 R^6 は水素であり、 R^9 はシクロアルキル置換アルキルである。式(IG)の上記態様はいずれも、その任意のプロドラッグ及び/又はその任意の製薬学的に許容しうる塩を含む。一態様において、プロドラッグは、以下の式(III)に示すような、リンコサミドの2位におけるエステル、例えばリン酸エステル又はパルミチン酸エステルなどである。

20

30

【0052】

その組成側面の別の一つにおいて、本発明はさらに式(IG)の上記態様のいずれかの化合物であって、エンテロコッカス・フェカーリス又はインフルエンザ菌のいずれかに対して約4 $\mu\text{g/mL}$ 以下のMICを有する効力レベルを示す化合物に向けられる。更なる態様において、該化合物はエンテロコッカス・フェカーリス及びインフルエンザ菌の両方に対して約4 $\mu\text{g/mL}$ 以下のMICを示す。別の態様において、該化合物は、エンテロコッカス・フェカーリスに対して約4 $\mu\text{g/mL}$ 以下、また約2 $\mu\text{g/mL}$ 以下、また約1 $\mu\text{g/mL}$ 以下、又は約0.5 $\mu\text{g/mL}$ 以下のMICを有する。

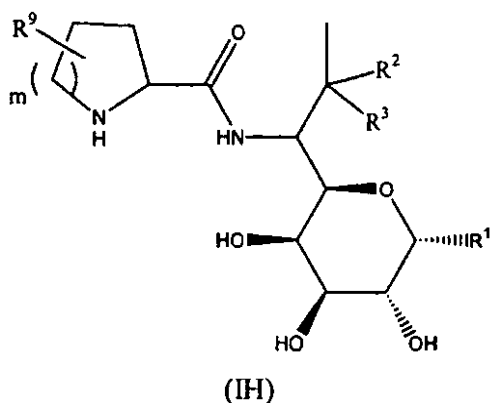
40

【0053】

その組成側面の別の一つにおいて、本発明は式(IH)：

【0054】

【化 1 2】



10

【 0 0 5 5 】

[式中、

m は 0 ~ 3 であり；

R¹ は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロ、アルキルスルファニル、及び置換アルキルスルファニルからなる群から選ばれ；

R² 及び R³ は、独立して、水素、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、シアノ、アルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、ハロであるか、又は R² 及び R³ の一方が = N O R⁷ (式中、R⁷ は H 又はアルキルである) で他方は存在しないか、又は R² 及び R³ の一方が = C H₂ で他方は存在せず；

20

R⁶ は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、イミノメチル、- C (O) O - アルキル、- C (O) O - 置換アルキル、- C (O) O - アリール、- C (O) O - 置換アリール、- C (O) O - ヘテロアリール、- C (O) O - 置換ヘテロアリール、- C (O) O - アルキレン - シクロアルキル、- C (O) O - アルキレン - 置換アルキル、- C (O) O - 複素環、- C (O) O - 置換複素環、- [C (O) O]_p - アルキレン - 複素環、- [C (O) O]_p - アルキレン - 置換複素環 (式中、p は 0 又は 1 である)、- (カルボキサミド) アルキル、(カルバモイル) アルキル、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれるか、又は - N (R⁶) - フラグメントはアミジン、N - シアノアミジン、N - ヒドロキシアミジン、又は N - アルコキシアミジン構造の一部であり；

30

R⁹ は、環内の同一又は異なる炭素上で二置換されており、独立して、アルキル、アルキリデン、ハロゲン、置換アルキル、及び - O - R^d からなる群から選ばれ、前記置換アルキルは、ハロゲン、アルキルスルファニル、シクロアルキル、アルキル置換 O、シクロアルキル置換 O 及びハロアルキル置換 O からなる群から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有しており、R^d は、アルキル、ハロゲン置換アルキル、及びシクロアルキル置換アルキルからなる群から選ばれる] の化合物；又はそのプロドラッグ及び / 又は製薬学的に許容する塩に向けられる。

40

【 0 0 5 6 】

式 (I H) の化合物の別の態様において、R¹ は、アルキルスルファニル、及び置換アルキルスルファニルからなる群から選ばれ、R² 及び R³ は、独立して、水素及びハロからなる群から選ばれ、R⁶ は、水素、アルキル、置換アルキル、イミノメチル、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、及び 5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれ、R⁹ は、独立して、アルキル、アルキリデン、ハロゲン、置換アルキル、及び - O - R^d からなる群から選ばれ、前記置換アルキルは、ハロゲン、アルキルスルファニル、シクロアルキル、アルキル置換 O、シクロアルキル置換 O 及びハロアルキル置換 O からなる群から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有しており、R^d は、アルキル、ハロゲン置換アルキル

50

、及びシクロアルキル置換アルキルからなる群から選ばれる。更なる態様において、 R^1 はメチルスルファニルであり、 R^2 及び R^3 の一方は水素、他方はクロロであり、 R^6 は、水素、ヒドロキシ置換アルキル、及びイミノメチルからなる群から選ばれ、 R^9 は、独立して、アルキル、アルキリデン、ハロゲン、置換アルキル、及び $-O-R^d$ からなる群から選ばれ、前記置換アルキルは、ハロゲン、アルキルスルファニル、シクロアルキル、アルキル置換 O 、シクロアルキル置換 O 及びハロアルキル置換 O からなる群から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有しており、 R^d は、アルキル、ハロゲン置換アルキル、及びシクロアルキル置換アルキルからなる群から選ばれる。式 (I H) の上記態様はいずれも、その任意のプロドラッグ及び / 又はその任意の製薬学的に許容しうる塩を含む。一態様において、プロドラッグは、以下の式 (I I I) に示すような、リンコサミドの 2 位におけるエステル、例えばリン酸エステル又はパルミチン酸エステルなどである。

10

【0057】

その組成側面の別の一つにおいて、本発明はさらに式 (I H) の上記態様のいずれかの化合物であって、エンテロコッカス・フェカーリス又はインフルエンザ菌のいずれかに対して約 $4 \mu g / mL$ 以下の MIC を有する効力レベルを示す化合物に向けられる。更なる態様において、該化合物はエンテロコッカス・フェカーリス及びインフルエンザ菌の両方に対して約 $4 \mu g / mL$ 以下の MIC を示す。別の態様において、該化合物は、エンテロコッカス・フェカーリスに対して約 $4 \mu g / mL$ 以下、また約 $2 \mu g / mL$ 以下、また約 $1 \mu g / mL$ 以下、又は約 $0.5 \mu g / mL$ 以下の MIC を有する。

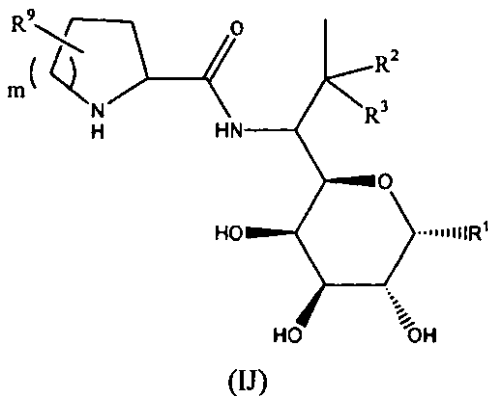
20

【0058】

その組成側面の別の一つにおいて、本発明は、式 (I J) :

【0059】

【化 13】



30

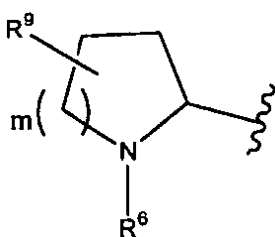
【0060】

[式中、

W は窒素含有環 :

【0061】

【化 14】



40

【0062】

(m は、0、1、2、又は 3 である) であり ; m が 2 の場合、窒素含有環は場合により、窒素含有環の 4 及び 5 位の間に二重結合を含有していてもよく ; m が 3 の場合、窒素含有環は場合により、窒素含有環の 4 及び 5 位の間又は窒素含有環の 5 及び 6 位の間のいずれ

50

かに 1 個の二重結合を含有していてもよく（窒素含有環の位置番号は窒素の位置の “ 1 ” から始まって反時計回りに一連の番号がつけられている）；

R^1 は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、及びハロからなる群から選ばれ；

R^2 及び R^3 は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、シアノ、アルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、ヒドロキシ、ハロであるか、又は R^2 及び R^3 の一方が $=NOR^7$ （式中、 R^7 は H 又はアルキルである）で他方は存在しないか、又は R^2 及び R^3 の一方が $=CH_2$ で他方は存在せず；

R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、イミノメチル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)O$ -置換アルキル、 $-C(O)O$ -アリール、 $-C(O)O$ -置換アリール、 $-C(O)O$ -ヘテロアリール、 $-C(O)O$ -置換ヘテロアリール、 $-C(O)O$ -アルキレン-シクロアルキル、 $-C(O)O$ -アルキレン-置換アルキル、 $-C(O)O$ -複素環、 $-C(O)O$ -置換複素環、 $-[C(O)O]_p$ -アルキレン-複素環、 $-[C(O)O]_p$ -アルキレン-置換複素環（式中、 p は 0 又は 1 である）、 $-(カルボキサミド)アルキル$ 、 $(カルバモイル)アルキル$ 、5-アルキル-[1, 3]ジオキソール-2-オン-4-イル-メチル、5-アルキル-[1, 3]ジオキソール-2-オン-4-イル-メトキシ-カルボニルからなる群から選ばれるか、又は $-N(R^6)$ -フラグメントはアミジン、 N -シアノアミジン、 N -ヒドロキシアミジン、又は N -アルコキシアミジン構造の一部であり；

R^9 は、環内の同一又は異なる炭素上で一又は多置換されていてもよいが、独立して、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキリデン、置換酸素、置換窒素、ハロゲン、アリール、置換アリール、アルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、置換アリールスルファニル、ヘテロアリールスルファニルアルキル、複素環スルファニルアルキル、ヘテロアリールスルファニル、複素環スルファニル、アジド、アルコキシアルコキシ、及び $-S(O)_qR^{13}$ { 式中、 q は 0、1 又は 2 に等しい整数であり、 R^{13} はアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環及び置換ヘテロサイクリックからなる群から選ばれ、そして $-S(O)_qR^{13}$ 基は窒素含有環上に最大 1 個しか存在しない } からなる群から選ばれる] の化合物；又はそのプロドラッグ及び / 又は製薬学的に許容しうる塩に向けられる。

【 0 0 6 3 】

式 (I J) の化合物の別の態様において、 R^9 は、独立して、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルキリデン及びハロゲンからなる群から選ばれる。更なる態様において、 R^9 は、独立して、アルキル、シクロアルキル置換アルキル、ハロゲン置換アルキル、アルキリデン及びハロゲンからなる群から選ばれる。式 (I J) の化合物の別の態様において、 R^1 は、アルキル、ヒドロキシ置換アルキル、シクロアルキル置換アルキル、アルキルスルファニル置換アルキル、及びアルコキシ置換アルキルからなる群から選ばれる。式 (I J) の化合物の別の態様において、 R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、イミノメチル、5-アルキル-[1, 3]ジオキソール-2-オン-4-イル-メチル、及び 5-アルキル-[1, 3]ジオキソール-2-オン-4-イル-メトキシ-カルボニルからなる群から選ばれる。更なる態様において、 R^6 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、5-アルキル-[1, 3]ジオキソール-2-オン-4-イル-メチル、及び 5-アルキル-[1, 3]ジオキソール-2-オン-4-イル-メトキシ-カルボニルからなる群から選ばれる。式 (I J) の化合物の別の態様において、 R^2 及び R^3 は、独立して、水素、アルキル、ヒドロキシ、及びハロからなる群から選ばれる。更なる態様において、 R^2 及び R^3 の一方は水素であり、他方は、アルキル、ヒドロキシ、及びハロからなる群から選ばれる。更なる態様において、 R^2 及び R^3 の一方は水素であり、他方はアルキルである。

【 0 0 6 4 】

式 (I J) の化合物の別の態様において、 R^1 は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、及びハロからなる群から選ばれ； R^2 及び R^3 は、独立して、水素、アルキル、ヒドロキシ、及びハロからなる群から選ばれ； R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、イミノメチル、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、及び 5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれ； R^9 は、独立して、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルキリデン及びハロゲンからなる群から選ばれる。式 (I J) の化合物の別の態様において、 R^1 は、アルキル、ヒドロキシ置換アルキル、シクロアルキル置換アルキル、アルキルスルファニル置換アルキル、及びアルコキシ置換アルキルからなる群から選ばれ； R^2 及び R^3 は、独立して、水素、アルキル、ヒドロキシ、及びハロからなる群から選ばれ； R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、イミノメチル、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、及び 5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれ； R^9 は、独立して、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルキリデン及びハロゲンからなる群から選ばれる。式 (I J) の化合物の別の態様において、 R^1 は、アルキル、ヒドロキシ置換アルキル、シクロアルキル置換アルキル、アルキルスルファニル置換アルキル、及びアルコキシ置換アルキルからなる群から選ばれ； R^2 及び R^3 の一方は水素であり、他方はアルキル、ヒドロキシ、及びハロからなる群から選ばれ； R^6 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、及び 5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれ； R^9 は、独立して、アルキル、シクロアルキル置換アルキル、ハロゲン置換アルキル、アルキリデン及びハロゲンからなる群から選ばれる。更なる態様において、 R^2 及び R^3 の一方は水素、他方はアルキルであり； R^9 はアルキルである。式 (I J) の上記態様はいずれも、その任意のプロドラッグ及び / 又はその任意の製薬学的に許容しうる塩を含む。一態様において、プロドラッグは、以下の式 (III) に示すような、リンコサミドの 2 位におけるエステル、例えばリン酸エステル又はパルミチン酸エステルなどである。

10

20

30

【 0 0 6 5 】

その組成側面の別の一つにおいて、本発明はさらに式 (I J) の上記態様のいずれかの化合物であって、エンテロコッカス・フェカーリス又はインフルエンザ菌のいずれかに対して約 $4 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下の MIC を有する効力レベルを示す化合物に向けられる。更なる態様において、該化合物はエンテロコッカス・フェカーリス及びインフルエンザ菌の両方に対して約 $4 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下の MIC を示す。別の態様において、該化合物は、エンテロコッカス・フェカーリスに対して約 $4 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下、また約 $2 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下、また約 $1 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下、又は約 $0.5 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下の MIC を有する。

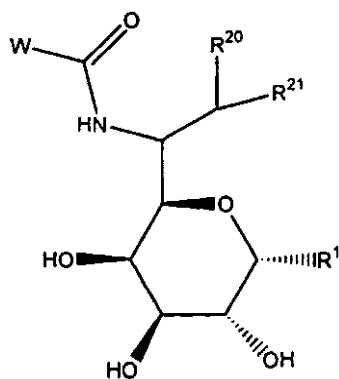
【 0 0 6 6 】

その組成側面の別の一つにおいて、本発明は、式 (II) :

【 0 0 6 7 】

40

【化 1 5】



(II)

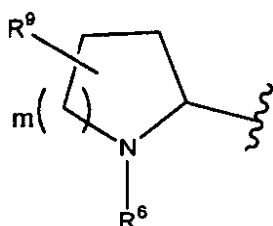
【 0 0 6 8 】

[式中、

Wは窒素含有環：

【 0 0 6 9 】

【化 1 6】



【 0 0 7 0 】

(mは、0、1、2、又は3である)であり；mが2の場合、窒素含有環は場合により、窒素含有環の4及び5位の間に二重結合を含有していてもよく；mが3の場合、窒素含有環は場合により、窒素含有環の4及び5位の間又は窒素含有環の5及び6位の間のいずれかに1個の二重結合を含有していてもよく（窒素含有環の位置番号は窒素の位置の“1”から始まって反時計回りに一連の番号がつけられている）；

R¹は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロ、アルキルスルファニル、及び置換アルキルスルファニルからなる群から選ばれ；

R²⁰及びR²¹は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、シアノ、アルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、ヒドロキシ、ハロであるか、又はR²⁰及びR²¹の一方が=NOR⁷（式中、R⁷はH又はアルキルである）で他方は存在しないか、又はR²⁰及びR²¹の一方が=CH₂で他方は存在しないか、又はR²⁰及びR²¹は一緒になってシクロアルキル、アリール、置換アリール、複素環、又はヘテロアリールであり；

R⁶は、水素、アルキル、置換アルキル、イミノメチル、-C(O)O-アルキル、-C(O)O-置換アルキル、-C(O)O-アリール、-C(O)O-置換アリール、-C(O)O-ヘテロアリール、-C(O)O-置換ヘテロアリール、-C(O)O-アルキレン-シクロアルキル、-C(O)O-アルキレン-置換アルキル、-C(O)O-複素環、-C(O)O-置換複素環、-[C(O)O]_p-アルキレン-複素環、-[C(O)O]_p-アルキレン-置換複素環（式中、pは0又は1である）、-(カルボキサミド)アルキル、(カルバモイル)アルキル、5-アルキル-[1,3]ジオキソール-2-オン-4-イル-メチル、5-アルキル-[1,3]ジオキソール-2-オン-4-イル-メトキシ-カルボニルからなる群から選ばれるか、又は-N(R⁶)-フラグメントはアミジン、N-シアノアミジン、N-ヒドロキシアミジン、又はN-アルコキシアミジン構造の一部であり；

R^9 は、環内の同一又は異なる炭素上で一又は多置換されていてもよいが、独立して、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキリデン、置換酸素、置換窒素、ハロゲン、アリール、置換アリール、アルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、置換アリールスルファニル、ヘテロアリールスルファニルアルキル、複素環スルファニルアルキル、ヘテロアリールスルファニル、複素環スルファニル、アジド、アルコキシアルコキシ、及び $-S(O)_q R^{13}$ { 式中、 q は 0、1 又は 2 に等しい整数であり、 R^{13} はアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環及び置換ヘテロサイクリックからなる群から選ばれ、そして $-S(O)_q R^{13}$ 基は窒素含有環上に最大 1 個しか存在しない } からなる群から選ばれる] の化合物；又はそのプロドラッグ及び / 又は製薬学的に許容しうる塩に向けられる。

【0071】

式 (II) の化合物の別の態様において、 R^{20} 及び R^{21} の一方は水素で、他方はアルケニルであるか、又は R^{20} 及び R^{21} は一緒になってシクロアルキル、アリール、置換アリール、複素環、又はヘテロアリールである。更なる態様において、 R^{20} 及び R^{21} は一緒になってシクロアルキル、アリール、又は置換アリールである。式 (II) の化合物の別の態様において、 R^1 は、アルキルスルファニル及び置換アルキルスルファニルからなる群から選ばれる。更なる態様において、 R^1 はアルキルスルファニルであり、またメチルスルファニルである。式 (II) の化合物の別の態様において、 R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、イミノメチル、5 - アルキル - [1, 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、及び 5 - アルキル - [1, 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれる。更なる態様において、 R^6 は、水素及びアルキルからなる群から選ばれる。式 (II) の化合物の一態様において、 R^9 は、独立して、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換酸素、及びハロゲンからなる群から選ばれる。更なる態様において、 R^9 はアルキルである。式 (II) の化合物の一態様において、 m は 1 ~ 3 であり、また m は 2 又は 3 である。

【0072】

式 (II) の化合物の別の態様において、 m は 0 ~ 3 であり； R^1 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロ、アルキルスルファニル、及び置換アルキルスルファニルからなる群から選ばれ； R^{20} 及び R^{21} の一方は水素で、他方はアルケニルであるか、又は R^{20} 及び R^{21} は一緒になってシクロアルキル、アリール、置換アリール、複素環、又はヘテロアリールであり； R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、イミノメチル、5 - アルキル - [1, 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、及び 5 - アルキル - [1, 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれ； R^9 は、独立して、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換酸素、及びハロゲンからなる群から選ばれる。式 (II) の化合物の別の態様において、 m は 1 ~ 3 であり； R^1 は、アルキルスルファニル、及び置換アルキルスルファニルからなる群から選ばれ； R^{20} 及び R^{21} の一方は水素で、他方はアルケニルであるか、又は R^{20} 及び R^{21} は一緒になってシクロアルキル、アリール、置換アリール、複素環、又はヘテロアリールであり； R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、イミノメチル、5 - アルキル - [1, 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、及び 5 - アルキル - [1, 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれ； R^9 は、独立して、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換酸素、及びハロゲンからなる群から選ばれる。式 (II) の化合物の別の態様において、 m は 1 ~ 3 であり； R^1 はアルキルスルファニルであり； R^{20} 及び R^{21} の一方は水素で、他方はアルケニルであるか、又は R^{20} 及び R^{21} は一緒になってシクロアルキル、アリール、又は置換アリール

であり； R^6 は、水素及びアルキルからなる群から選ばれ； R^9 はアルキルである。更なる態様において、 R^1 はメチルスルファニルであり； R^{20} 及び R^{21} の一方は水素で、他方はアルケニルであるか、又は R^{20} 及び R^{21} は一緒になってシクロアルキル、アリール又は置換アリールであり； R^6 は水素又はアルキルであり； R^9 はアルキルである。更なる態様において、 m は2又は3であり、 R^1 はメチルスルファニルであり； R^{20} 及び R^{21} は一緒になってシクロアルキルであり； R^6 は水素であり； R^9 はアルキルである。式(II)の上記態様はいずれも、その任意のプロドラッグ及び/又はその任意の製薬学的に許容しうる塩を含む。一態様において、プロドラッグは、以下の式(III)に示すような、リンコサミドの2位におけるエステル、例えばリン酸エステル又はパルミチン酸エステルなどである。

10

【0073】

その組成側面の別の一つにおいて、本発明はさらに式(II)の上記態様のいずれかの化合物であって、エンテロコッカス・フェカーリス又はインフルエンザ菌のいずれかに対して約 $4\mu\text{g/mL}$ 以下のMICを有する効力レベルを示す化合物に向けられる。更なる態様において、該化合物はエンテロコッカス・フェカーリス及びインフルエンザ菌の両方に対して約 $4\mu\text{g/mL}$ 以下のMICを示す。別の態様において、該化合物は、エンテロコッカス・フェカーリスに対して約 $4\mu\text{g/mL}$ 以下、また約 $2\mu\text{g/mL}$ 以下、また約 $1\mu\text{g/mL}$ 以下、又は約 $0.5\mu\text{g/mL}$ 以下のMICを有する。

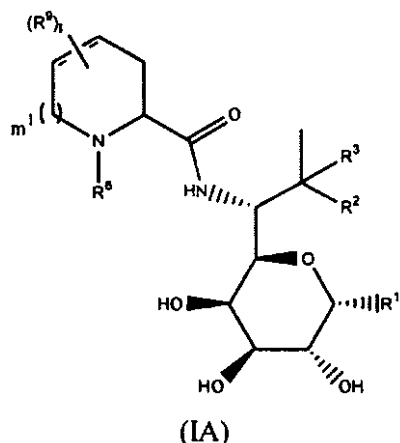
【0074】

その組成側面の別の一つにおいて、本発明は式(IA)：

20

【0075】

【化17】



30

【0076】

[式中、

---- は、二重結合又は単結合であり得る結合を表し；

R^1 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロ、アルキルスルファニル、及び置換アルキルスルファニルからなる群から選ばれ；

40

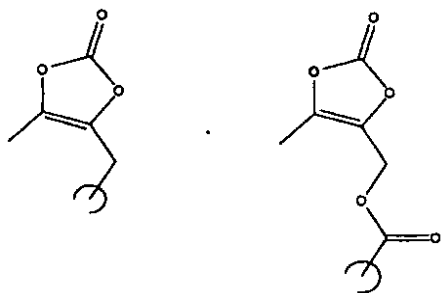
R^2 及び R^3 は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、シアノ、アルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、ヒドロキシ、ハロであるか、又は R^2 及び R^3 の一方が $=\text{NOR}^7$ （式中、 R^7 はH又はアルキルである）で他方は存在しないか、又は R^2 及び R^3 の一方が $=\text{CH}_2$ で他方は存在せず；

R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換アリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ヘテロアリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換ヘテロアリール、 $-(\text{カルボキサミド})$ アルキル、 (カルバモイル) アルキル、

【0077】

50

【化 18】



【0078】

10

からなる群から選ばれるか、又は - N (R ⁶) - フラグメントはアミジン、N - シアノアミジン、N - ヒドロキシアミジン、又は N - アルコキシアミジン構造の一部であり；

R ⁹ は、環内の同一又は異なる炭素上で一又は多置換されていてもよいが、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシアルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換酸素、置換窒素、ハロ、アリール、置換アリール、アルケニル、置換アルケニル、及び - S (O) _q R ^{1 3} { 式中、q は 0、1 又は 2 に等しい整数であり、R ^{1 3} はアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環及び置換ヘテロサイクリックからなる群から選ばれる } からなる群から選ばれ；

m ¹ = 0 ~ 2 であり；

20

t = 0 ~ 3 である] の化合物；又はその製薬学的に許容しうる塩及び / 又はプロドラッグに向けられる。但し、以下の条件が付く。

A . 式 (I) の化合物において、---- が単結合であり、

m ¹ が 0 又は 1 であり、

R ² 及び R ³ が、独立して、水素、アルキル、ヒドロキシ、フルオロ、シアノアルキルであるか、又は R ² 及び R ³ の一方が = N O R ⁷ で他方は存在しないか、又は R ² 及び R ³ の一方が = C H ₂ で他方は存在せず、

R ⁶ が、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、- C (O) O - アルキレン - シクロアルキル、- C (O) O - アルキレン - 置換アルキル、- C (O) O - アルキル、- C (O) O - 置換アルキル、- C (O) O - アリール、- C (O) O - 置換アリール、- C (O) O - ヘテロアリール、- C (O) O - 置換ヘテロアリール、- C (O) O - 複素環、- C (O) O - 置換複素環、- [C (O) O] _p - アルキレン - 複素環、- [C (O) O] _p - アルキレン - 置換複素環 (式中、p は 0 又は 1 である) であり、そして

30

R ⁷ が、水素及びアルキルからなる群から選ばれ；

R ⁹ が、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシアルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換酸素、置換窒素、ハロ、フェニル、置換フェニル、- (C H ₂) _n - O H、- (C H ₂) _n N R ⁴ R ⁵、- アルキレン - R ^a (式中、R ^a はモノフルオロフェニル又はモノクロロフェニルから選ばれる)、及びその分枝異性体 (式中、n は 1 ~ 8 までの整数であり、R ⁴ 及び R ⁵ は水素又はアルキルである) である場合、

R ¹ は - S - アルキルでなく、

40

B . 式 (I) の化合物において、---- が単結合であり、

R ² 及び R ³ が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、シアノ、アルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、ヒドロキシ、ハロであるか、又は R ² 及び R ³ の一方が = N O R ⁷ で他方は存在しないか、又は R ² 及び R ³ の一方が = C H ₂ で他方は存在せず (ただし、R ² 及び R ³ が両方とも水素ということはなく；R ² 及び R ³ の一方がハロの場合、他方は水素又はヒドロキシでなく；そして R ² 及び R ³ の一方がヒドロキシの場合、他方は水素又はヒドロキシでない) ；

R ⁶ が、水素、アルキル、置換アルキル、- C (O) O - アルキル、- C (O) O - 置換アルキル、- C (O) O - アリール、- C (O) O - 置換アリール、- C (O) O - ヘ

50

テロアリール、 $-C(O)O$ -置換ヘテロアリール、 $-(\text{カルボキサミド})$ アルキル、 (カルバモイル) アルキルからなる群から選ばれるか、又は $-N(R^6)$ -フラグメントがアミジン、 N -シアノアミジン、 N -ヒドロキシアミジン、又は N -アルコキシアミジン構造の一部であり

R^7 が、水素及びアルキルからなる群から選ばれ；そして

R^1 が、 $-S$ -アルキル、 $-S$ -置換アルキル、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ及びハロからなる群から選ばれる場合、

少なくとも一つの R^9 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシアルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換酸素、置換窒素、ハロ、フェニル、置換フェニル、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_nNR^4R^5$ 、 $-アルキレン-R^a$ （式中、 R^a はモノフルオロフェニル又はモノクロロフェニルから選ばれる）、及びその分枝異性体（式中、 n は1～8までの整数であり、 R^4 及び R^5 は水素又はアルキルである）以外であり、

C. 式(I)の化合物において、 $-----$ が単結合であり、

R^2 及び R^3 が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、シアノ、アルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、ヒドロキシ、ハロであるか、又は R^2 及び R^3 の一方が $=NOR^7$ で他方は存在しないか、又は R^2 及び R^3 の一方が $=CH_2$ で他方は存在せず（ただし、 R^2 及び R^3 が両方とも水素ということはなく； R^2 及び R^3 の一方がハロの場合、他方は水素又はヒドロキシでなく；そして R^2 及び R^3 の一方がヒドロキシの場合、他方は水素又はヒドロキシでない）；

R^7 が、水素及びアルキルからなる群から選ばれ；そして

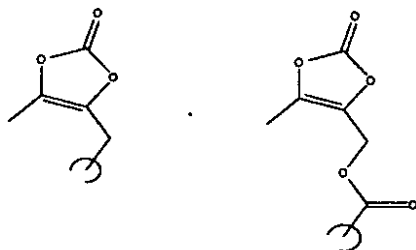
R^1 が、 $-S$ -アルキル、 $-S$ -置換アルキル、 (ヘテロアリール) アルキル、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ及びハロからなる群から選ばれ；

R^9 が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシアルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換酸素、置換窒素、ハロ、フェニル、置換フェニル、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_nNR^4R^5$ 、 $-アルキレン-R^a$ （式中、 R^a はモノフルオロフェニル又はモノクロロフェニルから選ばれる）、及びその分枝異性体（式中、 n は1～8までの整数であり、 R^4 及び R^5 は水素又はアルキルである）以外から選ばれる場合、

R^6 は、置換アルキル（一置換ヘテロサイクル又は置換ヘテロサイクル以外）、

【0079】

【化19】



40

【0080】

$-(\text{カルボキサミド})$ アルキル、及び $-N(R^6)$ -フラグメント（アミジン、 N -シアノアミジン、 N -ヒドロキシアミジン、又は N -アルコキシアミジン構造の一部である）からなる群から選ばれる。

【0081】

ここで、これらの但し書きでの使用に限り、下記の特定制語は以下の特定の意味を有する。すなわち、

置換アルキルは、1個以上の水素原子が、ハロゲン、酸素、ヒドロキシ、アミン（第一

50

級)、アミン(第二級、上記のアルキルによるアルキル置換)、アミン(第三級、上に定義のアルキルによるアルキル置換)、硫黄、-SH又はフェニルによって置換されているアルキル基を意味し、

置換シクロアルキルは、アルキル基で置換されたシクロアルキルを意味し、アルキルは上記定義の通り、又は1個以上の水素原子が、ハロゲン、酸素、ヒドロキシ、アミン(第一級)、アミン(第二級、上記のアルキルによるアルキル置換)、アミン(第三級、上に定義のアルキルによるアルキル置換)、硫黄、-SH又はフェニルによって置換されている基であり、

置換酸素は、基-OR^dを意味し、R^dは、アルキル、ハロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アルケニル、シクロアルキル、及び置換シクロアルキルであり、

置換窒素又はアミノは、基-NR^aR^bを意味し、R^a及びR^bは、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール及び置換ヘテロアリールであり、

置換アリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、アルキルチオ及びチオアルキルからなる群から選ばれる1個以上の置換基で置換されたアリール環を意味し、アルキルチオは基-S-アルキルを意味し、チオアルキルは1個以上の-SH基を有するアルキル基を意味し、そして

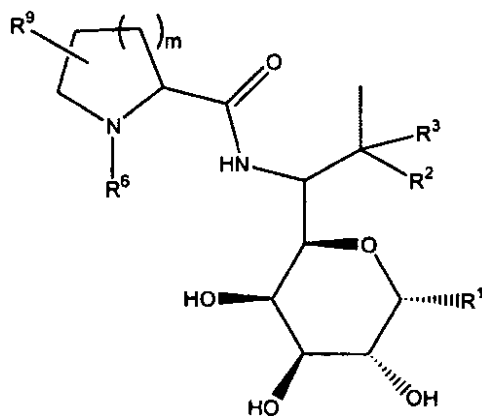
置換ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、アルキルチオ及びチオアルキルからなる群から選ばれる1個以上の置換基で置換されたヘテロアリール環を意味し、アルキルチオは基-S-アルキルを意味し、チオアルキルは1個以上の-SH基を有するアルキル基を意味する。

【0082】

その組成側面の別の一つにおいて、本発明は式(IB)：

【0083】

【化20】



(IB)

【0084】

[式中、

R¹は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキルアルキル、ハロ、及び置換アルキルスルファニルからなる群から選ばれ；

R²及びR³は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、シアノ、アルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、ヒドロキシ、ハロであるか、又はR²及びR³の一方が=NOR⁷で他方は存在せず；

R^6 は、H、アルキル、又はヒドロキシアルキルであり；

R^7 は、H又はアルキルであり；

R^9 は、環内の同一又は異なる炭素上で一又は多置換されていてもよいが、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換酸素、置換窒素、ハロゲン、フェニル、置換フェニル、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-NR^4R^5$ 、及びその分枝鎖異性体（式中、 n は1～8までの整数であり、 R^4 及び R^5 はH又はアルキルである）からなる群から選ばれ；そして

m は1又は2である]の化合物；又はそのプロドラッグ及び/又は製薬学的に許容しうる塩に向けられる。

【0085】

10

一部の態様においては、窒素含有環が飽和されており、

R^2 及び R^3 が、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロ、アルコキシ、アルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシアルキルであり
 R^6 が、水素、アルキル、ヒドロキシアルキルであり；

R^9 が、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換酸素、置換窒素、ハロ、フェニル、置換フェニル、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-NR^4R^5$ 、及びその分枝異性体（式中、 n は1～8までの整数であり、 R^4 及び R^5 は水素又はアルキルである）である場合、

R^1 は-S-アルキルでない。

【0086】

20

一部の態様においては、窒素含有環が飽和されており、

m が0、1、2、又は3であり、

R^2 及び R^3 が、独立して、水素、アルキル、ヒドロキシ、フルオロ、シアノアルキルであるか、又は R^2 及び R^3 の一方が $=NOR^7$ で他方は存在しないか、又は R^2 及び R^3 の一方が $=CH_2$ で他方は存在せず、

R^6 が、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)O$ -アルキレン-シクロアルキル、 $-C(O)O$ -アルキレン-置換アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)O$ -置換アルキル、 $-C(O)O$ -アリール、 $-C(O)O$ -置換アリール、 $-C(O)O$ -ヘテロアリール、 $-C(O)O$ -置換ヘテロアリール、 $-C(O)O$ -複素環、 $-C(O)O$ -置換複素環、 $-[C(O)O]_p$ -アルキレン-複素環、 $-[C(O)O]_p$ -アルキレン-置換複素環（式中、 p は0又は1である）であり、そして

30

R^7 が水素及びアルキルからなる群から選ばれ；

R^9 が、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシアルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換酸素、置換窒素、ハロ、フェニル、置換フェニル、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-NR^4R^5$ 、 $-アルキレン-R^a$ （式中、 R^a はモノフルオロフェニル又はモノクロロフェニルから選ばれる）、及びその分枝異性体（式中、 n は1～8までの整数であり、 R^4 及び R^5 は水素又はアルキルである）である場合、

R^1 は-S-アルキルでない。

【0087】

40

一部の態様においては、窒素含有環が飽和されており、

m が1又は2であり、

R^2 及び R^3 が、独立して、水素、アルキル、ヒドロキシ、フルオロ、シアノアルキルであるか、又は R^2 及び R^3 の一方が $=NOR^7$ で他方は存在しないか、又は R^2 及び R^3 の一方が $=CH_2$ で他方は存在せず、

R^6 が、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)O$ -アルキレン-シクロアルキル、 $-C(O)O$ -アルキレン-置換アルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)O$ -置換アルキル、 $-C(O)O$ -アリール、 $-C(O)O$ -置換アリール、 $-C(O)O$ -ヘテロアリール、 $-C(O)O$ -置換ヘテロアリール、 $-C(O)O$ -複素環、 $-C(O)O$ -置換複素環、 $-[C(O)O]_p$ -アルキレン-複素環、 $-[C(O)O]_p$ -アルキレン-置換複素環（式中、 p は0又は1である）であり、そして

50

R^7 が水素及びアルキルからなる群から選ばれ；

R^9 が、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシアルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換酸素、置換窒素、ハロ、フェニル、置換フェニル、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-NR^4R^5$ 、 $-アルキレン-R^a$ （式中、 R^a はモノフルオロフェニル又はモノクロロフェニルから選ばれる）、及びその分枝異性体（式中、 n は 1 ~ 8 までの整数であり、 R^4 及び R^5 は水素又はアルキルである）である場合、

R^1 は $-S-$ アルキルでない。

【0088】

一部の態様においては、窒素含有環が飽和されており、

R^2 及び R^3 が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、シアノ、アルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、ヒドロキシ、ハロであるか、又は R^2 及び R^3 の一方が $=NOR^7$ で他方は存在しないか、又は R^2 及び R^3 の一方が $=CH_2$ で他方は存在せず（ただし、 R^2 及び R^3 が両方とも水素ということはなく； R^2 及び R^3 の一方がハロの場合、他方は水素又はヒドロキシでなく；そして R^2 及び R^3 の一方がヒドロキシの場合、他方は水素又はヒドロキシでない）；

R^6 が、水素、アルキル、置換アルキル、 $-C(O)O-$ アルキル、 $-C(O)O-$ 置換アルキル、 $-C(O)O-$ アリール、 $-C(O)O-$ 置換アリール、 $-C(O)O-$ ヘテロアリール、 $-C(O)O-$ 置換ヘテロアリール、 $-(カルボキサミド)$ アルキル、 $-(カルバモイル)$ アルキルからなる群から選ばれるか、又は $-N(R^6)-$ フラグメントがアミジン、 $N-$ シアノアミジン、 $N-$ ヒドロキシアミジン、又は $N-$ アルコキシアミジン構造の一部であり；

R^7 が水素及びアルキルからなる群から選ばれ；そして

R^1 が、 $-S-$ アルキル、 $-S-$ 置換アルキル、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ及びハロからなる群から選ばれる場合、

少なくとも一つの R^9 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシアルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換酸素、置換窒素、ハロ、フェニル、置換フェニル、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-NR^4R^5$ 、 $-アルキレン-R^a$ （式中、 R^a はモノフルオロフェニル又はモノクロロフェニルから選ばれる）、及びその分枝異性体（式中、 n は 1 ~ 8 までの整数であり、 R^4 及び R^5 は水素又はアルキルである）以外である。

【0089】

一部の態様においては、窒素含有環が飽和されており、

R^2 及び R^3 が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、シアノ、アルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、ヒドロキシ、ハロであるか、又は R^2 及び R^3 の一方が $=NOR^7$ で他方は存在しないか、又は R^2 及び R^3 の一方が $=CH_2$ で他方は存在せず（ただし、 R^2 及び R^3 が両方とも水素ということはなく； R^2 及び R^3 の一方がハロの場合、他方は水素又はヒドロキシでなく；そして R^2 及び R^3 の一方がヒドロキシの場合、他方は水素又はヒドロキシでない）；

R^7 が水素及びアルキルからなる群から選ばれ；そして

R^1 が、 $-S-$ アルキル、 $-S-$ 置換アルキル、 $-(ヘテロアリール)$ アルキル、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ及びハロからなる群から選ばれ；

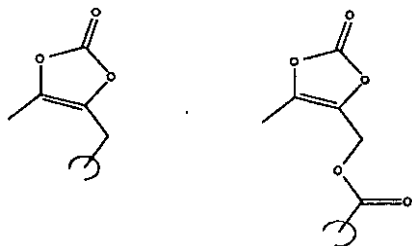
R^9 が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシアルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換酸素、置換窒素、ハロ、フェニル、置換フェニル、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-NR^4R^5$ 、 $-アルキレン-R^a$ （式中、 R^a はモノフルオロフェニル又はモノクロロフェニルから選ばれる）、及びその分枝異性体（式中、 n は 1 ~ 8 までの整数であり、 R^4 及び R^5 は水素又はアルキルである）からなる群か

ら選ばれる場合、

R^6 は、置換アルキル（一置換複素環又は置換複素環以外）、

【 0 0 9 0 】

【 化 2 1 】



10

【 0 0 9 1 】

、 - (カルボキサミド) アルキル、及び - $N(R^6)$ - フラグメント (アミジン、 N - シアノアミジン、 N - ヒドロキシアミジン、又は N - アルコキシアミジン構造の一部である) からなる群から選ばれる。

【 0 0 9 2 】

上記のこれら但し書きでの使用に限り、下記の特用語は以下の特定の意味を有する。すなわち、

置換アルキルは、1個以上の水素原子が、ハロゲン、酸素、ヒドロキシ、アミン（第一級）、アミン（第二級、上記のアルキルによるアルキル置換）、アミン（第三級、上に定義のアルキルによるアルキル置換）、硫黄、- SH 又はフェニルによって置換されているアルキル基を意味し、

20

置換シクロアルキルは、アルキル基で置換されたシクロアルキルを意味し、アルキルは上記定義の通り、又は1個以上の水素原子が、ハロゲン、酸素、ヒドロキシ、アミン（第一級）、アミン（第二級、上記のアルキルによるアルキル置換）、アミン（第三級、上に定義のアルキルによるアルキル置換）、硫黄、- SH 又はフェニルによって置換されている基であり、

置換酸素は、基 - OR^d を意味し、 R^d は、アルキル、ハロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アルケニル、シクロアルキル、及び置換シクロアルキルであり、

30

置換窒素又はアミノは、基 - NR^aR^b を意味し、 R^a 及び R^b は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール及び置換ヘテロアリールであり、

置換アリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、アルキルチオ及びチオアルキルからなる群から選ばれる1個以上の置換基で置換されたアリール環を意味し、アルキルチオは基 - S - アルキルを意味し、チオアルキルは1個以上の - SH 基を有するアルキル基を意味し、そして

置換ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、アルキルチオ及びチオアルキルからなる群から選ばれる1個以上の置換基で置換されたヘテロアリール環を意味し、アルキルチオは基 - S - アルキルを意味し、チオアルキルは1個以上の - SH 基を有するアルキル基を意味する。

40

【 0 0 9 3 】

一部の態様においては、 R^2 及び R^3 が両方とも水素ということはない。一部の態様においては、 R^2 及び R^3 の一方がハロの場合、他方は水素又はヒドロキシでない。一部の態様においては、 R^2 及び R^3 の一方がヒドロキシの場合、他方は水素又はヒドロキシでない。

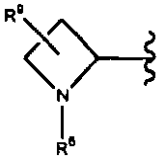
【 0 0 9 4 】

一態様において、 m は0である (W は、

50

【 0 0 9 5 】

【 化 2 2 】

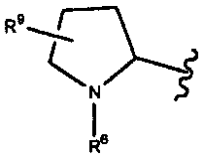


【 0 0 9 6 】

である)。別の態様において、mは1である（Wは、

【 0 0 9 7 】

【 化 2 3 】



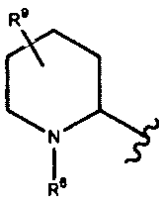
10

【 0 0 9 8 】

である)。一態様において、mは2である。別の態様において、mは2であり、窒素含有環は飽和されている（Wは、

【 0 0 9 9 】

【 化 2 4 】



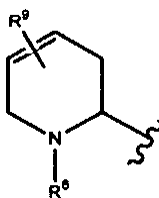
20

【 0 1 0 0 】

である)。別の態様において、mは2であり、窒素含有環は窒素含有環の4及び5位の間に二重結合を含有する（Wは、

【 0 1 0 1 】

【 化 2 5 】



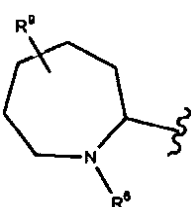
30

【 0 1 0 2 】

である)。一態様において、mは3である。別の態様において、mは3であり、窒素含有環は飽和されている（Wは、

【 0 1 0 3 】

【 化 2 6 】



40

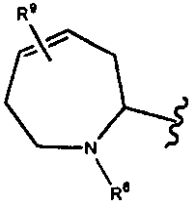
【 0 1 0 4 】

50

である)。別の態様において、mは3であり、窒素含有環は窒素含有環の4及び5位の間に二重結合を含有する(Wは、

【0105】

【化27】



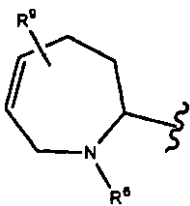
10

【0106】

である)。別の態様において、mは3であり、窒素含有環は窒素含有環の5及び6位の間に二重結合を含有する(Wは、

【0107】

【化28】



20

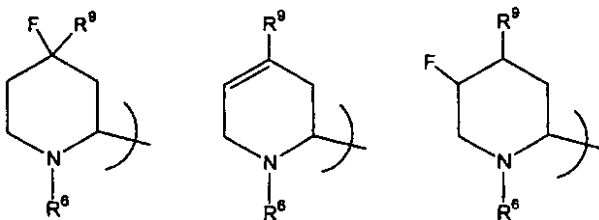
【0108】

である)。一態様において、窒素含有環は飽和されている。

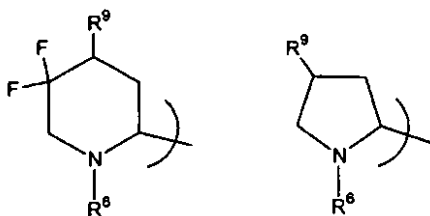
好適な態様において、本発明は、上記式中の窒素含有環が、

【0109】

【化29】

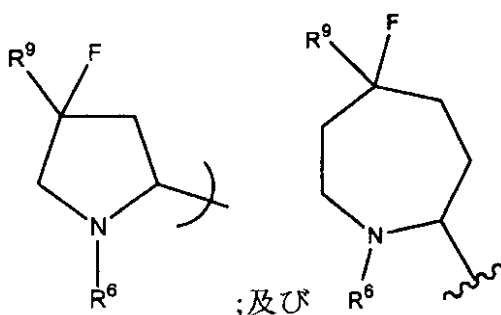


30



【0110】

【化30】



;及び

40

50

【0111】

から選ばれる化合物を提供する。

一態様において、 R^1 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロ、アルキルスルファニル及び置換アルキルスルファニルからなる群から選ばれる。一態様において、 R^1 は、水素、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシアリル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキルアルキル、ハロ、及び置換アルキルスルファニルからなる群から選ばれる。一態様において、 R^1 は、水素、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシアリル、アルコキシ、シクロアルキルアルキル、アルキルスルファニル、及び置換アルキルスルファニルからなる群から選ばれる。一態様において、 R^1 は、水素、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシアリル、アルコキシ、シクロアルキルアルキル、及び置換アルキルスルファニルからなる群から選ばれる。好適な態様において、 R^1 は、水素、-S-メチル、-S-イソ-プロピル、-S-tert-ブチル、プロピル、2, 2, 2-トリフルオロ-エチル-スルファニル、2-エトキシ-エタ-1-イル、ブトキシ、2-ヒドロキシ-エチル、3-ヒドロキシ-プロピル、ヒドロキシ-メチル、2-(メチル-スルファニル)-エチル、及びシクロプロピル-メチルからなる群から選ばれる。別の好適な態様において、 R^1 は、水素、-S-イソ-プロピル、-S-tert-ブチル、プロピル、2, 2, 2-トリフルオロ-エチル-スルファニル、2-エトキシ-エタ-1-イル、ブトキシ、2-ヒドロキシ-エチル、3-ヒドロキシ-プロピル、ヒドロキシ-メチル、2-(メチル-スルファニル)-エチル、及びシクロプロピル-メチルからなる群から選ばれる。別の好適な態様において、 R^1 は-S-メチルである。好適な R^1 基は表I、II及びIIIに見つけることができる。一部の態様においては、 R^1 は-S-アルキルでない。一部の態様においては、 R^1 は-S-メチルでない。他の態様において、 R^1 は-S-置換アルキルでない。

10

20

30

【0112】

他の態様において、 R^1 は好ましくは-S R^0 である。 R^0 は好ましくは C_{1-4} アルキルであり、さらに好ましくはメチル、2-ヒドロキシエチル、又は2-エチルサリチレートである。別の態様において、 R^1 は、好ましくは水素、アルキル、置換アルキル又は2, 2, 2-トリフルオロエチルスルファニルである。さらに好ましくは、 R^1 は、水素、プロピル、2-エトキシエチル、又は2, 2, 2-トリフルオロエチルスルファニルである。

30

【0113】

一態様において、 R^2 及び R^3 は、独立して、水素、アルキル、ヒドロキシ、及びハロからなる群から選ばれる。好適な態様において、 R^2 及び R^3 は、独立して、水素、メチル、ヒドロキシ、及びクロロからなる群から選ばれる。別の好適な態様において、 R^2 及び R^3 は水素及びヒドロキシである。別の好適な態様において、 R^2 及び R^3 は水素及びクロロである。別の好適な態様において、 R^2 及び R^3 は水素及びメチルである。好適な R^2 及び R^3 基は表I、II及びIIIに見つけることができる。

40

【0114】

一態様において、 R^{20} 及び R^{21} は、独立して、アルキル又はアルケニルであるか、又は R^{20} 及び R^{21} は一緒になって、シクロアルキル、アリアル、置換アリアル、複素環、又はヘテロアリアルである。一態様において、 R^{20} 及び R^{21} の一方はHであり、他方はアルキル又はアルケニルである。好適な態様において、 R^{20} 及び R^{21} の一方はHであり、他方はエチル又はエテニルである。別の態様において、 R^{20} 及び R^{21} は一緒になって、シクロアルキル又はアリアルである。好適な態様において、 R^{20} 及び R^{21} は一緒になって、シクロプロピル、シクロペンチル、フェニル、又は4-クロロ-フェニルである。好適な R^{20} 及び R^{21} 基は表I、II及びIIIに見つけることができる。一態様において、 R^{20} 及び R^{21} の一方が水素の場合、他方は、水素、アルキル、ヒドロキシ、シアノ、アルキルスルファニル、又は置換アルキルスルファニルでない。

50

【0115】

一態様において、 R^6 は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、置換アルキル、イミノメチル、 $-C(O)O-$ 置換アルキル、5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル、及び 5 - アルキル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれる。別の態様において、 R^6 は、水素及びアルキルから選ばれる。一態様において、 R^6 は、1 H - イミダゾール - 2 - イル - メチル；2 - [H C (O)] - エタ - 1 - イル；2 - アミノ - エタ - 1 - イル；2 - ヒドロキシエチル；2 - メトキシ - エタ - 1 - イル；5 - メチル - 2 - オキソ - [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル - メトキシ - カルボニル；5 - メチル - 2 - オキソ - [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル - メチル；アミノカルボニルメチル；アミノカルボニルエチル；シアノメチル；シクロプロピル；水素；イミノメチル；メチル；及びメトキシカルボニルメチルからなる群から選ばれる。一態様において、 R^6 は、1 H - イミダゾール - 2 - イル - メチル；2 - ヒドロキシエチル；5 - メチル - 2 - オキソ - [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル - メトキシ - カルボニル；5 - メチル - 2 - オキソ - [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル - メチル；アミノカルボニルメチル；シアノメチル；シクロプロピル；水素；イミノメチル；及びメチルからなる群から選ばれる。好適な態様において、 R^6 は、1 H - イミダゾール - 2 - イル - メチル；2 - [H C (O)] - エタ - 1 - イル；2 - アミノ - エタ - 1 - イル；2 - ヒドロキシエチル；2 - メトキシ - エタ - 1 - イル；アミノカルボニルメチル；アミノカルボニルエチル；シアノメチル；シクロプロピル；水素；イミノメチル；メチル；及びメトキシカルボニルメチルからなる群から選ばれる。好適な態様において、 R^6 は、水素又はメチルである。別の好適な態様において、 R^6 は、5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチル及び 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルからなる群から選ばれる。好適な R^6 基は表 I、II 及び III に見つけることができる。

10

20

30

40

50

【 0 1 1 6 】

別の態様において、 R^9 は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、置換アルケニル、アルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、置換アリールスルファニル、ヘテロアリールスルファニルアルキル、複素環スルファニルアルキル、ハロゲン、プロピリデン ($=CHCH_2CH_3$)、アジド、置換酸素、ヘテロアリールスルファニル、及び複素環スルファニルからなる群から選ばれる。別の態様において、 R^9 は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、置換アルケニル、アルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、置換アリールスルファニル、ヘテロアリールスルファニルアルキル、複素環スルファニルアルキル、ハロゲン、プロピリデン ($=CHCH_2CH_3$)、及びアジドからなる群から選ばれる。好適な態様において、 R^9 はアルキルである。別の好適な態様において、 R^9 はハロゲンである。

【 0 1 1 7 】

別の態様において、 R^9 は、(2 - フルオロシクロプロピル) メトキシ；(3 - フルオロプロポキシ) メチル；1 H - ピロリルメチル；2 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) - エタ - 1 - イル；2 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - エタ - 1 - イル；2 - (5 - エチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - エタ - 1 - イル；2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル - スルファニル；2 , 2 - ジフルオロエトキシメチル；2 - [1 , 3] ジチオラン - 2 - イル - エタ - 1 - イル；2 - クロロフェニル - メチルスルファニル；2 - シクロブチルエチル；2 - シクロブチリデン - エチル；2 - シクロプロピルエチル；2 - メルカプトエトキシ - エチル - スルファニル；2 - フルオロエトキシ；2 - プロポキシエチル；3 - (1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール) - プロパ - 1 - イル；3 - (3 - フルオロプロポキシ) プロピル；3 - (シクロヘキシルオキシ) プロピル；3 - (ジフルオロメチルスルファニル) プロピル；3 - (エチルチオ) プロピル；3 - (フラン - 2 - イルメチルスルファニル) - プロパ - 1 - イル；3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパ - 1 - イル - スルファニル；3 , 3 , 3 - トリフルオロプロポキシ；3 , 3 - ジフルオロアリル；3 , 3 - ジフルオロブチル；3 , 3 - ジフルオロプロピル；3 - [(シクロプロピル) メトキシ] プロピル；3 - シアノプロパ - 1 - イル；3 - シクロヘキシルオキシプロピル；3 - シ

クロプロピル - プロピル ; 3 - エトキシイミノプロパ - 1 - イル ; 3 - エチルスルファニルプロパ - 1 - イル ; 3 - フルオロプロボキシ ; 3 - フルオロプロボキシメチル ; 3 - フルオロプロピル ; 3 - イミダゾール - 1 - イル - プロパ - 1 - イル ; 3 - メルカプトプロピルスルファニル ; 3 - メトキシイミノ - プロパ - 1 - イル ; 3 - メチルブタ - 1 - イル - スルファニル ; 3 - メチルブチル ; 3 - ピリジン - 4 - イル - アリル ; 3 - ピリジン - 4 - イル - プロピル ; 3 - ピロリジン - 2 - オニル - プロパ - 1 - イル ; 3 - チオフェン - 2 - イルスルファニルプロパ - 1 - イル ; 4 - (メトキシ) ブチル ; 4 , 4 - ジフルオロブチル ; 4 , 4 - ジフルオロペンチル ; 4 - フルオロブトキシ ; 5 , 5 - ジフルオロペンチル ; アジド ; ブトキシ ; ブチル ; ブチルスルファニル ; クロロ ; シクロブチルメチル ; シクロヘキシルメチル ; シクロプロピル ; シクロプロピルメチル ; エチル ; エチルスルファニル ; フルオロ ; イソブチル ; メチル ; m - メチルベンジルスルファニル ; n - ブチルスルファニル ; o , p - ジクロロベンジルスルファニル ; ペントキシ ; ペンチル ; p - フルオロベンジルスルファニル ; p - フルオロフェニルスルファニル ; p - メチルベンジルスルファニル ; プロボキシ ; プロピル ; プロピリデン (= CHCH_2CH_3) ; p - トリフルオロメトキシベンジル - スルファニル ; ピラジン - 2 - イル - メチル - スルファニル ; ピリジン - 2 - イル - メチル - スルファニル ; ピリジン - 4 - イル - スルファニル ; 及びチオフェン - 2 - イル - メチルスルファニルからなる群から選ばれる。

10

【 0 1 1 8 】

別の態様において、 R^9 は、2 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - エタ - 1 - イル ; 2 - (5 - エチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - エタ - 1 - イル ; 2 - [1 , 3] ジチオラン - 2 - イル - エタ - 1 - イル ; 2 - シクロブチルエチル ; 2 - シクロブチリデン - エチル ; 2 - シクロプロピル - エチル ; 3 - (ジフルオロメチルスルファニル) プロパ - 1 - イル ; 3 - (フラン - 2 - イルメチルスルファニル) - プロパ - 1 - イル ; 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパ - 1 - イル - スルファニル ; 3 , 3 - ジフルオロアリル ; 3 , 3 - ジフルオロプロピル ; 3 - シアノプロパ - 1 - イル ; 3 - シクロプロピル - プロピル ; 3 - エトキシイミノプロパ - 1 - イル ; 3 - エチルスルファニルプロパ - 1 - イル ; 3 - イミダゾール - 1 - イル - プロパ - 1 - イル ; 3 - メトキシイミノ - プロパ - 1 - イル ; 3 - メチルブタ - 1 - イル - スルファニル ; 3 - メチルブチル ; 3 - ピリジン - 4 - イル - アリル ; 3 - ピリジン - 4 - イル - プロピル ; 3 - チオフェン - 2 - イルスルファニルプロパ - 1 - イル ; 4 - プロピル ; アジド ; ブチル ; ブチルスルファニル ; シクロブチルメチル ; シクロプロピル ; シクロプロピルメチル ; エチル ; エチルスルファニル ; フルオロ ; メチル ; n - ブチルスルファニル ; o , p - ジクロロベンジルスルファニル ; ペンチル ; p - フルオロフェニルスルファニル ; p - メチルベンジルスルファニル ; プロピル ; プロピリデン (= CHCH_2CH_3) ; ピラジン - 2 - イル - メチル - スルファニル ; 及びチオフェン - 2 - イル - メチルスルファニルからなる群から選ばれる。一態様において、少なくとも一つの R^9 基は水素以外である。

20

30

【 0 1 1 9 】

好適な態様において、 R^9 はプロピルである。好適な R^9 基は表 I、II 及び III に見つけることができる。

一態様において、Z は、水素、ホスフェート、及びパルミテートからなる群から選ばれる。一態様において Z は水素である。別の態様において Z はホスフェートである。別の態様において Z はパルミテートである。

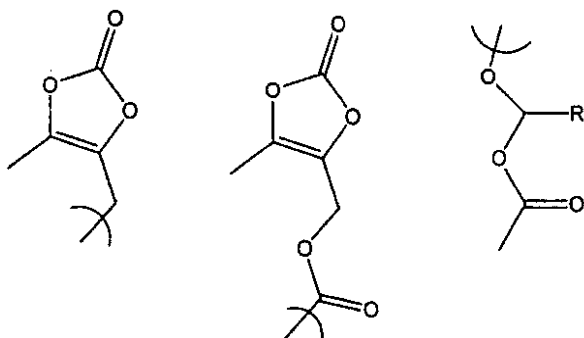
40

【 0 1 2 0 】

本発明の化合物は、式 (I)、(II)、(I A) 及び (I B) のプロドラッグも含む。そのようなプロドラッグは、 R^6 又は糖上の 1 個のヒドロキシ基が、ホスフェート、パルミテート又は

【 0 1 2 1 】

【化 3 1】



10

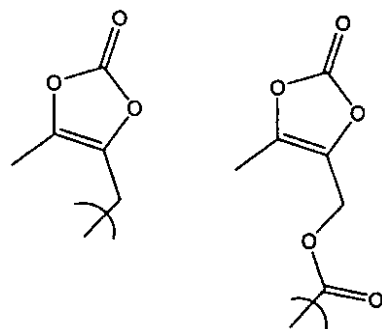
【0 1 2 2】

から選ばれる置換基を含むように修飾された式 (I)、(II)、(IA) 及び (IB) の化合物を含む。

好適なプロドラッグは、R⁶ 又は糖上の 1 個のヒドロキシ基が、

【0 1 2 3】

【化 3 2】



20

【0 1 2 4】

から選ばれる置換基を含むように修飾された式 (I)、(II)、(IA) 及び (IB) の化合物を含む。

式 (I)、(II)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、及び (IJ) の好適な化合物は、肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、エンテロコッカス・フェカーリス、エンテロコッカス・フェシウム、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリス (*Moraxella catarrhalis*)、大腸菌 (*Escherichia coli*)、バクテロイデス・フラジリス (*Bacteroides fragilis*)、バクテロイデス・シータイオタミクロン (*Bacteroides thetaiotamicron*)、及びクロストリジウム・ディフィシレ (*Clostridium difficile*) からなる群から選ばれる少なくとも一つの生物に対して 32 µg / mL 以下の最小阻害濃度を有する。

30

【0 1 2 5】

一態様において、式 (I)、(II)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、及び (IJ) の化合物は、インフルエンザ菌及びモラクセラ・カタラーリスからなる群から選ばれる少なくとも一つの生物に対して約 4 µg / mL 以下の最小阻害濃度を有する。一態様において、式 (I)、(II)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、及び (IJ) の化合物は、エンテロコッカス・フェカーリス及びエンテロコッカス・フェシウムからなる群から選ばれる少なくとも一つの生物に対して約 4 µg / mL 以下の最小阻害濃度を有する。一態様において、式 (I)、(II)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、及び (IJ) の化合物は、グラム陰性菌のインフルエンザ菌 VHI N 1003 及びインフルエンザ菌 VHI N 1004 からなる群から選ばれる少なくとも一つの生物に対して約 4 µg / mL 以下の最小阻害濃度を有する。一態様において、式 (I)、(II)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)

40

50

)、(I F)、(I G)、(I H)、及び(I J)の化合物は、エンテロコッカス・フェカーリス又はインフルエンザ菌のいずれかに対して約 $4 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下の最小阻害濃度を有する。更なる態様において、該化合物は、エンテロコッカス・フェカーリス及びインフルエンザ菌の両方に対して約 $4 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下の M I C を示す。別の態様において、該化合物は、エンテロコッカス・フェカーリスに対して約 $4 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下、また約 $2 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下、また約 $1 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下、又は約 $0.5 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下の M I C を有する。

【 0 1 2 6 】

本発明の別の側面において、製薬学的に許容しうる担体及び治療上有効量の本明細書中に記載の化合物を含む医薬組成物を提供する。

本発明の別の側面において哺乳動物における微生物感染の治療法を提供する。該方法は、哺乳動物に治療上有効量の本明細書中に記載の化合物を投与することを含む。一態様において、治療される微生物感染は、次の一つ以上の病原菌：インフルエンザ菌、M . カタラーリス、E . フェカーリス、及びE . フェシウムに起因するものである。投与される化合物は本明細書中に記載のように医薬組成物に製剤化できる。該化合物は、医薬組成物にして、哺乳動物に経口、非経口、経皮、局所、直腸、又は鼻腔内投与できる。一態様において、該化合物は約 $0.1 \sim 100 \text{mg} / \text{kg}$ 体重 / 日の量で投与できる。

10

【 0 1 2 7 】

本発明の範囲に含まれるリンコマイシン誘導体は、以下の表 I A 及び I B に示されるような式 I の化合物を含む。表 I A に示される化合物は、広範囲の細菌に対して非常に良好な活性を示す。表 I A 及び I B の化合物において、窒素含有環の位置番号は窒素の位置の“ 1 ” から始まって反時計回りに一連の番号がつけられている。すなわち、

20

【 0 1 2 8 】

【表 1 A - 1】

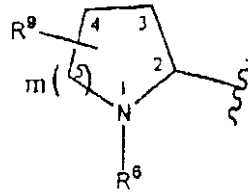


表 1 A

Ex. #	R ² /R ³	R ⁶	R ⁹	m	—	R ¹
32	H/Cl	H	4-プロピル/4-フルオロ	1	S	SMe
33	H/Cl	H	4-プロピル/4-フルオロ	2	S	SMe
140	H/Cl	5-メチル [1, 3]ジオキソール-2- オン-4-イル- メトキシ- カルボニル	4-プロピル/4-フルオロ	2	S	SMe
141	H/Cl	5-メチル [1, 3]ジオキソール-2- オン-4-イル-メチル	4-プロピル/4-フルオロ	2	S	SMe
35	H/Cl	H	4-ブチル/4-フルオロ	1	S	SMe
36	H/Cl	H	4-エチル/4-フルオロ	2	S	SMe
88	H/Cl	2-ヒドロキシエチル	4-プロピル/4-フルオロ	1	S	SMe
89	H/Cl	H	4-ブチル/4-フルオロ	2	S	SMe
-	H/Cl	H	2-(3-フルオロプロポキシ)メチル/フルオロ	2	S	SMe
-	H/Cl	H	2-(プロポキシ)エチル/フルオロ	2	S	SMe
90	H/Cl	H	4-シクロプロピルメチル/4-フルオロ	2	S	SMe
-	H/Cl	H	2,2-ジフルオロエトキシメチル/フルオロ	2	S	SMe
-	H/Cl	H	2-フルオロエトキシ/フルオロ	2	S	SMe
-	H/Cl	H	3-(3-フルオロプロポキシ)プロピル/フルオロ	2	S	SMe
-	H/Cl	H	3-(シクロヘキシルオキシ)プロピル/フルオロ	2	S	SMe
-	H/Cl	H	3-(エチルチオ)プロピル/フルオロ	2	S	SMe
-	H/Cl	H	3,3,3-トリフルオロプロポキシ/フルオロ	2	S	SMe
-	H/Cl	H	3,3-ジフルオロプロピル/フルオロ	2	S	SMe
-	H/Cl	H	3,3-ジフルオロブチル/フルオロ	2	S	SMe
-	H/Cl	H	3-[(シクロプロピル)メトキシ]プロピル/ フルオロ	2	S	SMe
-	H/Cl	H	3-フルオロプロポキシ/フルオロ	2	S	SMe
-	H/Cl	H	3-フルオロプロピル/フルオロ	2	S	SMe
-	H/Cl	H	4-(メトキシ)ブチル/フルオロ	2	S	SMe
-	H/Cl	H	4,4-ジフルオロブチル/フルオロ	2	S	SMe
-	H/Cl	H	4,4-ジフルオロペンチル/フルオロ	2	S	SMe
-	H/Cl	H	4-フルオロブトキシ/フルオロ	2	S	SMe
-	H/Cl	H	5,5-ジフルオロペンチル/フルオロ	2	S	SMe
-	H/Cl	H	ブトキシ/フルオロ	2	S	SMe

【 0 1 2 9 】

【表 1 A - 2】

Ex. #	R ² /R ³	R ⁶	R ²	m	—	R ¹
-	H/Cl	H	ブチル/フルオロ	2	S	SMe
-	H/Cl	H	シクロヘキシルメチル/フルオロ	2	S	SMe
-	H/Cl	H	イソブチル/フルオロ	2	S	SMe
-	H/Cl	H	ペントキシ/フルオロ	2	S	SMe
-	H/Cl	HN=CH-	ペンチル/フルオロ	1	S	SMe
-	H/Cl	H	プロボキシ/フルオロ	2	S	SMe
-	H/Cl	Me	プロピル/フルオロ	2	S	SMe
-	H/Cl	HN=CH-	プロピル/フルオロ	2	S	SMe
59	H/Cl	H	5-プロピル/5-フルオロ	3	S	SMe
132	H/Cl	5-メチル [1, 3]ジオキソール-2- オン-4-イル- メトキシ- カルボニル	5-プロピル/5-フルオロ	3	S	SMe
133	H/Cl	5-メチル [1, 3]ジオキソール-2- オン-4-イル-メチル	5-プロピル/5-フルオロ	3	S	SMe
49	H/Cl	5-メチル [1, 3]ジオキソール-2- オン-4-イル-メチル	5-プロピル	3	S	SMe
50	H/Cl	5-メチル [1, 3]ジオキソール-2- オン-4-イル- メトキシ- カルボニル	5-プロピル	3	S	SMe
51	H/Cl	H	5-メチル	3	S	SMe
52	H/Cl	H	5-エチル	3	S	SMe
55	H/Cl	H	4-メチル/5-エチル	3	S	SMe
56	H/Cl	H	4-エチル/5-メチル	3	S	SMe
57	H/Cl	H	5-エチル/6-メチル	3	S	SMe
58	H/Cl	H	4-プロピル	3	S	SMe
144	H/Cl	H	5-ブチル	3	S	SMe
145	H/Cl	H	5-ペンチル	3	S	SMe
146	H/Cl	H	5-(4-フルオロブチル)	3	S	SMe
147	H/Cl	H	5-(5-フルオロペンチル)	3	S	SMe
148	H/Cl	H	4-メチル	3	S	SMe
149	H/Cl	H	5-プロピル/4-メチレン	3	S	SMe
150	H/Cl	H	5-プロピル/4-メチル	3	S	SMe
47	H/Cl	H	5-プロピル	3	S	SMe
110	H/Cl	H	5-プロピル	3	S	SMe
48	H/Me	シクロプロピル	5-プロピル	3	S	SMe
111	H/Me	H	5-プロピル	3	S	S- <i>i</i> Pr
112	H/Me	H	5-プロピル	3	S	S- <i>t</i> Bu
54	H/Cl	H	5-シクロプロピル	3	S	SMe
53	H/Cl	H	5-シクロプロピルメチル	3	S	SMe
134	H/Cl	5-メチル [1, 3]ジオキソール-2- オン-4-イル-メチル	5-シクロプロピルメチル	3	S	SMe
135	H/Cl	5-メチル [1, 3]ジオキソール-2-	5-シクロプロピルメチル	3	S	SMe

【表 1 A - 3】

Ex. #	R ² /R ³	R ⁶	R ⁹	m	—	R ¹
		オン-4-イル- メトキシ- カルボニル				
92	H/Cl	H	3-シクロプロピルメチル	0	S	SMe
100	H/Cl	H	3-(2-シクロブチル-エチル)	0	S	SMe
101	H/Cl	H	3-(2-シクロプロピル-エチル)	0	S	SMe
98	H/Cl	H	3-(3-シクロプロピル-プロピル)	0	S	SMe
99	H/Cl	H	3-(3-シクロブチル-プロピル)	0	S	SMe
93	H/Cl	H	3-プロピル	0	S	SMe
91	H/Cl	H	3-ブチル	0	S	SMe
94	H/Cl	2-ヒドロキシ-エチル	3-ブチル	0	S	SMe
96	H/Cl	H	3-ペンチル	0	S	SMe
97	H/Cl	H	3-(3-メチルブチル)	0	S	SMe
102	H/Cl	H	3-(3,3-ジフルオロ-プロピル)	0	S	SMe
95	H/Cl	Me	3-ブチル	0	S	SMe
81	H/Cl	H	4-(2-シクロブチル-エチル)	2	S	SMe
83	H/Cl	H	4-(シクロプロピルメチル)	1	S	SMe
80	H/Cl	H	4-(シクロプロピルメチル)	2	S	SMe
84	H/Me	H	4-(2-シクロブチリデン-エチル)	1	S	SMe
85	H/Cl	H	4-(2-シクロブチリデン-エチル)	1	S	SMe
86	H/Cl	H	4-(2-シクロブチル-エチル)	1	S	SMe
82	H/Cl	H	4-(シクロブチル-メチル)	2	S	SMe
87	H/Cl	H	4-(2-シクロプロピル-エチル)	1	S	SMe
79	H/Cl	H	4-(2-シクロプロピル-エチル)	2	S	SMe

【 0 1 3 1 】

【表 1 B - 1】

表 1 B

Ex. #	R ² /R ³	R ⁶	R ⁹	m	—	R ¹
-	H/Cl	H	3-(シクロヘキシルオキシ)プロピル	2	D	SMe
46	H/Cl	H	5-プロピル	3	D 4,5	SMe
39	H/Cl	H	4-プロピル	2	D	SMe
38	H/Me	H	4-プロピル	2	D	SMe
109	H/Cl	H	4-プロピル	2	D	SMe
45	H/Me	H	4-ブチル	2	D	SMe
44	H/Cl	H	4-ブチル	2	D	SMe
-	H/Cl	H	2-フルオロエトキシ	2	D	SMe
-	H/Cl	H	3,3-ジフルオロプロピル	2	D	SMe
-	H/Cl	H	3-[(シクロプロピル)メトキシ]プロピル	2	D	SMe
-	H/Cl	H	3-フルオロプロポキシ	2	D	SMe
-	H/Cl	H	4,4-ジフルオロブチル	2	D	SMe
-	H/Cl	H	4,4-ジフルオロペンチル	2	D	SMe
-	H/Cl	H	5,5-ジフルオロペンチル	2	D	SMe

【 0 1 3 2 】

【表 1 B - 2】

Ex. #	R ² /R ³	R ⁴	R ⁹	m	--	R ¹
-	H/Cl	H	ブトキシ	2	D	SMe
-	H/Cl	H	ブチル	2	D	SMe
-	H/Cl	H	シクロヘキシルメチル	2	D	SMe
-	H/Cl	H	エチル	2	D	SMe
-	H/Cl	H	イソブチル	2	D	SMe
-	H/Cl	H	ペンチル	2	D	SMe
-	H/Cl	H	プロポキシ	2	D	SMe
-	H/Cl	HN=CH-	プロピル	2	D	SMe
4	H/OH	H	4-n-ブチルスルファニル	1	S	SMe
5	H/OH	H	4-エチルスルファニル	1	S	SMe
6	H/OH	H	4-エチルスルファニル	1	S	SMe
7	H/Cl	H	4-エチルスルファニル	1	S	SMe
8	H/Cl	H	4-エチルスルファニル	1	S	SMe
9	H/OH	H	4-(p-メチルベンジルスルファニル)	1	S	SMe
10	H/OH	H	4-(p-フルオロフェニルスルファニル)	1	S	SMe
11	H/OH	H	4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-イルスルファニル)	1	S	SMe
12	H/OH	H	4-(3-メチルブタ-1-イルスルファニル)	1	S	SMe
13	H/OH	H	4-(o,p-ジクロロベンジルスルファニル)	1	S	SMe
14	H/OH	H	4-(チオフエン-2-イルメチルスルファニル)	1	S	SMe
15	H/OH	H	4-(ピラジン-2-イルメチルスルファニル)	1	S	SMe
18	H/OH	H	4-アジド	1	S	SMe
24	H/Cl	H	4-[3-(ジフルオロメチルスルファニル)- プロパ-1-イル]	2	S	SMe
-	H/OH	H	4-(p-トリフルオロメトキシベンジル- スルファニル)	1	S	SMe
-	H/Cl	H	2,2-ジフルオロエトキシメチル	2	S	SMe
-	H/Cl	H	3,3,3-トリフルオロプロポキシ	2	S	SMe
-	H/OH	H	4-(2,2,2-トリフルオロエチルスルファニル)	1	S	SMe
-	H/OH	H	4-(2-クロロフェニルメチルスルファニル)	1	S	SMe
-	H/OH	H	4-[2-(2-メルカプト-エトキシ)- エチルスルファニル]	1	S	SMe
-	H/OH	H	4-(3-メルカプトプロピルスルファニル)	1	S	SMe
-	H/OH	H	4-(m-メチルベンジルスルファニル)	1	S	SMe
-	H/OH	H	4-(p-フルオロベンジルスルファニル)	1	S	SMe
-	H/OH	H	4-(ピリジン-2-イルメチルスルファニル)	1	S	SMe
-	H/OH	H	4-(ピリジン-4-イルスルファニル)	1	S	SMe
-	H/Cl	H	4-フルオロブトキシ	2	S	SMe
-	H/Cl	HN=CH-	プロピル	2	S	SMe
-	H/Cl	H	プロピル/クロロ	2	S	SMe
-	H/Cl	Me	プロピル/クロロ	2	S	SMe
34	H/OH	H	4-プロピル/4-フルオロ	1	S	SMe
1	H/Me	H	4-(3,3-ジフルオロアリル)	1	S	SMe
2	H/Me	H	4-(3-ピリジン-4-イルアリル)	1	S	SMe
3	H/Me	H	4-(3-ピリジン-4-イルプロピル)	1	S	SMe
16	H/Me	H	4-(o,p-ジクロロベンジルスルファニル)	1	S	SMe
17	H/Me	H	4-ブチルスルファニル	1	S	SMe
22	H/Me	H	4-(3-エチルスルファニルプロパ-1-イル)	2	S	SMe
23	H/Me	H	4-(3-シアノプロパ-1-イル)	2	S	SMe
25	H/Me	H	4-[3-(ジフルオロメチルスルファニル)-	2	S	SMe

【表 1 B - 3】

Ex. #	R ² /R ³	R ⁶	R ⁹	m	—	R ¹
			プロパ-1-イル]			
26	H/Me	H	4-(2-[1,3]ジチオラン-2-イル-エタ-1-イル)	2	S	SMe
28	H/Me	H	4-[2-(4-メチルチアゾール-2-イル)-エタ-1-イル]	2	S	SMe
29	H/Me	H	4-(3-メトキシイミノプロパ-1-イル)	2	S	SMe
30	H/Me	H	4-(3-エトキシイミノプロパ-1-イル)	2	S	SMe
31	H/Me	H	4-[2-(5-エチルイソオキサゾール-3-イル)-エタ-1-イル]	2	S	SMe
37	H/Me	H	4-(プロピリデン) (=CHCH ₂ CH ₃)	2	S	SMe
40	H/Me	アミノカルボニルメチル	4-ペンチル	1	S	SMe
41	H/Me	シアノメチル	4-ペンチル	1	S	SMe
42	H/Me	1H-イミダゾール-2-イルメチル	4-ペンチル	1	S	SMe
43	H/Me	HN=CH-	4-ペンチル	1	S	SMe
-	H/Me	アミノカルボニルエチル	4-ペンチル	1	S	SMe
-	H/Me	2-メトキシエタ-1-イル	4-ペンチル	1	S	SMe
-	H/Me	2-[HC(O)]-エタ-1-イル	4-ペンチル	1	S	SMe
-	H/Me	2-アミノエタ-1-イル	4-ペンチル	1	S	SMe
-	H/Me	メトキシカルボニルメチル	4-ペンチル	1	S	SMe
-	H/Me	H	(2-フルオロシクロプロピル)メトキシ	2	S	SMe
-	H/Me	H	3-(ジフルオロメチルスルファニル)プロピル	2	S	SMe
-	H/Me	H	4-(1H-ピロリルメチル)	2	S	SMe
-	H/Me	H	4-(3-シクロヘキシルオキシプロピル)	2	S	SMe
-	H/Me	H	4-(3-ピロリジン-2-オニルプロパ-1-イル)	2	S	SMe
-	H/Me	H	4-[2-(4-エチルチアゾール-2-イル)-エタ-1-イル]	2	S	SMe
-	H/Me	H	4-[3-(1H-[1,2,3]トリアゾール)-プロパ-1-イル]	2	S	SMe
-	H/Me	H	2-(3-フルオロプロボキシ)メチル	2	S	SMe
-	H/Me	H	2-(プロボキシ)エチル	2	S	SMe
-	H/Me	H	2,2-ジフルオロエトキシメチル/フルオロ	2	S	SMe
-	H/Me	H	3-(3-フルオロプロボキシ)プロピル	2	S	SMe
-	H/Me	H	3-[(シクロプロピル)メトキシ]プロピル	2	S	SMe
-	H/Me	H	4-(メトキシ)ブチル	2	S	SMe
103	H/Me	H	4-ペンチル	1	S	プロピル
104	H/Me	H	4-プロピル	2	S	プロピル
105	H/Me	H	4-プロピル	2	S	2,2,2-トリフルオロエチルスルファニル
106	H/Me	H	4-ペンチル	1	S	2-エトキシエタ-1-イル
107	H/Me	2-ヒドロキシエチル	4-ペンチル	1	S	プロピル
108	H/Me	H	4-ペンチル	1	S	H
115	H/Me	H	4-ペンチル	1	S	ブトキシ
116	H/Me	Me	4-ブチル	1	S	プロピル
121	H/Me	5-メチル-2-オキソ-	4-ペンチル	1	S	プロピル

【表 1 B - 4】

Ex. #	R ³ /R ³	R ⁶	R ⁹	m	—	R ¹
		[1, 3]ジオキソール-4- イル-メチル				
122	H/Me	5-メチル-2-オキシ-[1, 3] ジオキソール-4-イル- メトキシカルボニル	4-ペンチル	1	S	プロピル
123	H/Me	5-メチル-2-オキシ- [1, 3]ジオキソール-4- イル-メチル	4-プロピル	1	S	プロピル
124	H/Me	5-メチル-2-オキシ-[1, 3] ジオキソール-4-イル- メトキシカルボニル	4-プロピル	1	S	プロピル
125	H/Me	H	4-プロピル	1	S	2-ヒドロキシ-エチル
126	H/Me	H	4-プロピル	1	S	3-ヒドロキシ- プロピル
127	H/Me	H	4-プロピル	1	S	ヒドロキシ- メチル
142	H/Me	H	4-プロピル	1	S	2-(メチル- スルファニル)-エチル
143	H/Me	H	4-プロピル	1	S	シクロ-プロピル- メチル
-	H/Me	H	3-フルオロプロポキシ	2	S	SMe
-	H/Me	H	3-フルオロプロピル/フルオロ	2	S	SMe
-	H/Me	H	4, 4-ジフルオロベンチル	2	S	SMe
-	H/Me	H	4-フルオロプロキシ	2	S	SMe
-	H/Me	9H-フルオレン-9-イル- メトキシ カルボニル	4-プロピル	2	S	SMe
-	H/Me	エトキシカルボニル	4-プロピル	2	S	SMe
-	H/Me	フェニルオキシ- カルボニル	4-プロピル	2	S	SMe
-	H/Me	5-メチル-2-オキシ- [1, 3]ジオキソール-4- イルメチル	4-プロピル	2	S	SMe
-	H/Me	5-メチル-2-オキシ- [1, 3]ジオキソール-4- イルメトキシ カルボニル	4-プロピル	2	S	SMe
-	H/Me	H	4-プロピル/4-フルオロ	2	S	SMe
-	H/Me	H	4-プロピル/4-フルオロ	1	S	SMe
-	H/Me	H	ブチル/フルオロ	2	S	SMe
-	H/Me	H	エチル/フルオロ	2	S	SMe
-	H/Me	H	2-フルオロエトキシ	2	S	SMe
-	H/Me	H	3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ	2	S	SMe
-	H/Me	H	3, 3-ジフルオロプロピル/フルオロ	2	S	SMe
75	H/Me	Me	4-プロピル	1	S	S- <i>i</i> Pr
76	H/Me	H	4-プロピル	2	S	S- <i>i</i> Pr
77	H/Me	Me	4-プロピル	1	S	S- <i>i</i> Bu
78	H/Me	H	4-プロピル	2	S	S- <i>i</i> Bu

【 0 1 3 5 】

表 I において、特に明記しない限り、R⁹置換基は 4 位で置換されている。

本発明の範囲に含まれる追加のリンコマイシン誘導体は、以下の表 II に示されるような式 II の化合物を含む。窒素含有環の位置番号は式 (I) と同様に付けてある。これらの誘導体は、広範囲の細菌を非常に良好に不活性化する。

【 0 1 3 6 】

【 表 2 】

表 II

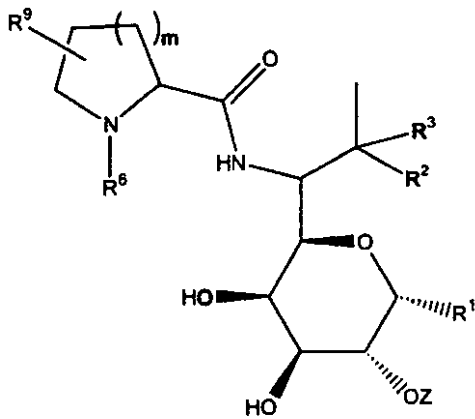
Ex. #	R^{20}/R^{21}	R^6	R^9	m	=	R^1
60	$R^{20}/R^{21} = \text{シクロプロピル}$	Me	4-プロピル	1	S	SMe
61	$R^{20}/R^{21} = \text{シクロプロピル}$	H	4-プロピル	2	S	SMe
62	$R^{20}/R^{21} = \text{シクロプロピル}$	H	5-プロピル	3	S	SMe
63	$R^{20}/R^{21} = \text{フェニル}$	H	4-プロピル	2	S	SMe
64	$R^{20}/R^{21} = \text{フェニル}$	Me	4-プロピル	1	S	SMe
65	$R^{20}/R^{21} = \text{シクロペンチル}$	H	4-プロピル	2	S	SMe
66	$R^{20}/R^{21} = \text{シクロペンチル}$	Me	4-プロピル	1	S	SMe
67	$R^{20}/R^{21} = \text{シクロペンチル}$	H	5-プロピル	3	S	SMe
70	H/エチル	H	5-プロピル	3	S	SMe
68	H/エテニル	Me	4-プロピル	1	S	SMe
69	H/エテニル	H	4-プロピル	2	S	SMe
71	H/エチル	H	4-プロピル	2	S	SMe
73	$R^{20}/R^{21} = 4\text{-クロロフェニル}$	Me	4-プロピル	1	S	SMe
74	$R^{20}/R^{21} = 4\text{-クロロフェニル}$	H	4-プロピル	2	S	SMe
72	H/エチル	Me	4-プロピル	1	S	SMe
113	$R^{20}/R^{21} = 4\text{-クロロフェニル}$	H	5-プロピル	3	S	SMe

【 0 1 3 7 】

本発明の範囲に含まれる追加のリンコマイシン誘導体は、以下の表IIIに示されるような式IIIの化合物を含む。

【 0 1 3 8 】

【 化 3 3 】



(III)

【 0 1 3 9 】

窒素含有環の位置番号は式 (I) と同様に付けてある。

【 0 1 4 0 】

【表 3】

表 III

Ex No.	R ¹	Z	R ² /R ³	R ⁶	R ⁹	m
117	プロピル	-P(=O)(OH) ₂	H/Me	H	4-ペンチル	1
118	プロピル	-C(O)(CH ₂) ₁₄ -CH ₃	H/Me	H	4-ペンチル	1
119	プロピル	-P(=O)(OH) ₂	H/Me	H	4-プロピル	1
120	プロピル	-C(O)(CH ₂) ₁₄ -CH ₃	H/Me	H	4-プロピル	1
128	SMe	-P(=O)(OH) ₂	H/Cl	H	5-プロピル	3
129	SMe	-C(O)(CH ₂) ₁₄ -CH ₃	H/Cl	H	5-プロピル	3
130	SMe	-P(=O)(OH) ₂	H/Cl	H	5-プロピル/5-フルオロ	3
131	SMe	-C(O)(CH ₂) ₁₄ -CH ₃	H/Cl	H	5-プロピル/5-フルオロ	3
136	SMe	-C(O)(CH ₂) ₁₄ -CH ₃	H/Cl	H	5-(シクロプロピル)メチル	3
137	SMe	-P(=O)(OH) ₂	H/Cl	H	5-(シクロプロピル)メチル	3
138	SMe	-C(O)(CH ₂) ₁₄ -CH ₃	H/Cl	H	4-プロピル/4-フルオロ	2
139	SMe	-P(=O)(OH) ₂	H/Cl	H	4-プロピル/4-フルオロ	2

10

20

【0141】

上記表 I、II、及び III 中、以下の略号を使用した。

S = 単結合

D = 二重結合

D 4, 5 = 窒素含有環の 4 及び 5 位間の二重結合

Me = メチル

Pr = プロピル

Bu = ブチル

i = イソ -

t = tert - (ターシャリー)

30

以下で使用しているように、これらの化合物はアミン誘導体を基にして命名されているが、代わりにこれらの化合物は 1 - チオ - L - トレオ - D - ガラクト - オクトピラノシド誘導体を基にして命名することもできた。

【0142】

本発明の範囲に含まれる好適な化合物は下記化合物を含む。

4 - (3, 3 - ジフルオロ - アリル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド;

40

4 - (3 - ピリジン - 4 - イル - アリル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド;

4 - (3 - ピリジン - 4 - イル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド;

4 - ブチルスルファニル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - ヒドロキシ - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド;

50

4 - エチルスルファニル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - ヒドロキシ - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル)

4 - (3 - エチルスルファニル - プロパ - 1 - イル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸「

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

4 - プロピル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [2 - クロロ - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

1 - カルバモイルメチル - 4 - ペンチル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

1 - シアノメチル - 4 - ペンチル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

1 - (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - 4 - ペンチル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

1 - イミノメチル - 4 - ペンチル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

1 - メチル - 4 - プロピル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - イソプロピルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

4 - プロピル - ピペリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - イソプロピルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

1 - メチル - 4 - プロピル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [1 - (6 - t e r t - ブチルスルファニル - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピル] - アミド ;

4 - プロピル - ピペリジン - 2 - カルボン酸 [1 - (6 - t e r t - ブチルスルファニル - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピル] - アミド ;

1 - (5 - メチル - 2 - オキソ - [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルメチル) - 5 - プロピル - アゼパン - 2 - カルボン酸 [2 - クロロ - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

2 - [2 - クロロ - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピルカルバモイル] - 5 - プロピル - アゼパン - 1 - カルボン酸 5 - メチル - 2 - オキソ - [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルメチルエステル ;

5 - メチル - アゼパン - 2 - カルボン酸 [2 - クロロ - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

5 - エチル - アゼパン - 2 - カルボン酸 [2 - クロロ - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

5 - シクロプロピルメチル - アゼパン - 2 - カルボン酸 [2 - クロロ - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

5 - シクロプロピル - アゼパン - 2 - カルボン酸 [2 - クロロ - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

5 - エチル - 4 - メチル - アゼパン - 2 - カルボン酸 [2 - クロロ - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

4 - エチル - 5 - メチル - アゼパン - 2 - カルボン酸 [2 - クロロ - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

5 - エチル - 6 - メチル - アゼパン - 2 - カルボン酸 [2 - クロロ - 1 - (3 , 4 , 5

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

4 - シクロプロピルメチル - 4 - フルオロ - ピペリジン - 2 - カルボン酸 [2 - クロロ
- 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン
- 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

4 - プロピル - ピペリジン - 2 - カルボン酸 { 2 - メチル - 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチルスルファニル) - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル] - プロピル } - アミド ;

50

4 - ペンチル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [1 - (6 - エトキシエチル - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピル] - アミド ;

1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 4 - ペンチル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - プロピル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

4 - ペンチル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

4 - ペンチル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [1 - (6 - ブトキシ - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピル] - アミド ;

10

4 - ブチル - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - プロピル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

リン酸モノ - (4 , 5 - ジヒドロキシ - 6 - { 2 - メチル - 1 - [(4 - ペンチル - ピロリジン - 2 - カルボニル) - アミノ] - プロピル } 2 - プロピル - テトラヒドロ - ピラン - 3 - イル) エステル ;

ヘキサデカン酸 4 , 5 - ジヒドロキシ - 6 - { 2 - メチル - 1 - [(4 - ペンチル - ピロリジン - 2 - カルボニル) - アミノ] - プロピル } - 2 - プロピル - テトラヒドロ - ピラン - 3 - イル エステル ;

リン酸モノ - (4 , 5 - ジヒドロキシ - 6 - { 2 - メチル - 1 - [(4 - プロピル - ピロリジン - 2 - カルボニル) - アミノ] - プロピル } 2 - プロピル - テトラヒドロ - ピラン - 3 - イル) エステル ;

20

ヘキサデカン酸 4 , 5 - ジヒドロキシ - 6 - { 2 - メチル - 1 - [(4 - プロピル - ピロリジン - 2 - カルボニル) - アミノ] - プロピル } - 2 - プロピル - テトラヒドロ - ピラン - 3 - イル エステル ;

1 - (5 - メチル - 2 - オキソ - [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルメチル) - 4 - ペンチル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - プロピル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

2 - [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - プロピル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピルカルバモイル] - 4 - ペンチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 5 - メチル - 2 - オキソ - [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルメチル エステル ;

30

1 - (5 - メチル - 2 - オキソ - [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルメチル) - 4 - プロピル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - プロピル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

2 - [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - プロピル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピルカルバモイル] - 4 - プロピル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 5 - メチル - 2 - オキソ - [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルメチル エステル ;

4 - プロピル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 { 2 - メチル - 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル] - プロピル } - アミド ;

40

4 - プロピル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 { 2 - メチル - 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル] - プロピル } - アミド ;

4 - プロピル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

4 - プロピル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 { 2 - メチル - 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (2 - メチルスルファニル - エチル) - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル] - プロピル } - アミド ;

4 - プロピル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [1 - (6 - シクロプロピルメチル - 3 ,

50

4, 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピル] - アミド;

又はそれらのプロドラッグ及び / 又は製薬学的に許容しうる塩。

【0143】

本発明の範囲に含まれる追加の化合物は、

4 - (チオフェン - 2 - イルメチルスルファニル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - ヒドロキシ - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド;

4 - (4 - フルオロ - ベンジルスルファニル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - ヒドロキシ - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド;

10

4 - (4 - メチル - ベンジルスルファニル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - ヒドロキシ - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド;

4 - (ピリジン - 2 - イルメチルスルファニル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - ヒドロキシ - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド;

4 - (ピラジン - 2 - イルメチルスルファニル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - ヒドロキシ - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド;

20

4 - フルオロ - 4 - プロピル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - ヒドロキシ - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド;

4 - (2, 4 - ジクロロ - ベンジルスルファニル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド;

4 - ブチルスルファニル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド;

4 - (3, 3 - ジフルオロ - アリル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド;

30

1 - カルバモイルメチル - 4 - ペンチル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド;

1 - シアノメチル - 4 - ペンチル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド;

4 - (3 - ピリジン - 4 - イル - アリル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド;

40

4 - (3 - ピリジン - 4 - イル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド;

1 - (2 - メトキシ - エチル) - 4 - ペンチル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド;

1 - (1H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - 4 - ペンチル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド;

50

0

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

4 - (3 - エトキシイミノ - プロピル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル -
1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン -

2 - イル) - プロピル] - アミド ;

4 - ピロール - 1 - イルメチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

2 - [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピルカルバモイル] - 4 - プロピル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 9 H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル ;

2 - [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピルカルバモイル] - 4 - プロピル - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル ;

4 - (3 - シアノ - プロピル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

2 - [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピルカルバモイル] - 4 - プロピル - ピペリジン - 1 - カルボン酸フェニルエステル ;

2 - [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピルカルバモイル] - 4 - プロピル - ピペリジン - 1 - カルボン酸フェニルエステル ;

4 - (2 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル - エチル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

4 - プロピリデン - ピペリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

1 - (5 - メチル - 2 - オキソ - [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルメチル) - 4 - プロピル - ピペリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

4 - フルオロ - 4 - プロピル - ピペリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

4 - フルオロ - 4 - プロピル - ピペリジン - 2 - カルボン酸 [2 - クロロ - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

4 - フルオロ - 4 - プロピル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - クロロ - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

4 - フルオロ - 4 - プロピル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - クロロ - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

4 - フルオロ - 4 - プロピル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

4 - フルオロ - 4 - プロピル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

4 - (3 - ジフルオロメチルスルファニル - プロピル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 [2 - クロロ - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

4 - プロピル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチ

10

20

30

40

50

ル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

4 - プロピル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [2 - クロロ - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

4 - (3 - ジフルオロメチルスルファニル - プロピル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

4 - ペンチル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [1 - (6 - エトキシメチル - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピル] - アミド ;

10

又はそれらのプロドラッグ及び / 又は製薬学的に許容しうる塩などである。

【 0 1 4 4 】

本発明の追加の化合物は、

リン酸モノ - (6 - { 2 - クロロ - 1 - [(5 - プロピル - アゼパン - 2 - カルボニル) - アミノ] - プロピル } - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 3 - イル) エステル ;

リン酸モノ - (6 - { 2 - クロロ - 1 - [(5 - フルオロ - 5 - プロピル - アゼパン - 2 - カルボニル) - アミノ] - プロピル } - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 3 - イル) エステル ;

20

リン酸モノ - (6 - { 2 - クロロ - 1 - [(5 - シクロプロピルメチル - アゼパン - 2 - カルボニル) - アミノ] - プロピル } - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 3 - イル) エステル ;

リン酸モノ - (6 - { 2 - クロロ - 1 - [(4 - フルオロ - 4 - プロピル - ピペリジン - 2 - カルボニル) - アミノ] - プロピル } - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 3 - イル) エステル ;

ヘキサデカン酸 6 - { 2 - クロロ - 1 - [(5 - プロピル - アゼパン - 2 - カルボニル) - アミノ] - プロピル } - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 3 - イル エステル ;

ヘキサデカン酸 6 - { 2 - クロロ - 1 - [(5 - フルオロ - 5 - プロピル - アゼパン - 2 - カルボニル) - アミノ] - プロピル } - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 3 - イル エステル ;

30

ヘキサデカン酸 6 - { 2 - クロロ - 1 - [(5 - シクロプロピルメチル - アゼパン - 2 - カルボニル) - アミノ] - プロピル } - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 3 - イル エステル ; 及び

ヘキサデカン酸 6 - { 2 - クロロ - 1 - [(4 - フルオロ - 4 - プロピル - ピペリジン - 2 - カルボニル) - アミノ] - プロピル } - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 3 - イル エステル などである。

【 0 1 4 5 】

本発明の追加の化合物は、

2 - [2 - クロロ - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピルカルバモイル] - 5 - プロピル - アゼパン - 1 - カルボン酸 5 - メチル - 2 - オキソ - [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルメチル エステル ;

2 - [2 - クロロ - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピルカルバモイル] - 5 - フルオロ - 5 - プロピル - アゼパン - 1 - カルボン酸 5 - メチル - 2 - オキソ - [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルメチル エステル ;

5 - フルオロ - 1 - (5 - メチル - 2 - オキソ - [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルメチル) - 5 - プロピル - アゼパン - 2 - カルボン酸 [2 - クロロ - 1 - (3 , 4 , 5 - ト

40

50

リヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド;

5 - シクロプロピルメチル - 1 - (5 - メチル - 2 - オキソ - [1, 3] ジオキソール - 4 - イルメチル) - アゼパン - 2 - カルボン酸 [2 - クロロ - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド;

2 - [2 - クロロ - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピルカルバモイル] - 5 - シクロプロピルメチル - アゼパン - 1 - カルボン酸 5 - メチル - 2 - オキソ - [1, 3] ジオキソール - 4 - イルメチルエステル;

2 - [2 - クロロ - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピルカルバモイル] - 4 - フルオロ - 4 - プロピル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 5 - メチル - 2 - オキソ - [1, 3] ジオキソール - 4 - イルメチルエステル; 及び

4 - フルオロ - 1 - (5 - メチル - 2 - オキソ - [1, 3] ジオキソール - 4 - イルメチル) - 4 - プロピル - ピペリジン - 2 - カルボン酸 [2 - クロロ - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミドなどである。

【0146】

本明細書中で定義された化合物、そのプロドラッグ及び製薬学的に許容しうる塩は、細菌、原虫、真菌、及び/又は寄生虫に対して活性を有しうる。

別の側面において、本発明は、製薬学的に許容しうる担体及び治療上有効量の本明細書中に定義の化合物を含む医薬組成物を提供する。本発明の医薬組成物は、一つ以上の追加の抗菌薬をさらに含んでもよい。一態様において、一つ以上の追加の抗菌薬はグラム陰性菌に対して活性であり得る。一態様において、一つ以上の追加の抗菌薬はグラム陽性菌に対して活性であり得る。別の態様において、抗菌薬の少なくとも一つはグラム陰性及びグラム陽性菌の両方に対して活性であり得る。

【0147】

その一つの方法的側面において、本発明は、哺乳動物における微生物感染の治療法に向けられる。該方法は、哺乳動物に治療上有効量の本発明の化合物を投与することを含む。本発明の化合物は、医薬組成物として哺乳動物に経口、非経口、経皮、局所、直腸、又は鼻腔内投与されうる。

【0148】

その別の方法的側面において、本発明は、治療上有効量の本発明の化合物を含む医薬組成物を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物における微生物感染の治療法に向けられる。本発明の医薬組成物は、一つ以上の追加の抗菌薬をさらに含んでもよい。一態様において、一つ以上の追加の抗菌薬はグラム陰性菌に対して活性であり得る。一態様において、一つ以上の追加の抗菌薬はグラム陽性菌に対して活性であり得る。該医薬組成物は哺乳動物に経口、非経口、経皮、局所、直腸、又は鼻腔内投与することができる。

【0149】

好適な態様において、治療される微生物感染はグラム陽性菌感染である。別の態様において、感染はグラム陰性菌感染であってもよい。更なる態様において、感染は、マイコバクテリア感染、マイコプラズマ感染、又はクラミジア感染であってもよい。

【0150】

さらに別の側面において、本発明は、本明細書中に記載の化合物を製造するための新規中間体及び方法を提供する。一態様において、上記式(ⅠC)の化合物の合成法を提供する。一態様において、アルキル置換又は置換アルキル置換アゼパン - 2 - カルボン酸リンコサミド誘導体、すなわち R⁹ がアルキル又は置換アルキルである式(ⅠC)の化合物を合成するための方法を提供する。一態様において、合成法は、i) 適切なルテニウム又はモリブデン触媒を使用して行われる閉環メタセシスによって N - 保護 N - アルケニル 2 -

10

20

30

40

50

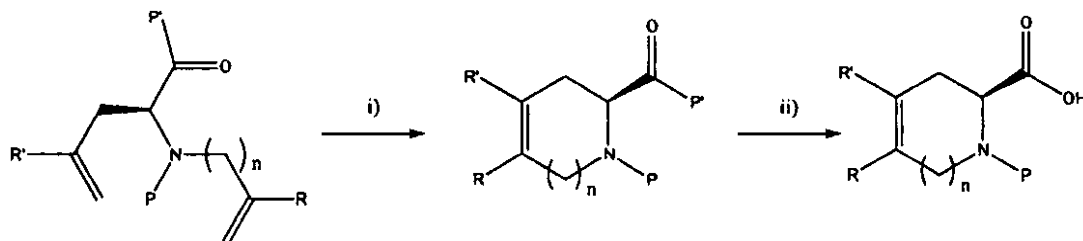
アリルグリシン誘導体を変換し、アルキル又は置換アルキル置換 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピン - 2 - カルボン酸誘導体を提供するステップと、ii) 該カルボン酸誘導体を脱保護してカルボン酸を提供するステップを含む。得られた N - 保護アルキル又は置換アルキル置換 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピン - 2 - カルボン酸は次にリンコサミド化合物の製造に使用できる。これには、追加のステップ、すなわち iii) N - 保護アルキル又は置換アルキル置換 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピン - 2 - カルボン酸誘導体をリンコサミンとカップリングするステップも必要である。これをさらに、iv) アルキル又は置換アルキル置換 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピン - 2 - カルボン酸リンコサミドを接触還元によって還元することによって反応させ、アルキル又は置換アルキル置換アゼパン - 2 - カルボン酸リンコサミドにする。N - アルケニルが N - 3 - 置換ブタ - 3 - エンの場合、式 (I C) の 7 員環 (アゼパン) 化合物が形成される。適切な N - アルケニル 2 - アリルグリシン誘導体を使用すれば他の環サイズが提供できる。例えば N - 2 - 置換プロパ - 2 - エニルを用いれば 6 員環 (ピペリジン) が形成され、又は N - 4 - 置換ペンタ - 4 - エニルを用いれば 8 員環 (アゾカン) 化合物が形成される。N - アルケニル 2 - アリルグリシン化合物は、当業者であれば本明細書中に例示された方法に従って合成できる。閉環メタセシスを伴う合成法は、一般的に以下のスキームによって説明される。下記スキーム中、P 及び P' は適切な保護基であり、R はアルキル又は置換アルキルであり、R' は水素、アルキル又は置換アルキルであり、n は 2 である。この反応は、n が 1 又は 3 である化合物を形成するのにも使用できる。

10

20

【0151】

【化34】



【0152】

閉環メタセシスのステップ i) に使用されうる触媒は、例えば、Dietersら、Chem. Rev., 2004, 104: 2199-2238に記載のものなどである。好適な触媒は、例えば、ベンジリデン [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 - (トリシクロヘキシルホスフィン) ルテニウム又は (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 (O - イソプロポキシフェニルメチレン) ルテニウムなどである。脱保護ステップ ii) は当該技術分野で周知の方法を用いて実施できる。例えば、アルカリ水溶液及び混和性共溶媒を接触させることによる。この方法によって製造できる化合物の例は、5 - エチル - アゼパン - 2 - カルボン酸 [2 - クロロ - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド; 5 - プロピル - アゼパン - 2 - カルボン酸 [2 - クロロ - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド; 5 - ブチル - アゼパン - 2 - カルボン酸 [2 - クロロ - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド; 5 - ペンチル - アゼパン - 2 - カルボン酸 [2 - クロロ - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド; 及び 5 - シクロプロピルメチル - アゼパン - 2 - カルボン酸 [2 - クロロ - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミドなどであるが、これらに限定されない。

30

40

【0153】

別の態様において、本発明は上記式 (II) の化合物の合成法に向けられる。一態様にお

50

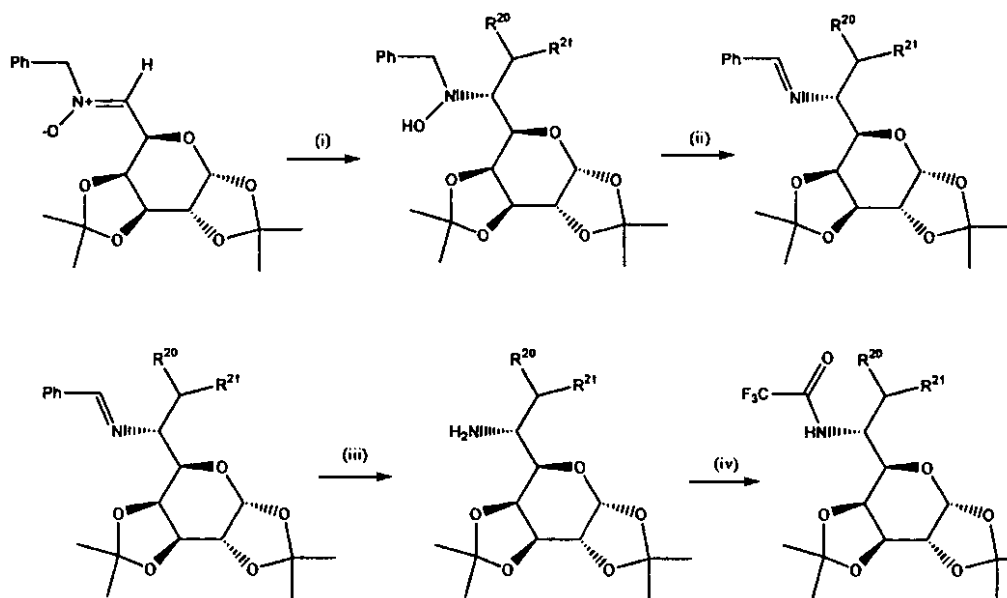
いて、本発明は新規リンコサミド化合物の合成法に向けられ、該方法は、7-デス-ヒドロキシメチルチオリンコサミン誘導体の合成を含む。反応の最初のステップ(i)は、適当に保護された3,4,5,6-テトラヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-カルバルデヒドニトロソ誘導体を適切な炭素求核試薬と反応させて立体特異性N-ヒドロキシアミノ誘導体を含む。適切な炭素求核試薬は、例えば、アルキル又はアリールグリニャール試薬又は有機リチウム又はその他の有機金属試薬などである。得られたN-ヒドロキシアミノ化合物を適切な塩基の存在下で脱水剤と反応させる(ステップ(ii))。適切な脱水剤は例えばアルキルスルホニルクロリドなどである。適切な塩基は、例えば、トリエチルアミンのような有機塩基又は炭酸カリウムのような無機塩基などである。この反応は、ジクロロメタンのような適切な不活性溶媒中で実施される。得られたイミンをジラル試薬Tのような適切なヒドラジドによるアミノ基転移によって反応させ、遊離アミンを得る(ステップ(iii))。得られたアミンを、該アミンを例えばトリフルオロアシル化することによって反応させ、完全保護されたアミノガラクトース誘導体を得る(ステップ(iv))。得られたN-ヒドロキシアミン中間体は、さらに反応させて適切なリンコサミン誘導体に行うことができる。これを適当なアミノ酸とカップリングさせると式(II)の化合物が得られる。下記スキームに、保護された立体特異性アミノガラクトース中間体の一般的合成法を示す。R²⁰及びR²¹は式(II)の化合物で記載の通りである。

10

【0154】

【化35】

20



30

【0155】

そのような方法によって製造できる化合物は、1-メチル-4-プロピル-ピロリジン-2-カルボン酸[シクロプロピル-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-メチル]-アミド; 4-プロピル-ピペリジン-2-カルボン酸[シクロプロピル-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-メチル]-アミド; 5-プロピル-アゼパン-2-カルボン酸[シクロプロピル-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-メチル]-アミド; 及び1-メチル-4-プロピル-ピロリジン-2-カルボン酸[(4-クロロ-フェニル)-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-メチル]-アミドなどであるが、これらに限定されない。

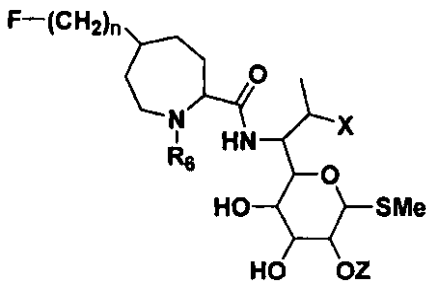
40

【0156】

本発明の別の態様において、本発明は下記式:

【0157】

【化 3 6】



【 0 1 5 8 】

10

[式中、Z は、H、CO(CH₂)₁₋₄CH₃、又は PO(OH)₂ であってよく；X は CH₃ 又は Cl であり；R₆ は、H、5 - メチル - [1, 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニル、又は 5 - メチル - [1, 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルであってよく；n は 3 又は 4 である] の化合物を含む。関連化合物として下記化合物も含むが、これらに限定されない。

- ・ Z が H であり、X が Cl であり、R₆ が H であり、n が 4 である化合物；
- ・ Z が H であり、X が Cl であり、R₆ が H であり、n が 3 である化合物；
- ・ Z が H であり、X が CH₃ であり、R₆ が H であり、n が 4 である化合物；
- ・ Z が H であり、X が CH₃ であり、R₆ が H であり、n が 3 である化合物；
- ・ Z が PO(OH)₂ であり、X が Cl であり、R₆ が H であり、n が 3 である化合物；
- ・ Z が CO(CH₂)₁₋₄CH₃ であり、X が Cl であり、R₆ が H であり、n が 3 である化合物；
- ・ Z が H であり、X が Cl であり、R₆ が 5 - メチル - [1, 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルであり、n が 3 である化合物；
- ・ Z が H であり、X が Cl であり、R₆ が 5 - メチル - [1, 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルであり、n が 3 である化合物；
- ・ Z が CO(CH₂)₁₋₄CH₃ であり、R₆ が H である化合物；
- ・ Z が PO(OH)₂ であり、R₆ が H である化合物；
- ・ R₆ が 5 - メチル - [1, 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルであり、Z が H である化合物；及び
- ・ R₆ が 5 - メチル - [1, 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルであり、Z が H である化合物。

20

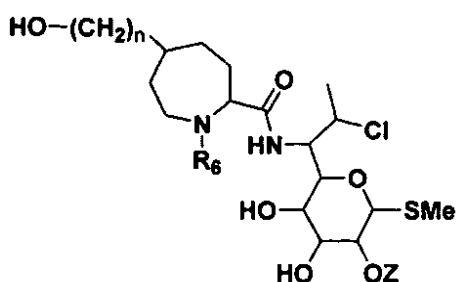
30

【 0 1 5 9 】

本発明の別の態様において、本発明は下記式：

【 0 1 6 0 】

【化 3 7】



40

【 0 1 6 1 】

[式中、Z は、H、CO(CH₂)₁₋₄CH₃、又は PO(OH)₂ であってよく；R₆ は、H、5 - メチル - [1, 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニル、又は 5 - メチル - [1, 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルであってよく；n は 3 又は 4 である] の化合物を含む。関連化合物として下記化合物も含むが、これらに限定されない。

50

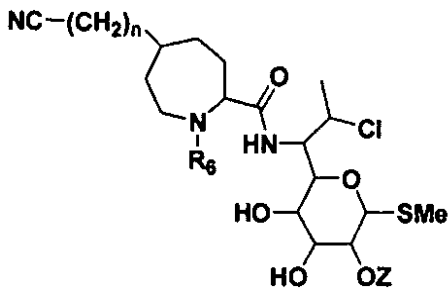
- ・ Z が H であり、 R_6 が H であり、 n が 4 である化合物；
- ・ Z が H であり、 R_6 が H であり、 n が 3 である化合物；
- ・ Z が $\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}_3$ であり、 R_6 が H である化合物；
- ・ Z が $\text{PO}(\text{OH})_2$ であり、 R_6 が H である化合物；
- ・ R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルであり、Z が H である化合物；及び
- ・ R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルであり、Z が H である化合物。

【 0 1 6 2 】

本発明の別の態様において、本発明は下記式：

【 0 1 6 3 】

【 化 3 8 】



【 0 1 6 4 】

[式中、Z は、H、 $\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}_3$ 、又は $\text{PO}(\text{OH})_2$ であってよく； R_6 は、H、5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニル、又は 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルであってよく； n は 3 又は 4 である] の化合物を含む。関連化合物として下記化合物も含むが、これらに限定されない。

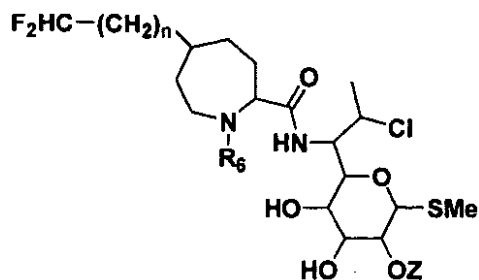
- ・ Z が H であり、 R_6 が H であり、 n が 3 である化合物；
- ・ Z が H であり、 R_6 が H であり、 n が 4 である化合物；
- ・ Z が $\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}_3$ であり、 R_6 が H であり、 n が 3 である化合物；
- ・ Z が $\text{PO}(\text{OH})_2$ であり、 R_6 が H であり、 n が 3 である化合物；
- ・ Z が H であり、 R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルであり、 n が 3 である化合物；
- ・ Z が H であり、 R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルであり、 n が 3 である化合物；
- ・ Z が $\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}_3$ であり、 R_6 が H である化合物；
- ・ Z が $\text{PO}(\text{OH})_2$ であり、 R_6 が H である化合物；
- ・ R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルであり、Z が H である化合物；及び
- ・ R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルであり、Z が H である化合物。

【 0 1 6 5 】

本発明の別の態様において、本発明は下記式：

【 0 1 6 6 】

【化 3 9】



【 0 1 6 7】

10

[式中、Z は、H、 $CO(CH_2)_{1-4}CH_3$ 、又は $PO(OH)_2$ であってよく； R_6 は、H、5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニル、又は 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルであってよく；n は 2 又は 3 である] の化合物を含む。関連化合物として下記化合物も含むが、これらに限定されない。

- ・ Z が H であり、 R_6 が H であり、n が 2 である化合物；
- ・ Z が H であり、 R_6 が H であり、n が 3 である化合物；
- ・ Z が $CO(CH_2)_{1-4}CH_3$ であり、 R_6 が H である化合物；
- ・ Z が $PO(OH)_2$ であり、 R_6 が H である化合物；
- ・ R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルであり、Z が H である化合物；及び
- ・ R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルであり、Z が H である化合物。

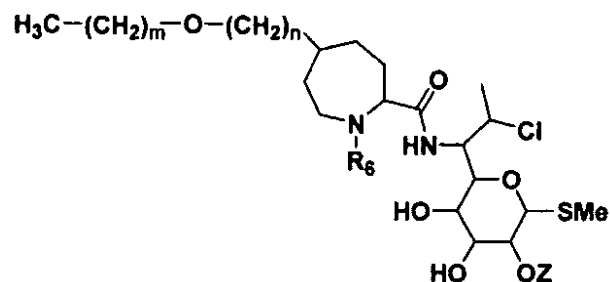
20

【 0 1 6 8】

本発明の別の態様において、本発明は下記式：

【 0 1 6 9】

【化 4 0】



30

【 0 1 7 0】

[式中、Z は、H、 $CO(CH_2)_{1-4}CH_3$ 、又は $PO(OH)_2$ であってよく； R_6 は、H、5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニル、又は 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルであってよく；n は 3 又は 4 であり、m は 0 又は 1 である] の化合物を含む。関連化合物として下記化合物も含むが、これらに限定されない。

40

- ・ Z が H であり、 R_6 が H であり、n が 4 であり、m が 0 である化合物；
- ・ Z が H であり、 R_6 が H であり、n が 3 であり、m が 0 である化合物；
- ・ Z が H であり、 R_6 が H であり、n が 3 であり、m が 1 である化合物；
- ・ Z が $CO(CH_2)_{1-4}CH_3$ であり、 R_6 が H であり、n が 3 であり、m が 0 である化合物；
- ・ Z が $PO(OH)_2$ であり、 R_6 が H であり、n が 3 であり、m が 0 である化合物；
- ・ Z が H であり、 R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルであり、n が 3 であり、m が 0 である化合物。
- ・ Z が H であり、 R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メ

50

チルであり、 n が 3 であり、 m が 0 である化合物；

・ Z が $\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}_3$ であり、 R_6 が H である化合物；

・ Z が $\text{PO}(\text{OH})_2$ であり、 R_6 が H である化合物；

・ R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルであり、 Z が H である化合物；及び

・ R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルであり、 Z が H である化合物。

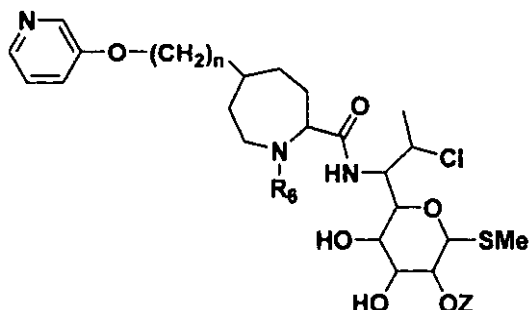
【 0 1 7 1 】

本発明の別の態様において、本発明は下記式：

【 0 1 7 2 】

10

【 化 4 1 】



20

【 0 1 7 3 】

[式中、 Z は、 H 、 $\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}_3$ 、又は $\text{PO}(\text{OH})_2$ であってよく； R_6 は、 H 、5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニル、又は 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルであってよく； n は 3 又は 4 である] の化合物を含む。関連化合物として下記化合物も含むが、これらに限定されない。

・ Z が H であり、 R_6 が H であり、 n が 4 である化合物；

・ Z が H であり、 R_6 が H であり、 n が 3 である化合物；

・ Z が $\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}_3$ であり、 R_6 が H である化合物；

・ Z が $\text{PO}(\text{OH})_2$ であり、 R_6 が H である化合物；

30

・ R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルであり、 Z が H である化合物；及び

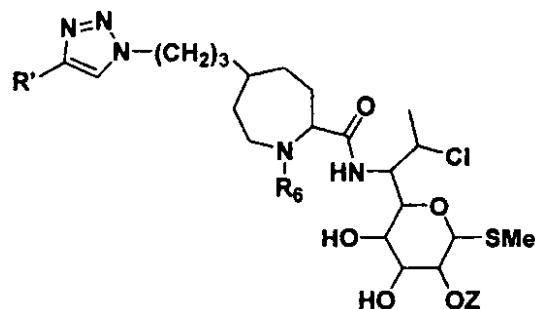
・ R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルであり、 Z が H である化合物。

【 0 1 7 4 】

本発明の別の態様において、本発明は下記式：

【 0 1 7 5 】

【 化 4 2 】



40

【 0 1 7 6 】

[式中、 Z は、 H 、 $\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}_3$ 、又は $\text{PO}(\text{OH})_2$ であってよく； R_6 は、 H 、5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニル、又は 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルであって

50

よく； R' は、 H 、 CH_2OCH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、又は $(CH_2)_2CH_3$ であってよい]の化合物を含む。関連化合物として下記化合物も含むが、これらに限定されない。

- ・ Z が H であり、 R_6 が H であり、 R' が H である化合物；
- ・ Z が H であり、 R_6 が H であり、 R' が CH_2OCH_3 である化合物；
- ・ Z が H であり、 R_6 が H であり、 R' が $CH(CH_3)_2$ である化合物；
- ・ Z が H であり、 R_6 が H であり、 R' が $(CH_2)_2CH_3$ である化合物；
- ・ Z が $CO(CH_2)_{1-4}CH_3$ であり、 R_6 が H である化合物；
- ・ Z が $PO(OH)_2$ であり、 R_6 が H である化合物；
- ・ R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルであり、 Z が H である化合物；及び
- ・ R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルであり、 Z が H である化合物。

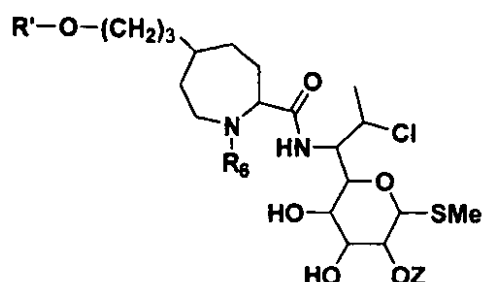
10

【 0 1 7 7 】

本発明の別の態様において、本発明は下記式：

【 0 1 7 8 】

【 化 4 3 】



20

【 0 1 7 9 】

[式中、 Z は、 H 、 $CO(CH_2)_{1-4}CH_3$ 、又は $PO(OH)_2$ であってよく； R_6 は、 H 、5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニル、又は5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルであってよく； R' は、 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $(CH_2)_2F$ 、又はピリジン - 3 - イルであってよい]の化合物を含む。関連化合物として下記化合物も含むが、これらに限定されない。

30

- ・ Z が H であり、 R_6 が H であり、 R' が CH_2CH_3 である化合物；
- ・ Z が H であり、 R_6 が H であり、 R' が $(CH_2)_2F$ である化合物；
- ・ Z が H であり、 R_6 が H であり、 R' が H である化合物；
- ・ Z が H であり、 R_6 が H であり、 R' が CH_3 である化合物；
- ・ Z が H であり、 R_6 が H であり、 R' が ピリジン - 3 - イルである化合物；
- ・ Z が $CO(CH_2)_{1-4}CH_3$ であり、 R_6 が H である化合物；
- ・ Z が $PO(OH)_2$ であり、 R_6 が H である化合物；
- ・ R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メチルであり、 Z が H である化合物；及び
- ・ R_6 が 5 - メチル - [1 , 3] ジオキソール - 2 - オン - 4 - イル - メトキシ - カルボニルであり、 Z が H である化合物。

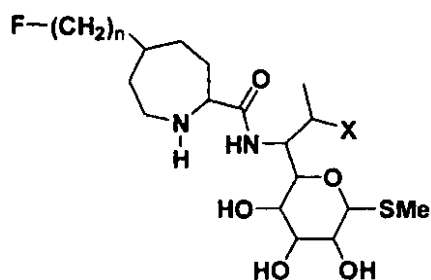
40

【 0 1 8 0 】

本発明の別の態様において、本発明は下記式：

【 0 1 8 1 】

【化 4 4】



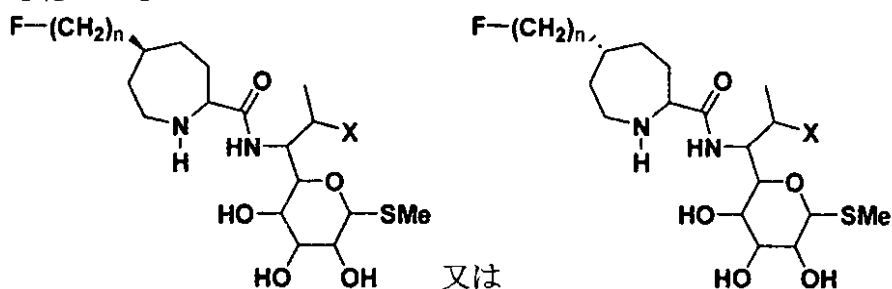
【 0 1 8 2】

10

[式中、XはCH₃又はClであり；nは2、3、4、又は5である] の化合物；及びその製薬学的に許容しうる塩又はプロドラッグを含む。環の5'位における立体化学は、下記構造に示されるように、R配置でもS配置でもよい。

【 0 1 8 3】

【化 4 5】



20

【 0 1 8 4】

関連化合物として下記化合物も含むが、これらに限定されない。

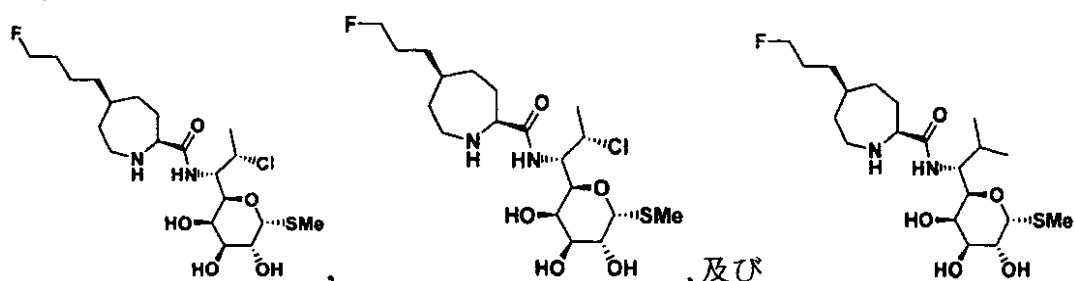
- ・ XがClであり、nが4である化合物；
- ・ XがClであり、nが3である化合物；
- ・ XがCH₃であり、nが4である化合物；及び
- ・ XがCH₃であり、nが3である化合物。

関連化合物として下記構造を有する化合物も含むが、これらに限定されない。

30

【 0 1 8 5】

【化 4 6】



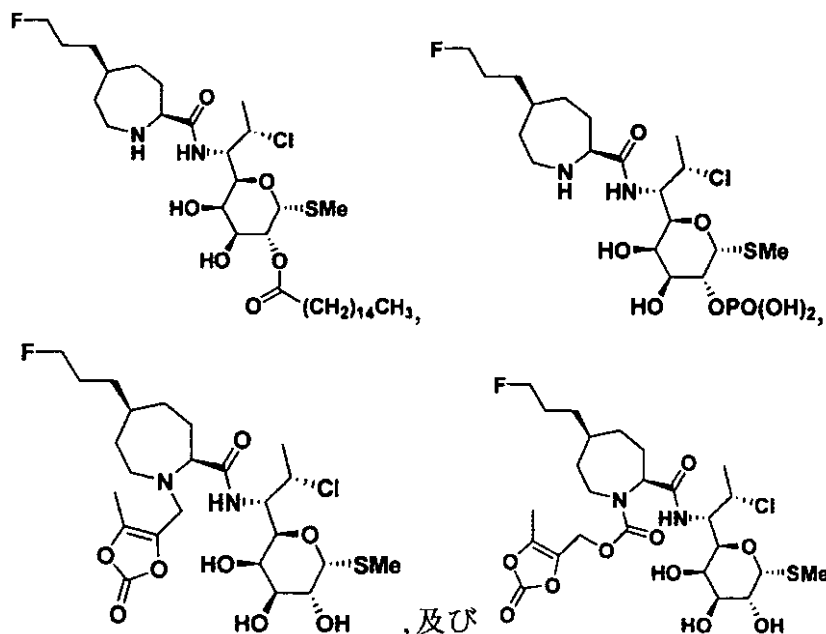
40

【 0 1 8 6】

関連プロドラッグとして下記構造を有する化合物も含むが、これらに限定されない。

【 0 1 8 7】

【化 4 7】



10

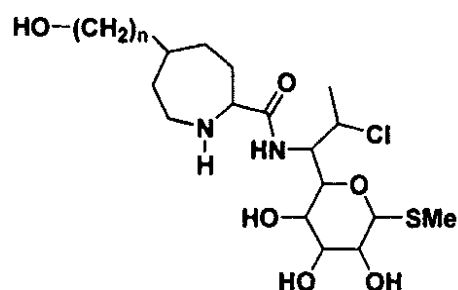
【 0 1 8 8】

本発明の別の態様において、本発明は下記式：

20

【 0 1 8 9】

【化 4 8】



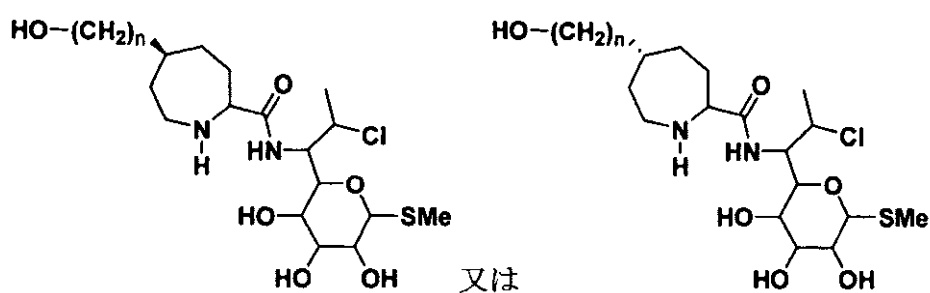
30

【 0 1 9 0】

[式中、 n は 2、3、4、又は 5 である] の化合物；及びその製薬学的に許容しうる塩又はプロドラッグを含む。環の 5' 位における立体化学は、下記構造に示されるように、 R 配置でも S 配置でもよい。

【 0 1 9 1】

【化 4 9】



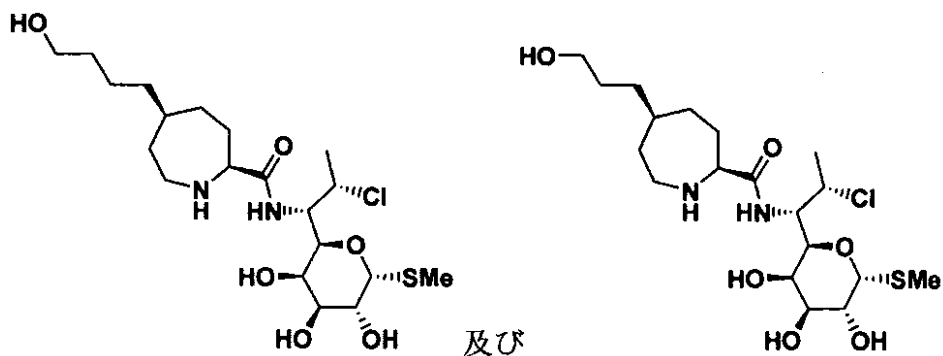
40

【 0 1 9 2】

関連化合物として下記構造を有する化合物も含むが、これらに限定されない。

【 0 1 9 3】

【化 5 0】



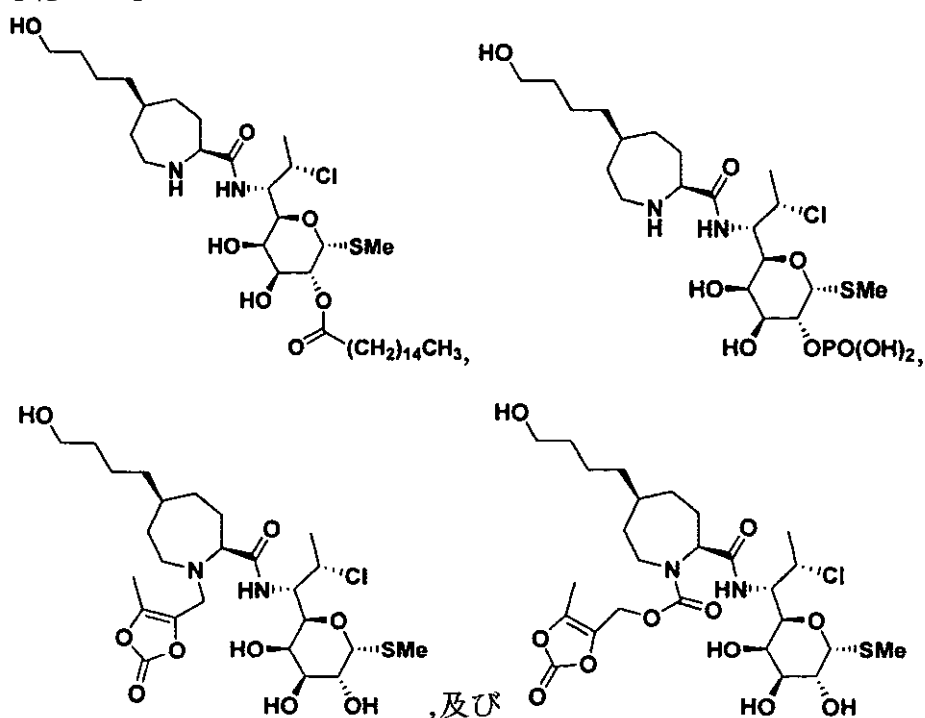
10

【 0 1 9 4】

関連プロドラッグとして下記構造を有する化合物も含むが、これらに限定されない。

【 0 1 9 5】

【化 5 1】



20

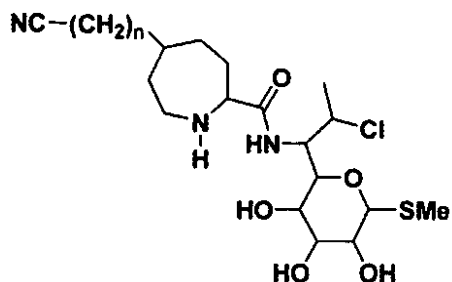
30

【 0 1 9 6】

本発明の別の態様において、本発明は下記式：

【 0 1 9 7】

【化 5 2】



40

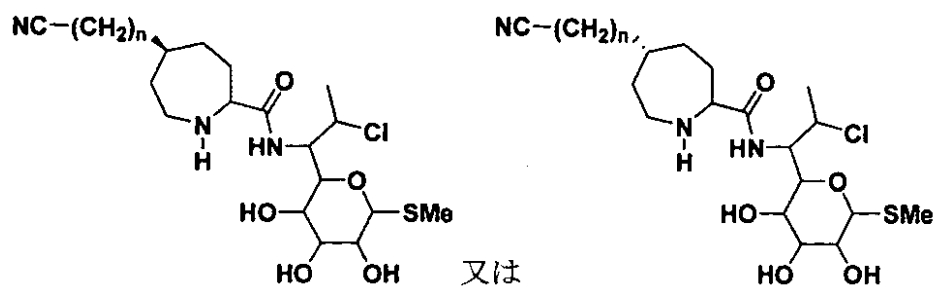
【 0 1 9 8】

[式中、n は 2、3、4、又は 5 である] の化合物；及びその製薬学的に許容しうる塩又はプロドラッグを含む。環の 5' 位における立体化学は、下記構造に示されるように、R 配置でも S 配置でもよい。

50

【 0 1 9 9 】

【 化 5 3 】



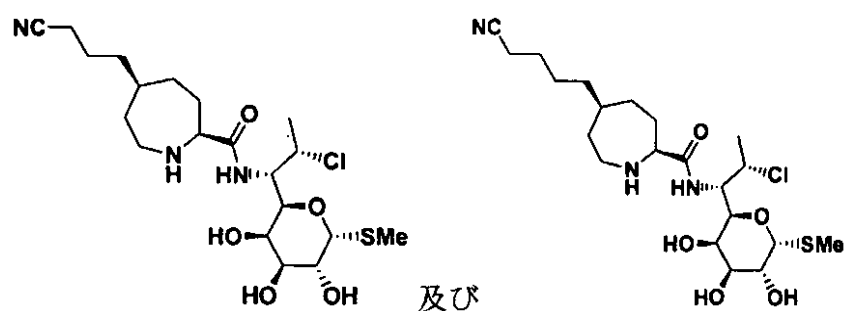
10

【 0 2 0 0 】

関連化合物として下記構造を有する化合物も含むが、これらに限定されない。

【 0 2 0 1 】

【 化 5 4 】



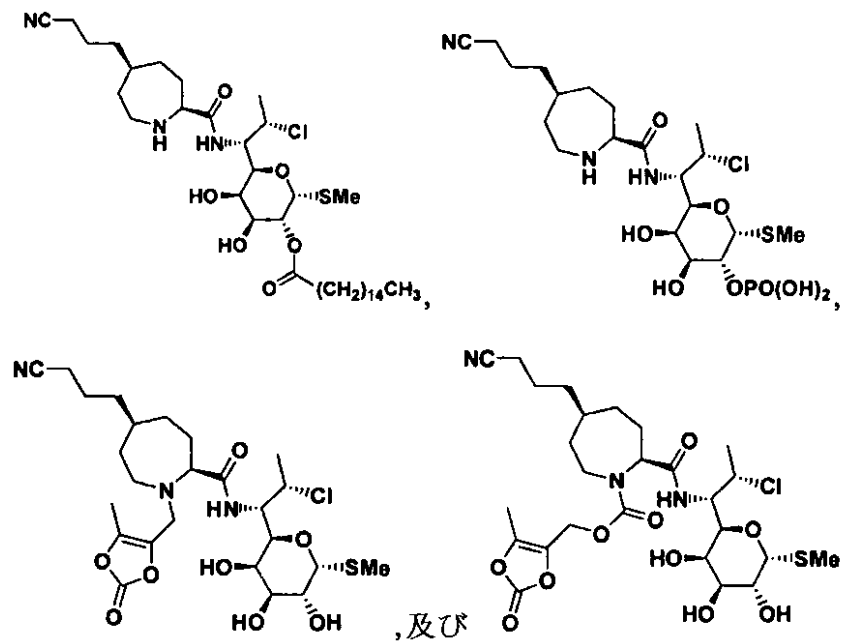
20

【 0 2 0 2 】

関連プロドラッグとして下記構造を有する化合物も含むが、これらに限定されない。

【 0 2 0 3 】

【 化 5 5 】



30

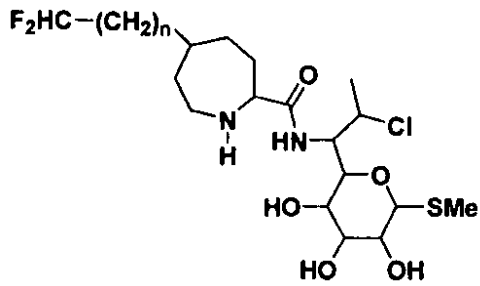
40

【 0 2 0 4 】

本発明の別の態様において、本発明は下記式：

【 0 2 0 5 】

【化 5 6】



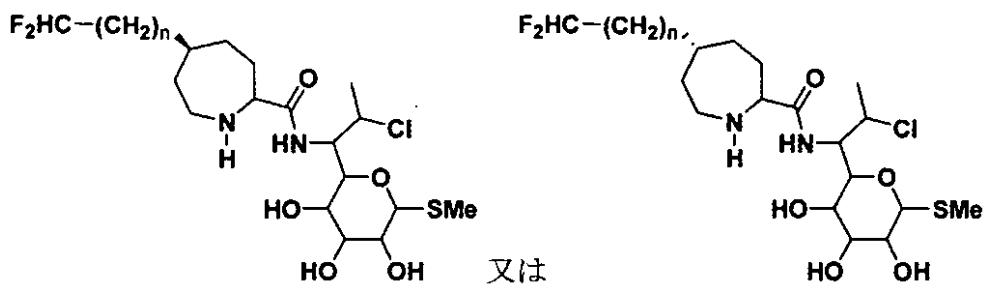
【 0 2 0 6】

10

[式中、 n は 2、3、4、又は 5 である] の化合物；及びその製薬学的に許容しうる塩又はプロドラッグを含む。環の 5' 位における立体化学は、下記構造に示されるように、R 配置でも S 配置でもよい。

【 0 2 0 7】

【化 5 7】



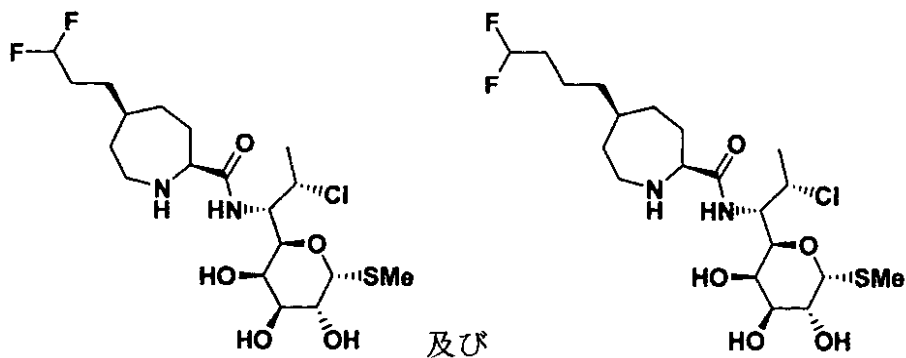
20

【 0 2 0 8】

関連化合物として下記構造を有する化合物も含むが、これらに限定されない。

【 0 2 0 9】

【化 5 8】



30

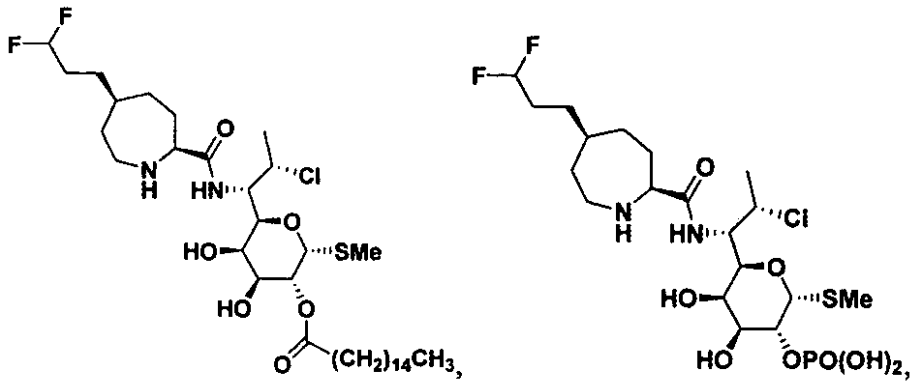
【 0 2 1 0】

関連プロドラッグとして下記構造を有する化合物も含むが、これらに限定されない。

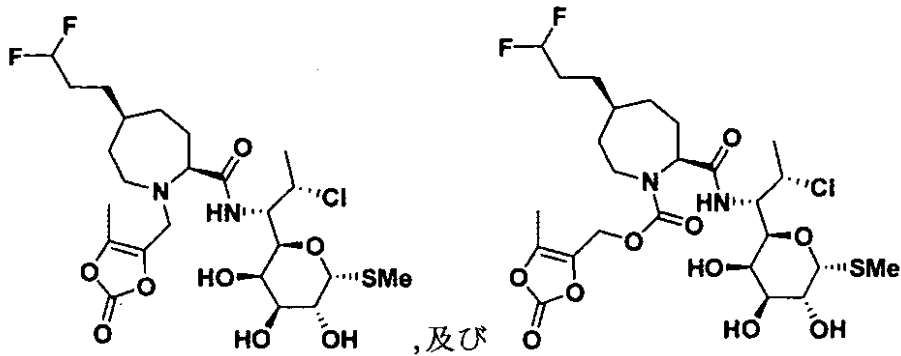
【 0 2 1 1】

40

【化 5 9】



10



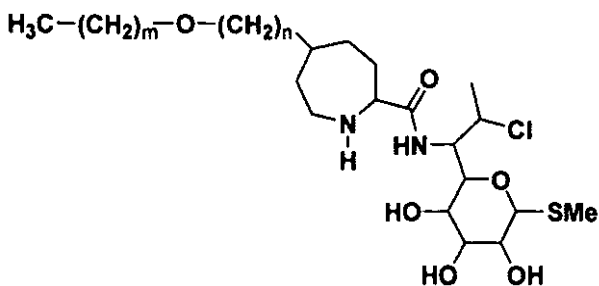
20

【 0 2 1 2 】

本発明の別の態様において、本発明は下記式：

【 0 2 1 3 】

【化 6 0】



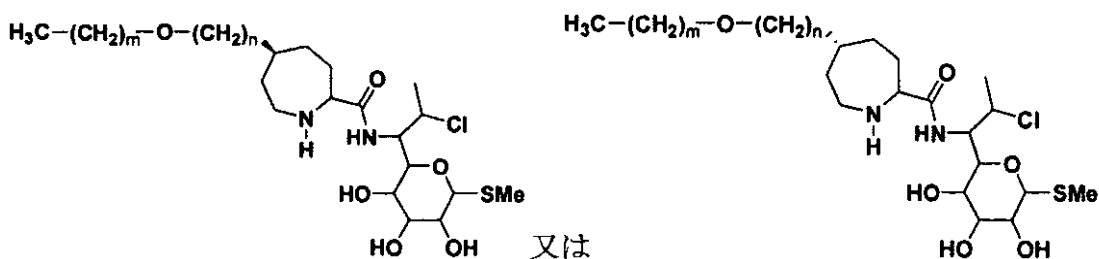
30

【 0 2 1 4 】

[式中、n は 2、3、4、又は 5 であり；m は 0 又は 1 である] の化合物；及びその製薬学的に許容しうる塩又はプロドラッグを含む。環の 5' 位における立体化学は、下記構造に示されるように、R 配置でも S 配置でもよい。

【 0 2 1 5 】

【化 6 1】



40

【 0 2 1 6 】

関連化合物として下記化合物も含むが、これらに限定されない。

- ・ n が 4 であり、m が 0 である化合物；
- ・ n が 3 であり、m が 0 である化合物；

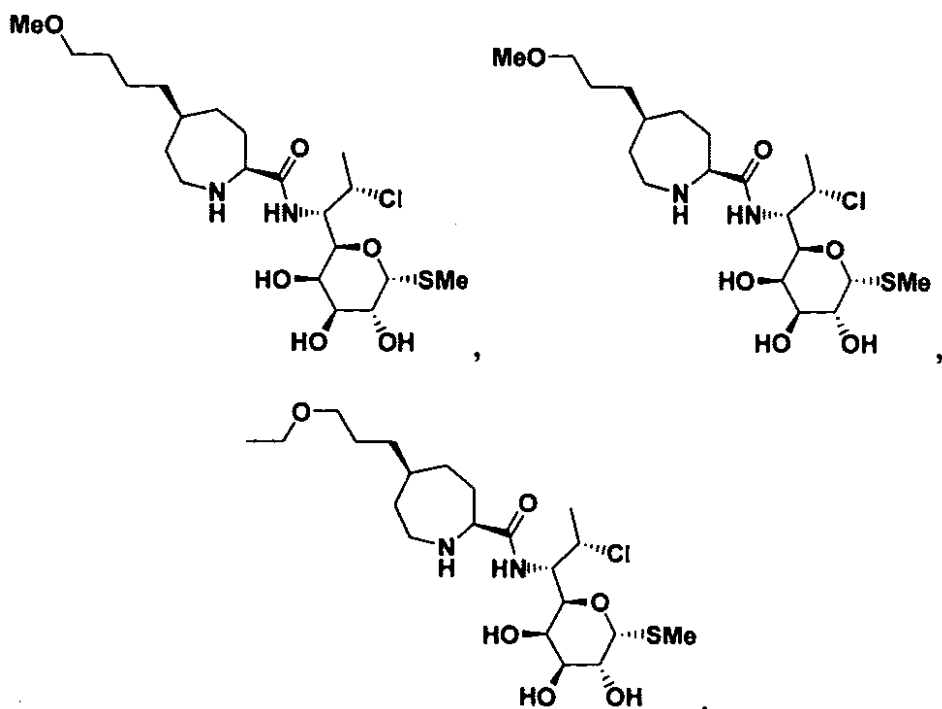
50

・ n が 3 であり、m が 1 である化合物；

関連化合物として下記構造を有する化合物も含むが、これらに限定されない。

【 0 2 1 7 】

【 化 6 2 】



10

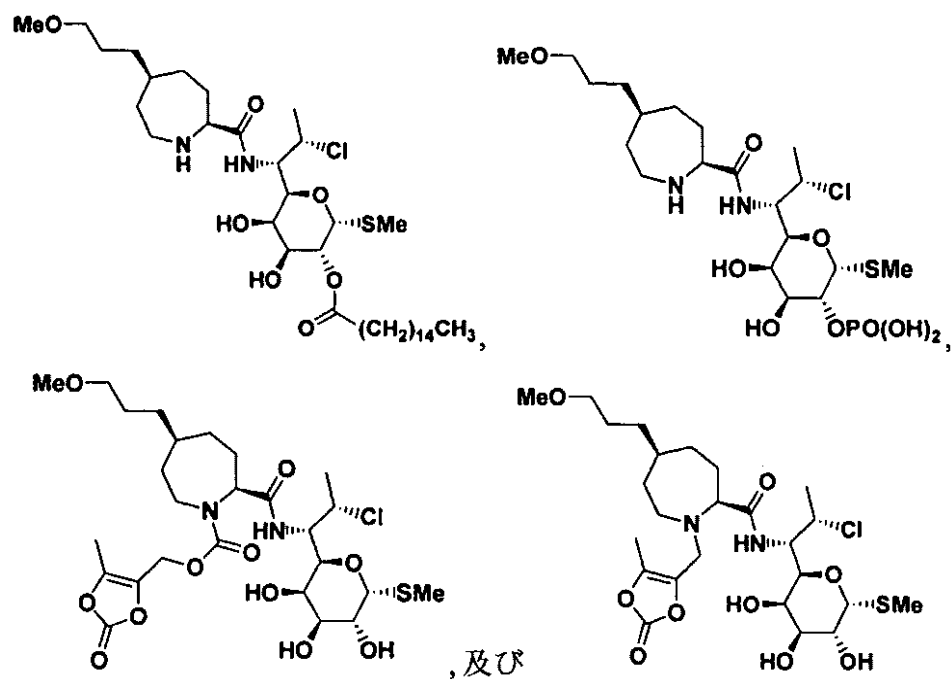
20

【 0 2 1 8 】

関連プロドラッグとして下記構造を有する化合物も含むが、これらに限定されない。

【 0 2 1 9 】

【 化 6 3 】



30

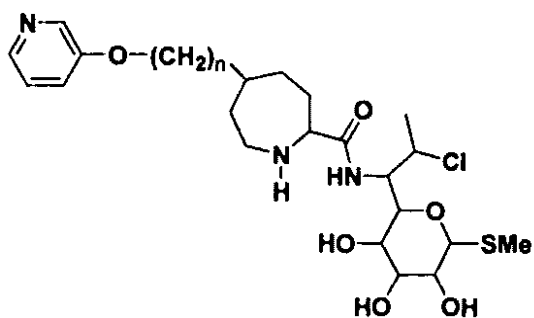
40

【 0 2 2 0 】

本発明の別の態様において、本発明は下記式：

【 0 2 2 1 】

【化 6 4】



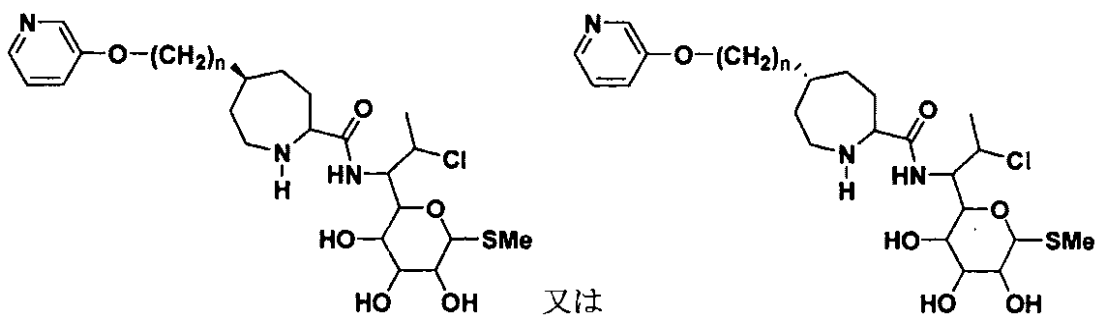
10

【 0 2 2 2】

[式中、n は 2、3、4、又は 5 である] の化合物；及びその製薬学的に許容しうる塩又はプロドラッグを含む。環の 5' 位における立体化学は、下記構造に示されるように、R 配置でも S 配置でもよい。

【 0 2 2 3】

【化 6 5】



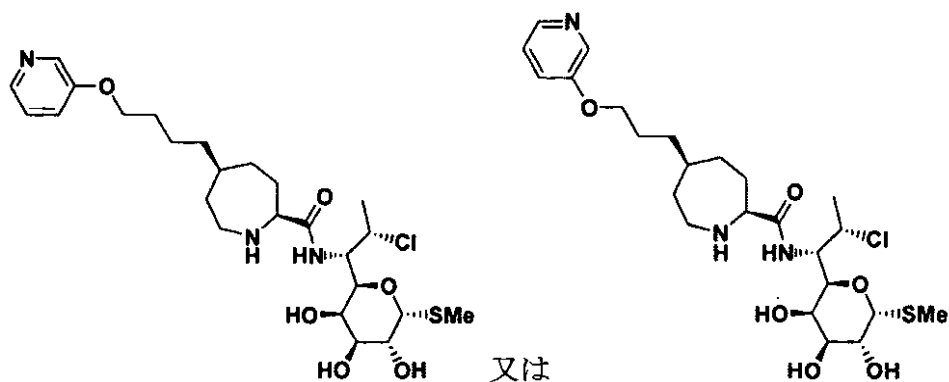
20

【 0 2 2 4】

関連化合物として下記構造を有する化合物も含むが、これらに限定されない。

【 0 2 2 5】

【化 6 6】



30

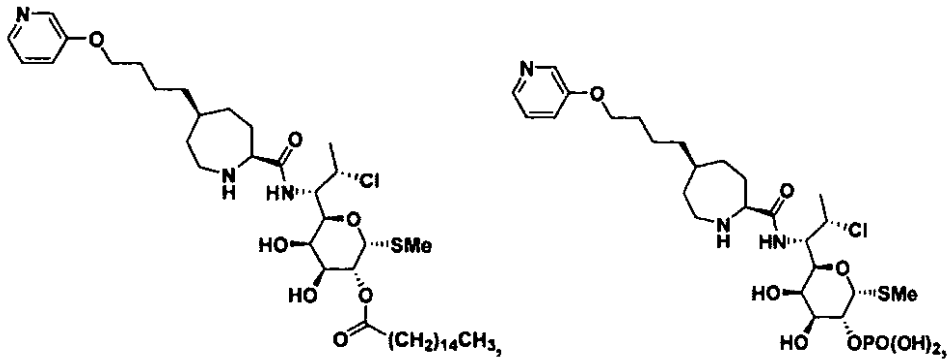
【 0 2 2 6】

関連プロドラッグとして下記構造を有する化合物も含むが、これらに限定されない。

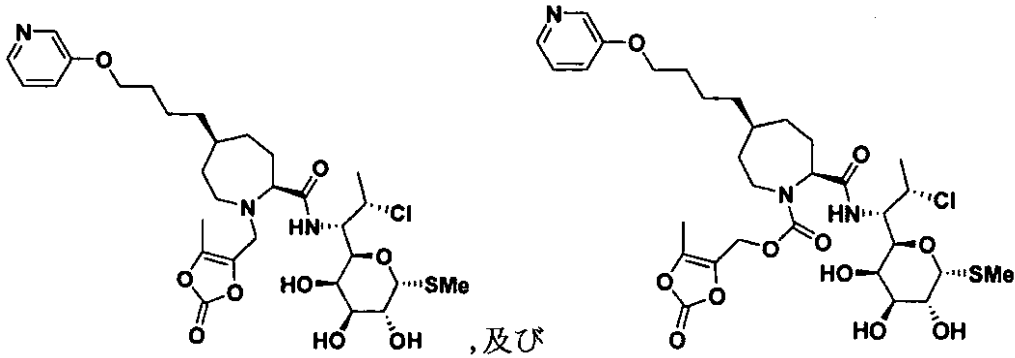
【 0 2 2 7】

40

【化 6 7】



10



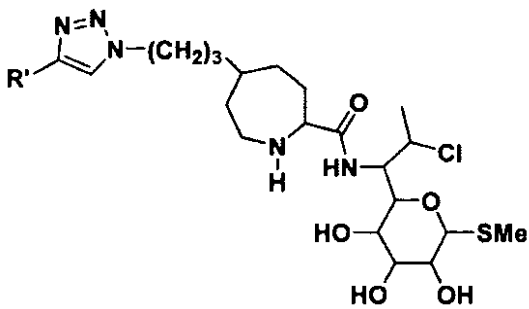
20

【 0 2 2 8】

本発明の別の態様において、本発明は下記式：

【 0 2 2 9】

【化 6 8】



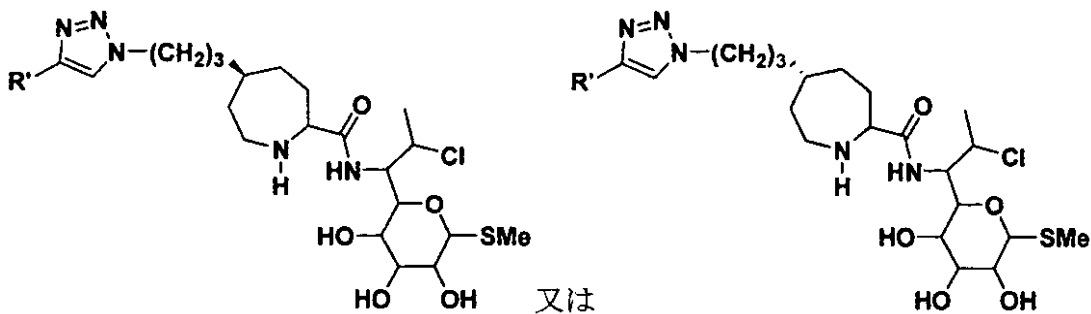
30

【 0 2 3 0】

[式中、 R' は、 H 、 CH_2OCH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、及び $(CH_2)_2CH_3$ からなる群から選ばれる] の化合物；及びその製薬学的に許容しうる塩又はプロドラッグを含む。環の 5' 位における立体化学は、下記構造に示されるように、 R 配置でも S 配置でもよい。

【 0 2 3 1】

【化 6 9】



40

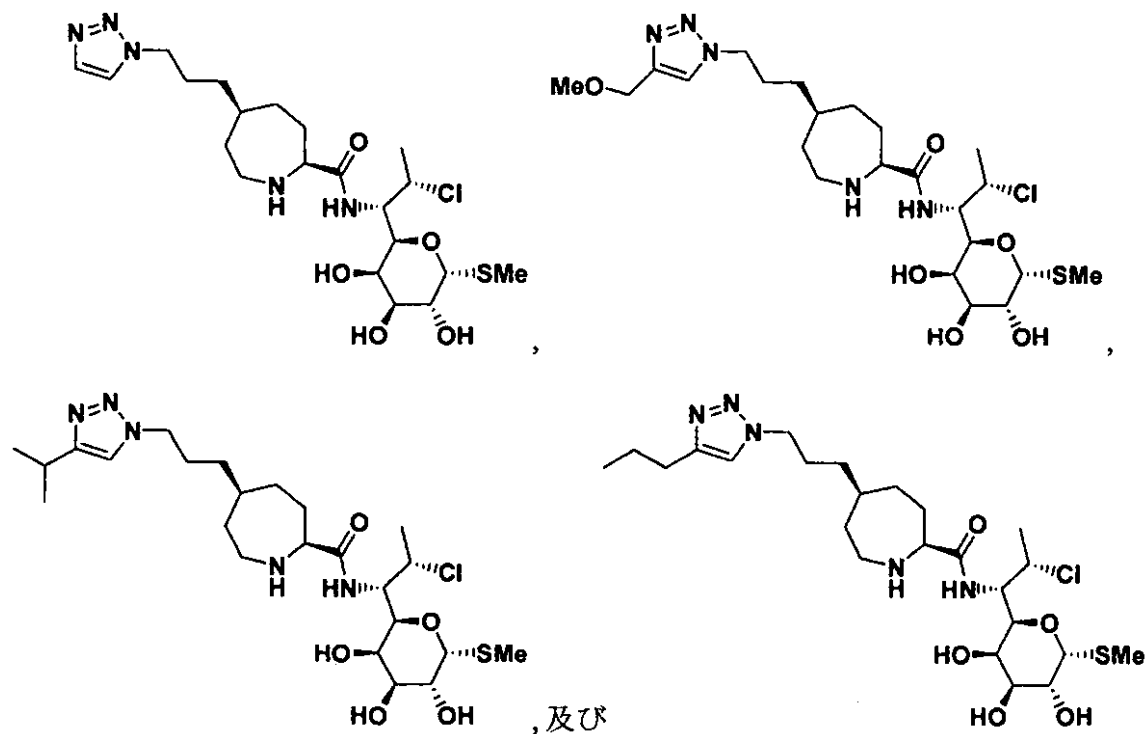
【 0 2 3 2】

50

関連化合物として下記構造を有する化合物も含むが、これらに限定されない。

【 0 2 3 3 】

【 化 7 0 】

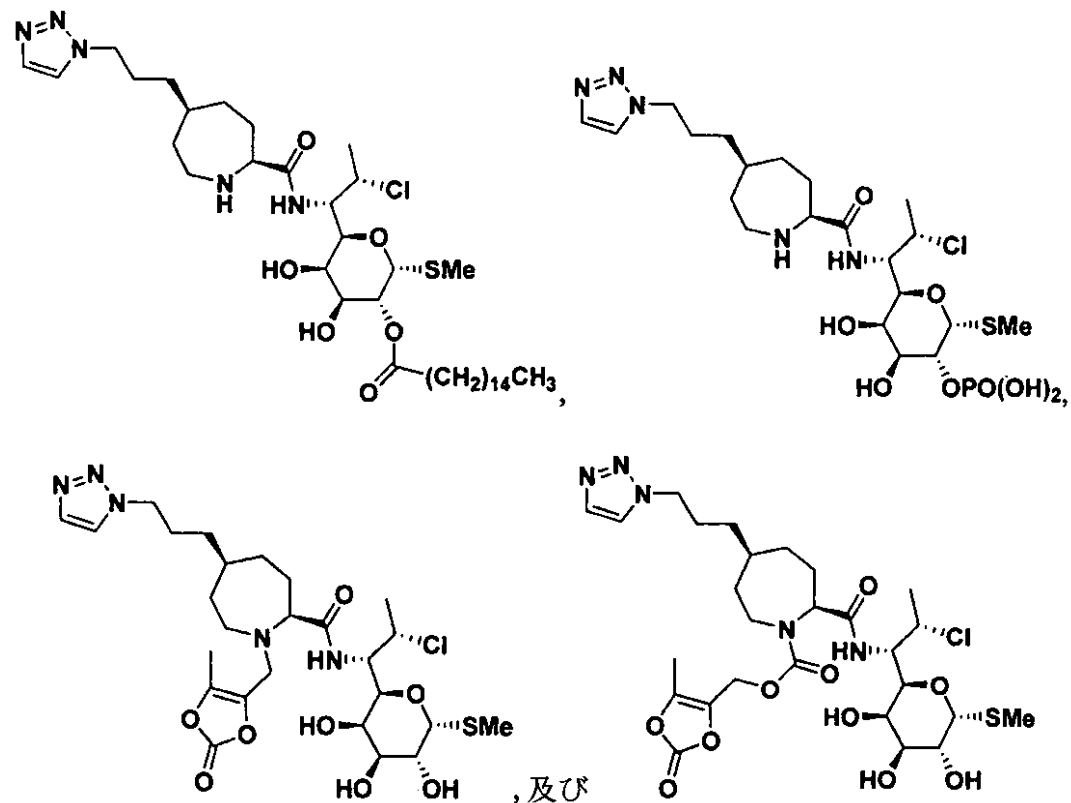


【 0 2 3 4 】

関連プロドラッグとして下記構造を有する化合物も含むが、これらに限定されない。

【 0 2 3 5 】

【 化 7 1 】



【 0 2 3 6 】

本発明の別の態様において、本発明は下記式：

【 0 2 3 7 】

10

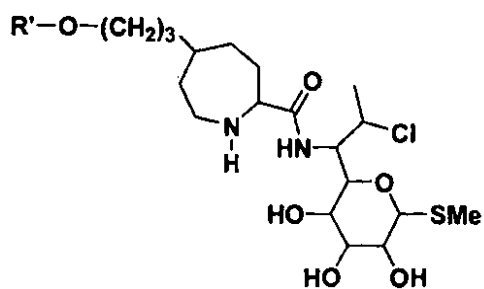
20

30

40

50

【化 7 2】



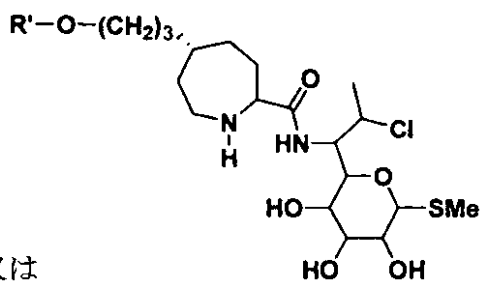
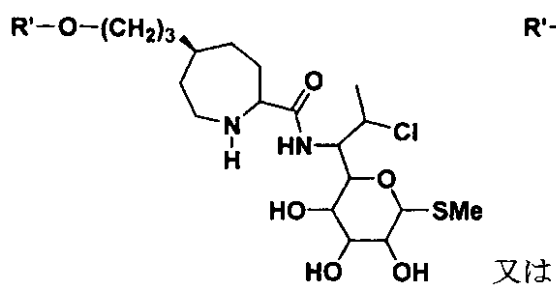
【 0 2 3 8 】

10

[式中、 R' は、 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $(CH_2)_2F$ 、及びピリジン - 3 - イルからなる群から選ばれる] の化合物；及びその製薬学的に許容しうる塩及びプロドラッグを含む。環の 5' 位における立体化学は、下記構造に示されるように、 R 配置でも S 配置でもよい。

【 0 2 3 9 】

【化 7 3】



20

【 0 2 4 0 】

関連化合物として下記構造を有する化合物も含むが、これらに限定されない。

【 0 2 4 1 】

10



30

40

50

Chemical structures of the compounds are shown below:

1. CCCC(O)C1CCN(C1)C(=O)N[C@@H](C[C@H](O)[C@H](OC)[C@H](O)C(=O)OCCCCCCCCCCCCCCC(=O)OC)C[C@H](Cl)C

2. CCCC(O)C1CCN(C1)C(=O)N[C@@H](C[C@H](O)[C@H](OC)[C@H](O)C(=O)OPO(O)O)C[C@H](Cl)C

3. CCCC(O)C1CCN(C1)C(=O)N[C@@H](C[C@H](O)[C@H](OC)[C@H](O)C(=O)OC2COC(=O)C2)C[C@H](Cl)C

4. CCCC(O)C1CCN(C1)C(=O)N[C@@H](C[C@H](O)[C@H](OC)[C@H](O)C(=O)OPO(O)O)C[C@H](Cl)C

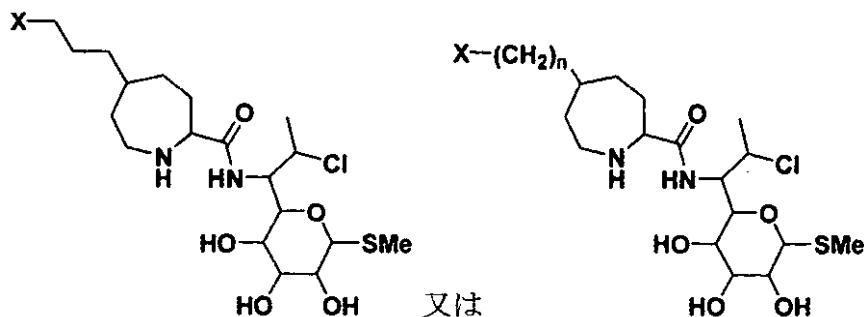
及

【 0 2 4 4 】

本発明の別の態様において、本発明は下記式：

【 0 2 4 5 】

【 化 7 6 】



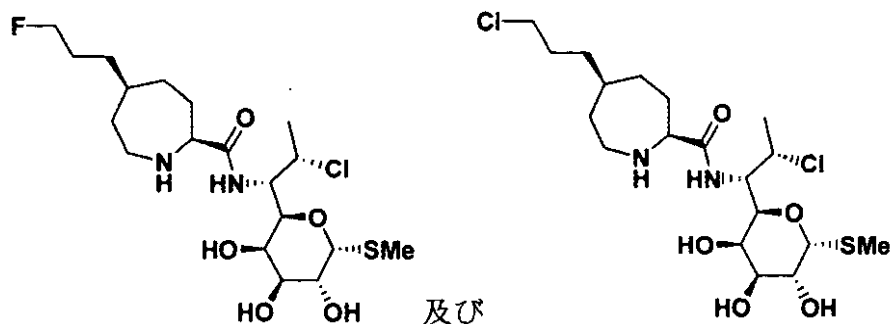
10

【 0 2 4 6 】

[式中、X はハロゲンであり；n は 2、3、4、又は 5 である] の化合物；及びその製薬学的に許容しうる塩及びプロドラッグを含む。環の 5' 位における立体化学は R 配置でも S 配置でもよい。関連化合物として下記構造を有する化合物も含むが、これらに限定されない。

【 0 2 4 7 】

【 化 7 7 】



20

【 0 2 4 8 】

発明の詳しい説明

前述のように、本発明は抗菌活性、特に抗グラム陽性菌活性を示すリンコマイシン誘導体に関する。一部の態様において、前記新規リンコマイシン誘導体はグラム陽性及び嫌気性病原菌に対して抗菌活性を示す。驚くべきことに、本明細書中に記載の選ばれた新規リンコマイシン化合物は、クリンダマイシンのような公知化合物と比較した場合に、エンテロコッカス・フェシウム及びエンテロコッカス・フェカーリスのような腸球菌種、及び/又はインフルエンザ菌のような選好性グラム陰性病原菌に対して非定型の効力を示す。しかしながら、本発明をさらに詳細に説明する前に以下の用語をまず定義することにする。

【 0 2 4 9 】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用されている単数形の “ a ”、“ a n ”、及び “ t h e ” は、文脈が明白にそれ以外の場合を指示しない限り、複数形も含むことに注意すべきである。従って、例えば “ (一つの) 製薬学的に許容しうる担体 ” と言うときには複数のそのような担体も含み、“ (一つの) 追加の抗菌薬 ” への言及は当業者に公知の一つ以上の薬剤及びその等価物への言及も含む。

40

【 0 2 5 0 】

定義

別途記載のない限り、明細書及び特許請求の範囲で使用されている下記用語は以下に示す意味を有する。

【 0 2 5 1 】

“ アシル ” は基 - C (O) R ^{1 4} を意味する。R ^{1 4} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリー

50

ル、置換ヘテロアリール、複素環又は置換複素環である。

【0252】

“アシルアミノ”は $-NR^aC(O)R^{14}$ を意味する。 R^a 及び R^{14} は上記定義の通りである。

“アルケニル”は、2～8個の炭素原子の直鎖不飽和一価炭化水素ラジカル又は3～8個の炭素原子の分枝一価炭化水素ラジカルを意味し、少なくとも一つの二重結合($-C=C-$)、好ましくは1～2個の二重結合を含有する。アルケニル基の例は、アリル、ビニル、2-ブテニルなどであるがこれらに限定されない。

【0253】

“アルコキシ”は、基“アルキル-O-”のことで、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソ-プロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキソキシ、1,2-ジメチルブトキシなどを含む。

10

【0254】

“アルキル”は、1～8個の炭素原子の直鎖飽和一価炭化水素ラジカル又は3～8個の炭素原子の分枝飽和一価炭化水素ラジカルを意味する。アルキル基の例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチルなどの基であるが、これらに限定されない。

【0255】

“アルキレン”は、1～8個の炭素原子の直鎖二価炭化水素基(すなわち、 $-(CH_2)_n-$ 、nは1～8)又は3～8個の炭素原子の分枝二価炭化水素基を意味する。アルキレン基の例は、メチレン(例えば鎖内にある単結合のもの)、エチレン、2-メチルプロピレンなどであるが、これらに限定されない。

20

【0256】

“アルキリデン”は $=CHR$ のことで、Rは水素又は1～7個の炭素原子の直鎖飽和炭化水素ラジカル又は3～7個の炭素原子の分枝飽和炭化水素ラジカルである。メチレンが別の原子と二重結合している場合、メチレンはアルキリデンに含まれることに注意する。

【0257】

“アルキルスルファニル”は、基“アルキル-S-”のことで、アルキルは本明細書中で定義の通りである。例えばメチルスルファニル、ブチルスルファニルなど。

“アルキニル”は、少なくとも1個の三重結合($-C\equiv C-$)、好ましくは1個の三重結合を含有する2～8個の炭素原子の直鎖一価炭化水素ラジカル又は3～8個の炭素原子の分枝一価炭化水素ラジカルを意味する。アルキニル基の例は、エチニル、プロピニル、2-ブチニルなどであるが、これらに限定されない。

30

【0258】

“アミノ”又は“置換窒素”は、基“ $-NR^aR^b$ ”のことで、 R^a 及び R^b は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環であるか、又は R^a 及び R^b はそれらが結合している窒素原子と一緒に連結されて複素環を形成する。

40

【0259】

“アミノアシル”は、 $-C(O)NR^aR^b$ のことである。

“アミノカルボニルアルキル”は、基“ $-R^cC(O)NR^aR^b$ ”のことで、 R^c はアルキレンであり、 R^a 及び R^b は前述の定義の通りである。

【0260】

“アリール”は、6～14個の環原子の一価単環式又は二環式芳香族炭素環基を意味する。例としては、フェニル、ナフチル、及びアントリルなどであるが、これらに限定されない。アリール環は場合により5-、6-、又は7-員の単環式非芳香環に縮合していてもよい。前記単環式非芳香環は、場合により、酸素、窒素、又は硫黄から独立して選ばれる1又は2個のヘテロ原子を含有していてもよく、残りの環原子はCで、1又は2個のC原子は場合によりカルボニルによって置換されていてもよい。縮合環を持つアリール基の

50

代表例は、2, 5 - ジヒドロ - ベンゾ [b] オキセピン、2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキサン、クロマン、イソクロマン、2, 3 - ジヒドロベンゾフラン、1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン、ベンゾ [1, 3] ジオキソール、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、2, 3 - ジヒドロ - 1 H インドール、2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール、ベンズイミダゾール - 2 - オン、2 - H - ベンゾオキサゾール - 2 - オンなどであるが、これらに限定されない。

【 0 2 6 1 】

“カルボキシ”は基“C (O) O H”を意味する。

“シアノアルキル”は1個以上のシアノ (- C N) 基で置換されたアルキルのことである。ただし同一炭素原子上には1個のシアノ基しか存在しない。シアノアルキル基の例は、例えば、シアノメチル、2 - シアノエチル、2 - シアノプロピルなどである。

10

【 0 2 6 2 】

“シクロアルキル”は、3 ~ 8 個の環原子の環状飽和炭化水素基を意味する。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどであるが、これらに限定されない。

【 0 2 6 3 】

“シクロアルキルアルキル”は、基 - R^c R^d を意味し、R^c はアルキレン基であり、R^d はシクロアルキル基である (これらの基は前述の定義の通り)。例は、シクロプロピルメチレン、シクロヘキシルエチレンなどであるが、これらに限定されない。

20

【 0 2 6 4 】

アルキルの置換基としての“シクロアルキリデン”は、1個の原子のところで二価になっている3 ~ 8 個の環原子の環状飽和炭化水素基を意味する。例えばシクロアルキリデン - アルキルは、二重結合によってアルキルの (1 個の) 炭素に結合した環原子を有する。

【 0 2 6 5 】

“ハロ”又は“ハロゲン”は、フルオロ、クロロ、プロモ、又はヨードを意味する。

“ハロアルキル”は、1個以上、好ましくは1 ~ 6 個の同じ又は異なるハロ原子で置換されたアルキルを意味する。ハロアルキル基の例は、例えば、トリフルオロメチル、3 - フルオロプロピル、2, 2 - ジクロロエチルなどである。

【 0 2 6 6 】

“ヘテロアリール”は、N、O、又はSから選ばれる1、2、又は3 個の環ヘテロ原子を含有し、その残りの環原子はCである5 ~ 10 個の環原子の一価単環式又は二環式芳香族ラジカルを意味する。

30

【 0 2 6 7 】

“複素環 (heterocycle)”又は“複素環 (heterocyclic)”は、環内に1 ~ 10 個の炭素原子と、窒素、酸素又はS (O)_q (q は 0、1 又は 2) からなる群から選ばれる1 ~ 4 個のヘテロ原子を持つ単環又は複数の縮合環を有する飽和又は不飽和基のことである。縮合環系においては、1 個以上の環がアリール又はヘテロアリールであってよい。

【 0 2 6 8 】

複素環及びヘテロアリールの例は、アゼチジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、フタルイミド、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオフェン、ベンゾ [b] チオフェン、モルホリニル、チオモルホリニル (チアモルホリニルともいう)、ピペリジニル、ピロリジン、テトラヒドロフラニルなどであるが、これらに限定されない。

40

【 0 2 6 9 】

50

“ヒドロキシ”は基 - OH を意味する。

“ヒドロキシアルキル”は、1 個以上の - OH 基で置換されたアルキル基のことであるが、同一炭素原子上には 1 個のヒドロキシ (- OH) 基しか存在しない。ヒドロキシアルキル基の例は、例えば、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシプロピルなどである。

【0270】

“哺乳動物”とは、ヒト、家畜、及び伴侶動物を含むすべての哺乳動物を意味する。

“場合による”又は“場合により”とは、後述の事象又は状況が起こりうるが、必ずしも起こらなくてもよいことを意味する。その記述には、事象又は状況が起こる場合とそれが起こらない場合が含まれる。例えば“場合によりアルキル基で一又は二置換されたアリール基”は、アルキルが存在するかもしれないが、必ずしも存在しなくてもよいことを意味し、記述には、アリール基がアルキル基で一又は二置換された場合とアリール基がアルキル基で置換されていない場合が含まれる。

10

【0271】

“製薬学的に許容しうる担体”は、医薬組成物の製造に有用な、一般的に安全で非毒性の、そして生物学的にもその他の場合にも不都合でない担体を意味し、ヒトの医薬用だけでなく獣医用にも許容可能な担体を含む。本明細書及び特許請求の範囲の中で使用している“(一つの)製薬学的に許容しうる担体”は、そのような担体の一つの場合とそれ以上の場合の両方を含む。

20

【0272】

化合物の“製薬学的に許容しうる塩”は、製薬学的に許容可能で親化合物の所望の薬理活性を有する塩を意味する。そのような塩は、

(1) 酸付加塩、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などのような無機酸とで形成される；又は酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3 - (4 - ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1, 2 - エタンジスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4 - クロロベンゼンスルホン酸、2 - ナフトレンスルホン酸、4 - トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4 - メチルピシクロ[2.2.2]オクタ - 2 - エン - 1 - カルボン酸、グルコヘプトン酸、4, 4' - メチレン - ビス - (3 - ヒドロキシ - 2 - エン - 1 - カルボン酸)、3 - フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、ターシャリーブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などのような有機酸とで形成される；又は

30

(2) 親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン、又はアルミニウムイオンによって置換されるか；又はエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N - メチルグルカミンなどのような有機塩基と配位している場合に形成される塩などである。

40

【0273】

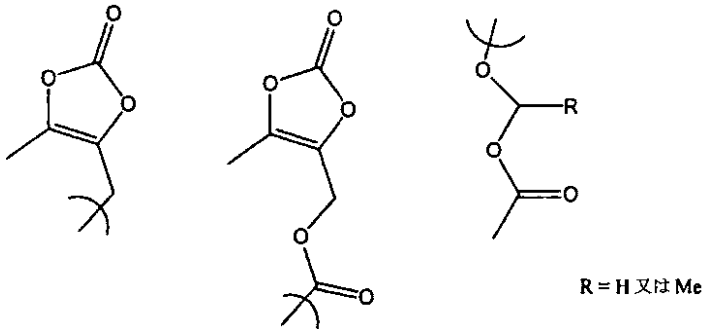
“プロドラッグ”は、そのようなプロドラッグが哺乳動物患者に投与された場合、インビボで本発明の化合物の活性な親ドラッグを放出するすべての化合物を意味する。本発明の化合物のプロドラッグは、本発明の化合物中に存在する官能基を修飾することによって製造され、その修飾は、インビボで切断されて親化合物を放出し得る。プロドラッグには、化合物中のヒドロキシ、スルフヒドリル又はアミノ基が、それぞれ遊離のヒドロキシ、スルフヒドリル、又はアミノ基を再生するようにインビボで切断されうる任意の基に結合した本発明の化合物が含まれる。プロドラッグの例は、本発明の化合物中のヒドロキシ官能基のエステル(例えばアセテート、ホルメート、パルミテート、ベンゾエートの誘導体)、カルバメート(例えばN, N - ジメチルアミノカルボニル)などであるが、これらに限定されない。好適なプロドラッグ置換基は、5 又は 6 員の窒素含有複素環の N 位に結合

50

した下記置換基、すなわち、ホスフェート、パルミテート又は

【 0 2 7 4 】

【 化 7 8 】



10

【 0 2 7 5 】

などである。

“置換アルキル”は、シアノ、ハロゲン（すなわち、Cl、Br、F、又はI）、アシル、置換酸素、ヒドロキシ、アルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキリデン、置換シクロアルキリデン、アミノカルボニルアルキル、カルボキシ、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OR^{15}$ （ R^{15} は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリーール、置換アリーール、ヘテロアリーール、置換ヘテロアリーールなど）、 $-C(O)NR^aR^b$ 、置換窒素、 $=N-OR^7$ （ R^7 は水素又はアルキル）、 $-SH$ 、 $-S(O)_qR^{16}$ 〔 q は0、1又は2、 R^{16} は、アルキル、ハロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、複素環、及びアリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキル及び複素環で置換されたアルキル〕、アリーール、置換アリーール、ヘテロアリーール、置換ヘテロアリーール、複素環及び置換複素環からなる群から選ばれる1～3個の独立して選ばれた置換基を有するアルキル基（上記定義の通り）を意味する。置換アルキル基の例は、1-フルオロエチル、1-クロロエチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、1-ブロモプロピル、2-ヨードプロピル、1-クロロブチル、4-フルオロブチル、4-クロロブチル、2-エトキシエタ-1-イル、 $-CH_2-S(O)_2CH_3$ などであるが、これらに限定されない。

20

【 0 2 7 6 】

“置換アルケニル”は、1個以上の水素原子、好ましくは1～3個の水素原子が、置換アルキルで定義した置換基によって置換されているアルケニル基（上記定義の通り）を意味する。

30

【 0 2 7 7 】

“置換アルキニル”は、1個以上の水素原子、好ましくは1～3個の水素原子が、置換アルキルで定義した置換基によって置換されているアルキニル基（上記定義の通り）を意味する。

【 0 2 7 8 】

“置換アルキルスルファニル”は基-S-置換アルキルのことで、置換アルキルは前述の定義の通りである。例えば、2-ヒドロキシエチルスルファニルなどである。

40

“置換アルコキシ”は基-O-置換アルキルのことで、置換アルキルは前述の定義の通りである。

【 0 2 7 9 】

“置換アリーール”は、アルキル、置換アルキル、アルキルスルファニル、置換アルキルスルファニル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロ、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アミノ、アシルアミノ、アシルアミノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリーール、置換ヘテロアリーール、複素環、置換複素環、ヒドロキシ、カルボキシ、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、シアノ、ニトロ及びスルファニルアルキルからなる群から選ばれる1個以上の置換基、好ましくは1～3個の置換基で置換されているアリーール環を意味する。アリー

50

ル環は場合により 5 -、6 -、又は 7 - 員の単環式非芳香環に縮合していてもよい。前記単環式非芳香環は、場合により、酸素、窒素、又は硫黄から独立して選ばれる 1 又は 2 個のヘテロ原子を含有していてもよく、残りの環原子は C で、1 又は 2 個の C 原子は場合によりカルボニルによって置換されていてもよい。

【0280】

“置換シクロアルキル”は、アルキル基又は上記置換アルキルの所で定義したような基で置換されたシクロアルキルを意味する。代表例は、2 - シクロプロピルエチル、3 - シクロブチルプロピル、4 - シクロペンチルブチル、4 - シクロヘキシルブチルなどであるが、これらに限定されない。

【0281】

“置換ヘテロアリール”は、上記置換アリールの所で定義した基から選ばれる 1 個以上の置換基、好ましくは 1 ~ 3 個の置換基で置換されたヘテロアリール環を意味する。

“置換複素環”は、置換シクロアルキルの所で定義したのと同じ 1 ~ 3 個の置換基で独立して置換された複素環基のことである。

【0282】

“置換酸素”は基 “ - O - R^d ” のことで、R^d は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環又は置換複素環である。

【0283】

“置換フェニル”は、置換アリールで定義した基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有するフェニル基のことである。

“スルファニルアルキル”は、1 個以上の - S H 基で置換されたアルキルのことであるが、2 個のチオール基が存在する場合、それらは両方とも同一炭素原子上にあることはない。スルファニルアルキル基の例は、例えば、スルファニルメチル、2 - スルファニルエチル、2 - スルファニルプロピルなどである。

【0284】

“治療上有効量”とは、疾患の治療のために哺乳動物に投与された場合、疾患のそのような治療を実行するのに十分な化合物の量を意味する。“治療上有効量”は、化合物、疾患、その重症度及び治療される哺乳動物の年齢、体重などによって変動する。

【0285】

疾患を“治療する”又は疾患の“治療”とは、

(1) 疾患を予防する、すなわち疾患に暴露された又はその素因があるかもしれないが、まだ該疾患を経験したり症状を示していない哺乳動物に、該疾患の臨床症状を発生させないようにする、

(2) 疾患を阻害する、すなわち疾患又はその臨床症状の発生を阻止又は削減する、又は

(3) 疾患を緩和する、すなわち疾患又はその臨床症状の退行を起こすことを含む。

【0286】

本発明の化合物は一般的に IUPAC 又は CAS 命名法に従って命名されている。当業者に周知の略号が使用されることもある(例えば、フェニルを“Ph”、メチルを“Me”、エチルを“Et”、時間を“h”及び室温を“rt”など)。

【0287】

別途定義しない限り、本明細書中で使用されているすべての技術的及び科学的用語は、本発明が所属する分野の当業者によって一般に理解されているのと同じの意味を有する。

本組成物及び方法を記載するに先立ち、本発明は記載されている特定の方法論、プロトコル、アッセイ、及び試薬に限定されないことは理解されるべきである。なぜならば、これらは変動しうるからである。また、本明細書中で使用されている用語は、本発明の特定の態様を説明するためのものであって、添付の特許請求の範囲に示されている本発明の範囲を制限するためのものでは決してないことも理解されるべきである。

10

20

30

40

50

【0288】

本明細書中に記載されているものと類似又は等価のあらゆる方法及び材料が本発明の実施又は試験に使用できるが、好適な方法、装置、及び材料について以下に説明する。本明細書中に引用されたすべての文献は、文献に報告された、本発明との関連で使用されうる方法論、試薬、及びツールを記載及び開示する目的のために、それらの全体を引用によって本明細書に援用する。本明細書中のいずれの記載も、本発明が先行発明によりそのような開示に先行する資格がないことを承認していると解釈されるべきでない。

【0289】

本発明の実施のために、特に明記しない限り、当業界の技術の範囲内の化学、生化学、分子生物学、細胞生物学、及び薬理学の従来法を使用する。そのような技術は文献中に十分説明されている。

10

【0290】

一般的合成スキーム

本発明の化合物は、以下に示す反応スキームに描かれた方法によって製造できる。

これらの化合物の製造に使用される出発物質及び試薬は、Tronto Research Chemicals (カナダ、オンタリオ州ノースヨーク)、Aldrich Chemical Co. (米国ウィスコンシン州ミルウォーキー)、Bachem (米国カリフォルニア州トランス)、Emka-Chemie、又はSigma (米国ミズーリ州セントルイス) などのような業者から入手可能であるか、又はFieser及びFieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1~15 (John Wiley and Sons, 1991)、Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1~5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989)、Organic Reactions, Volumes 1~40 (John Wiley and Sons, 1991)、March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 第4版)、及びLarock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989) のような文献に示された手順に従って当業者に公知の方法によって製造される。これらのスキームは、本発明の化合物が合成できるいくつかの方法の単なる例示であって、これらのスキームに対しては様々な変更が可能であり、そうした変更は本開示を参照した当業者には分かるであろう。

20

30

【0291】

当業者には明らかなように、ある官能基が望まざる反応を受けるのを防ぐために従来の保護基が必要なこともある。様々な官能基に対する適切な保護基、並びに特定の官能基の保護及び脱保護のための適切な条件は当該技術分野で周知である。例えば、多数の保護基が、T.W.Greenie及びG.M.WutsのProtecting Groups in Organic Synthesis, 第2版, Wiley, ニューヨーク、1991年及びその中に引用されている文献に記載されている。

【0292】

反応の出発物質及び中間体は、所望であれば従来技術を用いて単離及び精製できる。従来技術は、ろ過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーなどであるが、これらに限定されない。そのような物質は、物理定数及びスペクトルデータを含む従来手段を用いて特徴付けできる。

40

【0293】

本発明の化合物は典型的には1個以上のキラル中心を含有している。従って、所望であれば、そのような化合物は純立体異性体として製造又は単離できる。そのような立体異性体(及び豊富化混合物)も、特に明記しない限り、すべて本発明の範囲に含まれる。純立体異性体(及び豊富化混合物)は、例えば、当業界で周知の光学活性出発物質又は立体選択的試薬を用いて製造できる。あるいは、そのような化合物のラセミ混合物は、例えばキ

50

ラルカラムクロマトグラフィー、キラル分割剤などを用いて分離できる。

【0294】

本発明の化合物の製造

一般に、本発明の式(I)の化合物を製造するには、適当に7-置換されたリンコサミン中間体と適当に置換されたピロリジニル、ピペリジル、アゼチジニル、又はアゼパニカルボン酸を反応条件下、好ましくは不活性有機溶媒中、カップリング試薬及び有機塩基の存在下で縮合させる。この反応は任意の数の公知カップリング試薬、例えば、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT)とカルボジイミド、イソブチルクロロホルメートなどを用いて実施できる。適切な有機塩基は、ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)、トリエチルアミン(TEA)、ピリジン、N-メチルモルホリンなどである。使用できる適切な不活性有機溶媒は、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジクロロメタンなどである。この反応は典型的には、リンコサミンに対して過剰のカルボン酸を約0~約50の範囲の温度で用いて実施される。反応は完了するまで続けられるが、典型的には約2~12時間である。

10

【0295】

本発明で定義されている適当に7-置換されたリンコサミン中間体(すなわち R^2/R^3)は、メチル6-アミノ-6,8-ジデオキシ-1-チオ-エリスロ-D-ガラクト-オクトピラノシド(これは、Hoeksema, H.らによるJournal of the American Chemical Society, 1967, 89 2448-2452の記載に従って製造できる)から、当業者に周知の方法によって合成される。7-置換リンコサミン中間体の例示的合成を以下のスキーム1~6に示す。

20

【0296】

本発明で定義されている追加の適当に7-置換されたリンコサミン中間体(すなわち R^2/R^3)は、米国特許第3,086,912号($R^2=OH$ 、 $R^3=H$)、米国特許第3,496,136号、米国特許第3,502,646号又は好ましくは欧州特許第0161794号($R^2=ハロゲン$ 、 $R^3=H$)、米国特許第3,179,565号($R^2=SR$ 、 $R^3=H$)、米国特許第3,544,551号($R^2=SH$ 、 $R^3=H$)に開示されているメチル6-アミノ-6,8-ジデオキシ-1-チオ-エリスロ-D-ガラクト-オクトピラノシドから、当業者に周知の方法によって合成される。

30

【0297】

本発明で定義されている適当に置換されたピロリジニル又はピペリジルカルボン酸中間体(すなわち R^9)も、プロリン及びピリジンから当業者に周知の方法によって合成される。本発明のカルボン酸中間体の合成に使用できるプロリン及びピリジンは、例えば、4-オキソプロリン及び4-置換ピリジンなどである。合成に使用されるプロリン及びピリジンは、Aldrich及びSigmaのような供給メーカーから市販されている。あるいは、これらのプロリン及びピリジンは当該技術分野で周知の方法によって製造することもできる。適当に置換されたピロリジニル又はピペリジルカルボン酸中間体の例示的合成を以下のスキーム7~12に示す。

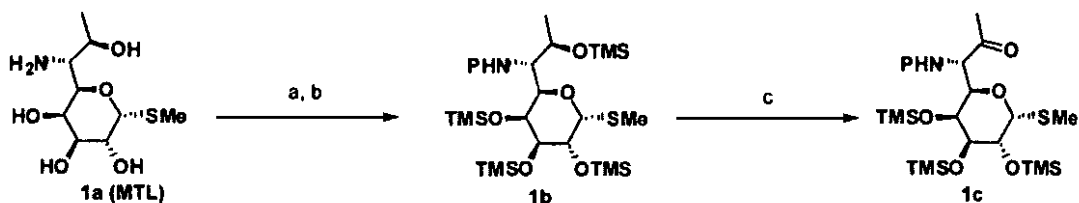
40

【0298】

下記スキーム1にリンコサミン中間体1cの一般的合成を示す。式中、PはN-保護基、好ましくはCbz又はBocのいずれか、 R^1 は式(I)での定義の通りである。

【0299】

【化 7 9】



スキーム 1. リンコサミン中間体 1 c の一般的合成

(a) N-保護 (Boc, Cbz); (b) O-シリル 保護 (TMS); (c) Swern 酸化

10

【 0 3 0 0】

スキーム 1 に示すように、メチル 6 - アミノ - 6 , 8 - ジデオキシ - 1 - チオ - エリスロ - D - ガラクト - オクトピラノシド 1 a は、Hoeksema, H. ら、Journal of the American Chemical Society, 1967, 89 2448 - 2452 に記載のようにして製造する。次に生成物 1 a のアミノ官能基とヒドロキシ官能基を適切な保護基で保護する。適切な N - 保護基 (P) は、ジ - t - ブチルジカルボネート、N - (ベンジルオキシカルボニルオキシ) スクシンイミドなどの添加によって形成できる。ヒドロキシ基はシリルエーテルとして保護できる。ヒドロキシ基は、トリエチルアミンのような適当な有機塩基の存在下で N , O - ビス (トリメチルシリル) - トリフルオロアセトアミド又はトリエチルアミンのような適当な有機塩基の存在下でトリメチルシリルクロリドとの反応によってトリメチルシリル (TMS) エーテルに変換できる。N - 保護は典型的には O - 保護の前に完了させる。溶媒の蒸発後、粗生成物のシリカ上クロマトグラフィーにより保護生成物 1 b が得られる。

20

【 0 3 0 1】

1 b の 7 - O - トリメチルシリル基を化学選択的に脱保護し酸化して 7 - ケト - リンコサミン誘導体 1 c を得る。この選択的変換は、保護生成物 1 b をジクロロメタンのような不活性有機溶媒中でジメチルスルホキシド及び塩化オキサリル、次いでトリエチルアミンのような適当な有機塩基に加えることによって実施される。あるいは、該変換は、1 b を不活性有機溶媒中でジメチルスルホキシド及び無水トリフルオロ酢酸のような適当な活性化剤に加えることによって実施することでもできる。反応は典型的には約 - 70 の範囲の温度で実施される。得られた反応混合物を低温で攪拌し、次いで約 - 50 に温まらせる。反応をこの第二の温度に約 1 ~ 3 時間維持する。この反応混合物に、TEA、ピリジンなどの適切な有機塩基を加える。該反応混合物を適当に後処理して生成物 1 c を得る。1 b から 1 c への変換に使用された一般的条件のクラスは当該技術分野ではスワーン (Swern) 酸化条件として知られている。

30

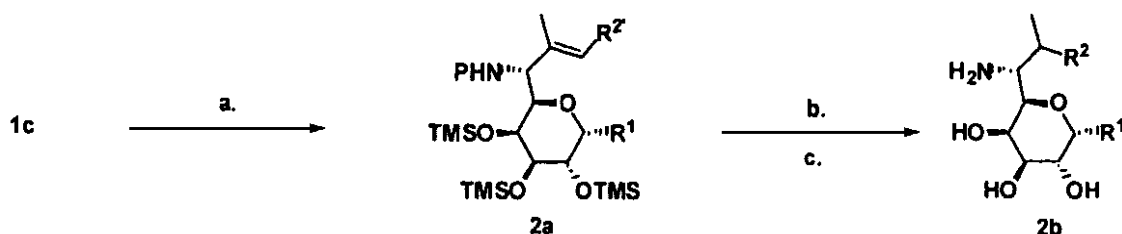
【 0 3 0 2】

下記スキーム 2 にリンコサミン中間体 2 b の一般的合成を示す。式中、P は N - 保護基、好ましくは Cbz 又は Boc のいずれか、 R^3 は水素、 $R^{2'}$ は式 (I) に定義の R^2 と一致、そして R^1 は式 (I) での定義の通りである。

40

【 0 3 0 3】

【化 8 0】



スキーム 2. リンコサミン中間体 2 b の一般的合成

10

(a) Wittig オレフィン化 ($R^2CH_2PPh_3^+X^-$, 塩基, 溶媒) 又は Horner-Wadsworth-Emmonsオレフィン化 ($R^2CH_2PO(OEt)_2$, 塩基, 溶媒);(b) H_2/Pd ; (c) 全体的脱保護

【 0 3 0 4】

スキーム 2 に示すように、ケト - リンコサミン中間体 1 c を、ウィッティヒ (Wittig) 又はホーナー・ワズワース・エモンズ (Horner-Wadsworth-Emmons) 反応を用いて反応させ、アルケンを形成させる。この反応では、ホスホニウム塩又はホスホネートを強塩基を用いて脱プロトン化し、リンイリドを形成させる。使用できる適切なホスホニウム塩は、アルキルトリフェニルホスホニウムハライド (これはトリフェニルホスフィンとハロゲン化アルキルの反応によって製造できる) である。適切なリン化合物は、例えば、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド、ジエチル (シアノメチル) ホスホネートなどである。イリドの形成に使用できる適切な強塩基は、有機リチウム試薬、カリウム *tert*-ブトキシドなどである。リンイリドの形成は典型的には N_2 のような不活性雰囲気下、トルエン、THF などのような不活性有機溶媒中、低温で実施される。

20

【 0 3 0 5】

リンイリドの形成後、生成物 1 c を反応に加える。反応は便宜上、 $-40 \sim$ 室温の温度で実施でき、完了まで攪拌される。典型的には 1 ~ 4 時間である。得られた有機溶液を後処理し、粗生成物のシリカ上クロマトグラフィーによりアルケン生成物 2 a を得る。

【 0 3 0 6】

次に生成物 2 a を水素化して飽和生成物 2 b を得る。水素化は典型的にはメタノール、エタノールなどのような極性有機溶媒中で、10%パラジウム担持炭素を用い、Parr ボトルで実施される。ボトルをパージし、 H_2 を約 50 ~ 70 psi まで充填し、完了するまで振盪する (典型的には 12 ~ 24 時間)。得られた反応混合物を例えばセライトを通して過し、メタノールのような極性有機溶媒で濯ぐ。有機溶液を、乾燥した洗浄 Dowex (登録商標) 50w - 400x H^+ 形を含有する樹脂漏斗に移し、振ることによって後処理する。樹脂をメタノール及び水で洗浄後、生成物 2 b を、MeOH 中 5% TEA で洗浄することによって樹脂から溶離する。生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することもできる。

30

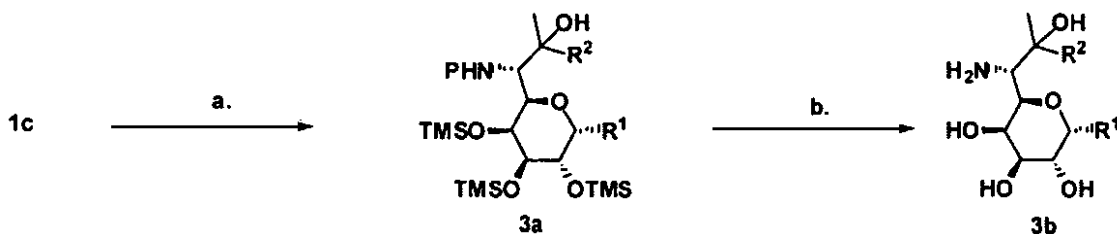
【 0 3 0 7】

スキーム 3 にリンコサミン中間体 3 b の一般的合成を示す。式中、P は N - 保護基、好ましくは Cbz 又は Boc のいずれか、 R^2 又は R^3 の一方はアルキル、他方は -OH であり、そして R^1 は式 (I) での定義の通りである。

40

【 0 3 0 8】

【化 8 1】



スキーム 3. リンコサミン中間体 3 b の一般的合成

(a) R^2M (炭素求核試薬);(b) (i) TMS 脱保護 (H^+ 又は F^-) 及び (ii) N-脱保護

10

【0309】

スキーム 3 に示すように、適切な炭素求核試薬を適切な不活性有機溶媒中で 7 - ケトリ
ンコサミン中間体 1 c に加え、7 - ヒドロキシリンコサミン中間体 3 b を得る。適切な炭
素求核試薬は、メチルマグネシウムクロリド、ジエチル亜鉛、ナトリウムアセチリドなど
であり、使用できる適切な不活性有機溶媒は、THF、ジエチルエーテル、トルエンなど
である。反応は典型的には低温、約 0 で約 3 ~ 5 時間実施する。次に、反応を飽和酸性
水溶液、例えば飽和水性 NH_4Cl / H_2O でクエンチングする。次にクエンチングされ
た混合物を後処理し（クロマトグラフィーで精製することもある）、生成物 3 b を得る
。

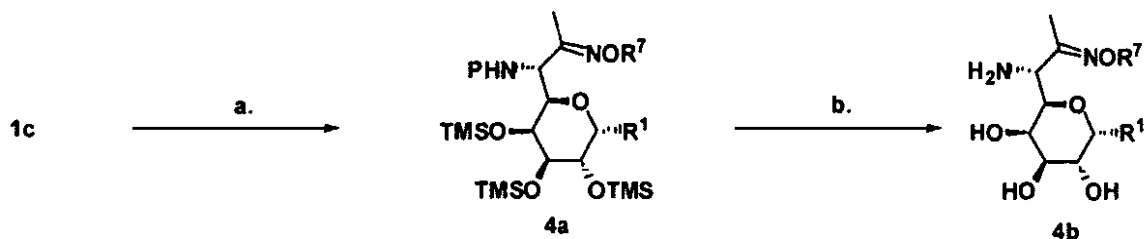
20

【0310】

下記スキーム 4 にリンコサミン中間体 4 b の一般的合成を示す。式中、P は N - 保護基
、好ましくは Boc、 R^1 は式 (I) での定義の通り、そして R^2 / R^3 はオキシム (= NOR^7) (式中、 R^7 は式 (I) での定義の通り) である。

【0311】

【化 8 2】



30

スキーム 4. 7-オキシム-リンコサミン 4 b の一般的合成

(a) H_2NOR^7 , ピリジン, EtOH (b) TFA

【0312】

スキーム 4 に示すように、リンコサミン中間体 1 c を、O - トリメチルシリルヒドロキ
シルアミン、O - アルキルヒドロキシルアミンヒドロクロリド（例えば O - メチルヒドロ
キシルアミンヒドロクロリド）などのような適切な試薬の存在下で撹拌することによって
オキシムに変換する。反応は典型的にはメタノールのような極性有機溶媒中で実施される
。反応は便宜上、室温で約 8 ~ 24 時間実施できる。溶媒を除去して N - 保護生成物 4 a
を得る。

40

【0313】

保護基の除去は、トリフルオロ酢酸 (TFA)、塩酸、p - トルエンスルホン酸などの
ような酸を用い、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジオキサン、THF などのような不
活性有機溶媒中で実施できる。除去は典型的には低温、例えば 0 で実施し、その後徐々

50

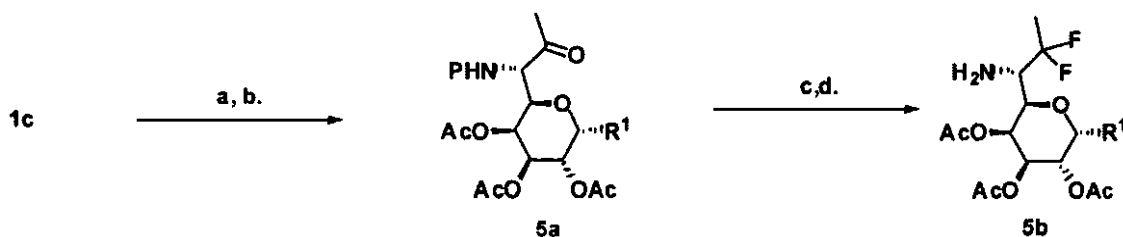
に室温に温まらせて生成物 4 b を得る。

【 0 3 1 4 】

下記スキーム 5 にリンコサミン中間体 5 b の一般的合成を示す。式中、 R^2 及び R^3 はいずれもフッ素、P は N - 保護基、好ましくは C b z 又は B o c、そして R^1 は式 (I) での定義の通りである。

【 0 3 1 5 】

【 化 8 3 】



10

スキーム 5. 7-デオキシ-7,7-ジフルオロリンコサミン 5 b の一般的合成

(a) F^- ; (b) Ac_2O , ピリジン, DMAP; (c) DAST; (d) TFA

【 0 3 1 6 】

スキーム 5 に示すように、リンコサミン中間体 1 c を不活性有機溶媒中で適切なフッ化物と接触させる。使用できる適切なフッ化物は、テトラブチルアンモニウムフルオリド、Amberlite (登録商標) 樹脂 A - 26 F^- 形、 $HF \cdot$ ピリジンなどである。適切な不活性有機溶媒は、THF、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジオキサンなどである。反応は便宜上室温で約 1 ~ 2 時間実施すればよい。生成物 (示さず) はシリカゲルカラム上で精製できる。

20

【 0 3 1 7 】

カラムから得られた生成物上の O - 保護基は、不活性有機溶媒と有機塩基、例えばジクロロメタン及びピリジンとの適切な混合物中で、無水酢酸及びジメチルアミノピリジン (DMAP) と接触させることによって変換される。反応は便宜上室温で約 6 ~ 12 時間実施すればよい。生成物をシリカゲルカラムで精製し、生成物 5 a を得ることができる。

30

【 0 3 1 8 】

生成物 5 a を適切なフッ素化試薬と接触させ、次いで N - 保護基を除去すると生成物 5 b が得られる。使用できる適切なフッ素化試薬は、例えば、ジメチルアミノ硫黄トリフルオリド、[ビス (2 - メトキシエチル) - アミノ] 硫黄トリフルオリドなどである。反応は、典型的にはジクロロメタン、酢酸エチル、THF などのような不活性有機溶媒中、室温で約 6 ~ 12 時間実施される。

【 0 3 1 9 】

保護基の除去は、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジオキサン、THF などのような不活性有機溶媒中で、トリフルオロ酢酸 (TFA)、塩酸、p - トルエンスルホン酸などのような酸を用いて実施できる。除去は典型的には低温、例えば 0 で実施され、その後徐々に室温に温まらせて生成物 5 b を得る。

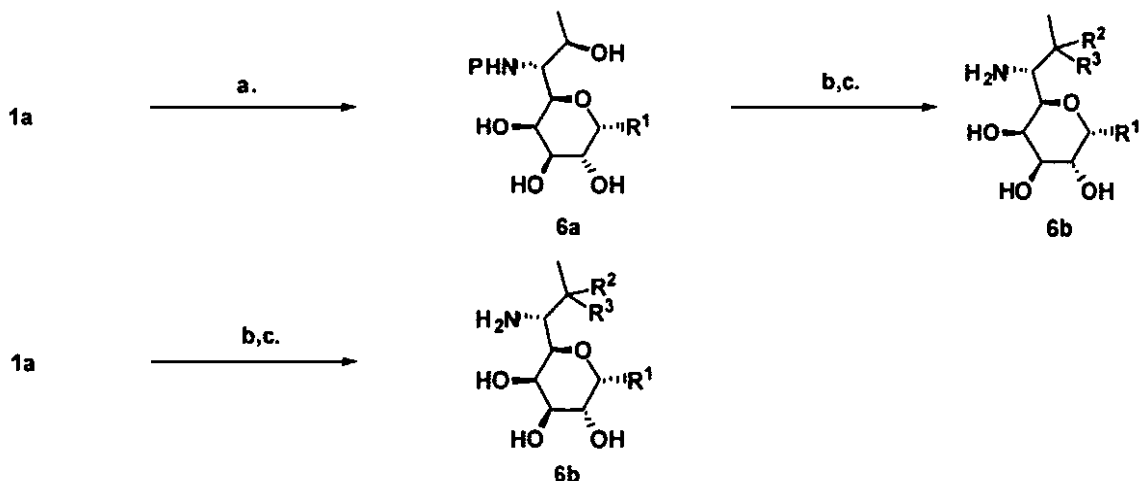
40

【 0 3 2 0 】

下記スキーム 6 にリンコサミン中間体 6 b の一般的合成を示す。式中、P は N - 保護基、好ましくはトリフルオロアシル、 R^2 及び R^3 の一方は水素、他方は Cl、Br 又は I、そして R^1 は式 (I) での定義の通りである。

【 0 3 2 1 】

【化 8 4】



スキーム 6. 7-デオキシ-7-ハロリンコサミン 6 b の一般的合成

- (a) メチルトリフルオロアセテート, トリエチルアミン; (b) ハロゲン化試薬 (即ち、 PPh_3X_2 ($X = Cl, Br, I$) 又は好ましくは 1-N-(ハロメチレン)ピペリジン塩);
(c) 塩基水 (即ち、KOH, アンモニア)

【0322】

スキーム 6 に示すように、リンコサミン誘導体 1 a を塩基の存在下、適切な有機溶媒中で適切なトリフルオロアシル化試薬を用いて N - 保護する。適切なトリフルオロアシル化試薬は、メチルトリフルオロアセテート、エチルトリフルオロアセテート、無水トリフルオロ酢酸などである。適切な有機溶媒は、メタノール、THF、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジオキサンなどである。反応は便宜上周囲温度で約 2 ~ 4 時間実施すればよい。保護リンコサミド中間体 6 a は結晶化によって精製してもよいし、次の反応に粗生成物のまま使用してもよい。

【0323】

保護中間体 6 a の 7 位のハロゲン化は、適切な Rydon 試薬 (Magerlein, B. J.; Kagen, F. により Journal of Medicinal Chemistry, 1969, 12, 780 - 784 に記載) 又はアミドハライド塩 (欧州特許第 0 1 6 1 7 9 4 号に開示) との接触によって達成される。適切な Rydon 試薬は、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジクロロエタン、又はトルエンのような不活性有機溶媒中のトリフェニルホスフェンジクロリド、トリフェニルホスフェンジブロミドなどである。適切なハロアミド塩試薬は、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジクロロエタン、又はトルエンのような不活性有機溶媒中の 1 - N - (クロロメチレン) - ピペリジンジクロリド、1 - N - (クロロメチレン) - N - メチルメタニウムクロリドなどである。反応は典型的には約 24 ~ 70 の範囲の温度で 16 ~ 24 時間、過剰のハロゲン化試薬を用いて実施される。塩基水溶液中でのハロゲン化生成物の付加物 (示さず) の加水分解及び保護基の除去により、7 - デオキシ - 7 - ハロリンコサミド中間体 6 b を得る。適切な塩基は、水又は水と混和性有機溶媒、例えばメタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどとの混合物中の NaOH、KOH 及び濃アンモニアである。反応は典型的には粗 7 - デオキシ - 7 - ハロリンコサミド中間体 6 b を沈殿させる条件下で実施される。7 - デオキシ - 7 - ハロリンコサミド中間体 6 b は、適当な溶媒又は溶媒系から結晶化によって精製することができる。

【0324】

あるいは、1 c を、米国特許第 3, 496, 136 号又は米国特許第 3, 502, 646 号に開示されているように、適切な Rydon 試薬又はアミドハライド塩 (欧州特許第

10

20

30

40

50

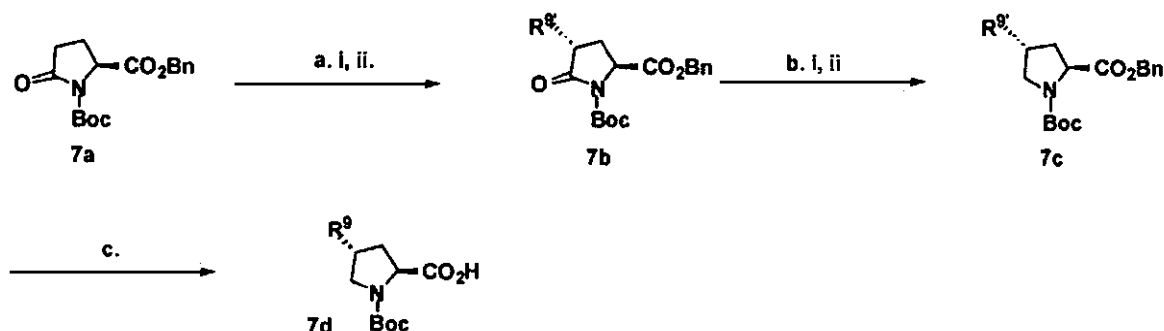
0161794号に開示)と接触させることによって直接ハロゲン化することもできる。塩基水溶液中でのハロゲン化生成物の付加物(示さず)の加水分解により、7-デオキシ-7-ハロリンコサミド中間体6bを得る。

【0325】

下記スキーム7にトランス R^9 -プロリン中間体7dの一般的合成を示す。式中、 R^9 はアルキル又は置換アルキルである。

【0326】

【化85】



スキーム7. トランス-アルキルプロリン7dの一般的合成

(a) (i) LiHMDS, THF -78°C , (ii) プロモアルケン;

(b) (i) LiBHET₃, THF -78°C , (ii) BF₃·OEt₂, Et₃SiH; (c) H₂ Pd/C.

【0327】

スキーム7に示すように、保護5-オキシプロリン7aを不活性有機溶媒中で適切な塩基を用いてエノラートに変換し、次いで適切なアルキル化剤を用いてアルキル化し、ラクタム7b(式中、 R^9 はアルケニル)を得る。これについてはZhang, RらによるJournal of the American Chemical Society, 1998, 120, 3894-3902の文献の手順に記載の通りである。化合物7aはBachemのような業者から市販されている。あるいは、7aは当該技術分野で周知の方法によって製造することもできる。適切な塩基は、LiHMDS、LiN(iPr)₂などであり、適切なアルキル化剤は、アリル性及びベンジル性プロミド、例えば4-プロモ-2-メチル-2-ブテン及びシス-1-プロモ-2-ペンテン、アリルプロミドなどである。

【0328】

ラクタム7bを適切な還元剤を用いて還元するとピロリジン7c(式中、 R^9 はアルケニル)が得られる。還元は、ラクタムからヘミアミナルへのSuperhydride(登録商標)還元とその後のヘミアミナルの還元を含む2段階の手順によって実施される。使用できる適切な還元剤は、Et₃SiH/BF₃·OEt₂、Et₃SiH/TiCl₄などである。

【0329】

次にピロリジン7cを水素化して、 R^9 置換基中の不飽和の除去とカルボン酸からのベンジル保護基の除去を同時に行い、生成物7dを得る。水素化は典型的には、メタノール、エタノールなどのような極性有機溶媒中で、10%パラジウム担持炭素を用い、Parrボトル中で実施する。ボトルをパージし、H₂を約50~70psiまで充填し、完了するまで振盪する(典型的には5~24時間)。反応混合物を例えばセライトパッドを通してろ過し、メタノールのような極性有機溶媒で洗浄する。合わせた洗液とろ液の蒸発により生成物7d(R^9 はアルキル又は置換アルキル)を得る。

【0330】

下記スキーム8にトランス- R^9 -プロリン中間体8b及び8cの一般的合成を示す。式中、 R^9 はアルケニル又は置換アルケニルであり、 R^9 はアルキル又は置換アルキル

10

20

30

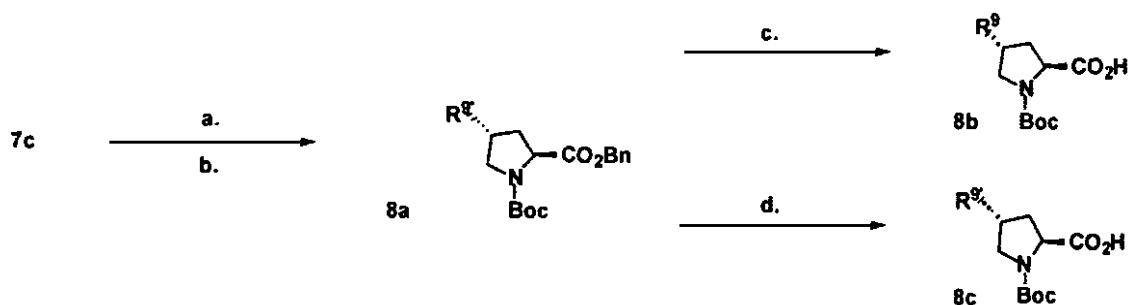
40

50

である。

【 0 3 3 1 】

【 化 8 6 】



10

スキーム 8. トランス- R^9 -置換プロリン 8 c (R^9 はアルケニル又は置換アルケニル) 及び 8 b (R^9 は R^9 の飽和形) の一般的合成

(a) *i.* O_3 , DCM, $-78^\circ C$, *ii.* DMS; (b) アルキルホスホニウム塩, 塩基; (c) H_2 , Pd/C; (d) aq. LiOH, THF.

【 0 3 3 2 】

スキーム 8 に示すように、生成物 7 c をオゾンで処理し、アルデヒド中間体 (示さず) を得、次にこれをウィッティヒ条件下で処理して 8 a を得る。オゾン分解反応は典型的には、ジクロロメタン、ジオキサン、THF などのような無水不活性有機溶媒中、低温、例えば $-78^\circ C$ で実施し、次いで反応を DMS、 Ph_3P のような還元剤でクエンチングする。

20

【 0 3 3 3 】

アルデヒドを強塩基の存在下、不活性有機溶媒中で適切なホスホニウム塩と反応させる。使用できる適切なホスホニウム塩は、例えば、フルオロベンジルホスホニウムクロリド、4-クロロベンジルホスホニウムクロリド、ジプロモフルオロメタン及びトリフェニルホスフィンなどである。使用できる適切な塩基は、カリウム *t*-ブトキシド、有機リチウム試薬、及び活性化亜鉛などである。使用できる適切な有機溶媒は、トルエン、THF、ジメチルアセトアミドなどである。反応は典型的には、不活性雰囲気下、例えば窒素下で激しく攪拌しながら実施される。反応は典型的には室温 ~ 約 $110^\circ C$ で 1 ~ 2 時間実施される。得られた反応混合物を適当に処理し (クロマトグラフィーで精製してもよい)、8 a を得る。

30

【 0 3 3 4 】

次に中間体 8 a を水素化して生成物 8 b を得る。水素化は典型的には、メタノール、エタノールなどのような極性有機溶媒中で、10% パラジウム担持炭素を用い、Parr ボトル中で実施する。ボトルをパージし、 H_2 を約 40 ~ 70 psi まで充填し、完了するまで振盪する (典型的には 4 ~ 24 時間)。反応混合物を例えばセライトパッドを通してろ過し、メタノールのような極性有機溶媒で数回洗浄する。合わせた洗液とろ液の蒸発により生成物 8 b を得る。式中、 R^9 はアルキル又は置換アルキルであり、生成物 8 c の飽和形に対応する。

40

【 0 3 3 5 】

あるいは、中間体 8 a を、アルカリ水溶液と混和性有機共溶媒と接触させることによって当業者に周知の方法によって鹸化し、 R^9 不飽和アミノ酸中間体 8 c を得ることもできる。

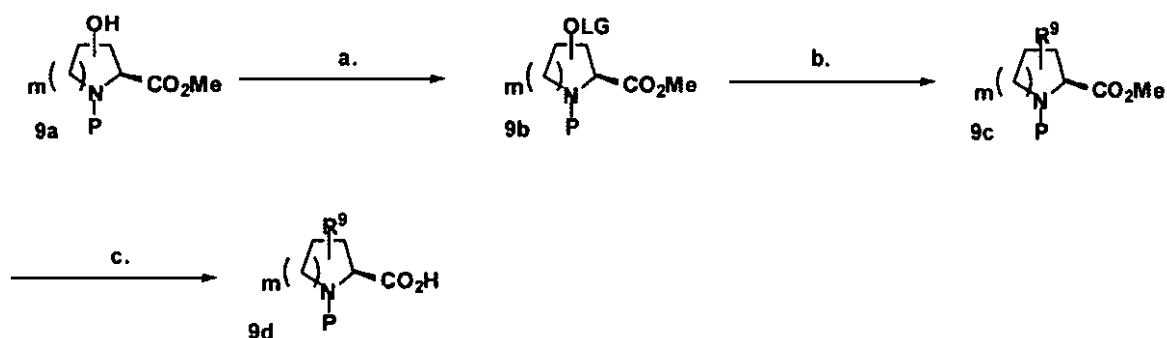
【 0 3 3 6 】

下記スキーム 9 にプラリン中間体 9 d の一般的合成を示す。式中、 R^9 は式 (I) での定義の通りである。

【 0 3 3 7 】

50

【化 8 7】

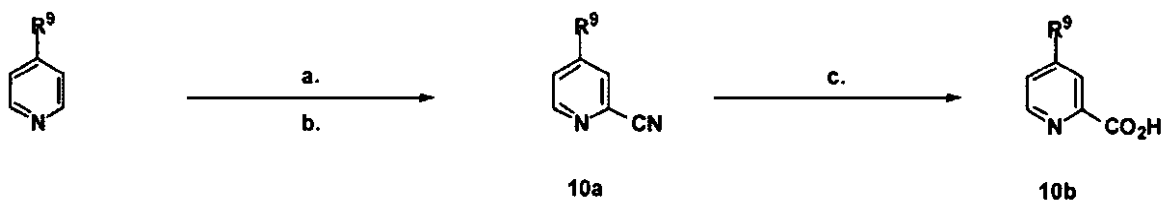
スキーム 9. シス- R^9 又はトランス- R^9 置換環状アミノ酸 9 d の一般的合成(a) 活性化試薬、即ち $(\text{Ts})_2\text{O}$, ピリジン, 又は PPh_3Br_2 (b) 求核試薬, 塩基 (RSH , MTBU), DMF (c) LiOH , THF , H_2O .

【0338】

下記スキーム 10 に置換ピリジンカルボン酸中間体 10 b (式中、 R^9 は式 (I) での定義の通りである) の一般的合成を示す。これは *Shuman, R. T. ; Journal of Organic Chemistry. 1990, 55, 741 - 750* に記載されている。

【0339】

【化 8 8】



スキーム 10. 置換ピリジン-2-イル カルボン酸 10 b の一般的合成

(a) H_2O_2 (b) TMSCN , ジメチルカルバモイルクロリド, DCM (c) conc. HCl .

【0340】

スキーム 10 に示すように、適当に置換されたピリジンを不活性有機溶媒中で適切な酸化剤と接触させる。適当に置換されたピリジン出発物質は、Aldrich 及び Sigma のような業者から市販されている。あるいは、これらのピリジンは当該技術分野で周知の方法によって製造することもできる。使用できる適切な酸化剤は、過酸化水素、 MCPBA などである。反応は典型的には還流しながら 6 ~ 12 時間実施される。次いで反応混合物を適切なシアニド試薬と接触させてシアノ置換ピリジン 10 a を得る。使用できる適切なシアニド試薬は、トリメチルシリルシアニド、 HCN などである。反応は、シアニドの付加を促進するアシル化試薬、例えばジメチルカルバモイルクロリドの存在下で実施できる。適切な不活性有機溶媒は、ジクロロメタン、ジオキサン、 THF などである。反応は便宜上、室温で約 6 ~ 12 時間実施すればよい。反応混合物を後処理してシアノ置換ピリジン 10 a を得る。

【0341】

次にシアノ置換ピリジン 10 a を適切な酸との接触により加水分解してピリジン-2-イルカルボン酸 10 b を得る。シアノ基をカルボン酸に加水分解するための適切な酸は、塩酸、硫酸水溶液などである。反応は典型的には還流しながら 6 ~ 12 時間実施される。

【0342】

下記スキーム 11 にピリジン及びピペリジン中間体の一般的合成を示す。式中、 R^9 は

10

20

30

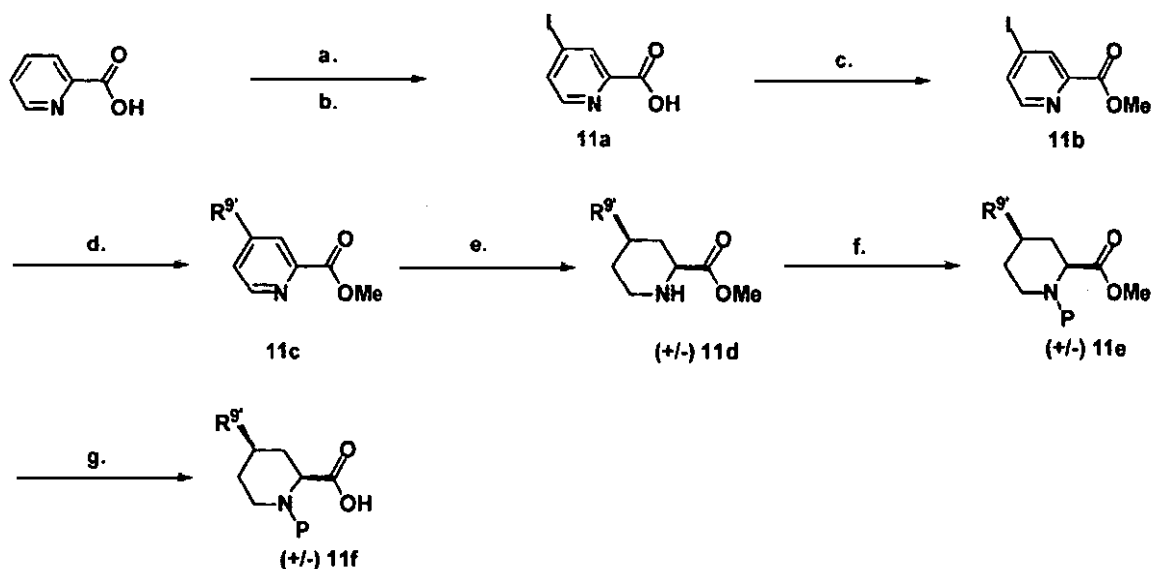
40

50

式 (I) での定義の通りである。

【 0 3 4 3 】

【 化 8 9 】



10

スキーム 11. 4-置換中間体 11c、11d、及び 11e の一般的合成

20

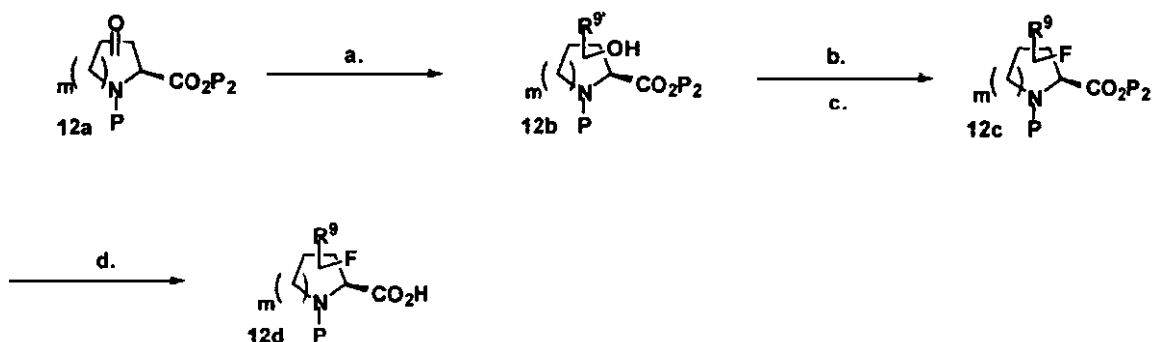
(a) SOCl_2 、 MeOH (示さず) (b) HI 、 H_2PO_3 、(c) MeOH 、 H_2SO_4 (触媒)、(d) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 CuI 、 PPh_3R^9 アルキン (e) PtO_2 、 H_2 、 H^+ (f) N-保護試薬 (すなわち $(\text{Boc})_2\text{O}$ 、 CbzCl ect.) 塩基 (g) LiOH 水溶液、ジオキサン

【 0 3 4 4 】

下記スキーム 12 にプロリン中間体 12d の一般的合成を示す。式中、 R^9 は式 (I) での定義の通りである。

【 0 3 4 5 】

【 化 9 0 】



30

スキーム 12. ケトピロリジン ($m=1$)、ケトピペリジン ($m=2$)、及び ケトアゼパン ($m=3$) 12a からのフッ素化アミノ酸中間体 12d の一般的合成

40

(a) テトラアルシルズ、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 又は R^9M (R^9 炭素求核試薬) (b) DAST (c) H_2/Pd (d) LiOH 水溶液又は適当なカルボキシレート脱保護条件

【 0 3 4 6 】

スキーム 12 に示すように、ケトプロリン 12a をアリル化してヒドロキシアリルプロリンを形成し、次いでそのヒドロキシ官能基をフッ素で置換する。アリルの二重結合を水素化してフルオロアルキルプロリン 12c を得、これを脱保護して 12d にする。

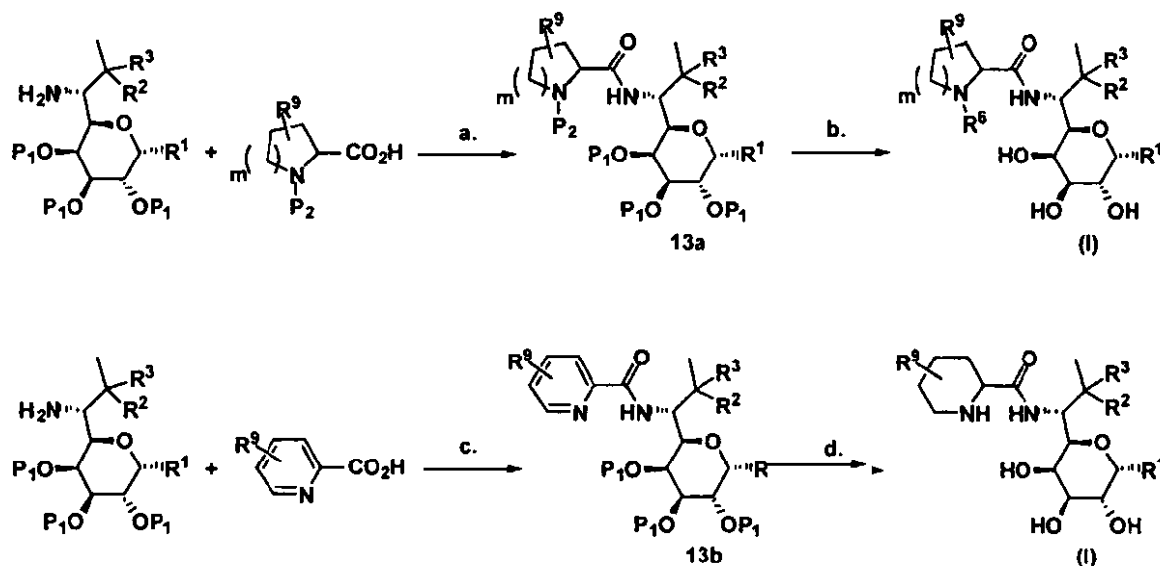
【 0 3 4 7 】

50

下記スキーム 13 に、上記スキーム 1 ~ 6 に記載のようにして製造したリンコサミン中間体と、上記スキーム 7 ~ 12 に記載のようにして製造したピロリジニル又はピペリジルカルボン酸とのカップリング反応を示す。式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、及び R^9 は、式 (I) での定義の通り、 P_1 は適切な O - 保護基、 P_2 は適切な N - 保護基である。

【0348】

【化91】



スキーム 13. 一般的カップリング及び脱保護法

(a) カップリング剤、有機塩基；(b) 脱保護条件；(c) カップリング剤、有機塩基；(d) 水素化触媒 H^+ 。以下の文章に、スキーム 13 に描かれたカップリング及び脱保護手順のための典型的な試薬及び反応条件を概説する。

【0349】

スキーム 13 に示すように、適当に 7 - 置換されたリンコサミン中間体（例えばスキーム 1 ~ 6 のいずれか一つに従って製造された）及び適当に置換されたピロリジニル又はピペリジルカルボン酸（例えばスキーム 7 ~ 9 又は 11 ~ 12 のいずれか一つに従って製造された）を反応条件下、好ましくは不活性有機溶媒中、カップリング試薬及び有機塩基の存在下で縮合させる。この反応は任意の数の公知カップリング試薬、例えば、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBt) とカルボジイミド、イソブチルクロロホルメートなどを用いて実施できる。適切な有機塩基は、ジイソプロピルエチルアミン (DIEA)、トリエチルアミン (TEA)、ピリジン、N - メチルモルホリンなどである。使用できる適切な不活性有機溶媒は、例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジクロロメタンなどである。この反応は典型的には、リンコサミンに対して過剰のカルボン酸を約 0 ~ 約 50 の範囲の温度で用いて実施される。反応は完了するまで続けられるが、典型的には約 2 ~ 12 時間である。

【0350】

保護基の除去は、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジオキサン、THF などの不活性有機溶媒中でトリフルオロ酢酸 (TFA)、塩酸、p - トルエンスルホン酸などのような酸を用いて実施できる。除去は典型的には低温、例えば 0 で実施され、その後徐々に室温に温まらせて生成物を得る。

【0351】

またスキーム 13 に示すように、適当に 7 - 置換されたリンコサミン中間体（例えばスキーム 1 ~ 6 のいずれか一つに従って製造された）及び適当に置換されたピリジン - 2 -

イルカルボン酸（例えばスキーム 10 に従って製造された）を前述のように反応条件下、好ましくは不活性有機溶媒中、カップリング試薬及び有機塩基の存在下で縮合させる。

【0352】

ピリジン 13b を水素化してピペリジル生成物を得る。水素化は典型的には、メタノール、エタノールなどのような極性有機溶媒中、HCl、酢酸などのような酸の存在下で酸化白金(IV)を用い、Parr ボトル中で実施される。ボトルをパージし、H₂ を約 40 ~ 70 psi まで充填し、完了するまで振盪する（典型的には約 24 時間）。反応混合物を例えばセライトパッドを通してろ過し、メタノールのような極性有機溶媒で数回洗浄する。合わせた洗液とろ液の蒸発によりピペリジル生成物を得る。あるいはその他の不均一又は均一水素化触媒、例えば 5% ロジウム担持炭素を反応に使用してもよい。

10

【0353】

ピリジンカルボン酸とリンコサミンをカップリングしてピリジン 13b を得、次いでピペリジル生成物に還元するのは、Birkenmeyer, R. D.; Journal of Medicinal Chemistry 1984, 27, 216-223 に記載のように実施することもできる。

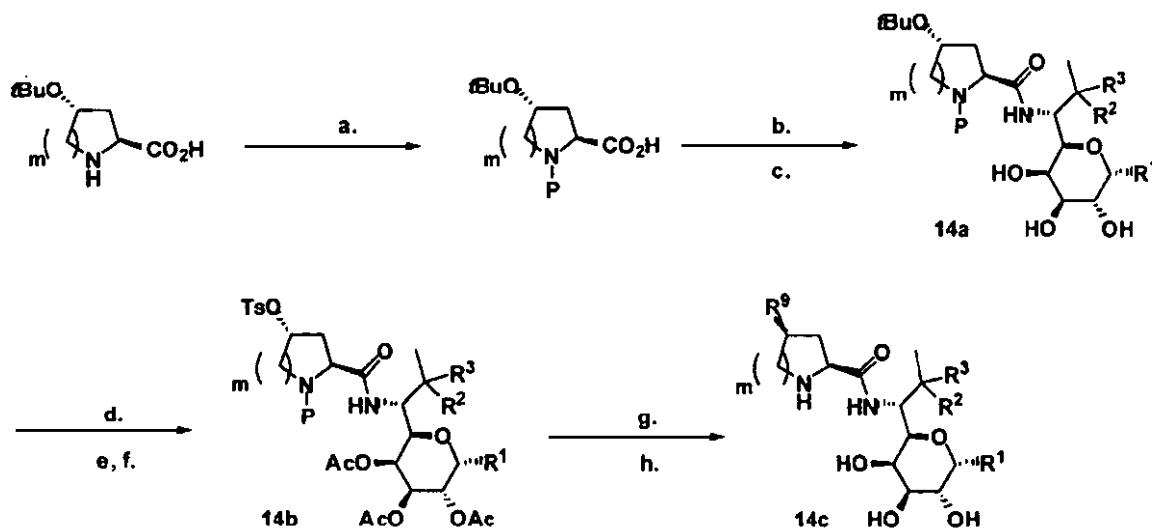
【0354】

下記スキーム 14 に、上記スキーム 1 ~ 6 に記載のようにして製造したリンコサミン中間体と、上記スキーム 7 ~ 12 に記載のようにして製造したピロリジニル又はピペリジルカルボン酸とのカップリング反応を示す。式中、R¹、R²、R³、及び R⁹ は、式(I)での定義の通り、P は適切な N-保護基である。ここに記載のカップリング反応はアゼチジン及びアゼパンカルボン酸のカップリングにも使用することができる。

20

【0355】

【化 92】



30

スキーム 14. 4-チオエーテルリンコサミド 14c の一般的合成

(a) (TEA, CF₃COOEt) (b) MTL, BSTFA, TEA, HATU (c) Dowex (登録商標) H⁺樹脂 MeOH (d) (Ac)₂O, ピリジン, DMAP (e) TFA, DMS, DCE, H₂O (f) (Ts)₂O, ピリジン, DCM (g) R⁹H, MTBU (式中、R⁹はアルキルスルファニル又は置換アルキルスルファニル置換基が導入されるように選ばれる；スルホキシド又はスルホン置換基も本発明の範囲に含まれ、当該技術分野で周知の従来式酸化法によって得ることができる) (h) MeONa, MeOH

40

【0356】

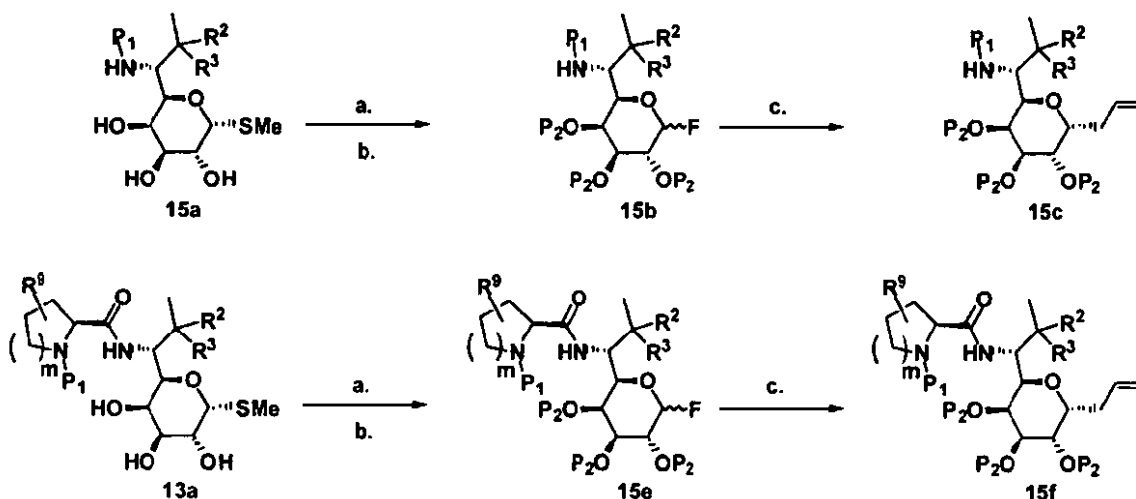
スキーム 15 に、保護された 1-アリル性中間体 15b、15c、15e、及び 15f を製造するための一般的合成法を示す。式中、R²、R³、R⁹ は、式(I)での定義の

50

通り、 P_1 及び P_2 はそれぞれ適切な N - 及び O - 保護基である。

【 0 3 5 7 】

【 化 9 3 】



スキーム 15. 保護された 1-アリル性中間体 15b、15c、15e、及び 15f の一般的合成

(a) ベンジルブロミド、TBABS、KOH水溶液、ベンゼン；(b) DAST、NBS、DCM (c) $BF_3 \cdot Et_2O$ 、 CH_3CN 、アリルトリメチルシラン

【 0 3 5 8 】

スキーム 15 に、N - 保護出発物質からの 1 位アリル性中間体の合成を示す。リンコサミン 15a 又はリンコサミド 13a ($P_1 = Boc$) の 2、3 及び 4 位のヒドロキシル基は、相間移動条件下でベンジルブロミドを用いるアルキル化によって容易に保護される。アノマーフルオリド 15b ($P_2 = Bn$) と 15e ($P_2 = Bn$) は、ジクロロメタン (DCM) のような適切な溶媒中、N - プロモスクシンイミド (NBS) の存在下で、1 位のチオエーテルに DAST を作用させることによって形成される。アノマーフルオリド 15b と 15e は、ルイス酸触媒によるアリル化条件下で容易かつ立体選択的に C グリコシル化され、多用途の中間体 15c 及び 15f になる。

【 0 3 5 9 】

15c の N - Boc 保護基をトリフルオロ酢酸で除去すると、スキーム 13 に記載のようなアミドカップリングに便利に利用される遊離アミンになる。あるいは、スキーム 18 に記載のように、中間体 15f を、Boc 基の連続的な酸性除去とその後の P_1 ベンジル保護基の水素化分解によって全体的に脱保護してもよい。スキーム 18 の一連の脱保護時に 1 位のアリル基を還元すると、 R^1 が n - プロピル基のリンコサミド類似体 I が得られる。

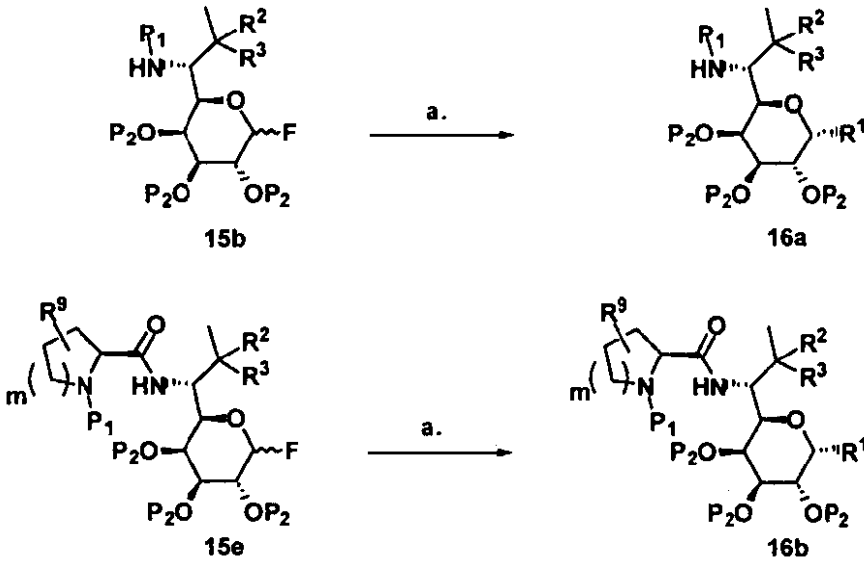
【 0 3 6 0 】

中間体 15c 及び 15f 中のアリル基を合成的に操作することにより、1 位の炭素硫黄結合が炭素炭素結合に置換された多数のリンコサミン類似体への合成手段が可能になる。

スキーム 16 に一般的合成法を示す。式中、 R^1 はアルキルスルファニル、置換アルキルスルファニルであり、 R^2 、 R^3 、 R^9 は式 (I) での定義の通りである。アノマーフルオリド中間体の 15b と 15e は、スキーム 15 に記載のルイス酸触媒による条件下、アリルトリメチルシランの代わりに適当なスルファニル求核試薬を利用して容易に S グリコシル化され、中間体 16a と 16b になる。

【 0 3 6 1 】

【化 9 4】



10

スキーム 16. スルファニル部分によるフルオロの置換

(a) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 、スルファニル求核試薬

20

【0362】

スキーム 16 は、適切なスルファニル部分による 1 - フルオロ基の置換をリンコサミン部分に対して実施することによって化合物 16 a を、又はカップリングされたリンコサミン誘導体に対して実施することによって化合物 16 b を形成できることを示している。反応は当該技術分野で周知の技術を用いて行われる。

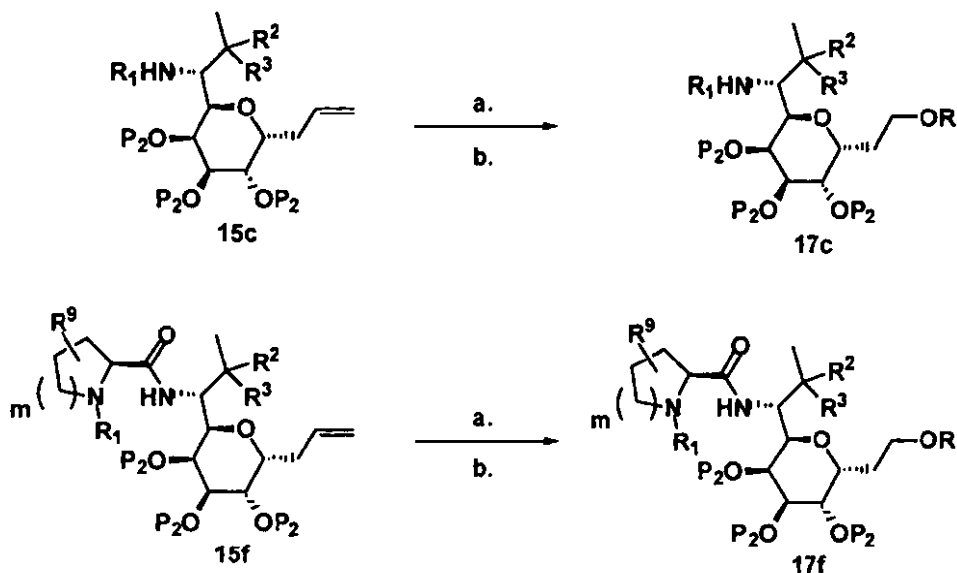
【0363】

スキーム 17 に中間体 15 c 及び 15 f のアリル基を 1 位における第一級アルコール及びエーテル置換基に作り上げるための一般的合成法を示す。式中、 P_1 は Boc、 P_2 はベンジル、 R^2 、 R^3 、 R^9 は式 (I) での定義の通り、そして R は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、又は置換ヘテロアリールである。

30

【0364】

【化 9 5】



10

スキーム 17. アルコール及びエーテルの 1 位リンコサミン誘導体の一般的合成

(a) i. O_3 $-78^{\circ}C \sim 0^{\circ}C$, ii. $NaBH_4$ (b) RX 、塩基、 R は水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群から選ばれうる。

20

【0365】

スキーム 17 に、1 - デス(スルファニルメチル) - 1 - アリル - リンコサミン誘導体 15c 及び 15f は、従来のオゾン分解とその後のメタノールのようなプロトン性溶媒中での水素化ホウ素ナトリウムによる還元的後処理によって第一級アルコールに変換できることを示す。その後、該第一級アルコールを水素化ナトリウムのような適当な塩基と適切なハロゲン化アルキルで処理することにより、保護されたリンコサミン中間体として又はカップリングされたリンコサミド中間体としてエーテル誘導体が形成され、それぞれ化合物 17c 及び 17f となる。

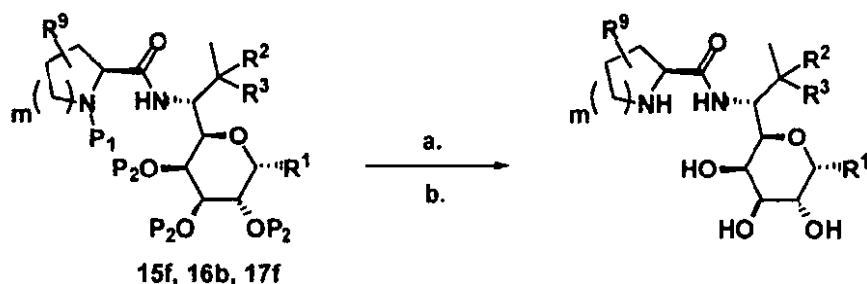
30

【0366】

スキーム 18 に、中間体 15f、16b、及び 17f の 2 段階式の全体的脱保護スキームを示す。式中、 R^2 、 R^3 、 R^9 は式 (I) での定義の通り、 P_1 は Boc、 P_2 はベンジル、そして R^1 はそれぞれスキーム 15、16、及び 17 と同じである。

【0367】

【化 9 6】



40

スキーム 18. 15f、16b、及び 17f の全体的脱保護による式 (I) の化合物の形成

(a) TFA/H_2O ; (b) $1\ atm\ H_2, Pd/C\ MeOH$

50

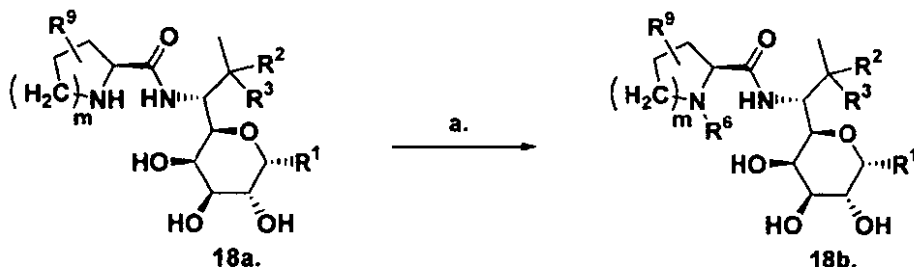
【 0 3 6 8 】

スキーム 18 に、従来式脱保護により式 (I) の化合物がもたらされることが示されている。

下記スキーム 19 に、ピロリジニル又はピペリジル環の窒素のアルキル化を示す。式中、 R^6 はアルキル又はヒドロキシアルキル、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^9 は式 (I) での定義の通りである。

【 0 3 6 9 】

【 化 9 7 】



10

スキーム 19. 1'-N-置換リンコサミドの一般的合成

(a) アルキル化剤

【 0 3 7 0 】

スキーム 19 に示すように、リンコサミン 18a を適切な塩基の存在下、アルキル化剤と接触させると N-置換すると生成物 18b が得られる。使用できる適切なアルキル化剤は、エポキシド、アルキルブロミドなどである。使用できる適切な塩基は、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミンなどである。アルキル化反応は典型的にはメタノール又は DMF のような極性有機溶媒中で実施される。アルキル化反応は典型的には 0 ~ -10 の範囲の低温で 10 ~ 20 時間実施される。

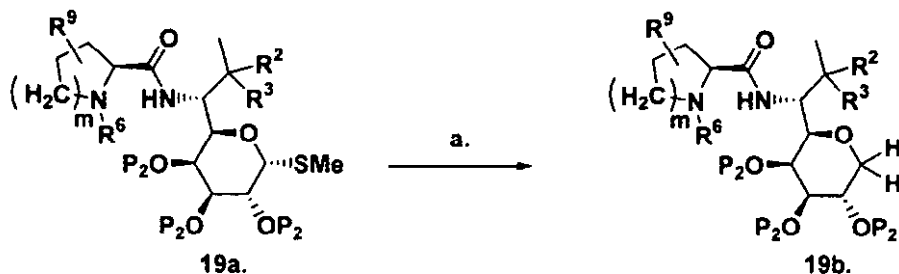
20

【 0 3 7 1 】

スキーム 20 において、 R^2 、 R^3 、 R^6 及び R^9 は式 (I) での定義の通り、 P_2 は適切な O-保護基である。

【 0 3 7 2 】

【 化 9 8 】



30

スキーム 20. (a) ラネーニッケル 2400、EtOH、還流

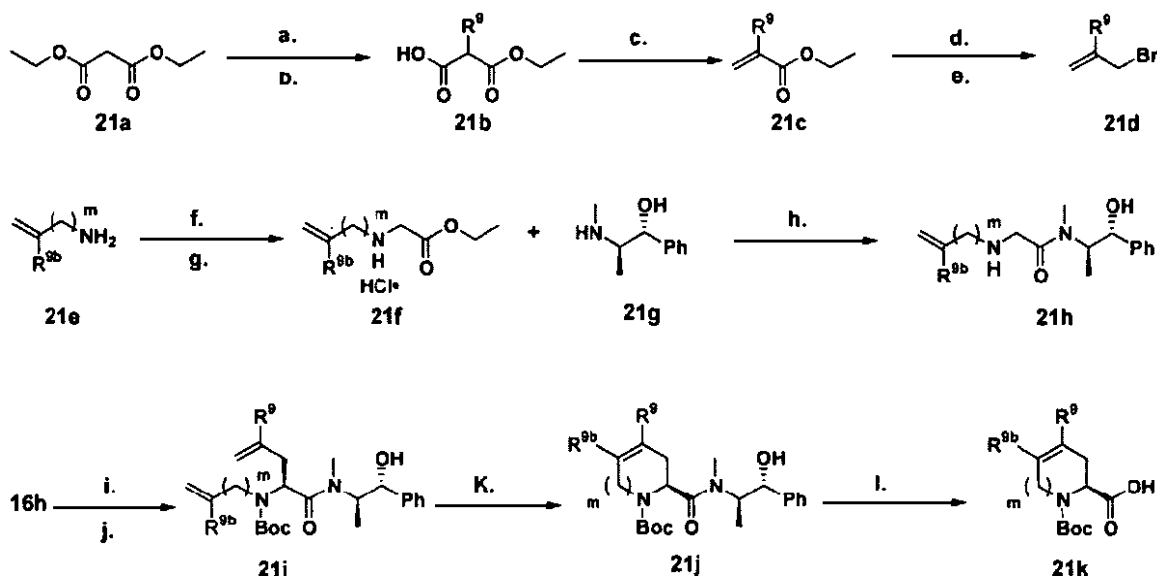
【 0 3 7 3 】

下記スキーム 21 に、不飽和 N-保護アミノ酸 21k 環の合成を可能にする汎用的合成手順を示す。式中、 m 及び R^9 は式 (I) での定義の通りである。

【 0 3 7 4 】

40

【化 9 9】



10

スキーム 21. (a) NaH, R⁹Br, DMF (b) KOH, H₂O, EtOH (c) CH₂O (水溶液)、ピペリジン、EtOH (d) DIBALH, CH₂Cl₂ (e) PBr₃, Et₂O (f) エチルプロモアセテート (g) HCl/ジオキサン (h) LiOt-Bu, THF (i) 21d, LiHMDS, LiCl, THF, 0°C (j) Boc₂O, Et₃N, CH₂Cl₂ (k) オレフィンメタセシス触媒 CH₂Cl₂ (l) 1M NaOH (水溶液)、MeOH

20

【0375】

スキーム 21 に示すように、適切な N - アリル性アミノエステル 21f に、キラル助剤として働くプソイドエフェドリンを付加させると、適切なアリル性プロミド 21d による炭素の立体特異的アルキル化が可能になる。第二級アミンの保護とその後のオレフィンメタセシス及びキラル助剤の切断により、4, 5 - 不飽和 N - 保護環状アミノ酸 21k が得られる。

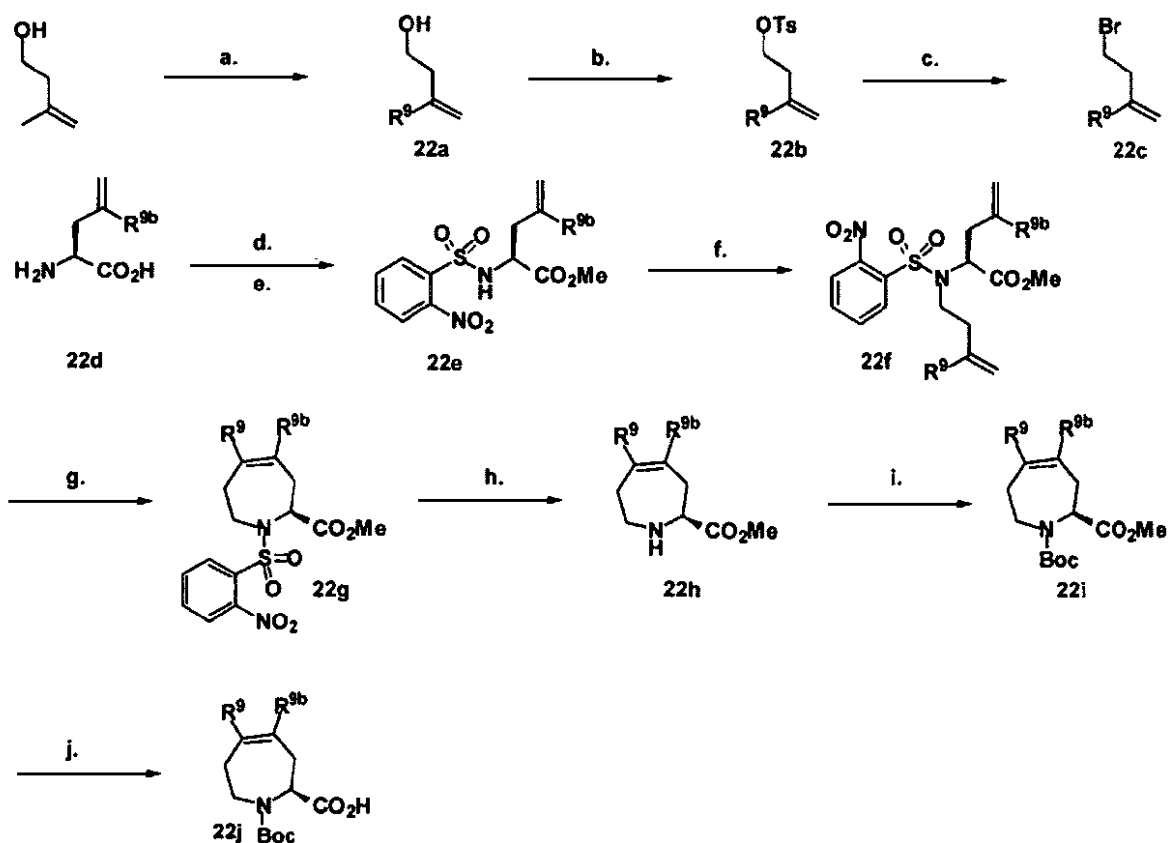
【0376】

30

下記スキーム 22 にアゼパルカルボン酸 22j の合成を示す。式中、R⁹ 及び R^{9b} は独立して式 (I) での R⁹ の定義の通りである。

【0377】

【化 1 0 0】



10

20

30

40

50

スキーム 22. (a) (i) BuLi、Et₂O、TMEDA (ii) アルキルブロミド
 (b) TsCl TEA、DMAP (c) LiBr (d) H⁺、MeOH
 (e) 2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド、Et₂O-NaHCO₃水溶液
 (f) PPh₃、DIAD、22a、THF又はCs₂CO₃、22c DMF
 (g) ベンジリデン [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 (トリシクロヘキシルホスフィン) ルテニウム、
 DCM (h) 有機塩基 (7-メチル, 1, 5, 7-トリアザビシクロ [4. 4. 0]
 デカ-5-エン)、チオフェノール、DMF (i) (Boc)₂O、THF
 (j) LiOH水溶液、ジオキサン-H₂O

【0378】

スキーム 22 に不飽和アゼピンカルボン酸 22j の一般的合成を示す。式中、R⁹ 及び R^{9b} は独立して式 (I) での定義の通りである (すなわち、いずれも式 (I) の R⁹ を表す)。ホモアリル性アルコール 22a を、TMEDA とジエチルエーテルで構成される溶媒系の中で過剰のブチルリチウムで 3-メチル-3-ブテン-1-オールを処理することによって製造されたビスアニオンの選択的 C-アルキル化によって製造する。これは、Yong, K. H. らの Journal of Organic Chemistry, 2001, 66, 8248 に記載の方法による。生成物は便宜上、適当な水性後処理とその後の粗ホモアリル性アルコール生成物 22a の蒸留によって反応混合物から精製される。

【0379】

アミノ酸 22d を当該技術分野で周知の方法によってそのメチルエステルに変換し (中間体は示さず)、次いで非混和性有機溶媒と NaHCO₃ 水溶液の二相性反応混合物中で 2-ニトロベンゼンスルホニルクロリドを用いてスルホニル化し、22e にした。

【0380】

スルホンアミド 22e は、Fukuyama, T.; Jow, C. K.; Cheung, M.; Tetrahedron Lett. 1995, 36, 6373-6374 の条

件下でアルコール 2 2 a を用い、ミツノブ条件下で容易に N - アルキル化されて 2 2 f になる。あるいは、スルホンアミド 2 2 e は、 K_2CO_3 のような無機弱塩基の存在下でプロミド 2 2 c を用いて N - アルキル化し、2 2 f にすることもできる。

【0381】

ジエン 2 2 f は、金属触媒の存在下、Grubbs 閉環メタセシス条件として当該技術分野で知られている一般的クラスの条件下で環状アルケン 2 2 g に変換される。Grubbs 閉環メタセシスは典型的には、DCM、DCE、トルエンなどのような不活性有機溶媒中、室温 ~ 110 の温度で、分子内反応に好適な出発物質濃度で実施される。該反応の典型的な触媒は、ルテニウム又はモリブデン元素を含有し、反応の適当な触媒は (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 (O - イソプロポキシフェニルメチレン) ルテニウム (当該技術分野で Hoveyda - Grubbs 第 2 世代触媒として知られている) である。

10

【0382】

スルホンアミド 2 2 g を、チオフェノール及び 7 - メチル, 1, 5, 7 - トリアザピシクロ [4.4.0] デカ - 5 - エンのような強塩基との接触により脱保護して環状アミン 2 2 h を得る。中間体のアミン 2 2 h を (BOC)₂O との接触によってアシル化し、カルバメート中間体 2 2 i を得る。

【0383】

エステル 2 2 i を、室温で約 4 時間、アルカリ水溶液と混和性有機共溶媒と接触させて最終のカルボン酸生成物に変換する。最終カルボン酸生成物 2 2 j は、反応混合物の酸性化と適当な抽出処理によって得られる。

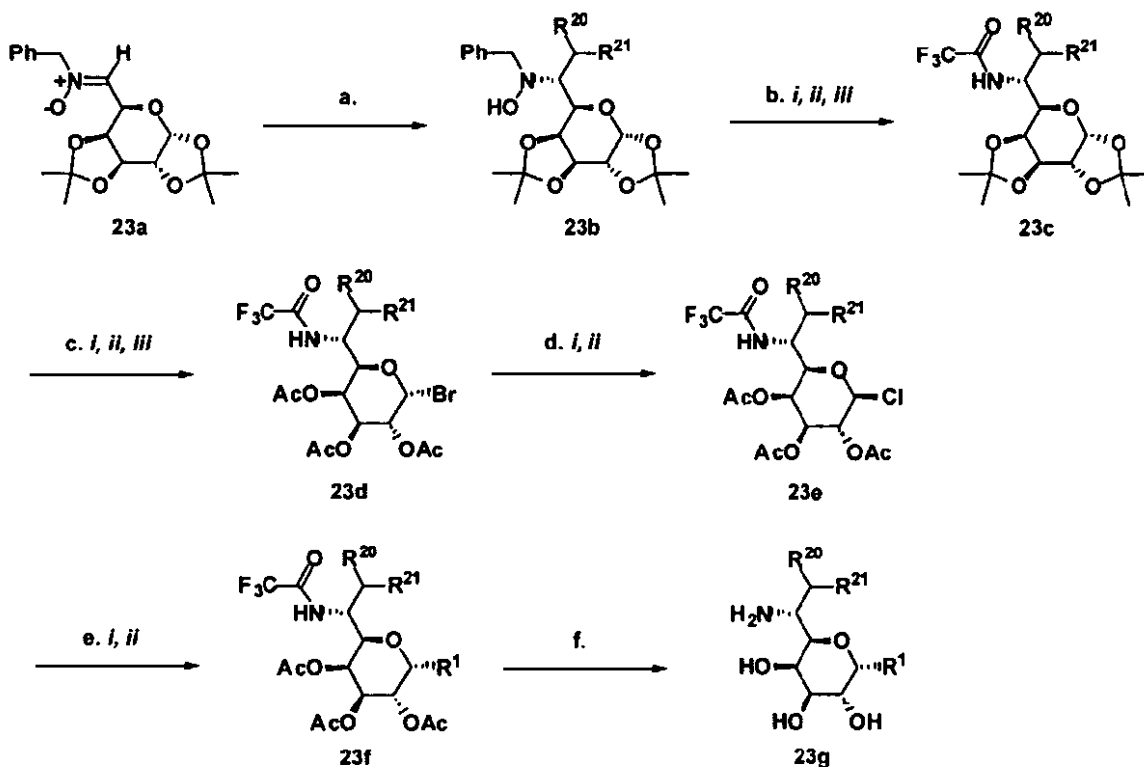
20

【0384】

下記スキーム 2 3 に、式 (II) の化合物の製造に使用されるリンコサミン誘導体の合成を示す。式中、 R^1 、 R^{20} 及び R^{21} は式 (II) での定義の通りである。

【0385】

【化 1 0 1】



スキーム 23. C6 リンコサミン誘導体の一般的合成

(a) 炭素求核試薬、 Et_2AlCl 、 Et_2O ; (b) (i) MsCl 、 Et_3N 、 CH_2Cl_2 、(ii) ジラール試薬 T、 MeOH 、(iii) 無水トリフルオロ酢酸、2, 6-ルチジン、 CH_2Cl_2 ; (c) (i) TFA 、 H_2O 、(ii) Ac_2O 、 Et_3N 、 DMAP 、 CH_2Cl_2 、(iii) HBr 、 AcOH 、 CH_2Cl_2 ; (d) (i) AcOAg 、 AcOH 、(ii) PCl_5 、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 、 CH_2Cl_2 ; (e) (i) MeSNa 、 HMPA 、 DMF 、(ii) Ac_2O 、 Et_3N 、 DMAP 、 CH_2Cl_2 ; (f) NaOH 、 H_2O 、 MeOH

【0386】

スキーム 23 に示すように、ニトロソ 23a は、低温 (約 $-78 \sim 0$ 、好ましくは $-78 \sim -40$) で、ジエチルアルミニウムクロリドの存在下、ジエチルエーテル又はテトラヒドロフランなどのような極性非プロトン性溶媒中で、適切な炭素求核試薬、例えばアルキルもしくはアリールグリニャール試薬、又は有機リチウム又はその他の有機金属試薬 (R^{20} 及び R^{21} は当業者に製造されうる試薬に限定される) で処理することにより、N-ヒドロキシアミノ誘導体 23b に立体特異的に変換できる (例えば *Dondoni* ら、*J. Org. Chem.* 1997, 62, 5484-5496 参照)。次に、N-ヒドロキシアミノ化合物 23b は、トリエチルアミンのような有機塩基又は炭酸カリウムのような無機塩基 (好ましくはトリエチルアミン) の存在下、ジクロロメタンのような適切な不活性溶媒中でアルキルスルホニルクロリド (例えばメタンスルホニルクロリド) のような脱水剤の作用によって脱水できる。得られたイミン (示さず) を、ジラール試薬 T のような適切なヒドラジドを用いるアミノ基転移によって遊離アミン (示さず) に変換し (類似反応については、*Watanabe* ら、*Chem. Pharm. Bull.* 1982, 30, 2579-2582 参照)、次いでこれをトリフルオロアシル化して完全に保護されたアミノガラクトース誘導体 23c にする。化合物 23c を、まずトリフルオロ酢酸水溶液を用いて 2 個のアセトニド保護基を除去し、次いで無水酢酸で過アセチル化して両 / ピラノース及び / フラノース異性体混合物 (示さず) を得、次いでこの混合物

を酢酸中で無水臭化水素酸で処理して、 α -プロミドトリアセテート 23 d に変換する。

α -プロミド 23 d は、酢酸中で酢酸銀 (I) で処理することによって α -ピラノーステトラアセテート (示さず) に変換できる。次いで、これを触媒的三フッ化ホウ素ジエチルエーテラートの存在下、五塩化リンで処理することにより、 α -クロロガラクトース 23 e にできる (類似例については、Ibatullin ら、Tetrahedron Letters, 2002, 43, 9577-9590 参照)。誘導体 23 e は、DMF のような溶媒中、HMPA などの存在下で適切なアルキル又はアリールチオラートなどでクロロ基を求核置換することによって α -置換誘導体 23 f に変換できる。部分脱アシル化生成物の再アシル化を実施すると中間体 23 f の精製を補助できる。両トリフルオロアセトアミドとアセテートエステル of 最終脱保護は、メタノール中水酸化ナトリウム水溶液で 23 f を処理することによって達成でき、アミノ酸とのカップリングに適切な形のアミノガラクトース誘導体 23 g が得られる。

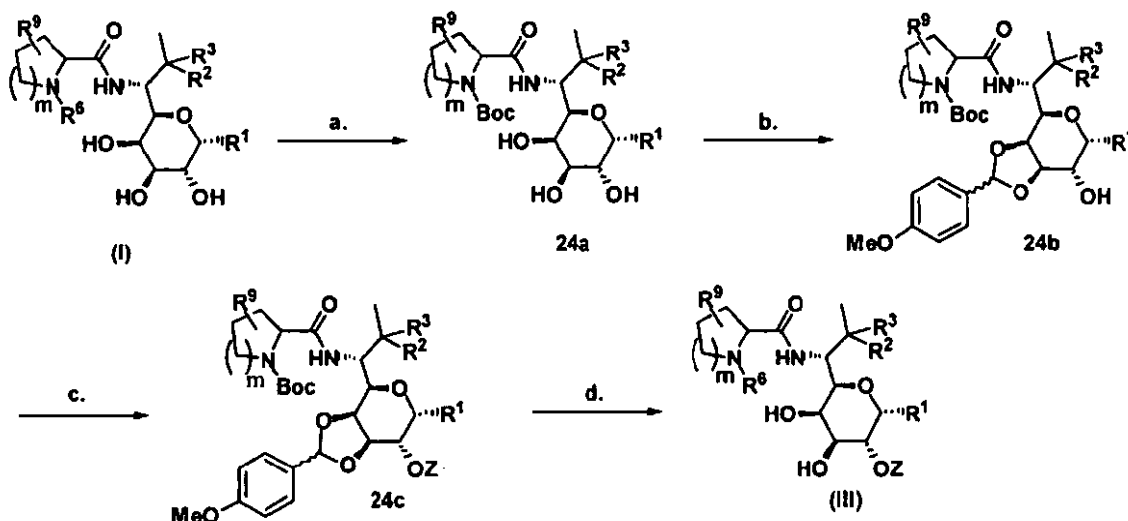
10

【0387】

下記スキーム 24 に式 (III) の化合物の合成を示す。式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、及び R^9 は式 (I) での定義の通りである。

【0388】

【化 102】



20

30

スキーム 24. 2-置換エステルの一般的合成

(a) $(Boc)_2O$ 、 $KHCO_3$ 水溶液 THF (b) p-アニスアルデヒドジメチルアセタール、PPTS、(c) アシル化剤、塩基 (d) TFA、DCE、水

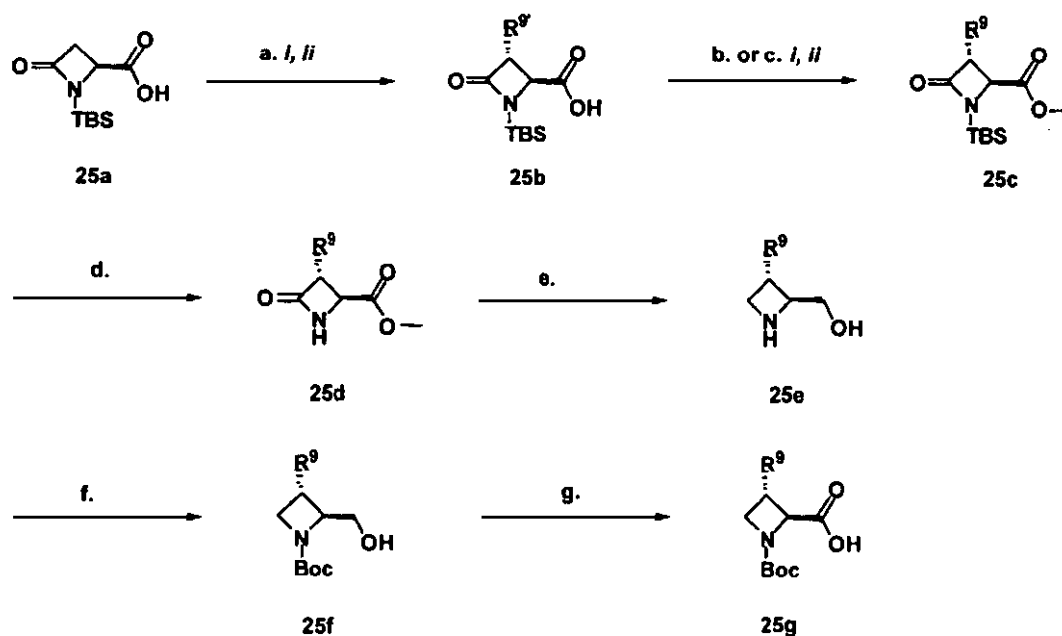
【0389】

下記スキーム 25 にアゼチジンカルボン酸 25 g の合成を示す。式中、 R^9 はアルキルである。

【0390】

40

【化 1 0 3】



10

スキーム 25. トランス-アルキルアゼチジンカルボン酸の一般的合成

20

- (a) (i) LDA、THF、0℃、(ii) ブロモアルカン又はブロモアルケン；
 (b) TMSCHN₂、MeOH、2-3℃；(c) (i) TMSCHN₂、MeOH、2-3℃、(ii) H₂、Pd/C、EtOAc、2-3℃；(d) Et₃N・3HF、THF、2-3℃；(e) LiAlH₄、THF、6-8℃；(f) Boc₂O、CH₂Cl₂、2-3℃；
 (g) RuCl₃・xH₂O、NaIO₄、アセトン、H₂O、2-3℃

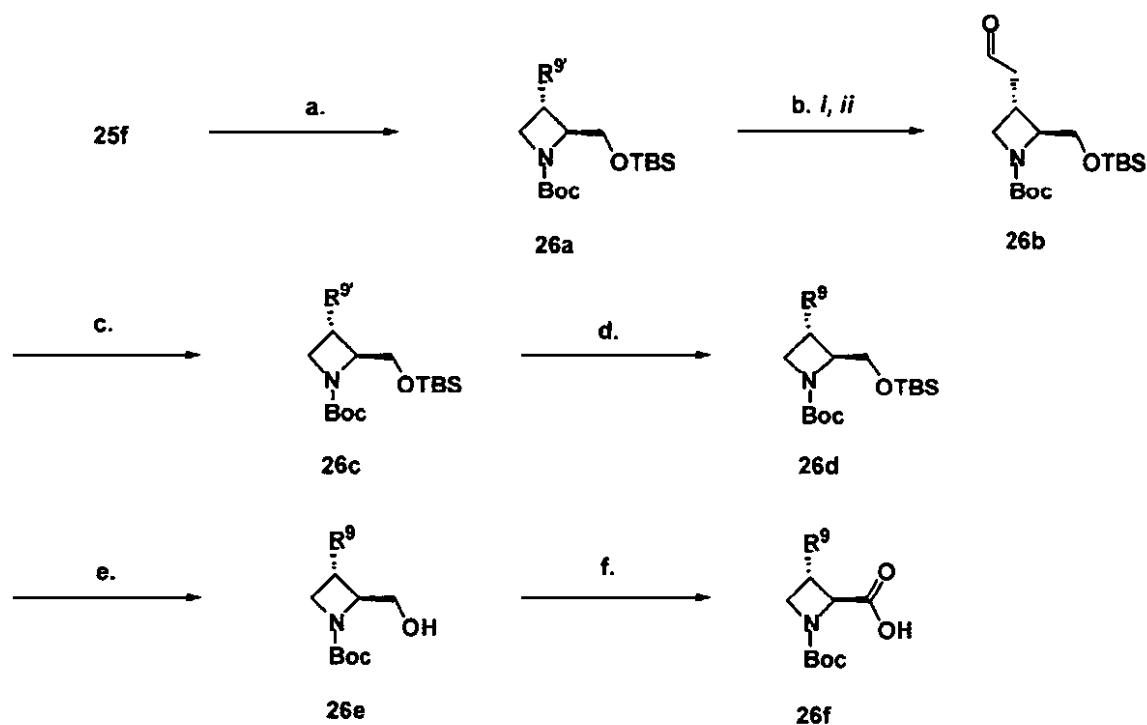
【0391】

下記スキーム 26 にアゼチジンカルボン酸 26 f の合成を示す。式中、R⁹ はアルキル、R 及び R' は式 (I) で定義されている R⁹ と一致するが、ウィッティヒオレフィン化の化学に固有の制限がある。

30

【0392】

【化 1 0 4】



10

20

スキーム 26. アルデヒド経由のトランス-アルキルアゼチジンカルボン酸の一般的合成

(a) TBSCl、イミダゾール、DMF、23℃; (b) (i) オゾン、 CH_2Cl_2 、 -78°C 、(ii) PPh_3 ; (c) オレフィン化、 $\text{RR}'\text{CHP}=\text{Ph}_3\text{X}^-$ 、塩基、溶媒; (d) H_2 、 Pd/C 、 EtOAc 、23℃又は $\text{KO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2\text{K}$ 、 AcOH 、ジオキサン、23℃; (e) TBAF、THF、23℃; (f) $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ 、 NaIO_4 、アセトン、 H_2O 、23℃

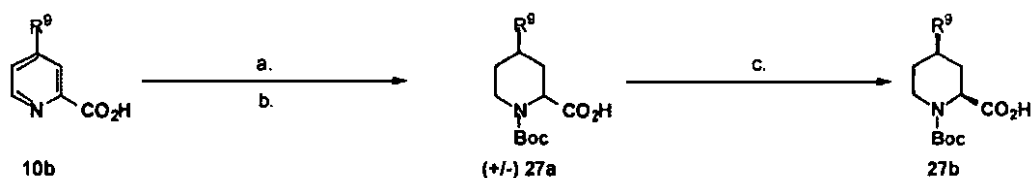
30

【0393】

下記スキーム 27 に、4-置換ピペリジンカルボン酸 27a (ラセミ混合物) の合成及び異性体 27b の単離を示す。式中、 R^9 は式 (I) での定義の通りである。

【0394】

【化 1 0 5】



40

スキーム 27. ラセミ体のシス 4-置換中間体 27a の一般的合成と 2S、4R R^9 中間体 27b を提供するための分割

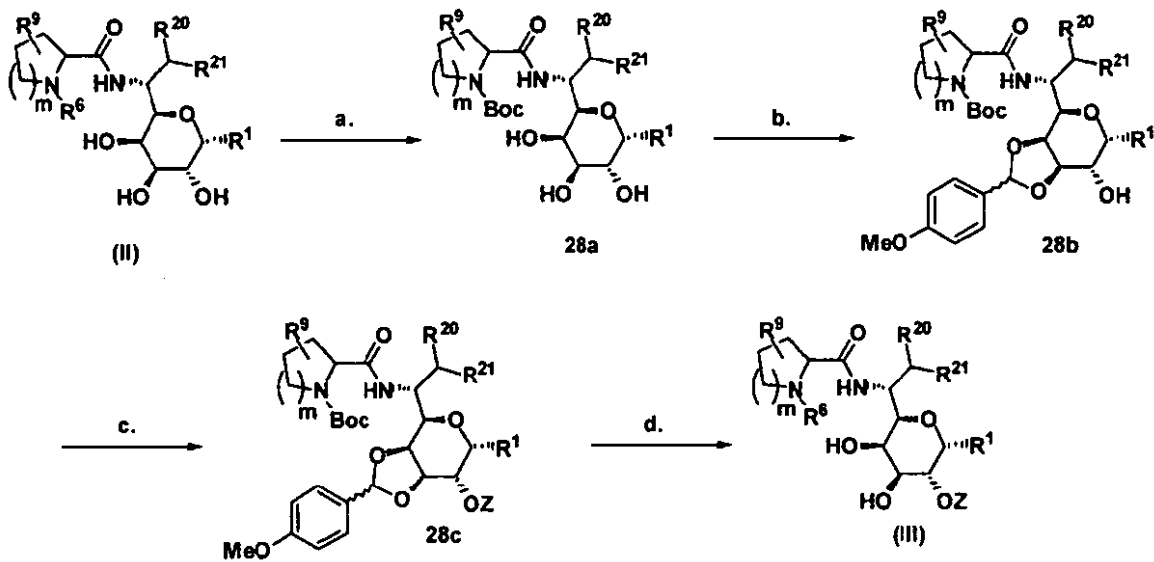
(a) PtO_2 、 H_2 、 H^+ (b) $(\text{Boc})_2\text{O}$ 、 $^- \text{OH}$ (c) (i) キラルアミン、再結晶化 (ii) H^+

【0395】

下記スキーム 28 に 2-置換エステルを有する式 (II) の化合物の合成を示す。式中、 R^1 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^6 、及び R^9 は式 (II) での定義の通りである。

【0396】

【化 1 0 6】



スキーム 28. タイプ (II) の構造を定義する 2-置換エステル的一般合成

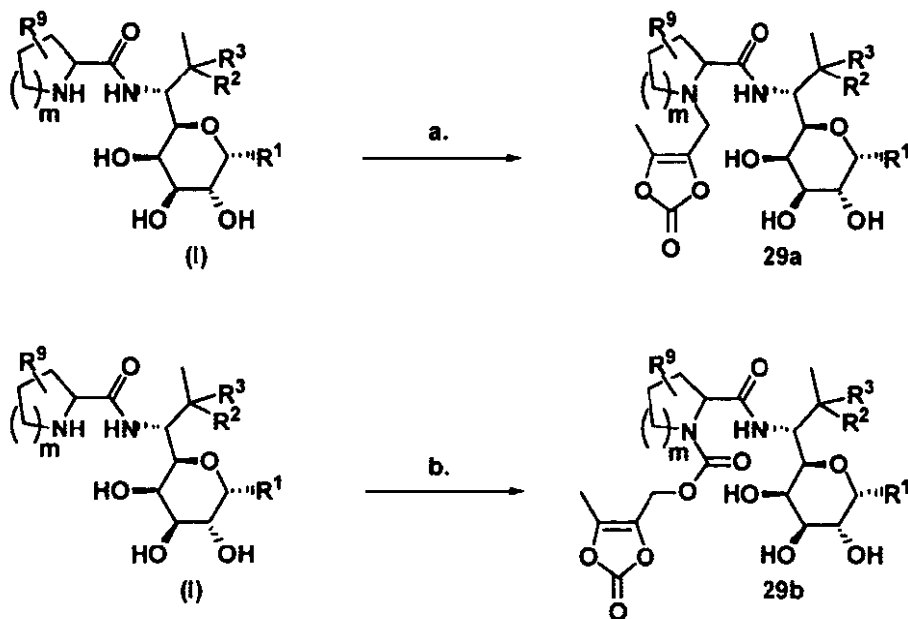
(a) $(\text{Boc})_2\text{O}$ 、 KHCO_3 水溶液 THF (b) p-アニスアルデヒドジメチルアセタール、PPTS、(c) アシル化剤、塩基 (d) TFA、DCE、水

【 0 3 9 7】

下記スキーム 29 に、環窒素におけるジオキサリノンプロドラッグ（例えば式 (I) の化合物中の R^6 ）の合成を示す。式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^9 は式 (I) での定義の通りである。

【 0 3 9 8】

【化 1 0 7】



スキーム 29. R^6 ジオキサリノンプロドラッグの一般合成

(a) KHCO_3 、4-ブロモメチル-5-メチル-[1, 3] ジオキソール-2-オン DMF (b) KHCO_3 、炭酸 5-メチル-2-オキソ-[1, 3] ジオキソール-4-イルメチルエステル 4-ニトロフェニルエステル

【 0 3 9 9】

10

20

30

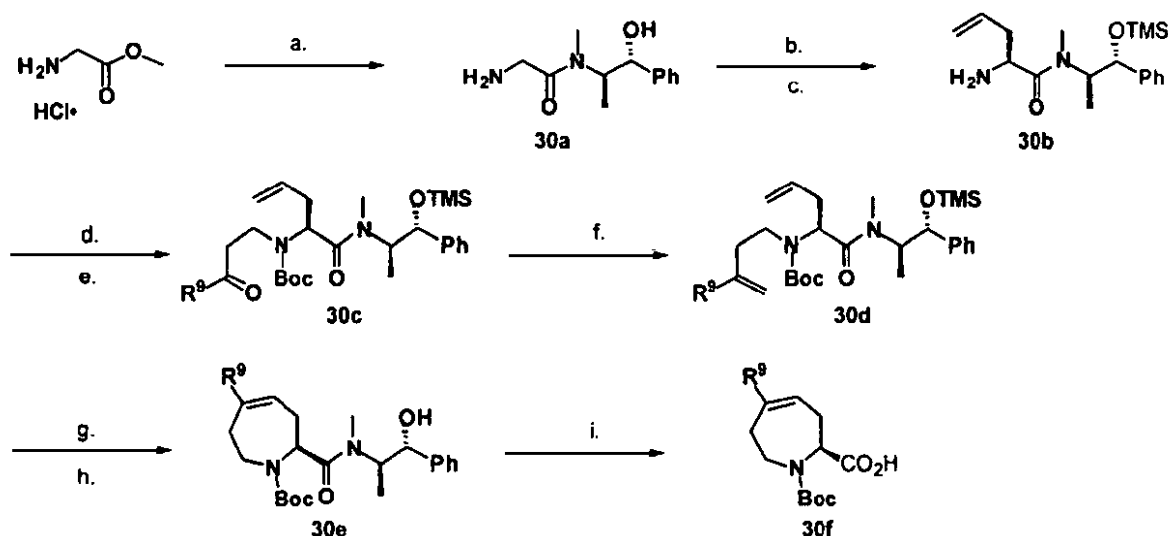
40

50

下記スキーム 30 に、不飽和アゼパンカルボン酸 30 f の合成を示す。式中、 R^9 は式 (I) での定義の通りである。

【0400】

【化108】



10

20

30

40

50

スキーム 30. (a) $LiOt-Bu$ 、(1R, 2R) - プソイドエフェドリン、THF (b) アリルブロミド、 $LiHMDS$ 、 $LiCl$ 、THF、 $0^{\circ}C$ (c) $TMSCl$ 、TEA (d) 1-オクテン-3-オン ($R^9 = n$ -ペンチル)、 $EtOH$; (e) Boc_2O ; (f) メチルトリフェニルホスホニウムブロミド、 $t-BuOK$ 、トルエン; (g) (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 (O-イソプロポキシフェニルメチレン) ルテニウム、DCM; (h) TBAF、THF; (i) $LiOH$ 水溶液、ジオキサン- H_2O 【0401】

スキーム 30 に示すように、5 - 置換不飽和アゼパンカルボン酸ビルディングブロック (構成要素) 30 f は、グリシンメチルエステル HCl 塩から製造される。グリシンメチルエステル HCl 塩を、強アルコキシド塩基 $LiOt-Bu$ の存在下で (1R, 2R) - プソイドエフェドリンでアミド化する。

【0402】

プソイドエフェドリンアミドはキラル助剤として働くので、アリルブロミドを用いた炭素の立体特異的アルキル化が可能になる。これについては、Myers, A. G.; Schnider, P.; Kwon, S. Kung, D. W. による J. Org. Chem. 1999, 64, 3322 - 3327 に記載されている。TMS エーテルとして遊離アルコールを保護することにより中間体 30 b が得られる。

【0403】

1 - オクテン - 3 - オン ($R^9 = n$ - ペンチル) のような不飽和ケトン を 30 b のようなアミン求核試薬と、当該技術分野でミカエル付加として知られている一般的クラスの反応によって反応させる。反応は典型的には室温で TEA のような適当な有機塩基触媒を用い、 $EtOH$ 、 $tBuOH$ などのようなプロトン性有機溶媒中で実施される。このミカエル付加のアミノケトン生成物 (スキームには示さず) を (Boc)₂O と接触させることにより単離せずにアシル化しカルバメート中間体 30 c を得る。中間体 30 c をウィッティヒ反応を用いて反応させ、アルケン生成物 30 d を形成させる。この反応では、適切なホスホニウム塩を強塩基を用いて脱プロトン化し、リンイリドを形成させる。本反応においてはメチルトリフェニルホスホニウムブロミドが適切なホスホニウム塩である。イリドの形成に使用できる適切な強塩基は、カリウム *tert* - ブトキシド、有機リチウム試薬などである。リンイリドの形成は典型的には N_2 のような不活性雰囲気下、トルエン、THF などのような不活性有機溶媒中で実施される。

【0404】

リンイリドの形成後、ケトン30cを反応に加える。反応は便宜上-40～室温の温度で実施でき、完了するまで（典型的には1～4時間）撹拌される。得られた有機溶液を後処理し、粗生成物のシリカ上クロマトグラフィーによりアルケン生成物30dを得る。

【0405】

アルケン30dを、金属触媒の存在下、当該技術分野でGrubbs閉環メタセシス条件として知られる一般的クラスの条件下で環状アルケン30eに変換する。Grubbs閉環メタセシスは典型的には、DCM、DCE、トルエンなどのような不活性有機溶媒中、室温～110の温度で分子内反応に好適な出発物質濃度で実施される。反応の典型的な触媒は、ルテニウム又はモリブデン元素を含有し、反応の適当な触媒は（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（O-イソプロポキシフェニルメチレン）ルテニウム（当該技術分野でHoveyda-Grubbs第2世代触媒として知られている）である。環状アルケン中間体を不活性有機溶媒中で適切なフルオリドイオン源と接触させる。使用できる適切なフルオリドは、テトラブチルアンモニウムフルオリド、Amberlite（登録商標）樹脂A-26F⁻形、HF・ピリジンなどである。適切な不活性有機溶媒は、THF、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジオキサンなどである。反応は便宜上室温で約1～2時間実施すればよい。アルコール30eはシリカゲルカラムで精製できる。中間体30eは、アルカリ水溶液及び混和性有機共溶媒と室温で約4時間接触させることによって最終のカルボン酸生成物に変換できる。最終のカルボン酸生成物31iは、反応混合物の酸性化と適当な抽出処理によって得られる。

10

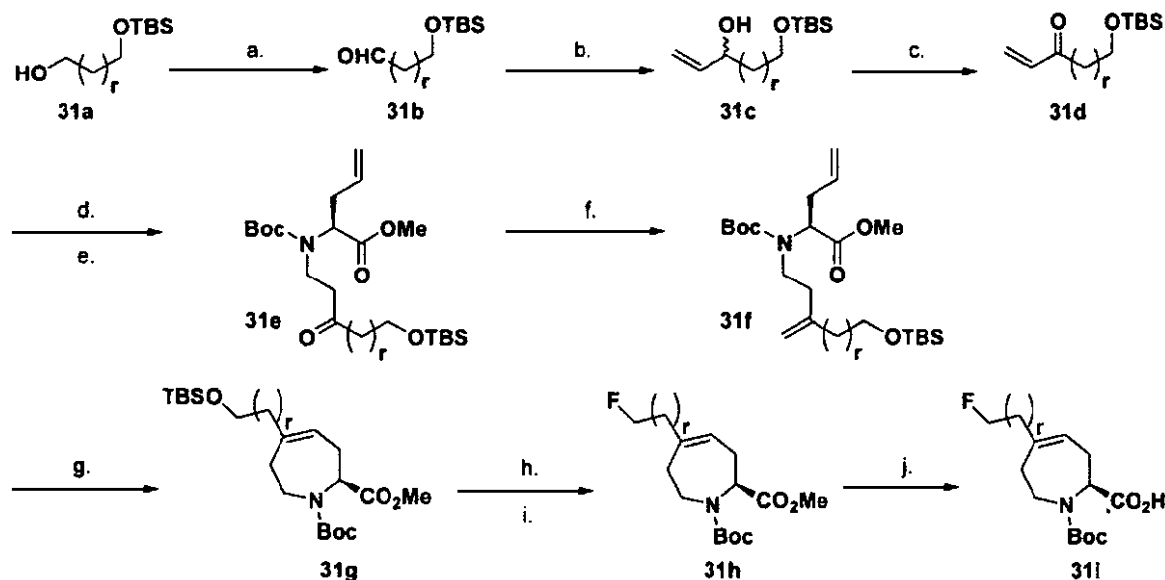
20

【0406】

下記スキーム31に、5-（-フルオロ-アルキル）置換不飽和アゼパンカルボン酸31iの合成を示す。

【0407】

【化 1 0 9】



スキーム 31. 5-(ω -フルオロアルキル)-アゼパン-2-カルボン酸 (31i)、 $r=0\sim 7$ の合成

10

20

(a) 塩化オキサリル、DMSO、 Et_3N 、DCM；(b) ビニルマグネシウムブロミド、THF；(c) PDC、セライト、DCM；(d) L-2-アミノ-4-ペンテン酸メチルエステル、 Et_3N 、 $t\text{-BuOH}$ ；(e) Boc_2O ；(f) $\text{CH}_3\text{PPh}_3^+\text{Br}^-$ 、 $t\text{-BuOK}$ 、トルエン；(g) (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(O-イソプロポキシフェニルメチレン)ルテニウム、DCM；(h) TBAF、THF；(i) DAST、DCM；(j) LiOH水溶液、ジオキサン- H_2O ；生成物 31i はスキーム 33 に記載のようにカップリングさせる。

30

40

50

【0408】

スキーム 31 に示すように、5-(ω -フルオロ-アルキル)置換不飽和アゼパンカルボン酸ビルディングブロック 31i は、市販の TBS 保護ジオール 31a から製造した。31a の酸化によるアルデヒド 31b の製造は、スワーン酸化条件として当該技術分野で知られている一般的クラスの条件下で実施する。この変換は、保護ジオール 31a をジクロロメタンのような不活性有機溶媒中でジメチルスルホキシド及び塩化オキサリルに加え、次いでトリエチルアミンのような適当な有機塩基を加えることによって実施する。あるいは、変換は 31a を不活性有機溶媒中でジメチルスルホキシド及び適当な活性化剤、例えば無水トリフルオロ酢酸に加えることによって実施してもよい。反応は典型的には約 -78 ~ -70 の範囲の温度で実施される。得られた反応混合物を低温で約 1 時間 ~ 3 時間攪拌する。適当な有機塩基(例えば TEA、ピリジンなど)を反応混合物に加える。反応混合物を適当な条件下で後処理し、アルデヒド生成物 31b を得る。アルデヒド中間体 31b を、THF、ジエチルエーテルなどのような適当な溶媒中でビニルマグネシウムブロミドのようなビニル炭素求核試薬と接触させることによってアリル性アルコール 31c に変換する。反応混合物を弱酸性水溶液で後処理することによってアリル性アルコール生成物 31c を得る。中間体 31d は、PDC (ピリジニウムジクロメート) のような適当な酸化試薬と接触させることによって 31c から誘導する。

【0409】

不飽和ケトン 31d を L-2-アミノ-4-ペンテン酸メチルエステルのようなアミノ酸エステルと、当該技術分野でミカエル付加として知られている一般的クラスの反応によって反応させる。反応は典型的には、室温で TEA のような適当な有機塩基触媒を用い、

t B u O Hのようなプロトン性有機溶媒中で実施される。このミカエル付加のアミノケトン生成物（スキームには示さず）を単離せずに（B o c）₂ Oと接触させることによってアシル化し、カルバメート中間体 3 1 e を得る。中間体 3 1 e をウィッティヒ反応を用いて反応させ、アルケン生成物 3 1 f を形成させる。この反応では、適切なホスホニウム塩を強塩基を用いて脱プロトン化し、リンイリドを形成させる。例えばメチルトリフェニルホスホニウムブロミドがこの反応における適切なホスホニウム塩である。イリドの形成に使用できる適切な強塩基は、カリウム t e r t - ブトキシド、有機リチウム試薬などである。リンイリドの形成は典型的には N₂ のような不活性雰囲気下、トルエン、T H F などのような不活性有機溶媒中で実施される。

【 0 4 1 0 】

リンイリドの形成後、ケトン 3 1 e を反応に加える。反応は便宜上、- 4 0 ~ 室温の温度で実施でき、完了まで撹拌される。典型的には 1 ~ 4 時間である。得られた有機溶液を後処理し、粗生成物のシリカ上クロマトグラフィーによりアルケン生成物を得る。

【 0 4 1 1 】

アルケン 3 1 f を、金属触媒の存在下、G r u b b s 閉環メタセシス条件として当該技術分野で知られている一般的クラスの条件下で環状アルケン 3 1 g に変換する。G r u b b s オレフィンメタセシスは典型的には、D C M、D C E、トルエンなどのような不活性有機溶媒中、室温 ~ 1 1 0 の温度で、分子内反応に好適な出発物質濃度で実施される。該反応の典型的な触媒は、ルテニウム又はモリブデン元素を含有し、反応の適当な触媒は（ 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（ O - イソプロポキシフェニルメチレン）ルテニウム（当該技術分野で H o v e y d a - G r u b b s 第 2 世代触媒として知られている）である。

【 0 4 1 2 】

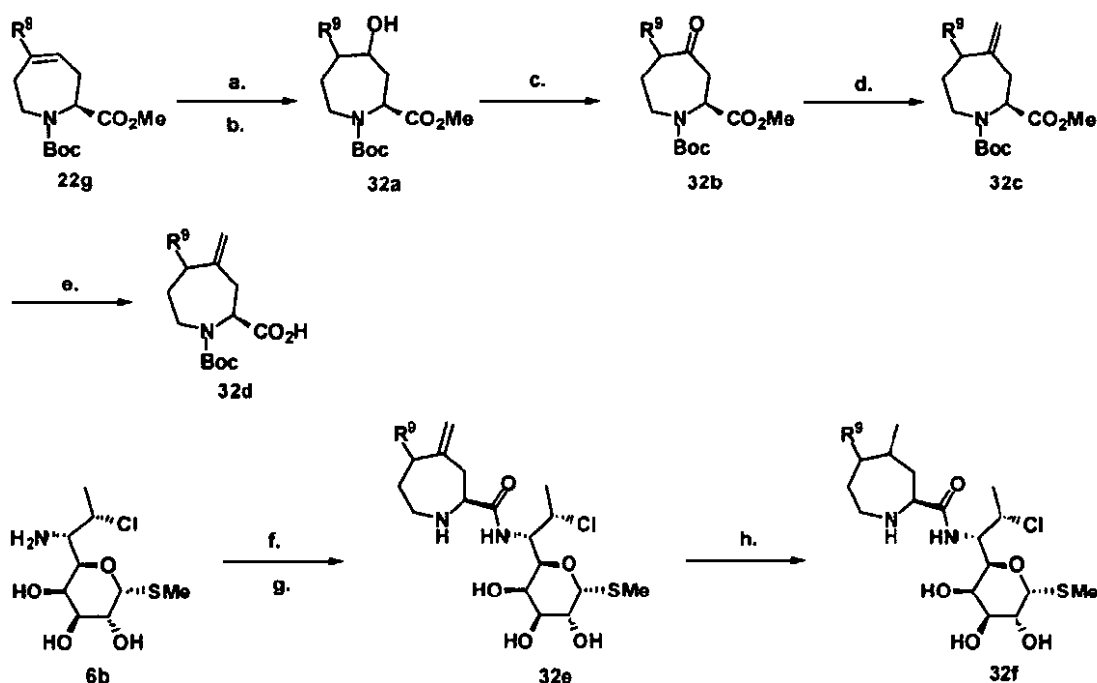
環状アルケン 3 1 g を不活性有機溶媒中で適切なフルオリドイオン源と接触させる。適切なフルオリドは、テトラブチルアンモニウムフルオリド、A m b e r l i t e（登録商標）樹脂 A - 2 6 F⁻ 形、H F ・ピリジンなどである。適切な不活性有機溶媒は、T H F、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジオキサンなどである。反応は便宜上室温で約 1 ~ 2 時間実施すればよい。アルコール生成物（示さず）はシリカゲルカラムで精製できる。生成物を適切なフッ素化試薬と接触させて生成物 3 1 h を得る。適切なフッ素化試薬は、例えば、ジメチルアミノ硫黄トリフルオリド、[ビス（ 2 - メトキシエチル） - アミノ] 硫黄トリフルオリドなどである。反応は典型的には、ジクロロメタン、酢酸エチル、T H F などのような不活性有機溶媒中、- 7 8 ~ 室温の温度で約 2 ~ 4 時間実施される。エステル 3 1 h を、当業者に周知の方法によってアルカリ水溶液及び混和性有機共溶媒と接触させることによって鹸化し、所望の 5 - （ - フルオロ - アルキル）置換不飽和アゼパンカルボン酸 3 1 i を得る。

【 0 4 1 3 】

下記スキーム 3 2 に、4 - メチル - 5 - アルキル - アゼパン - 2 - カルボン酸 [2 - クロロ - 1 - （ 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル） - プロピル] - アミド 3 2 f の合成を示す。

【 0 4 1 4 】

【化 1 1 0】



10

20

スキーム 3 2. 4-メチル-5-プロピル-アゼパン-2-カルボン酸 [2-クロロ-1-(3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロピラン-2-イル)-プロピル]-アミド (3 2 f) の合成

(a) $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, THF (b) NaOH水溶液, 35% H_2O_2

(c) TPAP, NMO, 4 Å分子モレキュラーシーブ, DCM

(d) $\text{CH}_3\text{PPh}_3^+\text{Br}^-$, *t*-BuOK, トルエン (e) LiOH水溶液, ジオキサン/ H_2O (f) 6b 7-Cl MTL ($\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{Cl}$), HBTU, DIEA, DMF (g) TFA/ H_2O (h) H_2 , Pd-C, MeOH, 55 psi

30

【0 4 1 5】

スキーム 3 2 に、タイプ 2 2 i の 5 - 置換不飽和アゼパンカルボン酸メチルエステル中間体からの 4 - メチレン - 5 - 置換アゼパン - 2 - カルボン酸ビルディングブロック 3 2 d の合成を示す。タイプ 2 2 i の環状アルケン中間体から、当該技術分野で周知の条件下で二重結合のヒドロホウ素化とその後の酸化的後処理により、アルコール中間体 3 2 a を得る。アルコール 3 2 a を、Ley, S. V.; Griffith, W. P.; Aldrich chimica Acta, 1990, 13 - 19 の条件下で、触媒的 TPAP と NMO 共オキシダントで酸化し、ケトン中間体 3 2 b を得る。中間体 3 2 b をウィッティヒ反応を用いて反応させ、アルケン生成物 3 2 c を形成させる。この反応では、適切なホスホニウム塩を強塩基を用いて脱プロトン化し、リンイリドを形成させる。例えばメチルトリフェニルホスホニウムブロミドがこの反応における適切なホスホニウム塩である。イリドの形成に使用できる適切な強塩基は、カリウム *tert*-ブトキシド、有機リチウム試薬などである。リンイリドの形成は典型的には N_2 のような不活性雰囲気下、トルエン、THF などのような不活性有機溶媒中で実施される。

40

【0 4 1 6】

リンイリドの形成後、ケトン 3 2 b を反応に加える。反応は便宜上 - 40 ~ 室温の温度で実施でき、完了まで撹拌される。典型的には 1 ~ 4 時間である。得られた有機溶液を後処理し、粗生成物のシリカ上クロマトグラフィーによりアルケン生成物 3 2 c を得る。

【0 4 1 7】

中間体 3 2 c は、アルカリ水溶液と混和性有機共溶媒に室温で約 4 時間接触させること

50

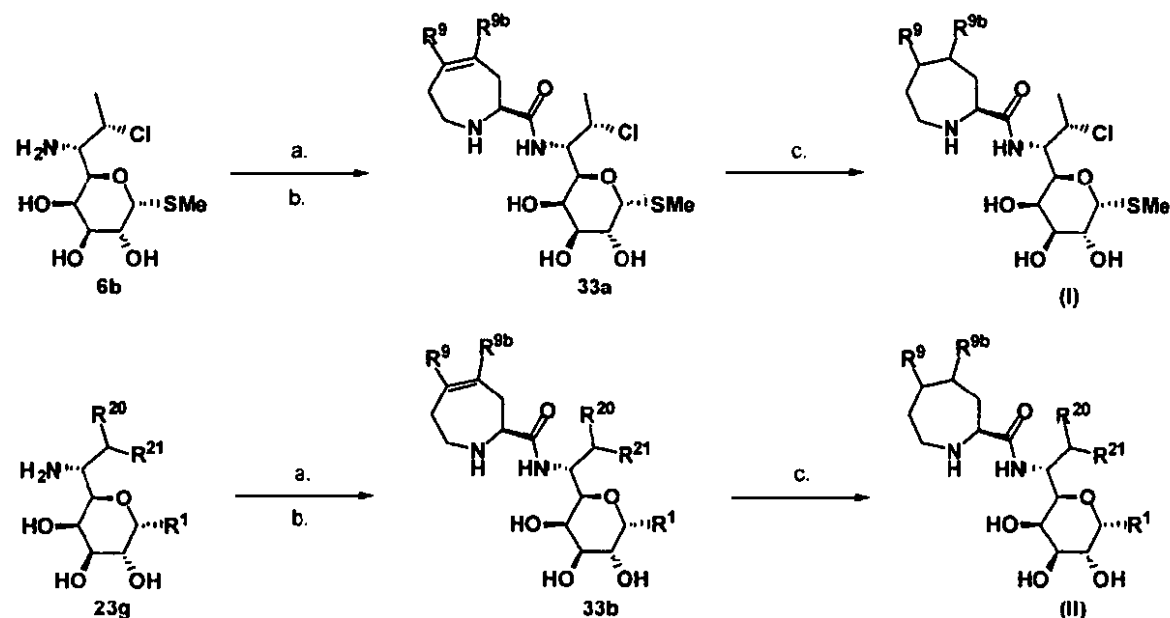
により、最終のカルボン酸生成物に変換できる。最終のカルボン酸生成物 3 2 d は、反応混合物の酸性化と適当な抽出処理によって得られる。3 2 d のタイプの中間体をリンコサミン、例えば 7 - C 1 M T L 6 b ($R^2 = H$ 、 $R^3 = Cl$) にカップリングさせ、酸性条件下で脱保護してタイプ 3 2 e のリンコサミドを得る。タイプ 3 2 e のリンコサミドの接触水素化によってタイプ 3 2 f の飽和リンコサミドを得る。

【 0 4 1 8 】

下記スキーム 3 3 に、上記スキームのカルボン酸とリンコサミン誘導体とのカップリング法を示す。

【 0 4 1 9 】

【 化 1 1 1 】



スキーム 3 3. (a) カップリング剤すなわち (HBTU又はEDC/HOBt) 有機塩基 (TEA、DIEA、N-メチルモルホリン) (b) TFA/ H_2O 9 : 1 (c) H_2 、10 % Pd/C 50 psi

【 0 4 2 0 】

製剤化

医薬品として使用する場合、本発明の化合物は通常医薬組成物の形態で投与される。これらの化合物は、経口、非経口、経皮、静脈内、筋肉内、局所、直腸、及び鼻腔内を含む様々な経路で投与できる。これらの化合物は注射用組成物としても経口用組成物としても有効である。そのような組成物は製薬分野で周知の様式で製造され、少なくとも一つの活性化合物を含む。

【 0 4 2 1 】

本発明はまた、活性成分として上記本発明の一つ以上の化合物と共に一つ以上の製薬学的に許容しうる担体も含有する医薬組成物を含む。本発明の組成物の製造に際し、活性成分は通常、賦形剤と混合され、賦形剤で希釈され、又はカプセル、サシェ、ペーパーもしくはその他の容器の形態であり得る担体内に封入される。使用される賦形剤は、典型的にはヒト患者又はその他の哺乳動物への投与に適切な賦形剤である。賦形剤が希釈剤として働く場合、それは固体、半固体、又は液体材料であってよく、活性成分用のビヒクル、担体、又は媒体として作用する。従って、組成物は、錠剤、ピル、散剤、ロゼンジ、サシェ、カシェ、エリキシル、懸濁液、エマルジョン、溶液、シロップ、エアゾール (固体として又は液体媒体中の)、例えば 10 重量%までの活性化合物を含有する軟膏、軟質及び硬質ゼラチンカプセル、坐剤、無菌の注射用溶液、及び無菌の包装粉末の形態を取ることができる。

【0422】

製剤の製造に際し、その他の成分と合わせる前に活性化合物を挽いて適当な粒径にすることが必要であろう。活性化合物が実質的に不溶性の場合、200メッシュ未満の粒径に挽くのが通例である。活性化合物が実質的に水溶性の場合、粒径は、製剤中で実質的に均一に分布するように挽いて、例えば約40メッシュに調整するのが普通である。

【0423】

適切な賦形剤のいくつかの例は、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシア（アラビア）ゴム、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、無菌水、シロップ、及びメチルセルロースなどである。製剤はさらに、タルク、ステアリン酸マグネシウム、及び鉱油のような滑沢剤；湿潤剤；乳化及び懸濁化剤；メチル-及びプロピルヒドロキシ-ベンゾエートのような保存剤；甘味剤；及び着香剤を含むこともできる。本発明の組成物は、当該技術分野で公知の方法を用いることによって、投与後、活性成分の即時、持続又は遅延放出を提供するように製剤化することもできる。

【0424】

本発明の化合物である活性成分の、その医薬組成物及び単位剤形中の量は、特定の用途、特定の化合物の効力及び所望濃度に応じて変動又は広く調整することができる。

組成物は好ましくは単位剤形に製剤化され、各剤形に約5～約100mg、より通常的には約10～約30mgの活性成分が含まれる。“単位剤形”という用語は、ヒト患者及びその他の哺乳動物のための単位用量として適切な物理的に分離された単位のこと、各単位には、所望の治療効果を生み出すように計算された予め決められた量の活性物質と適切な製薬学的賦形剤とが包含される。好ましくは、上記本発明の化合物は、医薬組成物の約20重量%以下、さらに好ましくは約15重量%以下の量で使用され、残りは製薬学的に不活性な担体である。

【0425】

活性化合物は広い用量範囲で有効であり、一般的に製薬学的に又は治療上有効な量で投与される。しかしながら、実際に投与される化合物の量は、治療される状態、治療される細菌感染の重症度、選択された投与経路、投与される実際の化合物、個別の患者の年齢、体重、及び応答、患者の症状の重症度などを含む関係状況を考慮して医師が決定することになることは理解されるであろう。

【0426】

温血動物における細菌感染の治療又は闘病のための治療的使用において、化合物又はその医薬組成物は、治療を受ける動物の体内に抗菌効果的活性成分の濃度（量又は血中濃度）を獲得及び維持する用量で、経口、局所、経皮、及び／又は非経口投与される。一般的に、活性成分のそのような抗菌又は治療効果的用量（すなわち有効量）は、約0.1～約100、さらに好ましくは約1.0～約50mg/kg体重/日の範囲であろう。

【0427】

錠剤のような固体組成物を製造する場合、主要活性成分を製薬学的賦形剤と混合して、本発明の化合物の均一混合物を含有する固体の予備製剤組成物を形成する。これらの予備製剤組成物を均一と言う場合、それは、活性成分が組成物全体に均一に分散しているのを意味する。次に、この固体の予備製剤を、例えば本発明の活性成分を0.1～500mg含有する上記タイプの単位剤形に細分する。

【0428】

本発明の錠剤又はピルは、被覆又はそうでなければ配合されることにより、延長作用の利益が得られる剤形として提供することもできる。例えば、錠剤又はピルは、内部用量成分と外部用量成分を含むことができ、後者は前者を覆う外皮の形態になっている。2つの成分は、腸溶層、すなわち胃での崩壊に抵抗する役割を果たし、内部成分を無傷のまま十二指腸に通過させる又は遅延放出させる層で分離することができる。そのような腸溶層又

10

20

30

40

50

はコーティングには様々な材料が使用できる。そのような材料は、いくつかのポリマー酸や、ポリマー酸とセラック、セチルアルコール、及び酢酸セルロースのような材料との混合物などである。

【 0 4 2 9 】

本発明の新規組成物が経口又は注射投与のために配合されうる液体形は、水溶液、適切に着香されたシロップ、水性又は油性懸濁液、及びコーン油、綿実油、ゴマ油、ヤシ油、又はピーナツ油のような食用油入りの着香エマルジョン、並びにエリキシル及び類似の製薬学的ビヒクルなどである。

【 0 4 3 0 】

吸入又は吹入用の組成物は、製薬学的に許容しうる水性又は有機溶媒、又はそれらの混合物中の溶液及び懸濁液、並びに粉末などである。液体又は固体組成物は上記のような適切な製薬学的に許容しうる賦形剤を含有しうる。好ましくは、組成物は局所又は全身的効果のために経口又は鼻呼吸経路で投与される。好ましくは製薬学的に許容しうる溶媒中の組成物は不活性ガスを使用してネブライズできる。ネブライズされる溶液はネブライザから直接吸入されてもよいし、ネブライザをフェースマスクテント又は間欠的陽圧呼吸器に取り付けてもよい。溶液、懸濁液、又は粉末組成物は、製剤を適当な様式で送達する装置から好ましくは経口又は鼻腔内投与するのがよい。

【 0 4 3 1 】

以下の製剤例で本発明の代表的医薬組成物を示す。

製剤例 1

下記成分を含有する硬質ゼラチンカプセルを製造する。

【 0 4 3 2 】

【表 4】

成 分	量 (mg/カプセル)
活性成分	30.0
デンプン	305.0
ステアリン酸マグネシウム	5.0

【 0 4 3 3 】

上記成分を混合し、硬質ゼラチンカプセルに 3 4 0 m g の量で充填する。

【 0 4 3 4 】

製剤例 2

下記成分を用いて錠剤を製造する。

【 0 4 3 5 】

【表 5】

成 分	量 (mg/錠剤)
活性成分	25.0
セルロース、微結晶性	200.0
コロイド状二酸化ケイ素	10.0
ステアリン酸	5.0

【 0 4 3 6 】

成分をブレンドし、圧縮して各錠剤の重量 240 mg の錠剤を形成する。

【0437】

製剤例 3

下記成分を含有する乾燥粉末吸入用製剤を製造する。

【0438】

【表 6】

<u>成 分</u>	<u>重量%</u>
活性成分	5
ラクトース	95

10

【0439】

活性成分をラクトースと混合し、混合物を乾燥粉末吸入器に加える。

【0440】

製剤例 4

それぞれ 30 mg の活性成分を含有する錠剤を以下のように製造する。

【0441】

【表 7】

<u>成 分</u>	<u>量</u> (mg/錠剤)
活性成分	30.0mg
デンプン	45.0mg
微結晶セルロース	35.0mg
ポリビニルピロリドン	
(無菌水中 10%溶液として)	4.0mg
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4.5mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg
タルク	1.0mg
合計	120mg

20

30

【0442】

活性成分、デンプン及びセルロースを 20 番メッシュの U.S.ふるいに通し、十分に混合する。ポリビニルピロリドンの溶液を得られた粉末と混合し、次にこれを 16 番メッシュ U.S.ふるいに通す。このようにして製造された顆粒を 50 ~ 60 で乾燥させ、16 番メッシュ U.S.ふるいに通す。予め 30 番メッシュ U.S.ふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、及びタルクを顆粒に加え、混合後、錠剤機上で圧縮してそれぞれ 120 mg の重量の錠剤を得る。

40

【0443】

製剤例 5

それぞれ 40 mg の薬剤を含有するカプセルを以下のように製造する。

【0444】

【表 8】

<u>成 分</u>	<u>量</u> (mg/カプセル)
活性成分	40.0mg
デンプン	109.0mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0mg
合計	150.0mg

10

【0445】

活性成分、デンプン及びステアリン酸マグネシウムをブレンドし、20番メッシュのU.S.ふるいに通し、硬質ゼラチンカプセルに150mgの量で充填する。

【0446】

製剤例 6

それぞれ25mgの活性成分を含有する坐剤を以下のように製造する。

【0447】

【表 9】

<u>成 分</u>	<u>量</u>
活性成分	25mg
飽和脂肪酸グリセリドを	2,000mg になるまで

20

【0448】

活性成分を60番メッシュU.S.ふるいに通し、予め必要最小量の熱を用いて溶融した飽和脂肪酸グリセリド中に懸濁させる。次に該混合物を名目2.0g容量の坐剤用金型に注入し、放冷する。

【0449】

製剤例 7

5.0mLの用量あたり50mgの薬剤をそれぞれ含有する懸濁液を以下のように製造する。

【0450】

【表 10】

<u>成 分</u>	<u>量</u>
活性成分	50.0mg
キサントゴム	4.0mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース (11%)	
微結晶セルロース (89%)	50.0mg
スクロース	1.75g
安息香酸ナトリウム	10.0mg
着香料及び着色料	任意量
精製水を	5.0mL になるまで

40

【0451】

50

活性成分、スクロース及びキサンタンゴムをブレンドし、10番メッシュのU.S.ふるいに通し、次いで予め製造しておいた微結晶セルロースとナトリウムカルボキシメチルセルロースの水溶液と混合する。安息香酸ナトリウム、香料、及び着色料を少しの水で希釈し、攪拌しながら加える。次いで所要量にするに足る水を加える。

【0452】

製剤例 8

【0453】

【表 1 1】

<u>成 分</u>	<u>量</u> (mg/カプセル)
活性成分	15.0mg
デンプン	407.0mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0mg
合計	425.0mg

10

【0454】

活性成分、デンプン、及びステアリン酸マグネシウムをブレンドし、20番メッシュのU.S.ふるいに通し、硬質ゼラチンカプセルに425.0mgの量で充填する。

20

【0455】

製剤例 9

皮下用製剤は以下のように製造できる。

【0456】

【表 1 2】

<u>成 分</u>	<u>量</u>
活性成分	5.0mg
コーン油	1.0mL

30

【0457】

製剤例 10

局所用製剤は以下のように製造できる。

【0458】

【表 1 3】

<u>成 分</u>	<u>量</u>
活性成分	1-10g
乳化ろう	30g
流動パラフィン	20g
白色軟質パラフィン	100g になるまで

40

【0459】

白色軟質パラフィンを溶融するまで加熱する。流動パラフィンと乳化ろうを配合し、溶解するまで攪拌する。活性成分を加え、分散するまで攪拌を続ける。次いで混合物を固体になるまで冷却する。

【0460】

製剤例 11

50

静脈内用製剤は以下のように製造できる。

【0461】

【表14】

成分	量
活性成分	250mg
等張生理食塩水	1000mL

【0462】

本発明の方法に使用される別の好適な製剤は経皮送達装置（“パッチ”）を使用する。そのような経皮パッチを使用すれば、制御された量の本発明の化合物の連続的又は非連続的注入を提供できる。薬剤送達のための経皮パッチの製作及び使用は当該技術分野で周知である。例えば、1991年6月11日発行の米国特許第5,023,252号（引用によって本明細書に援用する）参照。そのようなパッチは、薬剤の連続、拍動、又はオンデマンド送達のために製作されうる。

10

【0463】

医薬組成物を脳に直接又は間接的に導入するのが望ましい又は必要なことも多い。直接技術は通常、血液脳関門を迂回するために薬物送達カテーテルを宿主の脳室系に設置することを含む。生物学的要因を身体の特定の解剖学的領域に輸送するために使用されるそのような移植可能な送達システムは米国特許第5,011,472号（引用によって本明細書に援用する）に記載されている。

20

【0464】

間接技術は、一般にこちらのほうが好ましいが、通常、親水性薬物を脂溶性薬物に変換することによって薬物を潜伏化(latentiation)させるように組成物を製剤化することを含む。潜在化は一般的に、薬物上に存在するヒドロキシ、カルボニル、スルフェート、及び第一級アミン基をブロックして薬物をより脂溶性にし、血液脳関門を越える輸送をしやすくすることによって達成される。あるいは、血液脳関門を一時的に開放できる高張溶液の動脈内注入によって親水性薬物の送達を増強させることもできる。

【0465】

本発明で使用するためのその他の適切な製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, ペンシルバニア州フィラデルフィア、第17版(1985)に見つけることができる。

30

【0466】

上述のように、本明細書中に記載の化合物は前述の様々な薬物送達システムに使用するのに適している。さらに、投与された化合物のインビボにおける血清半減期を増大するために、化合物は、被包することも、リポソーム内腔に導入することも、コロイドとして調製することもできる。又は化合物の血清半減期の延長を提供するその他の従来技術を使用することもできる。リポソームの製造に利用できる様々な方法が、例えば、Szokaらによる米国特許第4,235,871号、4,501,728号及び4,837,028号（これらは引用によって本明細書に援用する）に記載されている。

40

【0467】

上述のように、患者に投与される化合物は、前述の医薬組成物の形態である。これらの組成物は従来の滅菌技術によって滅菌、又は除菌ろ過されうる。得られた水溶液は使用のためにそのまま包装されても、又は凍結乾燥されてもよい。凍結乾燥製剤は投与前に無菌の水性担体と合わせる。化合物製剤のpHは典型的には3~11、さらに好ましくは5~9、最も好ましくは7~8であろう。ある種の前述の賦形剤、担体、又は安定剤の使用によって医薬用塩が形成されることは理解されるであろう。

【0468】

一般的に本発明の化合物は、同様の働きをする薬剤で承認されているあらゆる投与様式

50

によって治療上有効な量を投与されることになる。そのような化合物の毒性及び治療効力は、例えば LD_{50} (集団の 50% に対して致死的な用量) 及び ED_{50} (集団の 50% に対して治療上有効な用量) を決定するための細胞培養又は実験動物における標準の製薬学的手順によって決定できる。毒性と治療効果の用量比が治療指数で、 LD_{50} / ED_{50} の比として表すことができる。高い治療指数を示す化合物が好適である。

【0469】

細胞培養アッセイ及び動物試験から得られたデータは、ヒトに使用するための用量範囲を決定するのに使用できる。そのような化合物の用量は、 ED_{50} を含む循環濃度の範囲内にあり、毒性はほとんどないし全くないのが好ましい。用量は、採用した剤形及び利用される投与経路に応じてこの範囲内で変動しうる。本発明の方法で使用されるいずれの化合物の場合も、治療上有効な用量はまず細胞培養アッセイから推定できる。用量は、動物モデルで、細胞培養で決定された IC_{50} (症状の半値阻害を達成する試験化合物の濃度) を含む循環血漿中濃度範囲を達成するように決定することができる。そのような情報は、ヒトにおける有用な用量をより正確に決定するのに使用できる。血漿中濃度は、例えば高速液体クロマトグラフィーによって測定できる。

10

【0470】

用途

本明細書中で定義した化合物、そのプロドラッグ及び製薬学的に許容しうる塩は、様々な細菌、原虫、真菌、及び寄生虫の少なくとも一つに対して活性を有する。例えば、該化合物、そのプロドラッグ及び製薬学的に許容しうる塩は、グラム陽性及びグラム陰性菌に対して活性であり得る。該化合物、そのプロドラッグ及び製薬学的に許容しうる塩は、ケカビ及びカンジダ属の真菌、例えばムコール・ラセマサス (*Mucor racemosus*) 又はカンジダ・アルビカンズ (*Candida albicans*) を含む様々な真菌に対して活性であり得る。該化合物、そのプロドラッグ及び製薬学的に許容しうる塩は、マラリア及びクリプトスポリジウム寄生虫を含む様々な寄生虫に対して活性であり得る。

20

【0471】

本発明の化合物は、例えば、グラム陽性菌感染、グラム陰性菌感染、マイコバクテリア感染、マイコプラズマ感染、及びクラミジア感染を含む様々な細菌感染の少なくとも一つに対して活性を示しうる。

【0472】

本発明の化合物は、グラム陽性菌のような様々な細菌に対して強力な活性を示しうるので、本発明の化合物は有用な抗微生物薬であり、グラム陽性菌を含むヒト及び家畜のいくつかの病原菌の少なくとも一つに対して有効であり得る。本発明の化合物が有効であり得るグラム陽性菌は、例えば、肺炎球菌、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、エンテロコッカス・フェカリス、エンテロコッカス・フェシウム、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリス、大腸菌、バクテロイデス・フラジリス、バクテロイデス・シータイオタミクロン、及びクロストリジウム・ディフィシレなどである。

30

【0473】

本発明の化合物は、一つ以上の追加の抗菌薬と組み合わせることもできる。一つ以上の追加の抗菌薬はグラム陰性菌に対して活性であってよい。一つ以上の追加の抗菌薬はグラム陽性菌に対して活性であってよい。本発明の化合物と一つ以上の追加の抗菌薬との組合せを使用してグラム陰性菌感染を治療することができる。本発明の化合物と一つ以上の追加の抗菌薬との組合せを使用してグラム陽性菌感染を治療することができる。本発明の化合物と一つ以上の追加の抗菌薬との組合せを使用してマイコバクテリア感染、マイコプラズマ感染、又はクラミジア感染も治療することができる。

40

【0474】

本発明の化合物のインビトロ活性は、米国ペンシルバニア州ピラノーバの National Committee for Clinical Laboratory Standards (米国臨床検査標準委員会) によって 1993 年に発行された "Approved Standard Methods for Dilution Antimi

50

c r o b i a l S u s c e p t i b i l i t y T e s t s f o r B a c t e r i a
a t h a t G r o w A e r o b i c a l l y ”、第3版に記載されている寒天希釈
による最小阻害濃度 (M I C) の決定のような標準的試験法によって評価することができ
る。

【 0 4 7 5 】

哺乳動物患者に投与される量は、投与されるもの、投与の目的、例えば予防目的か治療
目的か、患者の状態、投与様式などによって変動する。一例では、疾患に既に罹患してい
る患者に対しては、組成物を、治療に足る量又は疾患及びその合併症の症状を少なくとも
部分的に抑えるに足る量で投与する。これを達成する適切な量は“治療的有效量”と定義
される。この使用に効果的な量は、治療される病状、並びに炎症の重症度、患者の年齢、
体重及び全身状態といった要因に応じての担当医の判断によって異なるであろう。

10

【 0 4 7 6 】

患者に投与される組成物は、前述の医薬組成物の形態である。これらの組成物は従来の
滅菌技術によって滅菌、又は除菌し過されうる。得られた水溶液は使用のためにそのまま
包装されても、又は凍結乾燥されてもよい。凍結乾燥製剤は投与前に無菌の水性担体と合
わせる。化合物製剤のpHは典型的には約3～約11、さらに好ましくは約5～約9、最
も好ましくは約7～約8であろう。ある種の前述の賦形剤、担体、又は安定剤の使用によ
って医薬用塩が形成されることは理解されるであろう。

【 0 4 7 7 】

本発明の化合物の治療的用量は、例えば、治療がなされる特定の使用、化合物の投与様
式、患者の健康及び状態、処方医の判断によって変動するであろう。例えば、静脈内投与
の場合、用量は典型的には約20 µg～約500 µg / kg 体重、好ましくは約100 µ
g～約300 µg / kg 体重の範囲であろう。鼻腔内投与用の適切な用量範囲は一般的に
約0.1 mg～1 mg / kg 体重である。有効用量は、インビトロ又は動物モデル試験系
から誘導された用量-反応曲線から外挿することができる。

20

【 0 4 7 8 】

以下の合成及び生物学的実施例は本発明を説明するために提供するものであり、決して
本発明の範囲を制限するものと解釈されるべきではない。

【 実施例 】

【 0 4 7 9 】

30

前記の考察および下記の実施例において、以下の略語は以下の意味をもつ。略語の定義
がない場合、それは一般に受け入れられているその意味をもつ：

7-メチルMTL = 1-メチルスルファニル-7-デオキシ-7-メチルリンコサミン

Ac = アセチル

Alloc = アリルオキシカルボニル保護基

apt = 見掛け上の三重線

Aq = 水性

atm = 気圧

Bn = ベンジル

Boc = t-ブトキシカルボニル保護基

40

(Boc)₂O = 二炭酸ジ-t-ブチル

br s = 幅広い一重線

BSTFA = N,O-ビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド

¹³C NMR = ¹³C炭素核磁気共鳴

Cbz = ベンジルオキシカルボニル保護基

CDCI₃ = 重水素化クロロホルム

CD₃OD = 重水素化メタノール

CD₃SOCD₃ = 重水素化ジメチルスルホキシド

cfu = コロニー形成単位

D₂O = 重水素化水

50

d	=	二重線	
DAST	=	ジメチルアミノ硫黄トリフルオリド	
dd	=	重複二重線	
dddd	=	重複二重線の重複二重線	
DIBALH	=	水素化ジイソブチルアルミニウム	
dt	=	重複三重線	
DCE	=	ジクロロエタン	
DCM	=	ジクロロメタン	
DIAD	=	アゾジカルボン酸ジイソプロピル	
DIEA	=	ジイソプロピルエチルアミン	10
DMAP	=	ジメチルアミノピリジン	
DMF	=	ジメチルホルムアミド	
DMS	=	硫化ジメチル	
DMSO	=	ジメチルスルホキシド	
DPPA	=	ジフェニルホスホリルアジド	
ED ₅₀	=	集団のうち50%において療法有効な用量	
EDCI	=	1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩	
equiv	=	当量	
ESMS	=	エレクトロスプレー質量分析	
Et	=	エチル	20
EtOAc	=	酢酸エチル	
Et ₂ O	=	ジエチルエーテル	
g	=	グラム	
h	=	時間	
HATU	=	ヘキサフルオロリン酸O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム	
HBTU	=	ヘキサフルオロリン酸O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム	
HOBT	=	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物	
¹ H NMR	=	水素核磁気共鳴分光分析	30
HPLC	=	高速液体クロマトグラフィー	
Hz	=	ヘルツ	
IC ₅₀	=	症状の最大障害の半分を達成する被験化合物濃度	
J	=	カップリング定数、ヘルツ	
L	=	リットル	
LD ₅₀	=	集団のうち50%に対して致死的な用量	
LiHMDS	=	リチウムヘキサメチルジシラジド	
m	=	多重線	
M	=	モル濃度	
MCPBA	=	3-クロロペルオキシ安息香酸	40
Me	=	メチル	
MeCN	=	アセトニトリル	
MeOH	=	メタノール	
mg	=	ミリグラム	
MHB	=	ミュラーヒントン (Mueller Hinton) ブロス	
MHz	=	メガヘルツ	
MIC	=	最小阻止濃度	
min	=	分	
mL	=	ミリリットル	
mm	=	ミリメートル	50

mmHg	=	ミリメートル水銀柱	
mmol	=	ミリモル	
MS(ESPOS)	=	ポジティブモードエレクトロスプレーイオン化による質量分析	
MS(ESNEG)	=	ネガティブモードエレクトロスプレーイオン化による質量分析	
MTBU	=	7-メチル-1,5,7-トリアザビシクロ-[4.4.0]デカ-5-エン	
MTL	=	1-メチルスルファニルリンコサミン(メチル6-アミノ-6,8-ジデオキシ-1-チオ- -エリスロ- -D-ガラクト-オクトピラノシド)	
N	=	規定度	
NBS	=	N-ブロモスクシンイミド	
NMR	=	核磁気共鳴	10
NMM	=	4-メチルモルホリン	
NMO	=	4-メチルモルホリンN-オキシド	
OBz	=	安息香酸エステル保護基	
OtBu	=	t-ブトキシ	
iPrOAc	=	酢酸イソプロピル	
PDC	=	ジクロム酸ピリジニウム	
Pd/C	=	カーボン上パラジウム	
pg	=	ピコグラム	
Ph	=	フェニル	
Pro	=	L-プロリン	20
psi	=	平方インチ当たりのポンド	
q	=	四重線	
q.v.	=	定量的	
R _f	=	保持係数	
rt	=	室温	
s	=	一重線	
sat.	=	飽和	
t	=	三重線	
TBABS	=	重硫酸テトラブチルアンモニウム	
TBAF	=	フッ化テトラブチルアンモニウム	30
TCI	=	TCI America	
TEA	=	トリエチルアミン	
TFA	=	トリフルオロ酢酸	
THF	=	テトラヒドロフラン	
TLC	=	薄層クロマトグラフィー	
TMS	=	トリメチルシリル	
TMEDA	=	トリメチルエチレンジアミン	
TPAP	=	過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム	
Ts	=	トシル	
μg	=	マイクログラム	40
μL	=	マイクロリットル	
μM	=	マイクロモル濃度	
v/v	=	容量 / 容量。	

【 0 4 8 0 】

さらに、用語 "Aldrich" は、以下の操作で用いた化合物または試薬がAldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233 USAから市販されていることを示す；用語 "Fluka" は、その化合物または試薬がFluka Chemical Corp., 980 South 2nd Street, Ronkonkoma NY 11779 USAから市販されていることを示す；用語 "Lancaster" は、その化合物または試薬がLancaster Synthesis, Inc., P.O. Box 100 Windham, NH 03087 USAから市販されていることを示す；用語 "Sigma" は、その化合物ま

たは試薬がSigma, P.O. Box 14508, St. Louis MO 63178 USAから市販されていることを示す；用語 "Chemservice"は、その化合物または試薬がChemservice Inc., Westchester, PA, USAから市販されていることを示す；用語 "Bachem" は、その化合物または試薬がBachem Bioscience Inc., 3700 Horizon Drive, Renaissance at Gulph Mills, King of Prussia, PA 19406 USAから市販されていることを示す；用語 "Maybridge" は、その化合物または試薬がMaybridge Chemical Co. Trevillert, Tintagel, Cornwall PL34 OHW United Kingdomから市販されていることを示す；用語 "RSP" は、その化合物または試薬がRSP Amino Acid Analogs, Inc., 106 South St., Hopkinton, MA 01748, USAから市販されていることを示す；用語 "TCI" は、その化合物または試薬がTCI America, 9211 North Harbor gate St., Portland, Oregon, 97203, OR, USAから市販されていることを示す；用語 "Toronto" は、その化合物または試薬がToronto Research Chemicals, Inc., 2 Brisbane Rd., New York, ON, Canada M3J2J8から市販されていることを示す；用語 "Alfa" は、その化合物または試薬がJohnson Matthey Catalog Company, Inc. 30 Bond Street, Ward Hill, MA 01835-0747から市販されていることを示す；用語 "Nova Biochem" は、その化合物または試薬がNovaBiochem USA, 10933 North Torrey Pines Road, P.O. Box 12087, La Jolla CA 92039-2087から市販されていることを示す。

10

【 0 4 8 1 】

以下の実施例において、すべての温度が摂氏であり（別途指示しない限り）、指示した化合物の製造のために下記の一般的方法を用いた。

20

一般的方法

方法 A

メチル6-アミノ-6,7-ジデオキシ-1-チオ-エリスロ- α -D-ガラクト-オクトピラノシド1a (MTL)を、Hoeksema, H. et. al. Journal of the American Chemical Society, 1967, 89, 2448-2452の記載に従って製造した。N-(ベンジルオキシカルボニルオキシ)スクシンイミド(5.8 g 23.1 mmol)および1a (5.0 g, 19.7 mmol)をピリジン(40 mL)に懸濁し、 N_2 雰囲気下で36時間撹拌した。反応混合物を0 に冷却し、次いでN,O-ビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド(15.7 mL, 59.0 mmol)を注射器で2分間かけて添加した。反応混合物を室温に高め、42時間撹拌した。トルエン(100 mL)を添加し、反応混合物を蒸発乾固した。残留物を酢酸エチル(400 mL)に装入した。この有機溶液を、10%クエン酸(200 mL)、 H_2O (3回, 100 mL)、飽和 $NaHCO_3$ (100 mL)およびブライン(2回, 100 mL)で速やかに洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発乾固した。粗生成物をシリカ上で10% EtOAc/ヘキサン(0.2%のTEAを含有)によりクロマトグラフィー処理し、トルエン(100 mL)およびシクロヘキサン(2回, 100 mL)から共蒸発させて、目的生成物1b ($P = Cbz$, $R^1 = SMe$) (7.2 g, 54%)を無色の油として得た。

30

【 0 4 8 2 】

【 化 1 1 2 】

1H NMR (300 MHz, CD_3SOCD_3) δ 7.34-7.31 (m, 5),

7.05 (d, $J = 8.2$, 1), 5.19 (d, $J = 5.8$, 1), 5.01 (d, $J = 1.6$, 2), 3.99 (apt dt, $J = 5.5$, 9.3, 9.3, 2),

3.93-3.86 (m, 3), 3.49 (dd, $J = 2.5$, 9.6, 1), 2.01 (s, 3), 1.03 (d, $J = 6.3$, 3), 0.10 (s, 9), 0.09 (s, 9),

40

0.04 (m, 18).

【 0 4 8 3 】

DCM (1.5 mL)中のジメチルスルホキシド(413 μ L, 5.82 mmol)を-72 に冷却し、これにDCM中2Mの塩化オキサリル(1.49 mL, 2.98 mmol)を1分間かけて添加した。25分後、DCM (4.0 mL)中の保護した生成物1b (1.92 g, 2.84 mmol)をカニューレで添加した。得られた反応混合物を25分間撹拌し、次いで-50 に高め(ドライアイス-アセトニトリル)、この温度に2時間保持した。反応混合物にTEA (1.29 mL, 3.30 mmol)を添加した。25分後、反応混合物をEtOAc (300 mL)で希釈した。得られた有機溶液を、5%クエン酸(300 mL)、 H_2O (2回, 300 mL)、飽和 $NaHCO_3$ (100 mL)、ブライン(100 mL)で速やかに洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥

50

させ、トルエン(100 mL)の補助により蒸発乾固して、生成物1cを得た。n-ペンタンと共蒸発させ、残留溶媒を高真空下で除去した後、生成物1c (P = Cbz, R¹ = SMe) (1.60 g, 94 %)を無色結晶質固体として得た。

【 0 4 8 4 】

【 化 1 1 3 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.33 (m, 5), 5.60 (m, 1), 5.21 (d, J = 5.2, 1), 5.17 (d, J = 12.4, 1), 5.08 (d, J = 12.4, 1), 4.74 (m, 1), 4.16-4.12 (m, 2), 3.87 (d, J = 2.2, 1), 3.69 (dd, J = 2.5, 9.3, 1), 2.01 (br s, 3), 1.90 (s, 3), 0.19 (s, 9), 0.16 (s, 9), 0.15 (s, 9).

10

【 0 4 8 5 】

方法 B

Boc-保護した生成物1c (P = Boc, R¹ = SMe)を、下記の一般法により製造できる。メタノール(200 mL)およびTEA (26 mL)に懸濁した1a (MTL) (真空中、50 °Cで乾燥) (21.8 g, 86 mmol)を氷上で0 °Cに冷却し、これに二炭酸ジ-t-ブチル(57.0 g, 0.26 mol)を添加した。次いで反応混合物を室温で一夜撹拌した。反応混合物にトルエン(100 mL)を添加し、溶媒を蒸発させて全容量100 mLにすると、濃厚な懸濁液が残留し、これにシクロヘキサン(300 mL)を添加した。生成した固体沈殿を摩砕処理し、次いで濾過し、シクロヘキサン、エーテルおよびペンタンで洗浄し、一定重量になるまで乾燥させた。このBoc-保護した粗生成物をさらに精製せずに使用した(87%)。

20

【 0 4 8 6 】

【 化 1 1 4 】

TLC R_f = 0.75 (10% MeOH/DCM); MS (ESPOS): 354 [M + H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.14 (d, J = 6.3, 3), 1.43 (s, 9), 2.07 (s, 3), 3.55 (dd, J = 3.3, 10.43, 1), 3.84-4.08 (m, 3), 4.10-4.15 (m, 2), 5.25 (d, J = 5.5, 1).

【 0 4 8 7 】

DMF (5 mL)中のN-Boc-1-メチルチオリンコサミド(240 mg, 0.68 mmol)に、BSTFA (0.52 mL, 2.0 mmol)およびトリエチルアミン(0.14 mL, 1.42 mmol)を0 °Cで添加し、次いで室温で一夜撹拌した。DMFを除去し、粗生成物を速やかにシリカゲルカラム(酢酸エチル中の2%トリエチルアミンで前処理)に導通し、ヘキサン中の10 %酢酸エチルで1b (P=Boc, R¹ = SMe) (350 mg, 95 %)を溶離した。ジクロロメタン(5 mL)中の塩化オキサリル(0.16 mL, 0.78 mmol)に、-60 °Cでジメチルスルホキシド(0.22 mL, 0.78 mmol)を徐々に添加し、次いで15分間撹拌した。次いで、ジクロロメタン(5 mL)中の1b (370 mg, 0.65 mmol)を徐々に添加した。反応混合物を45分間撹拌し、その間に反応温度は-40 °Cに上昇した。次いでトリエチルアミン(0.70 mL, 3.25 mmol)を添加し、-40 °Cでさらに15分間、撹拌を続けた。次いでこれをジクロロメタン(100 mL)で抽出し、10%クエン酸(50 mL)で洗浄した。溶媒を除去した際に得られた残留物を、次いでシリカゲルカラム上でヘキサン中の10 %酢酸エチルを溶離剤として用いて精製し、1c (P=Boc, R¹ = SMe)を無色の油(289 mg, 78%)として得た。

30

40

【 0 4 8 8 】

【 化 1 1 5 】

TLC: R_f = 0.60

(10% EtOAc/ヘキサン); MS (ESPOS): 590 [M + Na]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.11 (s, 18), 0.17 (s, 18), 1.40 (s, 9), 1.84 (s, 3), 2.26 (s, 3), 3.63 (dd, J = 2.7, 9.34, 1), 3.82 (d, J = 1.9, 1), 4.01-4.12 (m, 2), 5.15 (d, J = 5.5, 1).

50

【 0 4 8 9 】

方法 C

トリフェニルホスホニウムブロミド (3.29 g, 9.20 mmol) およびカリウム *t*-ブトキシド (715 mg, 6.4 mmol) を、N₂ 雰囲気下で激しく撹拌しながらトルエン (31 mL) に懸濁した。4.0 時間後、トルエン (20 mL) 中の保護した生成物 1c (P = Cbz, R¹ = SMe) (1.40 g, 2.36 mmol) をカニューレで添加した。得られた反応混合物を 2 時間撹拌し、次いで EtOAc (250 mL) で希釈した。得られた有機溶液を H₂O (2 回, 100 mL)、ブライン (1 回, 100 mL) で速やかに洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発乾固した。粗生成物をシリカ上で 6% EtOAc/ヘキサン (0.2% の TEA を含有) によりクロマトグラフィー処理すると、アルケン生成物 2a (P = Cbz, R¹ = SMe, R² = Me) が無色の油として得られ、これはトルエンおよびシクロヘキサンから共蒸発させた後、結晶化した (0.65 g, 46%)。

10

【 0 4 9 0 】

【 化 1 1 6 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.27 (m, 5), 6.36 (d, *J* =7.1, 1), 5.24 (d, *J* = 5.5, 1), 5.08 (m, 4), 4.34 (m, 1), 4.16 (m, 2), 3.88 (d, *J* = 2.2, 1), 3.61 (dd, *J* = 2.2, 9.3, 1), 2.20 (s, 3), 1.79 (s, 3), 0.17-0.13 (m, 27)。

【 0 4 9 1 】

エタノール (50 mL) 中の生成物 2a (P = Cbz, R¹ = SMe, R² = H) (490 mg, 0.82 mmol) を、パル (Parr) ボトル内でカーボン上 10% パラジウム (degusa 湿潤形, 水分 50% w/w) (70 mg) に添加した。ボトルをパージし、H₂ を 65 psi になるまで装填し、24 時間振とうした。反応混合物をセライトにより濾過し、メタノールですすいだ。乾燥および洗浄した Dowex (登録商標) 50w-400x H⁺ 形 (0.8 g) を入れた樹脂ろうとに有機溶液を移し、10 分間振とうした。樹脂をメタノールで 3 回、水で 2 回、洗浄した後、MeOH 中の 5% TEA (35 mL, 10 分間, 5 回) で洗浄することにより飽和生成物 2b を樹脂から溶離した。濾液を合わせて蒸発乾固し、EtOH から 2 回共蒸発させ、1:1 MeCN/H₂O から凍結乾燥して、生成物 2b (R² = Me) を無色粉末 (198 mg, 96%) として得た。

20

【 0 4 9 2 】

【 化 1 1 7 】

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 5.17 (d, *J* = 5.8, 1), 3.97-3.84 (m, 3), 3.52 (dd, *J* = 3.0, 10.0, 1), 2.82 (dd, *J* = 4.4, 8.5, 1), 1.94 (s, 3), 1.89-1.81 (m, 1), 0.82 (d, *J* = 6.9, 3), 0.72 (d, *J* = 6.9, 3); MS (ESPOS): 252.2 [M + H]⁺, (ESNEG): 250.4 [M - H]⁻。

30

【 0 4 9 3 】

方法 D

スキーム 1 において Boc-保護基 (P = Boc) を用いる別法においては、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (12 g, 33.6 mmol) およびカリウム *t*-ブトキシド (3 g, 26.7 mmol) を THF (70 mL) に 0 で装入し、室温で 4 時間撹拌した。次いで THF (30 mL) 中の Boc-保護した生成物 1c (P = Boc, R¹ = SMe) (4.7 g, 8.2 mmol) を添加し、室温で 2 時間撹拌した。次いでこれを EtOAc (300 mL) で抽出し、ブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗製アルケン生成物 2a (P = Boc, R¹ = SMe, R² = H) を、ヘキサン中の 10% 酢酸エチルを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した (4.1 g, 87.6%); TLC: R_f = 0.5 (ヘキサン中の 10% EtOAc)。

40

【 0 4 9 4 】

【化 1 1 8】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.24 (m, 2), 5.22 (d, $J=$ 5.7, 1), 4.21 (m, 1), 4.09 (m, 2), 3.87 (d, $J=2.4$, 1), 3.60 (dd, $J=2.7$, 9.3, 1), 1.99 (s, 3), 1.76 (s, 3), 1.43 (s, 9); MS (ESPOS): 444 [$\text{M} - 2\text{TMS} + \text{Na}$] $^+$.

【0 4 9 5】

メタノール (30 mL) 中の生成物 2a ($\text{P} = \text{Boc}$, $\text{R}^1 = \text{SMe}$, $\text{R}^{2'} = \text{H}$) に、Dowex (登録商標) H^+ 樹脂 (1 g) を添加し、室温で 1 時間撹拌した。樹脂を濾過し、溶媒を除去した際に得られた生成物 (2.4 g, 6.8 mmol) を MeOH (30 mL) に装入し、Pd/C (2.5 g) を添加し、55 psi で一夜、水素化した。濾過し、溶媒を除去した際に得られた粗生成物を、DCM 中の 10% MeOH を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、Boc-保護した 7-メチル MTL を白色固体 (2.06 g, 86%) として得た: TLC $R_f = 0.5$ (DCM 中の 10% MeOH)。

10

【0 4 9 6】

【化 1 1 9】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.23 (d, $J=5.4$, 1), 4.11 (m, 1), 3.97 (d, $J=10.2$, 1), 3.84 (m, 1), 3.52 (m, 1), 2.08 (s, 3), 1.44 (s, 9), 1.14 (m, 1), 0.93 (d, $J=6.9$, 3), 0.85 (d, $J=6.9$, 3); MS (ESPOS): 351 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

20

【0 4 9 7】

ジクロロエタン (6 mL) 中の Boc-保護した 7-メチル MTL (150 mg, 0.43 mmol) に、硫化ジメチル (0.16 mL, 2.5 mmol)、続いて TFA (2 mL)、水 (0.16 mL) を添加し、室温で 1 時間撹拌した。溶媒を除去すると粗生成物 2b ($\text{R}^1 = \text{SMe}$, $\text{P} = \text{Boc}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$) が得られた。DCM 中の 30% MeOH を溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した後、生成物 2b ($\text{R}^2 = \text{Me}$) を得た。これは、方法 C から得た物質とあらゆる点で一致した。

【0 4 9 8】

方法 E

水素化ナトリウム (80 mg, 3.3 mmol) を、 N_2 雰囲気下で激しく撹拌しながら THF (4 mL) に懸濁した。この懸濁液を -30°C に冷却し、(シアノメチル)ホスホン酸ジエチル (805 μL , 5.0 mmol) を添加した。30 分後、THF (3 mL) 中の保護した生成物 1c ($\text{P} = \text{Cbz}$, $\text{R}^1 = \text{SMe}$) (1.0 g, 1.7 mmol) をカニューレで添加した。得られた反応混合物を 4 時間撹拌し、次いで EtOAc (250 mL) で希釈した。得られた有機溶液を、飽和 NaHCO_3 水溶液 (1 回, 100 mL)、ブライン (1 回, 50 mL) で速やかに洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発乾固した。粗生成物をシリカ上で 6% EtOAc/ヘキサン-10% EtOAc/ヘキサン (0.2% の TEA を含有) によりクロマトグラフィー処理して、保護したアルケン生成物 2a ($\text{P} = \text{Cbz}$, $\text{R}^1 = \text{SMe}$, $\text{R}^{2'} = \text{CN}$) を無色の油 (0.38 g, 37%) として得た。MS (ESPOS): 625.5 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, MS (ESNEG): 659.5 [$\text{M} + \text{Cl}$] $^-$ 。

30

【0 4 9 9】

エタノール (15 mL) 中の生成物 2a ($\text{P} = \text{Cbz}$, $\text{R}^1 = \text{SMe}$, $\text{R}^{2'} = \text{CN}$) (180 mg, 0.29 mmol) を、パルボトル内でカーボン上 10% パラジウム (degusa 湿潤形, 水分 50% w/w) (300 mg) に添加し、濃 HCl (29 μL) を添加した。ボトルをパージし、 H_2 を 65 psi になるまで装填し、24 時間振とうした。反応混合物をセライトにより濾過し、メタノールですすいだ。乾燥および洗浄した Dowex (登録商標) 50w-400x H^+ 形 (1 g) を入れた樹脂ろうとに有機溶液を移し、10 分間振とうした。樹脂をメタノールで 2 回、および水で洗浄した後、MeOH 中の 5% TEA (20 mL, 20 分間, 3 回) および MeCN (20 mL, 20 分間) で洗浄することにより、飽和生成物 2b ($\text{R}^1 = \text{SMe}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CN}$) を樹脂から溶離した。有機濾液を合わせて蒸発乾固し、1:1 MeCN/ H_2O から凍結乾燥して、生成物 2b ($\text{R}^1 = \text{SMe}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CN}$) を無色固体 (70 mg, 91%) として得た。MS (ESNEG): 275.3 [$\text{M} - \text{H}$] $^-$ 。

40

【0 5 0 0】

50

方法 F

THF (7.3 mL)中の保護した生成物1c ($P = \text{Cbz}$, $R^1 = \text{SMe}$) (0.75 g, 1.3 mmol)に、THF (7.0 mL 2.1 mmol)中のMeMgCl 3 M (Aldrich)を0 で添加した。30分間かけて反応混合物を4 に高め、4時間後、反応混合物を1:3 飽和 NH_4Cl 水溶液/ H_2O (10 mL)で反応停止した。反応停止した混合物を水で100 mLに希釈し、DCM (4回, 50 mL)で抽出した。有機相を合わせて乾燥および蒸発させた。残留物を1:2:4 $\text{H}_2\text{O}/\text{HOAc}/\text{THF}$ (100 mL)に溶解し、20時間攪拌し、次いでトルエン(2回, 100 mL)の補助により蒸発させた。クロマトグラフィー(10:1-10:2 DCM/MeOH)により生成物3a ($P = \text{Cbz}$, $R^1 = \text{SMe}$, $R^2 = \text{Me}$) (153 mg, 31%)を得た。MS (ESNEG): 399.5 $[\text{M} - \text{H}]^-$ 。

【 0 5 0 1 】

10

エタノール(10 mL)中の3a ($P = \text{Cbz}$, $R^1 = \text{SMe}$, $R^2 = \text{Me}$) (79 mg, 0.2 mmol)を、パルボトル内でカーボン上10%パラジウム(degusa湿潤形, 水分50% w/w) (400 mg)に添加した。ボトルをパージし、 H_2 を65 psiになるまで装填し、6時間振とうした。反応混合物をセライトにより濾過し、メタノールですすいだ。濾液を合わせて蒸発乾固し、1:1 MeCN/ H_2O から凍結乾燥して、生成物3b ($R^1 = \text{SMe}$, $R^2 = \text{Me}$)を無色粉末(42 mg, 80%)として得た。

【 0 5 0 2 】

【 化 1 2 0 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O) δ 5.33 (d, $J = 5.8$, 1), 4.83-4.06 (m, 3), 3.65-3.60 (m, 1), 3.06-3.03 (m, 1), 2.18 (s, 3), 1.30 (s, 3), 1.23 (s, 3); MS (ESPOS): 268.4 $[\text{M} + \text{H}]^+$, MS (ESNEG): 266.2 $[\text{M} - \text{H}]^-$ 。

20

【 0 5 0 3 】

方法 G

メタノール(3 mL)中のBoc-保護した生成物1c ($P = \text{Boc}$, $R^1 = \text{SMe}$) (100 mg, 0.18 mmol)に、O-トリメチルシリルヒドロキシルアミン(0.10 mL, 0.88 mmol)を添加し、室温で一夜攪拌した。溶媒を除去すると、Boc-保護した粗生成物4a ($R^1 = \text{SMe}$, $R^7 = \text{H}$)が得られた。この粗生成物4a (95 mg, 0.15 mmol)に、ジクロロエタン中の30%トリフルオロ酢酸(10 mL)および硫化ジメチル(0.5 mL)を添加し、1時間攪拌した。溶媒を除去し、生成物4b ($R^1 = \text{SMe}$, $R^7 = \text{H}$)をそのまま次の工程に装入した。

30

【 0 5 0 4 】

【 化 1 2 1 】

TLC: $R_f = 0.35$ (10% MeOH/DCM); MS (ESPOS): 267 $[\text{M} + \text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 1.96 (s, 3), 2.09 (s, 3), 3.58 (dd, $J = 3.3, 10.2$, 1), 3.90 (s, 1), 4.11 (dd, $J = 5.7, 10.2$, 1), 4.19 (d, $J = 5.4$, 1), 4.50 (d, $J = 5.1$, 1), 5.36 (d, $J = 5.7$, 1)。

【 0 5 0 5 】

方法 H

メタノール(4 mL)および水(1 mL)中のBoc-保護した生成物1c ($P = \text{Boc}$, $R^1 = \text{SMe}$) (100 mg, 0.176 mmol)に、O-アルキルヒドロキシルアミン塩酸塩(たとえばO-メチルシリルヒドロキシルアミン塩酸塩) (60 mg, 0.70 mmol)および酢酸ナトリウム(57 mg, 0.70 mmol)を添加し、80 に3時間加熱し、次いで室温で一夜攪拌した。溶媒を高真空下で除去すると、Boc-保護した粗生成物4a ($R^1 = \text{SMe}$, $R^7 = \text{Me}$)が得られた。この粗生成物4aを、ジクロロエタン中の30%トリフルオロ酢酸(10 mL)、硫化ジメチル(0.5 mL)に装入し、室温で1時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物を高真空下に1時間保持し、生成物4b ($R^1 = \text{SMe}$, $R^7 = \text{Me}$)をそのまま次の工程に装入した。

40

【 0 5 0 6 】

【化 1 2 2】

TLC R_f = 0.63 (10% MeOH/DCM); MS (ESPOS): 281 $[M + H]^+$; 1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.95 (s, 3), 2.08 (s, 3), 3.60 (dd, J = 3.3, 10.2, 1), 3.92 (s, 3), 4.13 (dd, J = 4.8, 10.2, 1), 4.49 (d, J = 1.2, 1), 5.38 (d, J = 5.4, 1).

【0 5 0 7】

方法 I

THF (10 mL) 中の Boc-保護した生成物 1c (P = Boc, R^1 = SMe) (500 mg, 0.88 mmol) に、フッ化テトラブチルアンモニウム (2.5 mmol, THF 中 1 M) を添加し、反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。溶媒を除去し、残留物をシリカゲルカラム上でジクロロメタン中の 5% メタノールを溶離剤として用いて精製した。次いでカラムから得られた生成物 (111 mg, 0.31 mmol) をジクロロメタン (3 mL) およびピリジン (3 mL) の混合物に装入し、これに無水酢酸 (0.5 mL, 10.6 mmol) およびジメチルアミノピリジン (80 mg, 1.7 mmol) を添加し、室温で一晩撹拌した。溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルカラム上でヘキサン中の 30% 酢酸エチルを溶離剤として用いて精製し、5a (P = Boc, R^1 = SMe) (58 mg, 38%) を得た: TLC R_f = 0.73 (50% EtOAc/ヘキサン)。

10

【0 5 0 8】

【化 1 2 3】

 1H NMR (300 MHz,

20

CDCl₃) δ 1.38 (s, 9), 1.91 (s, 3), 1.98 (s, 3), 2.07 (s, 3), 2.18 (s, 3), 4.33 (m, 1), 4.72 (m, 1), 4.94 (m, 1), 5.21 (m, 2), 5.45 (s, 1), 5.57 (m, 1); MS (ESPOS): 500 $[M + Na]^+$.

【0 5 0 9】

DCM (5 mL) 中の生成物 5a (P = Boc, R^1 = SMe) (158 mg, 0.331 mmol) に、ジメチルアミノ硫黄トリフルオリド (732 μ L, 3.31 mmol) を添加し、一晩撹拌した。さらに DCM を添加し、有機部分を炭酸水素ナトリウムで洗浄した。溶媒を除去した際に得られた残留物を、ヘキサン中の 20% 酢酸エチルを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると、保護した生成物 (P = Boc, R^1 = SMe) (100 mg, 60%) が得られた。この Boc-保護した生成物をジクロロエタン中の 30% トリフルオロ酢酸および硫化ジメチルに装入し、室温で 1 時間撹拌した。溶媒を除去して、生成物 5b (R^1 = SMe) を得た: TLC R_f = 0.63 (40% MeOH/ヘキサン)。

30

【0 5 1 0】

【化 1 2 4】

 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.40 (s, 9),

1.69 (t, J = 18.9, 3), 1.98 (s, 3), 2.08 (s, 6), 2.13 (s, 3), 4.22-4.30 (m, 1), 4.53 (dd, J = 10.9, 25.3, 1), 5.16-5.28 (m, 2), 5.52 (s, 1), 5.63 (d, J = 5.2, 1); MS (ESPOS): 522 $[M + Na]^+$.

40

【0 5 1 1】

方法 J

化合物 6a (P = TFA) の製造

1 L の丸底フラスコに、乾燥 MTL 1a (R^1 = SMe) (高真空下に 50 °C で一晩乾燥) (20 g, 0.079 mol)、無水メタノール (200 mL)、トリエチルアミン (8.77 g, 0.087 mol) およびトリフルオロ酢酸メチル (127.3 g, 0.99 mol) を添加した。反応混合物を室温で 4 時間撹拌した後、溶媒を蒸発乾固して、保護した生成物 MTL 6a (R^1 = SMe, P = TFA) (26.2 g, 95%) を得た。これをそのまま次の工程に装入した。

【0 5 1 2】

クロロメチレンピリジニウム HCl (スキーム 6, 試薬 b)

50

機械的攪拌機を備えた3 Lの三口丸底フラスコに、ジエチルエーテル(無水, 1.8 L)およびN-ホルミルピペリジン(35.6 g, 0.315 mol)を乾燥窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を0 に冷却し、トリホスゲン(31.2 g, 0.105 mol)を少量ずつ2時間かけて、激しく攪拌しながら0 の温度を維持して添加した。次いで反応混合物を1時間かけて室温に高め、次いで0 に冷却した。反応混合物を窒素流下で濾過し、冷ジエチルエーテル(2回, 100 mL)で洗浄した。得られた白色結晶を真空乾燥して、クロロメチレンピリジニウムHCl塩(46.4 g, 95%)を得た。

【0513】

TFA保護した7-Cl MTL

機械的攪拌機および還流冷却器を備えた3 Lの三口丸底フラスコに、クロロメチレンピリジニウムHCl塩(44.4 g, 0.286 mol)およびジクロロエタン(無水, 1 L)を乾燥窒素雰囲気下で添加した。得られたスラリーを激しく攪拌し、0 に冷却し、粗製6a ($R^1 = \text{SMe}$, $P = \text{TFA}$) (20 g, 0.057 mol)を1時間かけて添加した。得られた反応混合物を1時間攪拌し、次いで65 に加熱した。この過程で均一な溶液が得られた。次いで反応混合物を65 で18時間攪拌した。次いで反応混合物を0 に冷却し、NaOH (22.9 g, 0.57 mol)の、水(1 L)中における0 の攪拌溶液に速やかに注入した。30分後、濃HClを5時間かけて添加して反応混合物のpHを10.5に調整した。反応混合物を2時間かけて室温に高め、次いで濃HClでpHを7に調整し、次いで一夜攪拌した。高真空下での回転蒸発、続いてトルエンからの共蒸発により、溶媒を除去した。得られた残留物を10%メタノール/DCMに装入し、1時間攪拌し、次いで濾過し、濾液を蒸発乾固すると、粗生成物を含むシロップが得られた。これをヘキサンによる反復摩砕処理、続いて10%メタノール/DCM溶離剤を用いるシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して、保護した7-Cl MTL (21.1 g, 75%)を得た。これをさらに精製せずに使用した。

【0514】

6b ($R^1 = \text{SMe}$, $R^2 = \text{Cl}$, $R^3 = \text{H}$)

精製したTFA保護7-Cl MTL (20 g, 0.054 mol)の、MeOH (10 mL)中における0 の攪拌溶液に、1 M NaOH水溶液(250 mL)を添加した。反応混合物を12時間攪拌すると、その間に生成物の結晶が沈殿し、これを濾過により定期的に分離し、最小量の冷水、続いて冷メタノールで洗浄して、7-Cl MTL生成物6b ($R^1 = \text{SMe}$, $R^2 = \text{Cl}$, $R^3 = \text{H}$)を無色固体(10 g, 50%)として得た。

【0515】

方法 K

7aを(LiHMDS)で処理してリチウムエノレートを形成し、続いて4-プロモ-2-メチル-2-ブテンでアルキル化して、ラクタム7b ($R^9 = 2\text{-メチル-2-ブテン}$)のジアステレオマー混合物(61%)を得た: Zhang, R.; et. al, Journal of the American Chemical Society. 1998, 120, 3894-3902による文献法に従った。化合物7aはBachemなどの業者から市販されている。あるいは、7aは当技術分野で周知の方法により製造できる: たとえばBaldwin J. E.; et al.; Tetrahedron, 1989, 45, 7449-7468を参照。

【0516】

ラクタム7aを、ラクタムからヘミアミナル(hemiaminal)へのsuperhydride (登録商標)還元、続いて $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ によるヘミアミナルの還元を伴う2工程シーケンスにより、ピロリジン7c ($R^9 = 2\text{-メチル-2-ブテン}$) (70%)に還元した。無水メタノール(25 mL)中のピロリジン7c (778 mg, 2.08 mmol)、カーボン上10%パラジウム(230 mg)を、50 psiで5時間、パル(Parr)水素添加分解した。反応混合物をセライトパッドにより濾過し、メタノールで数回洗浄した。洗液と濾液を合わせて蒸発乾固し、さらに精製せずに、無色の油7d ($R^9 = 2\text{-メチル-2-ブタン}$)を得た: TLC $R_f = 0.3$ [溶媒系: DCM/ヘキサン/MeOH (6:5:1)]; MS (ESNEG): 284.5 $[\text{M} - \text{H}]^-$ 。

【0517】

方法 L

7a (9.47 g, 29.7 mmol, 1 equiv)の、無水THF中における攪拌溶液に、-78 で N_2 下に

、THF中の1 M LiHMDS溶液 (33 mmol, 33 mL, 1.1 equiv)、続いてシス-1-ブロモ-2-ペンテン (4.21 mL, 35.6 mmol, 1.2 equiv) を添加し、シリカゲル精製した後、ラクタム7b ($R^9 = 2$ -ペンテン) のジアステレオマー混合物 (43.2%) を得た。ラクタム7b (3.96 g, 10.2 mmol) を、 -78°C で無水THF中におけるラクタムからヘミアミナルへのsuperhydride (登録商標) 還元、続いて無水THF中、 -78°C での $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ によるヘミアミナルの還元を伴う2工程シーケンスにより、ピロリジン7c ($R^9 = 2$ -ペンテン) に還元し、シリカゲル精製した後、7c ($R^9 = 2$ -ペンテン) (71%) を得た。無水メタノール (30 mL) 中のピロリジン7c (2.71 g, 7.26 mmol) およびカーボン上10%パラジウム (560 mg) を、50 psiで5時間、パル水素添加分解した。反応混合物をセライトパッドにより濾過し、メタノールで数回洗浄した。洗液と濾液を合わせて蒸発乾固し、さらに精製せずに、無色の油7d ($R^9 =$ ペンチル) (1.68 g, 80%) を得た: TLC $R_f = 0.3$ [溶媒系: DCM: ヘキサン: MeOH (6:5:1)]; MS (ESNEG): 284.5 $[\text{M} - \text{H}]^-$ 。

10

【0518】

方法M

8a ($R^9 = 3,3$ -ジフルオロプロパ-2-エン)

無水ジクロロメタン中で7c ($R^9 = 2$ -メチル-2-ブテン) をオゾン分解し、続いてDMSにより -78°C で処理し、続いて徐々に室温に高めると末端アルデヒド8a (77%) が得られ、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【0519】

上記反応からのアルデヒド8a (407 mg, 1.17 mmol, 1 equiv) の、ジメチルアセトアミド (0.25 mL) 中における溶液に、0 でジブロモジフルオロメタン (0.21 mL, 2.34 mmol, 2 equiv) を添加した。この攪拌混合物に、トリフェニルホスフィン (0.61 g, 2.34 mmol, 2 equiv) の、ジメチルアセトアミド (0.5 mL) 中における溶液を、窒素下で20分間かけて添加した。反応混合物を室温に高め、30分間攪拌し、次いで活性化した亜鉛 (0.25 g, 3.82 mmol, 3.3 equiv) にジメチルアセトアミド (0.3 mL) の補助により添加した。得られた反応混合物を 110°C で1時間攪拌し、室温に冷却し、ジメチルアセトアミド (7 mL) の補助により濾過した。濾液を氷水 (100 mL) に注入し、エーテル (150 mL) で抽出した。エーテル層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、透明な油8a ($R^9 = 3,3$ -ジフルオロプロパ-2-エン) (182 mg, 41%) を得た: MS (ESPOS): 282.4 $[\text{M} - \text{Boc} + \text{H}]^+$ 。

20

30

【0520】

8c ($R^9 = 3,3$ -ジフルオロプロパ-2-エン) 8a (84.1 mg, 0.22 mmol, 1 equiv) の、THF (3 mL) および水 (1 mL) 中における溶液に、水酸化リチウム・1水和物 (46.3 mg, 1.10 mmol, 5 equiv) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。THFを真空下で除去した。残留物を酢酸エチル (50 mL) に装入し、10%クエン酸 (20 mL) で分配した。有機層を水 (1回)、ブライン (1回) で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、8c ($R^9 = 3,3$ -ジフルオロプロパ-2-エン) を透明なガラス体 (56 mg, 87 %) として得た: MS (ESPOS): 192.3 $[\text{M} - \text{Boc} + \text{H}]^+$; MS (ESNEG): 290.3 $[\text{M} - \text{H}]^-$ 。

【0521】

8b ($R^9 = 3,3$ -ジフルオロプロパン) スキーム8の飽和生成物は、たとえば方法Kに7dについて記載した水素化法により得ることができる。

40

【0522】

方法N

9b (P = Boc, m = 1, LG = Ts)

N-Boc-(2S, 4R)-4-ヒドロキシプロリンメチルエステル (Bachem) 9a (P = Boc, m = 1) (5 g, 20.4 mmol, 1 equiv) およびDMAP (0.25 g, 2.04 mmol, 0.1 equiv) の、DCM (80 mL) 中における溶液に、無水トルエンスルホン酸 (8.65 g, 26.5 mmol, 1.3 equiv) を添加した。反応混合物を0 に冷却し、ピロリジン (6.59 mL, 81.5 mmol, 4 equiv) を添加した。混合物を0 で30分間、次いで室温で一晩、攪拌した。この溶液を濃縮乾固した。残留物を酢酸エチル (400 mL) に装入し、10%クエン酸水溶液 (2回, 400 mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (400

50

mL) およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、黄色シロップ9b (P=Boc, m=1, LG=Ts) (8.44 g, 100%)を得た: HPLC (方法RV-1), C_{18} 3.5 μm , 4.6 30 mmカラム; 勾配溶離剤2%-98% MeCN; 5分間かけて; 1.5 mL/分): $R_t = 3.096$ 。

【0523】

9c (P=Boc, m=1, $R^9 = 2,4$ -ジクロロベンジルスルフィド)

トシレート9b (P = Boc, m = 1, LG=Ts) (1.02 g, 2.55 mmol, 1 equiv)の、乾燥DMF (7.6 mL)中における溶液に、 N_2 下で2,4-ジクロロベンジルチオール(1.48 g, 7.66 mmol, 3 equiv)を添加し、続いてMTBU (0.55 mL, 3.83 mmol, 1.5 equiv)を添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌し、濃縮乾固した。残留物を酢酸エチル(100 mL)に装入し、10%クエン酸(50 mL)およびブラインで洗浄し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、透明なシロップ9c (P=Boc, m=1, $R^9 = 2,4$ -ジクロロベンジルスルフィド) (1.0 g)を得た。MS (ESPOS): 320.2 $[\text{M} - \text{Boc} + \text{H}]^+$; MS (ESNEG): 418.4 $[\text{M} - \text{H}]^-$ 。

10

【0524】

メチルエステル9c (P=Boc, m=1, $R^9 = 2,4$ -ジクロロベンジルスルフィド) (1.0 g, 2.38 mmol, 1 equiv)の、THF (9 mL)および水(3 mL)中における溶液に、水酸化リチウム(0.5 g, 11.9 mmol, 5 equiv)を添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。THFを真空下で除去した。残留物を酢酸エチル(150 mL)と10%クエン酸(100 mL)の間で分配した。有機層を水(1回)、ブライン(1回)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させて、透明なシロップ9d (P = Boc, m = 1, $R^9 = 2,4$ -ジクロロベンジルスルフィド) (1.0 g)を得た: MS (ESPOS): 306.3 $[\text{M} - \text{Boc} + \text{H}]^+$; MS (ESNEG): 404.2 $[\text{M} - \text{H}]^-$ 。

20

【0525】

方法O

4-プロピルピリジン-2-カルボン酸10b ($R^9 = n$ -プロピル)

4-プロピルピリジン(TCl) (2.5 g, 20 mmol)に30%過酸化水素(2.4 g)を添加し、一夜還流した。溶媒を除去し、得られた残留物をDCM (30 mL)に装入した。シアン化トリメチルシリル(2.6 g, 26 mmol)、続いてジメチルカルバミルクロリド(2.8 g, 26 mmol)を上記溶液に添加し、室温で一夜攪拌した。炭酸カリウム(10%, 100 mL)を添加した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで濃縮して、4-プロピル-2-シアノピリジン(2.5 g, 93%)を得た。次いでこれを塩酸(6N, 60 mL)中で一夜還流した。アセトニトリル(2.0 g, 71%)から結晶化した後、4-プロピルピリジンカルボン酸10b ($R^9 = n$ -プロピル) (2.0 g, 71%)を得た。

30

【0526】

【化125】

MS (ESPOS): 166 $[\text{M} + \text{H}]^+$; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (dd,

$J=9.0, 3.0, 1$), 8.42 (s, 1), 8.08 (dd, $J=9.0, 3.0, 1$), 3.00 (t, $J=7.5, 2$), 1.82 (m, 2), 1.05 (t, $J=7.2, 3$).

【0527】

4-プロピル-(3-フェニル)ピリジン-2-カルボン酸10b ($R^9 = 4$ -プロピル-(3-フェニル))

ジクロロメタン(10 mL)中の4-プロピル-(3-フェニル)ピリジン-N-オキシド(1 g, 4.69 mmol)に、シアン化トリメチルシリル(1.3 mL, 10 mmol)およびジメチルカルバミルクロリド(1 mL, 10 mmol)を添加し、室温で24時間攪拌した。炭酸カリウム水溶液(10%, 10 mL)を添加し、ジクロロメタン(100 mL)で抽出した。溶媒を除去した際に得られた粗生成物を塩酸(6N, 30 mL)に装入し、24時間還流した。酸を除去し、続いて粗生成物をアセトニトリルから結晶化して、酸10b (1 g, 86%)を得た。

40

【0528】

【化 1 2 6】

MS (ESPOS): 240 [M - 1]; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 2.03-2.17 (m, 2), 2.74 (t, $J=7.2$, 2), 3.04 (t, $J=7.8$, 2), 7.16-7.38 (m, 5), 8.07 (d, $J=4.2$, 1), 8.40 (s, 1), 8.71 (d, $J=5.7$, 1).

【0 5 2 9】

方法 P

4-クロロピコリン酸メチルエステル

ピコリン酸 (20 g, 162 mmol, 1 equiv) および臭化ナトリウム (33.43 g, 325 mmol, 2 equiv) の、塩化チオニル (81 mL) 中における混合物を、5時間還流した。溶媒を真空下で除去した。無水メタノール (160 mL) を添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を5%炭酸水素ナトリウムに装入し、酢酸エチル (3回) で抽出した。有機層を合わせて MgSO_4 で乾燥させ、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、4-クロロピコリン酸メチルエステル (19.9 g, 72%) を白色固体として得た。

【0 5 3 0】

【化 1 2 7】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (d, $J=5.4$, 1), 8.13 (d, $J=2.1$, 1), 7.48 (dd, $J=2.0, 5.3$, 1), 4.00 (s, 3).

【0 5 3 1】

4-ヨードピコリン酸 11a

4-クロロピコリン酸メチルエステル (2.4 g, 14.1 mmol)、57%ヨウ化水素酸 (13.3 mL) および50%次亜リン酸水溶液 (0.66 mL) の混合物を、85 °C で2時間攪拌し、次いで107 °C で一夜攪拌した。混合物を95 °C に冷却した。この温度において30分間で10 M水酸化ナトリウム水溶液 (4.2 mL) を添加し、続いて水 (15.2 mL) を添加した。混合物を室温に冷却し、1時間攪拌すると、この間に生成物が沈殿した。沈殿を濾過し、冷水で洗浄し、高真空下で一夜乾燥させて、黄色固体11a、4-ヨードピコリン酸 (3.5 g, 66%) を得た。

【0 5 3 2】

【化 1 2 8】

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.39 (d, $J=5.1$, 1), 8.35 (d, $J=1.8$, 1), 8.07 (dd, $J=1.7, 5.2$, 1); MS (ESPOS): 250.2 [M + H] $^+$.

【0 5 3 3】

4-ヨードピコリン酸メチルエステル 11b

4-クロロピコリン酸 11a (7.0 g, 18.6 mmol) の、MeOH (70 mL) 中における溶液に、23 °C で濃硫酸 (350 μL) を添加し、反応混合物を48時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮して、目的生成物4-ヨードピコリン酸メチルエステル 11b (4.4 g, 90%) を黄色の油として得た。

【0 5 3 4】

【化 1 2 9】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (t, $J=0.6, 1.5$, 1), 8.40 (d, $J=5.1$, 1), 7.86-7.88 (dd, $J=0.6, 5.1$, 1), 4.02 (s, 3); MS (ESPOS): 263.9 [M + H] $^+$; 285.9 [M + Na] $^+$.

【0 5 3 5】

10

20

30

40

50

4-[3-(*t*-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-プロパ-1-イニル]-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル11c ($R^9 = t\text{-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ}$)

乾燥したフラスコに、11b (5.41 g, 20.6 mmol, 1 equiv)、トリフェニルホスフィン (432 mg, 1.65 mmol, 0.08 equiv)、ヨウ化銅(I) (313.4 mg, 1.65 mmol, 0.08 equiv)、酢酸パラジウム (184.5 mg, 0.82 mmol, 0.04 equiv) およびトリエチルアミン (74 mL) を添加した。混合物を窒素で脱泡し、続いて *t*-ブチルジメチル(2-プロピニルオキシ)シラン (Aldrich) (8.34 mL, 41.1 mmol, 2 equiv) を添加した。混合物を室温で3時間撹拌した。溶媒を真空下で除去すると、濃色の残留物が得られた。この残留物をクロマトグラフィーにより精製して、エステル11c ($R^9 = 3\text{-(}t\text{-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-プロパ-1-イニル}$) (6.07 g, 97%) を褐色の油として得た。

10

【0536】

【化130】

¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (dd, *J* = 0.8, 5.0, 1), 8.09 (m, 1), 7.43 (dd, *J* = 1.7, 5.0, 1), 4.54 (s, 2), 3.99 (s, 3), 0.92 (s, 9), 0.14 (s, 6). MS (ESPOS): 306.5 [M + H]⁺.

【0537】

4-[3-(*t*-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-プロピル]-ピペリジン-2-カルボン酸メチルエステル11d ($R^9 = 3\text{-(}t\text{-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-プロピル}$)

20

11c ($R^9 = 3\text{-(}t\text{-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-プロパ-1-イニル}$) (6.05 g, 19.8 mmol, 1 equiv) の、MeOH (60 mL)、水 (60 mL) および酢酸 (1.14 mL, 19.8 mmol, 1 equiv) 中における混合物に、酸化白金 (2.0 g) を添加した。混合物をパージし、水素 (50 psi) を装填し、室温で一夜振とうした。酸化白金を濾過により除去し、濾液を濃縮して、生成物 11d ($R^9 = 3\text{-(}t\text{-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-プロピル}$) (5.0 g, 80%) を得た。MS (ESPOS): 316.6 [M + H]⁺。

【0538】

4-[3-(*t*-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-プロピル]-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-*t*-ブチルエステル 2-メチルエステル11e ($R^9 = 3\text{-(}t\text{-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-プロピル}$, P = Boc)

30

メタノール (60 mL) 中の 11d ($R^9 = 3\text{-(}t\text{-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-プロピル}$) (4.99 g, 15.8 mmol, 1 equiv) に、トリエチルアミン (4.42 mL, 31.7 mmol, 2 equiv) および二炭酸ジ-*t*-ブチル (4.7 mL, 20.6 mmol, 1.3 equiv) を添加した。混合物を室温で一夜撹拌した。溶媒を真空下で除去した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、カルバメート 11e ($R^9 = 3\text{-(}t\text{-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-プロピル}$, P = Boc) (2.75 g, 42%) を透明なシロップとして得た。

【0539】

【化131】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.28 (t, *J* = 6.6, 1), 3.70 (s, 3), 3.55 (t, *J* = 6.3, 2), 3.55-3.48 (m, 1), 3.40-3.30 (m, 1), 2.00-1.92 (m, 1), 1.82-1.69 (m, 2), 1.64-1.20 (m, 6), 1.41 (s, 9), 0.86 (s, 9), 0.01 (s, 6); MS (ESPOS): 316.6 [M + H - Boc]⁺.

40

【0540】

4-[3-(*t*-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-プロピル]-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-*t*-ブチルエステル11f ($R^9 = 3\text{-(}t\text{-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-プロピル}$, P = Boc)

11e ($R^9 = 3\text{-(}t\text{-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-プロピル}$, P = Boc) (2.75 g, 6.63 mmol, 1 equiv) の、THF (12 mL) および水 (4 mL) 中における混合物に、水酸化リチウム・1水和物 (306 mg, 7.29 mmol, 1.1 equiv) を添加した。混合物を室温で一夜撹拌した。

50

さらに水酸化リチウム・1水和物(834 mg, 19.9 mmol, 3 equiv)を添加し、混合物を室温で5時間撹拌した。THFを真空下で除去した。水層を酢酸エチルに装入し、10%クエン酸で分配した。有機層を水(1回)、ブライン(1回)で洗浄し、乾燥させ、濃縮すると黄色シロップが得られ、これをクロマトグラフィーにより精製して、目的とする酸11f ($R^9 = 3$ -(*t*-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-プロピル, $P = \text{Boc}$) (1.83 g, 69%)を無色シロップとして得た。

【0541】

【化132】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.26 (t, $J \approx 6.9$, 1),

10

3.57 (t, $J = 6.5$, 2), 3.53-3.44 (m, 1), 3.43-3.33 (m, 1), 2.05-1.96 (m, 1), 1.82-1.68 (m, 2), 1.64-1.45 (m, 3), 1.42 (s, 9), 1.37-1.27 (m, 3), 0.86 (s, 9), 0.02 (s, 6). MS (ESPOS): 424.7 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

【0542】

方法 Q

(2S, 4R)-N-Boc-4-ヒドロキシプロリンメチルエステル

(2S, 4R)-4-ヒドロキシプロリン(Bachem) (25 g, 108 mmol)の、メタノール(50 mL)中における撹拌溶液に、0 でトリメチルシリルジアゾメタン(24.6 g, 216 mmol)を添加した。混合物を0 で1時間撹拌した。溶媒を除去した際に得られた残留物を、ヘキサン中の50%酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、(2S, 4R)-N-Boc-4-ヒドロキシプロリンメチルエステル(27 g, 100%)を無色の油として得た。

20

【0543】

【化133】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.47

(m, 1), 4.39 (m, 1), 3.70 (s, 3), 3.60 (m, 2), 2.27 (m, 1), 2.05 (m, 1), 1.38 (s, 9); MS (ESPOS): 268 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

【0544】

(2S, 4R)-N-Boc-4-ケトプロリンメチルエステル12a ($P = \text{Boc}$, $P_2 = \text{Me}$, $m = 1$)

30

DCM (15 mL)中の塩化オキサリル(15 g, 118 mmol)に、-78 で、DMSO (18.6 mL, 236 mmol)を徐々に15分間かけて添加した。添加終了後、DCM (100 mL)中の(2S, 4R)-N-Boc-4-ヒドロキシプロリンメチルエステル(26.5 g, 108 mmol)を滴加し、-78 で20分間撹拌し、次いでトリエチルアミン(54.6 g, 540 mmol)を添加し、2時間撹拌した。次いで反応混合物を10% HCl水溶液(200 mL)で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去した際に得られた粗生成物を、ヘキサン中の50% EtOAcを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、12a ($P = \text{Boc}$, $P^2 = \text{Me}$, $m = 1$) (20 g, 78%)を褐色固体として得た。

【0545】

【化134】

40

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.80 (m, 1),

3.88 (d, $J=8.7$, 2), 3.77 (s, 3), 2.98 (m, 1), 2.58 (m, 1), 1.45 (s, 9); MS (ESPOS): 244 (M + H).

【0546】

N-Boc-4-ヒドロキシ-4-アリルプロリンメチルエステル12b ($P = \text{Boc}$, $P_2 = \text{Me}$, $m = 1$, $R^9 = \text{アリル}$)

12a ($P = \text{Boc}$, $P_2 = \text{Me}$) (1 g, 4.11 mmol)の、THF (10 mL)中における撹拌溶液に、乾燥THF中のテトラアリルスズ(1.08 mL, 4.52 mmol)を添加し、次いで0 に冷却した後、三フッ化ホウ素エーテレート(0.520 mL, 4.11 mmol)を徐々に添加した。混合物を0 で1時

50

間、次いで室温でさらに2時間、撹拌した。フッ化カリウム(360 mg, 水5 mL中)およびセライト(1 g)を添加し、反応混合物を1時間撹拌した。反応混合物を濾過および濃縮乾固した。残留物をDCM (200 mL)に溶解し、水(100 mL)およびブライン(100 mL)で洗浄し、Mg SO₄で乾燥させ、蒸発乾固した。得られた残留物を、ヘキサン中の50% EtOAcを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、12b (P = Boc, P₂ = Me, m = 1, R⁹ = アリル) (0.94 g, 80%)を無色の油として得た。

【 0 5 4 7 】

【 化 1 3 5 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.87 (m, 1), 5.19 (m, 2), 4.34 (m, 1), 3.75 (d, J=4.8, 3), 3.50 (m, 3), 2.37 (m, 1), 2.21 (m, 1), 1.39 (d, J=12.9, 9); MS (ESPOS): 308 [M + Na]⁺.

10

【 0 5 4 8 】

N-Boc-4-フルオロ-4-アリルプロリンメチルエステル12c (P = Boc, P₂ = Me, m = 1, R⁹ = アリル)

DAST (1.06 g, 6.58 mmol)の、DCM (10 mL)中における撹拌溶液に、-78 で、乾燥DCM (10 mL)中の12b (P = Boc, P₂ = Me, m = 1, R⁹ = アリル) (940 mg, 3.3 mmol)を徐々に添加した。次いで混合物を-78 で1時間、次いで-10 でさらに1時間、撹拌した。DCM (50 mL)を添加し、NH₄Cl (10%, 150 mL)で反応を停止し、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固した。残留物を、ヘキサン中の5% EtOAcを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物12c (P = Boc, P₂ = Me, m = 1, R⁹ = アリル) (330 mg, 34%)を無色の油として得た。

20

【 0 5 4 9 】

【 化 1 3 6 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ

5.82 (m, 1), 5.12 (m, 2), 4.43 (m, 1), 3.66 (s, 3), 3.47 (m, 1), 2.37 (m, 1), 2.43 (m, 4), 1.37 (dd, J=4.5, 13.8, 9); MS (ESPOS): 310 [M + Na]⁺.

30

【 0 5 5 0 】

N-Boc-4-フルオロ-4-プロピルプロリンメチルエステル12c (P = Boc, P₂ = Me, m = 1, R⁹ = プロピル)

12c (P = Boc, P₂ = Me, m = 1, R⁹ = アリル) (0.33 g, 1.15 mmol)の、MeOH (15 mL)中における溶液に、10% Pd/C (40 mg)を添加した。反応混合物を室温で水素(30気圧)下に3時間撹拌した。触媒をセライトにより濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を濃縮して、目的とする保護したアミノ酸エステル12c (P = Boc, P₂ = Me, m = 1, R⁹ = プロピル) (0.33 g, 100%)を透明な油として得た。

【 0 5 5 1 】

【 化 1 3 7 】

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.43

(m, 1), 3.71 (m, 4), 3.47 (m, 1), 2.51 (m, 1), 1.98 (m, 5), 1.40 (dd, J=5.1, 13.8, 9), 0.93 (J=7.8, 3); MS (ESPOS): 190 [M - Boc]⁺.

【 0 5 5 2 】

N-Boc-4-フルオロ-4-プロピルプロリン12d (P = Boc, R⁹ = プロピル, m = 1)

メチルエステル12d (330 mg, 1.15 mmol)の、THF (12 mL)および水(4 mL)中における溶液に、水酸化リチウム・1水和物(60 mg, 1.38 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一夜撹拌した。THFを除去し、残留物を酢酸エチル(50 mL)に装入し、10%クエン酸(100 mL)

50

およびブライン (20 mL) で洗浄した。有機部分を濃縮して、目的とする保護したアミノ酸エステル12e ($P = \text{Boc}$, $R^9 = \text{プロピル}$, $m = 1$) (310 mg, 100%) を白色固体として得た。

【0553】

【化138】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 4.43 (m, 1), 3.71 (m, 6), 2.51 (m, 2), 1.98 (m, 3), 1.45 (m, 9), 0.96 (m, 3); MS (ESNEG): 274 [M - 1]

【0554】

方法 R

(2S, 4R)-N-トリフルオロアシル-4-*t*-ブチルオキシプロリン

4-*t*-ブチルオキシプロリン (Bachem) (5.0 g, 27 mmol, 1 equiv) および TEA (11.2 mL, 80 mmol, 3 equiv) の、乾燥 MeOH (30 mL) 中における溶液に、トリフルオロ酢酸エチル (4.8 mL, 40 mmol, 1.5 equiv) を添加した。混合物を 24 で一夜撹拌した。溶液を濃縮乾固し、DCM (200 mL) に溶解し、有機相を 0.2 M KHSO_4 水溶液 (2回, 100 mL) およびブライン (1回, 100 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、蒸発乾固した。得られた残留物をシクロヘキサンおよびペンタンで摩砕処理して、生成物 (2S, 4R)-N-トリフルオロアシル-4-*t*-ブチルオキシプロリンを淡黄色粉末 (5.5 g, 72%) として得た。

【0555】

14a ($P = \text{CF}_3\text{CO}$, $m = 1$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{OH}$)

MTL 1a (1.32 g, 5.3 mmol, 1 equiv) の、乾燥 DMF (16 mL) 中における溶液に、0 で、トリエチルアミン (2.20 mL, 15.9 mmol, 3 equiv)、続いてビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド (2.81 mL, 10.6 mmol, 2.0 equiv) を添加した。反応混合物を 0 で 10 分間撹拌し、次いで室温で 50 分間撹拌した。反応混合物に (2S, 4R)-N-トリフルオロアシル-4-*t*-ブチルオキシプロリン (1.8 g, 6.3 mmol, 1.2 equiv)、HATU (3.02 g, 8.0 mmol, 1.5 equiv) を添加した。反応混合物を 3 時間撹拌した。反応混合物を蒸発乾固し、酢酸エチル (500 mL) に装入し、10% クエン酸 (100 mL)、水 (100 mL)、半飽和 NaHCO_3 水溶液 (200 mL) およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させると黄色シロップが得られ、これを MeOH (100 mL) に溶解した。乾燥 Dowex (登録商標) H^+ 形樹脂 (500 mg) を添加し、得られた懸濁液を 50 分間撹拌し、濾過および蒸発乾固して、黄色固体 (2.89 g) を得た。生成物を、DCM/ヘキサン/MeOH 6:5:1-7:2:1 を用いるシリカクロマトグラフィーにより精製して、生成物 14a ($P = \text{CF}_3\text{CO}$, $m = 1$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{OH}$) を無色固体 (1.7 g, 51%) として得た。

【0556】

14b ($P = \text{CF}_3\text{CO}$, $m = 1$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{OAc}$)

14a ($P = \text{CF}_3\text{CO}$, $m = 1$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{OH}$) (1.63 g, 3.1 mmol)、ピリジン (3 mL, 30 mmol) および DMAP (38 mg, 0.31 mmol) の、乾燥 DCM (10 mL) 中における溶液に、0 で無水酢酸 (3 mL, 31 mmol) を添加した。反応混合物を 1 時間かけて 24 に高め、48 時間撹拌した。反応混合物をクロロホルム (200 mL) で希釈し、有機相を 10% 酢酸水溶液 (3回, 200 mL)、10% クエン酸 (200 mL)、半飽和 NaHCO_3 水溶液 (200 mL) およびブライン (1回, 100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させて、過アシル化中間体 14b ($P = \text{CF}_3\text{CO}$, $m = 1$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{OAc}$) (2.14 g, 99%) を無色結晶として得た。

【0557】

上記の過アシル化中間体 14b ($P = \text{CF}_3\text{CO}$, $m = 1$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{OAc}$) (2.1 g, 3.1 mmol) の、DCE (64 mL) および硫化ジメチル (1.4 mL) 中における溶液に、トリフルオロ酢酸 (21 mL) および水 (1.4 mL) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、DCE と 2 回、共蒸発させた。残留物を、DCM 中の 5% MeOH を用いるクロマトグラフィーにより精製して、中間アルコール (1.6 g, 83%) を無色固体として得た。これを特性分析せずに次の工程に装入した。

【0558】

14b ($P = \text{CF}_3\text{CO}$, $m = 1$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{OAc}$)

10

20

30

40

50

上記の4-アルコール中間体(1.5 g, 2.38 mmol, 1 equiv)およびDMAP (29 mg)の、DCE (9.5 mL)中における溶液に、無水p-トルエンスルホン酸(1.01 g, 3.09 mmol, 1.3 equiv)を添加した。反応混合物を0 に冷却し、ピリジン(0.77 mL, 9.52 mmol, 4 equiv)を添加した。反応混合物を0 で30分間、次いで室温で一夜、撹拌した。反応混合物を濃縮乾固した。残留物を酢酸エチル(200 mL)に装入し、10%クエン酸(2 x 200 mL)、飽和NaHCO₃ (200 mL)およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮すると黄色シロップが得られた。これを、4:1 ヘキサン/EtOAcを用いるクロマトグラフィーにより精製して、p-トルエンスルホン酸エステル生成物14b (P = CF₃CO, m = 1, R² = H, R³ = OAc) (1.7 g, 92%)を無色固体として得た。

【 0 5 5 9 】

10

方法 S

n-プロピルマロン酸ジエチル

水素化ナトリウム(鉱油中の60%分散液, 12.6 g, 315 mmol, 1.05 equiv)の、DMF (300 mL)中における懸濁液に、23 で、マロン酸ジエチル(45.5 mL, 300 mmol, 1 equiv)の、DMF (100 mL)中における溶液を、カニューレで10分間かけて添加した。この添加によって弱く発熱し、H₂ガスの発生がみられた。冷却は必要なかった。添加後、反応物を23 で45分間撹拌し、次いで1-ブロモプロパン(27.3 mL, 300 mmol, 1 equiv)で処理した。反応物を23 で25分間撹拌し、次いで65 に3時間加熱し、次いで23 で一夜撹拌した。反応混合物を1.0 N HCl (1 L)に添加し、次いでジエチルエーテル(700 mL)で抽出した。エーテル抽出液をH₂O (400 mL)、ブライン(200 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過および濃縮して、65.1 gの生成物を透明な油として得た。¹³C NMRにより約4:1のモノ対ビス-アルキル化生成物比であることが分かった。この生成物n-プロピルマロン酸ジエチルをさらに精製せずに使用した；

20

【 0 5 6 0 】

【 化 1 3 9 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 4.18 (q, J =

6.9 Hz, 4H), 3.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.41-1.25 (m, 2H), 1.25 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃)

30

【 0 5 6 1 】

(* はビス-アルキル化の副生成物によるシグナルを表わす) 169.6, 61.2, 60.9 *, 51.8, 34.4 *, 30.7, 20.5, 17.3 *, 14.4 *, 14.0, 13.7。

n-プロピルマロン酸エチル21b (R⁹ = n-プロピル)

n-プロピルマロン酸ジエチル(約20%のビス-(n-プロピル)マロン酸ジエチルが混入, 65.0 g, 273 mmol, 1 equiv)の、EtOH (500 mL)中における溶液に、23 で1.0 M KOH溶液(273 mL, 273 mmol, 1 equiv)を添加した。添加後、反応物を80 (内部温度)に4時間加熱した。23 に冷却した後、EtOHを真空中で除去した。残留混合物をジエチルエーテル(400 mL)とH₂O (200 mL)の間で分配した。層を分離し、エーテル層を飽和NaHCO₃水溶液(100 mL)で抽出した。NaHCO₃水溶液層を元の水層と合わせ、この溶液を1.0 N HClでpH 1の酸性にし、次いでEtOAc (2回, 600 mL)で抽出した。EtOAc抽出液を乾燥(MgSO₄)、濾過および濃縮して、純粋な生成物21b (R⁹ = n-プロピル) 41.3 g (237 mmol, 2工程について79%)を透明な油として得た。

40

【 0 5 6 2 】

【化 1 4 0】

¹H NMR (300

MHz, CDCl₃) 4.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 2.18-2.02 (m, 2), 1.66-1.50 (m, 2 H), 1.49 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.15 (t, J = 7.5 Hz, 3 H).

【 0 5 6 3】

n-プロピルアクリル酸エチル21c (R⁹ = n-プロピル)

n-プロピルマロン酸エチル(41.3 g, 237 mmol, 1 equiv)の、EtOH (500 mL)中における溶液に、23 で、ピペリジン(28.1 mL, 284 mmol, 1.2 equiv)、続いてホルムアルデヒド水溶液(37%, 88 mL)を添加した。添加後、反応物を29時間還流した。23 に冷却した後、混合物をジエチルエーテル(500 mL)と1.0 N HCl (800 mL)の間で分配した。層を分離し、水層をジエチルエーテル(500 mL)で抽出した。有機層を合わせてH₂O (500 mL)、ブライン(300 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、揮発性である可能性のある生成物の損失を避けるために慎重に濃縮した。生成物を真空蒸留して(15 mmHgで沸点70)、16.4 gの21c (R⁹ = n-プロピル) (115 mmol, 49%)の目的生成物を得た。¹H NMRは未同定物質の混入を示す；この生成物をさらに精製せずに次の工程に使用した。

10

【 0 5 6 4】

【化 1 4 1】

20

¹H NMR (300

MHz, CDCl₃) 6.12 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.55-1.42 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

【 0 5 6 5】

2-プロピル-プロパ-2-エン-1-オール

21c (R⁹ = n-プロピル) (16.4 g, 115 mmol, 1 equiv)の、CH₂Cl₂(500 mL)中における溶液に、78 で、DIBALH (ヘキサン中1.0 M, 403 mL, 403 mmol, 3.5 equiv)をカニューレで20分間かけて添加した。添加後、反応物を78 で30分間攪拌し、次いで60分間かけて55 に高めた。反応浴温度が55 に達した時点でEtOAc (15 mL)を添加して過剰のDIBALHを失活させた。5分間攪拌した後、反応停止した混合物を、1 : 1 飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液：飽和NaHCO₃水溶液(1 L)の攪拌混合物に、カニューレで徐々に23 で添加した。2層混合物を1時間攪拌し、次いで層を分離した。水層をジエチルエーテル(500 mL)で抽出した。有機層を合わせて乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、揮発性である可能性のある生成物の損失を避けるために慎重に濃縮した。生成物を真空蒸留して(15 mmHgで沸点100 ~ 120)、7.58 g (75.8 mmol, 66%)の目的生成物2-プロピル-プロパ-2-エン-1-オールを透明な油として得た。

30

【 0 5 6 6】

【化 1 4 2】

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 5.22 (s,

1H), 5.06 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.24 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.12 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

【 0 5 6 7】

2-プロモメチル-ペンタ-1-エン21d (R⁹ = n-プロピル)

2-プロピル-プロパ-2-エン-1-オール(7.58 g, 75.8 mmol, 1 equiv)の、Et₂O (65 mL)中における溶液に、0 でピリジン(0.58 mL)を添加した。次いでPBr₃(4.28 mL, 45.5 mmol, 0.6 equiv)の、Et₂O (20 mL)中における溶液を、カニューレで15分間かけて添加した

50

。添加後、反応物を0 で75分間攪拌し、次いでこの低温の反応混合物を、攪拌氷冷した飽和NaHCO₃水溶液(500 mL)に徐々に添加した。得られた2層混合物をジエチルエーテル(250 mL)で抽出した。有機抽出液を飽和NaHCO₃水溶液(2回, 100 mL)、ブライン(100 mL)、1.0 N HCl (100 mL)、ブライン(100 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、揮発性生成物の損失を避けるために0 で回転蒸留により濃縮した。生成物をシリカゲル上でペントンを溶離剤として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、5.97 g (36.8 mmol, 49%)の目的生成物21d (R⁹ = n-プロピル)を透明な油として得た。

【 0 5 6 8 】

【 化 1 4 3 】

¹H NMR

10

(300 MHz, CDCl₃) 5.16 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.19 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.56-1.43 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.8 Hz, 3H).

【 0 5 6 9 】

N-アリルグリシンエチルエステル

アリルアミン21e (R^{9b} = H, m = 1) (50 mL, 666 mmol, 2 equiv)の、Et₂O (167 mL)中における溶液に、0 でプロモ酢酸エチル(36.9 mL, 333 mmol, 1 equiv)を添加した。添加すると直ちに白色沈殿および発熱反応がみられた；この発熱により溶媒は約2分間沸騰した。添加後、反応物を2.5時間攪拌し、次いで氷水浴を取り除き、反応物を23 で一夜攪拌した。23 で15時間後、反応混合物をガラスフリットで濾過して、沈殿したアリルアミン臭化水素酸塩副生物を分離した。採集した固体をEt₂O (200 mL)で洗浄し、濾液を合わせて濃縮した。生成物を真空蒸留して(1.0 mmHgで沸点48~55)、35.5 g (249 mmol, 75%)の目的生成物N-アリルグリシンエチルエステルを黄色の油として得た。

20

【 0 5 7 0 】

【 化 1 4 4 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 5.93-5.79 (m, 1H), 5.22-5.08 (m, 2H),

4.18 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.29-3.23 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESPOS): 144.1 [M + H]⁺.

30

【 0 5 7 1 】

N-アリルグリシンエチルエステル塩酸塩21f (R^{9b} = H, m = 1)

N-アリルグリシンエチルエステル(10.0 g, 70.0 mmol, 1 equiv)の、Et₂O (260 mL)およびヘキサン(1.3 L)中における溶液に、23 で、ジオキサン中の4.0 M HCl (16.6 mL, 66.5 mmol, 0.95 equiv)を、35分間かけて滴下ろうとにより徐々に添加した。添加後、懸濁液をさらに40分間攪拌し、次いで生成物をガラスフリットによる濾過により単離し、ヘキサン(200 mL)で洗浄した。採集した白色固体をフラスコに移し、真空下(0.5 mm Hg)に1時間置いて、11.5 gの目的生成物を白色固体として得た。同じ規模でこの反応を繰り返して、合計22.73 g (127 mmol, 90%)の目的アミン塩酸塩21f (R^{9b} = H, m = 1)を白色固体として得た。

40

【 0 5 7 2 】

【 化 1 4 5 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-

d6) 9.50 (s, 2H), 5.95-5.81 (m, 1H), 5.49-5.37 (m, 2H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.59 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESPOS): 144.1 [M + H]⁺.

【 0 5 7 3 】

プソイドエフェドリンN-アリルグリシンアミド21h (R^{9b} = H, m = 1)

50

21f ($R^{9b} = H$) (20.3 g, 113 mmol, 1.3 equiv)および(1R, 2R)-ブソイドエフェドリン21g (14.4 g, 86.9 mmol, 1 equiv)を入れたフラスコに、THF (130 mL)を添加した。得られた混合物を20 で20分間、激しく攪拌すると均一なスラリーが得られ、次いで固体リチウムt-ブトキシド(9.74 g, 122 mmol, 1.4 equiv)を一度に添加して処理した。反応物を20 で2日間攪拌した後、両方の出発物質がなお存在することが分析により分かった。この不完全な反応物を H_2O (200 mL)で処理し、次いでTHFを真空中で除去した。得られた水溶液を CH_2Cl_2 (2 150 mL)で抽出し、次いでNaClを飽和し、さらに CH_2Cl_2 (2 100 mL)で抽出した。有機抽出液を乾燥(K_2CO_3)、濾過および濃縮した。粗生成物を、シリカゲル上で2:2:96 MeOH/ Et_3N / CH_2Cl_2 を溶離剤として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、18 gの生成物を得た。この物質にはなお実質量のN-アリルグリシンエチルエステルが混入しており、真空下(1.0 mmHg)で15時間、穏やかに加熱(60)することによりこれを除去して、14.88 g (56.8 mmol, 65%)の目的グリシンアミド生成物21h ($R^{9b} = H$, m = 1)を粘稠な油として得た；

10

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) (スペクトルは回転異性体を示す)

【 0 5 7 4 】

【 化 1 4 6 】

7.41-7.24 (m, 5H), 6.00-5.80 (m, 1H), 5.29-5.07

(m, 2H), 4.64-4.44 (m, 1H), 3.96-3.84 (m, 0.5H), 3.63 (d, $J = 13.8$ Hz, 0.5H), 3.45-3.21 (m, 4H),

20

2.95 (s, 1.5H), 2.78 (s, 1.5H), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.5H), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.5H); MS

(ESPOS): 263.2 $[M + H]^+$.

【 0 5 7 5 】

HPLC (Symmetry C_{18} , 粒径 $3.5\mu m$, 細孔径100 , 直径4.6 mm, 長さ30 mm, H_2O (0.1% TFAを含有)中の2%-98% MeCN, 10分間かけて、流速2 mL/分): $R_t = 3.10$ 分。

ブソイドエフェドリンN-アリルグリシンアミドのアルキル化

LiCl (真空下でフレイム乾燥, 3.14 g, 74.1 mmol, 4 equiv)を入れたフラスコに、0 で、ブソイドエフェドリンN-アリルグリシンアミド21h ($R^{9b} = H$, m = 1) (4.85 g, 18.5 mmol, 1 equiv)の、THF (50 mL)中における溶液を添加した。得られた混合物を0 で25分間攪拌し、次いでLiHMDS溶液(THF中1.0 M, 37.0 mL, 37 mmol, 2 equiv)をカニューレで4 0分間かけて徐々に添加することにより処理した。LiHMDSの添加に続いて、このエノレート溶液を0 でさらに30分間攪拌し、次いで臭化アリル(3.00 g, 18.5 mmol, 1 equiv)を注射器で30秒間かけて滴加した。反応物を0 でさらに90分間攪拌し、次いで H_2O (200 mL)で反応を停止し、 CH_2Cl_2 (3回, 150 mL)で抽出した。有機抽出液を乾燥(K_2CO_3)、濾過および濃縮すると、黄色の油8.0 gが得られた。この粗生成物のうち少量を、シリカゲル上で溶離剤として(3:2:95 MeOH/ Et_3N / CH_2Cl_2)を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、分析による純粋な生成物試料を得た。残りの物質を精製せずに次の工程に使用した；

30

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) (スペクトルは回転異性体を示す)

【 0 5 7 6 】

【 化 1 4 7 】

40

7.40-7.24 (m, 5H), 5.90-5.76 (m, 1H), 5.20-5.02 (m,

2H), 4.92-4.75 (m, 2H), 4.66-4.45 (m, 2H), 4.20-4.00 (m, 1H), 3.62 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.34-

3.16 (m, 1H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.55 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.22-1.80 (m, 5H), 1.58-

1.36 (m, 3H), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.04 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 0.89 (t,

$J = 7.2$ Hz, 2H); MS (ESPOS): 345.0 $[M + H]^+$.

【 0 5 7 7 】

50

HPLC (Symmetry C₁₈, 粒径3.5 μm, 細孔径100, 直径4.6 mm, 長さ30 mm, H₂O(0.1% TFA を含有)中の2%-98% MeCN, 10分間かけて, 流速2 mL/分): R_t= 4.28分。

ジエンアミノアミド21i (R⁹= n-プロピル, R^{9b} = H, m = 1)のBoc保護

アミン(前工程からの粗生成物, 8.0 g, 約18 mmol, 1 equiv)の、CH₂Cl₂ (100 mL)中における溶液に、23 で、トリエチルアミン(2.83 mL, 20 mmol, 1.1 equiv)、続いて(Boc)₂O (8.07 g, 37 mmol, 2 equiv)を添加した。得られた混合物を23 で13.5時間攪拌し、次いで濃縮した。粗生成物をシリカゲル(直径5.5 cm、高さ17 cmに充填したカラム)上で、まず25% EtOAc/ヘキサン(1 L)、次いで30% EtOAc/ヘキサン(600 mL)、次いで40% EtOAc/ヘキサン(400 mL)で溶離する勾配フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。これにより5.20 g (11.7 mmol, 2工程で65%)の純粋な生成物21i (R⁹= n-プロピル, R^{9b} = H, m = 1)を得た。少量の生成物をも含有する若干の混合画分を廃棄した; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (スペクトルは回転異性体を示す)

【0 5 7 8】

【化 1 4 8】

7.52-7.24 (m, 5H), 5.90-

5.62 (m, 1H), 5.44 (t, J = 6.9 Hz, 0.5H), 5.20-4.96 (m, 2.5H), 4.77 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.68-4.35 (m, 2H), 4.00-3.55 (m, 1H), 3.79 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.52-2.29 (m, 2H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.54-1.35 (m, 9H), 1.13-1.00 (m, 2H), 0.96-0.86 (m, 3H); MS (ESPOS): 467.3 [M + Na] +.

【0 5 7 9】

HPLC (Symmetry C₁₈, 粒径3.5 μm, 細孔径100, 直径4.6 mm, 長さ30 mm, H₂O(0.1% TFA を含有)中の2%-98% MeCN, 10分間かけて, 流速2 mL/分): R_t= 6.85分。

ジエン閉環メタセシス(metathesis) 21j (R⁹ = n-プロピル, R^{9b} = H, m = 1)

21i (R⁹= n-プロピル, R^{9b} = H, m = 1) (5.20 g, 11.7 mmol, 1 equiv) の、CH₂Cl₂ (700 mL)中における溶液に、23 で、ベンジリデン[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-(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム(Grubbs 第2世代触媒, 320 mg, 0.38 mmol, 0.03 equiv)を添加した。反応物を2時間還流し、次いで23 に冷却し、濃縮した。得られた生成物をまずシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離剤としてヘキサン中の40% EtOAc)により精製して、未同定物質がなおわずかに混入している目的生成物を得た。次いでこの生成物を熱ヘキサン(100 mL)に溶解し、2日間かけて結晶化させた。結晶化生成物をガラスフリットによる濾過により単離し、氷冷ヘキサン(100 mL)で洗浄して、3.425 gの目的テトラヒドロピリジン(8.23 mmol, 70%)を得た。母液を濃縮すると褐色の油0.57 gが得られ、これを再びシリカゲル上でフラッシュカラムクロマトグラフィー処理(溶離剤としてヘキサン中の40-50% EtOAc)して、さらに392 mg (0.94 mmol, 8%)の目的生成物21j (R⁹= n-プロピル, R^{9b} = H, m = 1)を得た;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (スペクトルは回転異性体を示す)

【0 5 8 0】

【化 1 4 9】

7.50-7.25 (m, 5H), 5.52-5.26 (m, 1H), 5.05-4.96 (m, 1H), 4.63-4.35 (m, 2H), 4.30-3.58 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.50-2.34 (m, 1H), 2.20-1.94 (m, 3H), 1.46 (s, 7H), 1.41 (s, 2H), 1.19-1.01 (m, 2H), 0.94-0.85 (m, 3H); MS (ESPOS): 439.3 [M + Na] +.

【0 5 8 1】

HPLC (Symmetry C₁₈, 粒径3.5 μm, 細孔径100, 直径4.6 mm, 長さ30 mm, H₂O(0.1% TFA を含有)中の2%-98% MeCN, 10分間かけて, 流速2 mL/分): R_t= 6.29分。

ブソイドエフェドリン補助基の開裂 21k ($R^9 = n$ -プロピル, $R^{9b} = H$, $m = 1$)

アミド21j ($R^9 = n$ -プロピル, $R^{9b} = H$, $m = 1$) (3.42 g, 8.22 mmol, 1 equiv)の、MeOH (170 mL)中における溶液に、23 で1.0 M NaOH水溶液(41.1 mL, 41.1 mmol, 5 equiv)を添加した。反応物を24時間還流し(油浴温度100)、次いで23 に冷却し、回転蒸発により濃縮して大部分のMeOHを除去した。得られた水溶液を分液ろうとに移し、H₂O (100 mL)で希釈し、Et₂O (100 mL)で抽出した。このエーテル抽出液を0.5 M NaOH水溶液(70 mL)で洗浄し、次いで廃棄した。塩基性水層を合わせて1.0 N HClでpH 2の酸性にし、EtOAc (2回, 200 mL)で抽出した。有機抽出液を乾燥(MgSO₄)、濾過および濃縮して、目的とするBoc-保護したアミノ酸21k (2.46 g) ($R^9 = n$ -プロピル, $R^{9b} = H$, $m = 1$)を得た。

【 0 5 8 2 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (スペクトルは回転異性体を示す)

【 0 5 8 3 】

【 化 1 5 0 】

5.36 (d, $J = 22.8$ Hz, 1H),

5.09 (d, $J = 4.8$ Hz, 0.5H), 4.90 (br s, 0.5H), 4.14-3.97 (m, 1H), 3.83-3.67 (m, 1H), 2.57-2.37 (m, 2H), 1.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.47-1.35 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESPOS): 292.1 [$M + Na$]⁺; MS (ESNEG): 268.2 [$M - H$]⁻.

【 0 5 8 4 】

方法 T

BuLi (ヘキサン中1.6 M, 350 mL, 0.56 mol)を、N₂下で、TMEDA (100 mL, 0.662 mol)の、乾燥Et₂O (380 mL)中における攪拌溶液(0)に、20分間かけて添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、0 に冷却し、3-メチル-3-ブテン-1-オール(25.7 mL, 0.255 mol) (Aldrich)を10分間かけて添加した。得られた懸濁液を室温に高め、6時間、激しく攪拌した。反応混合物を-78 に冷却した後、プロモエタン(22.8 mL, 0.305 mol)の、乾燥Et₂O (75 mL)中における溶液を、20分間かけて添加し、5時間かけて室温に高め、さらに4時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液(300 mL)の添加により反応停止し、有機相を分離して保存し、水相をエーテル(2回, 150 mL)で抽出した。有機抽出液を合わせて3 %クエン酸水溶液(3回, 100 mL)、飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、水浴温度を15 より低く維持しながら減圧濃縮した。粗生成物を減圧下で蒸留して、目的生成物22a ($R^9 = n$ -プロピル) (12.5 g, 40%)を無色の油として得た。

【 0 5 8 5 】

【 化 1 5 1 】

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.82 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 2.29 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.01 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

【 0 5 8 6 】

無水MeOH (200 mL)に、0 でN₂下に攪拌しながら、SOCl₂(15.9 mL, 0.218 mol)を5分間かけて添加し、反応混合物を10分間攪拌し、L-2-アミノ-4-ペンテン酸22d ($R^9 = H$) (CHEM-IMPEX) (10.0 g, 87 mmol)を添加した。反応混合物を室温に高め、24時間後、揮発性物質を減圧下で除去した。得られた粗製L-2-アミノ-4-ペンテン酸メチルエステルHCl塩を精製せずにそのまま次の工程に使用した。

【 0 5 8 7 】

L-2-アミノ-4-ペンテン酸メチルエステルHCl塩の、エーテル(130 mL)中における攪拌懸濁液(0)に、飽和NaHCO₃水溶液(130 mL)、続いて固体2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(21.8 g, 95.7 mmol)を、数回に分けて徐々に添加した。反応混合物を室温に高め、固体NaHCO₃ (約5.0 g)の添加により約4時間、pH 8~9に保持した。反応混合物を0 に冷却し、N,N-ジエチルエチレンジアミン(10 mL)を徐々に添加し、得られた混合物を室温

10

20

30

40

50

に高め、30分間撹拌した。有機相を分離して保存し、水相を10%クエン酸水溶液でpH 3~4の酸性にし、次いでエーテル(3回, 100 mL)で抽出した。有機抽出液を合わせて3%クエン酸水溶液、飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。濃縮後の残留物をシリカ上でのカラムクロマトグラフィー(10-20% EtOAc/ヘキサン)により精製して、目的とするスルホンアミド生成物22e (R^{9b} = H) (23.7 g, 88 %)を白色固体として得た。

【0588】

【化152】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10-8.06 (m, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 6.08 (d, J=8.2, 1H), 5.74-5.60 (m, 1H), 5.17-5.12 (m, 2H), 4.33-4.26 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.58 (dd, J=6.0, 6.0, 1H), 3.44-3.30 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.86-1.70 (m, 1H), 1.44-1.25 (m, 6H), 0.98-0.88 (m, 9H).

MS (ESNEG): 313.0 [M-H]⁻.

10

【0589】

トリフェニルホスフィン(9.50 g, 36.0 mmol)を、化合物22e (R^{9b} = H) (7.66 g, 24.0 mmol)およびアルコール22a (R⁹ = n-プロピル) (3.70 g, 32.0 mmol)の、無水THF (100 mL)中における撹拌溶液(0)に、N₂雰囲気下で添加した。10分後、DIAD (7.44 mL, 36.0 mmol)を25分間かけて滴加した。得られた反応混合物を2時間かけて室温に高め、16時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(5-20% EtOAc/ヘキサン)により精製して、化合物22f (R⁹ = プロピル, R^{9b} = H) (8.30 g, 83%)をわずかに黄色の油として得た。

20

【0590】

【化153】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.17 (m, 2H), 4.76 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.51 (ddd, J=15.6, 12.3, 5.1 Hz, 1H), 3.25 (ddd, J=15.3, 12.0, 5.1 Hz, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.31 (dt, J=4.8, 13.5 Hz, 1H), 1.99 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.45 (m, 2), 0.91 (t, J=7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.8, 146.5, 133.5, 133.0, 131.4, 130.9, 124.0, 118.7, 110.9, 60.3, 52.3, 45.9, 38.4, 36.8, 34.5, 20.8, 13.7; MS (ESPOS): 433.0 [M+Na]⁺, 323.1 [M+Na-Boc]⁺; [α]_D = +5.8 (c, 1.3, CHCl₃).

30

【0591】

22f (R⁹ = プロピル, R^{9b} = H) (6.22 g, 15.2 mmol)の、無水DCM (760 mL)中における撹拌溶液に、ベンジリデン[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-(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム(476 mg, 0.76 mmol)を添加し、得られた反応混合物をN₂下で1時間還流し、室温に冷却し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー(10-40% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、目的とする環状アルケン22g (R⁹ = プロピル, R^{9b} = H) (5.04 g, 87 %)を得た。

40

【0592】

¹H NMR: MS (ESPOS): 383 [M+Na]⁺。

チオフェノール(3.60 mL, 34.0 mmol)の、乾燥DMF (10 mL)中における撹拌溶液に、0 でN₂下に、7-メチル-1,5,7-トリアザピシクロ-[4,4,0]デカ-5-エン(4.08 mL, 28.4 mmol)を5分間かけて添加し、続いて環状アルケン22g (R⁹ = プロピル, R^{9b} = H) (4.34 g, 11.4 mmol)の、無水DMF (5.0 mL)中における溶液に滴加した。得られた反応混合物を0 で30分間撹拌し、溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカカラムに導通し、まず50% EtOAc/ヘ

50

キサン、続いて10% MeOH/DCMで溶離して精製し、蒸発させて、目的アミン22h (R^9 = プロピル, R^{9b} = H)を得た；

MS (ESPOS): 198 $[M + H]^+$ 。

【0593】

二炭酸ジ-*t*-ブチル(3.73 g, 17.1 mmol)を、3回に分けて、アミン22h (R^9 = プロピル, R^{9b} = H)の、無水THF (15 mL)中における溶液に添加した。得られた反応混合物を室温で N_2 下に16時間攪拌し、次いで蒸発乾固し、残留物をシリカゲル上で20% EtOAc/ヘキサンを溶離剤として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的カルバメート22i (R^9 = プロピル, R^{9b} = H) (2.60 g, 77%)を得た。；

MS (ESPOS): 320 $[M + Na]^+$ 。

10

【0594】

水酸化リチウム・1水和物(3.63 g, 86.5 mmol)を、カルバメート22i (R^9 = プロピル, R^{9b} = H) (9.55 g, 28.8 mmol)の、ジオキサン/水(4:1) (80 mL)中における攪拌溶液に添加した。得られた反応混合物を室温で N_2 下に4時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。得られた残留物を水(20 mL)に装入し、3.0 N HCl水溶液でpH 3~4の酸性にし、次いでDCM (2回, 100 mL)で抽出した。有機抽出液を合わせて $MgSO_4$ で乾燥させ、蒸発乾固して、目的とする保護した環状アミノ酸22j (R^9 = プロピル, R^{9b} = H) (9.50 g, 100%)をわずかに黄色の油として得た；

MS (ESNEG): 292 $[M - H]^-$ 。

20

【0595】

一般法 U

ニトロノ23a (Dondoni et al, Synthetic Communications, 1994, 24, 2537-2550の記載と同様にして製造) (5.96 g, 16.4 mmol, 1 equiv)の、 Et_2O (200 mL)中における溶液に、23 で Et_2AlCl 溶液(ヘプタン中1.0 M, 16.4 mL, 16.4 mmol, 1 equiv)を添加した。反応物を23 で15分間攪拌し、次いで-78 に冷却し、臭化シクロプロピルマグネシウム溶液(THF中0.5 M, 99 mL, 49 mmol, 3 equiv)をカニューレで25分間かけて添加した。-78 でさらに1.7時間攪拌した後、低温で1.0 M NaOH水溶液(80 mL)により反応を停止した。得られた混合物を23 で15分間攪拌し、次いで分液ろうとに移し、層を分離した。有機層をブラインで洗浄した(100 mL, エマルジョンの形成を避けるために穏やかな攪拌を採用)。元の水層を Et_2O (3回, 150 mL)で抽出し、各抽出液をブライン(100 mL)で洗浄した。有機層を合わせて乾燥($MgSO_4$)、濾過および濃縮して、5.89 g (14.5 mmol, 89 %)の目的生成物23b ($R^{20} + R^{21}$ = シクロプロパン)を白色固体として得た。この物質をさらに精製せずに次の工程に使用した；

30

MS (ESPOS): 406.0 $[M + H]^+$ 。

【0596】

ヒドロキシルアミン23b ($R^{20} + R^{21}$ = シクロプロパン) (5.89 g, 14.5 mmol, 1 equiv)および Et_3N (12.2 mL, 87.3 mmol, 6 equiv)の、 CH_2Cl_2 (200 mL)中における溶液に、0 でメタンスルホニルクロリド(2.25 mL, 29.1 mmol, 2 equiv)を添加した。反応物を0 で20分間、23 でさらに25分間、攪拌し、次いで1.0 M NaOH水溶液：ブライン(1:1, 200 mL)を添加した。層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (2回, 50 mL)で抽出し、次いで有機層を合わせて乾燥($MgSO_4$)、濾過および濃縮した。得られた残留物を1:1 EtOAc：ヘキサン(200 mL)に溶解し、 H_2O (150 mL)、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(200 mL)、ブライン(150 mL)で洗浄し、乾燥($MgSO_4$)、濾過および濃縮して、褐色の油5.95 gを得た。その主成分は目的とするイミンである。MS (ESPOS): 388.2 $[M + H]^+$ 。

40

【0597】

粗製イミン(5.95 g)の、MeOH (150 mL)中における溶液に、23 でジラード(Girard)試薬T (2.84 g, 16.9 mmol, 1.1 equiv)を添加した。70分間攪拌した後、溶液を濃縮した。残留物をEtOAc (150 mL)と1:1:1 H_2O ：ブライン：飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(150 mL)の間で分配した。層を分離し、水層をEtOAc (150 mL)で抽出した。有機層を合わせて乾燥($MgSO_4$)、濾過および濃縮して、黄色の油4.70 gを得た。その主成分は目的とするアミンである；

50

MS (ESPOS): 300.0 [M + H]⁺。

【 0 5 9 8 】

粗製アミン(4.70 g)および2,6-ルチジン(7.31 mL, 62.9 mmol, 4 equiv)の、CH₂Cl₂ (200 mL)中における溶液に、0 で無水トリフルオロ酢酸(3.28 mL, 23.6 mmol, 1.5 mmol)を添加した。反応物を0 で1時間、次いで23 で3時間、撹拌し、次いでH₂O (100 mL)で反応を停止した。停止した反応混合物を10分間撹拌し、次いで1:1 EtOAc:ヘキサン(300 mL)とブライン(200 mL)の間で分配した。層を分離し、有機層を1.0 N HCl (300 mL)、飽和NaHCO₃水溶液(300 mL)、ブライン(200 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過および濃縮した。生成物を、シリカゲル上でヘキサン中の25% EtOAcを溶離剤として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、4.50 gの目的トリフルオロアセトアミド23c (R²⁰+ R²¹ = シクロプロパン) (11.3 mmol, ヒドロキシルアミンから78%)を得た。

10

【 0 5 9 9 】

MS (ESPOS): 418.0 [M + Na]⁺。

23c (R²⁰+ R²¹ = シクロプロパン) (4.50 g, 11.3 mmol, 1 equiv)の溶液に、23 でTFA水溶液(80%, 100 mL, 0 に予冷)を添加した。反応物を23 で35分間撹拌し、次いで濃縮して、3.87 gの白色固体を得た。その主成分は目的とする脱保護ガラクトースである；

MS (ESPOS): 338.1 [M + Na]⁺。

【 0 6 0 0 】

粗製ガラクトース(3.65 g, 11.6 mmol, 1 equiv)およびEt₃N (16.1 mL, 116 mmol, 10 equiv)の、CH₂Cl₂ (130 mL)中における溶液に、23 でAc₂O (7.65 mL, 81.1 mmol, 7 equiv)、続いてDMAP (141 mg, 1.2 mmol, 0.1 equiv)を添加した。反応物を23 で2時間撹拌し、次いでMeOH (5 mL)で反応を停止した。停止した反応混合物を5分間撹拌し、次いでEt₂O (300 mL)で希釈した。得られた溶液をH₂O (2回, 300 mL)、1.0 N HCl (300 mL)、飽和NaHCO₃水溶液(300 mL)、ブライン(300 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過および濃縮して、5.07 gのアセチル化生成物をアルファ/ベータおよびピラノース/フラノース両方の異性体の混合物として得た；

20

MS (ESPOS): 506.1 [M + Na]⁺。

【 0 6 0 1 】

過アセテート異性体(5.07 g)の、CH₂Cl₂ (150 mL)中における溶液に、0 で、酢酸中のHBr溶液(33%, 30 mL)を添加した。反応物を0 で30分間撹拌し、次いで23 に高めた。さらに3.5時間撹拌した後、反応混合物をCH₂Cl₂ (50 mL)で希釈し、氷水(2回, 300 mL)、氷冷した50%飽和NaHCO₃水溶液(2回, 300 mL)、氷冷した50%飽和ブライン(300 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過および濃縮して、4.33 gの -プロミド23d (R²⁰+ R²¹ = シクロプロパン) (8.60 mmol, ジアセトニドから76%)を得た。この物質をさらに精製せずに使用した。

30

【 0 6 0 2 】

プロミド23d (R²⁰+ R²¹ = シクロプロパン) (4.33 g, 8.60 mmol, 1 equiv)の、AcOH (100 mL)中における溶液に、23 でAgOAc (1.44 g, 8.60 mmol, 1 equiv)を添加した。23 で45分間撹拌した後、反応混合物をCH₂Cl₂ (350 mL)で希釈し、H₂O (2回, 400 mL)、氷冷した50%飽和NaHCO₃水溶液(3回, 300 mL)、ブライン(400 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過および濃縮して、3.76 g (7.78 mmol, 91%)の目的とする -アセテートを白色泡状物として得た。この物質をさらに精製せずに使用した；

40

MS (ESPOS): 506.1 [M + Na]⁺。

【 0 6 0 3 】

-アセテート(3.76 g, 7.78 mmol, 1 equiv)の、CH₂Cl₂ (50 mL)中における溶液に、23 でPCl₅ (1.70, 8.17 mmol, 1.05 equiv)、続いてBF₃·OEt₂ (50 μL)を添加した。1時間撹拌した後、反応物をCH₂Cl₂ (300 mL)で希釈し、氷冷ブライン(500 mL)、氷冷した50%飽和NaHCO₃水溶液(2回, 500 mL)、氷冷ブライン(500 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過および濃縮して、3.72 gの目的とする -クロリド23e (R²⁰+ R²¹ = シクロプロパン)を得た。この物質をさらに精製せずに使用した；

50

MS (ESNEG): 458.2 [M - H].

【 0 6 0 4 】

ガラクトシルクロリド23e ($R^{20} + R^{21} =$ シクロプロパン) (3.72 g, 8.10 mmol, 1 equiv) の、DMF (30 mL) およびHMPA (7.5 mL) 中における溶液に、23 でMeSNa (1.70 g, 24.3 mmol, 3 equiv) を添加した。23 で35分間撹拌した後、反応混合物をEt₂O (150 mL) と1:1 H₂O/ブライン (70 mL) の間で分配した。層を分離し、水層をEt₂O (150 mL) で再抽出した。有機層を合わせて乾燥(MgSO₄)、濾過および濃縮した。残留物をCH₂Cl₂ (130 mL) に溶解し、Et₃N (11.3 mL, 81.0 mmol, 10 equiv)、Ac₂O (5.35 mL, 56.7 mmol, 7 equiv)、およびDMAP (99 mg, 0.81 mmol, 0.1 equiv) で処理した。23 で1時間撹拌した後、MeOH (3.0 mL) で反応を停止した。停止した反応混合物を10分間撹拌し、次いでEt₂O (200 mL) とH₂O (200 mL) の間で分配した。層を分離し、有機層を1.0 M HCl (200 mL)、飽和NaHCO₃ 水溶液 (200 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過および濃縮した。粗生成物を、シリカゲル上でヘキサン中の30% EtOAcを溶離剤として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、2.03 g (4.30 mmol, 53%) の目的生成物23f ($R^{20} + R^{21} =$ シクロプロパン, $R^1 =$ SMe) を白色固体として得た。

10

【 0 6 0 5 】

【 化 1 5 4 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.52 (br d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 5.65 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 5.56 (dd, $J = 0.9, 3.0$ Hz, 1 H), 5.27 (dd, $J = 5.4, 11.1$ Hz, 1 H), 5.20 (dd, $J = 3.0, 10.5$ Hz, 1 H), 4.43 (dd, $J = 0.9, 7.5$ Hz, 1 H), 3.66 (q, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 0.94–0.78 (m, 1 H), 0.70–0.61 (m, 1 H), 0.57–0.33 (m, 3 H); MS (ESPOS): 493.9 [M + Na]; MS (ESNEG): 470.2 [M - H].

20

【 0 6 0 6 】

トリアセチルトリフルオロアセトアミド23f ($R^{20} + R^{21} =$ シクロプロパン, $R^1 =$ SMe) (2.03 g, 4.30 mmol, 1 equiv) の、MeOH (35 mL) 中における溶液に、23 で1.0 M NaOH 水溶液 (43 mL, 43 mmol, 10 equiv) を添加した。反応物を100分間撹拌し、次いで1.0 M HCl 水溶液 (48 mL) でpH 2の酸性にした。得られた溶液を真空中で蒸発乾固し、次いで残留物をEtOH (40 mL) に溶解 / 懸濁し、中等度多孔質ガラスフリットにより濾過してNaClを除去した。固体をEtOH (2回, 20 mL) で洗浄した。濾液を合わせてAmberlite (登録商標) IRA-400 (OH⁻ 形) 樹脂 (MeOH中60 mLの樹脂床) で処理した; 樹脂をMeOH (2回, 20 mL) で移した。得られた混合物を23 で1時間撹拌し、次いで濾過した。樹脂をMeOH (3回, 100 mL)、CH₃CN (100 mL) で洗浄した。濾液を合わせて濃縮して、目的とするガラクトシド23g ($R^{20} + R^{21} =$ シクロプロパン, $R^1 =$ SMe) を白色固体1.04 g (4.19 mmol, 97%) として得た。この生成物をさらに精製せずに使用した。

30

【 0 6 0 7 】

【 化 1 5 5 】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 5.28 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 4.13–4.06 (m, 2 H), 3.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 3.59 (dd, $J = 3.3, 9.9$ Hz, 1 H), 2.33 (dd, $J = 6.9, 9.0$ Hz, 1 H), 2.05 (s, 3 H), 0.91–0.77 (m, 1 H), 0.58–0.43 (m, 2 H), 0.39–0.31 (m, 1 H), 0.28–0.19 (m, 1 H); MS (ESPOS): 272.0 [M + Na]⁺; MS (ESNEG): 248.2 [M - H].

40

【 0 6 0 8 】

方法 V

スキーム24の一般法に従って、化合物1 塩酸塩 (9.90 mmol, 1 equiv) の、THF (70 mL) 中における溶液に、23 で、H₂O (70 mL)、続いてKHCO₃ (12.9 mmol, 1.3 equiv)、続い

50

て(Boc)₂O (12.9 mmol, 1.3 equiv)を添加した。5時間撹拌した後、反応混合物をブライン(200 mL)とEtOAc (300 mL)の間で分配した。有機層を分離し、ブライン(150 mL)で洗浄し、乾燥させた(MgSO₄)。溶媒を真空下で除去し、粗生成物をBiotage (登録商標)カラムクロマトグラフィーシステム(40+Mカートリッジ, 40 mm内径×150 mm)により直線勾配(75 % EtOAc/ヘキサン- 100% EtOAc)を用い、総溶離剤1.2 Lにわたって50 mL/分で精製して、カルバメート24a (8.91 mmol, 90%)を得た。

【0609】

カルバメート24a (15.9 mmol, 1 equiv)の、ベンゼン(300 mL)中における溶液に、23 で、p-アニスアルデヒドジメチルアセタール(4.06 mL, 23.8 mmol, 1.5 equiv)、続いてPTS (199 mg, 0.79 mmol, 0.05 equiv)を添加した。反応混合物を加熱還流した。4時間後、2回目のp-アニスアルデヒドジメチルアセタール(2.0 mL, 11.7 mmol, 0.74 equiv)を添加した。さらに17時間後、3回目のp-アニスアルデヒドジメチルアセタール(2.0 mL, 11.7 mmol, 0.74 equiv)を添加した。最終添加の後、反応物をさらに3時間、加熱還流し、次いで23 に冷却し、EtOAc (300 mL)とH₂O (300 mL)の間で分配した。有機層を50%飽和NaHCO₃水溶液(300 mL)、ブライン(150 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過および濃縮した。粗生成物を、シリカゲル上でヘキサン中の40% EtOAcを溶離剤として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、アセタール24b (11.3 mmol, 71%)を得た。

【0610】

アルコール24b (4.82 mmol, 1 equiv)の、リン酸トリメチル(60 mL)中における溶液に、0 でピリジン(3.90 mL, 48.2 mmol, 10 equiv)を添加し、続いてPOCl₃ (0.88 mL, 9.65 mmol, 2 equiv)を60秒間かけて添加した。この工程で他のアシル化剤、たとえば酸無水物(ZCO)₂Oまたは酸塩化物ZCOClを、適切な塩基の存在下で用いて、異なるZアシル置換基を得ることができる。添加後、反応物を0 に2時間保持し、次いで二炭酸トリエチルアンモニウム緩衝液(1.0M, pH 8.5, 40 mL)を慎重に添加して反応を停止した。次いでH₂O (60 mL)を添加し、得られた混合物を0 で30分間撹拌し、次いで23 に高めた。停止した反応混合物を23 で2時間撹拌した後、水浴(40~45)中での穏やかな加熱により揮発性物質を除去した。得られた粗生成物を、DMF (3回, 100 mL)、次いでトルエン(150 mL, 浴温 = 40~45)との共蒸発により共沸乾燥させると白色固体が得られた。この粗生成物24c (Z = PO(OH)₂)には実質量のトリエチルアンモニウム塩が混入していたが、精製せずに使用した。

【0611】

上記に従って製造した保護ホスフェート24c (Z = PO(OH)₂) (前工程からの粗生成物, 約4.8 mmol)の、1,2-ジクロロエタン(600 mL)中における溶液に、0 でH₂O (25 mL)、続いてTFA (200 mL)を添加した。添加後、反応物を0 に5分間保持し、次いで23 に高めた。23 で25分間の撹拌後、揮発性物質を真空中で除去すると16.2 gの油が得られた。この粗生成物を1:1 H₂O/MeOH (70 mL)に溶解し、濾過し、得られた溶液を調製用HPLC (Waters Nova-Pak(登録商標) HR C₁₈, 粒径6 μm, 細孔径60 , 40 mm内径×200 mm, H₂O(0.1% AcOHを含む)中の5-60%アセトニトリル, 30分間かけて, 流速75 mL/分)により精製して、目的とする2-ホスフェート5 (Z = PO(OH)₂) (3.10 mmol, 遊離アルコールから64%)を白色固体として得た。

【0612】

方法W

-ラクタム25a (2.92 g, 12.8 mmol, 1 equiv; (S)-(-)-4-オキソ-2-アゼチジン-カルボン酸ベンジル(Aldrich)からBaldwin et al, Tetrahedron, 1990, 46, 4733の記載と同様にして製造)の、THF (30 mL)中における溶液に、0 で、LDA (2.0 M, 14.0 mL, 28.1 mmol, 2.2 equiv)をシリンジポンプで20分間かけて添加した。反応物を0 で30分間撹拌した。臭化クロチル(85%, 2.89 mL, 28.1 mmol, 2.2 equiv)を約1.5分間かけて滴加し、混合物を0 で2時間撹拌し、1.0 M KHSO₄水溶液(100 mL)とEtOAc (100 mL)の間で分配した。有機層を分離し、1.0 M KHSO₄水溶液(100 mL)、ブライン(100 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過および濃縮して、25b (R⁹ = 2-ブテニル) (3.65 g, 100%)の緑黄色固体を得た

。この物質をさらに精製せずに使用した；

MS (ESNEG): 282.2 [M - H]⁻。

【0613】

トリメチルシリルジアゾメタン(Et₂O中2.0M, 25.0 mL, 50 mmol, 3.9 equiv)を、酸25b (R⁹ = 2-ブテニル) (3.65 g, 12.9 mmol, 1 equiv)の、メタノール(70 mL)中における溶液に、0 で徐々に添加した。溶媒を真空下で除去して、3.53 g (11.9 mmol, 92%)の目的エステル生成物を黄色の油として得た。この物質をさらに精製せずに後続の反応に使用した。

【0614】

アルケン25c (R⁹ = 2-ブテニル) (3.53 g, 11.9 mmol, 1 equiv)の、EtOAc (40 mL)中における溶液に、23 でPd/C (10 wt.%, 482 mg)を添加した。反応器に水素を装填し(バルーン)、混合物を激しく撹拌した。2.5時間後、反応混合物をセライトのパッドにより濾過し、EtOAc (200 mL)で洗浄し、濾液を濃縮して、3.51 g (11.7 mmol, 99%)の25c (R⁹ = ブチル)を黄色の油として得た。この物質をさらに精製せずに使用した。

10

【0615】

MS (ESPOS): 300.4 [M + H]⁺。

N-TBS -ラクタム25c (R⁹ = ブチル) (3.51 g, 11.7 mmol, 1 equiv)の、THF (50 mL)中における溶液に、23 でEt₃N · 3HF (0.95 mL, 5.85 mmol, 0.5 equiv)を添加した。23 で60分間撹拌した後、反応混合物を90%飽和ブライン(150 mL)とEtOAc (200 mL)の間で分配した。有機層を分離し、ブライン(150 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過および濃縮した。生成物を、シリカゲル上でヘキサン中の50% EtOAcを溶離剤として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、1.48 g (8.0 mmol, 68%)の25d (R⁹ = ブチル)を透明な油として得た；

20

MS (ESPOS): 578.3 [3M + H]⁺。

【0616】

-ラクタム25d (R⁹ = ブチル) (2.06 g, 11.1 mmol, 1 equiv)の、THF (150 mL)中における溶液に、LiAlH₄溶液(THF中1.0 M, 22.9 mL, 22.9 mmol, 2.06 equiv)を、注射器で2分間かけて添加した。0 で10分間撹拌した後、反応物を23 に高め、15分間撹拌し、次いで3時間還流した。次いで混合物を0 に冷却し、H₂O (1.0 mL)、続いて15% NaOH水溶液(1.0 mL)、次いでH₂O (2.5 mL)を慎重に添加して反応を停止した。得られた懸濁液を23 で1.5時間撹拌し、Et₂O (250 mL)で希釈し、セライト(Celite)により濾過し、Et₂O (250 mL)で洗浄した。濾液を濃縮して、1.42 gの目的生成物25e (R⁹ = ブチル) (9.93 mmol, 89%)を透明な油として得た。この生成物をさらに精製せずに使用した；

30

MS (ESPOS): 287.4 [2M + H]⁺。

【0617】

アミノアルコール25e (R⁹ = ブチル) (1.41 g, 9.86 mmol, 1 equiv)の、ジクロロメタン(50 mL)中における溶液に、23 で(Boc)₂O (2.59 g, 11.9 mmol, 1.2 equiv)を添加した。23 で2時間撹拌した後、反応混合物を濃縮した。生成物を、シリカゲル上でヘキサン中の33% EtOAcを溶離剤として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、1.53 g (6.31 mmol, 64%)の25f (R⁹ = ブチル)を透明な油として得た；

40

MS (ESPOS): 266.0 [M + Na]⁺。

【0618】

NaIO₄ (8.81 g, 41.2 mmol, 10 equiv)の、H₂O (60 mL)中における溶液に、23 でRuCl₃ · xH₂O (350 mg, 触媒量)、続いてアルコール25f (R⁹ = ブチル) (1.00 g, 4.12 mmol, 1 equiv)の、アセトン(60 mL)中における溶液を添加した。2層混合物を23 で30分間撹拌し、次いでEtOAc (250 mL)で抽出し、有機層をデカントした。水性残留物をさらに2回分のEtOAc (2回, 150 mL)で抽出した。有機抽出液を合わせて2-プロパノール(75 mL)で処理し、23 で撹拌した。2時間撹拌した後、混合物をセライトにより濾過し、EtOAc (300 mL)で洗浄した。濾液を濃縮して、0.78 gの目的生成物25g (R⁹ = ブチル) (3.04 mmol, 74%)を濃色の油として得た。この生成物をさらに精製せずに使用した；

50

MS (ESPOS): 280.0 [M + Na]⁺。

【0619】

方法 X

アルコール25f (R⁹' = 2-メチル-2-ブテニル) (3.31 g, 13.0 mmol, 1 equiv)の、DMF (100 mL)中における溶液に、23 で、イミダゾール(2.21 g, 32.5 mmol, 2.5 equiv)、続いてTBSCl (2.93 g, 19.5 mmol, 1.5 equiv)を添加した。反応物を35分間攪拌し、次いでMeOH (2.0 mL)で反応を停止した。5分間攪拌した後、得られた混合物をEt₂O (500 mL)とH₂O (400 mL)の間で分配した。有機層を分離し、H₂O (400 mL)、ブライン(200 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過および濃縮して、目的生成物26a (R⁹' = 2-メチル-2-ブテニル) 4.13 g (11.2 mmol, 86%)を透明な油として得た；

10

MS (ESPOS): 392.4 [M + Na]⁺。

【0620】

中間体26a (R⁹' = 2-メチル-2-ブテニル) (2.03 g, 5.50 mmol, 1 equiv)の、ジクロロメタン(80 mL)中における溶液を、-78 で、ガス分散管から導入したオゾン(1.2 L/分)により青色がみられるまで(20分間)処理した。次いで酸素流(1.2 L/分)を反応混合物に導通して過剰のオゾンを排除した。15分後、酸素流を止め、PPh₃(2.16 g, 8.25 mmol, 1.5 equiv)を添加した。反応混合物を-78 で30分間、次いで0 で15分間攪拌し、次いで23 に高めた。23 で10分間攪拌した後、シリカゲルを添加し、得られた混合物を真空下で濃縮乾固すると、さらさらした粉末が得られた。これをそのままシリカゲルカラムに装填した。ヘキサン中の30-33% EtOAcを溶離剤として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、1.52 g (4.42 mmol, 80%)のアルデヒド26bを透明な油として得た；

20

MS (ESPOS): 398.0 [M + MeOH + Na]⁺。

【0621】

シクロプロピルメチルトリフェニルホスホニウムブロミド(1.22 g, 3.06 mmol, 1.5 equiv)の、THF (10 mL)中における懸濁液に、0 で、NaHMDS溶液(THF中1.0 M, 3.06 mL, 3.06 mmol, 1.5 equiv)を注射器で1分間かけて滴加した。得られた溶液を0 で20分間攪拌し、次いでアルデヒド26b (700 mg, 2.04 mmol, 1 equiv)の、THF (3.0 mL; 1.0 mLのフラッシュ2回)中における溶液(カニユーレで移した)で処理した。0 で15分後、反応物を23 に高め、さらに10分間攪拌し、次いで飽和NH₄Cl (30 mL)で反応を停止した。得られた混合物をEt₂O (120 mL)とH₂O (50 mL)の間で分配した。有機層を分離し、ブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過および濃縮した。ヘキサン中の10% EtOAcを溶離剤として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、588 mg (1.54 mmol, 76%)の26c (R⁹' = 3-シクロプロピル-プロパ-3-エニル)を透明な油として得た；

30

MS (ESPOS): 404.3 [M + Na]⁺。

【0622】

アルケン26c (R⁹' = 3-シクロプロピル-プロパ-3-エニル) (191 mg, 0.50 mmol, 1 equiv)の、ジオキサン(5.0 mL)中における溶液に、23 で、アゾジカルボン酸二カリウム(973 mg, 5.01 mmol, 10 equiv)を添加し、続いてAcOH (573 μL, 10.0 mmol, 20 equiv)の、ジオキサン(5.0 mL)中における溶液を、シリンジポンプで16時間かけて徐々に添加した。添加終了後、反応物をさらに6時間攪拌し、次いでEt₂O (150 mL)の補助によりガラスフリットで濾過して沈殿を除去した。得られた溶液を飽和NaHCO₃水溶液(2回, 100 mL)、ブライン(80 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過および濃縮した。得られた粗製物質について上記の操作を3回繰り返してアルケンを完全に変換して、183 mg (0.48 mmol, 96%)の飽和生成物26d (R⁹' = 3-シクロプロピル-プロピル)を透明な油として得た；

40

MS (ESPOS): 406.0 [M + Na]⁺。

【0623】

TBSエーテル26d (R⁹' = 3-シクロプロピル-プロピル) (190 mg, 0.50 mmol, 1 equiv)の、THF (10 mL)中における溶液に、23 でTBAF溶液(THF中1.0 M, 0.55 mL, 0.55 mmol, 1.1 equiv)を添加した。得られた溶液を23 で40分間攪拌し、次いでEt₂O (50 mL)とH₂O (50 mL)の間で分配した。有機層を分離し、ブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾

50

過および濃縮して、133 mg (0.50 mmol, 100%)の26e ($R^9 = 3$ -シクロプロピル-プロピル)を透明な油として得た；

MS (ESPOS): 290.2 $[M + Na]^+$ 。

【0624】

26eから目的とするカルボン酸生成物26f ($R^9 = 3$ -シクロプロピル-プロピル)への触媒ルテニウム酸化を、前記例の記載に従って実施した；

MS (NEG): 282 $[M - H]^-$ 。

【0625】

方法 Y

ラセミ体27a ($R^9 = n$ -プロピル)の合成 10b ($R^9 = n$ -プロピル) (22 g, 0.13 mol)の、メタノール(30 mL)および濃HCl (10 mL)中における溶液に、酸化白金(IV) (5 g)を添加した。反応混合物を50 psiで16時間水素化し、触媒をセライト(登録商標)による濾過により除去し、濾液を蒸発乾固した。この粗製ピペコリン酸をさらに精製せずに使用した。

10

【0626】

粗製ピペコリン酸残留物19 gをアセトニトリル(200 mL)に溶解し、水酸化テトラメチルアンモニウム・5 H₂O (33 g)を添加し、反応混合物を30分間攪拌し、ピロ炭酸ジ-*t*-ブチル(39 g, 0.46 mol)を添加し、反応混合物を室温で72時間攪拌した。さらに水酸化テトラメチルアンモニウム・5 H₂O (8 g)およびピロ炭酸ジ-*t*-ブチル(9 g)を添加し、反応混合物を24時間攪拌した。反応溶媒を真空中で除去し、得られた油を水(200 mL)で希釈し、エーテル(200 mL)で洗浄した。水性部分を固体クエン酸でpH 3~4の酸性にし、次いで酢酸エチル(3回, 200 mL)で抽出した。有機層を合わせてMgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して、27a ($R^9 = n$ -プロピル) (19 g, 77 %)を黄色の油として得た。これを放置すると結晶化した。

20

【0627】

【化156】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 4.31 (m, 1), 3.60 (m, 1), 3.33 (m, 1), 2.01 (m, 4), 1.24

(m, 14), 0.89 (t, $J = 5.7$, 3); MS (ESNEG): 270 $[M - 1]^-$ 。

【0628】

ラセミ混合物27a ($R^9 = n$ -プロピル)をアセトニトリル(5容量)および*S*- α -メチルベンジルアミン(0.5 equiv)で希釈し、混合物を加熱還流し、播種して放冷する。混合物を一夜放置する。次いで生成した1回目の塩を濾過し、最終再結晶まで脇へ置く。

30

【0629】

濾過からの液体を真空濃縮し、次いでDCM (4容量)に装入し、次いでDCMを1 Mクエン酸(DCMの2/3容量)で洗浄する。次いでDCMを分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。2*R*,4*S*鏡像異性体に富む遊離酸を5容量のアセトニトリルに装入し、0.85当量の*R*- α -メチルベンジルアミンを添加し、混合物を加熱還流し、播種して放冷する。混合物を一夜放置する。次いで生成した塩を濾過し、脇へ置く(この塩のeeは一般に85~90%である)。

40

【0630】

2回目の2*S*,4*R*塩を得る操作は、前節のものと同じであるが、ただし*R*- α -メチルベンジルアミンの代わりに*S*- α -メチルベンジルアミンを用いる。次いで生成した2回目の塩を濾過し(この塩のeeは一般に80~90%である)、最終再結晶まで脇へ置く。

【0631】

濾過(2*S*,4*R*塩生成液体、2回目)からの液体を真空濃縮する。この塩を前記の方法で分解する。この段階で不純物は塩形成が不可能なレベルにまで濃縮される。遊離酸をカラムクロマトグラフィー処理し(30% EtOAc/ヘキサン)、これにより目的外の不純物を除去した。カラムには、10:1 (wt: wt比)のシリカ:化合物を用いた。同様に化合物を3当量(wt: wt)のシリカに吸収させた。

50

【 0 6 3 2 】

カラムからの遊離酸(2R,4S鏡像異性体に富む)をアセトニトリル(5容量)で希釈し、R-メチルベンジルアミンを添加し、再結晶を繰り返す。

2S,4R塩の分解および形成は、前記のものと同様である。生成した3回目の塩は一般に80~90%のeeをもつ。

【 0 6 3 3 】

3回分の2S,4R塩を合わせてアセトニトリル(7容量)で希釈する。混合物を加熱還流し、この時点ですべての塩が溶解する。次いで混合物を室温に放冷し、播種して一夜放置する。溶液から沈殿した塩を濾過する。この塩は約97%のeeを示す。この操作を繰り返して、99%を超えるeeをもつ塩を得る。この塩をDCM (4容量)に装入し、1 Mクエン酸(DCMの2/3容量)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。この操作により理論収率の77%の2S,4R鏡像異性体が、98% eeのこはく色の油として得られる。

10

【 0 6 3 4 】

方法 Z

以下の条件は方法 Z ($P_1 = H$ および $P_2 = Boc$)に示す一般的な結合および脱保護スキームの代表例である。

【 0 6 3 5 】

アゼチジン酸25f ($R^9 =$ ブチル) (52 mg, 0.20 mmol, 1 equiv)、7-Cl MTL 6b ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$) (58 mg, 0.20 mmol, 1 equiv)およびHBTU (84 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv)の、DMF (2.0 mL)中における溶液に、23 でDIPEA (88 μ L, 0.51 mmol, 2.5 equiv)を添加した。23 で12時間撹拌した後、DMFを真空中で除去し、残留物をEtOAc (100 mL)と1:1 ブライン:10%クエン酸水溶液(100 mL)の間で分配した。有機層を分離し、1:1 ブライン/飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(100 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥($MgSO_4$)、濾過および濃縮して、82 mg (0.17 mmol, 84%)の 13a ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$, $R^9 =$ ブチル, $P_1 = H$, $P_2 =$ カルボン酸-t-ブチルエステル, $m = 0$)をガラス質固体として得た。これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

20

【 0 6 3 6 】

カルバメート13a ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$, $R^9 =$ ブチル, $P_1 = H$, $P_2 = Boc$, $m = 0$) (82 mg, 0.17 mmol, 1 equiv)の、1,2-ジクロロエタン(10 mL)中における溶液に、23 で、 H_2O (0.40 mL)、続いてTFA (4.0 mL)を添加した。23 で20分間撹拌した後、トルエン(50 mL)を添加し、得られた溶液を濃縮乾固した。残留物を半調製用HPLC (Waters Nova-Pak(登録商標) HR C_{18} , 粒径6 μ m, 細孔径60 , 20 mm内径 \times 100 mm, H_2O (0.1% HClを含有)中の5-60%アセトニトリル, 30分間かけて, 流速20 mL/分)により精製して、41 mgの表題化合物3-ブチル-アゼチジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミドを白色固体として得た。

30

【 0 6 3 7 】

【 化 1 5 7 】

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.63–4.52 (m, 2H), 4.29 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 5.7, 10.2$ Hz, 1H), 4.00 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 8.4, 9.9$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 3.3, 10.2$ Hz, 1H), 2.92–2.76 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.90–1.67 (m, 2H), 1.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.44–1.24 (m, 4H), 0.93 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); MS (ESPOS): 411.0 $[M + H]^+$.

40

【 0 6 3 8 】

方法 A A

DMF (2 mL)中のピリジン-2-カルボン酸10b (0.5 mmol)に、一般的結合スキーム13に定めたリンコサミン(0.5 mmol)、続いてHBTU (214 mg, 0.55 mmol)およびDIEA (132 mg, 1 mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間撹拌する。溶媒を除去し、シリカゲルカラム

50

クロマトグラフィーにより粗生成物の精製を実施して、化合物13bを得た。

【0639】

ピリジン13b (0.46 mmol)の、水(10 mL)、AcOH (3 mL)およびMeOH (2 mL)中における溶液に、PtO₂ (200 mg)を添加し、得られた反応混合物を55 psiの水素下で一夜、またはより低い水素圧でより長い時間、振とうした。残留触媒をセライトによる濾過により除去し、溶媒を除去すると粗生成物が得られた。DCM中のMeOHを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製を実施して、スキーム13に定めたタイプ1のリンコサミド類似体を得た。

【0640】

一般にシリカクロマトグラフィーによりシス-2Sジアステレオマーが目的外の異性体から容易に分離される。場合により、異性体の分離には半調製用HPLCが必要である。代表的な一組の条件は下記のとおりである：Waters Nova-Pak(登録商標) HR C₁₈カラム、粒径6 μm、細孔径60，20 mm内径×100 mm、5-60% アセトニトリル 0.1% AcOH / H₂O 0.1% AcOH、30分間かけて、流速20 mL/分。

10

【0641】

方法 A B

[2-メチル-1-(3,4,5-トリス-ベンジルオキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-カルバミン酸t-ブチルエステル15b (P₁= Boc, P₂ = Bn, R² = Me, R³ = H)の合成、工程a(中間体を示していない)。ベンゼン(40 mL)中における2a (P = Boc, R¹ = Me, R² = H)の急速撹拌溶液(2 g, 5.7 mmol)に、50% KOH水溶液(12.8 mL)を添加し、硫酸水素テトラブチルアンモニウム(0.67 g)および臭化ベンジル(6.77 mL, 57.0 mmol)を、N₂雰囲気下で激しく撹拌しながら懸濁した。3.5時間後、ベンジルアミン(6.0 mL)を添加し、反応混合物をさらに20分間撹拌し、次いでトルエン(300 mL)を添加し、有機層をH₂O (2回, 100 mL)、2M KHSO₄(3回, 100 mL)、飽和NaHCO₃水溶液(1回, 100 mL)、ブライン(1回, 100 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、蒸発乾固した。粗生成物をシリカ上で10% EtOAc/ヘキサン - 15% EtOAc/ヘキサンによりクロマトグラフィー処理して、生成物15b、工程a、2-メチル-1-(3,4,5-トリス-ベンジルオキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-カルバミン酸t-ブチルエステルを無色泡状物(2.6 g, 72%)として得た。MS (ESPOS): 522.8 [M + H-Boc]⁺。

20

【0642】

[2-メチル-1-(3,4,5-トリス-ベンジルオキシ-6-フルオロ-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-カルバミン酸t-ブチルエステル15b (P₁= Boc, P₂ = Bn, R² = Me, R³ = H)の合成、工程b。上記の中間体2-メチル-1-(3,4,5-トリス-ベンジルオキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-カルバミン酸t-ブチルエステル(1.54 g, 2.5 mmol)の、DCM (25 mL)中における撹拌溶液(-16 に冷却)に、DAST (0.599 mL, 4.46 mmol)を、N₂雰囲気下で激しく撹拌しながら懸濁した。5分後、固体NBS (0.599 mL, 4.46 mmol)を5分間かけて添加し、反応混合物をさらに45分間撹拌し、次いでDCM (300 mL)を添加し、有機層を飽和NaHCO₃水溶液(1回, 100 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、蒸発乾固した。粗生成物をシリカ上で15%-30% EtOAc/ヘキサンによりクロマトグラフィー処理し、1- および フッ素化[2-メチル-1-(3,4,5-トリス-ベンジルオキシ-6-フルオロ-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-カルバミン酸t-ブチルエステル15b (P₁= Boc, P₂ = Bn, R² = Me, R³ = H)を無色の油(0.85 g, 58%)として単離した。TLC (20% Et₂O/ヘキサン) R_f(異性体1) = 0.2, R_f(異性体1) = 0.05。 ¹⁹F NMR (CDCl₃) (異性体1): -132.78, -132.96, (異性体2): -145.05, -145.13, -145.23, -145.31, HPLC C₁₈3.5 μm, カラム4.6×30 mm; 勾配溶離剤2%-98% MeCN 10分間かけて; 1.5 mL/分): R_t = 7.93分, 7.98分; MS (ESPOS): 494.7 [M + H-Boc]⁺; MS (ESNEG): 592.7 [M + H]⁺。

30

40

【0643】

2-メチル-1-(6-アリル-3,4,5-トリス-ベンジルオキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピルアミン15c (P₁= H, P₂ = Bn, R¹ =アリル, R² = Me, R³ = H)の合成。上記の中間体15b (831 mg, 2.5 mmol)の、DCM (30 mL)中における撹拌溶液(-32 に冷却)に、N₂

50

雰囲気下でアリルトリメチルシラン(1.12 mL, 7.0 mmol)を添加した。10分後、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.36 mL, 2.8 mmol)を2分間かけて添加し、反応混合物をさらに1.5時間攪拌し、次いで0 に30分間高めた。反応混合物に水(1 mL)およびTFA (15 mL)を添加し、反応混合物を室温に高めて1時間攪拌し、蒸発乾固した。残留物を Et_2O (200 mL)に溶解し、1M K_2CO_3 水溶液(50 mL)およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発乾固して、生成物15c ($\text{P}_1 = \text{H}$, $\text{P}_2 = \text{Bn}$, $\text{R}^1 = \text{アリル}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{H}$)を無色の油(0.69 g, 96%)として単離した。TLC (20% EtOAc /ヘキサン) $\text{R}_f = 0.05$; MS (ESPOS): 516.4 $[\text{M} + \text{H-Boc}]^+$ 。

【0644】

2-(1-アミノ-2-メチル-プロピル)-6-プロピル-テトラヒドロ-ピラン-3,4,5-トリオール・2-メチル-1-(6-アリル-3,4,5-トリス-ベンジルオキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピルアミン15c 160 mgおよび100 mgのdegussa 50% w/w湿潤10%パラジウム/カーボンを、 N_2 下で、THF (5 mL)および1 M HCl水溶液(1 mL)に懸濁し、反応混合物を1気圧の H_2 下で24時間攪拌した。反応混合物をセライトにより濾過し、蒸発乾固して、生成物2-(1-アミノ-2-メチル-プロピル)-6-プロピル-テトラヒドロ-ピラン-3,4,5-トリオール(60.8 mg 89%)をHCl塩として得た。TLC (CHCl_3 : MeOH : 32% AcOH 水溶液) $\text{R}_f = 0.35$. MS (ESPOS): 248 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0645】

方法 A C

一般に、以下の実施例に詳述する化合物のジアステレオ異性体の最終的な精製および分離は、半調製用HPLCにより達成できる。Waters 2487(登録商標)二重吸光度検出器(214 nmに設定)およびS.E.D.E.R.E Sedex 55(登録商標)蒸発式光散乱検出器を直列に備えたWaters Prep LC 4000(登録商標)により最終生成物を精製した。ジアステレオ異性体の分離に用いた一般的条件は下記のとおりである: Waters Nova-Pak(登録商標) HR C_{18} カラム, 粒径 $6\mu\text{m}$, 細孔径60, 20 mm内径 \times 100 mm, 5-60% アセトニトリル 0.1% AcOH / H_2O 0.1% AcOH , 30分間かけて, 流速20 mL/分。採集画分をプールし、凍結乾燥する。

【0646】

実施例

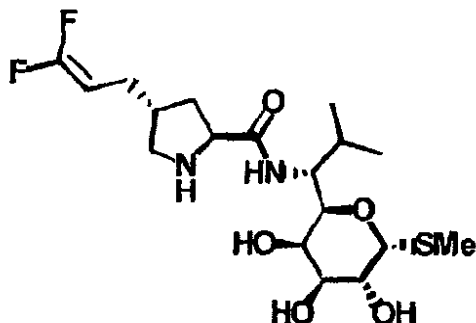
以下の実施例を前記の方法に従って製造した。

実施例 1

4-(3,3-ジフルオロプロパ-2-エン)-ピロリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【0647】

【化158】



【0648】

4-(3,3-ジフルオロプロパ-2-エン)-ピロリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド・2b ($\text{R}^2 = \text{Me}$) (45 mg, 0.18 mmol, 1 equiv)の、乾燥DMF (0.5 mL)中における溶液に、0 で、トリエチルアミン(79.4 μL , 0.57 mmol, 3.2 equiv)、続いてビス-(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド(71.2 μL , 0.27 mmol, 1.5 equiv)を添加した。反応混合物を0 で10分間攪拌し、次いで室温で50分間攪拌した。反応混合物を、25 mLの丸底フラスコ内の一般法Mで製造した保護したアミノ酸8c ($\text{R}^9 = 3,3$ -ジフルオロプロパ-2-エン) (

56 mg, 0.19 mmol, 1.1 equiv)に添加し、続いて固体HATU (91.2 mg, 0.24 mmol, 1.3 equiv)を添加した。反応混合物を室温で3時間撹拌した。反応混合物を蒸発乾固し、酢酸エチル(60 mL)に装入し、10%クエン酸(2回, 40 mL)、水(40 mL)、半飽和NaHCO₃水溶液(40 mL)およびブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、蒸発させて黄色シロップを得た。

【0649】

硫化メチル(0.2 mL)を含むDCM (9 mL)中における上記の粗製結合生成物の溶液に、トリフルオロ酢酸(3 mL)および水(0.2 mL)を添加した。反応混合物を室温で1時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、トルエンと2回、共蒸発させた。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物4-(3,3-ジフルオロプロパ-2-エン)-ピロリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド(55.6 mg, 73%)を白色固体として得た。

10

【0650】

【化159】

¹H NMR

(300 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (br s, 1), 5.30 (d, J = 4.8, 1), 4.20-4.05 (m, 2), 3.96-3.77 (m, 3), 3.71-3.52 (m, 2), 3.19-3.07 (m, 1), 2.78-2.63 (m, 1), 2.38-2.21 (m, 1), 2.13 (s, 3), 2.20-1.97 (m, 4), 1.94-1.80 (m, 1), 0.92-0.84 (m, 6); MS (ESPOS): 425.5 [M + H]⁺; MS (ESNEG): 423.5 [M - H]⁻

20

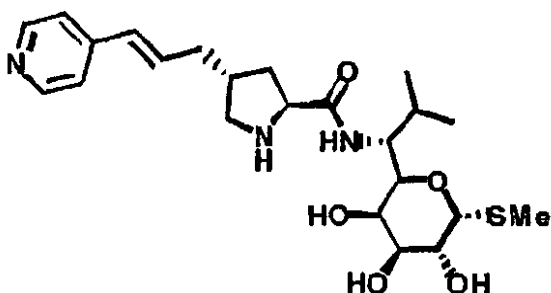
【0651】

実施例 2

4-(3-ピリジン-4-イル-アリル)-ピロリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【0652】

【化160】



30

【0653】

実施例 2 の表題化合物4-(3-ピリジン-4-イル-アリル)-ピロリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミドを、実施例 1 および一般法 M に記載した方法に従い、トリフェニル(4-ピリジルメチル)ホスホニウムクロリドからスキーム 8 に示したウィティッヒオレフィン化工程で誘導したイリドを用いて製造した。HPLC: C₁₈3.5 μm, 4.6 x 30 mm カラム; 勾配溶離剤 2%-98% MeCN, 10 分間かけて; 1.5 mL/分; R_t = 2.99 分; MS (ESPOS): 466.4 [M + H]⁺; MS (ESNEG): 464.2 [M - H]⁻, 500.3 [M + HCl]⁻。

40

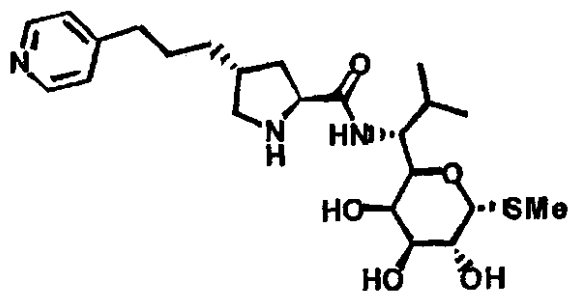
【0654】

実施例 3

4-(3-ピリジン-4-イル-プロピル)-ピロリジン-2-[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【0655】

【化 1 6 1】



【 0 6 5 6 】

10

実施例 3 の表題化合物 4-(3-ピリジン-4-イル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミドを、一般法 M に従い、トリフェニル(4-ピリジルメチル)ホスホニウムクロリドからスキーム 8 に示したウィティッヒオレフィン化工程で誘導したイリドを用いて製造し、続いて還元脱保護して保護アミノ酸 8b ($R^9 = 3$ -ピリジン-4-イル-プロピル, $R^2 = H$) にした。実施例 1 に記載した結合および脱保護の操作により目的とする最終生成物を得た。HPLC: C_{18} 3.5 μm , 4.6 x 30 mm カラム; 勾配溶離剤 2%-98% MeCN, 10 分間かけて; 1.5 mL/分; $R_t = 2.99$ 分; MS (ESPOS): 466.4 $[M + H]^+$; MS (ESNEG): 468.3 $[M - H]^-$, 502.4 $[M + HCl]^-$ 。

【 0 6 5 7 】

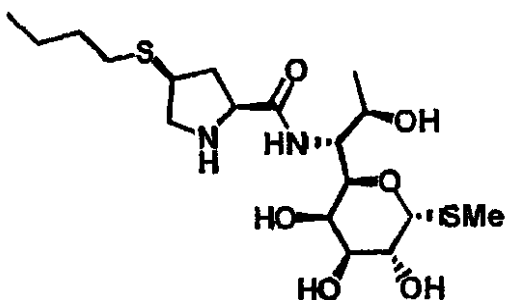
20

実施例 4

4-ブチルスルファニル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 0 6 5 8 】

【化 1 6 2】



30

【 0 6 5 9 】

9d ($P = Cbz$, $m = 1$, $R^9 = n$ -ブチルスルファニル). 表題化合物を、一般法 N の記載に従って製造した。中間体 9b ($P = Cbz$, $m = 1$, $LG = Ts$) (1.34 g, 3.08 mmol) の、DMF (10 mL) 中における攪拌溶液に、 N_2 下で、1-ブタンチオール (0.7 mL, 6.16 mmol, 2 equiv)、続いて 7-メチル-1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン (0.7 mL, 4.87 mmol, 1.6 equiv) を添加した。添加後、得られた混合物を室温で 18 時間攪拌し、次いで EtOAc と H_2O の間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過および蒸発乾固した。得られた粗生成物をシリカ上で 3:1 ヘキサン/EtOAc によりクロマトグラフィー処理して、メチルエステル 9c ($P = Cbz$, $m = 1$, $R^9 = n$ -ブチルチオ) (470 mg, 44 %) を得た。

40

【 0 6 6 0 】

メチルエステル 9c を、4:1 THF / H_2O 中の水酸化リチウム (132.7 mg, 3.16 mmol, 2.4 equiv) で一夜処理した。1.0 M HCl 水溶液で反応液の pH を 3 に調整し、EtOAc (3 回, 100 mL) で抽出した。有機相を合わせて Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固して、生成物 9d ($P = Cbz$, $m = 1$, $R^9 = n$ -ブチルチオ) (463 mg, 定量的) を得た。

【 0 6 6 1 】

MTL 1a (140 mg, 0.56 mmol, 1 equiv) の、無水 DMF (2 mL) 中における懸濁液に、0 で

50

N₂下に、トリエチルアミン(0.3 mL, 2.2 mmol, 3.9 equiv)、続いてBSTFA (0.3 mL, 1.1 mmol, 2 equiv)を添加した。得られた混合物を0℃で10分間、次いで室温で30分間攪拌し、0℃に冷却した。保護したアミノ酸9d (P = Cbz, m = 1, R⁹ = n-ブチルチオ) (215 mg, 0.64 mmol, 1.2 equiv)の、無水DMF (1 mL)中における溶液、続いて固体HATU (320 mg, 0.84 mmol, 1.5 equiv)を添加し、冷却浴を取り除き、室温で2時間攪拌した。反応混合物を高真空下で蒸発させた後、得られた残留物を酢酸エチル(150 mL)で希釈し、順に10 %クエン酸(2回, 50 mL)、0.5 M飽和NaHCO₃水溶液(2回, 50 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過および蒸発乾固した。得られた過シリル化中間体をMeOH (60 mL)中のDowex(登録商標) 50w-400x H⁺形樹脂(Aldrich) (200 mg)で45分間処理し、濾過し、蒸発乾固し、シリカ上でクロマトグラフィー処理(92:8 DCM/メタノール)して、目的とするCbz保護リンコサミド(185 mg, 61%)を得た。

10

【0662】

カーボン上10%パラジウム(200 mg)の、無水EtOH (6 mL)中における攪拌懸濁液に、1,4-シクロヘキサジエン(2 mL)を添加し、10分後、上記Cbz保護リンコサミド(178 mg, 0.33 mmol)の、EtOH (6 mL)中における溶液に添加した。得られた混合物を一夜、攪拌および加熱還流した。冷却後、反応混合物をセライトのパッドにより濾過し、エタノールで洗浄し、濾過し、洗液を蒸発乾固した。得られた粗製残留物をシリカ上でクロマトグラフィー処理(90:9:1 DCM/MeOH/濃水酸化アンモニウム)すると表題化合物が得られた。これを1 : 1 アセトニトリル / 水(4 mL)に装入し、1M HClで酸性にし(pH 4)、凍結乾燥して、表題化合物のHCl塩(35 mg)を無色粉末として得た。MS (ESPOS): 439.3[M + H]⁺, 461.2 [M + Na]⁺。

20

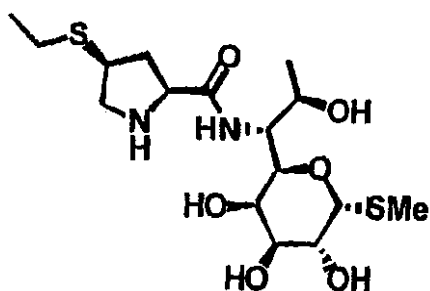
【0663】

実施例 5

4-エチルスルファニル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【0664】

【化163】



30

【0665】

実施例 5 の表題化合物を、一般法 N に従い、スキーム 9 に示した置換工程でナトリウムエタンチオレートを用いて製造した。実施例 4 に記載した結合および脱保護の操作により目的とする最終生成物を得た。MS (ESPOS): 412.6 [M + H]⁺。

【0666】

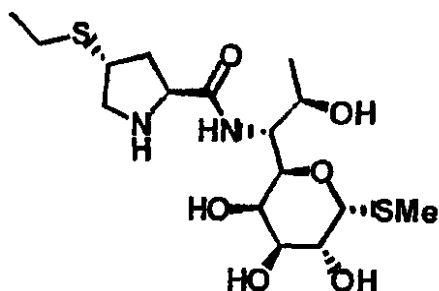
40

実施例 6

4-エチルスルファニル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【0667】

【化 1 6 4】



【 0 6 6 8】

10

実施例 6 の表題化合物を、一般法 N に従い、トリフェニルホスホニウムジブロミドを用いて 9b (P=Cbz, m=1, LG=Br) に 4-(S) プロミド脱離基を導入し、次いでスキーム 9 に示した置換工程でナトリウムエタンチオレートを用いて製造した。実施例 4 に記載した結合および脱保護の操作により目的とする最終生成物を得た。MS (ESPOS): 411.6 [M]⁺。

【 0 6 6 9】

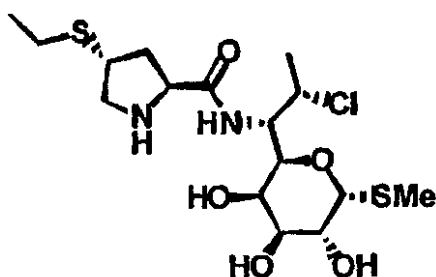
実施例 7

4-エチルスルファニル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 0 6 7 0】

20

【化 1 6 5】



【 0 6 7 1】

30

実施例 7 の表題化合物を、一般法 N に従い、トリフェニルホスホニウムジブロミドを用いて 9b (P=Cbz, m=1, LG=Br) に 4-(S) プロミド脱離基を導入し、次いでスキーム 9 に示した置換工程でナトリウムエタンチオレートを用いて製造した。実施例 4 に記載した結合および脱保護の操作により目的とする最終生成物を得た。MS (ESPOS): 429.1 [M + H]⁺; MS (ESNEG): 427.6 [M - H]⁻, 463.6 [M + HCl]⁻。

【 0 6 7 2】

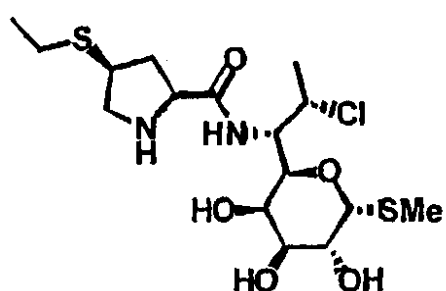
実施例 8

4-エチルスルファニル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 0 6 7 3】

40

【化 1 6 6】



【 0 6 7 4】

50

実施例 8 の表題化合物を、一般法 N に従い、次いでスキーム 9 に示した置換工程でナト

リウムエタンチオレートを用いて製造した。実施例 4 に記載した結合および脱保護の操作により目的とする最終生成物を得た。MS (ESPOS): 429.1 [M + H]⁺。

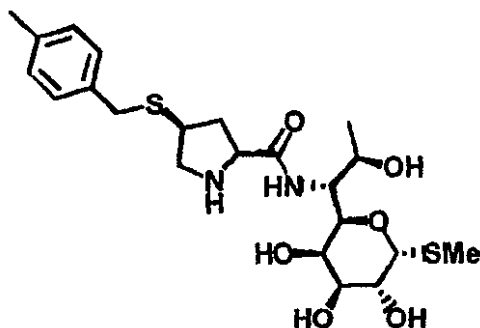
【 0 6 7 5 】

実施例 9

4-(4-メチル-ベンジルスルファニル)-ピロリジン-2-カルボン酸[2-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 0 6 7 6 】

【 化 1 6 7 】



【 0 6 7 7 】

一般法 R、スキーム 14 で製造したトシレート中間体 14b (P = CF₃CO, m = 1, R² = H, R³ = OAc) (73.2 mg, 92 μmol) の、乾燥 DMF (300 μL) 中における溶液に、N₂ 下で、4-メチルベンジルチオール (Lancaster) (63.5 μL, 0.46 mmol)、続いて MTBU (33.6 μL, 0.23 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を MeOH (1.5 mL) に装入し、MeOH 中の 0.5 M NaOMe (920 μL, 9.2 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 18 時間撹拌し、次いで Dowex (登録商標) 樹脂床 (水中 3.3 mL) に添加した。樹脂をメタノール (5 回, 10 mL)、水 (1 回, 10 mL) および アセトニトリル (2 回, 10 mL) で洗浄し、次いで MeOH 中の 5% 濃 N H₄OH (5 回, 10 mL) および MeCN (1 回, 10 mL) で洗浄することにより生成物を溶離させた。合わせた洗液の蒸発、および調製用 TLC (95:5 MeOH : 0.25M NH₃/DCM) により、表題化合物 (25.0 mg, 56%) を無色固体として得た。MS (ESPOS): 487.3 [M + H]⁺; HPLC: C₁₈ 3.5 μm, 4.6 x 30 mm カラム; 勾配溶離剤 2%-98% MeCN, 5 分間かけて; R_t = 1.91 分。

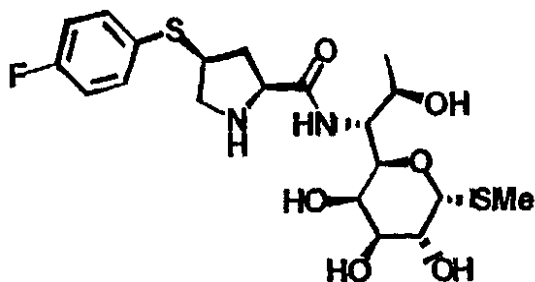
【 0 6 7 8 】

実施例 10

4-(4-フルオロ-フェニルスルファニル)-ピロリジン-2-カルボン酸[2-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 0 6 7 9 】

【 化 1 6 8 】



【 0 6 8 0 】

実施例 10 の表題化合物を、実施例 9 で用いた方法により、一般法 R、スキーム 14 で製造したトシレート中間体 14b (P = CF₃CO, m = 1, R₂ = H, R₃ = OAc) から製造した。4-フルオロチオフェノール (Aldrich) が置換工程で用いた求核試薬であった。MS (ESPOS): 477.3 [M + H]⁺。

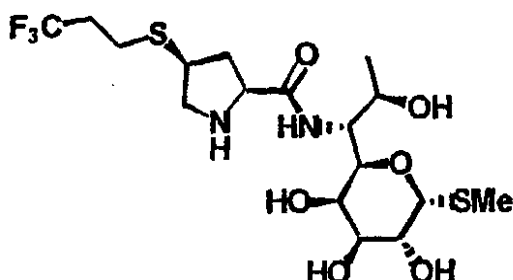
【 0 6 8 1 】

実施例 1 1

4-(3,3,3-トリフルオロ-プロピルスルファニル)-ピロリジン-2-カルボン酸[2-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 0 6 8 2 】

【 化 1 6 9 】



10

【 0 6 8 3 】

実施例 1 1 の表題化合物を、実施例 9 で用いた方法により、一般法 R、スキーム 14 で製造したトシレート中間体 14b ($P = CF_3CO$, $m = 1$, $R_2 = H$, $R_3 = OAc$) から製造した。1,1,1-トリフルオロプロパンチオール (Aldrich) が置換工程で用いた求核試薬であった。

【 0 6 8 4 】

【 化 1 7 0 】

20

(300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.32 (d, $J = 5.8$, 1), 4.43 (dd, $J = 8.2$, 8.2 1), 4.36-4.31 (m, 1), 4.19-4.04 (m, 3), 3.90-3.88 (m, 1), 3.78-3.55 (m, 3), 3.37-3.31 (m, 1), 2.96-2.82 (m, 3), 2.61-2.49 (m, 2), 2.12 (s, 3), 2.07-2.01 (m, 2), 1.14 (d, $J = 6.6$, 3); (^{19}F $CDCl_3$) δ -68.8 t; MS (ESPOS): 479.2 $[M + H]^+$, 963.3 $[2M + H]^+$.

【 0 6 8 5 】

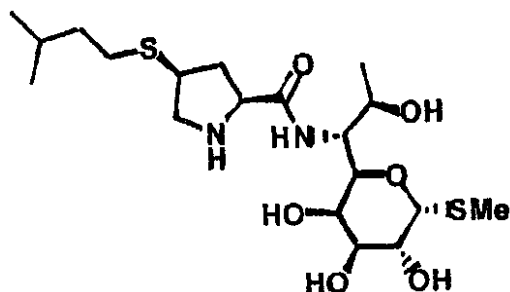
実施例 1 2

4-(3-メチル-ブチルスルファニル)-ピロリジン-2-カルボン酸[2-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

30

【 0 6 8 6 】

【 化 1 7 1 】



40

【 0 6 8 7 】

実施例 1 2 の表題化合物を、実施例 9 で用いた方法により、一般法 R、スキーム 14 で製造したトシレート中間体 14b ($P = CF_3CO$, $m = 1$, $R^2 = H$, $R^3 = OAc$) から製造した。3-メチルブタンチオール (Aldrich) が置換工程で用いた求核試薬であった。MS (ESPOS): 453.3 $[M + H]^+$; HPLC: C_{18} 3.5 μm , 4.6 x 30 mm カラム; 勾配溶離剤 2%-98% MeCN, 10 分間かけて; $R_t = 3.90$ 分。

【 0 6 8 8 】

実施例 1 3

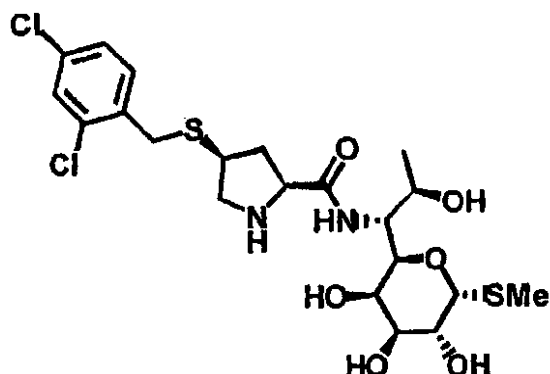
4-(2,4-ジクロロ-ベンジルスルファニル)-ピロリジン-2-カルボン酸[2-ヒドロキシ-1-(

50

3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【0689】

【化172】



10

【0690】

実施例13の表題化合物を、実施例9で用いた方法により、一般法R、スキーム14で製造したトシレート中間体14b ($P = CF_3CO$, $m = 1$, $R_2 = H$, $R_3 = OAc$)から製造した。2,4-ジクロロベンジルチオール(Maybridge)が置換工程で用いた求核試薬であった。MS (ESPOS): 541.2 $[M + H]^+$; HPLC: C_{18} 3.5 μm , 4.6 x 30 mmカラム; 勾配溶離剤2%-98% MeCN, 10分間かけて; $R_t = 4.383$ 分。

20

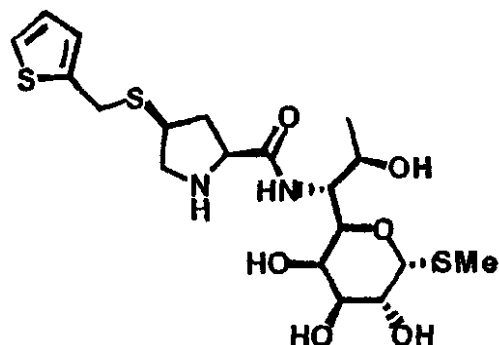
【0691】

実施例14

4-(チオフェン-2-イルメチルスルファニル)-ピロリジン-2-カルボン酸[2-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【0692】

【化173】



30

【0693】

実施例14の表題化合物を、実施例9で用いた方法により、一般法R、スキーム14で製造したトシレート中間体14b ($P = CF_3CO$, $m = 1$, $R^2 = H$, $R^3 = OAc$)から製造した。チオフェン-2-イルメタンチオール(Aldrich)が置換工程で用いた求核試薬であった。MS (ESPOS): 479.2 $[M + H]^+$; HPLC: C_{18} 3.5 μm , 4.6 x 30 mmカラム; 勾配溶離剤2%-98% MeCN, 10分間かけて; $R_t = 3.656$ 分。

40

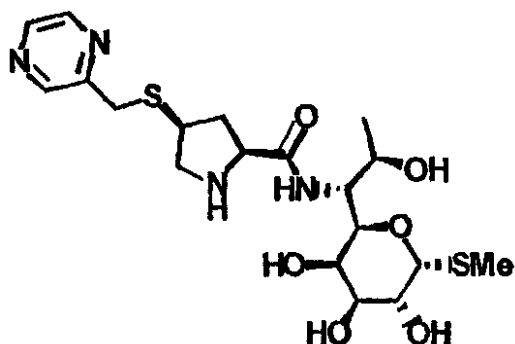
【0694】

実施例15

4-(ピラジン-2-イルメチルスルファニル)-ピロリジン-2-カルボン酸[2-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【0695】

【化 1 7 4】



10

【 0 6 9 6】

実施例 15 の表題化合物を、実施例 9 で用いた方法により、一般法 R、スキーム 14 で製造したトシレート中間体 14b ($P = CF_3CO$, $m = 1$, $R^2 = H$, $R^3 = OAc$) から製造した。2-メルカプトメチルピラジン (Pyrazine Specialties Inc.) が置換工程で用いた求核試薬であった。実施例 15 の表題化合物の精製を調製用 TLC (16% メタノール性アンモニア / ジクロロメタン) により実施して、生成物 (9 mg, 15%) 4-(ピラジン-2-イルメチルスルファニル)-ピロリジン-2-カルボン酸[2-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミドを得た。MS (ESPOS): 475.5 $[M + H]^+$; 497.4 $[M + Na]^+$ 。

20

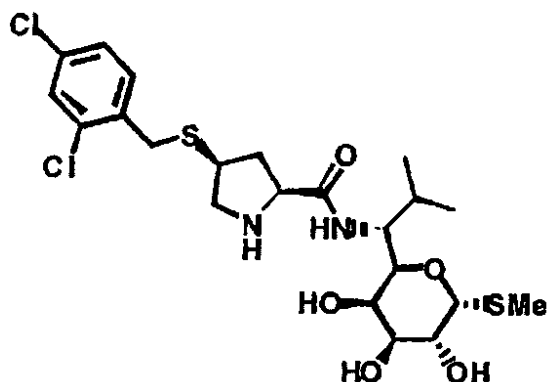
【 0 6 9 7】

実施例 16

4-(2,4-ジクロロ-ベンジルスルファニル)-ピロリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 0 6 9 8】

【化 1 7 5】



30

【 0 6 9 9】

2b ($R^2 = Me$) (100 mg, 0.40 mmol, 1 equiv) の、乾燥 DMF (1 mL) 中における溶液に、0 で、トリエチルアミン (0.18 mL, 1.27 mmol, 3.2 equiv) を添加し、続いてビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド (0.16 mL, 0.60 mmol, 1.5 equiv) を添加した。反応混合物を 0 で 10 分間攪拌し、次いで室温で 50 分間攪拌した。反応混合物に、一般法 N で製造した Boc 保護アミノ酸 9d ($P = Boc$, $m = 1$, $R^9 = 2,4$ -ジクロロベンジルスルフィド) (263 mg, 0.65 mmol, 1.63 equiv)、HATU (302 mg, 0.80 mmol, 2 equiv) を添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固し、酢酸エチル (150 mL) に装入し、10% クエン酸 (2 回, 80 mL)、水 (80 mL)、半飽和 $NaHCO_3$ (80 mL) およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させて、目的とする Boc 保護リンコサミドを黄色シロップとして得た。

40

【 0 7 0 0】

上記の Boc 保護リンコサミドの、硫化メチル (0.33 mL) を含む DCM (15 mL) 中における溶

50

液に、トリフルオロ酢酸 (5 mL) および水 (0.33 mL) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、トルエンと 2 回、共蒸発させた。残留物をクロマトグラフィーにより精製すると白色固体 (61 mg) が得られた。この白色固体を調製用薄層クロマトグラフィーにより精製して、4-(2,4-ジクロロ-ベンジルスルファニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド (47.5 mg, 22%) を白色固体として得た。

【0701】

【化176】

$^1\text{H NMR}$

10

(300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (br s, 1), 7.39-7.19 (m, 3), 5.31 (d, $J = 5.1$, 1), 4.09 (dd, $J = 5.4$, 9.9, 1), 3.94-3.76 (m, 4), 3.81 (s, 2), 3.57-3.48 (m, 1), 3.40-3.32 (m, 1), 3.22-3.14 (m, 1), 2.88-2.79 (m, 1), 2.64-2.54 (m, 1), 2.33-2.22 (m, 1), 2.14 (s, 3), 1.93-1.85 (m, 1), 0.92-0.85 (m, 6). MS (ESPOS): 539.4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0702】

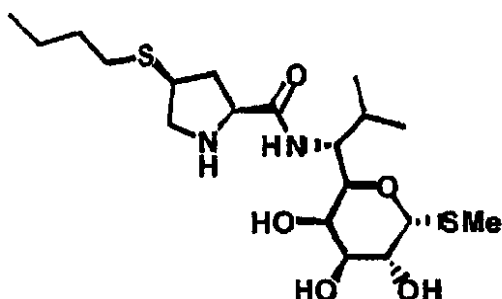
実施例 17

4-ブチルスルファニル-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

20

【0703】

【化177】



30

【0704】

9c ($\text{P} = \text{Boc}$, $m = 1$, $\text{R}^9 = n$ -ブチルスルフィド). 一般法 N で製造したトシレート 9b ($\text{P} = \text{Boc}$, $m = 1$) (1.61 g, 4.03 mmol, 1 equiv) の、乾燥 DMF (12 mL) 中における溶液に、 N_2 下で、 n -ブチルチオール (1.30 mL, 12.1 mmol, 3 equiv) を添加し、続いて 7-メチル-1,5,7-トリアザビシクロ-[4.4.0]デカ-5-エン (MTBU) (0.87 mL, 6.05 mmol, 1.5 equiv) を添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌し、濃縮乾固した。残留物を酢酸エチル (100 mL) に装入し、10% クエン酸 (50 mL) およびブラインで洗浄し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、透明な油 (1.24 g, 97%) を得た。

【0705】

【化178】

40

$^1\text{H NMR}$ (300

MHz, CDCl_3) δ 4.30 (t, $J = 8.0$, 0.36), 4.23 (t, $J = 8.1$, 0.64), 4.00-3.94 (m, 0.64), 3.87-3.82 (m, 0.36), 3.72 (s, 1.1), 3.71 (s, 1.9), 3.29-3.15 (m, 2), 2.64-2.49 (m, 3), 1.97-1.84 (m, 1), 1.60-1.32 (m, 4), 1.44 (s, 3.2), 1.38 (s, 5.8), 0.93-0.86 (m, 3).

【0706】

9c ($\text{P} = \text{Boc}$, $m = 1$, $\text{R}^9 = n$ -ブチルスルフィド). メチルエステル 9c (1.24 g, 3.91 mmol, 1 equiv) の、THF (15 mL) および水 (5 mL) 中における溶液に、水酸化リチウム・1水和物 (0.82 g, 19.55 mmol, 5 equiv) を添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。THF

50

を真空下で除去した。残留物を酢酸エチル(200 mL)と10%クエン酸(100 mL)の間で分配した。有機層を水(1回)、ブライン(1回)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させて、透明な油9c ($P = \text{Boc}$, $m = 1$, $R^9 = n\text{-ブチル}$) (1.21 g, 100%)を得た。MS (ESPOS): 204.4 [$M - \text{Boc} + \text{H}$] $^+$, 326.4 [$M + \text{Na}$] $^+$; MS (ESNEG): 302.3 [$M - \text{H}$] $^-$ 。

【0707】

4-ブチルスルファニル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド. 2b ($R^2 = \text{H}$) (75 mg, 0.30 mmol, 1 equiv)の、乾燥DMF (0.8 mL)中における溶液に、0 で、トリエチルアミン(0.13 mL, 0.96 mmol, 3.2 equiv)を添加し、続いてビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド(0.12 mL, 0.45 mmol, 1.5 equiv)を添加した。反応混合物を0 で10分間攪拌し、次いで室温で50分間攪拌した。反応混合物に、Boc保護したアミノ酸9c ($P = \text{Boc}$, $m = 1$, $R^9 = n\text{-ブチルスルフィド}$) (147 mg, 0.49 mmol, 1.63 equiv)、HATU (227 mg, 0.60 mmol, 2 equiv)を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固し、酢酸エチル(100 mL)に装入し、10%クエン酸(2回, 60 mL)、水(60 mL)、半飽和 NaHCO_3 (60 mL)およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させて、黄色シロップを得た。

10

【0708】

上記シロップの、硫化メチル(0.33 mL)を含むDCM (15 mL)中における溶液に、トリフルオロ酢酸(5 mL)および水(0.33 mL)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、トルエンと2回、共蒸発させた。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、白色固体4-ブチルスルファニル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド(95 mg, 73%)を得た。

20

【0709】

【化179】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.24 (d, $J = 6.0$, 1), 4.14-4.02 (m, 3), 3.94 (dd, $J = 7.1$, 8.9, 1), 3.82 (d, $J = 3.3$, 1), 3.51 (dd, $J = 3.3$, 10.2, 1), 3.45-3.32 (m, 2), 2.93 (dd, $J = 6.4$, 10.6, 1), 2.71-2.55 (m, 3), 2.23-2.13 (m, 1), 2.10 (s, 3), 1.83-1.72 (m, 1), 1.63-1.52 (m, 2), 1.48-1.38 (m, 2), 0.97-0.88 (m, 9). MS (ESPOS): 437.5 [$M + \text{H}$] $^+$.

30

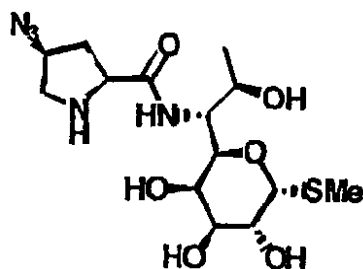
【0710】

実施例 18

4-アジド-ピロリジン-2-カルボン酸[2-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【0711】

【化180】



40

【0712】

9b ($P = \text{Boc}$, $m = 1$, $\text{LG} = \text{Ms}$). DCM (10 mL)中の一般法Nの9a ($P = \text{Boc}$, $m = 1$) (B achem) (1 g, 4.0 mmol)に、ピリジン(1.64 mL, 20.0 mmol)、メタンスルホニルクロリド(0.631 mL, 5.52 mmol)を添加し、0 で2時間、さらに室温で一夜、攪拌した。反応混合物をDCM (100 mL)で希釈し、HCl (1N, 50 mL)で洗浄し、有機部分を硫酸マグネシウムで

50

乾燥させた。溶媒を除去するとメシレート生成物(1.30 g, 100%)が得られ、これをさらに精製せずに使用した。

【 0 7 1 3 】

9c (P = Boc, m = 1, R⁹ = アジド). N-Boc-(2S, 4R)-4-メタンスルホニルプロリンメチルエステルをDMF (10 mL)に装入し、これにナトリウムアジド(1.30 g, 20.0 mmol)を添加し、75~80 に一夜加熱した。DMFを除去し、生成物を酢酸エチル(100 mL)で抽出し、水(50 mL)で洗浄した。溶媒を除去してアジド生成物9c (P = Boc, m = 1, R⁹ = アジド) (0.98 g, 90%)を得た。

【 0 7 1 4 】

9d (P = Boc, m = 1, R⁹ = アジド). 9c (P = Boc, m = 1, R⁹ = アジド)の、THF (10 mL)中における攪拌溶液を、水(0.5 mL)中の水酸化リチウム(300 mg, 7.14 mmol)で一夜処理した。過剰の溶媒を回転蒸発により除去し、残留物を酢酸エチルで抽出し、廃棄した。水性部分を酸性にし、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を除去して、保護したアミノ酸9d (P = Boc, m = 1, R⁹ = アジド) (0.8 g, 88 %)を得た。

【 0 7 1 5 】

【 化 1 8 1 】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 4.34-4.24 (m, 2),

3.73-3.64 (m, 1), 3.39-3.34 (m, 1), 2.61-2.51 (m, 1), 2.16-2.09 (m, 1), 1.46 (s, 3), 1.42 (s, 6); MS (ESNEG): 255 [M - H]⁻.

20

【 0 7 1 6 】

DMF (5 mL)中の2b (R⁹ = H) (200 mg, 0.788 mmol)に、0 で、トリエチルアミン(0.164 mL, 1.18 mmol)およびビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド(0.93 mL, 3.94 mmol)を添加し、次いで室温で一夜攪拌した。その後、9d (P = Boc, m = 1, R⁹ = アジド) (300 mg, 1.18 mmol)およびHATU (444 mg, 1.18 mmol)を0 で添加し、次いで4時間攪拌した。その後、DMFを除去し、残留物を酢酸エチル(100 mL)に装入し、クエン酸(10 %, 30 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム(30 mL)およびブライン(30 mL)で洗浄した。有機部分を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶媒を除去すると粗生成物が得られ、これをそのまま次の脱保護工程に使用した。ジクロロエタン中の粗生成物に30%トリフルオロ酢酸(10 mL)および硫化ジメチル(0.5 mL)を添加し、反応混合物を1時間攪拌した。溶媒を除去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラム上でDCM中の20%メタノールを用いてクロマトグラフィー処理して、表題化合物を白色固体(278 mg, 90%)として得た。

30

TLC: R_f=0.38 (DCM中の40%メタノール) ;

【 0 7 1 7 】

【 化 1 8 2 】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 4.24 (d, J= 5.4, 1), 4.16 (s, 1), 4.03-4.13 (m, 3), 3.95 (d, J= 3.6, 1), 3.80 (dd, J= 4.5, 9.9, 1), 3.51-3.56 (dd, J= 3.3, 10.2, 1), 3.13-3.22 (m, 1), 2.95-3.00 (m, 1), 2.35-2.45 (m, 1), 2.08 (s, 3), 1.93-2.04 (m, 1), 1.29 (t, J= 7.2, 1), 0.97 (m, 3); MS

40

(ESPOS): 392 [M + H]⁺.

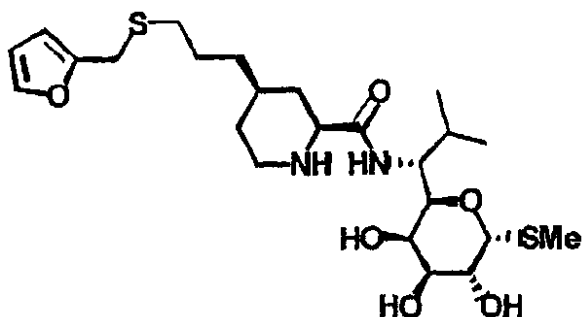
【 0 7 1 8 】

実施例 1 9

4-[3-(フラン-2-イルメチルスルファニル)-プロパ-1-イル]-ピペリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 0 7 1 9 】

【化 1 8 3】



10

【0 7 2 0】

4-(3-ヒドロキシ-プロピル)-2-[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピルカルバモイル]-ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル. 2b ($R^2 = \text{Me}$) (532 mg, 1.85 mmol, 1 equiv)の、乾燥DMF (4.5 mL)中における混合物に、0 で、トリエチルアミン(1.28 mL, 9.25 mmol, 5 equiv)を添加し、続いてビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド(0.74 mL, 2.78 mmol, 1.5 equiv)を添加した。反応混合物を0 で10分間攪拌し、次いで室温で50分間攪拌した。反応混合物に、一般法Pで製造したBoc保護アミノ酸11f ($R^9 = 3\text{-t-ブチルジメチルシリルオキシプロピル}$, $P = \text{Boc}$) (741 mg, 1.85 mmol, 1.0 equiv)およびHATU (886 mg, 2.33 mmol, 1.26 equiv)を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固し、酢酸エチルに装入し、10%クエン酸(1回)、水(1回)、飽和 NaHCO_3 (1回)およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、黄色シロップを得た。残留物をメタノール(20 mL)に装入し、続いてDowex(登録商標)樹脂(340 mg)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、樹脂を濾過により除去した。濾液を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物4-(3-ヒドロキシ-プロピル)-2-[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピルカルバモイル]-ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(694 mg, 72%)を白色固体として得た。

20

【0 7 2 1】

【化 1 8 4】

 $^1\text{H NMR}$ (300

30

MHz, CDCl_3) δ 5.33-5.28 (m, 1), 4.16-3.97 (m, 3), 3.89-3.69 (m, 3), 3.65-3.58 (m, 2), 3.56-3.47 (m, 1), 3.17-3.06 (m, 1), 2.33-2.23 (m, 1), 2.14 (s, 1.5), 2.13 (s, 1.5), 1.94-1.80 (m, 2), 1.67-1.50 (m, 5), 1.45 (s, 9), 1.42-1.23 (m, 2), 0.93-0.82 (m, 6). MS (ESPOS): 521.7 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0 7 2 2】

2-[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピルカルバモイル]-4-[3-(トルエン-4-スルホニルオキシ)-プロピル]-ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル. 4-(3-ヒドロキシ-プロピル)-2-[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピルカルバモイル]-ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(196 mg, 0.38 mmol, 1 equiv)およびp-トルエンスルホン酸無水物(123 mg, 0.38 mmol, 1 equiv)の、DCM (1.5 mL)中における溶液に、0 でトリエチルアミン(63 μL , 0.45 mmol, 1.2 equiv)を滴加した。反応混合物を0 で5時間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮すると白色固体が得られ、これをクロマトグラフィーにより精製して、11h (147.5 mg, 58%)を白色固体として得た。

40

【0 7 2 3】

【化 1 8 5】

 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ

7.78-7.74 (m, 2), 7.35-7.31 (m, 2), 5.30 (d, $J=5.7$, 1), 4.13-4.06 (m, 1), 4.03-3.93 (m, 3), 3.91-3.60 (m, 4), 3.54-3.45 (m, 1), 3.12-3.02 (m, 1), 2.43 (s, 3), 2.32-2.21 (m, 1), 2.121 (s, 1.7), 2.117 (s, 1.3), 1.83-1.73 (m, 2), 1.65-1.59 (m, 4), 1.45 (s, 5), 1.44 (s, 4), 1.37-1.15 (m, 3), 0.93-0.81 (m, 6); MS(ESPOS): 675.9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【 0 7 2 4 】

10

4-[3-(フラン-2-イルメチルスルファニル)-プロピル]-2-[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピルカルバモイル]-ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル

Boc保護したトシレート2-[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピルカルバモイル]-4-[3-(トルエン-4-スルホニルオキシ)-プロピル]-ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(91 mg, 0.13 mmol, 1 equiv)の、乾燥DMF (0.42 mL)中における溶液に、 N_2 下で、フルフリルメルカプタン(68 μL , 0.67 mmol, 5 equiv)を添加し、続いて7-メチル-1,5,7-トリアザビシクロ-[4.4.0]デカ-5-エン(MTBU) (48 μL , 0.33 mmol, 2.5 equiv)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、DCMで希釈し、ブライン(3回)で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を調製用TLC (8 % MeOH/DCM)により精製して、目的とするBoc保護チオエーテル、4-[3-(フラン-2-イルメチルスルファニル)-プロピル]-2-[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピルカルバモイル]-ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(63.3 mg, 76%)を透明なシロップとして得た。MS (ESPOS): 617.9 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

20

【 0 7 2 5 】

Boc保護チオエーテル、4-[3-(フラン-2-イルメチルスルファニル)-プロピル]-2-[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピルカルバモイル]-ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステルの、硫化メチル(0.2 mL)を含むDCM (9 mL)中における溶液に、トリフルオロ酢酸(3 mL)および水(0.2 mL)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、トルエンと2回、共蒸発させた。残留物を調製用TLCにより精製して、実施例 19 の表題リンコサミド生成物(13 mg, 25%)を白色固体として得た。

30

【 0 7 2 6 】

【化 1 8 6】

 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.39 (dd, $J=0.8$, 2.0, 1), 6.32

(dd, $J=2.1$, 3.3, 1), 6.18 (dd, $J=0.8$, 3.2, 1), 5.24 (d, $J=5.7$, 1), 4.17 (dd, $J=3.2$, 10.1, 1), 4.10-4.02 (m, 2), 3.79 (d, $J=3.3$, 1), 3.71 (s, 2), 3.50 (dd, $J=3.3$, 10.2, 1), 3.43 (dd, $J=2.9$, 11.9, 1), 3.24-3.17 (m, 1), 2.78-2.67 (m, 1), 2.49 (t, $J=7.1$, 2), 2.20-2.11 (m, 1), 2.10 (s, 3), 2.06-1.93 (m, 1), 1.78-1.70 (m, 1), 1.62-1.52 (m, 3), 1.38-1.29 (m, 2), 1.20-1.06 (m, 2), 0.91 (d, $J=7.2$, 6); MS(ESPOS): 517.8 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

40

【 0 7 2 7 】

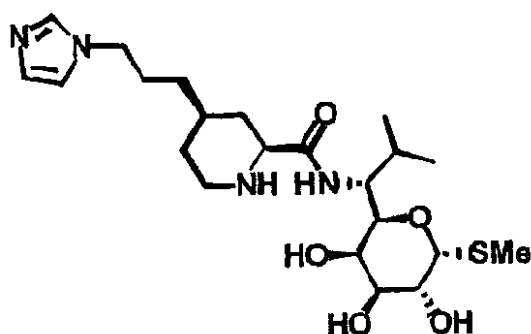
実施例 20

4-(3-イミダゾール-1-イル-プロパ-1-イル)-ピペリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 0 7 2 8 】

50

【化 1 8 7】



10

【 0 7 2 9】

4-(3-イミダゾール-1-イル-プロパ-1-イル)-2-[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピルカルバモイル]-ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル. NaH (60 %, 11.9 mg, 0.30 mmol, 2 equiv) の、乾燥 DMF (0.2 mL) 中における混合物に、0 で、イミダゾール (40.4 mg, 0.60 mmol, 4 equiv) の、DMF (0.25 mL) 中における溶液に滴加した。反応混合物を 0 で 10 分間攪拌し、次いで -78 に冷却した。混合物に、実施例 19 で製造した Boc 保護 トシレート 19 (100 mg, 0.15 mmol, 1 equiv) の、乾燥 DMF (0.4 mL) 中における溶液を滴加した。混合物を 0 で 2 時間、次いで室温で一晩、攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、ブライン (3 回) で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題の Boc 保護 イミダゾール化合物 (60 mg, 71%) を白色固体として得た。MS (ESPOS): 571.8 [M + H]⁺。

20

【 0 7 3 0】

上記の Boc 保護 イミダゾールの、硫化メチル (0.2 mL) を含む DCM (9 mL) 中における溶液に、トリフルオロ酢酸 (3 mL) および水 (0.2 mL) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、トルエンと 2 回、共蒸発させた。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、実施例 20 の表題 リンコサミド化合物 (10 mg, 20 %) を白色固体として得た。

【 0 7 3 1】

【化 1 8 8】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.63

30

(s, 1), 7.11 (s, 1), 6.95 (s, 1), 5.23 (d, J = 5.7, 1), 4.14 (dd, J = 3.2, 10.1, 1), 4.10-3.99 (m, 4), 3.79 (d, J = 3.6, 1), 3.50 (dd, J = 3.3, 10.2, 1), 3.27-3.21 (m, 1), 3.14-3.07 (m, 1), 2.64-2.54 (m, 1), 2.19-2.10 (m, 1), 2.10 (s, 3), 1.94-1.76 (m, 3), 1.70-1.64 (m, 1), 1.55-1.43 (m, 1), 1.30-1.18 (m, 2), 1.11-0.94 (m, 2), 0.92-0.88 (m, 6); MS (ESPOS): 471.7 [M + H]⁺。

【 0 7 3 2】

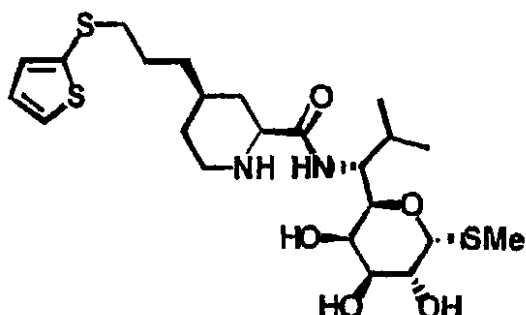
実施例 21

4-[3-(チオフェン-2-イルスルファニル)-プロパ-1-イル]-ピペリジン-2-カルボン酸 [2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

40

【 0 7 3 3】

【化 1 8 9】



10

【 0 7 3 4】

4-[3-(チオフェン-2-イルスルファニル)-プロパ-1-イル]-ピペリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド. 実施例 19で製造した保護トシレート(97 mg, 0.14 mmol, 1 equiv)の、乾燥DMF (0.42 mL) 中における溶液に、N₂下で、2-チエニルメルカプタン(Acros) (68 μL, 0.72 mmol, 5 equiv)を添加し、続いて7-メチル-1,5,7-トリアザビシクロ-[4.4.0]デカ-5-エン(MTBU) (51.3 μL, 0.36 mmol, 2.5 equiv)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、DCMで希釈し、ブライン(3回)で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を調製用TLC (8 % MeOH/DCM)により精製して、透明なシロップ(65.5 mg, 74 %)を得た。MS (ESP OS): 619.8 [M + H]⁺。

20

【 0 7 3 5】

上記シロップの、硫化メチル(0.2 mL)を含むDCM (9 mL)中における溶液に、トリフルオロ酢酸(3 mL)および水(0.2 mL)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、トルエンと2回、共蒸発させた。残留物を調製用TLCにより精製して、実施例 21の表題リンコサミド化合物(16 mg, 29 %)を白色固体として得た。

【 0 7 3 6】

【化 1 9 0】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.45-7.42 (m, 1), 7.12-7.09

(m, 1), 7.01-6.96 (m, 1), 5.23 (d, J = 5.7, 1), 4.16 (dd, J = 3.3, 10.2, 1), 4.10-4.01 (m, 2), 3.79 (d, J = 3.3, 1), 3.50 (dd, J = 3.3, 10.5, 1), 3.34-3.28 (m, 1), 3.18-3.10 (m, 1), 2.76 (t, J = 7.1, 2), 2.68-2.58 (m, 1), 2.20-2.06 (m, 1), 2.10 (s, 3), 1.98-1.88 (m, 1), 1.71-1.28 (m, 6), 1.13-1.00 (m, 2), 0.90 (d, J = 6.9, 6); MS (ESPOS): 519.7 [M + H]⁺。

30

【 0 7 3 7】

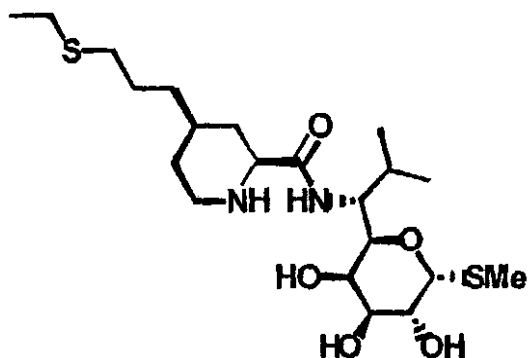
実施例 22

4-(3-エチルスルファニル-プロパ-1-イル)-ピペリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

40

【 0 7 3 8】

【化 1 9 1】



10

【 0 7 3 9】

実施例 22 の表題化合物を、実施例 19 で製造した保護トシレート中間体から、実施例 19 ~ 21 で用いた方法に従い、置換工程でナトリウムエタンチオレートを用いて製造した。MS (ESPOS): 465.3 $[M + H]^+$ 。

【 0 7 4 0】

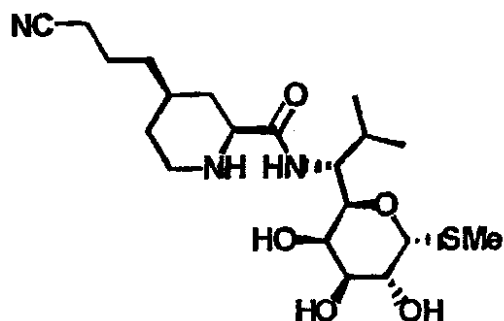
実施例 23

4-(3-シアノ-プロパ-1-イル)-ピペリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 0 7 4 1】

20

【化 1 9 2】



30

【 0 7 4 2】

実施例 23 の表題化合物を、実施例 19 で製造した保護トシレート中間体11hから、実施例 19 ~ 21 で用いた方法に従い、置換工程でシアン化ナトリウム求核試薬を用いて製造した。MS (ESPOS): 430.3 $[M + H]^+$ 。

【 0 7 4 3】

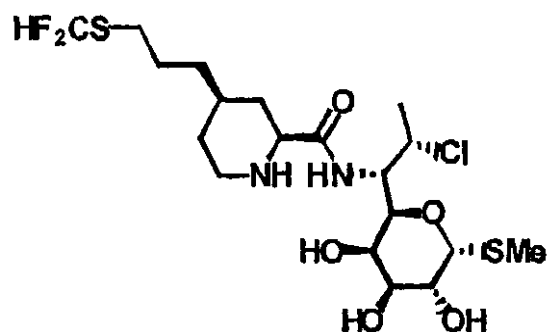
実施例 24

4-(3-ジフルオロメチルスルファニル-プロパ-1-イル)-ピペリジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 0 7 4 4】

40

【化 1 9 3】



50

【 0 7 4 5 】

IIc ($R^{9'} = 3$ -ヒドロキシ-プロピン)

4-ヨードピコリン酸メチルエステルIIb (4.36 g, 16.5 mmol, 1 equiv)、トリフェニルホスフィン (346 mg, 1.32 mmol, 0.08 equiv)、ヨウ化銅 (251 mg, 1.32 mmol, 0.08 equiv)、酢酸パラジウム (148 mg, 0.66 mmol, 0.04 equiv) の、トリエチルアミン (60 mL) 中における混合物に、23 でプロパルギルアルコール (1.92 mL, 33.0 mmol, 2 equiv.) を添加し、反応混合物を23 で一夜撹拌した。反応混合物を高真空下で濃縮し、黒色残留物をカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン中の2% MeOH) により精製すると、褐色の油が得られた。この褐色の油を再びカラムクロマトグラフィー (100% EtOAc) により精製して、目的生成物IIc ($R^{9'} = 3$ -ヒドロキシ-プロピン) を黄色の油 (3.0 g, 95%) として得た；

10

【 0 7 4 6 】

【 化 1 9 4 】

^1H

NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.70-8.74 (dd, $J = 0.9, 5.1, 1$), 8.14 (s, 1), 7.46-7.50 (dd, $J = 1.8, 5.1, 1$), 4.54 (d, $J = 6.3, 2$), 4.02 (s, 3); MS (ESPOS): 192.1 $[\text{M} + \text{H}]$; 214.1 $[\text{M} + \text{Na}]$;

【 0 7 4 7 】

HPLC (Symmetry C18 3.5 μm , 4.6 30 mmカラム; 勾配溶離剤2%-98% MeCN, 5分間かけて; 1.5 mL/分): $R_t = 1.42$ 分。

20

IIc ($R^{9'} = 3$ -ヒドロキシ-プロピル)

IIc ($R^{9'} = 3$ -ヒドロキシ-プロピン) (2.0 g, 10.5 mmol, 1.0 equiv) の、MeOH (120 mL) 中における溶液に、23 でカーボン上20重量% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (1.0 g) を添加し、反応混合物を水素雰囲気下で一夜撹拌した。反応混合物をセライトにより濾過し、濾液を濃縮して、目的生成物4-(3-ヒドロキシ-プロピル)-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステルIIc ($R^{9'} = 3$ -ヒドロキシ-プロピル) (2.03 g, 99%) を黄色の油として得た；

【 0 7 4 8 】

【 化 1 9 5 】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.65 (d, $J = 5.1, 1$), 8.03 (s, 1), 7.34-7.36 (dd, $J = 1.8, 5.1, 1$), 4.02 (s, 3), 3.71 (t, $J = 6.0, 12.3, 2$), 2.83 (t, $J = 7.8, 15.6, 2$), 1.92-1.97 (m, 2); MS (ESPOS): 196.3 $[\text{M} + \text{H}]$ MS (ESNEG): 194.2 $[\text{M} - \text{H}]$;

30

【 0 7 4 9 】

HPLC (Symmetry C18 3.5 μm , 4.6 30 mmカラム; 勾配溶離剤2%-98% MeCN, 5分間かけて; 1.5 mL/分): $R_t = 1.46$ 分。

IIId ($R^{9'} = 3$ -ヒドロキシ-プロピル)

4-(3-ヒドロキシ-プロピル)-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステルIIc ($R^{9'} = 1$ -ヒドロキシ-プロピル) (1.81 g, 9.28 mmol, 1.0 equiv) の、MeOH (30 mL) および H_2O (20 mL) 中における溶液に、23 で濃HCl (412 L, 11.1 mmol, 1.2 equiv)、続いて酸化白金(IV) (600 mg, 0.33重量%) を添加し、反応混合物を1気圧の水素雰囲気下で48時間、激しく撹拌した。反応混合物をセライトにより濾過し、メタノール (200 mL) で洗浄した。濾液を合わせて減圧濃縮して、目的生成物IIId ($R^{9'} = 3$ -ヒドロキシ-プロピル) をHCl塩 (2.02 g, 8.52 mmol, 91%) として得た。MS (ESPOS): 202.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

40

【 0 7 5 0 】

IIe ($R^{9'} = 3$ -ヒドロキシ-プロピル, $\text{P} = \text{Cbz}$)

IIId, $R^{9'} = (3$ -ヒドロキシ-プロピル) (2.02 g, 8.52 mmol, 1 equiv) の、ジクロロメタン (50 mL) 中における溶液に、5 でトリエチルアミン (1.54 mL, 11.07 mmol, 1.3 equiv) を添加し、反応混合物を10分間撹拌した。この溶液にクロロギ酸ベンジル (1.55 mL, 11.07 mmol, 1.3 equiv) を添加し、反応混合物を5 で1時間撹拌し、次いで室温に高めた

50

。反応混合物を濃縮し、粗生成物をジクロロメタン(250 mL)と水(150 mL)の間で分配した。有機層を採集し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(50%-75% EtOAc/ヘキサンの勾配)により精製して、目的生成物Ile ($\text{R}^9 = 3$ -ヒドロキシ-プロピル, $\text{P} = \text{Cbz}$) (2.28 g, 6.80 mmol, 80%)を黄色の油として得た;

【0751】

【化196】

$^1\text{H NMR}$ (300

MHz, CDCl_3) 7.34 (s, 5), 5.19 (s, 2), 4.48 (t, $J = 6.3, 12.3, 1$), 3.68 (s, 3), 3.60-3.64 (m, 2), 3.38-3.42 (m, 2), 1.94-1.98 (m, 3), 1.65-1.80 (m, 2), 1.33-1.37 (m, 2), 1.20-1.24 (m, 2); MS (ESPOS): 358.0 [M + Na];

10

【0752】

HPLC (Symmetry C18 3.5 μm , 4.6 30 mmカラム; 勾配溶離剤2%-98% MeCN, 5分間かけて; 1.5 mL/分): $R_t = 2.50$ 分。

Ile ($\text{R}^9 = 3$ -メタンスルホニルプロピル, $\text{P} = \text{Cbz}$)

一般法Pにより製造したアルコール中間体Ile ($\text{R}^9 = 3$ -ヒドロキシ-プロピル, $\text{P} = \text{Cbz}$) (2.0 g, 5.97 mmol, 1 equiv)の、ジクロロメタン(15 mL)中における溶液に、0 でトリエチルアミン(1.0 mL 7.2 mmol, 1.2 equiv)を添加し、反応混合物を15分間撹拌した。この溶液に無水メタンスルホン酸(1.04 g, 5.97 mmol, 1 equiv)を添加し、反応混合物を0 でさらに30分間撹拌した。反応混合物をジクロロメタン(250 mL)と飽和 NaHCO_3 水溶液(100 mL)の間で分配した。有機層を採集し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、目的とするメシレート生成物Ile ($\text{R}^9 = 3$ -メタンスルホニルプロピル, $\text{P} = \text{Cbz}$) (2.25 g, 5.45 mmol, 91%)を透明な油として得た;

20

【0753】

【化197】

$^1\text{H NMR}$

(300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (s, 5), 5.19 (s, 2), 4.48 (t, $J = 6.3, 12.3, 1$), 4.20 (t, $J = 6.3, 14.1, 2$), 3.70 (s, 3), 3.38-3.42 (m, 2), 3.02 (s, 3), 1.94-1.98 (m, 3), 1.65-1.80 (m, 2), 1.33-1.37 (m, 2), 1.20-1.24 (m, 2); MS (ESPOS): 436.3 [M + Na];

30

【0754】

HPLC (Symmetry(登録商標) C₁₈ 3.5 μm , 4.6 x 30 mmカラム; 勾配溶離剤2%-98% MeCN, 5分間かけて; 1.5 mL/分): $R_t = 2.86$ 分。

Ile ($\text{R}^9 = 3$ -アセチルスルファニル-プロピル, $\text{P} = \text{Cbz}$)

メシレートIle ($\text{R}^9 = 3$ -メタンスルホニルプロピル, $\text{P} = \text{Cbz}$) (2.25 g, 5.45 mmol, 1 equiv)の、DMF (30 mL)中における溶液に、5 でチオ酢酸カリウム(3.11 g, 27.3 mmol, 5 equiv)を添加し、反応混合物を5 で一夜撹拌した。反応混合物をEtOAc (250 mL)と飽和 NaHCO_3 水溶液(100 mL)の間で分配した。有機層を採集し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の25% EtOAc)により精製して、目的とするチオエステル生成物Ile ($\text{R}^9 = 3$ -アセチルスルファニル-プロピル, $\text{P} = \text{Cbz}$) (1.90 g, 4.83 mmol, 89%)を黄色の油として得た;

40

【0755】

【化 1 9 8】

¹H NMR (300

MHz, CDCl₃) δ 7.34 (s, 5), 5.12 (s, 2), 4.46 (t, *J* = 6.3, 12.3, 1), 3.69 (bs, 3), 3.38-3.42 (m, 2), 2.81-2.85 (m, 3), 2.32 (s, 3), 1.89-2.05 (m, 3), 1.65-1.80 (m, 2), 1.33-1.37 (m, 2), 1.20-1.24 (m, 2); MS (ESPOS): 394.0 [M + H] 416.1 [M + Na];

【 0 7 5 6】

HPLC (Symmetry (登録商標) C₁₈3.5 μm, 4.6 x 30 mmカラム; 勾配溶離剤2%-98% MeCN, 5分間かけて; 1.5 mL/分): R_t = 3.28分。

II f (R⁹' = 3-ジフルオロメチルスルファニル-プロピル, P = Cbz)

II e (R⁹' = (3-アセチルスルファニル-プロピル), P = Cbz) (1.90 g, 4.83 mmol, 1 equiv) の、エタノール(8 mL)中における溶液に、3 N NaOH (4.5 mL)を添加した。反応混合物を室温で45分間攪拌し、次いで濃縮すると透明な油が得られた。得られた油をエタノール(20 mL)に溶解し、反応混合物を反応フラスコの排気により脱酸素し、次いで反応混合物に1気圧のクロロジフルオロメタンガス(Aldrich)を飽和した。反応混合物を5 で16時間攪拌し、次いで0 で1 N HClにより中和し、減圧濃縮した。残留物を0.5 N NaOH水溶液で塩基性にし、エーテルで洗浄した。水層を1N HClでpH 2.0の酸性にし、酢酸エチル(3回, 100 mL)で抽出した。有機層をブライン(2回, 100 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)および濃縮した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(50% EtOAc/49% ヘキサン/1% AcOH)により精製して、目的とするジフルオロメチルスルフィド生成物II f (R⁹' = (3-ジフルオロメチルスルファニル-プロピル), P = Cbz) (0.75 g, 1.94 mmol, 40%)を透明な油として得た;

【 0 7 5 7】

【化 1 9 9】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (s, 5), 6.97 (s), 6.79 (s), 6.60 (s), 5.15 (s,

2), 4.51 (t, *J* = 6.3, 12.3, 1), 3.38-3.42 (m, 2), 2.75 (t, *J* = 7.2, 14.4, 1), 2.47-2.51 (m, 1), 1.89-2.05 (m, 3), 1.65-1.80 (m, 2), 1.33-1.37 (m, 2), 1.21-1.23 (m, 2); MS (ESPOS): 388.1 [M + H]⁺ 410.1 [M + Na]⁺;

【 0 7 5 8】

HPLC (Symmetry (登録商標) C₁₈3.5 μm, 4.6 x 30 mmカラム; 勾配溶離剤2%-98% MeCN, 5分間かけて; 1.5 mL/分): R_t = 2.85分。

II f (R⁹' = 3-ジフルオロメチルスルファニル-プロピル, P = Boc)

(750 mg, 1.94 mmol, 1 equiv) の、アセトニトリル(100 mL)中における溶液に、23 でヨードトリメチルシラン(0.8 mL, 5.81 mmol, 3 equiv)を添加し、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物を濃縮すると、脱保護された粗生成物(491 mg, 1.94 mmol, 100%)が得られた。これにジクロロメタン(100 mL)、トリエチルアミン(0.54 mL, 3.88 mmol, 2 equiv)、および二炭酸ジ-*t*-ブチル(0.67 mL, 2.91 mmol, 1.5 equiv)を添加した。反応混合物を5 で一夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗生成物をジクロロメタン(250 mL)と水(150 mL)の間で分配した。有機層を採集し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濃縮した。得られた粗製残留物をカラムクロマトグラフィー(50:49:1 EtOAc/ヘキサン/AcOH)により精製して、目的生成物II f (R⁹' = 3-ジフルオロメチルスルファニル-プロピル, P = Boc) (671 mg, 98%)を透明な油として得た。

【 0 7 5 9】

【化 2 0 0】

¹H NMR (300 MHz,

CD₃OD) δ 7.10 (s), 6.90 (s), 6.70 (s), 4.19-4.23 (m, 1), 3.48-3.53 (m, 1), 2.68 (t, J = 6.6, 13.8, 1), 2.56 (t, J = 7.2, 14.4, 1), 1.80-1.95 (m, 4), 1.50-1.80 (m, 5), 1.33 (s, 9), 1.13-1.20 (m, 2); MS (ESPOS): 254.1 [M - Boc + H] MS (ESNEG): 352.2 [M - H]⁻.

【 0 7 6 0】

4-(3-ジフルオロメチルスルファニル-プロピル)-ピペリジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

10

7-Cl-MTL 6b (R² = H, R³ = Cl) (195 mg, 0.68 mmol, 1.2 equiv)の、DMF (2.5 mL)中における攪拌溶液に、23 で、ジイソプロピルエチルアミン(0.3 mL, 1.71 mmol, 3 equiv)を添加し、続いてBoc保護したアミノ酸11f (R⁹ = 3-ジフルオロメチルスルファニル-プロピル, P = Boc) (200 mg, 0.57 mmol, 1 equiv)の、DMF (2.5 mL)中における溶液、およびHBTU (324 mg, 0.85 mmol, 1.5 equiv)を添加した。得られた溶液を室温で3時間攪拌し、次いで濃縮乾固した。固体残留物を酢酸エチル(300 mL)と飽和NaHCO₃水溶液(100 mL)の間で分配した。有機層を採集し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濃縮した。この残留物の一部(60 mg, 0.12 mmol, 1 equiv)に、23 で1,2-ジクロロエタン(5 mL)、水(0.2 mL)、続いて生TFA (2.0 mL)を添加し、反応混合物を室温で15分間攪拌し、次いで真空濃縮した。粗生成物を調製用HPLCにより精製して、実施例 2 4 の表題化合物を白色粉末として得た。

20

【 0 7 6 1】

【化 2 0 1】

¹H NMR (300

MHz, CD₃OD) δ 7.12 (s), 6.93 (s), 6.74 (s), 5.21 (d, J = 5.7, 1), 4.48 (d, J = 8.4, 2) 4.40 (d, J = 10.2, 1), 4.17 (d, J = 9.6, 1), 3.97-4.02 (dd, J = 5.4, 9.9, 1) 3.71 (d, J = 3.3), 3.46-3.52 (m, 2), 2.71-2.76 (t, J = 6.9, 13.8, 1), 2.05 (s, 3), 1.83 (s, 1), 1.61-1.77 (m, 5), 1.35 (d, J = 6.9, 4), 1.08-1.22 (m, 3); MS (ESPOS): 507.1 [M + H]⁺.

30

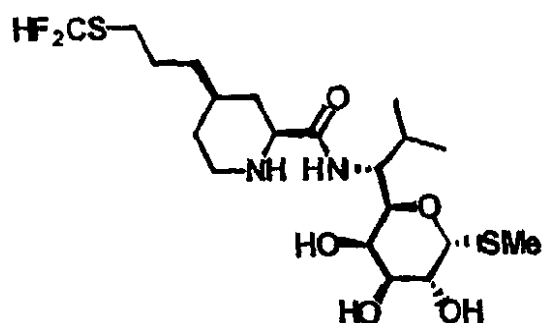
【 0 7 6 2】

実施例 2 5

4-(3-ジフルオロメチルスルファニル-プロピル)-ピペリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 0 7 6 3】

【化 2 0 2】



40

【 0 7 6 4】

4-(3-ジフルオロメチルスルファニル-プロピル)-ピペリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]

50

J-アミド. 2b ($R^2 = \text{Me}$)の、DMF (2.5 mL)中における攪拌溶液に、23 で、ジイソプロピルエチルアミン(0.3 mL, 1.71 mmol, 3 equiv)を添加し、続いてBoc保護したアミノ酸11f ($R^9 = 3$ -ジフルオロメチルスルファニル-プロピル, P = Boc) (200 mg, 0.57 mmol, 1 equiv)の、DMF (2.5 mL)中における溶液、およびHBTUを添加した。得られた溶液を室温で3時間攪拌し、濃縮乾固した。固体残留物を酢酸エチル(300 mL)と飽和 NaHCO_3 水溶液の間で分配した。有機層を採集し、乾燥(Na_2SO_4)させ、濃縮した。この残留物の一部(60 mg, 0.12 mmol, 1 equiv)に、23 で1,2-ジクロロエタン(5 mL)、水(0.2 mL)、続いて生TFA (2.0 mL)を添加し、反応混合物を室温で15分間攪拌し、次いで真空濃縮した。粗生成物を調製用HPLCにより精製して、目的とする実施例 2 5 の表題化合物を白色粉末として得た。

【 0 7 6 5 】

【 化 2 0 3 】

10

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,

CD_3OD) δ 7.13 (s), 6.94 (s), 6.75 (s), 5.16 (d, $J = 5.7, 1$), 4.12 (d, $J = 9.9, 1$), 3.97-4.02 (dd, $J = 4.8, 10.2, 2$), 3.71 (d, $J = 3.3, 1$), 3.42-3.46 (m, 2), 2.88-2.96 (m, 2), 2.75 (t, $J = 7.8, 15.0, 2$), 2.59-2.63 (m, 2), 2.03 (s, 3), 1.81-1.87 (m, 1), 1.61-1.70 (m, 5), 1.20-1.38 (m, 4), 0.82-0.84 (d, $J = 6.9, 6$); MS (ESPOS): 487.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【 0 7 6 6 】

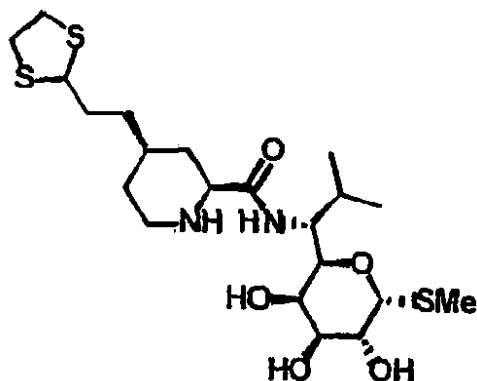
実施例 2 6

4-(2-[1,3]ジチオラン-2-イル-エチル)-ピペリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 0 7 6 7 】

【 化 2 0 4 】

20



30

【 0 7 6 8 】

4-(3,3-ジエトキシ-プロパ-1-イニル)-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル. 乾燥したフラスコに、一般法 P で製造した中間体11b (2.98 g, 11.33 mmol, 1 equiv)、トリフェニルホスフィン(238 mg, 0.91 mmol, 0.08 equiv)、ヨウ化銅(I) (172.6 mg, 0.91 mmol, 0.08 equiv)、酢酸パラジウム(101.6 mg, 0.45 mmol, 0.04 equiv)およびトリエチルアミン(42 mL)を添加した。混合物を窒素で排気し、続いて3,3-ジエトキシ-プロピン(Aldrich) (2.90 g, 22.7 mmol, 2 equiv)を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を真空下で除去すると、濃色の残留物が得られた。この残留物をクロマトグラフィーにより精製して、黄色の油11c ($R^9 = 3,3$ -ジエトキシ-プロパ-1-イニル) (3 g, 100%)を得た。

【 0 7 6 9 】

40

【化 2 0 5】

 ^1H NMR (300 MHz,

CDCl_3) δ 8.69 (dd, $J = 0.8, 5.0, 1$), 8.15 (d, $J = 0.8, 1.4, 1$), 7.49 (dd, $J = 1.7, 5.0, 1$), 5.48 (s, 1), 3.99 (s, 3), 3.82-3.73 (m, 2), 3.71-3.62 (m, 2), 1.26 (t, $J = 7.2, 6$). MS (ESPOS): 264.5 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【 0 7 7 0】

4-(3,3-ジエトキシ-1-プロピル)-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸2-メチルエステル11d ($\text{R}^9 = 3,3$ -ジエトキシ-1-プロピル). 11c ($\text{R}^9 = 3,3$ -ジエトキシ-プロパ-1-イニル) (3 g) の、MeOH (15 mL)、酢酸 (15 mL) および水 (15 mL) 中における混合物に、酸化白金 (1.0 g) を添加した。混合物をパージし、水素 (50 psi) を装填し、室温で5時間振とうした。酸化白金を濾過により除去し、濾液を濃縮して、目的生成物11d ($\text{R}^9 = 3,3$ -ジエトキシ-1-プロピル) (2.45 g, 79%) を油として得た。MS (ESPOS): 296.5 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

10

【 0 7 7 1】

4-(3,3-ジエトキシ-1-プロピル)-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-アリルエステル2-メチルエステル11e ($\text{R}^9 = 3,3$ -ジエトキシ-1-プロピル, $\text{P} = \text{Alloc}$). 11d ($\text{R}^9 = 3,3$ -ジエトキシ-1-プロピル) (2.4 g, 8.79 mmol, 1 equiv) およびピリジン (1.26 mL, 11.9 mmol, 1.35 equiv) の、THF (29 mL) 中における溶液に、0 で、クロロギ酸アリル溶液 (0.96 mL, 11.9 mmol, 1.4 equiv) を滴加した。混合物を徐々に室温に高め、室温で3時間撹拌した。この溶液を濾過し、溶媒を真空下で除去した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、11e ($\text{R}^9 = 3,3$ -ジエトキシ-1-プロピル, $\text{P} = \text{Alloc}$) (2.1 g, 66%) を透明な油として得た;

20

MS (ESPOS): 380.6 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

【 0 7 7 2】

4-(3-オキソ-プロピル)-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-アリルエステル2-メチルエステル. 11e ($\text{R}^9 = 3,3$ -ジエトキシ-1-プロピル, $\text{P} = \text{Alloc}$) (2.03 g) の、酢酸 (32 mL) および水 (8 mL) 中における溶液を、室温で一夜撹拌した。溶媒を高真空下で除去した。残留物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム (1回) およびブライン (1回) で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、メチルエステル11e ($\text{R}^9 = 3$ -オキソ-プロピル, $\text{P} = \text{Alloc}$) (1.2 g, 75%) を透明な油として得た。

30

【 0 7 7 3】

【化 2 0 6】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.75 (t, $J = 1.5, 1$), 5.96-5.82 (m, 1), 5.30-5.16 (m, 2), 4.57 (d, $J = 5.4, 2$), 4.46 (t, $J = 6.0, 1$), 3.74-3.65 (m, 1), 3.71 (s, 3), 3.42-3.32 (m, 1), 2.48-2.41 (m, 2), 2.02-1.35 (m, 7); MS (ESPOS): 306.5 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

【 0 7 7 4】

4-(2-[1,3]ジチオラン-2-イル-エチル)-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-アリルエステル2-メチルエステル. 11e ($\text{R}^9 = 3$ -オキソプロピル, $\text{P} = \text{Alloc}$) (248 mg, 0.87 mmol, 1 equiv) および1,2-エタンジチオール (0.147 mL, 1.75 mmol, 2 equiv) の混合物に、窒素下で三フッ化ホウ素-酢酸複合体 (0.122 mL, 0.87 mmol, 1 equiv) を添加した。混合物を1時間激しく撹拌した。混合物をヘキサンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム (3回) およびブライン (1回) で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、11e ($\text{R}^9 = 2$ -[1,3]ジチオラン-2-イル-エチル, $\text{P} = \text{Alloc}$) (144 mg, 46%) を油として得た。MS (ESPOS): 382.5 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

40

【 0 7 7 5】

4-(2-[1,3]ジチオラン-2-イル-エチル)-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-アリルエステル11f ($\text{R}^9 = (2$ -[1,3]ジチオラン-2-イル-エチル), $\text{P} = \text{Alloc}$). 11e ($\text{R}^9 = 2$ -[1,3]

50

ジチオラン-2-イル-エチル, P = Alloc) (144 mg, 0.40 mmol, 1 equiv) の、THF (3 mL) および水 (1 mL) 中における混合物に、水酸化リチウム・1水和物 (67 mg, 1.6 mmol, 4 equiv) を添加した。反応混合物を室温で一夜撹拌した。THF を真空下で除去した。水層を酢酸エチルに装入し、10%クエン酸で分配した。有機層を水 (1回)、ブライン (1回) で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、11f ($R^9 = (2-[1,3]$ ジチオラン-2-イル-エチル), P = Alloc) (127 mg, 92%) をシロップとして得た。

【0776】

【化207】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.96-5.83 (m, 1), 5.30-5.17 (m, 2), 4.59 (d, $J=5.4$, 2), 4.48 (t, $J=6.4$, 1), 4.41 (t, $J=6.9$, 1), 3.75-3.64 (m, 1), 3.44-3.33 (m, 1), 3.25-3.12 (m, 4), 2.05-1.35 (m, 9). MS (ESPOS): 346.5 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

10

【0777】

4-(2-[1,3]ジチオラン-2-イル-エチル)-ピペリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド 2b ($R^2 = \text{Me}$) (95 mg, 0.33 mmol, 1 equiv) の、乾燥DMF (0.8 mL) 中における混合物に、0 でトリエチルアミン (0.23 mL, 1.65 mmol, 5 equiv) を添加し、続いてビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド (0.13 mL, 0.49 mmol, 1.5 equiv) を添加した。反応混合物を0 で10分間撹拌し、次いで室温で50分間撹拌した。反応混合物に、11f ($R^9 = 2-[1,3]$ ジチオラン-2-イル-エチル, P = Alloc) (115 mg, 0.33 mmol, 1.0 equiv) およびHATU (158 mg, 0.42 mmol, 1.3 equiv) を添加した。反応混合物を室温で3時間撹拌した。反応混合物を蒸発乾固し、酢酸エチルに装入し、10%クエン酸 (1回)、水 (1回)、 NaHCO_3 (1回) およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、Alloc保護したリンコサミド類似体 (133 mg, 70%) をシロップとして得た。MS (ESPOS): 579.8 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

20

【0778】

Alloc保護したリンコサミド (103 mg, 0.18 mmol, 1 equiv) の、THF (2.3 mL) 中における溶液に、ジメドン (0.25 g, 1.78 mmol, 10 equiv) およびテトラキス-(トリフェニルホスフィン)パラジウム (41.1 mg, 0.036 mmol, 0.2 equiv) を添加した。混合物を室温で一夜撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、実施例27の表題化合物 (34 mg, 49%) をわずかに黄色の固体として得た。

30

【0779】

【化208】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.23 (d, $J=5.7$, 1), 4.45 (t, $J=6.9$, 1), 4.18-4.01 (m, 3), 3.81-3.77 (m, 1), 3.56-3.47 (m, 2), 3.25-3.07 (m, 5), 2.66-2.56 (m, 1), 2.18-2.13 (m, 1), 2.10 (s, 3), 1.94-1.63 (m, 4), 1.55-1.35 (m, 3), 1.12-0.98 (m, 2), 0.95-0.88 (m, 6); MS (ESPOS): 495.6 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

40

【0780】

実施例27

実施例27はない。

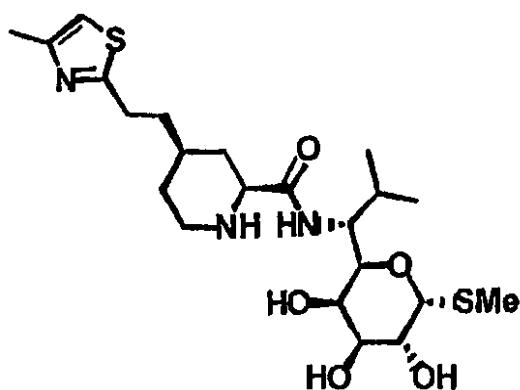
【0781】

実施例28

4-[2-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-エチル]-ピペリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【0782】

【化 2 0 9】



10

【 0 7 8 3】

4-[2-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-エチル]-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-アリルエステル11f ($R^9 = 4$ -メチルチアゾール-2-イル, $P = Alloc$). この中間体を、一般法 P、スキーム11に記載した反応シーケンスにより、中間体11bから、4-t-ブトキシカルボニルエチン(Aldrich)をアルキンとして用いて製造した。4-メチルチアゾール部分は、保護したジカルボン酸11e ($R^9 =$ プロピオン酸t-ブチルエステル, $P = Alloc$)を当業者に周知の方法で処理することにより導入された。一般法 Pで実施したと同様にエステルを脱保護して、目的とする中間体11f ($R^9 = 4$ -メチルチアゾール-2-イル, $P = Alloc$)を得た。

20

【 0 7 8 4】

4-[2-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-エチル]-ピペリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド。保護したアミノ酸11f ($R^9 = 4$ -メチルチアゾール-2-イル, $P = Alloc$)への化合物2b ($R^2 = Me$)の結合、および脱保護を、実施例 2 6 に記載した方法により実施して、実施例 2 8 の表題リンコサミドを得た。

【 0 7 8 5】

【化 2 1 0】

(300 MHz, CD_3OD) δ 6.80 (s, 1) 5.07 (d, $J = 5.5$, 1), 4.43 (dd, $J = 3.3, 9.9$ 1), 3.91-3.86 (m, 2), 3.60 (m, 1), 3.50-3.45 (m, 1), 3.30 (d, $J = 3.3, 10.4$, 1), 2.89-2.82 (m, 2), 2.76-2.67 (m, 1), 2.19 (s, 3), 1.96 (s, 3), 1.77-1.73 (m, 1), 1.61-1.57 (m, 3), 1.22-1.09 (m, 2), 0.72 (d, $J = 6.9, 6$);
MS (ESPOS): 488.4 $[M + H]^+$.

30

【 0 7 8 6】

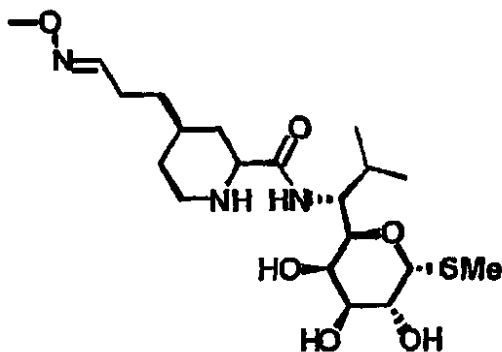
実施例 2 9

4-(3-メトキシイミノ-プロパ-1-イル)-ピペリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 0 7 8 7】

40

【化 2 1 1】



10

【 0 7 8 8】

11e ($R^9 = 3$ -メトキシイミノ-プロピル, $P = Alloc$). 実施例 26 で製造した 11e ($R^9 = 3$ -オキソプロピル, $P = Alloc$) (129 mg, 0.45 mmol) の、エタノール (1.3 mL) 中における溶液に、メトキシルアミン塩酸塩およびピリジンを添加した。反応混合物を 2 時間還流した。溶媒を真空下で除去した。残留物を酢酸エチルに装入し、10%クエン酸およびブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、11e ($R^9 = 3$ -メトキシイミノ-プロピル, $P = Alloc$) (129 mg, 91%) を透明な油として得た。MS (ESPOS): 334.5 $[M + Na]^+$ 。

【 0 7 8 9】

4-(3-メトキシイミノ-プロピル)-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸 1-アリルエステル 11f ($R^9 = (3$ -メトキシイミノ-プロピル), $P = Alloc$). エステル 11e ($R^9 = (3$ -メトキシイミノ-プロピル), $P = Alloc$) (129 mg, 0.41 mmol, 1 equiv) の、THF (1.5 mL) および水 (0.5 mL) 中における混合物に、水酸化リチウム・1水和物 (69 mg, 1.6 mmol, 4 equiv) を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。THF を真空下で除去した。水層を酢酸エチルに装入し、10%クエン酸で分配した。有機層を水 (1 回)、ブライン (1 回) で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、11f ($R^9 = 3$ -メトキシイミノ-プロピル, $P = Alloc$) (114 mg, 93%) を透明な油として得た。

20

【 0 7 9 0】

【化 2 1 2】

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (t, $J = 6.2$, 0.6H), 6.60 (t, $J = 5.4$, 0.4H), 5.96-5.82 (m, 1), 5.30-5.16 (m, 2), 4.58 (d, $J = 5.7$, 2), 4.83 (t, $J = 6.5$, 1), 3.83 (d, $J = 0.3$, 1.2H), 3.78 (d, $J = 0.6$, 1.8H), 3.77-3.62 (m, 1), 3.42-3.30 (m, 1), 2.38-2.26 (m, 1), 2.23-2.14 (m, 1), 2.08-1.85 (m, 2), 1.82-1.62 (m, 2), 1.53-1.35 (m, 3); MS (ESPOS): 321.2 $[M + Na]^+$ 。

30

【 0 7 9 1】

4-(3-メトキシイミノ-プロピル)-ピペリジン-2-カルボン酸 [2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド。2b ($R^2 = Me$) (109.8 mg, 0.38 mmol, 1 equiv) の、乾燥 DMF (0.9 mL) 中における混合物に、0 で、トリエチルアミン (0.26 mL, 1.91 mmol, 5 equiv) を添加し、続いてビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド (0.15 mL, 0.57 mmol, 1.5 equiv) を添加した。反応混合物を 0 で 10 分間撹拌し、次いで室温で 50 分間撹拌した。反応混合物に、保護したアミノ酸 11f ($R^9 = 3$ -メトキシイミノ-プロピル, $P = Alloc$) (113.6 mg, 0.38 mmol, 1.0 equiv) および HATU (182 mg, 0.48 mmol, 1.26 equiv) を添加した。反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応混合物を蒸発乾固し、酢酸エチルに装入し、10%クエン酸 (1 回)、水 (1 回)、飽和 $NaHCO_3$ (1 回) およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、Alloc 保護したリンコサミド生成物 (107 mg, 53%) を得た。MS (ESPOS): 532.4 $[M + H]^+$ 。

40

【 0 7 9 2】

上記の Alloc 保護したリンコサミド (107 mg, 0.20 mmol, 1 equiv) の、THF (2.6 mL) 中

50

における混合物に、ジメドン(282 mg, 2.01 mmol, 10 equiv)およびテトラキス-(トリフェニルホスフィン)パラジウム(46.5 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv)を添加した。混合物を室温で一夜撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、実施例 29 の表題化合物 (28 mg, 31%)を白色固体として得た。

【 0 7 9 3 】

【 化 2 1 3 】

^1H

NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.36 (t, $J = 6.2$, 0.68H), 6.66 (t, $J = 5.4$, 0.32H), 5.23 (d, $J = 5.7$, 1), 4.16 (dd, $J = 3.2$, 10.1, 1), 4.10-4.01 (m, 2), 3.81 (s, 1), 3.79 (d, $J = 3.3$, 1), 3.74 (s, 2), 3.50 (dd, $J = 3.3$, 9.9, 1), 3.30-3.22 (m, 1), 3.18-3.10 (m, 1), 2.67-2.55 (m, 1), 2.40-2.31 (m, 1), 2.25-2.12 (m, 2), 2.10 (s, 3), 1.97-1.88 (m, 1), 1.76-1.65 (m, 1), 1.59-1.38 (m, 3), 1.14-1.01 (m, 2), 0.90 (d, $J = 6.9$, 6); MS (ESPOS): 448.4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

10

【 0 7 9 4 】

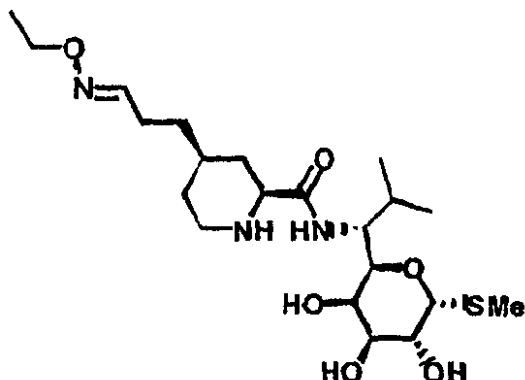
実施例 30

4-(3-エトキシイミノ-プロパ-1-イル)-ピペリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 0 7 9 5 】

20

【 化 2 1 4 】



30

【 0 7 9 6 】

実施例 30 の表題化合物の合成を、実施例 29 に記載したと同様に、中間体 11e ($\text{R}^9 = 3$ -オキソプロピル, $\text{P} = \text{Alloc}$)から、イミン形成工程でエトキシルアミン塩酸塩を代わりに用いて実施した。MS (ESPOS): 462.4 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【 0 7 9 7 】

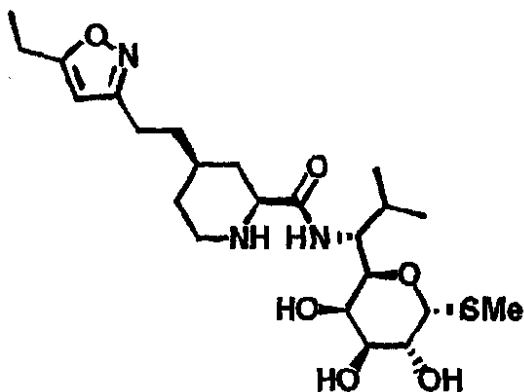
実施例 31

4-[2-(5-エチル-イソオキサゾール-3-イル)-エチル]-ピペリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

40

【 0 7 9 8 】

【化 2 1 5】



10

【 0 7 9 9 】

実施例 3 1 の表題化合物の合成を、実施例 2 9 の場合と同様に、中間体 11e ($R^9 = 3$ -オキソプロピル, $P = \text{Alloc}$) から、イミン形成工程でヒドロキシルアミン塩酸塩を代わりに用いて実施して、11e ($R^9 = 3$ -ヒドロキシイミノ-プロピル, $P = \text{Alloc}$) を得た。イソオキサゾール複素環は、1-ブチンを N-クロロスクシンイミドおよび TEA の存在下で付加環化して中間体 11e ($R^9 = 3$ -ヒドロキシイミノ-プロピル, $P = \text{Alloc}$) を生成させることにより導入された。結合、および脱保護を、実施例 2 9 に記載したと同様に実施した。MS (ESPOS): 486.3 $[M + H]^+$ 。

20

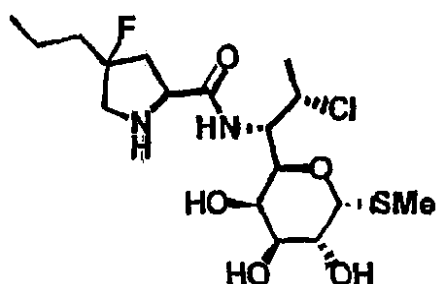
【 0 8 0 0 】

実施例 3 2

4-フルオロ-4-プロピル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド: 4位-立体異性体 I および 4位-立体異性体 II

【 0 8 0 1 】

【化 2 1 6】



30

【 0 8 0 2 】

4-フルオロ-4-プロピル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド(4位-立体異性体 I 高 R_f および 4位-立体異性体 II 低 R_f)。一般法 Q、スキーム 12 に示した合成シーケンスで製造した Boc 保護アミノ酸 12d ($P = \text{Boc}$, $R^9 = \text{プロピル}$, $m = 1$) (310 mg, 1.15 mmol) の、DMF (3 mL) 中における溶液に、0 で、7-Cl MTL 6b ($R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{Cl}$) (306 mg, 1.15 mmol)、HBTU (469 mg, 1.3 mmol) および DIEA (290 μL , 2.3 mmol) を添加し、室温で一晩攪拌した。DMF を高真空下での回転蒸発により除去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中の 3% MeOH) により精製して、目的とする Boc 保護した 4-F リンコサミド (451 mg, 75%) を淡褐色の油として得た。

40

【 0 8 0 3 】

【化 2 1 7】

¹H NMR

(300 MHz, CD₃OD) δ 5.29 (d, *J* = 5.7, 1), 4.50 (m, 3), 4.10 (m, 1), 3.60 (m, 3), 2.51 (m, 1), 2.11 (m, 4), 1.70 (m, 2), 1.50 (m, 9), 0.96 (t, *J* = 7.2, 3); MS (ESPOS): 529 [M + H]⁺.

【 0 8 0 4】

上記のBoc保護した4-フルオロリンコサミド(451 mg, 0.85 mmol)の、DCE (6 mL)中における溶液に、トリエチルシラン(0.16 mL)、TFA (2 mL)および水(0.16 mL)を添加し、室温で1.5時間撹拌した。反応溶媒を真空中で除去した。得られた残留物を、DCM中の10% MeOH

10

を溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、実施例 3 2 の表題化合物を得た。

4位-立体異性体I (高いTLC R_f) (165 mg, 45%);

【 0 8 0 5】

【化 2 1 8】

¹H NMR

(300 MHz, CD₃OD) δ 5.29 (d, *J* = 5.7, 1), 4.59 (m, 2), 4.32 (d, *J* = 9.9, 1), 4.07 (dd, *J* = 5.7, 10.2, 1), 3.81 (d, *J* = 3.3, 1), 3.59 (m, 3), 3.01 (d, *J* = 3.0, 1), 2.83 (m, 1), 2.14 (m, 4), 1.86 (m, 2), 1.50 (m, 5), 0.99 (t, *J* = 7.2, 3); MS (ESPOS) 429[M + H]⁺;

20

【 0 8 0 6】

および4位-立体異性体II (低いTLC R_f) (165 mg, 45%);

【 0 8 0 7】

【化 2 1 9】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 5.29 (d, *J* = 5.7, 1), 4.59 (m, 3), 4.29 (d, *J* = 10.2, 1), 4.08 (dd, *J* = 5.7, 10.2, 1), 3.85 (d, *J* = 3.3, 1), 3.59 (m, 4), 2.60 (m, 1), 2.11 (m, 3), 1.88 (m, 2), 1.50 (m, 5), 0.99 (t, *J* = 7.2, 3); MS (ESPOS); 429 [M + H]⁺.

30

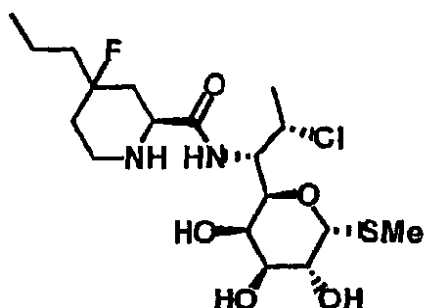
【 0 8 0 8】

実施例 3 3

4-フルオロ-4-プロピル-ピペリジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 0 8 0 9】

【化 2 2 0】



40

【 0 8 1 0】

4-フルオロ-4-プロピル-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステル12d (P = Boc, R⁹ = n-プロピル, m = 2). 出発物質(2S)-4-オキソ-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステルからのBoc保護した4-フルオロアミノ酸12dの合成には、スキーム12に示した一般法Qを用いる。出発物質(2S)-4-オキソ-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチ

50

ルエステルの製造は、Bousquet, Y.; Anderson, P. C; Bogri, T.; Duceppe J.; Grenier, L.; Guse, L; Tetrahedron, 1997, 53 15671-15680に記載されている。

【 0 8 1 1 】

4-オキソ-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステル12a ($m = 2$, $P = H$, $P_2 = \text{Boc}$) (16.0 g, 0.066 mol) (Bousquet et al. Tetrahedron, 1997, 53, 15671に記載の方法により製造)の、DMF (200 mL)中における急速攪拌溶液を、固体炭酸セシウム(10.7 g, 0.033 mol)およびヨウ化メチル(4.5 mL, 0.072 mol)で処理した。反応混合物を5時間攪拌し、EtOAcで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%クエン酸水溶液およびブラインで抽出し、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過および蒸発乾固した。溶媒を除去した際に得られた生成物を乾燥ベンゼンからの蒸発により共沸乾燥させて、14.8 g (98%)の目的生成物4-オキソ-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステル2-メチルエステル12a ($m = 2$, $P = \text{Me}$, $P_2 = \text{Boc}$)を油として得た。TLC R_f 0.53 (ヘキサン/EtOAc, 1:1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 5.33 (br m, 0.5) 回転異性体, 5.06 (br m, 0.5) 回転異性体, 4.31-4.19 (m, 1), 3.95 (s, 3), 3.95-3.70 (m, 1), 3.16-2.97 (m, 2), 2.71 (m, 2), 1.68 (br s, 9)。

10

【 0 8 1 2 】

4-オキソ-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステル2-メチルエステル12a ($m = 2$, $P = \text{Me}$, $P_2 = \text{Boc}$) (5.17 g, 0.02 mol)の、DCM (60 mL)中における0 の攪拌溶液を、テトラアリスズ(Aldrich) (5.3 mL, 0.022 mol)で処理し、続いて $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.5 mL, 0.02 mol)を滴加した。反応混合物を1時間攪拌し、次いで1 Mフッ化カリウム(38.0 mL) およびセライト(5 g)を添加し、反応混合物を3時間攪拌した。反応混合物を濾過および濃縮乾固し、残留物をDCMに溶解し、水およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、蒸発乾固した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM 100% - DCM : アセトン 9:1)により精製して、3.85 g (64%)の目的生成物4-アリル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステル2-メチルエステル12b ($m = 2$, $P = \text{Me}$, $P_2 = \text{Boc}$, $R^9 = \text{アリル}$)を油として得た。

20

【 0 8 1 3 】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 6.11-5.97 (m, 1), 5.42-5.32 (m, 2), 5.06 (br d, $J = 6.0$, 0.5) 回転異性体, 4.87 (br d, $J = 6.0$, 0.5) 回転異性体, 4.18-4.03 (m, 1), 3.93 (s, 3), 2.48-2.37 (m, 2), 1.98-1.43 (m, 11); MS (ESPOS): 322.0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。

30

【 0 8 1 4 】

12b ($m = 2$, $P = \text{Me}$, $P_2 = \text{Boc}$, $R^9 = \text{アリル}$) (3.80 mL, 1.27 mmol)および10% Pd/C (degusa湿潤形50% w/w) (1.35 g, 1.3 mmol)の、MeOH (80 mL)中における攪拌懸濁液を、1気圧の水素下で6時間攪拌した。反応混合物をセライトにより濾過し、蒸発乾固し、トルエンからの蒸発により共沸乾燥させ、得られた残留物(3.15 g)をさらに精製せずに次の工程に使用した。

【 0 8 1 5 】

DAST (1.7 mL, 1.3 mmol)の、DCM (50 mL)中における-78 の攪拌溶液に、DCM (30 mL)中の4-ヒドロキシ-4-プロピル-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステル2-メチルエステルを添加した。次いで反応混合物を1時間攪拌し、次いで-40 に5時間高めた。さらにDAST (0.4 mL)を添加し、反応混合物をさらに2時間攪拌し、飽和 K_2CO_3 水溶液(20 mL)および水(60 mL)を添加し、続いてジエチルエーテル(500mL)を添加した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固した。得られた粗製フッ素化生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 9:1)により精製した。クロマトグラフィー精製により得られた残留物をジオキサン(65 mL)および水(26 mL)に溶解し、0 に冷却し、 OsO_4 (0.65 mL, 4%水溶液)および30% H_2O_2 (10 mL)で処理した。反応混合物を一夜攪拌し、濃縮乾固し、残留物をDCMに溶解し、有機層を水(100 mL)、25% Na_2SO_3 水溶液(2回, 100 mL)およびブライン(100 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発乾固した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc 9:1)により精製して、目的生成物4-フルオロ-4-プロピル-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチ

40

50

ルエステル2-メチルエステル12c ($m = 2$, $P = \text{Me}$, $P_2 = \text{Boc}$, $R^9 = n\text{-プロピル}$) (1.08 g, 34 %)を油として得た。

【0816】

【化221】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.59 (dd, $J = 6.0, 6.0, 1$), 3.82-3.69 (m, 1), 3.74 (s, 3), 3.28 (m, 1), 3.29-2.04 (m, 2), 1.91-1.71 (m, 3), 1.60-1.31 (m, 6), 1.45 (s, 9), 0.92 (t, $J = 7.1, 3$); MS (ESPOS): 204.1 $[\text{M} + \text{H-Boc}]^+$, 326.3 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

【0817】

12d ($P = \text{Boc}$, $R^9 = n\text{-プロピル}$, $m = 2$)からの実施例33の表題化合物の合成は、実施例32からの結合および脱保護条件を用いて容易に達成される；

MS (ESPOS): 443.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC, C_{18} 3.5 μm , 4.6 x 30 mmカラム；勾配溶離剤2%-98% MeCN, 10分間かけて；1.5 mL/分)； $R_t = 3.738$ 分。

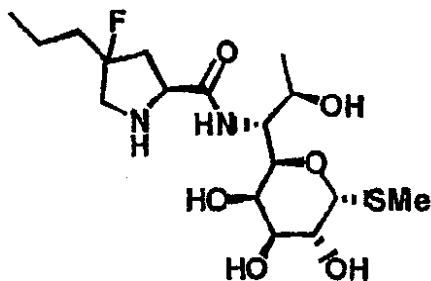
【0818】

実施例34

4-フルオロ-4-プロピル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【0819】

【化222】



【0820】

4-フルオロ-4-プロピル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド。スキーム12に示した一般法Qにより製造した12d ($P = \text{Boc}$, $R^9 = \text{C}_3\text{H}_7$, $m = 1$) (164 mg, 0.57 mmol)の攪拌懸濁液を、乾燥アセトニトリル(4 mL)に懸濁した。トリエチルアミン(332 μL , 3.02 mmol)を添加し、反応混合物を0 に冷却した。クロロギ酸イソブチル(78 μL , 0.57 mmol)を添加し、10分後に反応物を4 に高めた。1.5時間後、MTL 1a (151 mg, 0.57 mmol)の、1:1 アセトン：水(4 mL)中における溶液を添加し、反応混合物を室温で10時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固し、シリカ上でクロマトグラフィー処理して(95:5 ジクロロメタン/MeOH - 95:8 ジクロロメタン/MeOH)、生成物を無色の油(137 mg, 45%)として得た。TLC $R_f = 0.32$ (9:1 ジクロロメタン/MeOH)；MS (ESPOS): 411 $[\text{M} + \text{H-Boc}]^+$, 511 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0821】

上記のBoc保護したリンコサミド(125 mg)の、DCM (2.0 mL)中における溶液に、DCE (10.0 mL)、トリフルオロ酢酸(5 mL)、硫化メチル(0.3 mL)および水(0.3 mL)の溶液を添加した。反応混合物を室温で40分間攪拌し、次いでDCE (25.0 mL)で希釈した。溶媒を真空下で除去し、DCEと2回、共蒸発させた。残留物をフルオロシル(fluorosil)上でのクロマトグラフィー(20% MeOH 0.25 M NH_3 /DCM)により精製して、表題化合物を無色固体(30.0 mg, 30%)として得た。MS (ESPOS): 411.6 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0822】

実施例35

4-フルオロ-4-ブチル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6

10

20

30

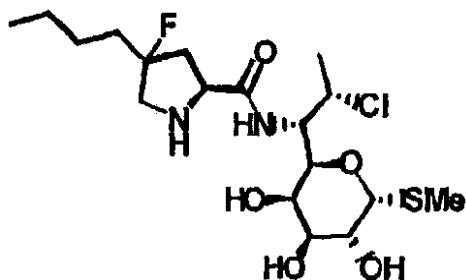
40

50

-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド：4位-立体異性体 I および 4位-立体異性体 II

【 0 8 2 3 】

【 化 2 2 3 】



10

【 0 8 2 4 】

4-ヒドロキシ-4-ブチルプロリンメチルエステル12b (P = Boc, m = 1, R⁹ = n-ブチル) . n-ブチルリチウム (165 mg, 2.6 mmol) の、THF (5 mL) 中における攪拌溶液に、-78 で、THF (5 mL) 中の12a (P = Boc, P₂ = Me, m = 1) (570 mg, 2.3 mmol) を添加した。反応混合物を-78 で2時間、次いで-40 でさらに1時間、攪拌した。EtOAc (20 mL)、続いてNH₄Cl (5 mL, 10%) および水 (10 mL) を添加した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固した。得られた残留物を、50% EtOAcを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-ヒドロキシ-4-ブチルプロリンメチルエステル12b (P = Boc, m = 1, R⁹ = n-ブチル) を無色の油 (0.52g, 73%) として得た。

20

【 0 8 2 5 】

【 化 2 2 4 】

¹H NMR (300

MHz, CDCl₃) δ 4.33 (m, 1), 3.76 (d, J = 4.8, 3), 3.62 (m, 2), 3.28 (m, 1), 2.13 (m, 1), 2.02 (m, 1), 1.57 (m, 2), 1.29 (m, 12), 0.88 (m, 3), MS (ESPOS): 324 [M + Na]⁺.

【 0 8 2 6 】

4-フルオロ-4-ブチルプロリンメチルエステル12c (P = Boc, m = 1, R⁹ = n-ブチル) . DAST (0.55 g, 3.4 mmol) の、DCM (5 mL) 中における攪拌溶液に、-78 で、乾燥DCM (5 mL) 中の4-ヒドロキシプロリン12b (P = Boc, m = 1, R⁹ = n-ブチル) (520 mg, 1.7 mmol) を徐々に添加した。混合物を-78 で1時間、次いで-10 でさらに1時間、攪拌した。DCM (50 mL)、続いてNH₄Cl水溶液 (10%, 30 mL) を添加した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固した。得られた残留物を、ヘキサン中の5% EtOAcを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-フルオロ-4-ブチルプロリンメチルエステル12c (P = Boc, m = 1, R⁹ = n-ブチル) (270 mg, 52%) を無色の油として得た。

30

【 0 8 2 7 】

【 化 2 2 5 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ

40

4.41 (m, 2), 3.83 (m, 1), 3.71 (s, 3), 3.45 (dd, J = 12.3, 32.7, 2), 2.48 (m, 1), 1.73 (m, 2), 1.40 (m, 12), 0.89 (m, 3); MS (ESPOS): 326 [M + Na]⁺.

【 0 8 2 8 】

4-フルオロ-4-ブチルプロリン12d (P = Boc, m = 1, R⁹ = n-ブチル) . 12c (0.27 g, 0.89 mmol) の、THF (10 mL) および水 (3 mL) 中における溶液に、水酸化リチウム・1水和物 (45 mg, 1.06 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。THFを除去し、残留物をDCM中の10% MeOHを溶離剤として用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-フルオロ-4-ブチルプロリン12d (P = Boc, m = 1, R⁹ = n-ブチル) (0.26 g, 100%) を無

50

色の油として得た。

【 0 8 2 9 】

【 化 2 2 6 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 4.30 (m, 1), 3.72 (m, 1), 3.49 (m, 1), 3.39 (m, 1), 2.58 (m, 1), 2.02 (m, 2), 1.72 (m, 13), 0.93 (t, $J=6.6, 3$); MS (ESNEG): 288 $[\text{M}-1]^-$.

【 0 8 3 0 】

4-フルオロ-4-ブチル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド: 4位-立体異性体 I および 4位-立体異性体 II. 12d ($\text{P} = \text{Boc}$, $m = 1$, $\text{R}^9 = n\text{-ブチル}$) (125 mg, 0.43 mmol) の、DMF (3 mL) 中における溶液に、0 で 7-Cl MTL、6b ($\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Cl}$) (117 mg; 0.43 mmol)、HBTU (180 mg, 0.47 mmol) および DIEA (111 mg, 0.86 mmol) を添加し、室温で一晩撹拌した。溶媒を除去し、残留物を DCM 中の 2% MeOH を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、Boc 保護したリンコサミド中間体 (170 mg, 72%) を淡褐色液体として得た。

10

【 0 8 3 1 】

【 化 2 2 7 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.29 (d, $J=5.4, 1$), 4.57 (m, 3), 4.39 (m, 1), 4.03 (m, 2), 3.74 (m, 3), 3.25 (m, 1), 2.51 (m, 1), 2.12 (m, 3), 1.85 (m, 3), 1.46 (s, 9), 1.36 (m, 6), 0.93 (t, $J=6.6, 3$); MS (ESPOS): 543 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

【 0 8 3 2 】

上記の Boc 保護したリンコサミド (170 mg, 0.31 mmol) の、DCE (6 mL) 中における溶液に、トリエチルシラン (0.16 mL)、TFA (2 mL) および水 (0.16 mL) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。溶媒を除去し、残留物を DCM 中の 10% MeOH を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、

4-フルオロ-4-ブチル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド、4位-立体異性体 I (14 mg, 10%);

30

【 0 8 3 3 】

【 化 2 2 8 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.30 (d, $J=6.0, 1$), 4.54 (m, 3), 4.29 (d, $J=10.2, 1$), 4.09 (dd, $J=5.6, 10.2, 1$), 3.80 (d, $J=3.0, 1$), 3.56 (m, 3), 2.70 (m, 1), 2.14 (m, 4), 1.87 (m, 2), 1.43 (m, 7), 0.94 (t, $J=7.2, 3$); MS (ESPOS): 443 $[\text{M}+\text{H}]$.

40

【 0 8 3 4 】

4-フルオロ-4-ブチル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド、4位-立体異性体 I (3 mg, 2%);

【 0 8 3 5 】

【化 2 2 9】

¹H NMR

(300 MHz, CD₃OD) δ 5.30 (d, *J* = 6.0, 1), 4.54 (m, 3), 4.29 (d, *J* = 10.2, 1), 4.09 (dd, *J* = 5.6, 10.2, 1), 3.80 (d, *J* = 3.0, 1), 3.56 (m, 3), 2.70 (m, 1), 2.14 (m, 4), 1.87 (m, 2), 1.43 (m, 7), 0.94 (t, *J* = 7.2, 3); (ESPOS): 443 [M + H]⁺.

【 0 8 3 6 】

を得た。

【 0 8 3 7 】

10

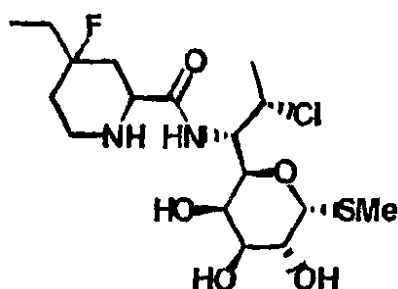
実施例 3 6

4-フルオロ-4-エチル-ピペリジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 0 8 3 8 】

【化 2 3 0】

20



【 0 8 3 9 】

4-フルオロ-4-エチル-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステル12d (P = Boc, m = 2, R⁹ = n-エチル). 出発物質(2S)-4-オキソ-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステルからのBoc保護した4-フルオロアミノ酸12dの合成には、スキーム12に示した一般法Qを用い、4-ケトンアルキル化工程における2炭素シントンとしてトリメチルシリルアセチレンアニオンを用いる。出発物質4-オキソ-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステルの製造は、Bousquet, Y.; Anderson, P. C; Bogri, T.; Duceppe J.; Grenier, L.; Guse, L; Tetrahedron, 1997, 53 15671-15680に記載されている。12d (P = Boc, m = 2, R⁹ = エチル)からの実施例 3 6 の表題化合物の合成は、実施例 3 4 からの結合および脱保護条件を用いて容易に達成される。MS (ESPOS): 429.1 [M + H]⁺。

30

【 0 8 4 0 】

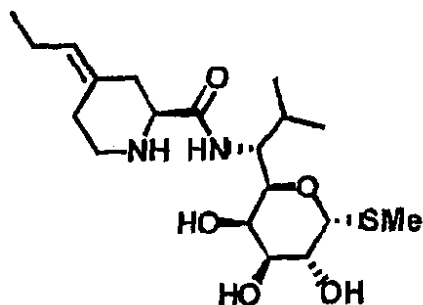
実施例 3 7

4-プロピリデン-ピペリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 0 8 4 1 】

【化 2 3 1】

40



【 0 8 4 2 】

4-オキソ-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステル2-メチルエステル. メタ

50

ノール (10 mL) 中の (2S)-4-オキソ-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステル (0.52 g, 2.15 mmol) に、ヘキサン中の 2 M TMS-ジアゾメタン溶液 (2 mL, 4 mmol) を添加し、室温で15分間撹拌した。反応溶媒を除去し、得られたメチルエステル生成物 (4-オキソ-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステル2-メチルエステル) (0.55 g, 100%) をそのまま次の反応に使用した。

【 0 8 4 3 】

【 化 2 3 2 】

MS (ESPOS): 258 $[M + H]^+$; 1H NMR (300 MHz,

CD_3OD) δ 5.13, 4.86 (bs, 1), 4.02-4.11 (m, 1), 3.73 (s, 3), 3.67-3.72 (m, 1), 2.78 (d, $J = 4.2$ Hz, 2), 2.51 (bs, 2), 1.46 (bs, 9).

10

【 0 8 4 4 】

4-プロピリデン-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステル2-メチルエステル. THF (10 mL) 中のプロピルトリフェニルホスホニウムブロミド (1.24 g, 3.22 mmol) を、THF (10 mL) 中のヘキサン洗浄した水素化ナトリウム (123 mg, 3.22 mmol) に添加し、室温で3時間撹拌した。THF (5 mL) 中のメチルエステル12a ($P = Boc$, $m = 2$, $P^2 = Me$) (0.55 g, 2.15 mmol) を上記の反応混合物に徐々に添加し、次いでさらに2時間撹拌した。次いでこれを水に注入し、酢酸エチル (30 mL) で抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過および蒸発乾固し、得られた残留物をヘキサン中の20% EtOAcを用いてクロマトグラフィー処理して、生成物4-プロピリデン-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステル2-メチルエステル (0.100 g, 16%) を得た。

20

【 0 8 4 5 】

【 化 2 3 3 】

MS (ESPOS): 284 $[M +$

$H]^+$; 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.18 (m, m), 4.60-4.93 (m, 1), 3.91 (m, 1), 3.67 (s, 3), 2.94-3.04 (m, 2), 2.40-2.48 (m, 2), 1.99-2.06 (m, 1), 1.85-1.97 (m, 2), 1.38 (bs, 9), 0.85 (t, $J = 5$ Hz, 3).

30

【 0 8 4 6 】

4-プロピリデン-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステル. THF (10 mL) 中の4-プロピリデン-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステル2-メチルエステル (0.100 g, 0.353 mmol) に、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム (0.50 g, 11.6 mmol) を添加し、反応混合物を室温で16時間撹拌した。次いでこれを水に注入し、エーテル (20 mL) で抽出した。次いで水層を10% HCl (5 mL) で酸性にし、酢酸エチル (30 mL) で抽出した。乾燥および溶媒の除去後に得られた生成物カルボン酸、4-プロピリデン-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステルを、そのまま次の工程に使用した。

【 0 8 4 7 】

【 化 2 3 4 】

40

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.18 (m, m),

4.60-4.93 (m, 1), 3.91 (m, 1), 2.94-3.04 (m, 2), 2.40-2.48 (m, 2), 1.99-2.06 (m, 1), 1.85-1.97 (m, 2), 1.38 (bs, 9), 0.85 (t, $J = 5$ Hz, 3).

【 0 8 4 8 】

4-プロピリデン-ピペリジン-2-カルボン酸 [2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド. 2b ($R^2 = Me$) (32 mg, 0.12 mmol)、DIEA (0.2 mL, 1.20 mmol)、4-プロピリデン-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステル (37 mg, 0.14 mmol) の、DMF (5 mL) 中における撹拌溶液に、HBTU (

50

57 mg, 0.16 mmol) を添加し、混合物を室温で2時間撹拌した。大部分のDMFを高真空下で除去し、粗製物質を酢酸エチル(50 mL)に装入し、飽和炭酸水素ナトリウム(10 mL)で洗浄した。溶媒を真空下で除去し、生成物を、酢酸エチルを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的とするBoc保護したリンコサミド(50 mg, 83%)を得た。

【 0 8 4 9 】

【 化 2 3 5 】

^1H NMR (300

MHz, CD_3OD) δ 5.19-5.27 (m, 2), 4.10-4.26 (m, 2), 3.90-4.05 (m, 2), 3.83-3.90 (m, 2), 3.49-3.88 (m, 2), 3.06 (m, 2), 2.57 (m, 2), 1.90 (s, 3), 1.47 (bs, 9), 0.88-0.95 (m, 9).

10

【 0 8 5 0 】

ジクロロエタン(6 mL)中の上記のBoc保護したリンコサミド(50 mg, 0.10 mmol)に、トリエチルシラン(0.15 mL)、続いて93%トリフルオロ酢酸水溶液(2.15 mL)を添加した。室温で1時間撹拌した後、溶媒を45℃で減圧下に除去した。得られた粗生成物を、DCM中の10% MeOHを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(5 mg, 12%)を得た。

【 0 8 5 1 】

【 化 2 3 6 】

20

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.40 (m, 1), 5.24

(d, $J = 3.8$ Hz, 1), 4.16-4.20 (m, 1), 4.04-4.09 (m, 2), 3.81 (t, $J = 2.2$ Hz, 1), 3.49-3.55 (m, 2), 2.50-2.92 (m, 3), 2.00-2.25 (m, 6), 2.10 (s, 3), 0.89-0.98 (m, 9). MS (ESPOS): 403 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【 0 8 5 2 】

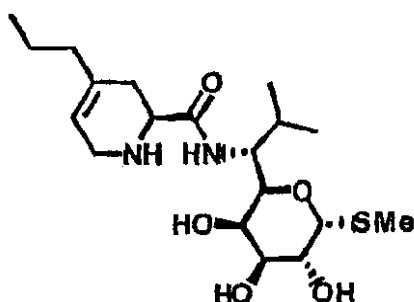
実施例 3 8

4-プロピル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 0 8 5 3 】

30

【 化 2 3 7 】



40

【 0 8 5 4 】

2b ($\text{R}^2 = \text{Me}$)へのBoc保護アミノ酸の結合

スキーム21に示した一般法Sにより製造したBoc保護アミノ酸21k ($\text{R}^9 = n$ -プロピル, $\text{R}^9 = \text{H}$, $m = 1$) (69 mg, 0.26 mmol, 1 equiv)、2b ($\text{R}^2 = \text{Me}$) (74 mg, 0.26 mmol, 1 equiv)およびHBTU (107 mg, 0.28, 1.1 equiv)の、DMF (2.5 mL)中における溶液に、23 でN,N-ジイソプロピルエチルアミン(89 μL , 0.51 mmol, 2 equiv)を添加した。反応物を23で2.5時間撹拌し、次いで真空濃縮してDMFを除去した。得られた残留物をEtOAc (70 mL)に溶解し、次いで1:1 ブライン: 10%クエン酸水溶液(50 mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液(50 mL)、ブライン(30 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO_4)、濾過および濃縮して、目的とする結合生成物107 mgを得た。この物質をさらに精製せずに最終脱保護工程に使用した。

50

【 0 8 5 5 】

【 化 2 3 8 】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.39 (br d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.10–3.82 (m, 4H), 3.55–3.48 (m, 1H), 2.45 (br s, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.04–1.94 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.46–1.37 (m, 2H), 0.96–0.83 (m, 9H); MS (ESPOS): 503.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【 0 8 5 6 】

Boc-脱保護による4-プロピル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミドの生成

上記のBoc-カルバメートリンコサミド (35 mg, 0.070 mmol, 1 equiv) の、DCE (5.0 mL) 中における溶液に、23 で H_2O (0.20 mL)、続いてTFA (2.0 mL) を添加した。反応物を23 で30分間攪拌し、次いでトルエン (40 mL) で処理し、次いで10 mLの容量に濃縮し、次いで第2回分のトルエン (40 mL) で処理し、濃縮乾固した。粗生成物を半調製用HPLC (Water s Nova-Pak (登録商標) HR C_{18} , 粒径6 μm , 細孔径60 , 25 mm内径 \times 100 mm長さ, $\text{H}_2\text{O}/0.1\%$ AcOH中の5-60%アセトニトリル, 30分間かけて, 流速20 mL/分) により精製して、16 mgの純粋な4-プロピル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミドを得た。

【 0 8 5 7 】

【 化 2 3 9 】

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 5.51 (br s, 1H), 5.33 (br d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.13–3.98 (m, 2H), 3.86 (br s, 1H), 3.55–3.58 (m, 3H), 2.58–2.39 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.12–2.00 (m, 3H), 1.50–1.37 (m, 2H), 0.94–0.78 (m, 9H); ^{13}C NMR (300 MHz, D_2O): δ 170.9, 136.5, 114.5, 88.4, 70.9, 69.3, 68.8, 68.2, 55.1, 53.0, 42.3, 38.3, 29.9, 27.7, 20.0, 19.9, 14.7, 13.3, 13.1; MS (ESPOS): 403.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

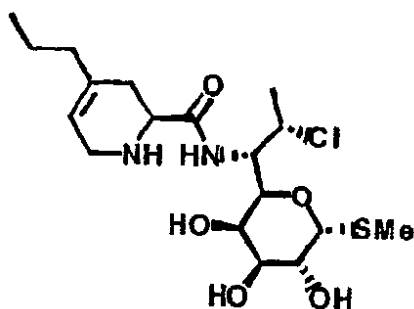
【 0 8 5 8 】

実施例 3 9

4-プロピル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 0 8 5 9 】

【 化 2 4 0 】



【 0 8 6 0 】

6b ($\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Cl}$) へのBoc保護アミノ酸の結合. スキーム21に示した一般法Sにより製造したBocアミノ酸21k ($\text{R}^0 = n$ -プロピル, $m = 1$) (131 mg, 0.49 mmol, 1 equiv)、7-Cl MTL 6b ($\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Cl}$) (132 mg, 0.49 mmol, 1 equiv) およびHBTU (203 mg, 0.54, 1.1 equiv) の、DMF (4.0 mL) 中における溶液に、23 でN,N-ジイソプロピルエチルア

ミン(170 μ L, 0.97 mmol, 2 equiv)を添加した。反応物を23 で2.5時間攪拌し、次いで真空濃縮してDMFを除去した。得られた残留物をEtOAc (70 mL)に溶解し、次いで1:1 ブライン: 10%クエン酸水溶液(50 mL)、飽和NaHCO₃水溶液(25 mL)、ブライン(30 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過および濃縮して、目的とする結合生成物276 mgを得た。この物質をさらに精製せずに最終脱保護工程に使用した。

【 0 8 6 1 】

【化 2 4 1】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 5.41 (br s, 1H), 5.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.65–4.52 (m, 1H), 4.46–4.36 (m, 1H), 4.25–4.16 (m, 1H), 4.15–3.97 (m, 2H), 3.93–3.74 (m, 2H), 3.55 (dd, *J* = 3.3, 10.2 Hz, 1H), 2.62–2.40 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.10–1.95 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.46–1.32 (m, 5H), 0.90 (br t, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESPOS): 523.2 [*M* + *H*]⁺.

【 0 8 6 2 】

4-プロピル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド。上記のBoc-カルバメート保護したリンコサミド(225 mg, 0.43 mmol, 1 equiv)の、DCE (25 mL)中における溶液に、23 でH₂O (1.0 mL)、続いてTFA (10 mL)を添加した。反応物を23

で30分間攪拌し、次いでトルエン(150 mL)で処理し、次いで30 mLの容量に濃縮し、次いで第2回分のトルエン(150 mL)で処理し、濃縮乾固した。粗生成物を半調製用HPLC (Waters Nova-Pak(登録商標) HR C₁₈, 粒径6 μm, 細孔径60 , 25 mm内径×100 mm長さ, H₂O/0.1% AcOH中の5-60%アセトニトリル, 30分間かけて, 流速20 mL/分)により精製して、90 mgの純粋な4-プロピル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミドを得た。

【 0 8 6 3 】

【化 2 4 2】

¹H NMR

(300 MHz, D₂O) δ 5.53 (br s, 1H), 5.39 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.66–4.55 (m, 1H), 4.46 (dd, J = 1.2, 10.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.19–4.07 (m, 2H), 3.88 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.74 (br s, 2H), 3.66 (dd, J = 3.0, 10.2 Hz, 1H), 2.70–2.44 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (br t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.52–1.37 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3H); MS (ESPOS): 423.1 $[M + H]^+$.

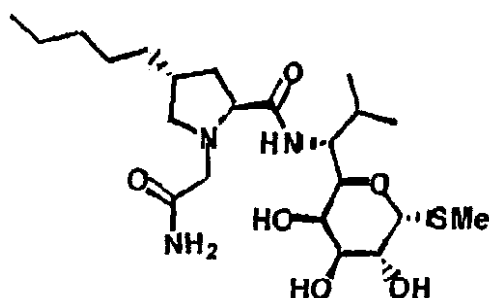
【 0 8 6 4 】

实施例 40

1-カルバモイルメチル-4-ペンチル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 0 8 6 5 】

【化 2 4 3】



【 0 8 6 6 】

4-ペンチル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド(200 mg, 0.48 mmol, 1 equiv)の、無水アセトニトリル(3 mL)中における攪拌溶液に、室温で窒素雰囲気下に、トリエチルアミン(0.2 mL, 1.44 mmol, 3 equiv)、続いてプロモアセトアミド(80 mg, 0.58 mmol, 1.2 equiv)を添加した。得られた混合物を室温で18時間攪拌し、蒸発乾固した。得られた残留物を、まずシリカゲル上で7%メタノール性アンモニア/ジクロロメタンの溶離剤により精製した。目的画分を採集し、蒸発乾固し、HPLCにより再精製した(塩基とプロモアセトアミドの反応からの副生物を除去するために)。凍結乾燥の後、目的とする実施例 40 の表題化合物(2.0 mg)を綿毛状の白色粉末として得た。

10

【 0 8 6 7 】

HPLC: $R_t = 4.11$ 分(220.0 nm); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 回転異性体,

【 0 8 6 8 】

【 化 2 4 4 】

5.46 (d, $J = 5.5$, 1), 4.47 (dd, $J = 3.02$, 2.7, 1.1), 4.31-4.25 (m, 3.3), 4.11(d, $J = 3.02$, 1.6), 2.31(s, 3), 1.65-1.52 (m, 9.5), 1.12-1.09 (m, 10.3). MS (ESPOS): 476.5 $[\text{M} + \text{H}]^+$, (ESNEG): 474.5 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

【 0 8 6 9 】

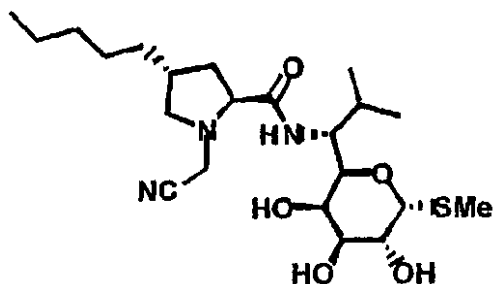
20

実施例 41

1-シアノメチル-4-ペンチル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 0 8 7 0 】

【 化 2 4 5 】



30

【 0 8 7 1 】

粗製4-ペンチル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド(210 mg, 0.50 mmol, 1 equiv)およびトリエチルアミン(0.21 mL, 1.51 mmol, 3 equiv)の、無水アセトニトリル(3 mL)中における攪拌溶液を、プロモアセトニトリル(42 μL , 0.60 mmol, 1.2 equiv)により室温で窒素下に処理した。得られた反応混合物を室温で18時間攪拌し、蒸発乾固し、シリカゲル上でジクロロメタン中の2.5%メタノールの溶離剤により精製した。目的画分を

40

【 0 8 7 2 】

TLC $R_f = 0.2$ (ジクロロメタン中の5%メタノール)

【 0 8 7 3 】

【化 2 4 6】

 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.44 (d, $J = 5.49$, 1), 4.38-4.23 (m, 4), 2.29(s, 3), 1.52 (m, 11), 1.16-1.09 (m, 12); MS (ESPOS): 458.5 $[\text{M} + \text{H}]^+$, MS (ESNEG): 456.5 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

【 0 8 7 4】

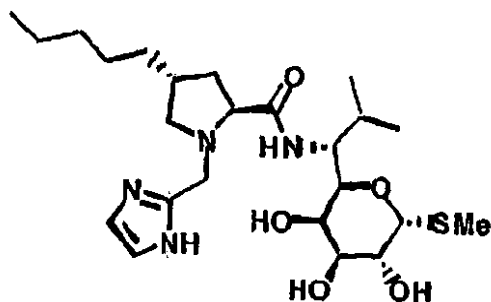
実施例 4 2

1-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-4-ペンチル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

10

【 0 8 7 5】

【化 2 4 7】



20

【 0 8 7 6】

1-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-4-ペンタ-2-エニル-ピロリジン-2-カルボン酸ベンジルエステル. Boc保護したアミノ酸7d ($\text{R}^9 = 4\text{-ペンタ-2-エニル}$) (433 mg, 1.16 mmol, 1 equiv)をジオキサン中の4M HCl (5 mL)中で2時間攪拌し、次いで蒸発乾固した。得られた残留物をDCM (3回, 20 mL)から共蒸発させた。粗製HCl塩をアセトン (8 mL)に溶解し、得られた溶液をジイソプロピルエチルアミン (0.61 mL, 3.50 mmol, 3 equiv)、続いて1-ベンジル-2-(クロロメチル-1H-イミダゾール(Maybridge)) (338 mg, 1.39 mmol, 1.2 equiv)で処理した。反応混合物を室温で48時間攪拌し、蒸発乾固した。得られた残留物をEtOAc (200 mL)で希釈し、順に10%クエン酸、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。得られた粗製物質を CH_2Cl_2 /ヘキサン/MeOH (6:5:1)で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、目的とするN-アルキル化生成物1-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-4-ペンタ-2-エニル-ピロリジン-2-カルボン酸ベンジルエステル (257 mg, 50%)を得た。 $R_f = 0.7$ (7:2:1, CH_2Cl_2 /ヘキサン/MeOH); MS (ESPOS): 444.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

30

【 0 8 7 7】

1-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-4-ペンタ-2-エニル-ピロリジン-2-カルボン酸. 1-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-4-ペンタ-2-エニル-ピロリジン-2-カルボン酸ベンジルエステル (257.2 mg, 0.6 mmol, 1 equiv)の、4:1 THF/ H_2O (8 mL)中における攪拌溶液に、室温で水酸化リチウム・1水和物 (250 mg, 5.96 mmol, 10 equiv)を添加した。得られた反応混合物を室温で一晩攪拌し、蒸発乾固した。得られた残留物を水 (10 mL)に溶解し、得られた溶液のpHを3~4に調整し、EtOAc (3回, 100 mL)で抽出した。有機抽出液を合わせてブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固して、酸生成物1-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-4-ペンタ-2-エニル-ピロリジン-2-カルボン酸 (202 mg, 98%)を得た。 $R_f = 0.4$ (7:2:1, CH_2Cl_2 /ヘキサン/MeOH), KMnO_4 可視化染色; MS (ESPOS): 355 $[\text{M} + \text{H}]^+$; MS (ESNEG): 352 $[\text{M} - \text{H}]^-$ 。

40

【 0 8 7 8】

1-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-4-ペンチル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド. 2b ($\text{R}^2 = \text{Me}$) (96.4 mg, 0.33 mmol, 1 equiv)の、無水DMF (1.5

50

mL) 中における攪拌溶液に、 N_2 下に 0 で、トリエチルアミン (0.4 mL, 2.9 mmol, 8.7 equiv)、続いて BSTFA (0.4 mL, 1.51 mmol, 4.6 equiv) を添加した。得られた混合物を 0 で 10 分間、次いで室温で 30 分間、攪拌し、再冷却した。反応物に 1-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-4-ペンタ-2-エニル-ピロリジン-2-カルボン酸溶液 (194 mg, 0.55 mmol, 1.7 equiv)、続いて固体 HATU (261 mg, 0.69 mmol, 2.1 equiv) を添加した。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌し、蒸発乾固した。得られた残留物を EtOAc に溶解し、次いで 10% クエン酸水溶液、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$)、濾過および濃縮した。粗製の過シリル化合物を MeOH (60 mL) に溶解し、Dowex (登録商標) H^+ 形樹脂 (250 mg) により室温で 45 分間処理し、反応混合物を濾過および蒸発乾固して、リンコサミド生成物 1-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-4-ペンチル-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミドを得た。

10

【0879】

オープン乾燥してシールした試験管に、上記の粗製 1-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-4-ペンチル-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド (280 mg, 0.48 mmol) の、無水 EtOH (5 mL) 中における溶液に、カーボン上 10% Pd (560 mg) および 1,4-シクロヘキサジエン (1.5 mL) を添加した。反応器を N_2 でパージし、シールし、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物をセライトにより濾過し、試薬用アルコールで数回洗浄し、洗液と濾液を合わせて蒸発乾固した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (1:9 メタノール性アンモニア/ CH_2Cl_2) により精製した。目的画分を蒸発乾固および凍結乾燥して、実施例 42 の表題化合物 (29.3 mg, 18%) を得た。TLC R_f = 0.7 (14% メタノール性アンモニア/ CH_2Cl_2)、 $KMnO_4$ 可視化染色; MS (ESPOS): 499.4 $[M + H]^+$ 。

20

【0880】

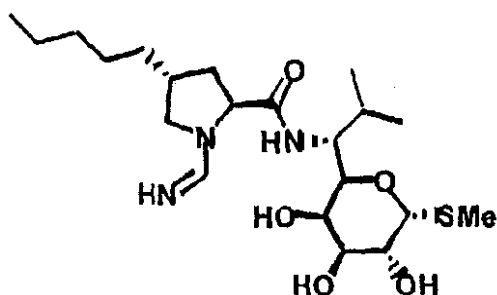
実施例 43

1-イミノメチル-4-ペンチル-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【0881】

【化248】

30



【0882】

4-ペンチル-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド (153 mg, 0.34 mmol, 1 equiv) およびホルムイミド酸エチル (Aldrich) (44 mg, 0.40 mmol, 1.2 equiv) の、ジオキサン (1 mL) 中における攪拌懸濁液を、1M NaOH 水溶液 (0.74 mL, 0.74 mmol, 2.2 equiv) で処理した。1 時間後、さらにホルムイミド酸エチル (44 mg, 0.40 mmol, 1.2 equiv) を反応混合物に添加し、30 分間攪拌を続けた。反応混合物を凍結し、凍結乾燥した。凍結乾燥粉末をカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (8 mg) を得た。TLC R_f = 0.48 $CHCl_3/MeOH/32\% AcOH$ 水溶液 (5:3:1); MS (ESPOS): 447.7 $[M + H]^+$, 469.7 $[M + Na]^+$; MS (ESNEG): 481.6 $[M - H + HCl]^-$ 。

40

【0883】

実施例 44

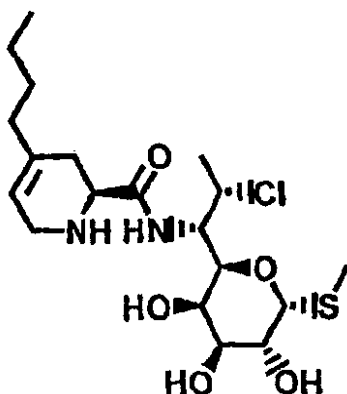
4-ブチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-2-カルボン酸 [2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒド

50

ロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 0 8 8 4 】

【 化 2 4 9 】



10

【 0 8 8 5 】

一般法 S により製造したBocアミノ酸21k (R^9 = n-ブチル, R^{9b} = H, m = 1)を7-Cl MTL 6b (R^2 = H, R^3 = Cl)に結合させた。この物質をさらに精製せずに最終脱保護工程に使用した。表題化合物を得るための脱保護および精製を、前記の実施例 3 8 の場合と同様に実施した。

【 0 8 8 6 】

【 化 2 5 0 】

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.52 (br s, 1H), 5.29 (br d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.63–4.52 (m, 2H), 4.30 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 5.7 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 4.8, 11.4 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.69 (br s, 2H), 3.56 (dd, J = 3.3, 10.2 Hz, 1H), 2.66–2.35 (m, 2H), 2.20–2.06 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.54–1.28 (m, 7H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESPOS): 437.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

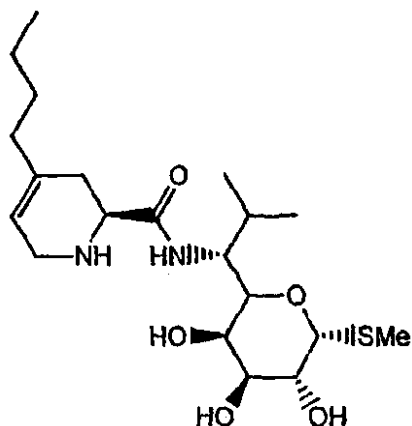
【 0 8 8 7 】

実施例 4 5

4-ブチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 0 8 8 8 】

【 化 2 5 1 】



40

【 0 8 8 9 】

一般法 S により製造したBocアミノ酸21k (R^9 = n-ブチル, R^{9b} = H, m = 1)をリンコサミン2b (R^2 = Me)に結合させた。この物質をさらに精製せずに最終脱保護工程に使用した

50

。表題化合物を得るための脱保護および精製を、前記の実施例 38 の場合と同様に実施した。

【0890】

【化252】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O) δ 5.52 (br s, 1H), 5.24 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 3.6$, 10.2 Hz, 1H), 4.13-4.04 (m, 2H), 3.95 (dd, $J = 5.1$, 11.1 Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.68 (br s, 2H), 3.51 (dd, $J = 3.3$, 10.2 Hz, 1H), 2.59-2.34 (m, 2H), 2.24-2.06 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.52-1.28 (m, 4H), 0.98-0.87 (m, 9H)
MS (ESPOS): 417.3 $[\text{M} + \text{H}]$.

10

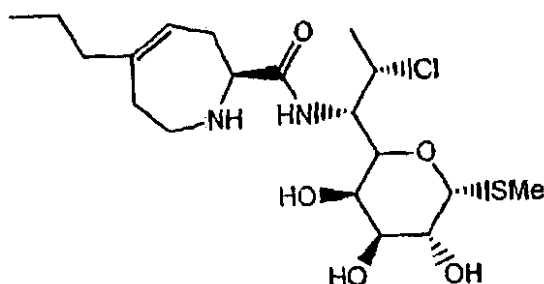
【0891】

実施例 46

5-プロピル-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【0892】

【化253】



20

【0893】

表題化合物をスキーム33に示した結合および脱保護シーケンスにより製造する。保護した環状アミノ酸22j ($\text{R}^9 =$ プロピル, $\text{R}^{9b} = \text{H}$) (4.38 g, 15.5 mmol)の、DMF (60 mL)中における溶液に、0 で N_2 下に、6b 7-Cl MTL ($\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Cl}$) (4.42 g, 16.2 mmol)、HO BT (3.55 g, 23.2 mmol)、NMM (5.08 mL, 46.4 mmol)およびEDCI (3.56 g, 18.6 mmol)を添加し、室温で16時間撹拌した。次いで溶媒を減圧下で除去した。残留物をiPrOAc (200 mL)に溶解し、5%クエン酸/ブライン(2回, 50 mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液(2回, 50 mL)およびブライン(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮し、2-5% MeOH/DCMを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的とする保護したリンコサミド(中間体を示していない)(7.0 g, 84%)を白色固体として得た;

30

MS (ESPOS): 537 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0894】

上記のBoc保護したリンコサミド(2.88 g, 5.36 mmol)を90% TFA/ H_2O 溶液(20 mL)に0 で N_2 下に溶解し、2時間撹拌した。反応溶媒を減圧下で除去し、得られた残留物をシリカ上で5-15% MeOH / DCMによるクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物33a ($\text{R}^9 =$ プロピル, $\text{R}^{9b} = \text{H}$) (2.6 g)を白色固体として得た;

40

MS (ESPOS): 437 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

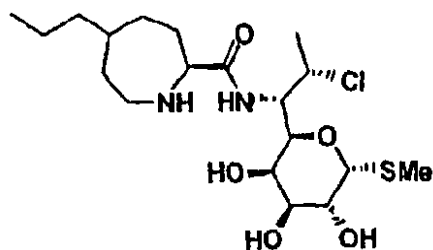
【0895】

実施例 47

5-プロピル-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【0896】

【化 2 5 4】



【 0 8 9 7 】

実施例 4 6 の表題化合物である不飽和化合物 33a ($R^a = n$ -プロピル, $R^{a,b} = H$) (2.6 g, 5.36 mmol) および 10% Pd / C (1.3 g) を、MeOH (100 mL) に装入し、55 psi で 36 時間水素化した。溶媒を除去すると粗製物質が得られた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5-15% MeOH / DCM) により精製を実施して、表題化合物 (1.86 g, 80%) を白色固体として得た。

10

【 0 8 9 8 】

【化 2 5 5】

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.30 (d, $J = 5.7, 1$), 5.30 (d, $J = 5.7, 1$), 4.61 (m, 2), 4.29 (d, $J = 9.9, 1$), 4.10 (dd, $J = 5.7, 10.2, 1$), 4.00 (m, 1), 3.78 (d, $J = 3.0, 1$), 3.58 (dd, $J = 3.3, 10.2, 1$), 3.39 (m, 1), 3.08 (m, 1), 2.14 (m, 4), 1.96 (m, 3), 1.59 (m, 3), 1.45 (m, 3), 1.35 (m, 4), 0.93 (t, $J = 6.9, 3$); MS (ESPOS): 439 $[M+H]^+$.

20

【 0 8 9 9 】

化合物 5-プロピル-アゼパン-2-カルボン酸 [2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド (4.36 g, 9.93 mmol) の、MeCN/ H_2O (1:1, 100 mL) 中における溶液に、0 で HCl 水溶液 (0.1 N, Aldrich から) を徐々に添加して溶液の pH を 3~4 に調整した。次いで溶液をメンブレン (Durapore (商標), 0.2 μm) により濾過し、得られた溶液を凍結乾燥して、表題化合物 (3.4 g) を白色固体として得た。

30

【 0 9 0 0 】

【化 2 5 6】

1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 5.21 (d, $J = 5.7, 1$), 4.42 (q, $J = 6.9$ Hz, 1), 4.25 (d, $J = 9.9$ Hz, 1), 4.15 (d, $J = 10.2$ Hz, 1), 4.04 (t, $J = 5.7$ Hz, 1), 3.92 (dd, $J = 10.5, 5.7$ Hz, 1), 3.67 (d, $J = 3.3$ Hz, 1), 3.47 (dd, $J = 10.2, 3.0$ Hz, 1), 3.30 (m, 1), 2.99 (t, $J = 12.0$ Hz, 1), 2.06 (m, 2), 2.00 (s, 3), 1.86 (m, 1), 1.73 (m, 1), 1.46 (m, 1), 1.37 (m, 1), 1.24 (d, $J = 6.6$ Hz, 3), 1.11 (m, 5), 0.67 (t, $J = 6.6$ Hz, 3). MS (ESPOS): 440 $[M+H]^+$.

40

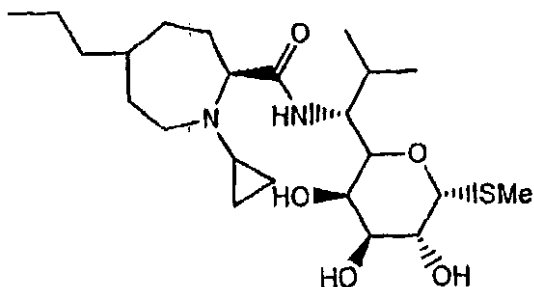
【 0 9 0 1 】

実施例 4 8

1-シクロプロピル-5-プロピル-アゼパン-2-カルボン酸 [2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 0 9 0 2 】

【化 2 5 7】



【 0 9 0 3】

10

MeOH (2 mL) 中の実施例 4 7 の記載と同様にして製造した 5-プロピル-アゼパン-2-カルボン酸 [2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド (68 mg, 0.16 mmol) に、酢酸 (0.1 mL)、続いて 1-[(エトキシシクロプロピル)オキシ]トリメチルシラン (0.2 mL, 0.96 mmol)、ナトリウムシアノボロヒドリド (41 mg, 0.64 mmol) および 3 モレキュラーシーブを添加し、3 時間、加熱還流した。モレキュラーシーブを濾去し、反応溶媒を除去すると、粗製物質が得られた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 % MeOH / DCM) および HPLC により精製を実施して、表題化合物 (44 mg, 59%) を得た。

【 0 9 0 4】

20

【化 2 5 8】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.20 (d, $J=5.4$, 1), 4.15 (d, $J=6.6$, 1), 4.08 (dd, $J=5.4$, 9.9, 1), 3.96 (d, $J=3.0$, 1), 3.88 (t, $J=13.2$, 1), 3.62 (m, 1), 3.56 (dd, $J=3.3$, 10.2, 1), 3.14 (m, 1), 2.82 (m, 1), 2.13 (m, 2), 2.05 (s, 3), 1.99-1.30 (m, 10), 0.96 (m, 9), 0.51 (m, 4);
MS(ESPOS): 459 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【 0 9 0 5】

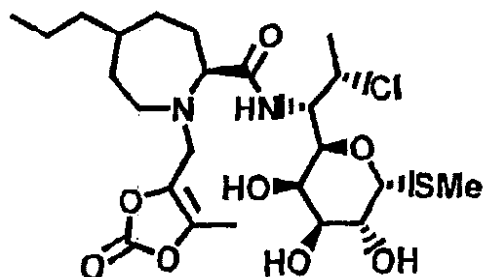
実施例 4 9

1-(5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキサール-4-イルメチル)-5-プロピル-アゼパン-2-カルボン酸 [2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

30

【 0 9 0 6】

【化 2 5 9】



40

【 0 9 0 7】

実施例 4 7 からの表題化合物 (55 mg, 0.13 mmol) を乾燥 DMF (5 mL) に溶解し、次いで固体 KHCO_3 (26 mg, 0.25 mmol) および 4-プロモメチル-5-メチル-[1,3]ジオキサール-2-オン (48 mg, 0.25 mmol, J. Alexander, et.al. J. Med. Chem, 1996, 39, 480- 486 の記載と同様にして製造) を添加した。得られた混合物を 16 時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去し、次いで残留物をシリカ上で 5% MeOH / DCM によるクロマトグラフィー、続いて調製用 HPLC により精製して、表題化合物 (47 mg, 68%) を白色固体として得た。

【 0 9 0 8】

【化 2 6 0】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.37 (d, $J=5.7$, 1), 4.71 (m, 1), 4.30 (d, $J=9.6$, 1), 4.15–4.08 (m, 2), 3.74–3.55 (m, 4), 2.97–2.89 (m, 2), 2.18 (s, 3), 2.12 (s, 3), 1.96–1.76 (m, 4), 1.52 (d, $J=6.6$, 3), 1.26 (m, 8), 0.88 (t, $J=6.9$, 3); MS (ESPOS): 551 $[\text{M}]^+$.

【0 9 0 9】

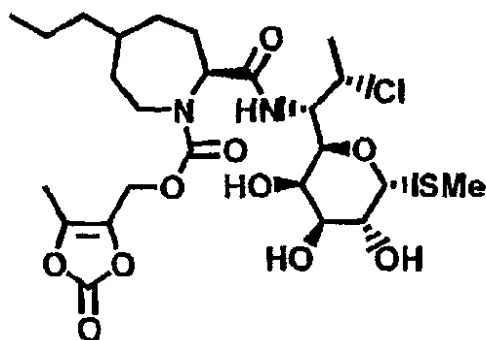
実施例 5 0

2-[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピルカルバモイル]-5-プロピル-アゼパン-1-カルボン酸5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキソール-4-イルメチルエステル

10

【0 9 1 0】

【化 2 6 1】



20

【0 9 1 1】

実施例 4 7 の表題化合物 (54 mg, 0.12 mmol) を乾燥 DMF (5 mL) に溶解し、次いで固体 KHCO_3 (25 mg, 0.25 mmol) および炭酸5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキソール-4-イルメチルエステル4-ニトロ-フェニルエステル (40 mg, 0.14 mmol, F. Sakamoto, et. al, Chem. Pharm. Bull. 1984, 32 (6), 2241-2348 の記載と同様にして製造) を添加した。得られた混合物を16時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去し、次いで残留物をシリカ上で5% MeOH / DCM によるクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (24 mg, 33%) を白色固体として得た。

30

【0 9 1 2】

【化 2 6 2】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.33 (m, 1), 4.90 (m, 1), 4.56 (m, 1), 4.42 (m, 1), 4.28 (m, 1), 4.12 (m, 2), 3.75 (m, 8), 3.43 (m, 1), 2.20 (s, 3), 2.16 (s, 3), 2.01–1.66 (m, 5), 1.49 (d, $J=6.9$, 3), 1.29–0.91 (m, 5); MS (ESPOS): 595 $[\text{M}]^+$, 633 $[\text{M} + \text{K}]^+$.

【0 9 1 3】

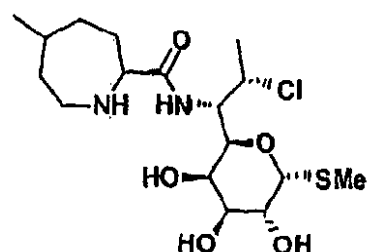
実施例 5 1

5-メチル-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

40

【0 9 1 4】

【化 2 6 3】



50

【 0 9 1 5 】

リンコサミン6b 7-Cl MTL ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$)を、一般法 T により製造した環状アミノ酸22j ($R^9 =$ メチル, $R^{9b} = H$)に、実施例 4 6 に記載した方法により結合させて、中間体アルケン33a ($R^9 =$ メチル, $R^{9b} = H$)を得た。この不飽和化合物を10% Pd / CによりMeOH中、50 psiの H_2 で水素化し、粗生成物を調製用HPLCにより精製して、表題化合物を得た。

【 0 9 1 6 】

【 化 2 6 4 】

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.30 (d, $J = 5.7$, 1), 4.59 (m, 2), 4.30 (d, $J = 9.9$, 1), 4.10 (m, 1), 3.99 (m, 1), 3.81 (m, 1), 3.58 (m, 1), 3.14 (m, 1), 2.14 (m, 4), 1.90 (m, 3), 1.51 (m, 1), 1.44 (d, $J = 9.9$, 6), 1.00 (d, $J = 9.9$, 3); $R_t = 14.5$ min; MS (ESPOS): 412 $[M + H]^+$.

10

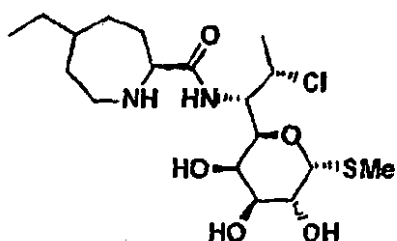
【 0 9 1 7 】

実施例 5 2

5-エチル-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 0 9 1 8 】

【 化 2 6 5 】



20

【 0 9 1 9 】

リンコサミン6b 7-Cl MTL ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$)を、一般法 T により製造した環状アミノ酸22j ($R^9 =$ エチル, $R^{9b} = H$)に、実施例 4 6 に記載した方法により結合させて、中間体アルケン33a ($R^9 =$ エチル, $R^{9b} = H$)を得た。この不飽和化合物を、実施例 4 7 に記載した方法で、10% Pd / CによりMeOH中、50 psiの H_2 で水素化し、粗生成物を調製用HPLCにより精製して、表題化合物を得た。

30

【 0 9 2 0 】

【 化 2 6 6 】

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.30 (d, $J = 6.0$, 1), 4.80 (m, 2), 4.29 (d, $J = 9.9$, 1), 4.10 (dd, $J = 6.0, 10.2$, 1), 3.98 (m, 1), 3.80 (d, $J = 2.7$, 1), 3.59 (dd, $J = 3.0, 10.2$, 1), 3.07 (m, 1), 2.14 (m, 4), 1.92 (m, 3), 1.52 (m, 1), 1.45 (d, $J = 9.9$, 6), 1.32 (m, 2), 0.93 (m, 3) R_t : 16 min; MS (ESPOS): 425.3 $[M + H]^+$.

40

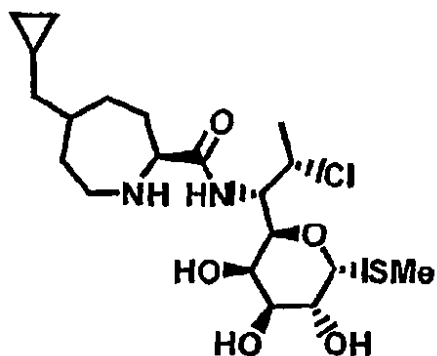
【 0 9 2 1 】

実施例 5 3

5-シクロプロピルメチル-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 0 9 2 2 】

【化 2 6 7】



10

【 0 9 2 3】

リンコサミン6b 7-Cl MTL ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$)を、一般法 T により製造した環状アミノ酸22j ($R^9 =$ シクロプロピルメチル, $R^{9b} = H$)に、実施例 4 6 に記載した方法により結合させて、中間体アルケン33a ($R^9 =$ シクロプロピルメチル, $R^{9b} = H$)を得た。この不飽和化合物を、実施例 4 7 に記載した方法で、10% Pd / CによりMeOH中、50 psiの H_2 で水素化し、粗生成物を調製用HPLCにより精製して、表題化合物を得た；

MS (ESPOS): 451.2 $[M + H]^+$ 。

【 0 9 2 4】

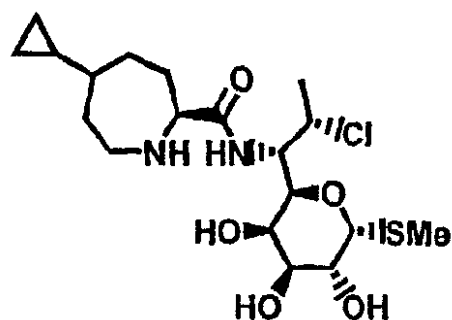
実施例 5 4

5-シクロプロピル-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

20

【 0 9 2 5】

【化 2 6 8】



30

【 0 9 2 6】

表題化合物は、スキーム33に示したと同様に環状アミノ酸22j ($R^9 =$ シクロプロピル, $R^{9b} = H$)をリンコサミン6b 7-Cl MTL ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$)に結合させることにより製造できる。不飽和化合物33a ($R^9 =$ シクロプロピル)を水素化すると、表題化合物が得られる。

【 0 9 2 7】

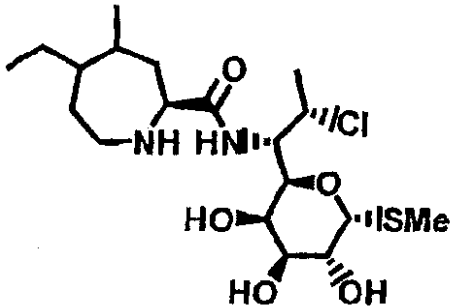
実施例 5 5

5-エチル-4-メチル-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

40

【 0 9 2 8】

【化 2 6 9】



10

【 0 9 2 9】

表題化合物は、スキーム32に示したと同様に環状アミノ酸32d (R^9 = エチル)をリンコサミン6b 7-Cl MTL (R^2 = H, R^3 = Cl)に結合させることにより製造できる。不飽和化合物32e (R^9 = エチル)を水素化すると、表題化合物が得られる。

【 0 9 3 0】

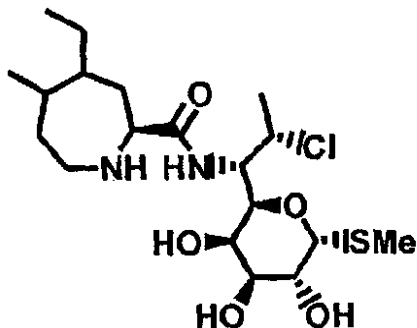
実施例 5 6

4-エチル-5-メチル-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 0 9 3 1】

【化 2 7 0】

20



【 0 9 3 2】

30

表題化合物は、スキーム33に示したと同様に、一般法Sにより製造した環状アミノ酸21k (R^{9b} = メチル, R^9 = エチル, m = 2)をリンコサミン6b 7-Cl MTL (R^2 = H, R^3 = Cl)に結合させることにより製造できる。不飽和化合物33a (R^9 = メチル, R^{9b} = エチル)を実施例47の場合と同様に10% Pd / Cで水素化すると、表題化合物が得られる。

【 0 9 3 3】

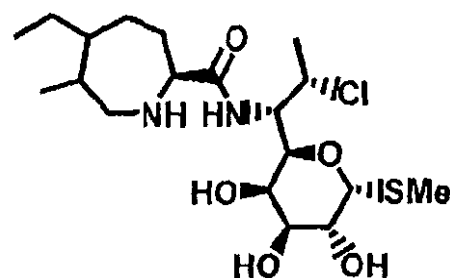
実施例 5 7

5-エチル-6-メチル-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 0 9 3 4】

【化 2 7 1】

40



【 0 9 3 5】

表題化合物は、スキーム33に示したと同様に、一般法Tにより製造した環状アミノ酸21

50

k (R^{9b} = メチル, R^9 = エチル, $m = 1$) をリンコサミン6b 7-Cl MTL ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$) に結合させることにより製造できる。この不飽和化合物を実施例 4 7 の場合と同様に 10% Pd / C で水素化すると、表題化合物が得られる。

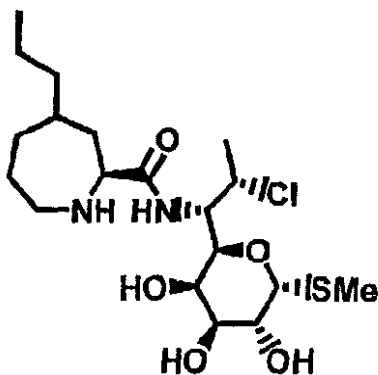
【0936】

実施例 5 8

4-プロピル-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【0937】

【化272】



10

【0938】

20

リンコサミン6b 7-Cl MTL ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$) を、一般法 T により製造した環状アミノ酸22k (R^9 = プロピル, $R^{9b} = H$, $m = 2$) に、実施例 4 6 に記載した方法により結合させて、中間体アルケン33a ($R^9 = H$, $R^{9b} =$ プロピル) を得た。この不飽和化合物を、実施例 4 7 に記載したと同様に、10% Pd / C により MeOH 中、50 psi の H_2 で水素化し、粗生成物を調製用 HPLC により精製して、表題化合物を得た；

MS (ESPOS): 440 $[M + H]^+$ 。

【0939】

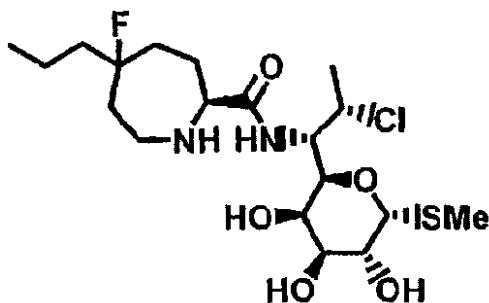
実施例 5 9

5-フルオロ-5-プロピル-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

30

【0940】

【化273】



40

【0941】

表題化合物は、一般法 Z に示したと同様に環状アミノ酸12d (R^9 = プロピル, $m = 2$) をリンコサミン6b 7-Cl MTL ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$) に結合させることにより製造できる。

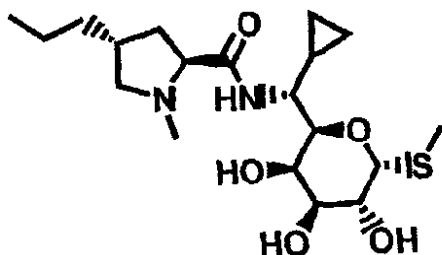
【0942】

実施例 6 0

1-メチル-4-プロピル-ピロリジン-2-カルボン酸[シクロプロピル-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-メチル]-アミド

【0943】

【化 2 7 4】



【 0 9 4 4】

10

アミノ糖23g ($R^{20} + R^{21} =$ シクロプロピル, $R^1 =$ SMe, 一般法Uの記載と同様にして製造)を、一般法Zに記載したと同様に4-n-プロピルヒグリン酸(Hoeksema, H. et. al. Journal of the American Chemical Society, 1967, 89 2448-2452の方法により製造)に結合させて、表題化合物を得た。

【 0 9 4 5】

【化 2 7 5】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O) δ 5.37 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.26–4.18 (m, 2H), 4.10 (dd, $J = 5.7, 9.9$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 6.6, 11.1$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 3.3, 7.2$ Hz, 1H), 2.96–2.83 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.45–2.16 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.50–1.22 (m, 4H), 1.10–0.98 (m, 1H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.67–0.56 (m, 1H), 0.50–0.40 (m, 1H), 0.32–0.14 (m, 2H). MS (ESPOS): 403.3 $[\text{M} + \text{H}]$; MS (ESNEG): 437.2 $[\text{M} + \text{Cl}]$.

20

【 0 9 4 6】

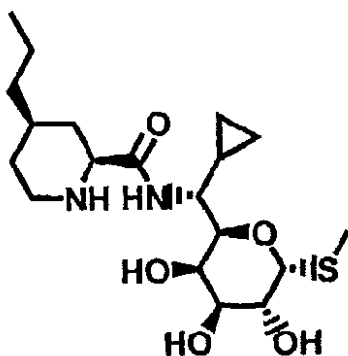
実施例 6 1

4-プロピル-ピペリジン-2-カルボン酸[シクロプロピル-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-メチル]-アミド

【 0 9 4 7】

【化 2 7 6】

30



40

【 0 9 4 8】

アミノ糖23g ($R^{20} + R^{21} =$ シクロプロピル, $R^1 =$ SMe, 一般法Uの記載と同様にして製造)を、一般法Zに記載したと同様に4-プロピル-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステル27b ($R^9 =$ プロピル)に結合させて、表題化合物を得た。中間体13a ($R^1 =$ SMe, $R^{20} + R^{21} =$ シクロプロピル, $R^9 =$ プロピル, $P_1 =$ H, $P_2 =$ Boc, $m = 2$)を酸性条件下で脱保護して表題化合物を得た。

【 0 9 4 9】

【化 2 7 7】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O) δ 5.37 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 5.7, 10.2$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 3.0, 12.9$ Hz, 1H), 3.75–3.65 (m, 2H), 3.51–3.42 (m, 1H), 3.07–2.96 (m, 1H), 2.21–2.10 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.99–1.90 (m, 1H), 1.80–1.65 (m, 1H), 1.46–1.23 (m, 6H), 1.11–0.98 (m, 1H), 0.85 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.66–0.55 (m, 1H), 0.50–0.36 (m, 1H), 0.30–0.12 (m, 2H); MS (ESPOS): 403.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$; MS (ESNEG): 437.2 $[\text{M} + \text{Cl}]^-$.

10

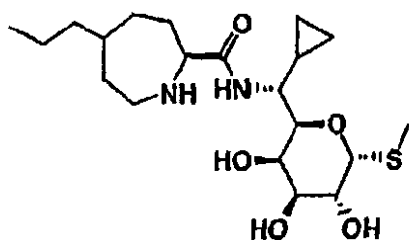
【 0 9 5 0 】

実施例 6 2

5-プロピル-アゼパン-2-カルボン酸[シクロプロピル-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-メチル]-アミド

【 0 9 5 1 】

【化 2 7 8】



20

【 0 9 5 2 】

アミノ糖23g ($\text{R}^{20} + \text{R}^{21} = \text{シクロプロピル}$, $\text{R}^1 = \text{SMe}$, 一般法Uの記載と同様にして製造)を、一般的結合法Zに記載したと同様に5-プロピル-アゼパン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステルに結合させて、表題化合物を得た。中間体13a ($\text{R}^{20} + \text{R}^{21} = \text{シクロプロピル}$, $\text{R}^9 = \text{プロピル}$, $\text{P}_1 = \text{H}$, $\text{P}_2 = \text{Boc}$, $m = 3$)を酸性条件下で脱保護して表題化合物を得た;

MS (ESPOS): 451.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

30

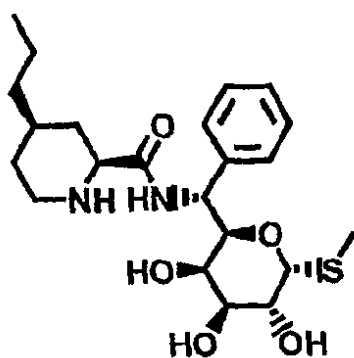
【 0 9 5 3 】

実施例 6 3

4-プロピル-ピペリジン-2-カルボン酸[フェニル-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-メチル]-アミド

【 0 9 5 4 】

【化 2 7 9】



40

【 0 9 5 5 】

アミノ糖23f ($\text{R}^{20} + \text{R}^{21} = \text{Ph}$, $\text{R}^1 = \text{SMe}$)を、スキーム23に示したと同様にして製造した。

【 0 9 5 6 】

50

【化 2 8 0】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41–7.26 (m, 5H), 6.90 (br d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.49 (dd, $J = 1.2, 3.3$ Hz, 1H), 5.30–5.23 (m, 2H), 5.17 (dd, $J = 3.3, 10.8$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 0.9, 8.4$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.62 (s, 3H); MS (ESPOS): 530.0 $[\text{M} + \text{Na}]$; MS (ESNEG): 506.0 $[\text{M} - \text{H}]$.

【0 9 5 7】

アミノ糖 23g ($\text{R}^{20} + \text{R}^{21} = \text{Ph}$, $\text{R}^1 = \text{SMe}$)を、スキーム 23 に示したと同様にして製造した。

10

【0 9 5 8】

【化 2 8 1】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.40–7.20 (m, 5H), 5.09 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.16–4.05 (m, 4H), 3.58 (dd, $J = 3.3, 10.2$ Hz, 1H), 1.38 (s, 3H); MS (ESPOS): 286.0 $[\text{M} + \text{H}]$; MS (ESNEG): 284.2 $[\text{M} - \text{H}]$.

【0 9 5 9】

アミノ糖 23g ($\text{R}^{20} + \text{R}^{21} = \text{Ph}$, $\text{R}^1 = \text{SMe}$)を、一般法 Z に記載したと同様に 4-プロピル-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸 1-*t*-ブチルエステル 22b ($\text{R}^9 =$ プロピル)に結合させて、表題化合物を得た。中間体 13a ($\text{R}^{20} + \text{R}^{21} = \text{Ph}$, $\text{R}^9 =$ プロピル, $\text{P}_1 = \text{H}$, $\text{P}_2 = \text{Boc}$, $m = 2$)を酸性条件下で脱保護して表題化合物を得た。

20

【0 9 6 0】

【化 2 8 2】

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.46–7.30 (m, 5H), 5.15 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.13–4.03 (m, 2H), 3.91 (dd, $J = 3.0, 12.9$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 3.3, 10.2$ Hz, 1H), 3.49–3.40 (m, 1H), 3.07–2.95 (m, 1H), 2.10–2.01 (m, 1H), 1.96–1.86 (m, 1H), 1.78–1.62 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.36–1.07 (m, 6H), 0.82 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H); MS (ESPOS): 439.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$; MS (ESNEG): 473.2 $[\text{M} + \text{Cl}]^-$.

30

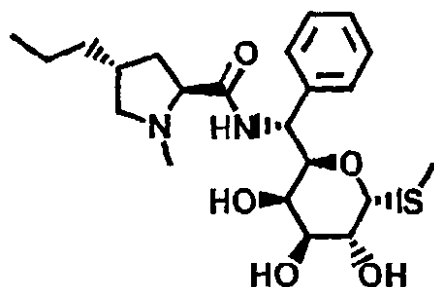
【0 9 6 1】

実施例 6 4

1-メチル-4-プロピル-ピロリジン-2-カルボン酸[フェニル-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-メチル]-アミド

【0 9 6 2】

【化 2 8 3】



40

【0 9 6 3】

アミノ糖 23g ($\text{R}^{20} + \text{R}^{21} =$ フェニル, $\text{R}^1 = \text{SMe}$, 一般法 U の記載と同様にして製造)を、一般法 Z に記載したと同様に 4-*n*-プロピルヒグリン酸に結合させて、表題化合物を得た。

50

【 0 9 6 4 】

【 化 2 8 4 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O) δ 7.47–7.30 (m, 5H), 5.15 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 5.4, 9.3$ Hz, 1H), 4.11–4.04 (m, 2H), 3.75 (dd, $J = 6.0, 11.1$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 3.3, 10.5$ Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.90–2.80 (m, 1H), 2.45–1.90 (m, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.44–1.10 (m, 4H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESPOS): 439.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$; MS (ESNEG): 473.2 $[\text{M} + \text{Cl}]^-$.

10

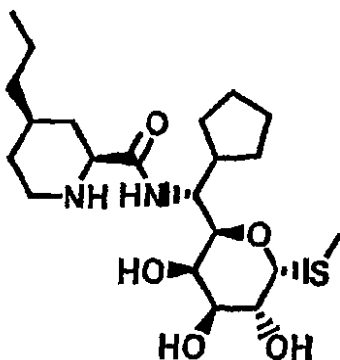
【 0 9 6 5 】

実施例 6 5

4-プロピル-ピペリジン-2-カルボン酸[シクロペンチル-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-メチル]-アミド

【 0 9 6 6 】

【 化 2 8 5 】



20

【 0 9 6 7 】

アミノ糖 23f ($\text{R}^{20} + \text{R}^{21} = \text{シクロペンチル}$, $\text{R}^1 = \text{SMe}$)を、スキーム 23 に示したと同様にして製造した。

【 0 9 6 8 】

30

【 化 2 8 6 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.29 (br d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.25 (dd, $J = 5.4, 11.1$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 3.3, 11.1$ Hz, 1H), 4.40–4.38 (m, 2H), 2.30–2.08 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.86–1.48 (m, 6H), 1.27–1.12 (m, 2H); MS (ESPOS): 522.2 $[\text{M} + \text{Na}]$; MS (ESNEG): 498.2 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

【 0 9 6 9 】

アミノ糖 23g ($\text{R}^{20} + \text{R}^{21} = \text{シクロペンチル}$, $\text{R}^1 = \text{SMe}$)を、スキーム 23 に示したと同様にして製造した。

40

【 0 9 7 0 】

【 化 2 8 7 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.28 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.16–4.08 (m, 2H), 3.93 (dd, $J = 0.9, 6.6$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 3.0, 10.2$ Hz, 1H), 2.99 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.17–2.04 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.88–1.51 (m, 6H), 1.42–1.26 (m, 2H)

MS (ESPOS): 278.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$; MS (ESNEG): 276.2 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

【 0 9 7 1 】

50

アミノ糖23g ($R^{20} + R^{21} =$ シクロペンチル, $R^1 =$ SMe)を、一般法Zに記載したと同様に4-プロピル-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-*t*-ブチルエステル22b ($R^9 =$ プロピル)に結合させて、表題化合物を得た。中間体13a ($R^{20} + R^{21} =$ シクロペンチル, $R^9 =$ プロピル, $P_1 =$ H, $P_2 =$ Boc, $m = 2$)を酸性条件下で脱保護して表題化合物を得た。

【0972】

【化288】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O) δ 5.37 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 5.4, 9.3$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 5.7, 10.5$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 3.3, 13.2$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 3.3, 10.5$ Hz, 1H), 3.49 (br d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.10–2.98 (m, 1H), 2.32–2.12 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.10–1.91 (m, 1H), 1.80–1.04 (m, 16H), 0.87 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H); MS (ESPOS): 431.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$; MS (ESNEG): 465.2 $[\text{M} + \text{Cl}]^-$.

10

【0973】

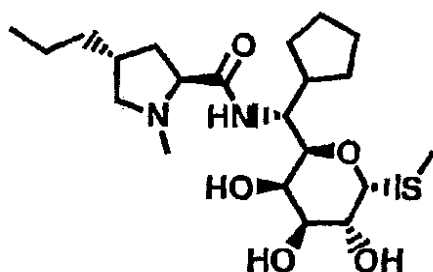
実施例 6 6

1-メチル-4-プロピル-ピロリジン-2-カルボン酸[シクロペンチル-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-メチル]-アミド

【0974】

【化289】

20



【0975】

アミノ糖23g ($R^{20} + R^{21} =$ シクロペンチル, $R^1 =$ SMe, 一般法Uの記載と同様にして製造)を、一般法Zに記載したと同様に4-*n*-プロピルヒグリン酸に結合させて、表題化合物を得た。

【0976】

【化290】

30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O) δ 5.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.31–4.22 (m, 2H), 4.16 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 5.7, 10.5$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 6.3, 11.1$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 3.0, 10.5$ Hz, 1H), 2.95–2.85 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.45–2.13 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.84–1.03 (m, 13H), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESPOS): 431.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$; MS (ESNEG): 465.2 $[\text{M} + \text{Cl}]^-$.

40

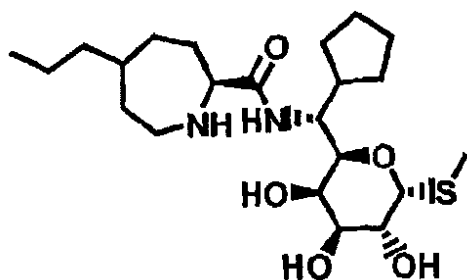
【0977】

実施例 6 7

5-プロピル-アゼパン-2-カルボン酸[シクロペンチル-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-メチル]-アミド

【0978】

【化 2 9 1】



【 0 9 7 9 】

10

アミノ糖23g ($R^{20} + R^{21}$ = シクロペンチル, R^1 = SMe, 一般法Uの記載と同様にして製造)を、一般法Zに記載したと同様に5-プロピル-アゼピン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステルに結合させて、表題化合物を得た。中間体13a (R^1 = SMe, $R^{20} + R^{21}$ = シクロペンチル, R^9 = プロピル, P_1 = H, P_2 = カルボン酸1-t-ブチルエステル, m = 3)を酸性条件下で脱保護して表題化合物を得た。

【 0 9 8 0 】

【化 2 9 2】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O) δ 5.33 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 4.8, 9.0 Hz, 1H), 4.19–4.11 (m, 2H), 4.07 (dd, J = 5.7, 10.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 3.3, 10.5 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 4.2, 13.8 Hz, 1H), 3.19–3.08 (m, 1H), 2.36–2.09 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.08–1.81 (m, 2H), 1.80–1.40 (m, 8H), 1.36–1.01 (m, 7H), 0.83 (t, J = 6.6 Hz, 3H); MS (ESPOS): 445.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$; MS (ESNEG): 479.0 $[\text{M} + \text{Cl}]^-$.

20

【 0 9 8 1 】

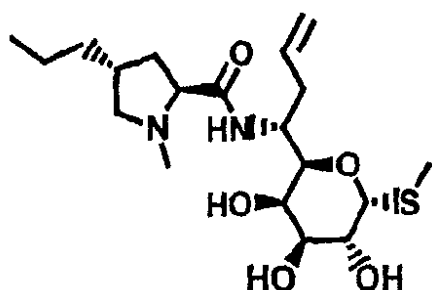
実施例 6 8

1-メチル-4-プロピル-ピロリジン-2-カルボン酸[1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-ブタ-3-エニル]-アミド

【 0 9 8 2 】

30

【化 2 9 3】



【 0 9 8 3 】

40

アミノ糖23f (R^{20} = ビニル, R^{21} = H, R^1 = SMe)を、スキーム23に示したと同様にして製造した。

【 0 9 8 4 】

【化 2 9 4】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.31 (br d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.80–5.62 (m, 1H), 5.64 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 0.9, 3.0 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 5.4, 10.8 Hz, 1H), 5.23–5.10 (m, 3H), 4.42–4.25 (m, 2H), 3.56–2.44 (m, 1H), 2.35–2.23 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.97 (m, 3H); MS (ESNEG): 470.0 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

50

【 0 9 8 5 】

アミノ糖23g (R^{20} = ビニル, R^{21} = H, R^1 = SMe)を、スキーム23に示したと同様にして製造した。

【 0 9 8 6 】

【 化 2 9 5 】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.94–5.78 (m, 1H), 5.27 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.20–5.10 (m, 2H), 4.09 (dd, J = 5.7, 10.2 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 1.5, 3.3 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 0.9, 8.1 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 3.3, 9.9 Hz, 1H), 3.13 (dt, J = 3.9, 8.4 Hz, 1H), 2.57–2.47 (m, 1H), 2.14–2.02 (m, 1H), 2.07 (s, 3H); MS (ESPOS): 272.0 [$\text{M} + \text{Na}$]; MS (ESNEG): 248.2 [$\text{M} - \text{H}$].

10

【 0 9 8 7 】

アミノ糖23g (R^{20} = ビニル, R^{21} = H, R^1 = SMe)を、一般法Zに記載したと同様に4-n-プロピルヒグリン酸に結合させて、表題化合物を得た。

【 0 9 8 8 】

【 化 2 9 6 】

 ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ

5.84–5.68 (m, 1H), 5.37 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.16–5.07 (m, 2H), 4.28–4.18 (m, 2H), 4.14–4.07 (m, 2H), 3.93 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 6.3, 11.1 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 3.3, 10.5 Hz, 1H), 2.91–2.83 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.67–2.58 (m, 1H), 2.40–2.10 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.52–1.22 (m, 4H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESPOS): 403.3 [$\text{M} + \text{H}$]; MS (ESNEG): 437.0 [$\text{M} + \text{Cl}$].

20

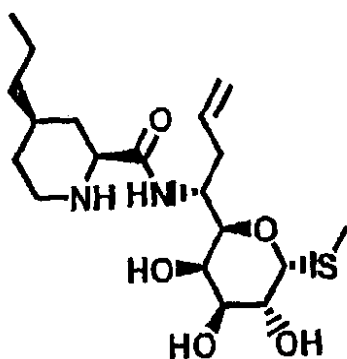
【 0 9 8 9 】

実施例 6 9

4-プロピル-ピペリジン-2-カルボン酸[1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-ブタ-3-エニル]-アミド

【 0 9 9 0 】

【 化 2 9 7 】



40

【 0 9 9 1 】

アミノ糖23g (R^{20} = ビニル, R^{21} = H, R^1 = SMe, 一般法Uの記載と同様にして製造)を、一般法Zに記載したと同様に4-プロピル-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステル27b (R^9 = プロピル)に結合させて、表題化合物を得た。中間体13a (R^{20} = ビニル, R^{21} = H, R^1 = SMe, R^9 = プロピル, P_1 = H, P_2 = Boc, m = 2)を酸性条件下で脱保護して表題化合物を得た。

【 0 9 9 2 】

【化 2 9 8】

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 5.82–5.66 (m, 1H), 5.37 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.16–5.07 (m, 2H), 4.24–4.05 (m, 3H), 3.92 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 3.3, 12.9$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 3.3, 10.5$ Hz, 1H), 3.47 (br d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.08–2.96 (m, 1H), 2.66–2.56 (m, 1H), 2.22–2.10 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.99–1.89 (m, 1H), 1.80–1.64 (m, 1H), 1.41–1.22 (m, 6H), 0.87 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H); MS (ESPOS): 403.3 $[\text{M} + \text{H}]$; MS (ESNEG): 437.2 $[\text{M} + \text{Cl}]$.

【 0 9 9 3】

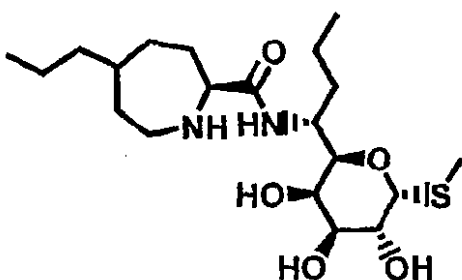
10

実施例 7 0

5-プロピル-アゼパン-2-カルボン酸[1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-ブチル]-アミド

【 0 9 9 4】

【化 2 9 9】



20

【 0 9 9 5】

一般法 T により製造した環状アミノ酸 22j ($\text{R}^9 =$ プロピル, $\text{R}^{9b} = \text{H}$, $m = 2$) を、一般法 Z に記載したと同様にアミノ糖 23g ($\text{R}^{20} =$ エチル, $\text{R}^{21} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{SMe}$) に結合させることにより、表題化合物を製造した。不飽和中間体を水素化して表題化合物を得た。

【 0 9 9 6】

【化 3 0 0】

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 5.34 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.16–4.04 (m, 3H), 4.01 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 3.3, 10.5$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 5.1, 13.2$ Hz, 1H), 3.13 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.20–1.16 (m, 15H), 2.08 (s, 3H), 0.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.83 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); MS (ESPOS): 419.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$; MS (ESNEG): 453.2 $[\text{M} + \text{Cl}]$.

30

【 0 9 9 7】

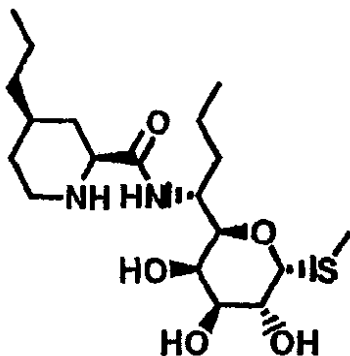
実施例 7 1

4-プロピル-ピペリジン-2-カルボン酸[1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-ブチル]-アミド

【 0 9 9 8】

40

【化 3 0 1】



10

【 0 9 9 9】

実施例 6 9 の表題化合物を水素化して、表題化合物を得た。

【 1 0 0 0】

【化 3 0 2】

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 5.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.14–4.04 (m, 2H), 4.00 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.91–3.83 (m, 2H), 3.64 (dd, *J* = 3.3, 10.5 Hz, 1H), 3.51–3.43 (m, 1H), 3.08–2.96 (m, 1H), 2.22–2.13 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.99–1.89 (m, 1H), 1.83–1.65 (m, 2H), 1.48–1.13 (m, 9H), 0.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H); MS (ESPOS): 405.4 [M + H]⁺; MS (ESNEG): 439.2 [M + Cl]⁻.

20

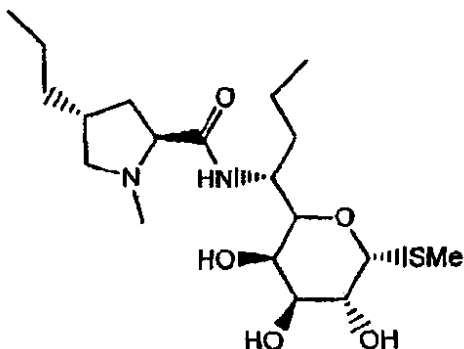
【 1 0 0 1】

実施例 7 2

1-メチル-4-プロピル-ピロリジン-2-カルボン酸[1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-ブチル]-アミド

【 1 0 0 2】

【化 3 0 3】



30

【 1 0 0 3】

実施例 6 8 の表題化合物を水素化して、表題化合物を得た。

【 1 0 0 4】

【化 3 0 4】

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 5.36 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.28–4.03 (m, 4H), 3.93 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 6.9, 11.1 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 3.0, 10.2 Hz, 1H), 2.95–2.85 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.47–2.19 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.86–1.70 (m, 1H), 1.54–1.16 (m, 7H), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H); MS (ESPOS): 405.4 [M + H]⁺; MS (ESNEG): 439.2 [M + Cl]⁻.

40

【 1 0 0 5】

実施例 7 3

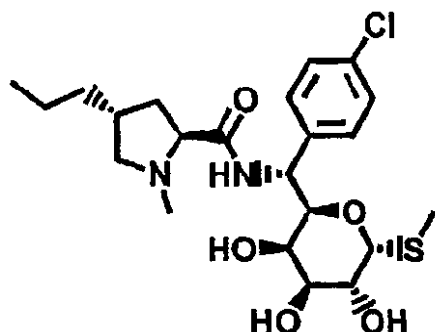
1-メチル-4-プロピル-ピロリジン-2-カルボン酸[(4-クロロ-フェニル)-(3,4,5-トリヒ

50

ドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-メチル]-アミド

【 1 0 0 6 】

【 化 3 0 5 】



10

【 1 0 0 7 】

アミノ糖23f ($R^{20} + R^{21} = 4\text{-クロロフェニル}$, $R^1 = \text{SMe}$)を、スキーム23に示したと同様に製造した。

【 1 0 0 8 】

【 化 3 0 6 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.16 (br d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.30-5.13 (m, 3H), 4.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.65 (s, 3H); MS (ESPOS): 563.9 [$\text{M} + \text{Na}$]; MS (ESNEG): 539.8 [$\text{M} - \text{H}$].

20

【 1 0 0 9 】

アミノ糖23g ($R^{20} + R^{21} = 4\text{-クロロフェニル}$, $R^1 = \text{SMe}$)を、スキーム23に示したと同様に製造した。

【 1 0 1 0 】

【 化 3 0 7 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.09 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.13-4.03 (m, 4H), 3.58 (dd, $J = 3.3, 10.2$ Hz, 1H), 1.41 (s, 3H); MS (ESPOS): 320.0 [$\text{M} + \text{H}$]; MS (ESNEG): 354.0 [$\text{M} + \text{Cl}$].

30

【 1 0 1 1 】

アミノ糖23g ($R^{20} + R^{21} = 4\text{-クロロフェニル}$, $R^1 = \text{SMe}$)を、一般法Zに記載したと同様に4-n-プロピルヒグリン酸に結合させて、表題化合物を得た。

【 1 0 1 2 】

【 化 3 0 8 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O) δ 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 5.4, 9.0$ Hz, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 3.78 (dd, $J = 5.7, 10.8$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 3.3, 10.2$ Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.87 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.26-2.11 (m, 2H), 2.07-1.94 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.46-1.12 (m, 4H), 0.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESPOS): 473.2 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; MS (ESNEG): 507.2 [$\text{M} + \text{Cl}$] $^-$.

40

【 1 0 1 3 】

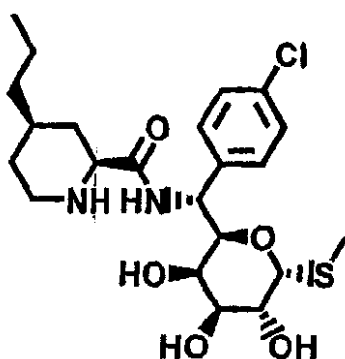
実施例 7 4

4-プロピル-ピペリジン-2-カルボン酸[(4-クロロフェニル)-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-メチル]-アミド

50

【 1 0 1 4 】

【 化 3 0 9 】



10

【 1 0 1 5 】

アミノ糖23g ($R^{20} + R^{21} = 4\text{-クロロ-エニル}$, $R^1 = \text{SMe}$, 一般法Uの記載と同様にして製造)を、一般法Zに記載したと同様に27b ($R^9 = \text{プロピル}$)に結合させて、表題化合物を得た。

【 1 0 1 6 】

【 化 3 1 0 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.35 (s, 4H), 5.20 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 5.7, 10.2$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 3.0, 12.6$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 3.3, 10.2$ Hz, 1H), 3.45-3.36 (m, 1H), 3.04 (dt, $J = 3.3, 13.2$ Hz, 1H), 2.24-2.14 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.81-1.66 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.46-1.13 (m, 6H), 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESPOS): 473.2 $[\text{M} + \text{H}]$; MS (ESNEG): 507.2 $[\text{M} + \text{Cl}]$.

20

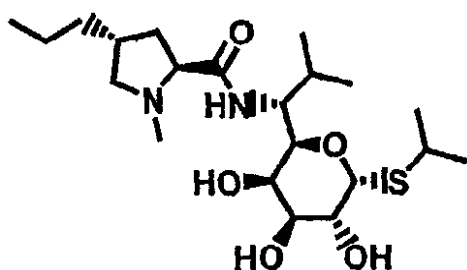
【 1 0 1 7 】

実施例 7 5

1-メチル-4-プロピル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-イソプロピルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 0 1 8 】

【 化 3 1 1 】



30

【 1 0 1 9 】

アミノ糖23f ($R^{20} = \text{メチル}$, $R^{21} = \text{メチル}$, $R^1 = \text{イソプロピルスルファニル}$)を、スキーム23に示したと同様にして製造した。

40

【 1 0 2 0 】

【化 3 1 2】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.10 (br d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.36 (dd, $J = 1.2, 3.3$ Hz, 1H), 5.20 (dd, $J = 5.7, 11.1$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J = 3.3, 10.8$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 0.9, 9.9$ Hz, 1H), 4.26 (dt, $J = 3.0, 10.2$ Hz, 1H), 3.04-2.90 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

MS (ESPOS): 524.0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; MS (ESNEG): 500.0 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

10

【1 0 2 1】

アミノ糖23g ($\text{R}^{20} = \text{メチル}$, $\text{R}^{21} = \text{メチル}$, $\text{R}^1 = \text{イソプロピルスルファニル}$)を、スキーム23に示したと同様にして製造した。

【1 0 2 2】

【化 3 1 3】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 5.7, 10.2$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 1.5, 3.3$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 1.2, 8.7$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 3.3, 10.5$ Hz, 1H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.89 (dd, $J = 3.6, 8.4$ Hz, 1H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); MS (ESPOS): 280.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$; MS (ESNEG): 278.2 $[\text{M} - \text{H}]^-$

20

【1 0 2 3】

アミノ糖23g ($\text{R}^{20} = \text{メチル}$, $\text{R}^{21} = \text{メチル}$, $\text{R}^1 = \text{イソプロピルスルファニル}$)を、一般法Zに記載したと同様に4-n-プロピルヒグリン酸に結合させて、表題化合物を得た。

【1 0 2 4】

【化 3 1 4】

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 5.47 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.25 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.16 (br s, 2H), 4.07 (dd, $J = 5.7, 10.5$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 8.1, 11.4$ Hz, 2H), 3.56 (dd, $J = 3.0, 10.5$ Hz, 1H), 3.11-2.99 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.88 (br t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.45-2.20 (m, 3H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.50-1.37 (m, 2H), 1.36-1.23 (m, 8H), 0.90-0.80 (m, 9H); MS (ESPOS): 433.4 $[\text{M} + \text{H}]^+$; MS (ESNEG): 467.2 $[\text{M} + \text{Cl}]^-$.

30

【1 0 2 5】

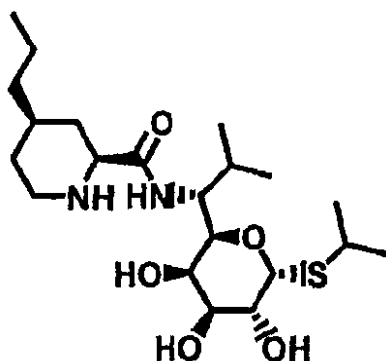
実施例 7 6

4-プロピル-ピペリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-イソプロピルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

40

【1 0 2 6】

【化 3 1 5】



10

【 1 0 2 7】

アミノ糖23g (R^{20} = メチル, R^{21} = メチル, R^1 = イソプロピルスルファニル, 一般法 U の記載と同様にして製造)を、一般法 Z に記載したと同様に4-プロピル-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-*t*-ブチルエステル27b (R^9 = プロピル)に結合させて、表題化合物を得た。中間体13a (R^1 = イソプロピルスルファニル, R^{20} = メチル, R^{21} = メチル, R^9 = プロピル, P_1 = H, P_2 = カルボン酸1-*t*-ブチルエステル, m = 2)を酸性条件下で脱保護して表題化合物を得た。

【 1 0 2 8】

【化 3 1 6】

20

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 5.47 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.14 (br s, 2H), 4.07 (dd, J = 6.0, 10.5 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 3.0, 12.6 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 3.3, 10.5 Hz, 1H), 3.47 (br d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.12-2.96 (m, 2H), 2.25-1.90 (m, 3H), 1.80-1.66 (m, 1H), 1.50-1.22 (m, 12H), 0.90-0.79 (m, 9H); MS (ESPOS): 433.4 $[\text{M} + \text{H}]^+$; MS (ESNEG): 467.2 $[\text{M} + \text{Cl}]^-$.

【 1 0 2 9】

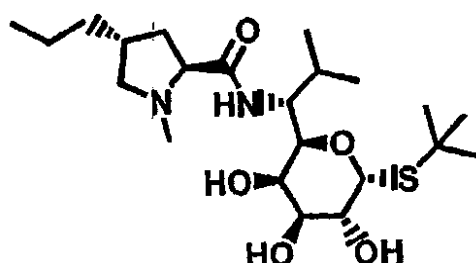
実施例 7 7

30

1-メチル-4-プロピル-ピロリジン-2-カルボン酸[1-(6-*t*-ブチルスルファニル-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2-メチル-プロピル]-アミド

【 1 0 3 0】

【化 3 1 7】



40

【 1 0 3 1】

アミノ糖23f (R^{20} = メチル, R^{21} = メチル, R^1 = *t*-ブチルスルファニル)を、スキーム 2 3 に示したと同様にして製造した。

【 1 0 3 2】

【化 3 1 8】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.08 (br d, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 5.34 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J=5.7, 11.1$ Hz, 1H), 5.01 (dd, $J=3.3, 11.1$ Hz, 1H), 4.34-4.18 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.32 (m, 9H), 0.89 (t, $J=6.6$ Hz, 6H); MS (ESPOS): 538.0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; MS (ESNEG): 514.2 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

【 1 0 3 3】

アミノ糖23g ($\text{R}^{20} = \text{メチル}$, $\text{R}^{21} = \text{メチル}$, $\text{R}^1 = t\text{-ブチルスルファニル}$)を、スキーム23に示したと同様にして製造した。

10

【 1 0 3 4】

【化 3 1 9】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.39 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J=6.0, 10.8$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J=1.2, 3.3$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J=1.5, 8.7$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J=3.3, 10.5$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J=3.6, 8.1$ Hz, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 0.98 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J=6.9$ Hz, 3H); MS (ESPOS): 294.0 $[\text{M} + \text{H}]$; MS (ESNEG): 292.2 $[\text{M} - \text{H}]$

【 1 0 3 5】

アミノ糖23g ($\text{R}^2 = \text{イソプロピル}$, $\text{R}^1 = t\text{-ブチルスルファニル}$)を、一般法Zに記載したと同様に4-n-プロピルヒグリン酸に結合させて、表題化合物を得た。

20

【 1 0 3 6】

【化 3 2 0】

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 5.50 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.26 (br t, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.15 (br s, 2H), 4.08 (dd, $J=5.7, 10.5$ Hz, 1H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.50 (dd, $J=3.0, 10.8$ Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.91 (br t, $J=11.1$ Hz, 1H), 2.48-2.25 (m, 3H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.52-1.26 (m, 4H), 1.37 (m, 9H), 0.88 (t, $J=6.9$ Hz, 9H); MS (ESPOS): 447.4 $[\text{M} + \text{H}]$; MS (ESNEG): 481.2 $[\text{M} + \text{Cl}]$.

30

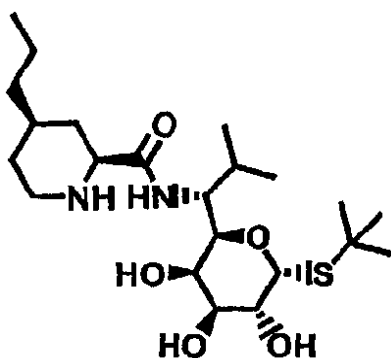
【 1 0 3 7】

実施例 7 8

4-プロピル-ピペリジン-2-カルボン酸[1-(6-t-ブチルスルファニル-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2-メチル-プロピル]-アミド

【 1 0 3 8】

【化 3 2 1】



40

【 1 0 3 9】

アミノ糖23g ($\text{R}^{20} = \text{メチル}$, $\text{R}^{21} = \text{メチル}$, $\text{R}^1 = t\text{-ブチルスルファニル}$, 一般法Uの記載と同様にして製造)を、一般法Zに記載したと同様に4-プロピル-ピペリジン-1,2-ジカ

50

ルボン酸1-t-ブチルエステル27b (R^9 = プロピル)に結合させて、表題化合物を得た。中間体13a (R^1 = t-ブチルスルファニル, R^{20} = メチル, R^{21} = メチル, R^9 = プロピル, P_1 = H, P_2 = カルボン酸1-t-ブチルエステル, m = 2)を酸性条件下で脱保護して表題化合物を得た。

【1040】

【化322】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O) δ 5.50 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.13 (br s, 2H), 4.08 (dd, J = 5.7, 10.5 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 3.0, 12.6 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 3.0, 10.5 Hz, 2H), 3.06 (br t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.16-1.93 (m, 2H), 1.85-1.69 (m, 1H), 1.54-1.27 (m, 6H), 1.38 (s, 9H), 0.94-0.83 (m, 9H); MS (ESPOS): 447.4 $[\text{M} + \text{H}]^+$; MS (ESNEG): 481.0 $[\text{M} + \text{Cl}]^-$.

10

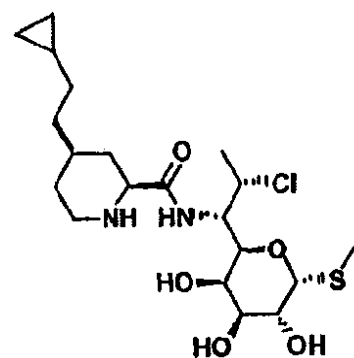
【1041】

実施例79

4-(2-シクロプロピル-エチル)-ピペリジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【1042】

【化323】



20

【1043】

11b (0.5 g, 1.9 mmol, 1 equiv)、トリフェニルホスフィン (39.9 mg, 0.15 mmol, 0.08 equiv)、ヨウ化銅(I) (28.9 mg, 0.15 mmol, 0.08 equiv)、酢酸パラジウム (17 mg, 0.076 mmol, 0.04 equiv) の、トリエチルアミン (7 mL) 中における攪拌懸濁液に、乾燥窒素下でシクロプロピルアセチレン (Aldrich) (0.25 g, 3.8 mmol, 2 equiv) を添加した。混合物を室温で一夜攪拌した。溶媒を真空下で除去すると濃色の残留物が得られた。この残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、11c (R^9 = 2-シクロプロピル-エタ-1-イニル) (0.39 g, 100%) を黄色の油として得た。

30

【1044】

【化324】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.65-8.56 (m, 1), 8.06-7.99 (m, 1), 7.40-7.32 (m, 1), 3.98 (s, 3), 1.50-1.40 (m, 1), 0.96-0.81 (m, 4); MS (ESPOS): 202.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

40

【1045】

11c (R^9 = 2-シクロプロピル-エタ-1-イニル) (0.39 g, 1.9 mmol) の、メタノール (15 mL) 中における溶液に、カーボン上 10 %パラジウム (0.2 g) を添加した。混合物をパージし、水素 (1 気圧) を装填し、室温で一夜攪拌した。パラジウムを濾過により除去し、濾液を濃縮して、4-(2-シクロプロピルエチル)-ピペリジン-2-カルボン酸メチルエステル (0.38 g, 97%) を黄色の油として得た (中間体を示していない)。

【1046】

【化 3 2 5】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, $J = 4.5$, 1), 8.00-7.96 (m, 1), 7.34-7.29 (m, 1), 3.99 (s, 3), 2.78 (t, $J = 7.6$, 2), 1.58-1.49 (m, 2), 0.71-0.59 (m, 1), 0.47-0.38 (m, 2), 0.06-0.02 (m, 2); MS (ESPOS): 228.2 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

【1 0 4 7】

4-(2-シクロプロピルエチル)-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル(0.38 g)の、MeOH (8 mL)および水(8 mL)中における混合物に、濃HCl (158 μL)および酸化白金(0.2 g)を添加した。混合物をパージし、水素(1気圧)を装填し、一夜撹拌した。酸化白金を濾過により除去し、濾液を蒸発させて、淡黄色固体11d ($\text{R}^9 = 2$ -シクロプロピルエチル)を得た。これをさらに精製せずに使用した。

10

【1 0 4 8】

上記の粗製残留物11d ($\text{R}^9 = 2$ -シクロプロピルエチル)に、2N NaOH (3.8 mL)およびt-ブチルアルコール(2 mL)を添加した。反応混合物を室温で2時間撹拌し、次いで二炭酸ジ-t-ブチル(0.62 g, 2.85 mmol)を添加し、混合物を一夜撹拌した。溶媒を真空下で除去し、得られた残留物を水で希釈し、次いでエーテルで洗浄した。水層を2N HClでpH = 2.0の酸性にし、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせて MgSO_4 で乾燥させ、濃縮して、4-(2-シクロプロピルエチル)-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸メチルエステル11f ($\text{P} = \text{Boc}$, $\text{R}^9 = 2$ -シクロプロピルエチル) (0.42 g, 77 %)を透明なシロップとして得た；

20

MS (ESPOS): 320.3 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; MS (ESNEG): 296.2 $[\text{M} - \text{H}]^-$ 。

【1 0 4 9】

アミノ糖6b ($\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Cl}$)を、一般法Zに示したと同様に4-(2-シクロプロピルエチル)-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステル11f ($\text{P} = \text{Boc}$, $\text{R}^9 = 2$ -シクロプロピルエチル)に結合させて、表題化合物を得た。中間体13a ($\text{R}^{20} = \text{メチル}$, $\text{R}^{21} = \text{メチル}$, $\text{R}^9 = \text{プロピル}$, $\text{P}_1 = \text{H}$, $\text{P}_2 = \text{Boc}$, $m = 2$)を酸性条件下で脱保護して表題化合物を得た；

S (ESPOS): 451.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【1 0 5 0】

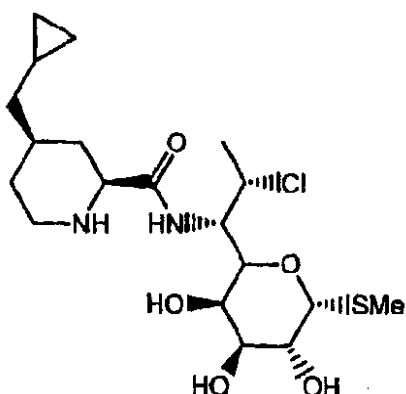
実施例 8 0

4-シクロプロピルメチル-ピペリジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

30

【1 0 5 1】

【化 3 2 6】



40

【1 0 5 2】

4-シクロプロピルメチルピリジン-2-カルボン酸化合物10b ($\text{R}^9 = \text{シクロプロピルメチル}$)を、Osuch et al, Journal of the American Chemical Society, 1955, 78, 1723に記載の方法により4-ピコリンを臭化シクロプロピルでアルキル化することにより製造した出発物質4-シクロプロピルメチルピリジンを用いて、一般法Oにより製造した。

50

【 1 0 5 3 】

4-ピコリン(1.1 g, 11.8 mmol)の、THF (5 mL)中における-78 の溶液に、THF/ヘプタン/エチルベンゼン中の2M LDA溶液(Aldrich) (5.9 mL, 11.8 mmol)を添加し、得られた反応混合物を-78 で3時間、次いで-40 で1時間、撹拌した。次いで臭化シクロプロピル(1.43 g, 11.8 mmol)を-78 で添加し、室温に高め、室温で1時間撹拌した。反応混合物に飽和NH₄Cl水溶液(10 mL)を添加し、水相をEtOAc (10×2 mL)で抽出し、有機抽出液を合わせてNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒を除去し、生成物4-シクロプロピルメチルピリジン(0.5 g, 31%)を得た。これをさらに精製せずに使用した。

【 1 0 5 4 】

アミノ糖6b ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$)を、一般法 A A の場合と同様に4-シクロプロピルメチルピリジン-2-カルボン酸10b ($R^9 =$ シクロプロピルメチル)に結合させて、中間体13b ($R^1 = SMe$, $R^2 = Me$, $R^3 = H$, $R^9 =$ シクロブチル-エチル, $P_1 = H$)を得た。これを接触水素化により還元して表題化合物を得た；

10

MS (ESPOS): 437.2 [M]⁺。

【 1 0 5 5 】

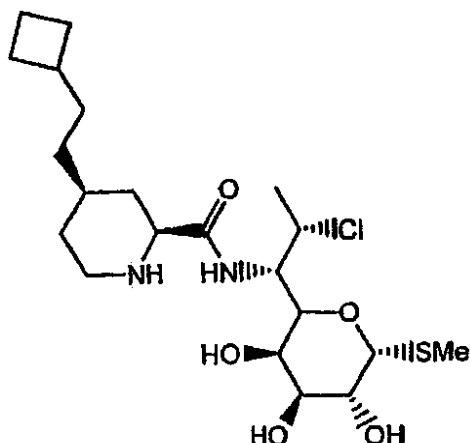
実施例 8 1

4-(2-シクロブチル-エチル)-ピペリジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 0 5 6 】

【 化 3 2 7 】

20



30

【 1 0 5 7 】

4-(シクロブチル-エチル)-ピリジン-2-カルボン酸化合物10b ($R^9 =$ シクロブチル-エチル)を、実施例 8 0 に記載したと同様に4-ピコリンのアルキル化により製造した出発物質4-(シクロブチル-エチル)ピリジンを用いて、一般法 O により製造した。

【 1 0 5 8 】

アミノ糖6b ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$)を、一般的結合法 A A の場合と同様に4-(シクロブチルエチル)-ピリジン-2-カルボン酸10b ($R^9 =$ シクロブチル-エチル)に結合させて、中間体13b ($R^1 = SMe$, $R^2 = Me$, $R^3 = H$, $R^9 =$ シクロブチル-エチル, $P_1 = H$)を得た。これを接触水素化により還元して表題化合物を得た；

40

MS (ESPOS): 465.2 [M]⁺。

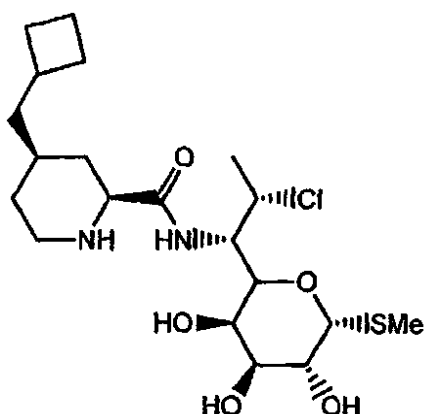
【 1 0 5 9 】

実施例 8 2

4-シクロブチル-メチル-ピペリジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 0 6 0 】

【化 3 2 8】



10

【 1 0 6 1】

4-シクロブチルメチルピリジン-2-カルボン酸化合物10b (R^9 = 4-シクロブチルメチル)を、実施例 8 0 に記載したと同様に4-ピコリンのアルキル化により製造した出発物質4-シクロブチルメチルピリジンを用いて、一般法 O により製造した。

【 1 0 6 2】

リンコサミン6b (R^2 = H, R^3 = Cl)を、一般的結合法 A A の場合と同様に4-シクロブチルメチルピリジン-2-カルボン酸化合物10b (R^9 = 4-シクロブチルメチル)に結合させて、中間体13b (R^1 = SMe, R^2 = Me, R^3 = H, R^9 = シクロブチルエチル, P_1 = H)を得た。これを接触水素化により還元して表題化合物を得た；

20

MS (ESPOS): 451.2 $[M + H]^+$ 。

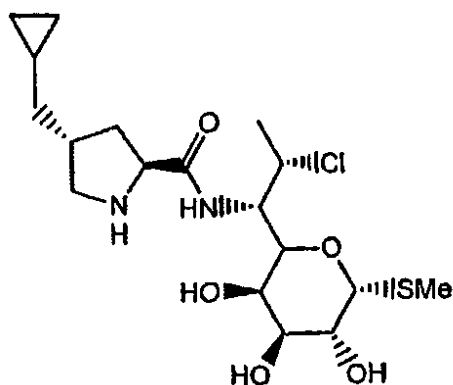
【 1 0 6 3】

実施例 8 3

4-シクロプロピルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 0 6 4】

【化 3 2 9】



30

【 1 0 6 5】

40

保護したアミノ酸中間体(2S, 4R)-4-シクロプロピルメチル-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステルを、Goodman et. al Journal of Organic Chemistiy, 2003, 68, 3923に記載された合成シーケンスにより、シクロプロピルメチルトリフェニルホスホニウムブロミド(Aldrich)をウィティッヒオレフィン化工程における出発物質として用いて製造した。

【 1 0 6 6】

リンコサミン6b (R^2 = H, R^3 = Cl)を、一般的結合スキーム11に示したと同様に(2S, 4R)-4-シクロプロピルメチル-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステルに結合させて、中間体13b (R^1 = SMe, R^2 = Me, R^9 = シクロプロピルメチル, P_1 = H, P_2 = Boc, m = 1)を得た。これを酸性条件下で脱保護して表題化合物を得た；

50

MS (ESPOS): 423.2 $[M + H]^+$ 。

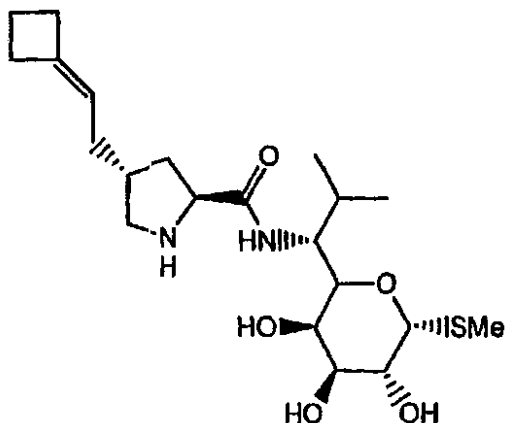
【 1 0 6 7 】

実施例 8 4

4-(2-シクロブチリデン-エチル)-ピロリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 0 6 8 】

【 化 3 3 0 】



10

【 1 0 6 9 】

20

アミノ酸中間体 (2S, 4R)-4-(2-シクロブチリデン-エチル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-t-ブチルエステルを、一般法 K により、(2-ブromo-エチリデン)-シクロブタンによるピログルタミン酸エステル 7a のアルキル化によって製造した。アリルハライド (2-ブromo-エチリデン)-シクロブタン出発物質は、シクロブタノンから U.S.P. 3,711,555 に開示されたと同様に 2 工程で製造された。

【 1 0 7 0 】

リンコサミン 2b ($R^1 = \text{SMe}$, $R^2 = \text{Me}$) を、保護したアミノ酸 8c ($R^9 = 2$ -シクロブチリデン-エチル) に結合させて、中間体カルバメート 13a ($R^1 = \text{SMe}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^9 = 2$ -シクロブチリデン-エチル, $P_1 = \text{H}$, $P_2 = \text{Boc}$, $m = 1$) を得た。これを酸性条件下で脱保護して表題化合物を得た；

30

MS (ESPOS): 429.1 $[M + H]^+$ 。

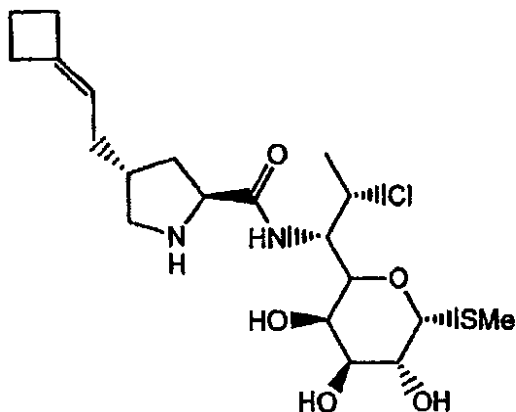
【 1 0 7 1 】

実施例 8 5

4-(2-シクロブチリデン-エチル)-ピロリジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 0 7 2 】

【 化 3 3 1 】



40

【 1 0 7 3 】

アミノ酸中間体 (2S, 4R)-4-(2-シクロブチリデン-エチル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン

50

酸1-t-ブチルエステルを、一般法Kにより、(2-ブromo-エチリデン)-シクロブタンによるピログルタミン酸エステル7aのアルキル化によって製造した。アリルハライド(2-ブromo-エチリデン)-シクロブタン出発物質は、シクロブタノンからU.S.P. 3,711,555に開示されたと同様に2工程で製造された。

【1074】

リンコサミン6b ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$)を、保護したアミノ酸8c ($R^{9'} = 2$ -シクロブチリデン-エチル)に結合させて、中間体カルバメート13a ($R^1 = SMe$, $R^2 = Me$, $R^9 = 2$ -シクロブチリデン-エチル, $P_1 = H$, $P_2 = Boc$, $m = 1$)を得た。これを酸性条件下で脱保護して表題化合物を得た；

MS (ESPOS): 450.1 $[M + H]^+$ 。

10

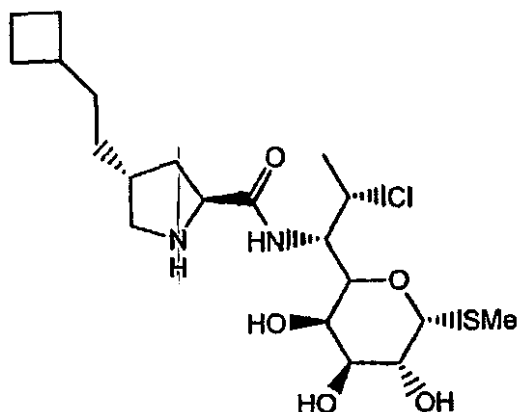
【1075】

実施例 8 6

4-(2-シクロブチル-エチル)-ピロリジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【1076】

【化 3 3 2】



20

【1077】

アミノ酸中間体(2S, 4R)-4-(2-シクロブチル-エチル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステルを、一般法Kにより、(2-ブromo-エチリデン)-シクロブタンによるピログルタミン酸エステル7aのアルキル化によって製造した。アリルハライド(2-ブromo-エチリデン)-シクロブタン出発物質は、シクロブタノンからU.S.P. 3,711,555に開示されたと同様に2工程で製造された。

30

【1078】

リンコサミン6b ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$)を、保護したアミノ酸8b ($R^9 = 2$ -シクロブチル-エチル)に結合させて、中間体カルバメート13a ($R^1 = SMe$, $R^2 = Me$, $R^9 = 2$ -シクロブチル-エチル, $P_1 = H$, $P_2 = Boc$, $m = 1$)を得た。これを酸性条件下で脱保護して表題化合物を得た；

MS (ESPOS): 451.2 $[M]^+$ 。

【1079】

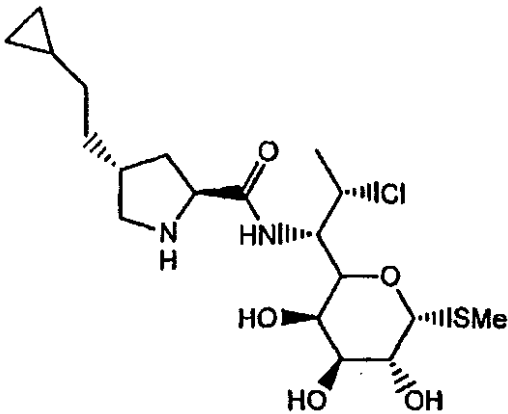
40

実施例 8 7

4-(2-シクロプロピル-エチル)-ピロリジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【1080】

【化 3 3 3】



10

【 1 0 8 1】

リンコサミン2b ($R^1 = \text{SMe}$, $R^2 = \text{Me}$)を、一般法Mにより製造した保護したアミノ酸8b ($R^9 = 2\text{-シクロプロピル-エチル}$)に結合させて、中間体カルバメート13a ($R^1 = \text{SMe}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^9 = 2\text{-シクロプロピル-エチル}$, $P_1 = \text{H}$, $P_2 = \text{Boc}$, $m = 1$)を得た。これを酸性条件下で脱保護して表題化合物を得た；

MS (ESPOS): 437.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【 1 0 8 2】

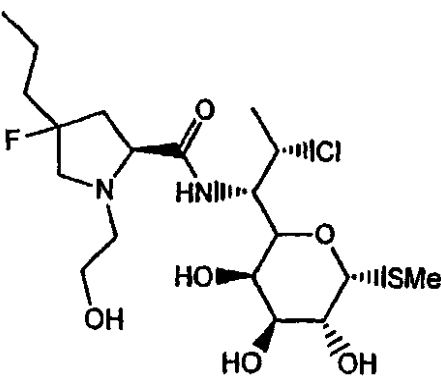
実施例 8 8

4-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-エチル)-4-プロピル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

20

【 1 0 8 3】

【化 3 3 4】



30

【 1 0 8 4】

4-フルオロ-4-プロピル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド18a(実施例 3 2)を、スキーム19に詳述したと同様にメタノール中のエチレンオキシドで処理して、表題化合物を得た。MS (ESPOS): 473.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

40

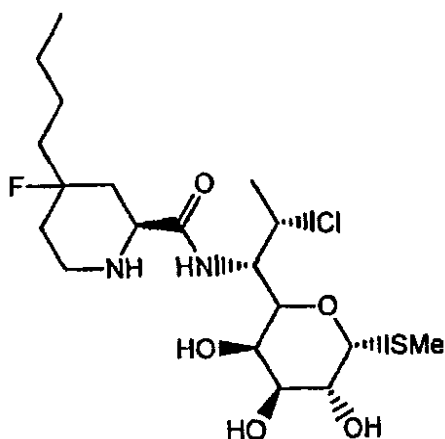
【 1 0 8 5】

実施例 8 9

4-ブチル-4-フルオロ-ピペリジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 0 8 6】

【化 3 3 5】



10

【 1 0 8 7 】

出発物質(2S)-4-オキソ-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステルからのBoc保護した4-フルオロ-4-ブチル-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステル12d (P = Boc, m = 2, R⁹ = n-ブチル)の合成には、スキーム12に示した一般法Qを用い、4-ケトンアルキル化工程における4炭素シントンとして1-ブチンアニオンを用いる。出発物質4-オキソ-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステルの製造は、Bousquet, Y.; Anderson, P. C; Bogri, T.; Duceppe J.; Grenier, L.; Guse, L; Tetrahedron, 1997, 53 156 71-15680に記載されている。

20

【 1 0 8 8 】

アミノ糖6b (R² = H, R³ = Cl)を、一般法Zに示したと同様に、12d (P = Boc, m = 2, R⁹ = ブチル)に結合させて、中間体13a (R² = H, R³ = Cl, R⁹ = ブチル, P₁ = H, P₂ = Boc, m = 2)を得た。これを酸性条件下で脱保護して表題化合物を得た；

MS (ESPOS): 457.0 [M + H]⁺。

【 1 0 8 9 】

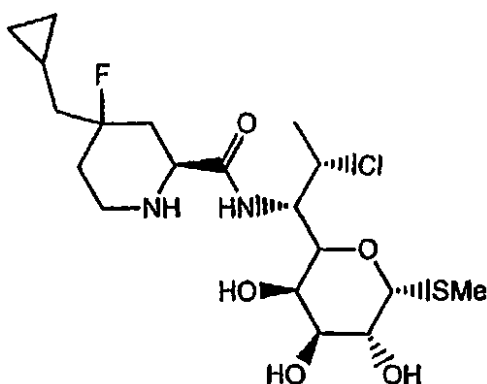
実施例 9 0

4-シクロプロピルメチル-4-フルオロ-ピペリジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

30

【 1 0 9 0 】

【化 3 3 6】



40

【 1 0 9 1 】

アミノ糖6b (R² = H, R³ = Cl)を、一般法Zに示したと同様に、12d (P = Boc, m = 2, R⁹ = シクロプロピルメチル)に結合させて、中間体13a (R² = H, R³ = Cl, R⁹ = シクロプロピルメチル, P₁ = H, P₂ = Boc, m = 2)を得た。これを酸性条件下で脱保護して表題化合物を得た；

MS (ESPOS): 455.0 [M + H]⁺。

【 1 0 9 2 】

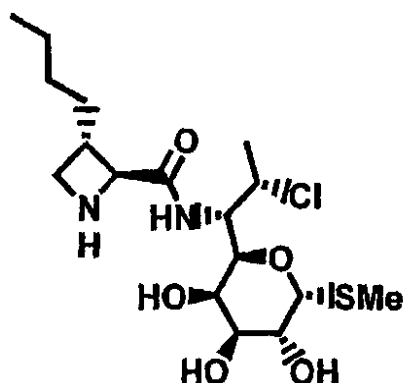
実施例 9 1

50

3-ブチル-アゼチジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 0 9 3 】

【 化 3 3 7 】



10

【 1 0 9 4 】

アゼチジンカルボン酸25f (R^9 = ブチル) (52 mg, 0.20 mmol, 1 equiv)、7-Cl MTL 6b (R^2 = H, R^3 = Cl) (58 mg, 0.20 mmol, 1 equiv)およびHBTU (84 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv)の、DMF (2.0 mL)中における溶液に、23 でDIPEA (88 μ L, 0.51 mmol, 2.5 equiv)を添加した。23 で12時間撹拌した後、DMFを真空中で除去し、次いで残留物をEtOAc (100 mL)と1:1 ブライン: 10%クエン酸水溶液(100 mL)の間で分配した。有機層を分離し、1:1 ブライン/飽和NaHCO₃(100 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過および濃縮して、82 mg (0.17 mmol, 84%)の13a (R^2 = H, R^3 = Cl, R^9 = ブチル, P_1 = H, P_2 = Boc, m = 0)をガラス質固体として得た。これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

20

【 1 0 9 5 】

カルバメート13a (R^2 = H, R^3 = Cl, R^9 = ブチル, P_1 = H, P_2 = Boc, m = 0) (82 mg, 0.17 mmol, 1 equiv)の、1,2-ジクロロエタン(10 mL)中における溶液に、23 でH₂O (0.40 mL)、続いてTFA (4.0 mL)を添加した。23 で20分間撹拌した後、トルエン(50 mL)を添加し、得られた溶液を濃縮乾固した。残留物を半調製用HPLC (Waters Nova-Pak(登録商標) HR C₁₈, 粒径6 μ m, 細孔径60 , 20 mm内径 \times 100 mm, H₂O(0.1% HClを含有)中の5-60 %アセトニトリル, 30分間かけて, 流速20 mL/分)により精製して、41 mgの表題化合物を白色固体として得た。

30

【 1 0 9 6 】

【 化 3 3 8 】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 5.30 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.64 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.63–4.52 (m, 2 H), 4.29 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 4.07 (dd, J = 5.7, 10.2 Hz, 1 H), 4.00 (t, J = 6.6 Hz, 1 H), 3.82 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 3.75 (dd, J = 8.4, 9.9 Hz, 1 H), 3.56 (dd, J = 3.3, 10.2 Hz, 1 H), 2.92–2.76 (m, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 1.90–1.67 (m, 2 H), 1.45 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.44–1.24 (m, 4 H), 0.93 (t, J = 6.9 Hz, 3 H); MS (ESPOS): 411.0 [M + H]⁺.

40

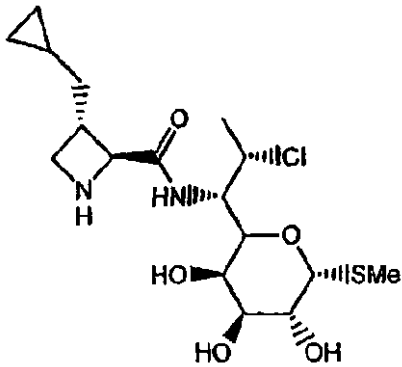
【 1 0 9 7 】

実施例 9 2

3-シクロプロピルメチル-アゼチジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 0 9 8 】

【化 3 3 9】



10

【 1 0 9 9】

リンコサミン6b ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$)を、一般法Zの場合と同様にアゼチジンカルボン酸25f ($R^9 =$ シクロプロピルメチル)に結合させて、中間体13a ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$, $R^9 =$ シクロプロピルメチル, $P_1 = H$, $P_2 = Boc$, $m = 0$)を得た。これを酸性条件下で脱保護して表題化合物を得た。

【 1 1 0 0】

【化 3 4 0】

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.30 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 4.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 4.63–4.54 (m, 2 H), 4.29 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H), 4.08 (dd, $J = 5.7, 10.2$ Hz, 1 H), 4.02 (t, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 3.88–3.80 (m, 2 H), 3.57 (dd, $J = 3.3, 10.2$ Hz, 1 H), 3.05–2.91 (m, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 1.90–1.65 (m, 1 H), 1.57–1.46 (m, 1 H), 1.47 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 0.80–0.64 (m, 1 H), 0.58–0.47 (m, 2 H), 0.16–0.10 (m, 2 H); MS (ESPOS): 409.2 $[M + H]^+$.

20

【 1 1 0 1】

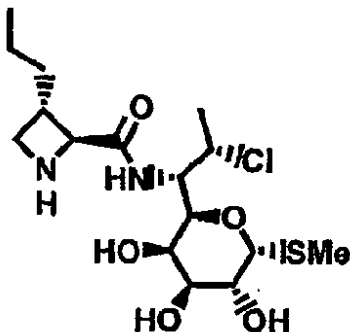
実施例 9 3

3-プロピル-アゼチジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

30

【 1 1 0 2】

【化 3 4 1】



40

【 1 1 0 3】

リンコサミン6b ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$)を、一般法Zの場合と同様にアゼチジンカルボン酸25f ($R^9 =$ プロピル)に結合させて、中間体13a ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$, $R^9 =$ プロピル, $P_1 = H$, $P_2 = Boc$, $m = 0$)を得た。これを酸性条件下で脱保護して表題化合物を得た。

【 1 1 0 4】

【化 3 4 2】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.31 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 4.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 4.63–4.54 (m, 2 H), 4.31 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H), 4.09 (dd, $J = 5.4, 10.2$ Hz, 1 H), 4.03 (t, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 3.83–3.74 (m, 2 H), 3.57 (dd, $J = 3.3, 10.2$ Hz, 1 H), 2.95–2.80 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 1.88–1.66 (m, 2 H), 1.47 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.46–1.30 (m, 2 H), 0.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H); MS (ESPOS): 397.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【 1 1 0 5 】

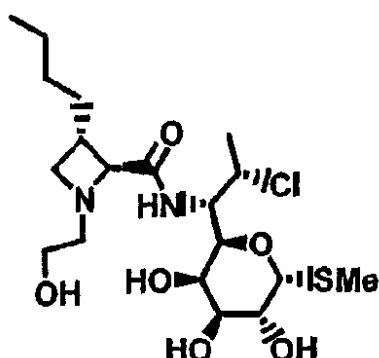
10

実施例 9 4

3-ブチル-1-(2-ヒドロキシ-エチル)-アゼチジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 1 0 6 】

【化 3 4 3】



20

【 1 1 0 7 】

実施例 9 1 で製造した 3-ブチル-アゼチジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミドの試料を、スキーム 19 に示したと同様にエチレンオキシドでアルキル化して、表題化合物 ($\text{R}^6 = 2$ -ヒドロキシエチル) を得た。

30

【 1 1 0 8 】

【化 3 4 4】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.30 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 4.67–4.57 (m, 1 H), 4.46–4.37 (m, 1 H), 4.29–4.24 (m, 1 H), 4.13–4.06 (m, 1 H), 3.83–3.78 (m, 1 H), 3.67–3.55 (m, 3 H), 3.44–3.32 (m, 1 H), 2.75–2.57 (m, 2 H), 2.44–2.34 (m, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 1.80–1.40 (m, 6 H), 1.39–1.20 (m, 5 H), 0.95–0.86 (m, 3 H); MS (ESPOS): 455.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【 1 1 0 9 】

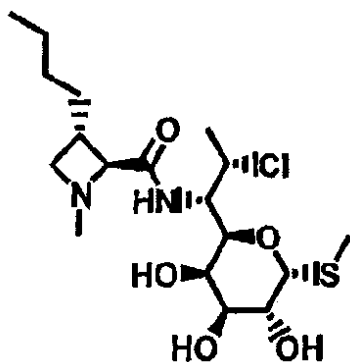
40

実施例 9 5

3-ブチル-1-メチル-アゼチジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 1 1 0 】

【化 3 4 5】



10

【 1 1 1 1】

Boc保護したカルバメート25f (R^9 = ブチル) (236 mg, 0.92 mmol, 1 equiv)の、ホルムアルデヒド水溶液(37%, 2.0 mL)中における溶液に、23 でギ酸(95%, 1.0 mL)を添加した。得られた混合物を4時間、加熱還流し、次いで23 に冷却し、t-BuOH (5.0 mL)で処理し、濃縮した。粗製残留物をH₂O (15 mL)に溶解/懸濁し、凍結および凍結乾燥した。得られた固体を1.0 N HCl (15 mL)に溶解し、濾過および濃縮した。得られた物質をH₂Oに溶解/懸濁すると混濁した懸濁液が得られ、これをナイロンメンブレン(0.2 μm)により濾過し、濃縮して、186 mgの白色固体を得た。その主成分は目的とする3-ブチル-1-メチル-アゼチジン-2-カルボン酸塩酸塩である。これをさらに精製せずに使用した；

20

MS (ESPOS): 172.3 [M + H]。

【 1 1 1 2】

リンコサミン6b (R^2 = H, R^3 = Cl)を、一般法Zの場合と同様に3-ブチル-1-メチル-アゼチジン-2-カルボン酸塩酸塩に結合させて、表題化合物を得た。

【 1 1 1 3】

【化 3 4 6】

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 5.40 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 4.73 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.66–4.56 (m, 1 H), 4.48 (dd, J = 1.2, 9.9 Hz, 1 H), 4.38–4.27 (m, 2 H), 4.11 (dd, J = 5.7, 10.5 Hz, 1 H), 3.88 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 3.81 (t, J = 9.6 Hz, 1 H), 3.67 (dd, J = 3.3, 10.5 Hz, 1 H), 3.04–2.87 (m, 1 H), 2.94 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.90–1.68 (m, 2 H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.40–1.22 (m, 4 H), 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 3 H); MS (ESPOS): 425.3 [M + H]⁺.

30

【 1 1 1 4】

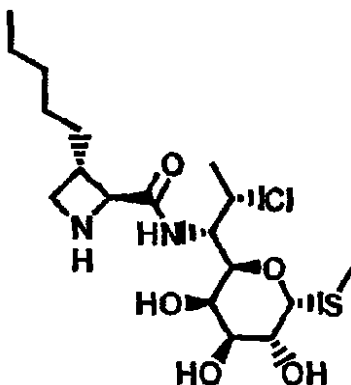
実施例 9 6

3-ペンチル-アゼチジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 1 1 5】

【化 3 4 7】

40



50

【 1 1 1 6 】

リンコサミン6b ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$)を、一般法Zの場合と同様にアゼチジンカルボン酸25f ($R^9 =$ ペンチル)に結合させて、中間体13a ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$, $R^9 =$ ペンチル, $P_1 = H$, $P_2 = Boc$, $m = 0$)を得た。これを酸性条件下で脱保護して表題化合物を得た。

【 1 1 1 7 】

【 化 3 4 8 】

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.30 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 4.63–4.53 (m, 3 H), 4.30 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 4.08 (dd, $J = 5.7, 10.2$ Hz, 1 H), 4.00 (t, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 3.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 3.74 (dd, $J = 7.8, 9.9$ Hz, 1 H), 3.57 (dd, $J = 3.3, 10.2$ Hz, 1 H), 2.92–2.78 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 1.90–1.67 (m, 2 H), 1.46 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.44–1.26 (m, 6 H), 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H); MS (ESPOS): 425.0 $[M + H]^+$.

10

【 1 1 1 8 】

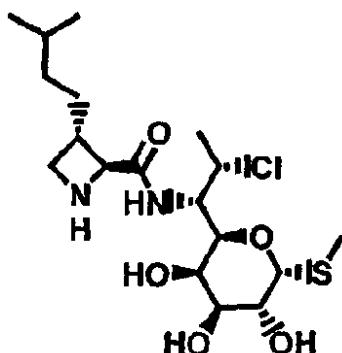
実施例 9 7

3-(3-メチル-ブチル)-アゼチジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 1 1 9 】

【 化 3 4 9 】

20



30

【 1 1 2 0 】

リンコサミン6b ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$)を、一般法Zの場合と同様にアゼチジンカルボン酸25f ($R^9 =$ 3-メチル-ブチル)に結合させて、中間体13a ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$, $R^9 =$ 3-メチル-ブチル, $P_1 = H$, $P_2 = Boc$, $m = 0$)を得た。これを酸性条件下で脱保護して表題化合物を得た。

【 1 1 2 1 】

【 化 3 5 0 】

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.31 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 4.63–4.53 (m, 2 H), 4.30 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H), 4.08 (dd, $J = 5.7, 10.5$ Hz, 1 H), 4.00 (t, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 3.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 3.74 (dd, $J = 8.1, 9.9$ Hz, 1 H), 3.57 (dd, $J = 3.3, 10.2$ Hz, 1 H), 2.88–2.75 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 1.90–1.67 (m, 2 H), 1.63–1.50 (m, 1 H), 1.46 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.39–1.10 (m, 3 H), 0.94 (d, $J = 1.5$ Hz, 3 H), 0.92 (d, $J = 1.5$ Hz, 3 H); MS (ESPOS): 425.0 $[M + H]^+$.

40

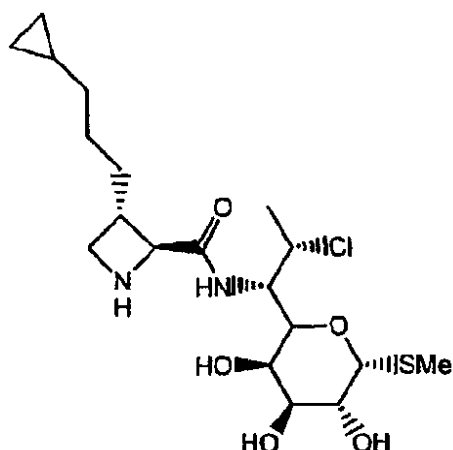
【 1 1 2 2 】

実施例 9 8

3-(3-シクロプロピル-プロピル)-アゼチジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 1 2 3 】

【化 3 5 1】



10

【 1 1 2 4 】

リンコサミン6b ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$)を、一般法Zの場合と同様にアゼチジンカルボン酸26f ($R^9 = 3$ -シクロプロピル-プロピル)に結合させて、中間体13a ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$, $R^9 =$ ブチル, $P_1 = H$, $P_2 = Boc$, $m = 0$)を得た。これを酸性条件下で脱保護して表題化合物を得た。

【 1 1 2 5 】

【化 3 5 2】

20

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.29 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 4.64–4.51 (m, 3 H), 4.29 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 4.07 (dd, $J = 5.7, 10.2$ Hz, 1 H), 3.99 (t, $J = 9.9$ Hz, 1 H), 3.79 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 3.74 (dd, $J = 8.4, 9.9$ Hz, 1 H), 3.55 (dd, $J = 3.3, 10.2$ Hz, 1 H), 2.91–2.77 (m, 1 H), 2.13 (s, 3 H), 1.93–1.68 (m, 2 H), 1.60–1.32 (m, 2 H), 1.44 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.24 (q, $J = 10.2$ Hz, 2 H), 0.74–0.62 (m, 1 H), 0.44–0.36 (m, 2 H), 0.04–0.02 (m, 2 H); MS (ESPOS): 437.2 [$M + H$] $^+$.

【 1 1 2 6 】

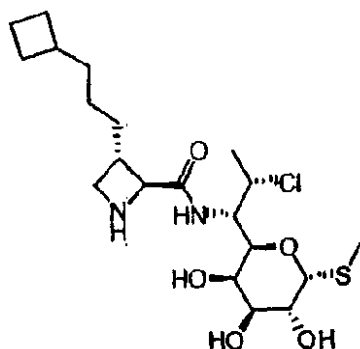
30

実施例 9 9

3-(3-シクロブチル-プロピル)-アゼチジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 1 2 7 】

【化 3 5 3】



40

【 1 1 2 8 】

リンコサミン6b ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$)を、一般法Zの場合と同様にアゼチジンカルボン酸26f ($R^9 = 3$ -シクロブチル-プロピル)に結合させて、中間体13a ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$, $R^9 = (3$ -シクロブチル-プロピル), $P^1 = H$, $P^2 =$ カルボン酸t-ブチルエステル, $m = 0$)を得た。これを酸性条件下で脱保護して表題化合物を得た。

50

【 1 1 2 9 】

【 化 3 5 4 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.29 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 4.63–4.46 (m, 3 H), 4.28 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 4.08 (dd, $J = 5.4, 10.2$ Hz, 1 H), 3.89 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 3.79 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 3.65 (dd, $J = 8.1, 9.6$ Hz, 1 H), 3.56 (dd, $J = 3.0, 10.2$ Hz, 1 H), 2.86–2.71 (m, 1 H), 2.38–2.20 (m, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 2.10–1.96 (m, 2 H), 1.90–1.52 (m, 6 H), 1.44 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.44–1.14 (m, 4 H).

MS (ESPOS): 451.2 [M + H]

10

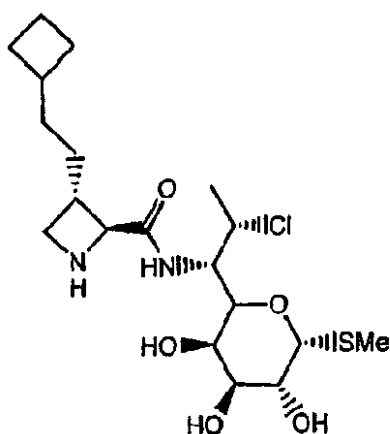
【 1 1 3 0 】

実施例 1 0 0

3-(2-シクロブチル-エチル)-アゼチジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 1 3 1 】

【 化 3 5 5 】



20

【 1 1 3 2 】

30

リンコサミン6b ($\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Cl}$)を、一般法Zの場合と同様にアゼチジンカルボン酸26f ($\text{R}^9 = 2\text{-シクロブチル-エチル}$)に結合させて、中間体13a ($\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Cl}$, $\text{R}^9 = 2\text{-シクロブチル-エチル}$, $\text{P}_1 = \text{H}$, $\text{P}_2 = \text{Boc}$, $m = 0$)を得た。これを酸性条件下で脱保護して表題化合物を得た。

【 1 1 3 3 】

【 化 3 5 6 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.29 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 4.63–4.50 (m, 3 H), 4.29 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 4.08 (dd, $J = 5.4, 10.2$ Hz, 1 H), 3.95 (t, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 3.79 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 3.69 (dd, $J = 8.4, 9.9$ Hz, 1 H), 3.56 (dd, $J = 3.3, 10.2$ Hz, 1 H), 2.87–2.72 (m, 1 H), 2.38–2.20 (m, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 2.13–2.00 (m, 2 H), 1.94–1.55 (m, 6 H), 1.54–1.34 (m, 2 H), 1.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H); MS (ESPOS): 437.2 [M + H] $^+$.

40

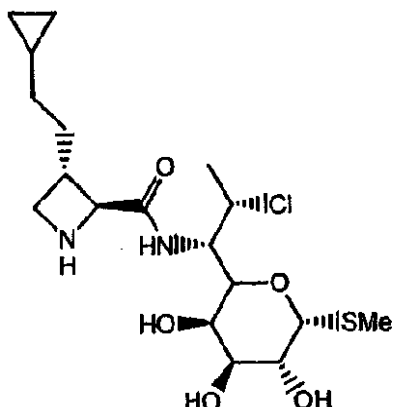
【 1 1 3 4 】

実施例 1 0 1

3-(2-シクロプロピル-エチル)-アゼチジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 1 3 5 】

【化 3 5 7】



10

【 1 1 3 6】

リンコサミン6b ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$)を、一般法Zの場合と同様にアゼチジンカルボン酸2f ($R^9 = 2$ -シクロプロピル-エチル)に結合させて、中間体13a ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$, $R^9 = 2$ -シクロプロピル-エチル, $P_1 = H$, $P_2 = Boc$, $m = 0$)を得た。これを酸性条件下で脱保護して表題化合物を得た。

【 1 1 3 7】

【化 3 5 8】

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.29 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 4.62–4.50 (m, 3 H), 4.29 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 4.07 (dd, $J = 5.4, 10.2$ Hz, 1 H), 3.99 (t, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 3.82–3.71 (m, 2 H), 3.56 (dd, $J = 3.3, 10.2$ Hz, 1 H), 2.95–2.80 (m, 1 H), 2.13 (s, 3 H), 2.00–1.77 (m, 2 H), 1.44 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.35–1.20 (m, 2 H), 0.74–0.62 (m, 1 H), 0.48–0.40 (m, 2 H), 0.09–0.02 (m, 2 H); MS (ESPOS): 423.2 $[M + H]^+$.

20

【 1 1 3 8】

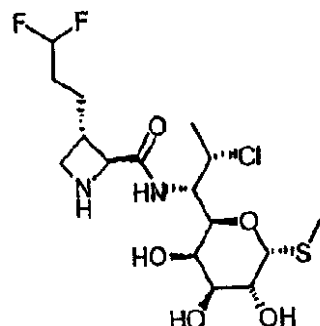
実施例 1 0 2

3-(3,3-ジフルオロプロピル)-アゼチジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

30

【 1 1 3 9】

【化 3 5 9】



40

【 1 1 4 0】

リンコサミン6b ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$)を、一般法Zの場合と同様にアゼチジンカルボン酸2f ($R^9 = 3,3$ -ジフルオロプロピル)に結合させて、中間体13a ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$, $R^9 = 2$ -シクロプロピル-エチル, $P_1 = H$, $P_2 =$ カルボン酸t-ブチルエステル, $m = 0$)を得た。これを酸性条件下で脱保護して表題化合物を得た。

【 1 1 4 1】

【化 3 6 0】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.93 (t, $J=5.7$ Hz, 1 H), 5.29 (d, $J=5.7$ Hz, 1 H), 4.64 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 4.60–4.51 (m, 2 H), 4.29 (d, $J=10.2$ Hz, 1 H), 4.07 (dd, $J=5.7, 10.2$ Hz, 1 H), 4.02 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H), 3.82–3.74 (m, 2 H), 3.55 (dd, $J=3.3, 10.5$ Hz, 1 H), 2.96–2.82 (m, 1 H), 2.13 (s, 3 H), 2.06–1.76 (m, 4 H), 1.44 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H); MS (ESPOS): 433.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【 1 1 4 2】

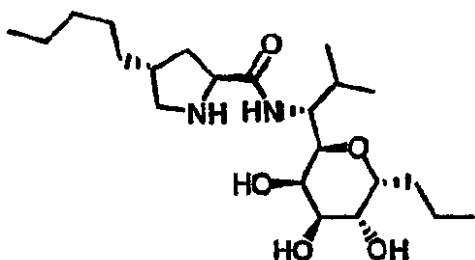
実施例 1 0 3

4-ペンチル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-プロピル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

10

【 1 1 4 3】

【化 3 6 1】



20

【 1 1 4 4】

2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピルカルバモイル]-4-ペンチル-ピロリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル. 一般法 A B により製造した2-(1-アミノ-2-メチル-プロピル)-6-プロピル-テトラヒドロ-ピラン-3,4,5-トリオール(51.9 mg, 0.21 mmol, 1 equiv)の、乾燥DMF (4.5 mL)中における溶液に、0 でトリエチルアミン(117 μL , 0.84 mmol, 4 equiv)を添加し、続いてBSTFA (84 μL , 0.32 mmol, 1.5 equiv)を添加した。反応混合物を0 で10分間、次いで室温で45分間、撹拌した。反応混合物に、一般法 L で製造した保護したアミノ酸7d ($\text{R}^9 = \text{n-ペンチル}$, $\text{P} = \text{Boc}$) (72 mg, 0.25 mmol, 1.2 equiv)およびHATU (120 mg, 0.32 mmol, 1.5 equiv)を添加した。反応混合物を室温で2時間撹拌し、蒸発乾固し、 Et_2O (150 mL)に装入し、10%クエン酸(1回)、飽和 NaHCO_3 (1回)およびブラインで洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮すると、粗生成物(190 mg)が黄色の油として得られた。残留物をDCE (6 mL)に装入し、水(0.2 mL)を含有するトリフルオロ酢酸(4 mL)を、撹拌しながら添加した。反応混合物を室温で1時間撹拌し、次いで真空下でDCEからの反復共蒸発により溶媒を除去した。残留物をシリカ上で MeOH/DCM 中の10% 0.25M NH_3 によるカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物(38.4 mg, 43%)を得た。

30

【 1 1 4 5】

【化 3 6 2】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O) δ 4.37 (dd, $J=4.7, 9.1$, 1), 4.14 (dd, $J=3.0, 9.6$, 1), 3.97–3.90 (m, 2), 3.70 (d, $J=2.8$, 1), 3.62–3.51 (m, 3), 2.89 (dd, $J=9.1, 11.3$, 1), 2.33–2.03 (m, 1), 1.64–1.55 (m, 2), 1.52–1.45 (m, 3), 1.36–1.25 (m, 6), 1.0–0.86 (m, 12); MS (ESPOS): 416.6 $[\text{M} + \text{H}]$.

40

【 1 1 4 6】

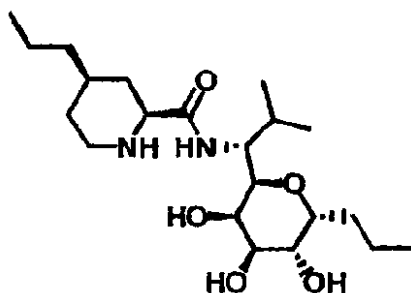
実施例 1 0 4

4-プロピル-ピペリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-プロピル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 1 4 7】

50

【化 3 6 3】



【 1 1 4 8 】

10

実施例 1 0 3 に記載した方法に従い、一般法 O で製造した中間体 10b ($R^9 = n$ -プロピル)を用いて、表題化合物を製造した；

(ESPOS): 401.7 $[M + H]^+$ 。

【 1 1 4 9 】

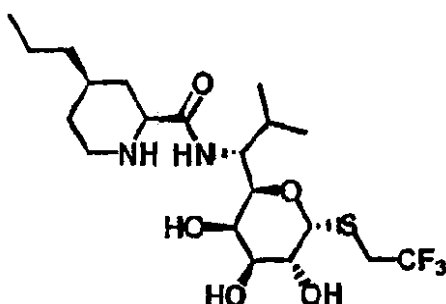
実施例 1 0 5

4-プロピル-ピペリジン-2-カルボン酸{2-メチル-1-[3,4,5-トリヒドロキシ-6-(2,2,2-トリフルオロ-エチルスルファニル)-テトラヒドロ-ピラン-2-イル]-プロピル}-アミド

【 1 1 5 0 】

【化 3 6 4】

20



【 1 1 5 1 】

一般法 Y により製造した中間体 27a；4-プロピル-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸 1-t-ブチルエステル；

30

MS (ESNEG): 270.2 $[M - H]^-$ 。

【 1 1 5 2 】

一般法 R に記載し、スキーム 16 に示した方法に従い、1,1,1-トリフルオロエタンチオールを求核試薬として用いて、表題化合物を製造した。保護したアミノ酸中間体 4-プロピル-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸 1-t-ブチルエステルの結合および脱保護を実施例 1 0 3 の場合と同様に実施した；

(ESPOS): 473.7 $[M + H]^+$ 。

【 1 1 5 3 】

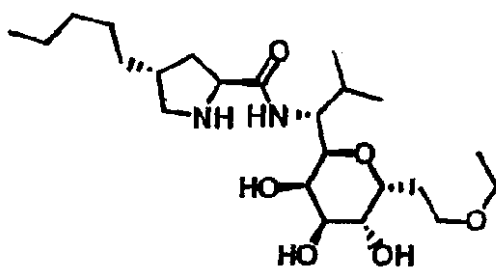
実施例 1 0 6

4-ペンチル-ピロリジン-2-カルボン酸[1-(6-エトキシエチル-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2-メチル-プロピル]-アミド

40

【 1 1 5 4 】

【化 3 6 5】



【 1 1 5 5 】

10

2-[1-(6-アリル-3,4,5-トリス-ベンジルオキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2-メチル-プロピルカルバモイル]-4-ペンチル-ピロリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル. 構築ブロック15c (650 mg, 1.26 mmol, 1 equiv)および保護したアミノ酸7d (R^9 = ペンチル, P = Boc) (395 mg, 1.39 mmol, 1.1 equiv)の、乾燥DMF (5.0 mL)中における攪拌溶液に、0 でDIEA (0.88 mL, 5.0 mmol, 4 equiv)を添加し、続いて固体HATU (956 mg, 2.52 mmol, 2.0 equiv)を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、蒸発乾固し、酢酸エチルに装入し、10%クエン酸(1回)、水(1回)、 NaHCO_3 (1回)およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮すると黄色シロップが得られた。濾液を濃縮し、残留物をシリカ上で10% EtOAc/ヘキサン - 20% EtOAc/ヘキサンによるカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物2-[1-(6-アリル-3,4,5-トリス-ベンジルオキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2-メチル-プロピルカルバモイル]-4-ペンチル-ピロリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステルを無色の油(897 mg, 89%)として得た。

20

【 1 1 5 6 】

2-{2-メチル-1-[3,4,5-トリス-ベンジルオキシ-6-(2-ヒドロキシ-エチル)-テトラヒドロ-ピラン-2-イル]-プロピルカルバモイル}-4-ペンチル-ピロリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル. (634 mg, 0.81 mmol, 1 equiv)の、DCM (60 mL)中における攪拌溶液を、-78 で酸素中のオゾン流により20分間処理すると、持続的な淡青色がみられた。30分後、過剰のオゾン N_2 流で除去し、DMS (3 mL)の、DCM (10 mL)中における溶液を添加し、溶液を室温で一晩かけて室温に高めた。溶液を蒸発乾固し、残留物をEtOH (50 mL)に溶解し、0 に冷却し、 NaBH_4 (300 mg 8.1 mmol, 10 equiv)で処理し、1時間後、反応混合物を酸性にすることにより過剰の NaBH_4 を破壊し、溶媒を除去し、粗生成物をシリカ上で20% EtOAc/ヘキサンによるカラムクロマトグラフィーにより精製して、アルコール生成物(304 mg, 47%)を得た。

30

【 1 1 5 7 】

2-{2-メチル-1-[3,4,5-トリス-ベンジルオキシ-6-(2-エトキシ-エチル)-テトラヒドロ-ピラン-2-イル]-プロピルカルバモイル}-4-ペンチル-ピロリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル. 洗浄したNaH (4.4 mg 0.183 mmol, 1 equiv)の、THF (0.8 mL)中における攪拌溶液に、0 でアルコール中間体2-{2-メチル-1-[3,4,5-トリス-ベンジルオキシ-6-(2-ヒドロキシ-エチル)-テトラヒドロ-ピラン-2-イル]-プロピルカルバモイル}-4-ペンチル-ピロリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(144 mg, 0.183 mmol, 1 equiv)を添加し、10分後にヨウ化エチル(73 μL , 0.92 mmol, 5.0 equiv)を添加し、反応混合物を一晩攪拌した。反応混合物を蒸発乾固した。濾液を濃縮し、残留物を調製用30% EtOAc/ヘキサンにより精製して、生成物2-{2-メチル-1-[3,4,5-トリス-ベンジルオキシ-6-(2-エトキシ-エチル)-テトラヒドロ-ピラン-2-イル]-プロピルカルバモイル}-4-ペンチル-ピロリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(33.8 mg 22%)を無色の油として得た。

40

【 1 1 5 8 】

4-ペンチル-ピロリジン-2-カルボン酸[1-(6-エトキシメチル-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2-メチル-プロピル]-アミド. 2-{2-メチル-1-[3,4,5-トリス-ベンジルオキシ-6-(2-エトキシ-エチル)-テトラヒドロ-ピラン-2-イル]-プロピルカルバモイル}-4-ペンチル-ピロリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(33.8 mg)、およびMeO

50

H (3 mL) に懸濁した degussa 50% w/w 湿潤カーボン上 10% パラジウム (80 mg) を、1 気圧の H_2 下で 20 時間撹拌した。反応混合物をセライトにより濾過し、蒸発乾固すると粗生成物が得られた。これをシリカ上で 3%-5% MeOH/DCM によるカラムクロマトグラフィーにより精製して、Boc 保護したエーテル生成物 (19 mg) を得た。これを DCE (1 mL) に装入し、水 (0.05 mL) を含有するトリフルオロ酢酸 (1 mL) を、撹拌しながら添加した。反応混合物を室温で 1 時間撹拌し、次いで真空下で DCE からの反復共蒸発により溶媒を除去した。TFA 塩を 1:1 MeCN/水 (過剰の希 HCl を含有) から凍結乾燥して、表題化合物 (13.0 mg 66%) を得た。

【 1 1 5 9 】

【 化 3 6 6 】

10

1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 4.47-4.38 (m, 1), 4.21-4.16 (m, 1), 4.11-4.06 (m, 1), 3.96 (dd, $J = 6.3, 9.6$, 1), 3.81 (s, 1), 3.61-3.50 (m, 7), 2.92 (dd, $J = 9.9, 9.9$, 1), 2.33-1.98 (m, 7), 1.96-1.82 (m, 1), 1.47-1.33 (m, 11), 1.18 (t, $J = 6.9$, 3), 0.97-0.89 (m, 12); MS (ESPOS): 446.4 [M + H].

【 1 1 6 0 】

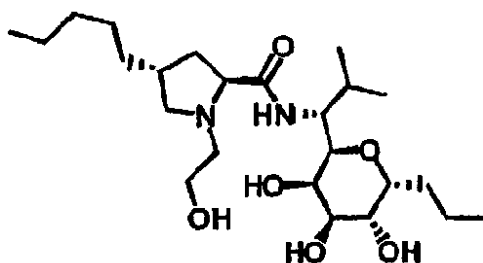
実施例 1 0 7

1-(2-ヒドロキシ-エチル)-4-ペンチル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-プロピル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 1 6 1 】

20

【 化 3 6 7 】



【 1 1 6 2 】

30

表題化合物をスキーム 19 に示した方法に従って製造した。エチレンオキシドをアルキル化剤として用いた。4-ペンチル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-プロピル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド (実施例 1 0 3) (12.0 mg 0.029 mmol, 1 equiv) および TEA (100 μ L) の、MeOH (2 mL) 中における撹拌溶液に、0 で濃エチレンオキシド (200 μ L) を添加し、反応混合物を 48 時間撹拌した。反応混合物を蒸発乾固し、得られた残留物をシリカ上で MeOH/DCM 中の 20% 0.25M NH_3 によるカラムクロマトグラフィーにより精製して、粗製の N アルキル化生成物を得た。この粗生成物を Et_2O に装入し、濾過し、濾液を Et_2O 中の 2M HCl で処理し、沈殿した HCl 塩を採集し、 Et_2O で洗浄し、凍結乾燥して、表題化合物を無色粉末 (4.4 mg 34%) として得た；

MS (ESPOS): 473.6 [M + H] $^+$ 。

40

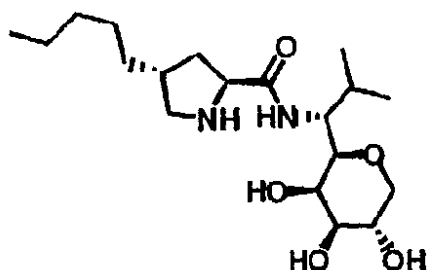
【 1 1 6 3 】

実施例 1 0 8

4-ペンチル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 1 6 4 】

【化 3 6 8】



【 1 1 6 5】

10

2-{2-メチル-1-[3,4,5-トリス-ヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-イル]-プロピルカルバモイル}-4-ペンチル-ピロリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル. EtOH (5 mL)に懸濁した湿潤ラネーニッケルRI (300 mg)の攪拌溶液に、N₂下で、2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-カルバミン酸t-ブチルエステル(85.0 mg 0.164 mmol, 1 equiv)の、EtOH (5 mL)中における溶液を添加した。反応混合物を2時間還流し、室温に冷却し、セライトにより濾過し、蒸発乾固すると、粗生成物(66 mg)が得られた。これをシリカ上で3% MeOH/DCMによるカラムクロマトグラフィーにより精製して、N-Boc保護したdes-チオメチル生成物(42.7 mg 55%)を得た。

【 1 1 6 6】

20

TLC R_f = 0.27 (10% MeOH/DCM); MS (ESPOS): 473.6 [M + H]⁺, (ESNEG): 507.5 [M + HCl]⁺。

4-ペンチル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド. N-Boc保護した生成物であるdes-チオメチル生成物をDCE (5 mL)に装入し、水(0.1 mL)を含有するトリフルオロ酢酸(5 mL)を、攪拌しながら添加した。反応混合物を室温で40分間攪拌し、次いで真空下でDCEからの反復共蒸発により溶媒を除去した。残留物を1:1 MeCN/水に溶解し、0℃に冷却し、1M HCl (0.5 mL)を添加し、溶液を濾過し、凍結乾燥して、表題化合物(26 mg, 43%)を無色粉末として得た。

【 1 1 6 7】

TLC (CHCl₃: MeOH: 32% AcOH水溶液) R_f = 0.58; MS (ESPOS) 387.3 [M + H]⁺。

実施例 1 0 9 ~ 1 2 7、1 4 2 および 1 4 3 を、本明細書に記載する方法に従って製造できる。

30

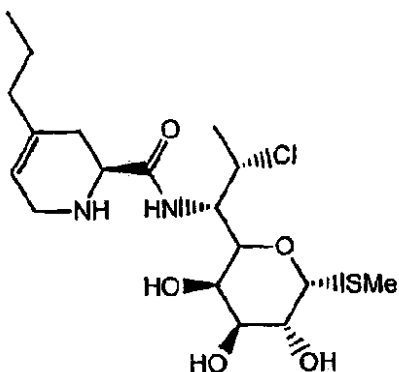
【 1 1 6 8】

実施例 1 0 9

4-プロピル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 1 6 9】

【化 3 6 9】



40

【 1 1 7 0】

実施例 1 1 0

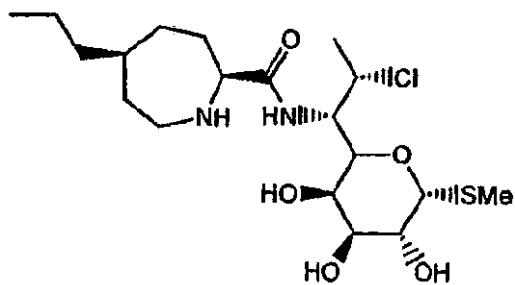
5-プロピル-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスル

50

ファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 1 7 1 】

【 化 3 7 0 】



10

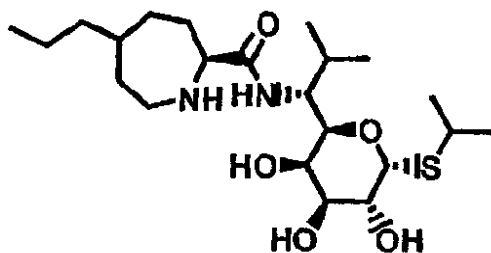
【 1 1 7 2 】

実施例 1 1 1

5-プロピル-アゼパン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-イソプロピルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 1 7 3 】

【 化 3 7 1 】



20

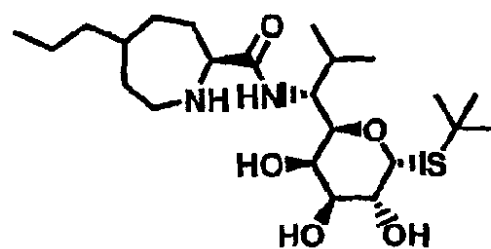
【 1 1 7 4 】

実施例 1 1 2

5-プロピル-アゼパン-2-カルボン酸[1-(6-t-ブチルスルファニル-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2-メチル-プロピル]-アミド

【 1 1 7 5 】

【 化 3 7 2 】



30

【 1 1 7 6 】

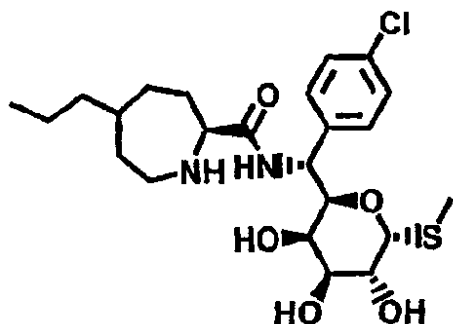
実施例 1 1 3

5-プロピル-アゼパン-2-カルボン酸[(4-クロロ-フェニル)-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-メチル]-アミド

【 1 1 7 7 】

40

【化 3 7 3】



10

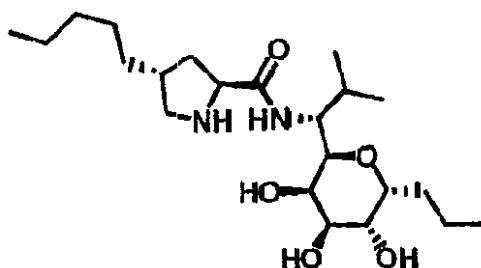
【 1 1 7 8】

実施例 1 1 4

4-ペンチル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-プロピル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 1 7 9】

【化 3 7 4】



20

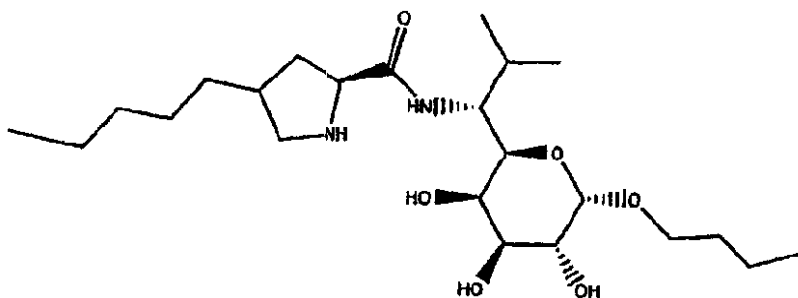
【 1 1 8 0】

実施例 1 1 5

4-ペンチル-ピロリジン-2-カルボン酸[1-(6-ブトキシ-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2-メチル-プロピル]-アミド

【 1 1 8 1】

【化 3 7 5】



30

【 1 1 8 2】

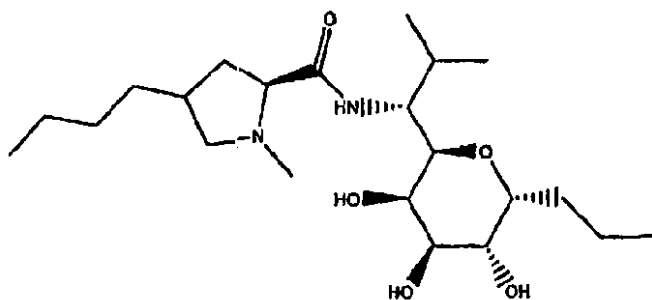
実施例 1 1 6

4-ブチル-1-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-プロピル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 1 8 3】

40

【化 3 7 6】



【 1 1 8 4 】

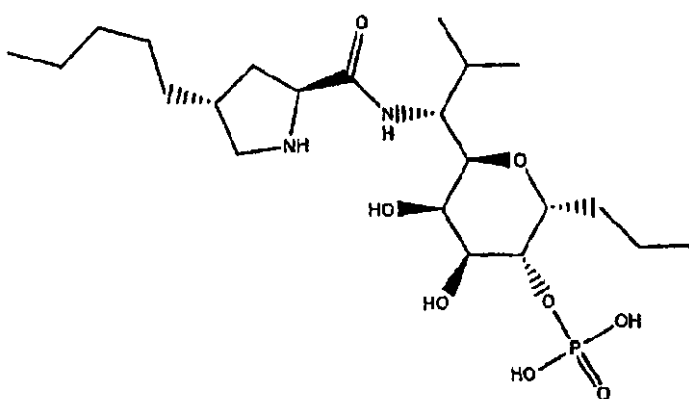
10

実施例 1 1 7

リン酸モノ-(4,5-ジヒドロキシ-6-{2-メチル-1-[(4-ペンチル-ピロリジン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピル}2-プロピル-テトラヒドロ-ピラン-3-イル)エステル

【 1 1 8 5 】

【化 3 7 7】



20

【 1 1 8 6 】

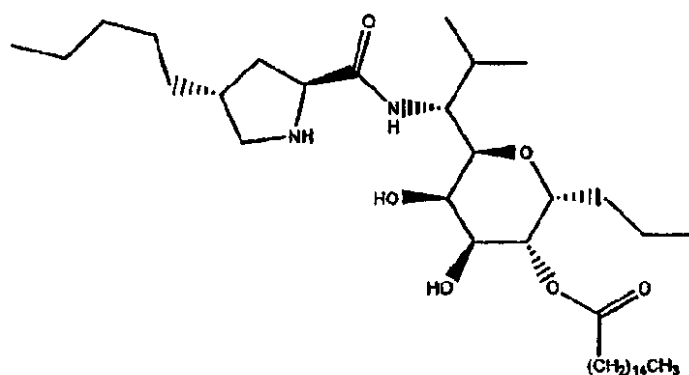
実施例 1 1 8

ヘキサデカン酸4,5-ジヒドロキシ-6-{2-メチル-1-[(4-ペンチル-ピロリジン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピル}2-プロピル-テトラヒドロ-ピラン-3-イルエステル

30

【 1 1 8 7 】

【化 3 7 8】



40

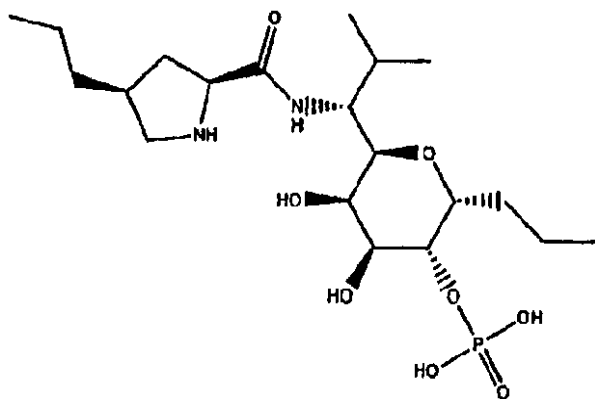
【 1 1 8 8 】

実施例 1 1 9

リン酸モノ-(4,5-ジヒドロキシ-6-{2-メチル-1-[(4-プロピル-ピロリジン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピル}2-プロピル-テトラヒドロ-ピラン-3-イル)エステル

【 1 1 8 9 】

【化 3 7 9】



10

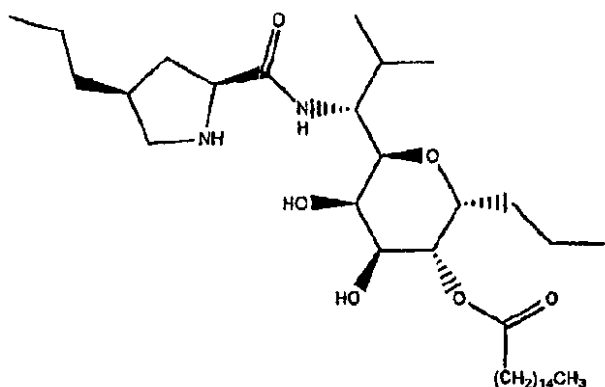
【 1 1 9 0】

実施例 1 2 0

ヘキサデカン酸4,5-ジヒドロキシ-6-{2-メチル-1-[(4-プロピル-ピロリジン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピル}-2-プロピル-テトラヒドロ-ピラン-3-イルエステル

【 1 1 9 1】

【化 3 8 0】



20

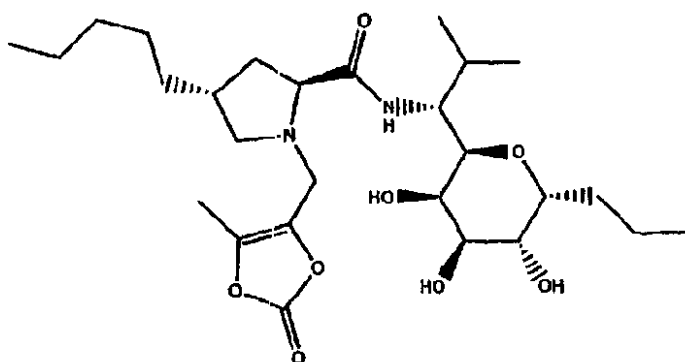
【 1 1 9 2】

実施例 1 2 1

1-(5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキサール-4-イルメチル)-4-ペンチル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-プロピル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 1 9 3】

【化 3 8 1】



40

【 1 1 9 4】

実施例 1 2 2

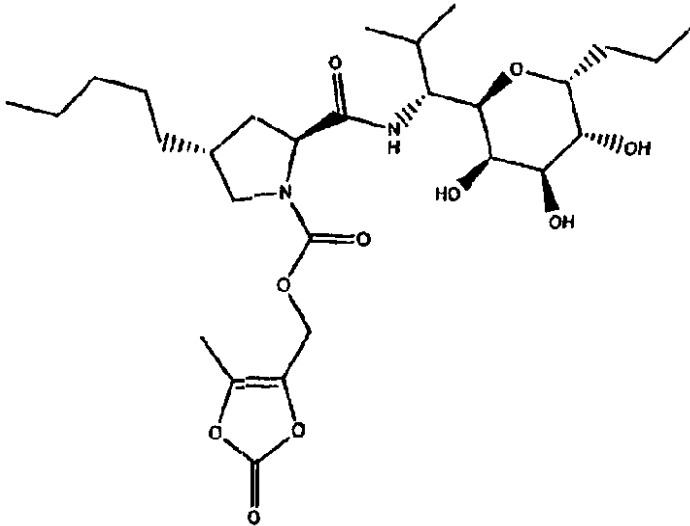
2-[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-プロピル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピルカルバモイル]-4-ペンチル-ピロリジン-1-カルボン酸5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジ

50

オキソール-4-イルメチルエステル

【 1 1 9 5 】

【 化 3 8 2 】



10

【 1 1 9 6 】

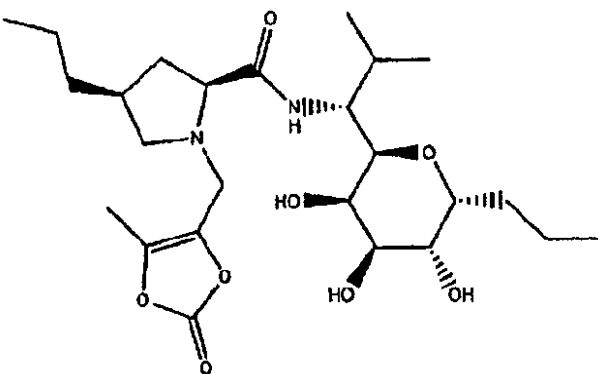
実施例 1 2 3

1-(5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキソール-4-イルメチル)-4-プロピル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-プロピル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

20

【 1 1 9 7 】

【 化 3 8 3 】



30

【 1 1 9 8 】

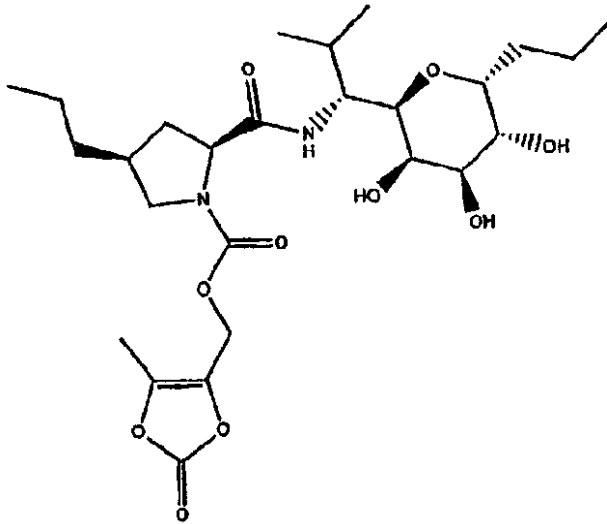
実施例 1 2 4

2-[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-プロピル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピルカルバモイル]-4-プロピル-ピロリジン-1-カルボン酸5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキソール-4-イルメチルエステル

【 1 1 9 9 】

40

【化 3 8 4】



10

【 1 2 0 0】

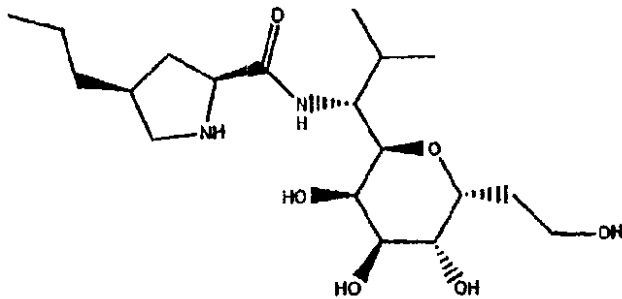
実施例 1 2 5

4-プロピル-ピロリジン-2-カルボン酸{2-メチル-1-[3,4,5-トリヒドロキシ-6-(2-ヒドロキシ-エチル)-テトラヒドロ-ピラン-2-イル]-プロピル}-アミド

【 1 2 0 1】

20

【化 3 8 5】



【 1 2 0 2】

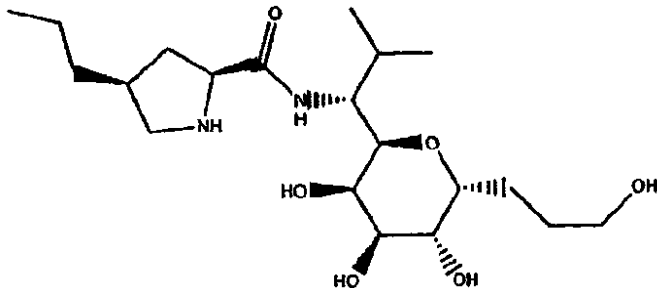
30

実施例 1 2 6

4-プロピル-ピロリジン-2-カルボン酸{2-メチル-1-[3,4,5-トリヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-プロピル)-テトラヒドロ-ピラン-2-イル]-プロピル}-アミド

【 1 2 0 3】

【化 3 8 6】



40

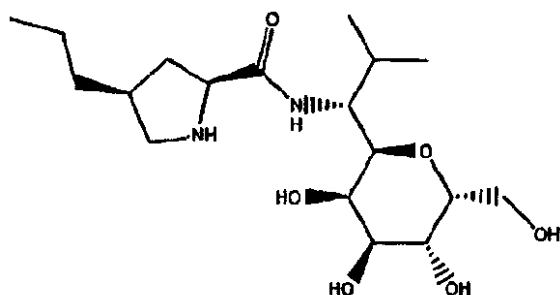
【 1 2 0 4】

実施例 1 2 7

4-プロピル-ピロリジン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-ヒドロキシメチル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 2 0 5】

【化 3 8 7】



【 1 2 0 6 】

10

以下の具体的なプロドラッグの実施例 1 2 8 ~ 1 4 1 は、それぞれの親化合物（前記を参照）から、前記と同様な方法を用いて製造される。

【 1 2 0 7 】

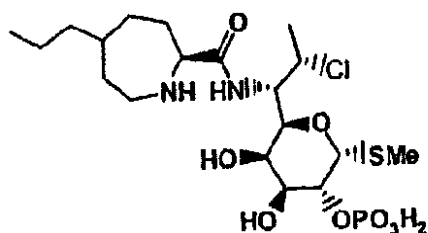
実施例 1 2 8

リン酸モノ-(6-{2-クロロ-1-[(5-プロピル-アゼパン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピル}-4,5-ジヒドロキシ-2-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-3-イル)エステル

【 1 2 0 8 】

【化 3 8 8】

20



【 1 2 0 9 】

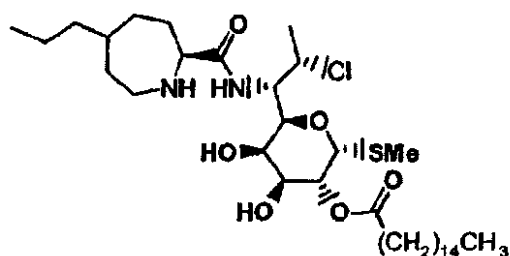
実施例 1 2 9

ヘキサデカン酸6-{2-クロロ-1-[(5-プロピル-アゼパン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピル}-4,5-ジヒドロキシ-2-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-3-イルエステル

【 1 2 1 0 】

30

【化 3 8 9】



【 1 2 1 1 】

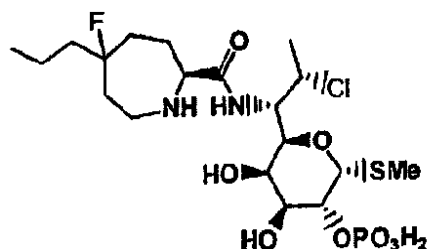
実施例 1 3 0

40

リン酸モノ-(6-{2-クロロ-1-[(5-フルオロ-5-プロピル-アゼパン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピル}-4,5-ジヒドロキシ-2-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-3-イル)エステル

【 1 2 1 2 】

【化 3 9 0】



【 1 2 1 3 】

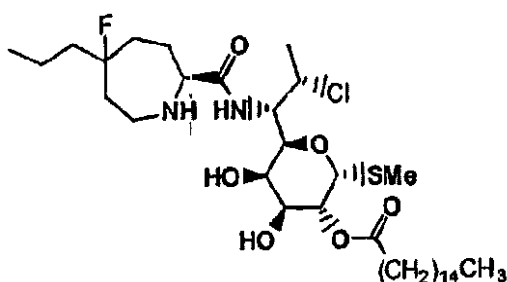
実施例 1 3 1

10

ヘキサデカン酸6-[2-クロロ-1-[(5-フルオロ-5-プロピル-アゼパン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピル]-4,5-ジヒドロキシ-2-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-3-イルエステル

【 1 2 1 4 】

【化 3 9 1】



20

【 1 2 1 5 】

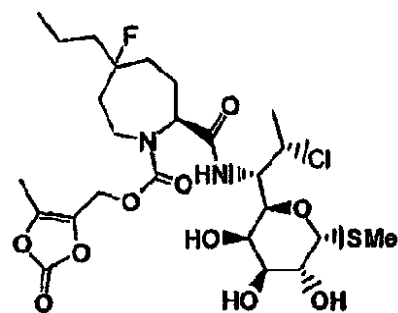
実施例 1 3 2

2-[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピルカルバモイル]-5-フルオロ-5-プロピル-アゼパン-1-カルボン酸5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキサール-4-イルメチル

【 1 2 1 6 】

【化 3 9 2】

30



【 1 2 1 7 】

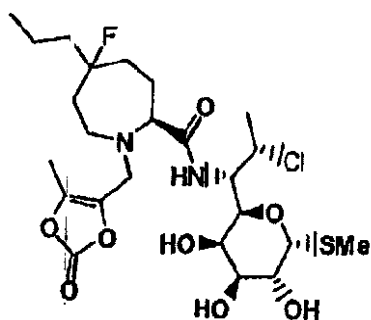
40

実施例 1 3 3

5-フルオロ-1-(5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキサール-4-イルメチル)-5-プロピル-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 2 1 8 】

【化 3 9 3】



10

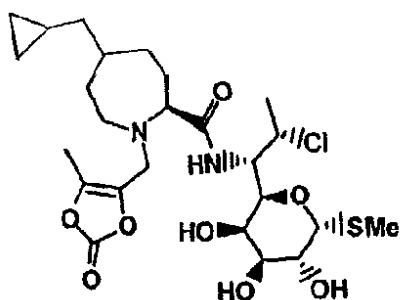
【 1 2 1 9 】

実施例 1 3 4

5-シクロプロピルメチル-1-(5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキサール-4-イルメチル)-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 2 2 0 】

【化 3 9 4】



20

【 1 2 2 1 】

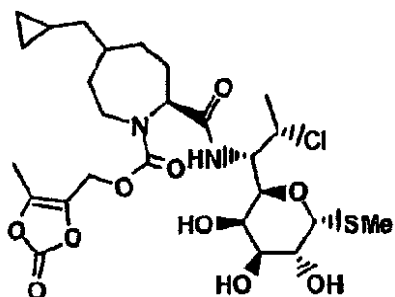
実施例 1 3 5

2-[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピルカルバモイル]-5-シクロプロピルメチル-アゼパン-1-カルボン酸5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキサール-4-イルメチルエステル

30

【 1 2 2 2 】

【化 3 9 5】



40

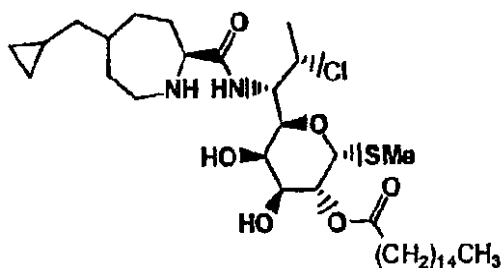
【 1 2 2 3 】

実施例 1 3 6

ヘキサデカン酸6-{2-クロロ-1-[(5-シクロプロピルメチル-アゼパン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピル}-4,5-ジヒドロキシ-2-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-3-イルエステル

【 1 2 2 4 】

【化 3 9 6】



【 1 2 2 5 】

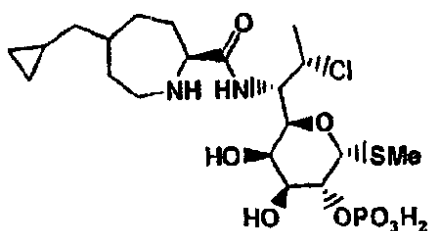
10

実施例 1 3 7

リン酸モノ-(6-{2-クロロ-1-[(5-シクロプロピルメチル-アゼパン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピル}-4,5-ジヒドロキシ-2-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-3-イル)エステル

【 1 2 2 6 】

【化 3 9 7】



20

【 1 2 2 7 】

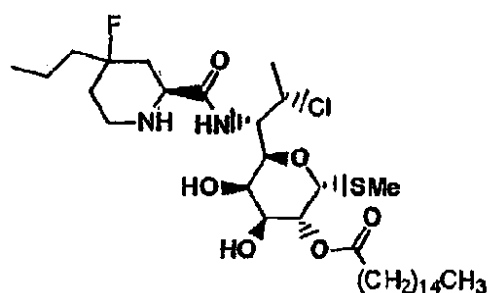
実施例 1 3 8

ヘキサデカン酸6-{2-クロロ-1-[(4-フルオロ-4-プロピル-ピペリジン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピル}-4,5-ジヒドロキシ-2-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-3-イルエステル

【 1 2 2 8 】

【化 3 9 8】

30



【 1 2 2 9 】

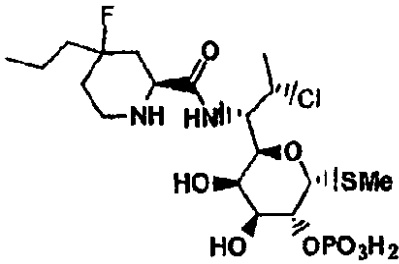
実施例 1 3 9

リン酸モノ-(6-{2-クロロ-1-[(4-フルオロ-4-プロピル-ピペリジン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピル}-4,5-ジヒドロキシ-2-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-3-イル)エステル

40

【 1 2 3 0 】

【化 3 9 9】



【 1 2 3 1】

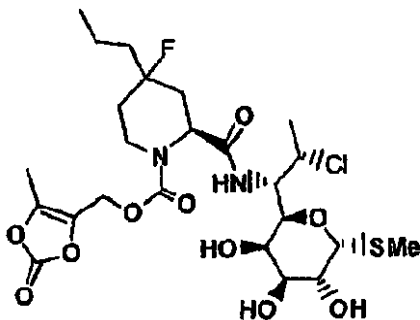
10

実施例 1 4 0

2-[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピルカルバモイル]-4-フルオロ-4-プロピル-ピペリジン-1-カルボン酸5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキソール-4-イルメチルエステル

【 1 2 3 2】

【化 4 0 0】



20

【 1 2 3 3】

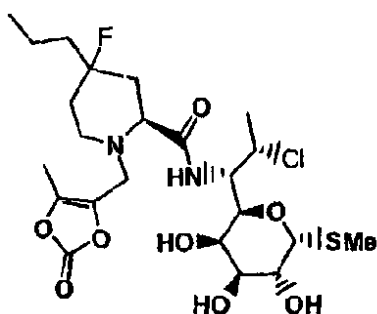
実施例 1 4 1

4-フルオロ-1-(5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキソール-4-イルメチル)-4-プロピル-ピペリジン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

30

【 1 2 3 4】

【化 4 0 1】



40

【 1 2 3 5】

以下に示す他の化合物は、前記と同様にして、または前記の方法を用いて製造される。

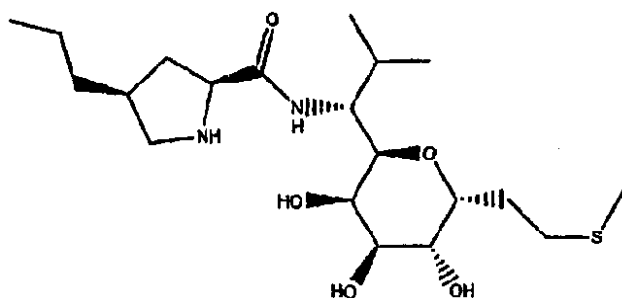
【 1 2 3 6】

実施例 1 4 2

4-プロピル-ピロリジン-2-カルボン酸{2-メチル-1-[3,4,5-トリヒドロキシ-6-(2-メチルスルファニル-エチル)-テトラヒドロ-ピラン-2-イル]-プロピル}-アミド

【 1 2 3 7】

【化 4 0 2】



【 1 2 3 8 】

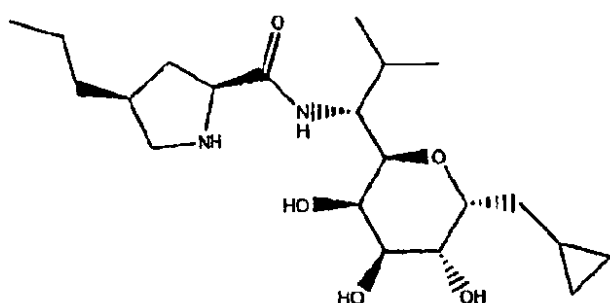
10

実施例 1 4 3

4-プロピル-ピロリジン-2-カルボン酸[1-(6-シクロプロピルメチル-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2-メチル-プロピル]-アミド

【 1 2 3 9 】

【化 4 0 3】



20

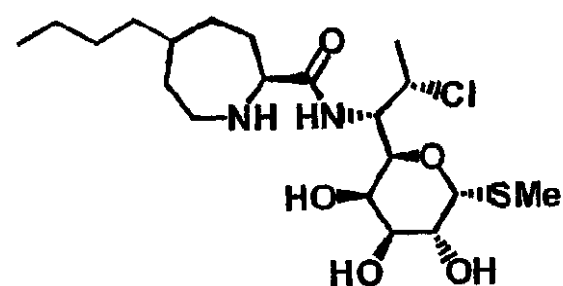
【 1 2 4 0 】

実施例 1 4 4

5-ブチル-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 2 4 1 】

【化 4 0 4】



30

【 1 2 4 2 】

リンコサミン6b 7-Cl MTL ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$)を、一般法 T により製造した環状アミノ酸22j ($R^9 = n$ -ブチル, $R^{9b} = H$)に、実施例 4 6 に記載したと同様に結合させて、中間体アルケン33a ($R^9 = n$ -ブチル, $R^{9b} = H$)を得た。この不飽和化合物を、実施例 4 7 に記載したと同様に、10% Pd / CによりMeOH中、50 psiの H_2 で水素化し、粗生成物を調製用HPLCにより精製して、表題化合物を得た。

40

【 1 2 4 3 】

【化 4 0 5】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.30 (d, $J=5.5$, 1), 4.60-4.50 (m, 2), 4.29 (d, $J=9.9$, 1), 4.11-4.02 (m, 2), 3.80-3.77 (m, 1), 3.57 (dd, $J=3.3, 10.2$, 1), 3.45-3.37 (m, 1), 3.14-3.04 (m, 1), 2.26-2.05 (m, 2), 2.14 (s, 3), 2.04-1.87 (m, 2), 1.68-1.48 (m, 2), 1.44 (d, $J=6.9$, 3), 1.40-1.20 (m, 7), 0.95-0.86 (m, 3); MS (ESPOS): 453.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

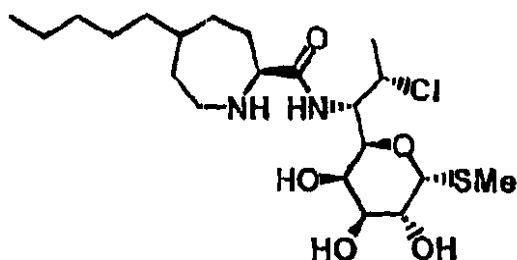
【 1 2 4 4 】

実施例 1 4 5

5-ペンチル-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 2 4 5 】

【化 4 0 6】



【 1 2 4 6 】

グリシンメチルエステル塩酸塩 (36.4 g, 290 mmol, 1.3 equiv) および (1R, 2R)-ブソイドエフェドリン (36.9 g, 223 mmol, 1 equiv) を入れたフラスコに、THF (310 mL) を添加した。得られた混合物を 20 で 20 分間、激しく撹拌すると、均一なスラリーが得られ、次いで固体リチウム *t*-ブトキシド (25 g, 312 mmol, 1.4 equiv) を一度に添加して処理した。反応物を 20 で 2 日間撹拌し、 H_2O で処理し、次いで THF を真空下で除去した。得られた水溶液を CH_2Cl_2 で抽出し、NaCl を飽和し、さらに CH_2Cl_2 で抽出した。有機抽出液を乾燥 (K_2CO_3)、濾過および濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、シロップ 30a を得た。

【 1 2 4 7 】

LiCl (真空中で火炎乾燥, 1.21 g, 28.5 mmol, 4 equiv) を入れたフラスコに、0 で、ブソイドエフェドリン *N*-アリルグリシンアミド 30a (1.71 g, 7.1 mmol, 1 equiv) の、THF (27 mL) 中における溶液を添加した。得られた混合物を 0 で 25 分間撹拌し、次いで LiHMD S 溶液 (THF 中 1.0 M, 22.8 mL, 22.8 mmol, 3.2 equiv) を 40 分間かけて徐々に添加して処理した。LiHMD S の添加に続いて、このエノレート溶液を 0 でさらに 30 分間撹拌し、次いで臭化アリル (0.91 g, 7.5 mmol, 1.05 equiv) を注射器で 30 秒間かけて滴加した。反応物を 0 でさらに 2 時間撹拌し、次いで H_2O (80 mL) で反応を停止し、 CH_2Cl_2 (3 回, 60 mL) で抽出した。有機抽出液を乾燥 (K_2CO_3)、濾過および濃縮した。残留物を DCM (20 mL) に溶解し、0 に冷却した。トリエチルアミン (1.51 mL, 10.7 mmol, 1.5 equiv) およびトリメチルシリルクロリド (1.09 mL, 8.5 mmol, 1.2 equiv) を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、30b (0.85 g, 32%) を得た。MS (ESPOS): 375.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【 1 2 4 8 】

30b (0.79 g, 2.36 mmol, 1 equiv) の、エタノール (14 mL) 中における溶液に、室温で、1-オクテン-3-オン (0.33 g, 2.6 mmol, 1.1 equiv) の、エタノール (13 mL) 中における溶液を添加した。混合物を室温で 4 時間撹拌し、濃縮した。残留物を THF (20 mL) に溶解し、続いて $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.77 g, 3.54 mmol, 1.5 equiv) を添加した。混合物を室温で一晩撹拌し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、30c ($R^9 = n$ -ペンチル) (0.89 g, 67%) を得た。MS (ESPOS): 561.5 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【 1 2 4 9 】

10

20

30

40

50

メチルトリフェニルホスホニウムプロミド (2.21 g, 6.19 mmol, 3.9 equiv)、カリウム *t*-ブトキシド (0.48 g, 4.28 mmol, 2.7 equiv) およびトルエン (20 mL) を、室温で窒素下に4時間撹拌した。化合物30c (0.89 g, 1.59 mmol, 1 equiv) の、トルエン (13 mL) 中における溶液を添加した。混合物を室温で2時間撹拌し、酢酸エチル (150 mL) で希釈し、水 (2回) およびブライン (1回) で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をヘキサンで希釈し、固体を濾過により除去し、濃縮した。残留物を再びヘキサンで希釈し、固体を濾過により除去し、濃縮して、透明なシロップ30d (0.85g, 96%) を得た。MS (ESPOS): 559.3 [M + H]⁺。

【 1 2 5 0 】

ジエン30d (R⁹ = *n*-ペンチル) (0.85 g, 1.52 mmol, 1 equiv) の、CH₂Cl₂ (190 mL) 中における溶液に、23 でベンジリデン[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-(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム(Grubbs第2世代触媒, 67 mg, 0.11 mmol, 0.07 equiv) を添加した。反応物を6時間還流し、次いで23 に冷却し、濃縮した。得られた生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製すると、透明なシロップが得られた。このシロップをメタノール (25 mL) に溶解し、次いでDowex (登録商標) 樹脂 (300 mg) を添加した。混合物を室温で1時間撹拌した。樹脂を濾過により除去し、濾液を濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、30e (0.48 g, 69%) を得た。MS (ESPOS): 459.2 [M + H]⁺。

10

【 1 2 5 1 】

アミド30e (R⁹ = *n*-ペンチル) (250 mg, 0.55 mmol, 1 equiv) の、MeOH (11 mL) 中における溶液に、23 で1.0M NaOH水溶液 (2.75 mL, 2.75 mmol, 5 equiv) を添加した。反応物を24時間還流し (油浴温度100 °C)、次いで23 に冷却し、回転蒸発により濃縮して大部分のMeOHを除去した。得られた水溶液を分液ろうとに移し、H₂O (10 mL) で希釈し、Et₂O (15 mL) で抽出した。エーテル抽出液を0.5 M NaOH水溶液 (6 mL) で洗浄し、次いで廃棄した。塩基性水層を1.0 N HClでpH 2の酸性にし、次いでEtOAc (2回, 30 mL) で抽出した。有機抽出液を乾燥 (MgSO₄)、濾過および濃縮して、140 mgの目的とするBoc保護したアミノ酸30f (R⁹ = *n*-ペンチル) を得た。MS (ESPOS): 334.3 [M + Na]⁺。

20

【 1 2 5 2 】

酸30f (140 mg, 0.45 mmol) の、DMF (3.3 mL) 中における溶液に、6b 7-Cl MTL (R² = H, R³ = Cl) (122.3 mg, 0.45 mmol)、トリエチルアミン (126 μL, 0.90 mmol)、HBTU (187.7 mg, 0.49 mmol) を室温で添加し、室温で一夜撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。5 % MeOH / DCMを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製を実施して、目的とする保護したリンコサミド (230 mg, 90%) を得た。MS (ESPOS): 565.3 [M + H]⁺。

30

【 1 2 5 3 】

Boc保護したリンコサミド (230 mg) をDCM (8 mL) に溶解した溶液に、0 で、TFA (2 mL) および水 (0.25 mL) を添加した。混合物を0 で5分間、室温で35分間、撹拌した。反応溶媒を減圧下で除去し、粗生成物33a (R⁹ = *n*-ペンチル, R^{9b} = H) をMeOH (40 mL) に溶解し、Pd-C (10%, 200 mg) を添加し、H₂ (60 psi) 下で一夜、水素化した。溶媒を除去し、残留物を調製用HPLCにより精製して、表題化合物1 (R⁹ = *n*-ペンチル, R^{9b} = H) を白色固体として得た。

40

【 1 2 5 4 】

【化 4 0 7】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.30 (d, $J=5.8$, 1), 4.60-4.49 (m, 2), 4.28 (d, $J=10.2$, 1), 4.11-4.01 (m, 2), 3.79 (d, $J=2.7$, 1), 3.57 (dd, $J=3.3$, 10.2, 1), 3.44-3.37 (m, 1), 3.13-3.04 (m, 1), 2.27-2.07 (m, 2), 2.14 (s, 3), 2.03-1.87 (m, 2), 1.69-1.50 (m, 2), 1.44 (d, $J=6.9$, 3), 1.42-1.22 (m, 9), 0.90 (t, $J=7.0$, 3).

MS (ESPOS): 467.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【 1 2 5 5】

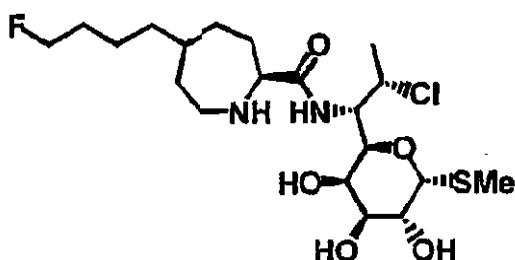
10

実施例 1 4 6

5-(4-フルオロブチル)-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 2 5 6】

【化 4 0 8】



20

【 1 2 5 7】

塩化オキサリル (20 mL, 40 mmol) の、DCM (100 mL) 中における溶液を -78°C で攪拌し、DCM (15 mL) 中の DMSO (5.67 mL, 80 mmol) を添加し、混合物を -78°C で 20 分間攪拌した。化合物 31b ($r = 3$) (5.50 mL, 20 mmol) (Aldrich) の、DCM (15 mL) 中における溶液を添加し、 -78°C で 1 時間攪拌し、次いで Et_3N (14 mL, 100 mmol) を添加した。混合物を室温に高め、30 分間攪拌し、 H_2O (80 mL) を添加した。有機層を H_2O (50 mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、目的アルデヒド 31b ($r = 3$) を黄色の油として得た。これを次の工程にそのまま使用した。

30

【 1 2 5 8】

こうして得たアルデヒド 31a ($r = 3$) の、乾燥 THF (50 mL) 中における溶液に、 N_2 下で、臭化ビニルマグネシウム (1.0M, 40 mL, 40 mmol) を -78°C で 5 分間かけて添加した。得られた混合物を -78°C で 2 時間、 0°C で 1 時間、攪拌し、次いで飽和 NH_4Cl (50 mL) を添加した。2 層を分離し、水層を EtOAc (2 回, 50 mL) で抽出し、有機層を合わせて MgSO_4 で乾燥させた。乾燥剤を除去し、溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲル上で 15% EtOAc -ヘキサンを溶離剤として用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的化合物 31c ($r = 3$) (3.0 g, 61%) を無色の油として得た；

40

MS (ESPOS): 227 $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$ 。

【 1 2 5 9】

31c ($r = 3$) (2.90 g, 11.9 mmol) の、乾燥 DCM (250 mL) 中における溶液に、 N_2 下で、PDC (8.94 g, 23.8 mmol) およびセライト (90 g) を室温で添加し、24 時間攪拌した。混合物を Et_2O (200 mL) で希釈し、次いでセライトにより濾過し、 Et_2O (200 mL) で洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲル上で 10% EtOAc -ヘキサンを溶離剤として用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的化合物 31d ($r = 3$) (2.3 g, 79%) を無色の油として得た；

MS (ESPOS): 242 $[\text{M}]^+$ 。

【 1 2 6 0】

50

L-2-アミノ-4-ペンテン酸メチルエステル(方法T)(1.27 g, 7.7 mmol)の、t-BuOH (20 mL)中における溶液に、Et₃N (1.54 mL, 11.6 mmol)、続いて31d (r = 3) (1.86 g, 7.7 mmol)の、t-BuOH (5 mL)中における溶液を添加し、この懸濁液を室温で5時間撹拌した。次いでBoc₂O (2.52 g, 11.6 mmol)を添加し、室温で2時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をDCM (200 mL)に溶解し、H₂O (50 mL)およびブライン(30 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。乾燥剤を除去し、溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲル上で5-10% EtOAc-ヘキサンを溶離剤として用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的化合物31e (r = 3) (2.5 g, 69%)を黄色の油として得た；

MS (ESPOS): 372 [M - Boc]⁺。

【1261】

10

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(720 mg, 2.0 mmol)の、乾燥トルエン(15 mL)中における溶液に、N₂下で、t-BuOK (115 mg, 1.4 mmol)を室温で添加し、4時間撹拌した。化合物31e (r = 3) (470 mg, 1.0 mmol)の、乾燥トルエン(10 mL)中における溶液を添加し、撹拌を2時間続け、トルエン(50 mL)で希釈し、H₂O (2回, 20 mL)およびブライン(20 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、次いで蒸発乾固し、シリカゲル上で10% EtOAc-ヘキサンを溶離剤として用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的化合物31f (r = 3) (130mg, 28%)を無色の油として得た；

MS (ESPOS): 469 [M]⁺。

【1262】

20

31f (r = 3) (125 mg, 0.26 mmol)の、無水DCM (30 mL)中における溶液に、(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(0-イソプロポキシフェニルメチレン)ルテニウム(8.1 mg, 0.01 mmol)を添加し、得られた反応混合物をN₂下で1時間還流し、室温に冷却し、濃縮した。生成物をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー(30%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、目的化合物31g (r = 3) (5.04 g, 87 %)を得た；

MS (ESPOS): 442 [M + H]⁺。

【1263】

30

31g (r = 3) (100 mg, 0.23 mmol)の、乾燥THF (5 mL)中における溶液に、N₂下で、TBAF (0.35 mL, 0.35 mmol)を室温で添加し、5時間撹拌した。混合物をEtOAc (50 mL)で希釈し、飽和NH₄Cl水溶液(15 mL)、NaHCO₃水溶液(15 mL)およびブライン(15 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。、溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲル上で10-50% EtOAc-ヘキサンを溶離剤として用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的とするヒドロキシル化合物(r = 3) (67 mg, 85%)を無色の油として得た；

MS (ESPOS): 328 [M + H]⁺。

【1264】

40

ヒドロキシル化合物(r = 3) (60 mg, 0.18 mmol)の、乾燥DCM (5 mL)中における溶液に、N₂下で、DAST (51 μL, 0.36 mmol)を-78 °Cで添加し、2時間撹拌した。次いで飽和NaHCO₃水溶液を添加し、EtOAc (30 mL)で抽出し、ブライン(10 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲル上で10-50% EtOAc-ヘキサンを溶離剤として用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的とするフルオロ化合物31h (r = 3) (25 mg, 42%)を無色の油として得た；

MS (ESPOS): 330 [M + H]⁺。

【1265】

エステル31h (r = 3) (20 mg, 0.06 mmol)の、ジオキサン/水(4:1) (5 mL)中における溶液に、固体水酸化リチウム(10 mg, 0.24 mmol)を添加した。得られた反応混合物を室温で4時間撹拌し、有機溶媒を減圧下で除去した。残留物を水(10 mL)に装入し、1.0 M HCl水溶液でPH = 3~4の酸性にし、次いでDCM (2回, 30 mL)で抽出した。有機層を合わせてMgSO₄で乾燥させ、蒸発乾固して、目的とする保護した環状アミノ酸31i (r = 3) (20 mg, 100 %)を得た；

MS (ESNEG): 316 [M + H]⁺。

50

【 1 2 6 6 】

保護した環状アミノ酸31i ($r = 3$) (20 mg, 0.06 mmol)の、DMF (4 mL)中における溶液に、6b 7-Cl MTL ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$) (17 mg, 0.06 mmol)、DIEA (30 μ L, 0.18 mmol)、HBTU (24 mg, 0.06 mmol)を0 で添加し、室温で5時間撹拌した。次いで溶媒を減圧下で除去した。5 % MeOH / DCMを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製を実施して、目的とするBoc保護したリンコサミド(26 mg, 75%)を得た；

MS (ESPOS): 570 $[M + H]^+$ 。

【 1 2 6 7 】

上記のBoc保護したリンコサミド($r = 3$) (26 mg, 0.05 mmol)を90% TFA/H₂O溶液(2 mL)に0 でN₂下に溶解し、2時間撹拌した。反応溶媒を減圧下で除去し、粗生成物33a ($R^9 = 4$ -フルオロブチル, $R^{9b} = H$)をMeOH (10 mL)に溶解し、Pd-C (10%, 10 mg)を添加し、H₂ (55 psi)下で36時間、水素化した。溶媒を除去し、残留物を調製用HPLCにより精製して、表題化合物($R^9 = 4$ -フルオロブチル, $R^{9b} = H$) (10 mg, 48%)を白色固体として得た；

MS (ESPOS): 470 $[M + H]^+$ 。

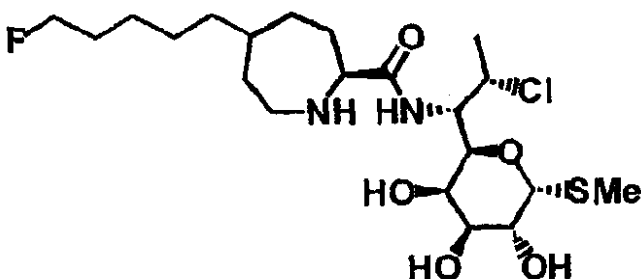
【 1 2 6 8 】

実施例 1 4 7

5-(5-フルオロペンチル)-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 2 6 9 】

【 化 4 0 9 】



【 1 2 7 0 】

上記の実施例 1 4 6 の場合と同様にして、アミノ酸31i ($r = 4$)の製造に出発物質31a ($r = 4$) (Aldrich)を用い、続いてスキーム33に示したと同様に6b 7-Cl MTL ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$)に結合させることにより、表題化合物を製造した。

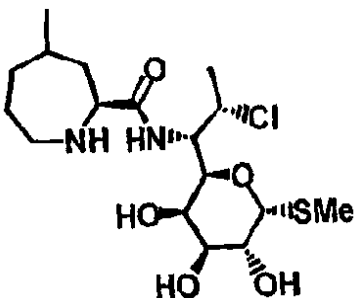
【 1 2 7 1 】

実施例 1 4 8

4-メチル-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 2 7 2 】

【 化 4 1 0 】



【 1 2 7 3 】

リンコサミン6b 7-Cl MTL ($R^2 = H$, $R^3 = Cl$)を、一般法 T により製造した環状アミノ酸22j ($R^9 = H$, $R^{9b} =$ メチル)に、実施例 4 6 に記載したと同様に結合させて、中間体アルケン33a ($R^9 = H$, $R^{9b} =$ メチル)を得た。この不飽和化合物を、実施例 4 7 に記載した

と同様に、10% Pd / CによりMeOH中、50 psiのH₂で水素化し、粗生成物を調製用HPLCにより精製して、表題化合物を得た；

MS (ESPOS): 411 [M + H]⁺。

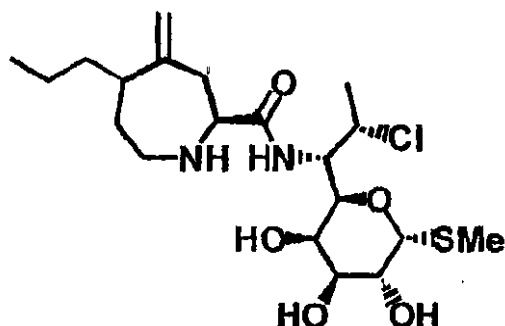
【 1 2 7 4 】

実施例 1 4 9

5-プロピル-4-メチレン-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 2 7 5 】

【化 4 1 1】



10

【 1 2 7 6 】

化合物22g (R⁹= プロピル) (130 mg, 0.44 mmol)の、乾燥THF (5 mL) 中における攪拌溶液に、N₂下で、ボランジメチルスルフィド(87 μL, 0.87 mmol)を0 で添加し、得られた混合物を室温で2時間攪拌し、混合物にH₂O (0.1 mL)、続いて3 M NaOH水溶液(1.0 mL) および35% H₂O₂ (1.1 mL)を添加した。攪拌を室温で30分間続け、次いでEtOAcで抽出し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を除去し、残留物をシリカゲル上で10-50% EtOAc-ヘキサンを溶離剤として用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的化合物32a (R⁹= プロピル) (52 mg, 38%)を無色の油として得た；

20

MS (ESPOS): 338 [M + Na]⁺。

【 1 2 7 7 】

化合物32a (R⁹= プロピル) (52 mg, 0.17 mmol)の、乾燥DCM (3 mL)中における溶液に、N₂下で、4 モレキュラーシーブ(124 mg)、NMO (30 mg, 0.25 mmol)およびTPAP (3 mg, 8.3 μmol)を添加した。得られた混合物を室温で1.5時間攪拌し、次いでシリカゲルカラムに導通し、25% EtOAc-ヘキサンを溶離剤として用いて、目的化合物32b (R⁹ = プロピル) (44 mg, 85%)を無色の油として得た；

30

MS (ESPOS): 336 [M + Na]⁺。

【 1 2 7 8 】

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(232 mg, 0.65 mmol)の、乾燥トルエン(1 mL)中における懸濁液に、N₂下で、t-BuOK (44 mg, 0.39 mmol)を室温で添加し、4時間攪拌した。化合物32b (R⁹= プロピル) (80 mg, 0.26 mmol)の、乾燥トルエン(3 mL)中における溶液を添加し、攪拌を4時間続け、トルエン(30 mL)で希釈し、H₂O (10 mL)およびブライン(10 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、次いで蒸発乾固し、シリカゲル上で10% EtOAc-ヘキサンを溶離剤として用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的化合物32c (R⁹= プロピル) (25 mg, 31%)を無色の油として得た；

40

MS (ESPOS): 334 [M + Na]⁺。

【 1 2 7 9 】

エステル32c (R⁹= プロピル) (25 mg, 0.08 mmol)の、ジオキサン / 水(4:1) (2 mL)中における溶液に、固体水酸化リチウム(10 mg, 0.24 mmol)を添加した。得られた反応混合物を室温で4時間攪拌し、有機溶媒を減圧下で除去した。残留物を水(10 mL)に装入し、1.0 M HCl水溶液でpH = 3~4の酸性にし、次いでDCM (2回, 30 mL) で抽出した。有機層を合わせてMgSO₄で乾燥させ、蒸発乾固して、目的とする保護した環状アミノ酸32d (R⁹= プロピル) (25 mg, 100 %)を得た。

50

【 1 2 8 0 】

保護した環状アミノ酸32d (R^9 = プロピル) (25 mg, 0.08 mmol) の、DMF (4 mL) における溶液に、6b 7-Cl MTL (R^2 = H, R^3 = Cl) (23 mg, 0.08 mmol)、DIEA (40 μ L, 0.24 mmol)、HBTU (32 mg, 0.08 mmol) を0 で添加し、室温で5時間撹拌した。次いで溶媒を減圧下で除去した。5 % MeOH / DCMを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製を実施して、目的とする保護したリンコサミド(R^9 = プロピル) (35 mg, 80%)を得た；

MS (ESPOS): 551 [M + 1]⁺。

【 1 2 8 1 】

Boc保護したリンコサミド(R^9 = プロピル) (35 mg, 0.06 mmol) を90% TFA/H₂O溶液 (2 mL) に0 でN₂下に溶解し、2時間撹拌した。反応溶媒を減圧下で除去し、得られた残留物を調製用HPLCにより精製して、表題化合物32c (R^9 = プロピル) (12 mg, 26%)を白色固体として得た；

MS (ESPOS): 451 [M + 1]⁺。

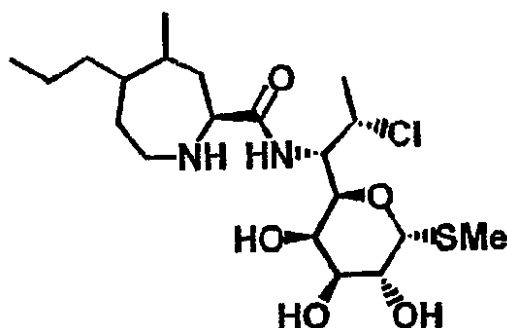
【 1 2 8 2 】

実施例 1 5 0

5-プロピル-4-メチル-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 2 8 3 】

【 化 4 1 2 】



【 1 2 8 4 】

不飽和化合物32c (R^9 = プロピル) (10 mg, 0.02 mmol) の、MeOH (10 mL) における溶液に、10% Pd/C (15 mg) を添加し、55 psiで36時間、水素化した。溶媒を除去すると粗製物質が得られた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5-15 % MeOH/DCM) により精製を実施して、化合物32f (R^9 = プロピル) (8 mg, 80%)を白色固体として得た；

MS (ESPOS): 453 [M]⁺。

【 1 2 8 5 】

実施例 A感受性試験

化合物をNCCLSの微量希釈法に従って試験した (National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard (米国臨床検査室基準委員会、好気的に増殖する細菌に関する希釈感受性試験法；承認基準) - 第5版. NCCLS文書M7-A5, NCCLS, ペンシルベニア州ウェイン 2000; National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; Approved standard (米国臨床検査室基準委員会、嫌気性菌の抗菌性物質感受性試験法；承認基準) - 第5版. NCCLS文書M11-A4, NCCLS, ペンシルベニア州ウェイン 2001)。丸底ウェルを備えた無菌のプラスチック製96ウェルマイクロタイタートレー (Greiner) 内でアッセイを実施した。

【 1 2 8 6 】

化合物の調製

被験化合物および対照抗生物質の原液をDMSO中に10mg/mlで調製する。マイクロタイタープレート内で各横列において、DMSOを溶媒として用い、目標最終濃度100倍で、各薬物につき系列2倍希釈を行う。縦列#1～11のウェルには薬物を入れ、縦列#12を薬物なしの微生物増殖対照として残した。母プレートの各ウェルを無菌の脱イオン水で希釈し、混合し、得られたアッセイプレート内の各ウェルに10 μ l容量を分配する。

【 1 2 8 7 】

接種物の調製

Microbank(商標)法(Pro-Lab Diagnostics)を用いて保存培養物を調製し、-80℃に保存した。好気性菌株を増殖させるために、凍結バイアルから1個のビーズを取り出し、トリプチケースソイ寒天(Trypticase Soy Agar) (Difco)、チョコレート寒天(Remel)または血液寒天(Remel)上に無菌的に画線し、これらを35℃で一夜インキュベートした。嫌気性菌は、ヘミンおよびビタミンKを補充したブルセラ(Brucella)寒天(Remel)で培養され、嫌気的環境で嫌気ジャー(三菱)を用いて35℃で24～48時間インキュベートされた。NCCLS指針に従った直接コロニー懸濁法を用いて標準接種物を調製した(National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard - 第5版. NCCLS文書M7-A5, NCCLS, ペンシルベニア州ウェイン 2000; National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; Approved standard - 第5版. NCCLS文書M11-A4, NCCLS, ペンシルベニア州ウェイン 2001)。18～24時間の寒天平板から分離コロニーを選択し、0.5マクファースランド濁度基準に適合するように0.9%の無菌塩類溶液に再懸濁した。この懸濁液を調製後15分以内に使用した。

10

20

【 1 2 8 8 】

【表 15】

<i>Streptococcus pneumoniae</i> VSPN1001	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619
<i>Streptococcus pneumoniae</i> VSPN3026	<i>Streptococcus pneumoniae</i> R6x
<i>Streptococcus pneumoniae</i> VSPN4054	<i>Streptococcus pneumoniae</i> 488K
<i>Streptococcus pneumoniae</i> VSPN4021	<i>Streptococcus pneumoniae</i> 9
<i>Staphylococcus aureus</i> VSAU1017	<i>Staphylococcus aureus</i> Smith
<i>Staphylococcus aureus</i> VSAU1003	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923
<i>Staphylococcus aureus</i> VSAU4020	<i>Staphylococcus aureus</i> 125
<i>Staphylococcus aureus</i> VSAU4048	<i>Staphylococcus aureus</i> 85-EPI
<i>Staphylococcus aureus</i> VSAU4065	<i>Staphylococcus aureus</i> VSAU4065
<i>Staphylococcus epidermidis</i> VSEP1001	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228
<i>Enterococcus faecalis</i> VEFL1003	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 51299
<i>Enterococcus faecium</i> VEFA1005	<i>Enterococcus faecium</i> BM4147.1
<i>Haemophilus influenzae</i> VHIN1003	<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766
<i>Haemophilus influenzae</i> VHIN1004	<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 31517
<i>Haemophilus influenzae</i> VHIN1005 <i>acr</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> LS-2
<i>Moraxella catarrhalis</i> VMCA1001	<i>Moraxella catarrhalis</i> ATCC 25238
<i>Escherichia coli</i> VECO2096	<i>Escherichia coli</i> MG1655
<i>Escherichia coli</i> VECO2526 <i>tolC</i>	<i>Escherichia coli</i> MG1655 <i>tolC</i>
<i>Bacteroides fragilis</i> VBFR1001	<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> VBTH 1001	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC #29741
<i>Clostridium difficile</i> VCDI1001	<i>Clostridium difficile</i> ATCC 9689

【1289】

MIC用のアッセイプレートの調製

培地を1.1倍濃度で調製した。Ca⁺⁺およびMg⁺⁺を補充したミュラー-ヒントンプロス MHB (Difco) (NCCLSが推奨)、5%ウマ溶血血液を補充したMHB、HTMプロス(Remel)、またはヘミンおよびビタミンKを補充したBrucellaプロス(Remel)。各微生物につき、標準懸濁液を無菌溜め内で適切な増殖倍中に希釈した。混合した後、薬物を含むアッセイプレートウェルに90 μl容量を接種した。したがって、各MICについて、各ウェルは接種サイズ

10

20

30

40

50

約 5×10^5 cfu/ml および1%を超えないDMSOを含む最終容量100 μ lを収容する。

【1290】

MICの解釈

完成したマイクロタイタープレートを、好気性菌については周囲空気内において35℃で16～20時間、嫌気性菌については嫌気ジャー(三菱)内において35℃で46～48時間、インキュベートした。各ウェルの光学濃度を600 nmでVersaMaxマイクロプレートリーダー(Molecular Devices, カリフォルニア州サニーベール)により測定した。MICは、細菌の可視増殖を完全に抑制する最小薬物濃度と定義された。

【1291】

実施例47で製造した化合物は、グラム陰性菌であるインフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae*)に対してMIC 4 μ g/mLのインビトロ力価を備えていた。実施例47、144および145で製造した化合物はさらに、インフルエンザ菌ATCC 31517株に対して0.5 μ g/mLのMICを示した；インフルエンザ菌ATCC 31517株に対して8 μ g/mLのMICを示したクリンダマイシンと対比。実施例81、82、144、145および47で製造した化合物は、エンテロコッカス-フェカリス(*Enterococcus faecalis*) ATCC 29212株に対してMIC 0.125 μ g/mL以下のインビトロ力価を備えていた；この菌株に対して>8 μ g/mLのMICを示したクリンダマイシンと対比。

【1292】

実施例81、82、144、145および47の化合物は、バクテロイデス-フラジリス(*Bacteroides fragilis*) ATCC 25285株に対してMIC 0.5 μ g/mL以下のインビトロ力価を備えていた；この菌株に対して2 μ g/mLのMICを示したクリンダマイシンと対比。

【1293】

【表16】

細菌	ATCC 番号	MIC (μ g/mL)					
		クリンダマイシン	Ex. 82	Ex. 81	Ex. 145	Ex. 47	Ex. 144
<i>E. faecalis</i>	29212	>8	0.125	0.03	0.125	0.125	0.03
<i>H. influenzae</i>	31517	8	2	2	0.5	0.5	0.5
<i>B. fragilis</i>	25285	2	0.25	0.125	0.5	0.125	0.125

【1294】

上記表中の5種類の化合物により例示した力価、特にスペクトルの顕著な向上は、リンコサミドクラスの抗生物質の既知の代表例からみて予想外である。これらの新規なリンコサミド類似体の特徴的なエンテロコッカス-フェカリスまたはグラム陰性菌、たとえばインフルエンザ菌に対して、クリンダマイシンは療法関連濃度では有効なインビトロ活性をもたない。たとえば実施例47の化合物の好ましい抗菌スペクトルおよび高い力価は、クリンダマイシン薬物に優る療法上有望な利点である。

【1295】

実施例B

ネズミの黄色ブドウ球菌性敗血症における有効性

他に公表されたモデルに従って、黄色ブドウ球菌性ネズミ敗血症モデルにおいて有効性試験を実施した(Goldstein, B. P., G. Candiani, T. M. Arain, G. Romano, I. Ciciliato, M. Berti, M. Abbondi, R. Scotti, M. Mainini, F. Ripamonti, and et al. 1995.

新規な半合成糖ペプチド系抗生物質MDL 63,246の抗菌活性, Antimicrob. Agents Chemother. 39: 1580-1588.; Misiek, M., T. A. Pursiano, F. Leitner, and K. E. Price 1973. 新規セファロsporin BL-S 339: 7-(フェニルアセチミドイル-アミノアセトアミド)-3-(2-メチル-1,3,4-チアジアゾール-5-イルチオメチル)セファ-3-エム-4-カルボン酸の微

生物特性, Antimicrob. Agents Chemother. 3: 40-48)。

【 1 2 9 6 】

化合物の調製

化合物を、経口投与用として2% Tween 80に溶解し、または静脈内投与用として0.9% NaCl溶液に溶解した。細菌の接種後、1時間目に化合物を投与した。バンコマイシンまたはアンピシリンを対照として用いた。

【 1 2 9 7 】

有効性モデル

雄または雌ICRマウス(体重 22 ± 2 g、MDS Pharma Servicesから)を評価に用いた。飼料と水を任意に摂取させた。体重 22 ± 2 gのマウス6匹のグループを実験に用いた。5%のムチン(Sigma)を含有するブレインハートインフュージョンブロス(Difco)0.5 ml中の黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus) Smithを、 4×10^4 CFUでマウスに腹腔内接種した。細菌の接種後7日間、1日1回、死亡率を記録した。

10

【 1 2 9 8 】

以下の例、方法およびスキームは前記に対する追加である。これら追加の例、方法およびスキームには番号または文字の後にダッシュ(')を追加する(たとえば方法A '、スキーム1 '、または実施例1 'を参照)。

【 1 2 9 9 】

実施例

前記の考察および下記の実施例において、以下の略語は以下の意味をもつ。略語の定義がない場合、それは一般に受け入れられているその意味をもつ：

20

7-メチルMTL = 1-メチルスルファニル-7-デオキシ-7-メチルリンコサミン

Ac = アセチル

Alloc = アリルオキシカルボニル保護基

apt = 見掛け上の三重線

Aq. = 水性

atm = 気圧

Bn = ベンジル

Boc = t-ブトキシカルボニル保護基

(Boc)₂O = 二炭酸ジ-t-ブチル

30

br s = 幅広い一重線

BSTFA = N,O-ビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド

¹³C NMR = ¹³C炭素核磁気共鳴

Cbz = ベンジルオキシカルボニル保護基

CDCl₃ = 重水素化クロロホルム

CD₃OD = 重水素化メタノール

CD₃SOCD₃ = 重水素化ジメチルスルホキシド

cfu = コロニー形成単位

D₂O = 重水素化水

d = 二重線

40

DAST = ジメチルアミノ硫黄トリフルオリド

dd = 重複二重線

dddd = 重複二重線の重複二重線

DIBALH = 水素化ジイソブチルアルミニウム

dt = 重複三重線

DCE = ジクロロエタン

DCM = ジクロロメタン

DIAD = アゾジカルボン酸ジイソプロピル

DIEA = ジイソプロピルエチルアミン

DMAP = 4-ジメチルアミノピリジン

50

DMF	=	ジメチルホルムアミド	
DMS	=	硫化ジメチル	
DMSO	=	ジメチルスルホキシド	
DPPA	=	ジフェニルホスホリルアジド	
ED ₅₀	=	集団のうち50%において療法有効な用量	
EDCI	=	1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩	
equiv	=	当量	
ESMS	=	エレクトロスプレー質量分析	
Et	=	エチル	
EtOAc	=	酢酸エチル	10
Et ₂ O	=	ジエチルエーテル	
g	=	グラム	
h	=	時間	
HATU	=	ヘキサフルオロリン酸O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム	
HBTU	=	ヘキサフルオロリン酸O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム	
HOBT	=	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物	
¹ H NMR	=	水素核磁気共鳴分光分析	
HPLC	=	高速液体クロマトグラフィー	20
Hz	=	ヘルツ	
IC ₅₀	=	症状の最大障害の半分を達成する被験化合物濃度	
J	=	カップリング定数、ヘルツ	
L	=	リットル	
LD ₅₀	=	集団のうち50%に対して致死的な用量	
LiHMDS	=	リチウムヘキサメチルジシラジド	
m	=	多重線	
M	=	モル濃度	
MCPBA	=	3-クロロペルオキシ安息香酸	
Me	=	メチル	30
MeCN	=	アセトニトリル	
MeOH	=	メタノール	
mg	=	ミリグラム	
MHB	=	ミュラーヒントン (Mueller Hinton) プロス	
MHz	=	メガヘルツ	
MIC	=	最小阻止濃度	
min	=	分	
mL	=	ミリリットル	
mm	=	ミリメートル	
mmHg	=	ミリメートル水銀柱	40
mmol	=	ミリモル	
Ms	=	メシル	
MS(ESPOS)	=	ポジティブモードエレクトロスプレーイオン化による質量分析	
MS(ESNEG)	=	ネガティブモードエレクトロスプレーイオン化による質量分析	
MTBU	=	7-メチル-1,5,7-トリアザビシクロ-[4.4.0]デカ-5-エン	
MTL	=	1-メチルスルファニルリンコサミン(メチル6-アミノ-6,8-ジデオキシ-1-チオ-エリスロ-D-ガラクト-オクトピラノシド)	
N	=	規定度	
NBS	=	N-ブロモスクシンイミド	
NMR	=	核磁気共鳴	50

NMM	=	4-メチルモルホリン	
NMO	=	4-メチルモルホリンN-オキシド	
OBz	=	安息香酸エステル保護基	
OtBu	=	t-ブトキシ	
ONPG	=	2-ニトロフェニル -D-ガラクトピラノシド	
iPrOAc	=	酢酸イソプロピル	
PDC	=	ジクロム酸ピリジニウム	
Pd/C	=	カーボン上パラジウム	
pg	=	ピコグラム	
Ph	=	フェニル	10
Pro	=	L-プロリン	
psi	=	平方インチ当たりのポンド	
q	=	四重線	
q.v.	=	定量的	
R _f	=	保持係数	
rt	=	室温	
s	=	一重線	
sat.	=	飽和	
t	=	三重線	
TBABS	=	重硫酸テトラブチルアンモニウム	20
TBAF	=	フッ化テトラブチルアンモニウム	
TCI	=	TCI America	
TEA	=	トリエチルアミン	
TFA	=	トリフルオロ酢酸	
THF	=	テトラヒドロフラン	
TLC	=	薄層クロマトグラフィー	
TMS	=	トリメチルシリル	
TMEDA	=	トリメチルエチレンジアミン	
TPAP	=	過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム	
Ts	=	トシル	30
μg	=	マイクログラム	
μL	=	マイクロリットル	
μM	=	マイクロモル濃度	
v/v	=	容量 / 容量。	

【 1 3 0 0 】

さらに用語 "Aldrich" は、以下の操作で用いた化合物または試薬がAldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233 USAから市販されていることを示す；用語 "Fluka" は、その化合物または試薬がFluka Chemical Corp., 980 South 2nd Street, Ronkonkoma NY 11779 USAから市販されていることを示す；用語 "Lancaster" は、その化合物または試薬がLancaster Synthesis, Inc., P.O. Box 100 Windham, NH 03087 USAから市販されていることを示す；用語 "Sigma" は、その化合物または試薬がSigma, P.O. Box 14508, St. Louis MO 63178 USAから市販されていることを示す；用語Chem-Impex" は、その化合物または試薬がChem-Impex International, Inc. 935 Dillon Drive, Wood Dale IL 60191 USAから市販されていることを示す；用語 "Chemservice" は、その化合物または試薬がChemservice Inc., Westchester, PA, USAから市販されていることを示す；用語 "Bachem" は、その化合物または試薬がBachem Bioscience Inc., 3700 Horizon Drive, Renaissance at Gulph Mills, King of Prussia, PA 19406 USAから市販されていることを示す；用語 "Maybridge" は、その化合物または試薬がMaybridge Chemical Co. Trevillert, Tintagel, Cornwall PL34 OHW United Kingdomから市販されていることを示す；用語 "RSP" は、その化合物または試薬がRSP Amino Acid Analogs,

40

50

Inc., 106 South St., Hopkinton, MA 01748, USAから市販されていることを示す；用語 "TCI" は、その化合物または試薬がTCI America, 9211 North Harborside St., Portland, Oregon, 97203, OR, USAから市販されていることを示す；用語 "Toronto" は、その化合物または試薬がToronto Research Chemicals, Inc., 2 Brisbane Rd., New York, ON, Canada M3J2J8から市販されていることを示す；用語 "Alfa" は、その化合物または試薬がJohnson Matthey Catalog Company, Inc. 30 Bond Street, Ward Hill, MA 01835-0747から市販されていることを示す；用語 "Nova Biochem" は、その化合物または試薬がNova Biochem USA, 10933 North Torrey Pines Road, P.O. Box 12087, La Jolla CA 92039-2087から市販されていることを示す。

【1301】

10

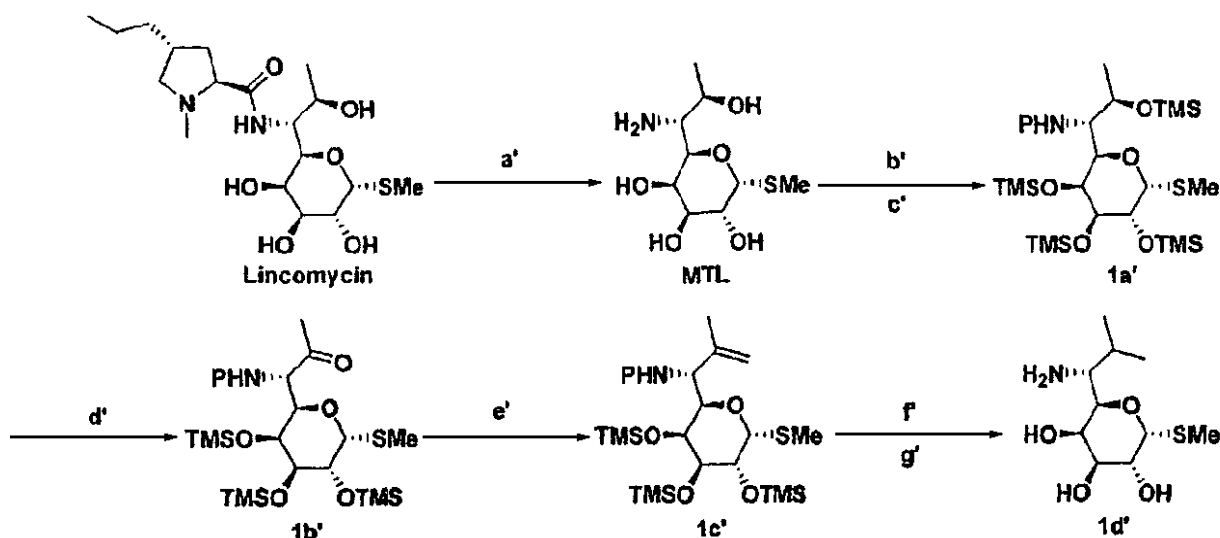
以下の実施例において、すべての温度が摂氏であり（別途指示しない限り）、指示した化合物の製造のために下記の一般法を用いた。

一般的方法

方法 A'

【1302】

【化413】



20

30

【1303】

スキーム1'。リンコサミン中間体1d'の合成。a. $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、加熱；b. N-保護(P = Bocについては： $(\text{Boc})_2\text{O}$ 、TEA；P = Cbzについては： CbzOSu 、ピリジン)；c. O-シリル保護(BSTFA、TEA)；d. スワーン(Swern)酸化： DMSO 、 ClCOCOCI 、TEA、DCM；e. ウィティッヒオレフィン化($\text{MePPh}_3^+ \text{Br}^-$ 、 $(\text{CH}_3)_3\text{COK}$ 、THF)；f. 還元(P = Cbzについては： H_2/Pd 、工程(g)は存在しない)；g. N-脱保護(P = Bocについては： H^+ 、溶媒)

メチル6-アミノ-6,8-ジデオキシ-1-チオ-エリスロ-D-ガラクト-オクトピラノシド(MTL)をHoeksema, H. et al. Journal of the American Chemical Society, 1967, 89, 2448-2452の記載と同様にして製造した。ピリジン(40 mL)中のN-(ベンジルオキシカルボニルオキシ)スクシンイミド(5.8 g 23.1 mmol)およびMTL (5.0 g, 19.7 mmol)を、 N_2 雰囲気下で36時間撹拌した。反応混合物を0 に冷却し、次いでBSTFA (15.7 mL, 59.0 mmol)を注射器で2分間かけて添加した。反応混合物を室温に高め、42時間撹拌した。トルエン(100 mL)を添加し、反応混合物を蒸発乾固した。残留物を酢酸エチル(400 mL)に装入した。有機溶液を10%クエン酸水溶液(200 mL)、 H_2O (3回, 100 mL)、飽和 NaHCO_3 (100 mL)およびブライン(2回, 100 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発乾固した。トルエン(100 mL)およびシクロヘキサン(2回, 100 mL)からの共蒸発後、粗生成物をシリカ上で10% EtOAc/ヘキサン(0.2% TEAを含有)によりクロマトグラフィー処理して、保護した生成物1a' (P = Cbz) (7.2 g, 54%)を無色の油として得た。

40

【1304】

50

【化 4 1 4】

¹H NMR (300

MHz, CD₃SOCD₃) δ 7.34-7.31 (m, 5), 7.05 (d, *J* = 8.2, 1), 5.19 (d, *J* = 5.8, 1), 5.01 (d, *J* = 1.6, 2), 3.99 (apt dt, *J* = 5.5, 9.3, 9.3, 2), 3.93-3.86 (m, 3), 3.49 (dd, *J* = 2.5, 9.6, 1), 2.01 (s, 3), 1.03 (d, *J* = 6.3, 3), 0.10 (s, 9), 0.09 (s, 9), 0.04 (m, 18).

【 1 3 0 5】

DCM中の2 M塩化オキサリル(1.49 mL, 2.98 mmol)を、1分間かけて、DCM (1.5 mL)中のDMSO (413 μL, 5.82 mmol) (-72 に冷却)に添加した。25分後、DCM (4.0 mL)中の保護した生成物1a' (1.92 g, 2.84 mmol)をカニューレで添加した。得られた反応混合物を25分間攪拌し、次いで-50 に高め(ドライアイス-アセトニトリル)、この温度に2時間保持した。反応混合物にTEA (1.29 mL, 3.30 mmol)を添加した。25分後、反応混合物をEtOAc (300 mL)で希釈した。得られた有機溶液を、5%クエン酸(300 mL)、H₂O (2回, 300 mL)、飽和NaHCO₃ (100 mL)、ブライン(100 mL)で速やかに洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、トルエン(100 mL)の補助により蒸発乾固すると、生成物1b' が得られた。n-ペンタンと共蒸発させ、残留溶媒を高真空下で除去した後、生成物1b' (P = Cbz)を無色結晶質固体(1.60 g, 94%)として得た。

10

【 1 3 0 6】

【化 4 1 5】

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.33 (m, 5), 5.60 (m, 1), 5.21 (d, *J* = 5.2, 1), 5.17 (d, *J* = 12.4, 1), 5.08 (d, *J* = 12.4, 1), 4.74 (m, 1), 4.16-4.12 (m, 2), 3.87 (d, *J* = 2.2, 1), 3.69 (dd, *J* = 2.5, 9.3, 1), 2.01 (br s, 3), 1.90 (s, 3), 0.19 (s, 9), 0.16 (s, 9), 0.15 (s, 9).

【 1 3 0 7】

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(3.29 g, 9.20 mmol)およびカリウムt-ブトキシド(715 mg, 6.4 mmol)を、N₂雰囲気下で激しく攪拌しながら、トルエン(31 mL)に懸濁した。4.0時間後、トルエン(20 mL)中の保護した生成物1b' (P = Cbz) (1.40 g, 2.36 mmol)をカニューレで添加した。得られた反応混合物を2時間攪拌し、次いでEtOAc (250 mL)で希釈した。得られた有機溶液をH₂O (2回, 100 mL)、ブライン(1回, 100 mL)で速やかに洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発乾固した。粗生成物のシリカゲルクロマトグラフィー(6% EtOAc/ヘキサン(0.2% TEAを含有))によりアルケン生成物1c' (P = Cbz)を無色の油として得た。これはトルエンおよびシクロヘキサンとの共蒸発後に結晶化した(0.65 g, 46%)。

30

【 1 3 0 8】

【化 4 1 6】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.27 (m, 5), 6.36 (d, *J* = 7.1, 1), 5.24 (d, *J* = 5.5, 1), 5.08 (m, 4), 4.34 (m, 1), 4.16 (m, 2), 3.88 (d, *J* = 2.2, 1), 3.61 (dd, *J* = 2.2, 9.3, 1), 2.20 (s, 3), 1.79 (s, 3), 0.17-0.13 (m, 27).

40

【 1 3 0 9】

エタノール(50 mL)中のアルケン1c' (P = Cbz; 490 mg, 0.82 mmol)を、パル(Parr)ボトル内でカーボン上10% Pd (700 mg; Degusa湿潤形50% w/w 水)に添加した。ボトルをパージし、H₂を65 psiになるまで装填し、24時間振とうした。反応混合物をセライトにより濾過し、これをメタノールですすいだ。乾燥および洗浄した樹脂Dowex(登録商標) 50w-40 0x H⁺ 形(0.8 g)を入れた樹脂ろうとに有機溶液を移し、10分間振とうした。樹脂をメタノールで3回、水で2回、洗浄した後、MeOH中の5% TEA (35 mL, 10分間, 5回)で洗浄することにより飽和生成物1d'を樹脂から溶離した。濾液を合わせて蒸発乾固し、EtOHから2回

50

、共蒸発させ、1:1 MeCN/H₂Oから凍結乾燥して、生成物1d' (7-Me MTL)を無色粉末(198 mg, 96%)として得た。

【 1 3 1 0 】

【 化 4 1 7 】

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 5.17 (d, *J* = 5.8, 1), 3.97-3.84 (m, 3), 3.52 (dd, *J* = 3.0, 10.0, 1), 2.82 (dd, *J* = 4.4, 8.5, 1), 1.94 (s, 3), 1.89-1.81 (m, 1), 0.82 (d, *J* = 6.9, 3), 0.72 (d, *J* = 6.9, 3); MS (ESPOS): 252.2 [M + H]⁺, (ESNEG): 250.4 [M - H]⁻.

【 1 3 1 1 】

方法 B'

あるいは、スキーム1'でBoc保護基を用いる場合、一般に下記に概説するようにBoc保護した生成物1b' (P = Boc)を製造できる。二炭酸ジ-*t*-ブチル(57.0 g, 0.26 mol)を、メタノール(200 mL)およびTEA (26 mL)に懸濁したMTL (21.8 g, 86 mmol; 50、高真空中で乾燥)に0で添加した。次いで反応混合物を室温で一夜撹拌した。反応混合物にトルエン(100 mL)を添加し、溶媒を除去して約100 mLの全容量にすると濃厚な懸濁液が残り、これにシクロヘキサン(300 mL)を添加した。得られた固体沈殿を摩砕処理し、濾過し、シクロヘキサン、エーテル、ペンタンで洗浄し、乾燥させて、一定重量にした。粗製N-Boc-MTL (中間体を示していない) (87%)をさらに精製せずに使用した。

【 1 3 1 2 】

【 化 4 1 8 】

TLC R_f = 0.75 (10% MeOH/DCM); MS (ESPOS): 354 [M + H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.14 (d, *J* = 6.3, 3), 1.43 (s, 9), 2.07 (s, 3), 3.55 (dd, *J* = 3.3, 10.43, 1), 3.84-4.08 (m, 3), 4.10-4.15 (m, 2), 5.25 (d, *J* = 5.5, 1).

【 1 3 1 3 】

DMF (5 mL)およびTEA (0.14 mL, 1.42 mmol)中のN-Boc-MTL (240 mg, 0.68 mmol)に、0でBSTFA (0.52 mL, 2.0 mmol)を添加し、得られた混合物を室温で一夜撹拌した。DMFを除去し、粗生成物をシリカゲルカラム(EtOAc中の2% TEAで前処理)に速やかに導通し、ヘキサン中の10%酢酸エチルで生成物を溶離して、1a' (P = Boc; 350 mg, 95%)を得た。

【 1 3 1 4 】

ジクロロメタン(5 mL)中の塩化オキサリル(0.16 mL, 0.78 mmol)に、-60でDMSO (0.2 mL, 0.78 mmol)を徐々に添加し、次いで15分間撹拌した。ジクロロメタン(5 mL)中の保護した中間体1a' (370 mg, 0.65 mmol)を徐々に添加した。反応混合物を45分間撹拌した。その間に反応温度は-40に上昇した。TEA (0.70 mL, 3.25 mmol)を添加し、-40でさらに15分間、撹拌を続けた。粗生成物をDCM (100 mL)で抽出し、10%クエン酸水溶液(50 mL)で洗浄した。溶媒を除去した際に得られた残留物をシリカゲルカラム上でヘキサン中の10% EtOAcを溶離剤として用いて精製して、1b' (P = Boc)を無色の油として得た(289 mg, 78%)。

【 1 3 1 5 】

TLC: R_f = 0.60 (10% EtOAc/ヘキサン);

【 1 3 1 6 】

【 化 4 1 9 】

MS (ESPOS): 590 [M + Na]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.11 (s, 18), 0.17 (s, 18), 1.40 (s, 9), 1.84 (s, 3), 2.26 (s, 3), 3.63 (dd, *J* = 2.7, 9.34, 1), 3.82 (d, *J* = 1.9, 1), 4.01-4.12 (m, 2), 5.15 (d, *J* = 5.5, 1).

【 1 3 1 7 】

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(12 g, 33.6 mmol)およびカリウムt-ブトキシド(3 g, 26.7 mmol)を、THF (70 mL)に0 で添加し、室温で4時間撹拌した。次いでTHF (30 mL)中のケトン1b' (P = Boc; 4.7 g, 8.2 mmol)を添加し、混合物を室温で2時間撹拌した。次いでこれをEtOAc (300 mL)で抽出し、ブライン(100 mL)で洗浄し、乾燥させた(Na₂SO₄)。粗製アルケン生成物を、ヘキサン中の10% EtOAcを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1c' (P = Boc; 4.1 g, 87.6%)を得た。

【 1 3 1 8 】

TLC: R_f = 0.5 (ヘキサン中の10% EtOAc) ;

【 1 3 1 9 】

【 化 4 2 0 】

10

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.24 (m, 2),

5.22 (d, J = 5.7, 1), 4.21 (m, 1), 4.09 (m, 2), 3.87 (d, J = 2.4, 1), 3.60 (dd, J = 2.7, 9.3, 1), 1.99 (s, 3), 1.76 (s, 3), 1.43 (s, 9); MS (ESPOS): 444 [M - 2TMS + Na]⁺.

【 1 3 2 0 】

メタノール(30 mL)中のアルケン生成物1c' (P = Boc)に、Dowex(登録商標R) H⁺ 樹脂(1 g)を添加し、混合物を室温で1時間撹拌した。樹脂を濾去し、溶媒を真空下で除去した際に得られた生成物(2.4 g, 6.8 mmol)をMeOH (30 mL)に装入した。カーボン上10%パラジウム(2.5 g)を添加し、混合物を55 psiで一晩、水素化した。濾過し、溶媒を除去した際に得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤: DCM中の10% MeOH)により精製して、Boc保護した7-メチルMTL (中間体を示していない)を白色固体(2.06 g, 86%)として得た。

20

【 1 3 2 1 】

TLC: R_f = 0.5 (DCM中の10% MeOH) ;

【 1 3 2 2 】

【 化 4 2 1 】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 5.23 (d, J = 5.4,

1), 4.11 (m, 1), 3.97 (d, J = 10.2, 1), 3.84 (m, 1), 3.52 (m, 1), 2.08 (s, 3), 1.44 (s, 9), 1.14 (m, 1), 0.93 (d, J = 6.9, 3), 0.85 (d, J = 6.9, 3); MS (ESPOS): 351 [M + H]⁺.

30

【 1 3 2 3 】

DCE (6 mL)中のBoc保護した7-メチルMTL (150 mg, 0.43 mmol)に、DMS (0.16 mL, 2.5 mmol)、続いてTFA (2 mL)、水(0.16 mL)を添加し、室温で1時間撹拌した。溶媒を除去すると粗生成物が得られた。DCM中の30% MeOHを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した後、生成物1d' (7-Me MTL)を得た。この化合物は方法A'を用いて得た物質とあらゆる点で同一であった。

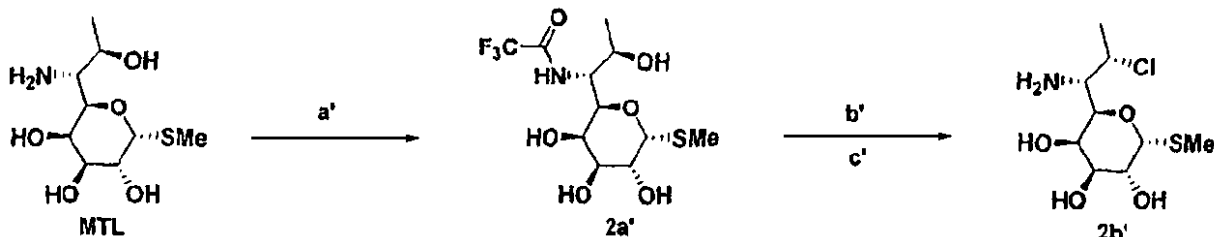
【 1 3 2 4 】

方法 C'

【 1 3 2 5 】

【 化 4 2 2 】

40



【 1 3 2 6 】

50

スキーム2'. 7-クロロMTL (2b')の製造. a. トリフルオロ酢酸メチル、TEA、MeOH; b. クロロメチレンピペリジニウムクロリド; c. NaOH、MeOH水溶液

N-トリフルオロアセチルMTL (2a'). 1 Lの丸底フラスコに、乾燥MTL (20 g, 0.079 mol; 50、高真空下で一夜乾燥)、無水メタノール(200 mL)、TEA (8.77 g, 0.087 mol)およびトリフルオロ酢酸メチル(127.3 g, 0.99 mol)を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した後、溶媒を蒸発乾固して、保護したMTL 2a' (26.2 g, 95%)を得た。これをそのまま次の工程に装入した。

【1327】

クロロメチレンピペリジニウムクロリド(スキーム2', 試薬b). 機械的攪拌機を備えた3 Lの三口丸底フラスコに、ジエチルエーテル(無水, 1.8 L)およびN-ホルミルピペリジン(35.6 g, 0.315 mol)を乾燥窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を0℃に冷却し、トリホスゲン(31.2 g, 0.105 mol)を少量ずつ2時間かけて、激しく攪拌しながら温度を0℃に維持して添加した。次いで反応混合物を1時間かけて室温に高め、次いで0℃に冷却した。反応混合物を窒素流下で濾過し、冷ジエチルエーテル(2回, 100 mL)で洗浄した。得られた白色結晶を真空乾燥して、クロロメチレンピペリジニウムクロリド(46.4 g, 95%)を得た。

10

【1328】

N-トリフルオロアセチル保護した7-クロロMTL. 機械的攪拌機および冷却器を備えた3 Lの三口丸底フラスコに、クロロメチレンピペリジニウムクロリド(44.4 g, 0.286 mol)および無水DCE (1 L)を窒素雰囲気下で添加した。得られたスラリーを激しく攪拌し、0℃に冷却した。粗製2a' (20 g, 0.057 mol)を1分間かけて添加した。得られた反応混合物を1時間攪拌し、次いで65℃に加熱した。この過程で均一な溶液が得られた。反応混合物を65℃で18時間攪拌した。次いで反応混合物を0℃に冷却し、NaOH (22.9 g, 0.57 mol)の水(1 L)中における0℃の溶液に、速やかに注入した。30分後、濃HClを5分間かけて添加して反応混合物のpHを10.5に調整した。反応混合物を2時間かけて室温に高め、次いで濃HClでpHを7に調整し、混合物を一夜攪拌した。溶媒を高真空下で除去し、続いてトルエンから共蒸発させた。得られた残留物を10%メタノール/DCMに装入し、1時間攪拌し、濾過し、濾液を蒸発乾固すると、粗生成物を含むシロップが得られた。これをヘキサンによる反復摩砕処理、続いて10%メタノール/DCM溶離剤を用いるシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して、N-トリフルオロアセチル保護した7-クロロMTL(中間体を示していない; 21.1 g, 75%)を得た。これをさらに精製せずに使用した。

20

30

【1329】

7-クロロMTL (2b'). 精製したN-トリフルオロアセチル保護7-Cl MTL (20 g, 0.054 mol)の、MeOH (10 mL)中における0℃の攪拌溶液に、1M NaOH水溶液(250 mL)を添加した。反応混合物を12時間攪拌すると、この間に生成物の結晶が沈殿し、これを定期的に濾過により分離し、最少量の冷水、続いて冷メタノールで洗浄して、7-クロロMTL生成物2b'を無色固体(10 g, 50%)として得た。この方法で製造した物質の分析特性は、公表された方法により製造した物質のものと一致する。

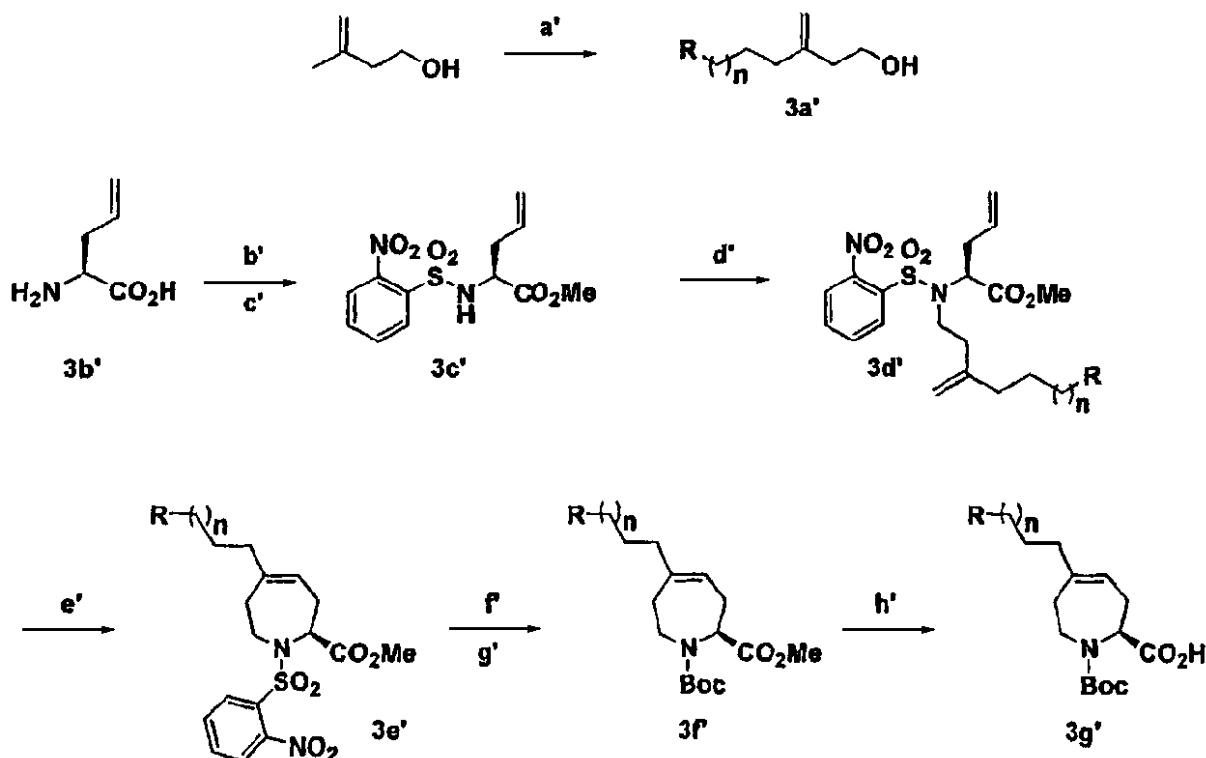
【1330】

方法D'

40

【1331】

【化 4 2 3】



10

20

【 1 3 3 2】

スキーム3'. 5位置換2,3,6,7-テトラヒドロ-アゼピン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステル中間体の合成のための一般スキーム. a. BuLi、TMEDA、 $R(CH_2)_nCH_2Br$ 、 Et_2O ; b. H^+ 、MeOH; c. 2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド、 Et_2O - $NaHCO_3$ 水溶液; d. PPh_3 、DIAD、3a'、THF; e. ベンジリデン[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-(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム、DCM; f. 有機塩基(7-メチル-1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン)、チオフエノール、DMF; g. $(Boc)_2O$ 、THF; h. LiOH水和物、ジオキサン水溶液

30

TMEDA (100 mL, 661.8 mmol)の、乾燥 Et_2O (380 mL)中における溶液に、0 で N_2 下に、BuLi (ヘキサン中1.6 M, 350 mL, 560 mmol)を20分間かけて添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。次いでこの溶液を0 に冷却し、3-メチル-3-ブテン-1-オール(25.7 mL, 254.5 mmol)を10分間かけて添加した。得られた懸濁液を室温で6時間、激しく攪拌した。-78

に冷却した後、プロモエタン(22.8 mL, 305.4 mmol)の、乾燥 Et_2O (75 mL)中における溶液を20分間かけて添加した。次いで反応物を5時間かけて室温に高め、室温で4時間攪拌した。次いでこれを飽和 NH_4Cl (300 mL)の添加により反応停止し、層を分離し、水層をエーテル(2回, 150 mL)で抽出し、有機層を合わせて3%クエン酸(3回, 100 mL)、 $NaHCO_3$ およびブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、真空濃縮すると(15 より低い浴温)、粗生成物が得られた。真空下で蒸留して、純粋な3a' ($R = H$, $n = 1$; 12.5 g, 40%)を無色の油として得た。

40

【 1 3 3 3】

【化 4 2 4】

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.82 (m, 2), 3.70 (m, 2), 2.29 (t, $J = 6.3$ Hz, 2), 2.01 (t, $J = 7.8$ Hz, 2), 1.45 (m, 2), 0.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3).

【 1 3 3 4】

無水MeOH (200 mL)に、 N_2 下で $SOCl_2$ (15.9 mL, 217.5 mmol)を0 で5分間かけて添加し、この溶液を10分間攪拌し、次いで固体L-2-アミノ-4-ペンテン酸3b' (Chem-Impex) (10.0 g, 87 mmol)を添加した。反応混合物を室温で24時間攪拌し、溶媒を真空下で除去した。粗生成物L-2-アミノ-4-ペンテン酸メチルエステルを精製せずにそのまま次の工程に使

50

用した。

【 1 3 3 5 】

エーテル(130 mL)中のL-2-アミノ-4-ペンテン酸メチルエステル懸濁液に、0 で飽和NaHCO₃水溶液(130 mL)を徐々に添加し、続いて固体2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(2 1.8 g, 95.7 mmol)を数回に分けて添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌し、固体NaHCO₃(5.0 g)の添加によりpHを8~9に維持した。混合物を0 に冷却し、N,N-ジエチルエチレンジアミン(10 mL)を徐々に添加し、得られた混合物を室温で30分間攪拌した。2層を分離し、水層を10%クエン酸でpH 3~4の酸性にし、次いでエーテル(3回, 100 mL)で抽出した。有機層を合わせて3%クエン酸、飽和NaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。濃縮後の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(勾配10-20% EtOAc/ヘキサン)により精製して、目的生成物3c' (23.7 g, 88 %)を白色固体として得た。

10

【 1 3 3 6 】

【 化 4 2 5 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10-8.06 (m, 1), 7.95-7.92 (m, 1), 7.76-7.73 (m, 2), 6.08 (d, J = 8.2, 1), 5.74-5.60 (m, 1), 5.17-5.12 (m, 2), 4.33-4.26 (m, 1), 3.52 (s, 3), 2.58 (dd, J = 6.0, 6.0, 1), 3.44-3.30 (m, 2), 2.25-2.10 (m, 2), 2.11 (s, 3), 2.00-1.88 (m, 1), 1.86-1.70 (m, 1), 1.44-1.25 (m, 6), 0.98-0.88 (m, 9 H); MS (ESNEG): 313.0 [M - H]⁻.

【 1 3 3 7 】

20

化合物3c' (7.66 g, 24.0 mmol)および3-プロピル-3-ブテン-1-オール3a' (R = H, n = 1; 3.70 g, 32.0 mmol)の、無水THF (100 mL)中における攪拌溶液に、0 でN₂雰囲気下にトリフェニルホスフィン(9.50 g, 36.0 mmol)を添加した。10分後、DIAD (7.44 mL, 36.0 mmol)を25分間かけて滴加した。得られた混合物を2時間かけて室温に高め、この温度で16時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(勾配5-20% EtOAc/ヘキサン)により精製して、化合物3d' (R = H, n = 1; 8.30 g, 83%)をわずかに黄色の油として得た。

【 1 3 3 8 】

【 化 4 2 6 】

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (m, 1H), 7.71 (m, 2), 7.59 (m, 1), 5.80 (m, 1), 5.17 (m, 2), 4.76 (m, 3), 3.58 (s, 3), 3.51 (ddd, J = 15.6, 12.3, 5.1 Hz, 1), 3.25 (ddd, J = 15.3, 12.0, 5.1 Hz, 1), 2.82 (m, 1), 2.50 (m, 2), 2.31 (dt, J = 4.8, 13.5 Hz, 1), 1.99 (t, J = 7.5 Hz, 2), 1.45 (m, 2), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.8, 146.5, 133.5, 133.0, 131.4, 130.9, 124.0, 118.7, 110.9, 60.3, 52.3, 45.9, 38.4, 36.8, 34.5, 20.8, 13.7; MS (ESPOS): 433.0 [M + Na]⁺, 323.1 [M + Na⁺ - Boc]⁺; [α]_D = + 5.8 (c, 1.3, CHCl₃); MS (ESPOS): 433 [M + Na]⁺.

【 1 3 3 9 】

40

3d' (R = H, n = 1; 6.22 g, 15.2 mmol)の、無水DCM (760 mL)中における溶液に、ベンジリデン[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-(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム(476 mg, 0.76 mmol)を添加し、得られた反応混合物をN₂下で1時間還流し、室温に冷却し、濃縮した。生成物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー(10-40% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、目的化合物3e' (R = H, n = 1; 5.04 g, 87 %)を得た;

MS (ESPOS): 383 [M + Na]⁺。

【 1 3 4 0 】

チオフェノール(3.60 mL, 34.0 mmol)の、乾燥DMF (10 mL)中における攪拌溶液に、0 でN₂下に、7-メチル-1,5,7-トリアザピシクロ[4.4.0]デカ-5-エン(4.08 mL, 28.4 mmol)を5分間かけて添加した。次いでアルケン3e' (R = H, n = 1; 4.34 g, 11.4 mmol)の、

50

無水DMF (5.0 mL) 中における溶液を滴加し、得られた混合物を0 で30分間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物をカラムに導通し、50% EtOAc-ヘキサン、続いて10% MeOH-DCMにより溶離して、目的アミン(中間体を示していない)を得た；

MS (ESPOS): 198 [M + H]⁺。

【 1 3 4 1 】

上記アミンの、無水THF (15 mL) 中における溶液に、二炭酸ジ-t-ブチル(3.73 g, 17.1 mmol)を3回に分けて添加した。得られた反応混合物を室温でN₂下に16時間攪拌し、次いで蒸発乾固し、ヘキサン中の20% EtOAcを溶離剤として用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的とする環状アルケン化合物3f' (R = H, n = 1; 2.60 g, 77%)を得た；

MS (ESPOS): 320 [M + Na]⁺。

【 1 3 4 2 】

環状アルケンエステル3f' (R = H, n = 1; 9.55 g, 28.8 mmol)の、ジオキサン/水(4:1) (80 mL) 中における溶液に、固体水酸化リチウム(3.63 g, 86.3 mmol)を添加した。得られた反応混合物を室温でN₂下に4時間攪拌し、有機溶媒を真空下で除去した。残留物を水(20 mL)に装入し、3.0 M HCl水溶液でpH 3~4の酸性にし、次いでDCM (2回, 100 mL)で抽出した。有機層を合わせてMgSO₄で乾燥させ、蒸発乾固して、目的とする保護した環状アミノ酸3g' (R = H, n = 1; 9.50 g, 100 %)をわずかに黄色の油として得た；

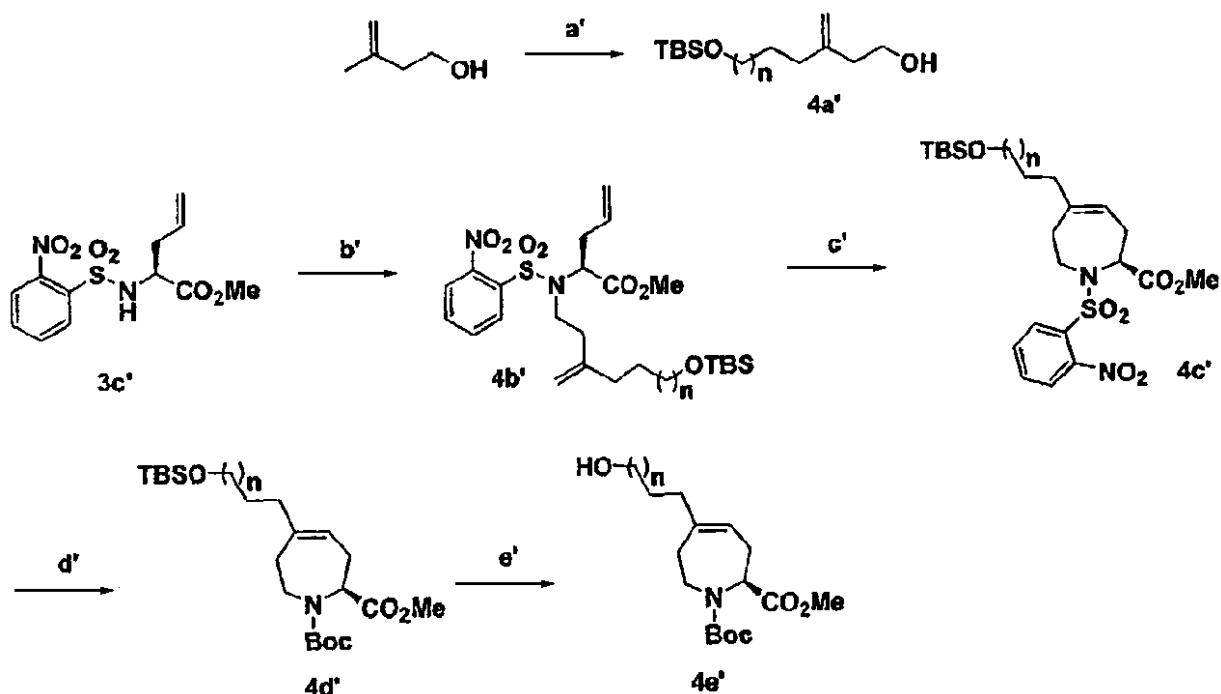
MS (ESNEG): 292 [M - H]⁻。

【 1 3 4 3 】

方法 E'

【 1 3 4 4 】

【 化 4 2 7 】



【 1 3 4 5 】

スキーム4'. 5-(ヒドロキシアシル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-アゼピン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステル2-メチルエステル中間体4e'の一般合成. a. BuLi、TMEDA、BrCH₂(CH₂)_nOTBS、Et₂O; b. PPh₃、DIAD、4a'、THF; c. ベンジリデン[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-(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム、DCM; d. i) K₂CO₃、チオフェノール、DMF; ii) (Boc)₂O; e. TBAF、THF

3-[3-(t-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-プロピル]-ブタ-3-エン-1-オール4a (n = 1)の合成. TMEDA (250 mL, 1.66 mol)の、無水Et₂O (900 mL) 中における溶液に、0 でN₂下に、BuLi (ヘキサン中1.6 M, 800 mL, 1.28 mol)を50分間かけて添加し、混合物を室

10

20

30

40

50

温で1時間撹拌した。次いでこの溶液を0℃に冷却し、3-メチル-3-ブテン-1-オール(62 mL, 0.6 mol)を20分間かけて添加した。得られた懸濁液を室温で6時間、激しく撹拌した。-78℃に冷却した後、(2-プロモエトキシ)-*t*-ブチル-ジメチルシラン(87.0 g, 0.36 mol)の、無水Et₂O(180 mL)中における溶液を40分間かけて添加した。反応混合物を5時間かけて室温に高め、4時間撹拌した。次いでそれを飽和NH₄Cl(700 mL)の添加により反応停止し、層を分離した。水層をエーテル(3回, 250 mL)で抽出し、有機層を合わせて3%クエン酸(200 mL)、NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空濃縮すると粗生成物が得られた。シリカゲル上でのクロマトグラフィー精製により、純粋なアルコール4a'(n = 1)を無色の油(55.0 g, 60%)として得た。

【1346】

10

【化428】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.86 (m, 2), 3.71 (q, *J* = 6.3, 2), 3.63 (t, *J* = 6.6, 2), 2.31 (t, *J* = 6.3, 2), 2.09 (t, *J* = 7.5, 2), 1.67 (m, 2), 1.46 (t, *J* = 6.0, 1), 0.90 (s, 9), 0.05 (s, 6).

【1347】

スルホンアミド3c'(57.0 g, 181 mmol)およびアルコール4a'(n = 1; 55.6 g, 227 mmol)の、無水THF(650 mL)中における撹拌溶液に、0℃でN₂雰囲気下に、トリフェニルホスフィン(66.4 g, 253 mmol)を添加した。10分後、DIAD(53 mL, 253 mmol)を1時間かけて滴加した。得られた混合物を撹拌し、3時間で0℃から室温に高めた。溶媒を真空下で除去し、残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(勾配5-25% EtOAc/ヘキサン)により精製して、ジエン4b'(n = 1)をわずかに黄色の油(83.0 g, 85%)として得た；

20

MS (ESPOS): 563 [M + Na]⁺。

【1348】

ジエン4b'(n = 1; 27.8 g, 51.4 mmol)の、無水DCM(1.6 L)中における溶液に、N₂下でベンジリデン[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-(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム(960 mg, 1.5 mmol)を添加し、得られた反応混合物を1時間還流し、室温に冷却し、真空濃縮した。残留物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー(勾配10-40% EtOAc/ヘキサン)により精製して、目的とするアゼピン中間体4c'(n = 1; 23.2 g, 88%)を得た；

MS (ESPOS): 513 [M + H]⁺。

30

【1349】

アゼピン中間体4c'(n = 1; 33.0 g, 86 mmol)の、無水DMF(200 mL)中における撹拌溶液に、0℃でN₂に、チオフェノール(26 mL, 258 mmol)を徐々に添加し、続いてK₂CO₃(23.7 g, 172 mmol)を3回に分けて添加した。得られた混合物を激しく撹拌し、4時間かけて0℃から室温に高めた。次いでそれを0℃に冷却し、(Boc)₂O(66.0 g, 301 mmol)を添加した。得られた混合物を3時間撹拌し、それに伴って温度が0℃から室温に上昇した。反応混合物をEtOAc(600 mL)で希釈し、H₂O(3回, 200 mL)、NaHCO₃水溶液(150 mL)およびブライン(100 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、Boc保護した化合物4d'(n = 1; 22.0 g, 80%)を得た；

40

MS (ESPOS): 329 [M + H - Boc]⁺。

【1350】

シリルエーテル化合物4d'(n = 1; 31.0 g, 72.5 mmol)の、無水THF(100 mL)中における溶液に、TBAF(THF中の1.0 M溶液, 90.0 mL, 90.0 mmol)を20分間かけて添加した。得られた混合物を室温で4時間撹拌し、次いでEtOAc(600 mL)で希釈し、NH₄Cl水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、4e'(n = 1)を無色の油(20.4 g, 90%)として得た。

【1351】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (回転異性体の混合物)：

50

【 1 3 5 2 】

【 化 4 2 9 】

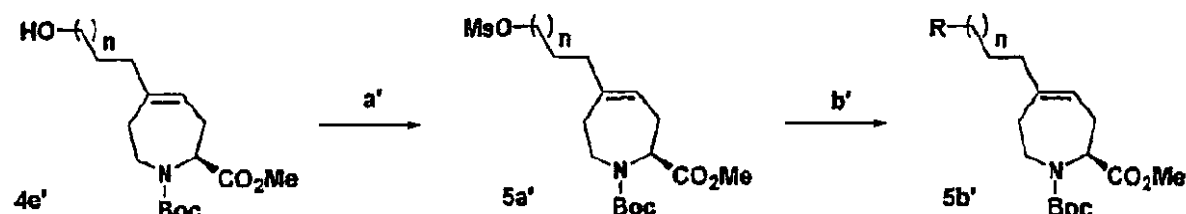
δ 5.40 (m, 1), 4.71および4.51 (dd, $J = 9.6, 1$), 3.80 (m, 2), 3.70 (s, 3), 3.61 (m, 2), 2.63 (m, 1), 2.49 (m, 1), 2.34 (m, 2), 2.02 (t, $J = 7.8, 2$), 1.66 (m, 2), 1.46および1.41 (s, s, 9); MS (ESPOS): 214 $[M + H - Boc]^+$.

【 1 3 5 3 】

方法 F'

【 1 3 5 4 】

【 化 4 3 0 】



10

【 1 3 5 5 】

スキーム5'. 求核置換による5-(ヒドロキシアシルキル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-アゼピン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステル2-メチルエステル中間体の製造. a. MsCl、TEA、DCM; b. 求核試薬 (たとえば $M^+ R^-$ 、THF)

20

アルコール中間体4e' ($n = 1$; 950 mg, 3.04 mmol)の、乾燥DCM (15 mL)中における溶液に、0 で、TEA (1.26 mL, 1.02 mmol)、続いてメタンスルホニルクロリド (0.35 mL, 4.55 mmol)を添加した。反応混合物を0 で1.5時間攪拌し、DCMで希釈し、飽和 NH_4Cl 水溶液、 $NaHCO_3$ およびブラインで洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、蒸発させて、目的とするメシレート中間体5a' ($n = 1$)を黄色の油 (1.1 g, 95%)として得た。これをそのまま次の工程に使用した。

【 1 3 5 6 】

メシレート中間体5a' ($n = 1$)、(220 mg, 0.56 mmol)を乾燥THF (8 mL)に溶解し、次いでTBAF (1.12 mL, 1.12 mmol; THF中1.0 M; スキーム5: $M =$ テトラブチルアンモニウム, $R = F$)を添加した。得られた混合物を40分間還流し、室温に冷却し、EtOAcで希釈し、飽和 NH_4Cl 水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、溶媒を真空下で除去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、目的とするフルオロ化合物5b' ($R = F$, $n = 1$; 380 mg, 87%)を得た;

30

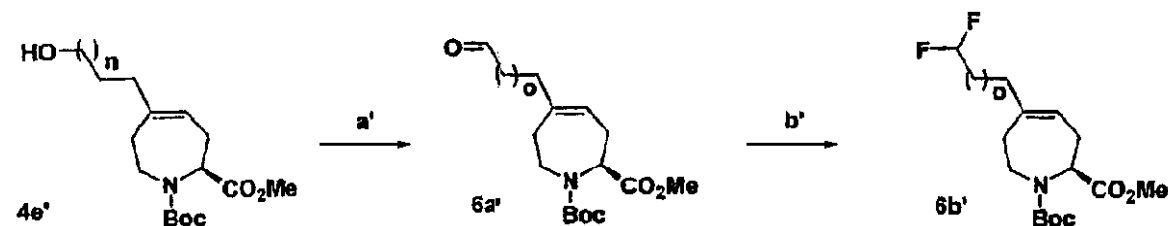
MS (ESPOS): 216 $[M - Boc]^+$ 。

【 1 3 5 7 】

方法 G'

【 1 3 5 8 】

【 化 4 3 1 】



40

【 1 3 5 9 】

スキーム6'. 5-(ジフルオロ-アルキル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-アゼピン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステル2-メチルエステル中間体6b'の合成. a. TPAP、NMO、4 モレキュラーシーブ、DCM; b. DAST、DCM

アルコール中間体4e' ($n = 1$; 540 mg, 1.73 mmol)の、乾燥DCM (25 mL)中における溶液に、 N_2 下で、4 モレキュラーシーブ (865 mg)、NMO (313 mg, 2.6 mmol)およびTPAP (3

50

0 mg, 17 μ mol)を添加した。得られた混合物を室温で1.5時間攪拌し、次いで25% EtOAc-ヘキサンを溶離剤として用いてシリカゲルカラムに導通して、目的とするアルデヒド中間体6a' (o = 1; 410 mg, 79%)を無色の油として得た。MS (ESPOS): 339 [M + Na]⁺。

【1360】

アルデヒド6a' (o = 1; 155 mg, 0.5 mmol)の、乾燥DCM (5 mL)中における溶液に、N₂下で、DAST (0.1 mL)を攪拌しながら徐々に添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いでEtOAc (50 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)およびブライン(15 mL)で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、次いで蒸発乾固し、20% EtOAc-ヘキサンを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的とするジフルオロ化合物6b' (o = 1; 120 mg, 72%)を無色の油として得た；

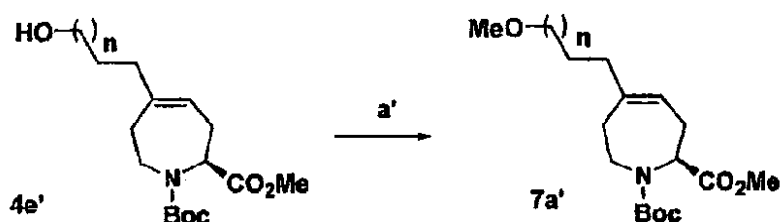
MS (ESPOS): 235 [M + H - Boc]⁺。

【1361】

方法H'

【1362】

【化432】



【1363】

スキーム7'. 5-(メトキシ-アルキル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-アゼピン-1,2-ジカルボン酸l-t-ブチルエステル2-メチルエステル中間体6b'の合成. a. テトラフルオロホウ酸トリメチルオキシニウム、2,6-ジ-t-ブチル-4-メチルピリジン、DCM

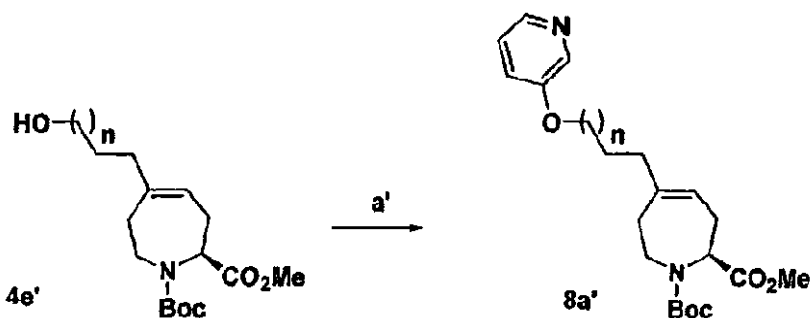
アルコール中間体4e' (n = 1; 160 mg, 0.51 mmol)の、乾燥DCM (8 mL)中における0の溶液に、N₂下で、2,6-ジ-t-ブチル-4-メチルピリジン(308 mg, 1.5 mmol)、続いてテトラフルオロホウ酸トリメチルオキシニウム(147 mg, 1.0 mmol)を添加した。得られた混合物を0 から室温までで16時間攪拌した。次いでEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、残留物を、20% EtOAc-ヘキサンを溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、目的とするメトキシ化合物7a' (n = 1; 145 mg, 86%)を無色の油として得た。

【1364】

方法I'

【1365】

【化433】



【1366】

スキーム8'. 中間体4e'のミツノブ(Mitsunobu)アルキル化. a. 3-ヒドロキシピリジン、DIAD、PPh₃、DCM

5-[3-(ピリジン-3-イルオキシ)-ブチル]-2,3,6,7-テトラヒドロ-アゼピン-1,2-ジカルボン酸l-t-ブチルエステル2-メチルエステル中間体8a' (n = 1)の合成. 3-ヒドロキシ-

ピリジン(119 mg, 1.25 mmol)、トリフェニルホスフィン(381 mg, 1.46 mmol)およびアルコール中間体4e' (n = 4; 340 mg, 1.04 mmol)の、無水DCM (8.0 mL)中における攪拌溶液に、0 でN₂雰囲気下に、DIAD (0.3 mL, 1.46 mmol)を滴加した。得られた混合物を室温に高め、周囲温度で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(5-25% EtOAc/ヘキサン)により精製して、アルケン8a' (n = 1)をわずかに黄色の油として得た；

MS (ESPOS): 405 [M + H]⁺。

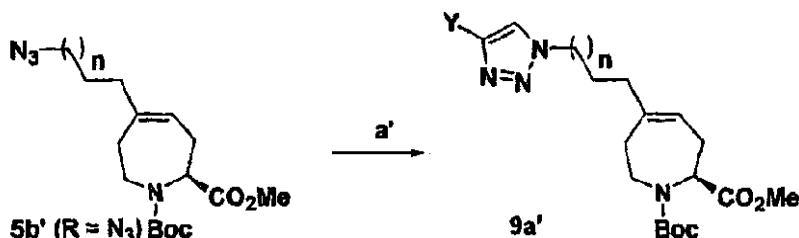
【 1 3 6 7 】

方法 J'

【 1 3 6 8 】

【 化 4 3 4 】

10



【 1 3 6 9 】

スキーム9'。不飽和化合物と中間体5b' (R = N₃)の1,3-双極付加環化。a. アルキンY H、CuSO₄・5H₂O、アスコルビン酸ナトリウム、t-BuOH水溶液、または9a' (Y = H)についてはa. ビシクロ[2.2.1]-ヘプタ-[2.5]-ジエン、ジオキサン

20

5-[3-(1,2,3)トリアゾール-1-イル]-プロピル]-2,3,6,7-テトラヒドロ-アゼピン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステル2-メチルエステル中間体9a' (n = 1, Y = CH₂OMe)の合成。アジド5b' (R = N₃, n = 1; 205 mg, 0.61 mmol)、メチルプロパルギルエーテル(104 μL, 1.46 mmol)およびアスコルビン酸ナトリウム(24 mg, 0.12 mmol)の、t-ブタノール水溶液(4.0 mL)中における攪拌溶液に、CuSO₄・5H₂O水溶液(7.6 mg, 0.03 mmol, 0.23 mLのH₂O中)を添加した。得られた混合物を室温で一晩、激しく攪拌し、EtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、蒸発乾固した。残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、アルケン9a' (n = 1, Y = CH₂OMe; 155 mg, 63%)を得た；

30

MS (ESPOS): 409 [M + H]⁺。

【 1 3 7 0 】

5-[3-(4-メトキシメチル-[1,2,3]トリアゾール-1-イル)-プロピル]-2,3,6,7-テトラヒドロ-アゼピン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステル2-メチルエステル中間体9a' (n = 1, Y = H)の合成。アジド中間体5b' (350 mg, 1.04 mmol)の、乾燥ジオキサン(5 mL)中における溶液に、ビシクロ[2.2.1]-ヘプタ-[2.5]-ジエン(160 μL, 1.55 mmol)を添加した。反応混合物を80 に加熱し、16時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、H₂O、NH₄Clおよびブラインで洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(50% EtOAc/ヘキサン)により精製して、目的とするトリアゾール化合物9a' (n = 1, Y = H; 165 mg, 44%)を黄色の油として得た。MS(ESPOS): 265 [M + H - Boc]⁺。

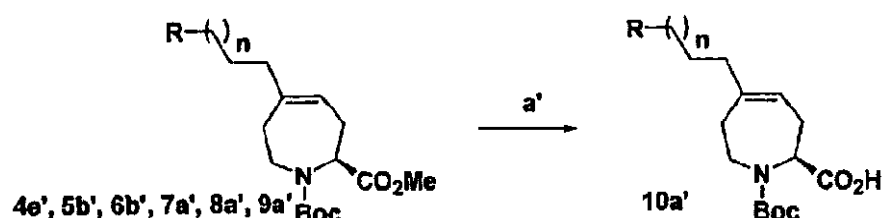
40

【 1 3 7 1 】

方法 K'

【 1 3 7 2 】

【 化 4 3 5 】



50

【 1 3 7 3 】

スキーム10'. エステル中間体4e'、5b'、6b'、7a'、8a'および9a'のけん化. a. LiOH、ジオキサン水溶液

エステル4e' (n = 1; 250 mg, 0.8 mmol)の、ジオキサン/水(3:1, 4 mL)中における溶液に、固体LiOH (101 mg, 2.4 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間、激しく撹拌した。有機溶媒を真空下で除去し、残留物をH₂O (20 mL)に溶解し、HCl水溶液(1.0 M)でpH 3~4の酸性にし、次いでDCM (3回, 20 mL)で抽出した。有機層を合わせてMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空下で除去し、残留物を高真空下で乾燥させて、目的とする酸10a' (R = OH, n = 1; 230 mg, 95%)を無色の油として得た。

【 1 3 7 4 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (回転異性体の混合物):

【 1 3 7 5 】

【 化 4 3 6 】

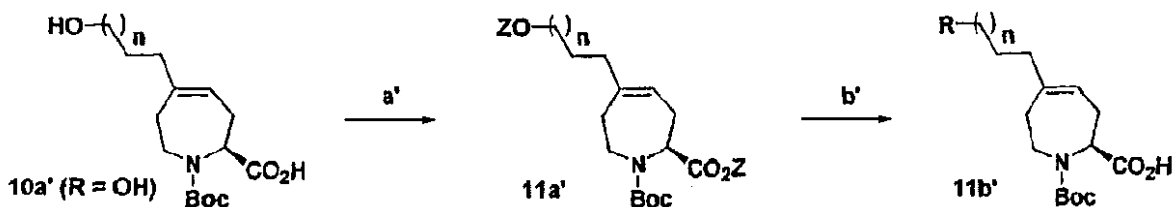
δ 5.41 (m, 1), 4.69および4.56 (m, m, 1), 3.86および3.74 (m, 2), 3.59 (m, 2), 2.80-2.20 (m, 4), 2.02 (t, J = 7.2, 2), 1.64 (m, 2), 1.47および1.42 (s, 9); MS (ESNEG): 298 [M - H]⁻.

【 1 3 7 6 】

方法 L'

【 1 3 7 7 】

【 化 4 3 7 】



【 1 3 7 8 】

スキーム11'. 中間体10a' (R = OH)のO-アルキル化. a. NaH、ZBr、DMF; b. LiOH、ジオキサン水溶液

酸10a' (R = OH, n = 1; 120 mg, 0.40 mmol)の、無水DMF (5 mL)中における溶液に、0でN₂下に、NaH (油中60%, 40 mg, 1.0 mmol)を添加した。この懸濁液を0で30分間撹拌し、次いでCH₃CH₂I (0.16 mL, 2.0 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で4時間撹拌し、次いでEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、純粋なエーテル化合物11a' (Z = エチル, n = 1; 30 mg, 21%)を無色の油として得た;

MS (ESPOS): 378 [M + Na]⁺。

【 1 3 7 9 】

エステル11a' (Z = エチル, n = 1; 25 mg, 0.07 mmol)の、ジオキサン/水(3:1, 3 mL)中における溶液に、固体LiOH (15.0 mg, 0.35 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で3時間、激しく撹拌した。有機溶媒を減圧下で除去し、残留物をH₂O (10 mL)に溶解し、HCl水溶液(1.0 M)でpH 3~4の酸性にし、次いでDCM (3回, 15 mL)で抽出した。有機層を合わせてMgSO₄で乾燥させ、溶媒を除去し、残留物を高真空下で乾燥させて、目的とする酸11b' (R = OEt, n = 1; 22 mg, 95%)を無色の油として得た;

MS (ESNEG): 326 [M - H]⁻。

【 1 3 8 0 】

方法 M'

【 1 3 8 1 】

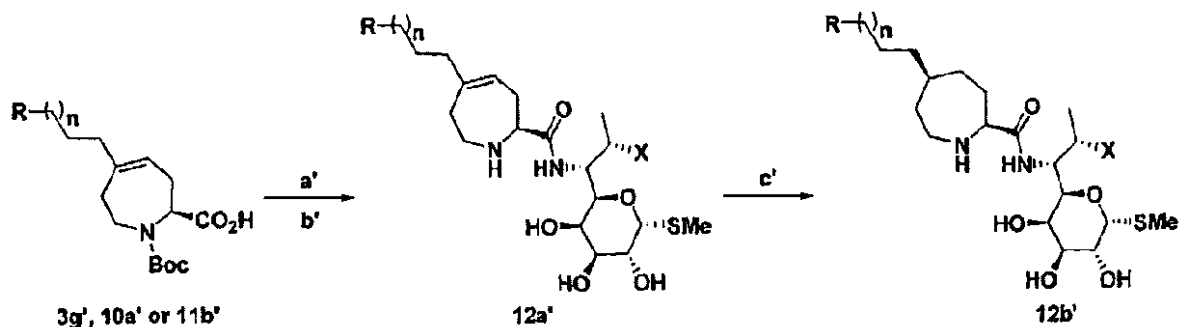
10

20

30

40

【化 4 3 8】



10

【 1 3 8 2】

スキーム12'. 化合物12b'への一般的な結合、脱保護、還元合成シーケンス. a. EDC、HOBT、NMM、1d'または2b'、DMF; b. TFA/H₂O; c. H₂、Pd/C、MeOH、55 psi

保護した環状アミノ酸3g' (R = H, n = 1; 4.38 g, 15.5 mmol)の、DMF (60 mL)中における溶液に、0 °CでN₂下に、2b' (4.42 g, 16.2 mmol)、HOBT (3.55 g, 23.2 mmol)、NMM (5.08 mL, 46.4 mmol)およびEDCI (3.56 g, 18.6 mmol)を添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を真空下で除去した。残留物をi-PrOAc (200 mL)に溶解し、5%クエン酸/ブライン(2回, 50 mL)、飽和NaHCO₃水溶液(2回, 50 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、生成物を、2-5% MeOH/DCMを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的とする保護したリンコサミド(シーケンス中に示していない) (7.0 g, 84%)を白色固体として得た;

20

MS (ESPOS): 537 [M + 1]⁺。

【 1 3 8 3】

上記のBoc-保護したリンコサミド(2.88 g, 5.36 mmol)を、0 °CでN₂下に、90% TFA水溶液(20 mL)に添加し、混合物を2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(勾配: 5-15% MeOH/DCM)により精製して、化合物12a' (R = H, n = 1, X = Cl; 2.6 g)を白色固体として得た;

MS (ESPOS): 437 [M + 1]⁺。

【 1 3 8 4】

不飽和化合物12a' (R = H, n = 1, X = Cl; 2.6 g, 5.36 mmol)および10% Pd/C (1.3 g)をMeOH (100 mL)に装入し、55 psiで36時間、水素化した。混合物をセライトにより濾過し、溶媒を真空下で除去し、粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5-15% MeOH/DCM)により精製して、化合物12b' (R = H, n = 1, X = Cl; 1.86 g, 80%)を白色固体として得た。

30

【 1 3 8 5】

【化 4 3 9】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 5.30 (d, J = 5.7, 1), 5.30 (d, J = 5.7, 1), 4.61 (m, 2), 4.29 (d, J = 9.9, 1), 4.10 (dd, J = 5.7, 10.2, 1), 4.00 (m, 1), 3.78 (d, J = 3.0, 1), 3.58 (dd, J = 3.3, 10.2, 1), 3.39 (m, 1), 3.08 (m, 1), 2.14 (m, 4), 1.96 (m, 3), 1.59 (m, 3), 1.45 (m, 3), 1.35 (m, 4), 0.93 (t, J = 6.9, 3); MS (ESPOS): 439 [M + H]⁺。

40

【 1 3 8 6】

方法 N'

適切な場合、以下の実施例に詳述する化合物のジアステレオ異性体の最終精製または分離を半調製用HPLCにより達成できる。Waters 2487 (登録商標)二重吸光度検出器(214 nmに設定)およびS.E.D.E.R.E Sedex 55 (登録商標)蒸発型光散乱検出器を直列に備えたWaters Prep LC 4000 (登録商標)システムにより最終生成物を精製した。ジアステレオマーの分離に用いた一般的条件は下記のとおりである: Waters Nova-Pak(登録商標) H C₁₈カラム, 粒径6 μm, 細孔径60 Å, 20 mm内径 × 100 mm, 勾配5-60%アセトニトリル(0.1% AcOH

50

を含有)-H₂O (0.1% AcOHを含有), 30分間かけて, 流速20 mL/分。採集画分をプールし、凍結乾燥した。

【 1 3 8 7 】

実施例

[00117] 以下の実施例を前記の方法に従って製造した。

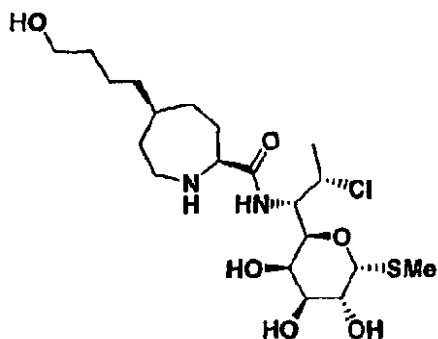
実施例 1'

5-(4-ヒドロキシ-ブチル)-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 3 8 8 】

【 化 4 4 0 】

10



【 1 3 8 9 】

20

実施例 1' の表題化合物を、スキーム12'に示した一般法M'に記載の方法に従って、アゼピン中間体10a' (R = OH, n = 2)およびリンコサミン2b'から製造した。

【 1 3 9 0 】

【 化 4 4 1 】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 5.31 (d, J = 5.7, 1), 4.58 (dd, J = 6.9, 1.5, 1), 4.54 (dd, J = 9.9, 1.5, 1), 4.29 (m, 1), 4.01 (m, 1), 4.09 (dd, J = 9.9, 5.4, 1), 3.82 (m, 1), 3.58 (m, 1), 3.56 (t, J = 6.3, 2), 3.45 (m, 1), 3.14 (m, 1), 2.22 (m, 2), 2.15 (s, 3), 1.99 (m, 2), 1.52 (m, 4), 1.44 (d, J = 6.9, 3), 1.36 (m, 5); MS (ESPOS): 469 [M + H]⁺.

30

【 1 3 9 1 】

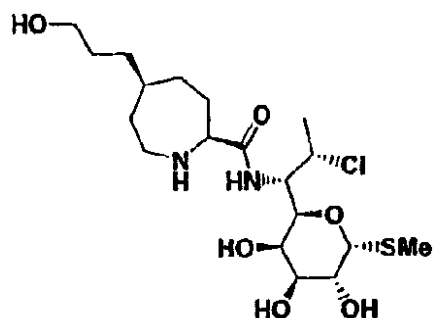
実施例 2'

5-(3-ヒドロキシ-プロピル)-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 3 9 2 】

【 化 4 4 2 】

40



【 1 3 9 3 】

実施例 2' の表題化合物を、スキーム12'に示した一般法M'に記載の方法に従って、アゼピン中間体10a' (R = OH, n = 1)およびリンコサミン2b'から製造した。

【 1 3 9 4 】

【化 4 4 3】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.29 (d, $J=5.7$, 1), 4.56 (dd, $J=6.9$, 1.5, 1), 4.51 (dd, $J=10.2$, 1.8, 1), 4.28 (dd, $J=9.9$, 0.9, 1), 4.07 (dd, $J=9.9$, 5.4, 1), 4.06 (m, 1), 3.80 (dd, $J=3.3$, 0.6, 1), 3.58 (m, 1), 3.53 (t, $J=6.3$, 2), 3.42 (m, 1), 3.09 (m, 1), 2.19 (m, 2), 2.14 (s, 3), 1.99 (m, 2), 1.56 (m, 4), 1.43 (d, $J=6.9$, 3), 1.36 (m, 3); MS (ESPOS): 455 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

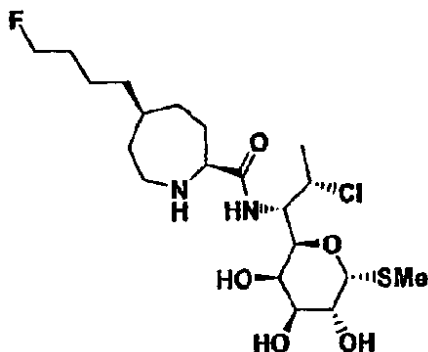
【 1 3 9 5 】

実施例 3'

5-(4-フルオロ-ブチル)-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド 10

【 1 3 9 6 】

【化 4 4 4】



20

【 1 3 9 7 】

実施例 3' の表題化合物を、スキーム 12' に示した一般法 M' に記載の方法に従って、アゼピン中間体 10a' ($\text{R} = \text{F}$, $n = 2$) およびリンコサミン 2b' から製造した。

【 1 3 9 8 】

【化 4 4 5】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.29 (d, $J=5.4$, 1), 4.57 (dd, $J=6.9$, 1.5, 1), 4.49 (m, 2), 4.33 (t, $J=5.7$, 2), 4.27 (d, $J=9.9$, 1), 4.07 (dd, $J=10.2$, 5.4, 1), 3.99 (dd, $J=6.6$, 4.8, 1), 3.78 (m, 1), 3.56 (10.5, 3.3, 1), 3.37 (m, 1), 3.06 (m, 1), 2.18 (m, 2), 2.14 (s, 3), 1.95 (m, 2), 1.64 (4, m), 1.44 (d, $J=6.9$, 3), 1.38 (m, 5); MS (ESPOS): 471 $[\text{M}]^+$.

30

【 1 3 9 9 】

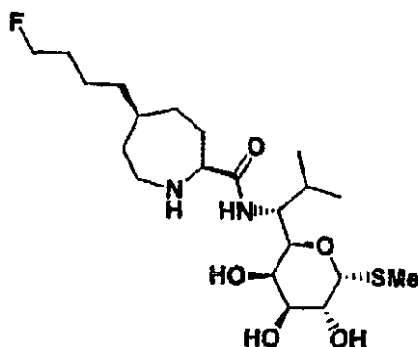
実施例 4'

5-(4-フルオロ-ブチル)-アゼパン-2-カルボン酸[2-メチル-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 4 0 0 】

【化 4 4 6】

40



50

【 1 4 0 1 】

実施例 4' の表題化合物を、スキーム 12' に示した一般法 M' に記載の方法に従って、アゼピン中間体 10a' (R = F, n = 2) およびリンコサミン 1d' から製造した。

【 1 4 0 2 】

【 化 4 4 7 】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.25 (d, $J = 5.7$, 1), 4.49 (t, $J = 6.0$, 1), 4.33 (t, $J = 6.3$, 1), 4.22 (dd, $J = 9.9$, 3.3, 1), 4.09-4.03 (m, 3), 3.79 (d, $J = 3.3$, 1), 3.50 (dd, $J = 10.2$, 3.3, 1), 3.42 (m, 1), 3.12 (m, 1), 2.16 (m, 3), 2.10 (s, 3), 2.04 (m, 1), 1.94 (m, 1), 1.62 (m, 4), 1.41 (m, 5), 0.91 (d, $J = 6.9$, 3), 0.90 (d, $J = 6.9$, 3); MS (ESPOS): 451 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

10

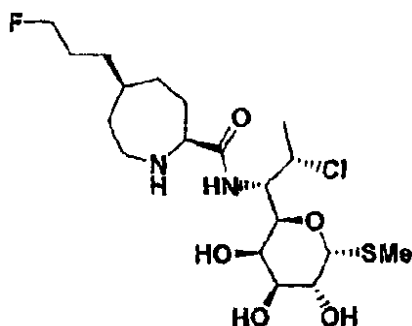
【 1 4 0 3 】

実施例 5'

5-(3-フルオロ-プロピル)-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 4 0 4 】

【 化 4 4 8 】



20

【 1 4 0 5 】

実施例 5' の表題化合物を、スキーム 12' に示した一般法 M' に記載の方法に従って、アゼピン中間体 10a' (R = F, n = 2) およびリンコサミン 2b' から製造した。

【 1 4 0 6 】

【 化 4 4 9 】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.29 (d, $J = 5.7$, 1), 4.49 (t, $J = 6.0$, 1), 4.33 (t, $J = 5.7$, 1), 4.48 (t, $J = 6.3$, 1), 4.32 (t, $J = 6.0$, 1), 4.28 (dd, $J = 10.2$, 0.9, 1), 4.06 (m, 2), 3.80 (dd, $J = 3.3$, 1.2, 1), 3.56 (dd, $J = 10.2$, 3.3, 1), 3.41 (m, 1), 3.10 (m, 1), 2.19 (m, 2), 2.14 (s, 3), 1.99 (m, 1), 1.91 (m, 1), 1.66 (m, 4), 1.44 (d, $J = 6.9$, 3), 1.37 (m, 3); MS (ESPOS): 457 $[\text{M}]^+$.

30

【 1 4 0 7 】

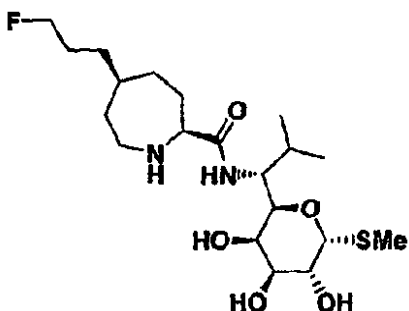
実施例 6'

5-(3-フルオロ-プロピル)-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 4 0 8 】

40

【化 4 5 0】



10

【 1 4 0 9】

実施例 6' の表題化合物を、スキーム 12' に示した一般法 M' に記載の方法に従って、アゼピン中間体 10a' (R = F, n = 1) およびリンコサミン 1d' から製造した。

【 1 4 1 0】

【化 4 5 1】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.27 (d, $J = 5.4$, 1), 4.58 (dd, $J = 6.6$, 1.5, 1), 4.51 (m, 1), 4.48 (t, $J = 6.3$, 1), 4.32 (t, $J = 6.0$, 1), 4.22 (dd, $J = 9.9$, 3.3, 1), 4.06 (m, 3), 3.81 (d, $J = 2.4$, 1), 3.51 (dd, $J = 10.5$, 3.3, 1), 3.42 (m, 1), 3.14 (m, 1), 2.19 (m, 3), 2.11 (s, 3), 2.02 (m, 1), 1.95 (m, 1), 1.66 (m, 4), 1.43 (m, 3), 0.91 (d, $J = 7.2$, 3), 0.90 (d, $J = 6.9$, 3); MS (ESPOS): 437 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

20

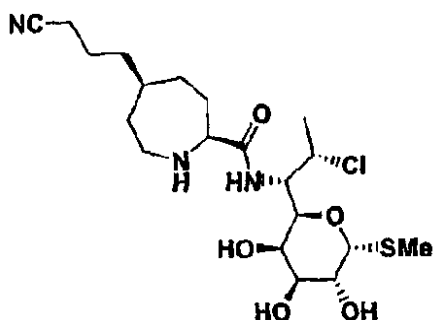
【 1 4 1 1】

実施例 7'

5-(3-シアノ-プロピル)-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 4 1 2】

【化 4 5 2】



30

【 1 4 1 3】

スキーム 5' に示した方法 F' による 5-(3-シアノ-プロピル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-アゼピン-1,2-ジカルボン酸 l-t-ブチルエステル 2-メチルエステル中間体の製造。方法 F' により製造したメシレート中間体 5a' (n = 1) (220 mg, 0.56 mmol) の、乾燥 DMF (10 mL) 中における溶液に、シアニ化カリウム (110 mg, 1.68 mmol) を添加した。反応混合物を 75 に加熱し、4 時間攪拌し、次いでそれを EtOAc で希釈し、 H_2O およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残留物を、シリカゲル上で 20% EtOAc-ヘキサンを溶離剤として用いるクロマトグラフィーにより精製して、目的とするニトリル中間体 5b' (R = CN, n = 1; 156 mg, 85%) を得た；

40

MS (ESPOS): 345 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。

【 1 4 1 4】

エステル 5b' (R = CN, n = 1) (580 mg, 1.8 mmol) の、ジオキサン- H_2O (3:1, 4 mL) 中における溶液に、固体 LiOH (227 mg, 5.4 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 2 時間、激しく攪拌した。有機溶媒を減圧下で除去し、残留物を H_2O (20 mL) に溶解し、HCl

50

水溶液 (1.0 M) で pH 3 ~ 4 の酸性にし、次いで DCM (3 回, 30 mL) で抽出した。有機層を合わせて MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去し、残留物を高真空下で乾燥させて、目的とする酸 10a' ($\text{R} = \text{CN}$, $n = 1$; 570 mg, 95%) を無色の油として得た;

MS (ESNEG): 307 $[\text{M} - \text{H}]^-$ 。

【 1 4 1 5 】

実施例 7' の表題化合物を、スキーム 12' に示した一般法 M' に記載の方法に従って、上記の中間体 5b' を用い、次いでアゼピン中間体 10a' ($\text{R} = \text{CN}$, $n = 1$) およびリンコサミン 2b' により製造した。

【 1 4 1 6 】

【 化 4 5 3 】

10

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.31 (d, $J = 5.7$, 1), 4.59 (dd, $J = 6.9$, 1.5, 1), 4.54 (dd, $J = 9.9$, 1.8, 1), 4.29 (m, 1), 4.08 (m, 2), 3.80 (dd, $J = 3.3$, 0.9, 1), 3.58 (dd, $J = 10.2$, 3.3, 1), 3.44 (m, 1), 3.13 (m, 1), 2.47 (t, $J = 7.2$, 2), 2.22 (m, 2), 2.16 (s, 3), 2.02 (m, 1), 1.96 (m, 1), 1.67 (m, 4), 1.45 (d, $J = 6.9$, 3), 1.43 (m, 3); MS (ESPOS): 464 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【 1 4 1 7 】

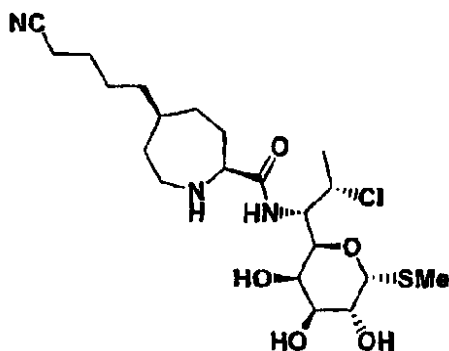
実施例 8'

5-(4-シアノ-ブチル)-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

20

【 1 4 1 8 】

【 化 4 5 4 】



30

【 1 4 1 9 】

実施例 8' の表題化合物を、スキーム 12' に示した一般法 M' に記載の方法に従って、アゼピン中間体 10a' ($\text{R} = \text{CN}$, $n = 2$) およびリンコサミン 2b' から製造した。

【 1 4 2 0 】

【 化 4 5 5 】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.29 (d, $J = 6.9$, 1), 4.57 (dd, $J = 6.6$, 1.5, 1), 4.52 (dd, $J = 9.9$, 1.2, 1), 4.28 (dd, $J = 10.2$, 1.2, 1), 4.08 (m, 2), 3.81 (dd, $J = 3.3$, 0.6, 1), 3.56 (dd, $J = 10.2$, 3.0, 1), 3.45 (m, 1), 3.13 (m, 1), 2.45 (t, $J = 6.9$, 2), 2.22 (m, 2), 2.14 (s, 3), 1.97 (m, 2), 1.63 (m, 4), 1.46 (m, 2), 1.44 (d, $J = 6.9$, 3), 1.35 (m, 3); MS (ESPOS): 478 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

40

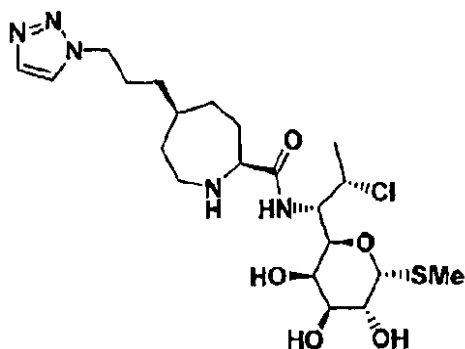
【 1 4 2 1 】

実施例 9'

5-(3-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-プロピル)-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 4 2 2 】

【化 4 5 6】



10

【 1 4 2 3】

実施例 9' の表題化合物を、スキーム 12' に示した一般法 M' に記載の方法に従って、アゼピン中間体 10a' (R = [1,2,3] トリアゾール-1-イル, n = 1) およびリンコサミン 2b' から製造した。

【 1 4 2 4】

【化 4 5 7】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (d, $J = 1.2$, 1), 7.72 (d, $J = 1.0$, 1), 5.29 (d, $J = 5.4$, 1), 4.57 (dd, $J = 6.9, 1.8$, 1), 4.50 (dd, $J = 10.2, 1.5$, 1), 4.27 (m, 1), 4.07 (m, 2), 3.79 (m, 1), 3.56 (dd, $J = 10.2, 3.3$, 1), 3.40 (m, 1), 3.08 (m, 1), 2.16 (m, 2), 2.14 (s, 3), 1.93 (m, 4), 1.60 (m, 2), 1.42 (d, $J = 6.9$, 3), 1.26 (m, 3); MS (ESPOS): 506 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

20

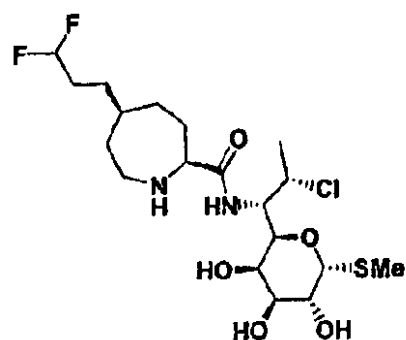
【 1 4 2 5】

実施例 10'

5-(3,3-ジフルオロ-プロピル)-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 4 2 6】

【化 4 5 8】



30

【 1 4 2 7】

実施例 10' の表題化合物を、スキーム 12' に示した一般法 M' に記載の方法に従って、アゼピン中間体 10a' (R = CHF_2 , n = 0) およびリンコサミン 2b' から製造した。

40

【 1 4 2 8】

【化 4 5 9】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.87 (tt, $J = 57, 4.5, 1$), 5.30 (d, $J = 5.4, 1$), 4.58 (m, 1), 4.52 (dd, $J = 9.9, 1.8, 1$), 4.29 (d, $J = 10.8, 1$), 4.09 (dd, $J = 10.2, 5.7, 1$), 4.05 (dd, $J = 6.6, 4.8, 1$), 3.81 (d, $J = 2.1, 1$), 3.57 (dd, $J = 10.2, 3.3, 1$), 3.41 (m, 1), 3.10 (m, 1), 2.20 (m, 2), 2.15 (s, 3), 2.05 (m, 1), 1.89 (m, 3), 1.67 (m, 1), 1.58 (m, 2), 1.44 (d, $J = 6.6, 3$), 1.43 (m, 2); MS (ESPOS): 476 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【 1 4 2 9 】

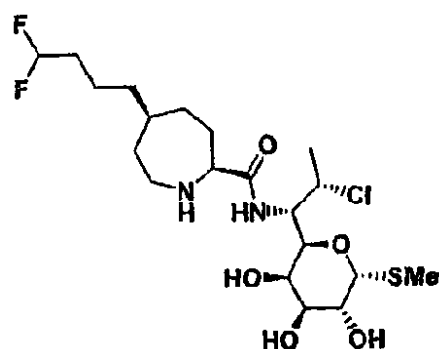
10

実施例 1 1'

5-(4,4-ジフルオロ-ブチル)-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 4 3 0 】

【化 4 6 0】



20

【 1 4 3 1 】

実施例 1 1' の表題化合物を、スキーム 12' に示した一般法 M' に記載の方法に従って、アゼピン中間体 10a' ($\text{R} = \text{CHF}_2$, $n = 1$) およびリンコサミン 2b' から製造した。

【 1 4 3 2 】

【化 4 6 1】

30

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.86 (tt, $J = 57, 4.2, 1$), 5.29 (d, $J = 6.0, 1$), 4.57 (m, 1), 4.51 (m, 1), 4.28 (d, $J = 9.9, 1$), 4.07 (m, 2), 3.81 (d, $J = 2.7, 1$), 3.57 (dd, $J = 10.2, 3.3, 1$), 3.42 (m, 1), 3.10 (m, 1), 2.21 (m, 2), 2.14 (s, 3), 2.00 (m, 1), 1.81 (m, 4), 1.63-1.47 (m, 3), 1.43 (d, $J = 6.9, 3$), 1.36 (m, 3); MS (ESPOS): 489 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【 1 4 3 3 】

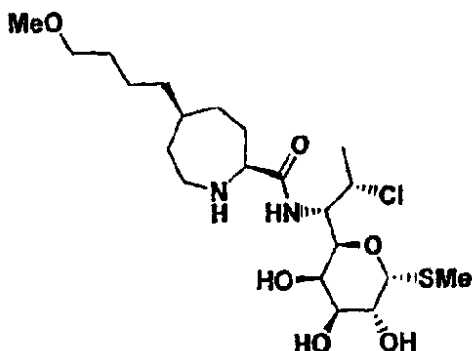
実施例 1 2'

5-(4-メトキシ-ブチル)-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

40

【 1 4 3 4 】

【化 4 6 2】



10

【 1 4 3 5】

実施例 1 2 ' の表題化合物を、スキーム 12' に示した一般法 M ' に記載の方法に従って、アゼピン中間体 10a' (R = OMe, n = 2) およびリンコサミン 2b' から製造した。

【 1 4 3 6】

【化 4 6 3】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.26 (d, $J = 5.7$, 1), 4.55 (dd, $J = 6.9$, 1.5, 1), 4.49 (dd, $J = 9.9$, 1.5, 1), 4.26 (d, $J = 9.9$, 1), 4.06 (m, 2), 3.81 (m, 1), 3.55 (dd, $J = 10.5$, 3.3, 1), 3.41 (m, 1), 3.37 (t, $J = 6.3$, 2), 3.08 (m, 1), 2.18 (m, 2), 2.12 (s, 3), 2.00 (m, 1), 1.89 (m, 1), 1.54 (m, 4), 1.42 (d, $J = 6.9$, 3), 1.34 (m, 5); MS (ESPOS): 483 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

20

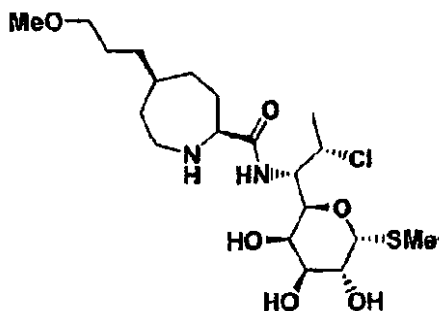
【 1 4 3 7】

実施例 1 3 '

5-(3-メトキシ-プロピル)-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 4 3 8】

【化 4 6 4】



30

【 1 4 3 9】

実施例 1 3 ' の表題化合物を、スキーム 12' に示した一般法 M ' に記載の方法に従って、アゼピン中間体 10a ; (R = OMe, n = 1) およびリンコサミン 2b' から製造した。

40

【 1 4 4 0】

【化 4 6 5】

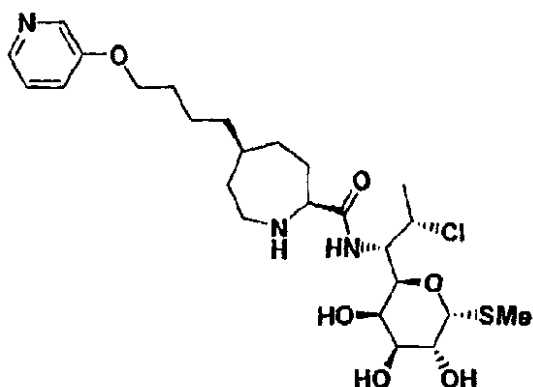
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.29 (d, $J = 5.4$, 1), 4.56 (dd, $J = 6.6$, 1.5, 1), 4.51 (dd, $J = 9.6$, 1.8, 1), 4.28 (dd, $J = 9.9$, 0.9, 1), 4.07 (m, 2), 3.81 (dd, $J = 3.3$, 1.2, 1), 3.56 (dd, $J = 10.5$, 3.3, 1), 3.44 (m, 1), 3.37 (t, $J = 6.3$, 2), 3.11 (m, 1), 2.18 (m, 2), 2.13 (s, 3), 1.99 (m, 1), 1.91 (m, 1), 1.57 (m, 5), 1.42 (d, $J = 6.9$, 3), 1.33 (m, 2); MS (ESPOS): 469 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【 1 4 4 1】

実施例 1 4 '

50

5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)-ブチル]-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド
 【 1 4 4 2 】
 【 化 4 6 6 】



10

【 1 4 4 3 】

実施例 1 4 ' の表題化合物を、スキーム 12' に示した一般法 M ' に記載の方法に従って、アゼピン中間体 10a' (R = (ピリジン-3-イル)-オキシ, n = 2) およびリンコサミン 2b' から製造した。

【 1 4 4 4 】

20

【 化 4 6 7 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (m, 1), 8.01 (dd, $J = 4.8, 1.5, 1$), 7.31 (m, 1), 7.26 (m, 1), 5.20 (d, $J = 5.4, 1$), 4.48 (dd, $J = 6.6, 0.9, 1$), 4.39 (dd, $J = 10.2, 0.9, 1$), 4.17 (d, $J = 9.6, 1$), 4.00 (m, 1), 3.97 (t, $J = 6.3, 2$), 3.89 (m, 1), 3.75 (m, 1), 3.49 (dd, $J = 9.9, 2.7, 1$), 3.28 (m, 1), 2.92 (m, 1), 2.05 (m, 5), 1.87 (m, 1), 1.79 (m, 3), 1.42 (m, 3), 1.35 (d, $J = 6.9, 3$), 1.29 (m, 4);
 MS (ESPOS): 546 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【 1 4 4 5 】

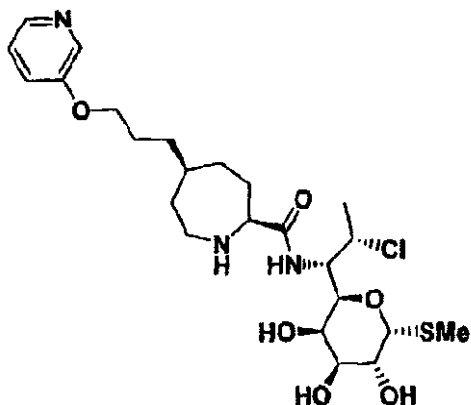
実施例 1 5 '

30

5-[3-(ピリジン-3-イルオキシ)-プロピル]-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 4 4 6 】

【 化 4 6 8 】



40

【 1 4 4 7 】

実施例 1 5 ' の表題化合物を、スキーム 12' に示した一般法 M ' に記載の方法に従って、アゼピン中間体 10a' (R = (ピリジン-3-イル)-オキシ, n = 1) およびリンコサミン 2b' から製造した。

50

【 1 4 4 8 】

【 化 4 6 9 】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (dd, $J = 2.7, 0.9, 1$), 8.09 (dd, $J = 4.8, 1.8, 1$), 7.40 (m, 1), 7.34 (m, 1), 5.29 (d, $J = 5.4, 1$), 4.59 (m, 1), 4.45 (dd, $J = 10.2, 1.5, 1$), 4.23 (d, $J = 9.9, 1$), 4.08 (dd, $J = 10.2, 6.0, 1$), 4.05 (t, $J = 6.3, 2$), 3.83 (t, $J = 5.7, 1$), 3.79 (d, $J = 3.0, 1$), 3.57 (dd, $J = 10.2, 3.3, 1$), 3.23 (m, 1), 2.92 (m, 1), 2.14 (s, 3), 2.10 (m, 2), 1.97 (m, 1), 1.83 (m, 3), 1.60 (m, 1), 1.44 (d, $J = 6.9, 3$), 1.40 (m, 4); MS (ESPOS): 532 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

10

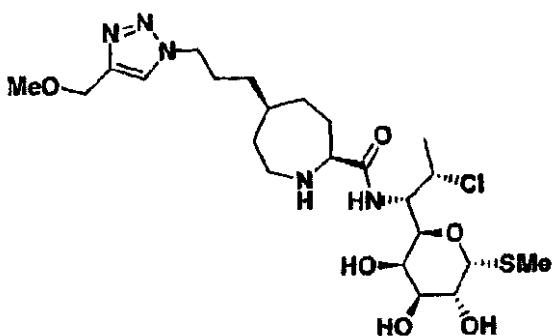
【 1 4 4 9 】

実施例 1 6 '

5-[3-(4-メトキシメチル-[1,2,3]トリアゾール-1-イル)-プロピル]-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 4 5 0 】

【 化 4 7 0 】



20

【 1 4 5 1 】

実施例 1 6 ' の表題化合物を、スキーム 12' に示した一般法 M ' に記載の方法に従って、アゼピン中間体 10a' ($\text{R} = 4\text{-メトキシメチル-[1,2,3]トリアゾール}$, $n = 1$) およびリンコサミン 2b' から製造した。

30

【 1 4 5 2 】

【 化 4 7 1 】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (s, 1), 5.30 (d, $J = 5.7, 1$), 4.58 (dd, $J = 6.9, 1.5, 1$), 4.52 (s, 2), 4.50 (dd, $J = 10.2, 1.5, 1$), 4.41 (t, $J = 6.9, 2$), 4.28 (m, 1), 4.07 (dd, $J = 10.2, 5.4, 1$), 4.01 (dd, $J = 6.6, 4.5, 1$), 3.78 (m, 1), 3.57 (dd, $J = 10.2, 3.3, 1$), 3.37 (s, 3), 3.35 (m, 1), 3.07 (m, 1), 2.15 (m, 2), 2.14 (s, 3), 1.95 (m, 4), 1.55 (m, 2), 1.43 (d, $J = 6.9, 3$), 1.29 (m, 3); MS (ESPOS): 550 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【 1 4 5 3 】

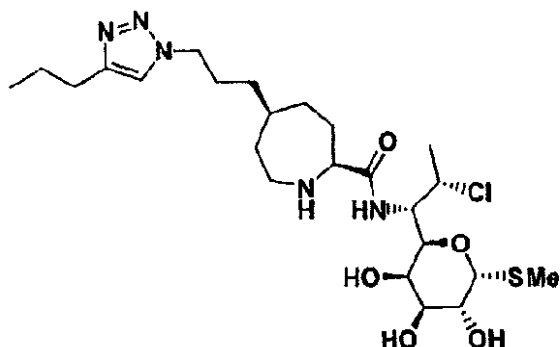
40

実施例 1 7 '

5-[3-(4-プロピル-[1,2,3]トリアゾール-1-イル)-プロピル]-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 4 5 4 】

【化 4 7 2】



10

【 1 4 5 5】

実施例 1 7' の表題化合物を、スキーム 12' に示した一般法 M' に記載の方法に従って、アゼピン中間体 10a' (R = 4-プロピル-[1,2,3]トリアゾール-1-イル, n = 1) およびリンコサミン 2b' から製造した。

【 1 4 5 6】

【化 4 7 3】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.72 (s, 1), 5.29 (d, $J = 5.4$, 1), 4.58 (m, 1), 4.47 (dd, $J = 9.9$, 1.5, 1), 4.35 (t, $J = 6.9$, 2), 4.25 (d, $J = 10.2$, 1), 4.07 (dd, $J = 10.2$, 5.7, 1), 3.92 (t, $J = 6.3$, 1), 3.77 (d, $J = 2.4$, 1), 3.56 (dd, $J = 10.2$, 3.3, 1), 3.30 (m, 1), 2.99 (m, 1), 2.65 (t, $J = 7.2$, 2), 2.14 (s, 3), 2.10 (m, 2), 1.91 (m, 4), 1.66 (m, 4), 1.42 (d, $J = 6.9$, 3), 1.37 (m, 2), 1.25 (m, 2), 0.95 (t, $J = 7.2$, 3); MS (ESPOS): 548 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

20

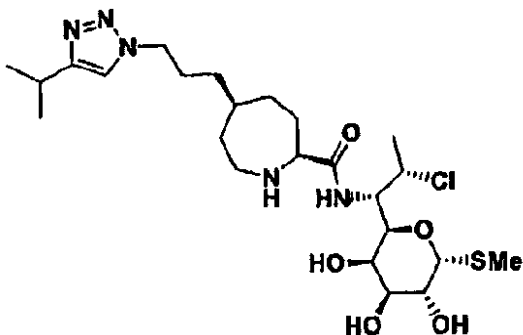
【 1 4 5 7】

実施例 1 8'

5-[3-(4-(2-プロピル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イル)-プロピル]-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 4 5 8】

【化 4 7 4】



40

【 1 4 5 9】

実施例 1 8' の表題化合物を、スキーム 12' に示した一般法 M' に記載の方法に従って、アゼピン中間体 10a' (R = 4-(2-プロピル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イル, n = 1) およびリンコサミン 2b' から製造した。

【 1 4 6 0】

【化 4 7 5】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.73 (s, 1), 5.30 (d, $J = 5.4$, 1), 4.58 (dd, $J = 6.9$, 1.8, 1), 4.50 (dd, $J = 9.9$, 1.5, 1), 4.36 (t, $J = 7.2$, 2), 4.28 (d, $J = 10.2$, 1), 4.08 (dd, $J = 10.2$, 5.7, 1), 4.01 (dd, $J = 6.6$, 4.8, 1), 3.80 (m, 1), 3.58 (dd, $J = 10.2$, 3.3, 1), 3.36 (m, 1), 3.05 (m, 2), 2.17 (m, 2), 2.15 (s, 3), 1.92 (m, 4), 1.60 (m, 2), 1.42 (d, $J = 6.9$, 3), 1.37 (m, 3), 1.30 (d, $J = 5.4$, 6); MS (ESPOS): 548 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【 1 4 6 1 】

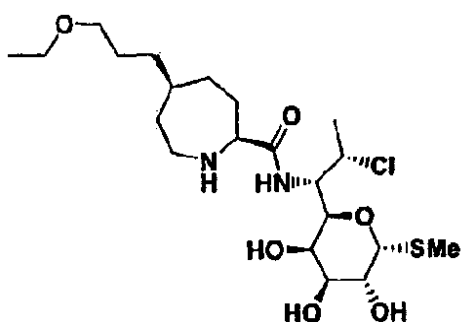
10

実施例 19'

5-(3-エトキシ-プロピル)-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 4 6 2 】

【化 4 7 6】



20

【 1 4 6 3 】

実施例 19' の表題化合物を、スキーム 12' に示した一般法 M' に記載の方法に従って、アゼピン中間体 11b' ($\text{R} = \text{エトキシ}$, $n = 1$) およびリンコサミン 2b' から製造した。

【 1 4 6 4 】

【化 4 7 7】

30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.29 (d, $J = 5.7$, 1), 4.59 (dd, $J = 6.9$, 1.5, 1), 4.46 (dd, $J = 9.9$, 1.5, 1), 4.25 (d, $J = 9.9$, 1), 4.08 (dd, $J = 10.2$, 5.7, 1), 3.87 (m, 1), 3.79 (m, 1), 3.56 (dd, $J = 10.2$, 3.0, 1), 3.49 (t, $J = 6.9$, 2), 3.42 (t, $J = 6.6$, 2), 3.24 (m, 1), 2.93 (m, 1), 2.14 (s, 3), 2.10 (m, 2), 1.95 (m, 1), 1.84 (m, 1), 1.58 (m, 3), 1.44 (d, $J = 6.6$, 3), 1.34 (m, 4), 1.17 (t, $J = 6.9$, 3); MS (ESPOS): 483 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【 1 4 6 5 】

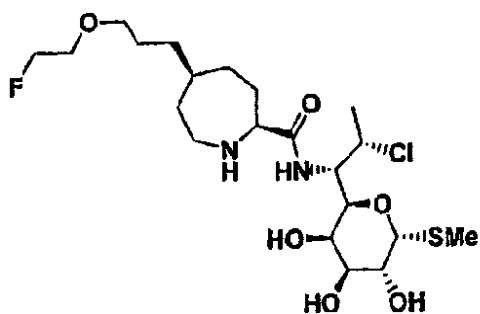
実施例 20'

40

5-[3-(2-フルオロ-エトキシ)-プロピル]-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 4 6 6 】

【化 4 7 8】



【 1 4 6 7】

実施例 20' の表題化合物を、スキーム 12' に示した一般法 M' に記載の方法に従って、アゼピン中間体 11b' (R = 2-フルオロエトキシ, n = 1) およびリンコサミン 2b' から製造した。

【 1 4 6 8】

【化 4 7 9】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.29 (d, $J = 5.4$, 1), 4.59 (m, 2), 4.43 (m, 2), 4.25 (d, $J = 9.9$, 1), 4.09 (dd, $J = 10.2, 5.4$, 1), 3.82 (m, 2), 3.70 (m, 1), 3.59 (m, 2), 3.49 (t, $J = 6.3$, 2), 3.24 (m, 1), 2.90 (m, 1), 2.14 (s, 3), 2.08 (m, 2), 1.94 (m, 1), 1.82 (m, 1), 1.61 (m, 3), 1.44 (d, $J = 6.9$, 3), 1.35 (m, 4); MS (ESPOS): 523 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

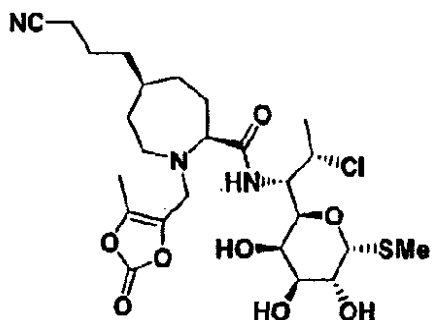
【 1 4 6 9】

実施例 2 1

5-(3-シアノ-プロピル)-1-(5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキサール-4-イルメチル)-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 4 7 0】

【化 4 8 0】



【 1 4 7 1】

実施例 7' で製造したアゼパン化合物(5-(3-シアノ-プロピル)-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド, 100 mg)の、DMF (2.0 mL)中における溶液に、DIEA (181 μL)、続いて4-プロモメチル-5-メチル-[1,3]-ジオキサール-2-オン(194 mg, J. Alexander, et al. J. Med. Chem, 1996, 39, 480-486の記載と同様にして製造)を添加した。一夜攪拌した後、EtOAc (30 mL)を添加し、有機溶液をブライン(20 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。得られた残留物を半調製用HPLC (Waters Nova-Pak(登録商標) HR C_{18} , 粒径6 μm , 細孔径60, 20 mm内径 \times 100 mm)により精製して、表題化合物(6 mg)を白色固体として得た。

【 1 4 7 2】

10

20

30

40

【化 4 8 1】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OH) δ 5.31 (d, $J=6.0$, 1), 4.58 (m, 2), 4.36–4.06 (m, 4), 3.81 (d, $J=2.4$, 1), 3.61 (dd, $J=2.2$, 10.2, 1), 3.47 (br, 2), 2.43 (t, $J=6.9$, 2), 2.30 (m, 2), 2.22 (s, 3), 2.13 (s, 3), 2.11–1.62 (m, 6), 1.47–1.35 (m, 7); MS (ESPOS): 576 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【 1 4 7 3 】

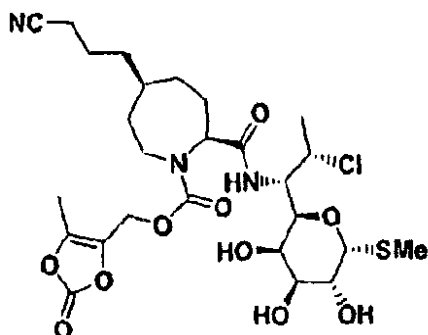
実施例 2 2 ' ,

[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピルカルバモイル]-5-(3-シアノ-プロピル)-アゼパン-1-カルボン酸5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキソール-4-イルメチルエステル

10

【 1 4 7 4 】

【化 4 8 2】



20

【 1 4 7 5 】

実施例 2 2 ' の表題化合物は、実施例 7 ' で製造したアゼピン化合物 (5-(3-シアノ-プロピル)-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド)、および炭酸5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキソール-4-イルメチルエステル4-ニトロ-フェニルエステルおよび炭酸5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキソール-4-イルメチルエステル4-ニトロ-フェニルから、DMF溶媒中の KHCO_3 の存在下で、実施例 5 0 に記載した方法に従って製造できる。

30

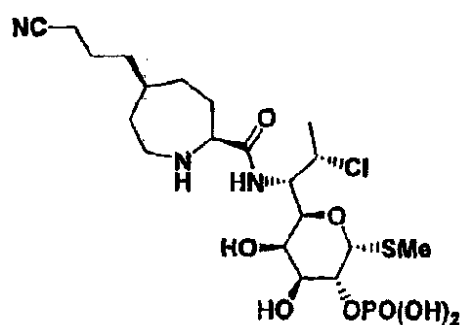
【 1 4 7 6 】

実施例 2 3 ' ,

リン酸モノ-[6-(2-クロロ-1-{[5-(3-シアノ-プロピル)-アゼパン-2-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-4,5-ジヒドロキシ-2-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-3-イル]エステル

【 1 4 7 7 】

【化 4 8 3】



40

【 1 4 7 8 】

実施例 2 3 ' の表題化合物は、実施例 7 ' で製造したアゼピン化合物 (5-(3-シアノ-プロピル)-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド) から、スキーム 24 に示した一般法 V に従って製造できる。

50

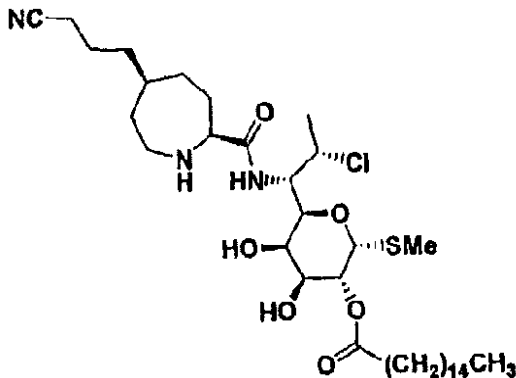
【 1 4 7 9 】

実施例 2 4 '

ヘキサデカン酸6-(2-クロロ-1-{[5-(3-シアノ-プロピル)-アゼパン-2-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-4,5-ジヒドロキシ-2-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-3-イルエステル

【 1 4 8 0 】

【 化 4 8 4 】



10

【 1 4 8 1 】

実施例 2 4 ' の表題化合物は、実施例 7 ' で製造したアゼピン化合物(5-(3-シアノ-プロピル)-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド)から、スキーム24に示した一般法 V に従って製造できる。

20

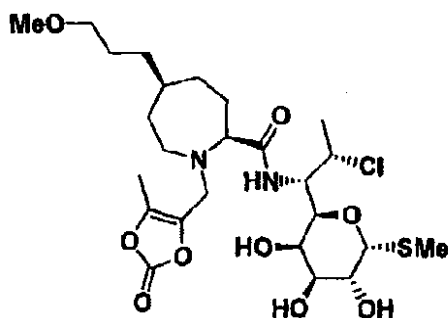
【 1 4 8 2 】

実施例 2 5 '

5-(3-メトキシ-プロピル)-1-(5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキサール-4-イルメチル)-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

【 1 4 8 3 】

【 化 4 8 5 】



30

【 1 4 8 4 】

実施例 2 5 ' の表題化合物は、実施例 1 3 ' で製造したアゼピン化合物(5-(3-メトキシ-プロピル)-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド)および4-プロモメチル-5-メチル-[1,3]-ジオキサール-2-オンから、DIEAの存在下で、実施例 2 1 ' に記載した方法に従って製造できる。

40

【 1 4 8 5 】

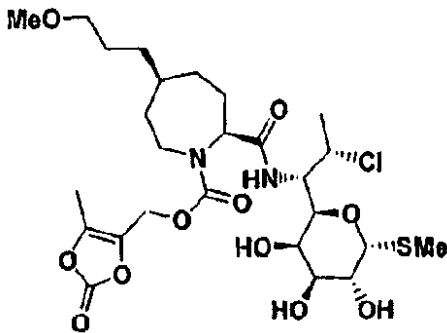
実施例 2 6 '

2-[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピルカルバモイル]-5-(3-メトキシ-プロピル)-アゼパン-1-カルボン酸5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキサール-4-イルメチルエステル

【 1 4 8 6 】

50

【化 4 8 6】



10

【 1 4 8 7】

実施例 2 6' の表題化合物は、実施例 1 3' で製造したアゼピン化合物 (5-(3-メトキシ-プロピル)-アゼパン-2-カルボン酸 [2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド) および炭酸 5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキソール-4-イルメチルエステル 4-ニトロ-フェニルから、DMF 溶媒中の KHCO_3 の存在下で、実施例 5 0 に記載した方法に従って製造できる。

【 1 4 8 8】

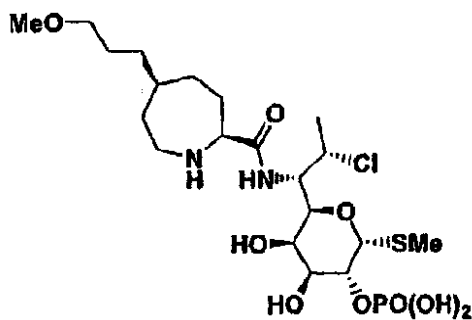
実施例 2 7'

リン酸モノ-[6-(2-クロロ-1-{[5-(3-メトキシ-プロピル)-アゼパン-2-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-4,5-ジヒドロキシ-2-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-3-イル]エステル

20

【 1 4 8 9】

【化 4 8 7】



30

【 1 4 9 0】

実施例 2 7' の表題化合物は、実施例 1 3' で製造したアゼピン化合物 (5-(3-メトキシ-プロピル)-アゼパン-2-カルボン酸 [2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド) から、スキーム 24 に示した一般法 V に従って製造できる。

【 1 4 9 1】

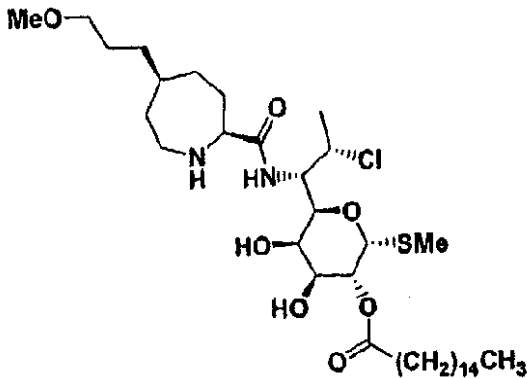
実施例 2 8'

ヘキサデカン酸 6-(2-クロロ-1-{[5-(3-メトキシ-プロピル)-アゼパン-2-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-4,5-ジヒドロキシ-2-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-3-イルエステル

40

【 1 4 9 2】

【化 4 8 8】



10

【 1 4 9 3】

実施例 28' の表題化合物は、実施例 13' で製造したアゼピン化合物(5-(3-メトキシ-プロピル)-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド)から、スキーム24に示した一般法 V に従って製造できる。

【 1 4 9 4】

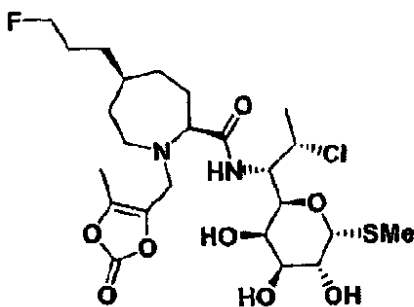
実施例 29'

5-(3-フルオロ-プロピル)-1-(5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキサール-4-イルメチル)-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

20

【 1 4 9 5】

【化 4 8 9】



30

【 1 4 9 6】

実施例 29' の表題化合物は、実施例 5' で製造したアゼピン化合物(5-(3-フルオロ-プロピル)-アゼパン-2-カルボン酸[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド)および4-ブロモメチル-5-メチル-[1,3]-ジオキサール-2-オンから、DIEAの存在下で、実施例 21' に記載した方法に従って製造できる。

【 1 4 9 7】

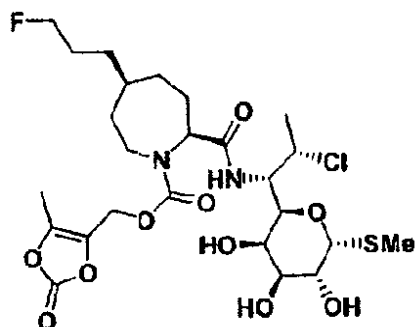
40

実施例 30'

2-[2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピルカルバモイル]-5-(3-フルオロ-プロピル)-アゼパン-1-カルボン酸5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキサール-4-イルメチルエステル

【 1 4 9 8】

【化 4 9 0】



10

【 1 4 9 9】

実施例 30' の表題化合物は、実施例 5' で製造したアゼピン化合物 (5-(3-フルオロ-プロピル)-アゼパン-2-カルボン酸 [2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド) および炭酸 5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキソール-4-イルメチルエステル 4-ニトロ-フェニルエステルから、DMF 溶媒中の KHCO_3 の存在下で、実施例 50 に記載した方法に従って製造できる。

【 1 5 0 0】

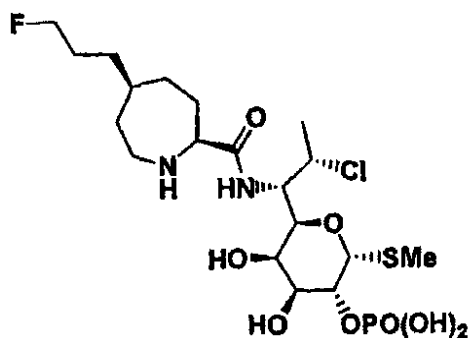
実施例 31'

リン酸モノ-[6-(2-クロロ-1-{[5-(3-フルオロ-プロピル)-アゼパン-2-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-4,5-ジヒドロキシ-2-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-3-イル]エステル

20

【 1 5 0 1】

【化 4 9 1】



30

【 1 5 0 2】

実施例 31' の表題化合物は、実施例 5' で製造したアゼピン化合物 (5-(3-フルオロ-プロピル)-アゼパン-2-カルボン酸 [2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド) から、スキーム 24 に示した一般法 V に従って製造できる。

【 1 5 0 3】

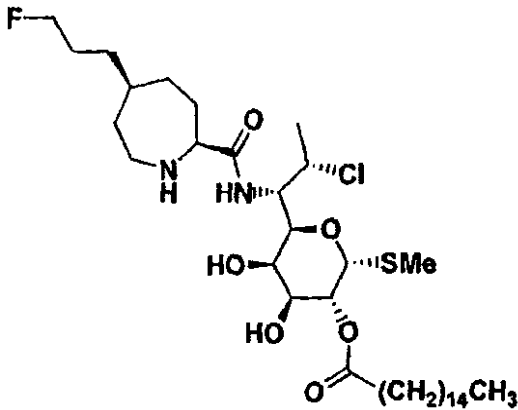
実施例 32'

ヘキサデカン酸 6-(2-クロロ-1-{[5-(3-フルオロ-プロピル)-アゼパン-2-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-4,5-ジヒドロキシ-2-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-3-イルエステル

40

【 1 5 0 4】

【化 4 9 2】



10

【 1 5 0 5】

実施例 3 2 ' の表題化合物は、実施例 5 ' で製造したアゼピン化合物 (5-(3-フルオロ-プロピル)-アゼパン-2-カルボン酸 [2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド) から、スキーム 24 に示した一般法 V に従って製造できる。

【 1 5 0 6】

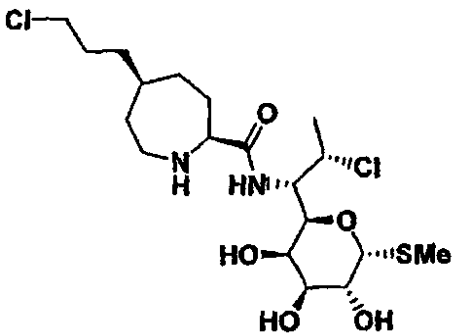
実施例 3 3 ' ,

5-(3-クロロ-プロピル)-アゼパン-2-カルボン酸 [2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

20

【 1 5 0 7】

【化 4 9 3】



30

【 1 5 0 8】

実施例 3 3 ' の表題化合物は、スキーム 12 ' に示した一般法 M ' に記載の方法に従って、求核試薬 b' として塩化テトラブチルアンモニウムを用いて製造した中間体 5b' を用い、次いでアゼピン中間体 10a' (R = Cl, n = 1) およびリンコサミン 2b' により製造できる。

【 1 5 0 9】

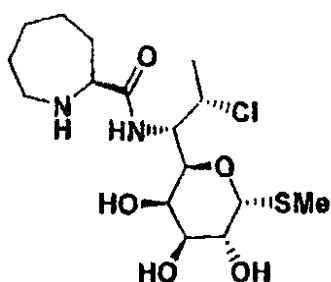
文献参考例 VIII (18)

アゼパン-2-カルボン酸 [2-クロロ-1-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-メチルスルファニル-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-プロピル]-アミド

40

【 1 5 1 0】

【化 4 9 4】



50

【 1 5 1 1 】

文献の参考化合物VIII(18) (Birkenmeyer, R.D. et al.; J Med. Chem. 1984, 27, 780-784に記載)を生物活性標準品として製造した。

中間体2,3,6,7-テトラヒドロ-アゼピン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステルを、方法Dにより、アルコール3a'の代わりにブタ-3-エン-1-オールを用いて製造した。

【 1 5 1 2 】

表題化合物を、方法M'に記載の方法に従って、2,3,6,7-テトラヒドロ-アゼピン-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステルおよびリンコサミン2b'から製造した。

実施例 A'感受性試験

化合物をNCCLSの微量希釈法に従って試験した (National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard (米国臨床検査室基準委員会 . 好気的に増殖する細菌に関する希釈感受性試験法 ; 承認基準) - 第5版. NCCLS文書M7-A5, NCCLS, ペンシルベニア州ウェイン 2000; National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; Approved standard (米国臨床検査室基準委員会 . 嫌気性菌の抗菌性物質感受性試験法 ; 承認基準) - 第5版. NCCLS文書M11-A4, NCCLS, ペンシルベニア州ウェイン 2001)。丸底ウェルを備えた無菌のプラスチック製96ウェルマイクロタイタートレー (Greiner) 内でアッセイを実施した。

10

20

【 1 5 1 3 】

化合物の調製

被験化合物および対照抗生物質の原液をDMSO中に10mg/mLで調製する。マイクロタイタートレー内で各横列において、DMSOを溶媒として用い、目標最終濃度100倍で、各薬物につき系列2倍希釈を行う。縦列#1~11のウェルには薬物を入れ、縦列#12を薬物なしの微生物増殖対照として残した。母プレートの各ウェルを無菌の脱イオン水で希釈し、混合し、得られたアッセイプレート内の各ウェルに10μl容量を分配する。

【 1 5 1 4 】

接種物の調製

Microbank(商標)法(Pro-Lab Diagnostics)を用いて保存培養物を調製し、-80℃に保存した。好気性菌株を増殖させるために、凍結バイアルから1個のビーズを取り出し、トリプチケースソイ寒天(Trypticase Soy Agar) (Difco)、チョコレート寒天(Remel)または血液寒天(Remel)上に無菌的に画線し、これらを35℃で一夜インキュベートした。嫌気性菌は、ヘミンおよびビタミンKを補充したブルセラ(Brucella)寒天(Remel)で培養され、嫌気的環境で嫌気ジャー(三菱)を用いて35℃で24~48時間インキュベートされた。NCCLS指針に従った直接コロニー懸濁法を用いて標準接種物を調製した (National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard - 第5版. NCCLS文書M7-A5, NCCLS, ペンシルベニア州ウェイン 2000; National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; Approved standard - 第5版. NCCLS文書M11-A4, NCCLS, ペンシルベニア州ウェイン 2001)。18~24時間の寒天平板から分離コロニーを選択し、0.5マクファランド濁度基準に適合するように0.9%の無菌塩類溶液に再懸濁した。この懸濁液を調製後15分以内に使用した。

30

40

【 1 5 1 5 】

【表 17】

<i>Streptococcus pneumoniae</i> VSPN1001	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619
<i>Streptococcus pneumoniae</i> VSPN3026	<i>Streptococcus pneumoniae</i> R6x
<i>Streptococcus pneumoniae</i> VSPN4054	<i>Streptococcus pneumoniae</i> 488K
<i>Streptococcus pneumoniae</i> VSPN4021	<i>Streptococcus pneumoniae</i> 9
<i>Staphylococcus aureus</i> VSAU1017	<i>Staphylococcus aureus</i> Smith
<i>Staphylococcus aureus</i> VSAU1003	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923
<i>Staphylococcus aureus</i> VSAU4020	<i>Staphylococcus aureus</i> 125
<i>Staphylococcus aureus</i> VSAU4048	<i>Staphylococcus aureus</i> 85-EPI
<i>Staphylococcus aureus</i> VSAU4065	<i>Staphylococcus aureus</i> VSAU4065
<i>Staphylococcus epidermidis</i> VSEP1001	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228
<i>Enterococcus faecalis</i> VEFL1003	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 51299
<i>Enterococcus faecium</i> VEFA1005	<i>Enterococcus faecium</i> BM4147.1
<i>Haemophilus influenzae</i> VHIN1003	<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766
<i>Haemophilus influenzae</i> VHIN1004	<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 31517
<i>Haemophilus influenzae</i> VHIN1005 acr	<i>Haemophilus influenzae</i> LS-2
<i>Moraxella catarrhalis</i> VMCA1001	<i>Moraxella catarrhalis</i> ATCC 25238
<i>Escherichia coli</i> VECO2096	<i>Escherichia coli</i> MG1655
<i>Escherichia coli</i> VECO2526 tolC	<i>Escherichia coli</i> MG1655 tolC
<i>Bacteroides fragilis</i> VBFR1001	<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> VBTH 1001	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC #29741
<i>Clostridium difficile</i> VCDI1001	<i>Clostridium difficile</i> ATCC 9689

10

20

30

40

【1516】

MIC用のアッセイプレートの調製

培地を1.1倍濃度で調製した。Ca⁺⁺およびMg⁺⁺を補充したミュラー-ヒントンブロス MHB (Difco) (NCCLSが推奨)、5%ウマ溶血血液を補充したMHB、HTMブロス(Remel)、またはヘミンおよびビタミンKを補充したBrucellaブロス(Remel)。各微生物につき、標準懸濁液を無菌溜め内で適切な増殖倍中に希釈した。混合した後、薬物を含むアッセイプレートウェルに90μl容量を接種した。したがって、各MICについて、各ウェルは接種サイズ約5×10⁵cfu/mlおよび1%を超えないDMSOを含む最終容量100μlを収容する。

【1517】

50

MICの解釈

完成したマイクロタイタープレートを、好気性菌については周囲空気内において35℃で24時間、嫌気性菌については嫌気ジャー(三菱)内において35℃で48時間、インキュベートした。各ウェルの光学濃度を600 nmでVersaMaxマイクロプレートリーダー(Molecular Devices, カリフォルニア州サニーベール)により測定した。MICは、細菌の可視増殖を完全に抑制する最小薬物濃度と定義された。

【1518】

予想外に、本発明のある化合物は、選好性グラム陰性菌、たとえばインフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae*)、およびあるグラム陽性病原菌、たとえばエンテロコッカス・フェカーリス(*Enterococcus faecalis*)に対して、高い活性をもつ。これは先行技術のリンコサミドについてはみられなかった。たとえば実施例で製造した化合物はグラム陰性菌であるインフルエンザ菌に対してMIC 4 µg/mLのインビトロ力価をもつ。実施例1、2、3、4、5、7、8、10、11および12で製造した化合物はさらに、インフルエンザ菌ATCC 31517株に対してMIC 0.5 µg/mLを示した；インフルエンザ菌ATCC 31517株に対してわずか8 µg/mLのMICを示した薬物クリンダマイシンと対比。実施例3、4、5、8、10および11で製造した化合物は、エンテロコッカス・フェカーリスATCC 29212株に対してMIC 0.125 µg/mL以下のインビトロ力価を備えていた；この菌株に対してMIC > 8 µg/mLを示したクリンダマイシンと対比。注目すべきことに、薬物クリンダマイシンはインフルエンザ菌およびエンテロコッカス・フェカーリスにより起きる細菌感染症の処置に適用されない。本明細書に開示する新規リンコサミドの抗菌スペクトルの拡大により、細菌感染症の処置について新たな療法領域が開かれる。

【1519】

さらに、アゼピンフラグメントに重要なアルキル置換基をもたない先行技術のリンコサミド類似体VIII (Birkenmeyer, R.D. et al; J Med. Chem. 1984, 27, 780-784に記載)は、本発明の新規なアゼピンリンコサミドに特徴的なインフルエンザ菌に対する有用な活性をもたない(下記の表中のデータを参照：VIIIについてはMIC > 8 µg/mL)。さらに先行技術のアゼピンVIIIは、グラム陽性病原菌、たとえば黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)およびエンテロコッカス・フェカーリスに対して、それぞれMIC値4および8 µg/mLの中等度の活性を示すにすぎない(実施例7についてのそれぞれ0.125および0.25 µg/mLのMICと対比)。本明細書に開示する新規タイプの置換アゼピンリンコサミドは先行技術に報告されておらず、そのような新規構造体の合成法もこれまで実現および記載されていない。

【1520】

上記表中の5種類の化合物により例示した力価、特にスペクトルの顕著な向上は、リンコサミドクラスの抗生物質の既知の代表例からみて予想外である。これらの新規なリンコサミド類似体に特徴的なエンテロコッカス・フェカーリスまたはグラム陰性菌、たとえばインフルエンザ菌に対して、クリンダマイシンは療法関連濃度では有効なインビトロ活性をもたない。たとえば実施例3、5および11の化合物の好ましい抗菌スペクトルおよび高い力価は、現在使用されている薬物クリンダマイシンを含めた先行技術のリンコサミドに優る療法上顕著な利点の可能性を提供する。

【1521】

実施例B'

大腸菌の転写および翻訳のインビトロ阻害のアッセイ(TT)

細菌のタンパク質合成の阻害を無細胞大腸菌(*E. coli*)転写/翻訳アッセイ法でアッセイした。

【1522】

化合物希釈系列の調製

化合物の原液をDMSO中に10mg/mlで調製した。アッセイには最終濃度1% (v/v)以下のDMSOが含まれていた。96ウェルマイクロタイタープレート内でアッセイ緩衝液中に、目標最終濃度6倍で3倍系列希釈液を調製した。

10

20

30

40

50

【 1 5 2 3 】

アッセイ方法

バイアル、試験管およびマイクロタイタープレートはすべて、RNaseを含有しない。10 μ lのH₂O、10 μ lのAA-M、10 μ lのAA-L、80 μ lのプレミックスおよび50 μ lのES30エキスを
含むミックスを新たに調製した。96ウェルプレート内でアッセイを行った。各種濃度（ア
ッセイ最終濃度6倍）の化合物5 μ lを20 μ lのミックスと共に、室温で5分間、ブレインキ
ュベートした。5 μ lのプラスミド（約0.1 mg/mLのpGEM GAL）の添加により反応を開始し、
37 に1時間保持し、続いて150 μ lのOPNG溶液（0.1MのNaPi 中に4 mg/mLのOPNG、pH 7.5、
1 mMのMgCl₂および2 mMのDTT）を添加した。150 μ lの反応物を1/2-エリアのプレートに移
し、Spectramaxプレートリーダー（Molecular Devices）によりOD 420 nmにおける吸光度の
増大を10分間モニターした。経時的な吸光度変化の傾きがこの経路の活性に相当する。

10

【 1 5 2 4 】

試薬

環状DNAキット用の大腸菌S30エキスをPromegaから購入した。元のプラスミドpGEM GAL
をPromegaかに入し、自身でMaxiprepにより増幅した。2-ニトロフェニル -D-ガラクト
ピラノシドをSigmaから入手した。クリンダマイシン塩酸塩（USP）をSpectrumから購入した
。

【 1 5 2 5 】

IC₅₀の計算

阻害を対照活性（阻害薬なし）に対する%として表わし、方程式(1)に従って計算する

20

：
阻害率% = (化合物の傾き - ブランクの傾き) / (対照の傾き - ブランクの傾き) * 100
(1)

すべてのIC₅₀が、ソフトウェアDeltaGraph (DeltaPoint Inc.)を用いて実験データを方
程式(2)に当てはめることにより判定された：

$$Y = Y_0 / (1 + (X / IC_{50})^d) + c \quad (2)$$

式中のY：特定の阻害薬濃度における活性；Y₀：阻害薬がない場合の活性；X：阻害薬濃
度；d：傾き；c：定数。

【 1 5 2 6 】

TT IC₅₀データの解釈

30

リンコサミドは、細菌50Sリボソームに結合してペプチド結合形成を阻害することによ
り細菌の増殖を阻害する。転写 / 翻訳アッセイは、標的レベルでの細菌のタンパク質合成
経路の阻害を、膜透過性の相異を伴うことなく測定するためのスクリーニング手段を提供
する。

【 1 5 2 7 】

アゼピン実施例 1'、2'、3'、4'、5'、6'、7'、8'、9'、10'、1
1'、12'、13'、14'、15'、16'、17'および18'による大腸菌の転
写および翻訳のインビトロ阻害は、文献のアゼピン化合物VIII(18)より明らかに優れてい
た。TT IC₅₀は、VIII(18)のものより約9~100倍低い。したがって、抗菌標的レベルでの
これらの新規リンコサミドの力価は、アゼピンフラグメントに重要な5-アルキル置換基を
もたないVIII(18)より著しく改善されている。これらの実施例の標的レベルでの生物活性
の改善は、本明細書に開示する新規な5位-置換基の予想外の効果によるものである。本明
細書に開示する新規タイプの置換アゼピンリンコサミドは先行技術に報告されておらず、
そのような新規構造体の合成はこれまで不可能であった。

40

【 1 5 2 8 】

【表 18】

細菌	TT (μM)		MIC (μg/mL)		
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>B. fragilis</i>
ATCC 番号	-	25923	29212	31517	25285
クリンダマイシン	1.43	0.125	>8	8	2
VIII(18) (文献化合物)	20.96	4	8	>8	2
Ex. 1'	0.53	0.25	1	0.5	8
Ex. 2'	0.40	0.5	1	0.5	4
Ex. 3'	0.19	0.03	0.06	0.25	0.5
Ex. 4'	0.49	0.06	0.125	0.5	1
Ex. 5'	2.41	0.03	0.06	0.25	0.25
Ex. 6'	0.76	0.06	0.25	2	1
Ex. 7'	0.32	0.125	0.25	0.5	4
Ex. 8'	0.19	0.125	0.06	0.5	1
Ex. 9'	0.28	0.5	4	2	>8
Ex. 10'	0.53	0.06	0.125	0.5	1
Ex. 11'	0.25	0.06	0.06	0.25	1
Ex. 12'	0.29	0.06	0.5	0.5	2
Ex. 13'	0.83	0.06	0.5	1	4
Ex. 14'	0.20	0.125	0.5	1	8
Ex. 15'	1.10	0.125	0.5	2	>8
Ex. 16'	0.44	2	>8	2	>8
Ex. 17'	0.75	1	8	4	>8
Ex. 18'	0.44	1	4	4	>8
Ex. 19'	-	0.125	2	4	8
Ex. 20'	-	0.125	2	2	8

10

20

30

【1529】

実施例 C'

ネズミの黄色ブドウ球菌性敗血症における有効性

40

他に公表されたモデルに従って、黄色ブドウ球菌性ネズミ敗血症モデルにおいて有効性試験を実施した (Goldstein, B. P., G. Candiani, T. M. Arain, G. Romano, I. Ciciliato, M. Berti, M. Abbondi, R. Scotti, M. Mainini, F. Ripamonti, and et al. 1995).

新規な半合成糖ペプチド系抗生物質MDL 63,246の抗菌活性, Antimicrob. Agents Chemother. 39: 1580-1588.; Misiek, M., T. A. Pursiano, F. Leitner, and K. E. Price 1973. 新規セファロsporin BL-S 339: 7-(フェニルアセチミドイル-アミノアセトアミド)-3-(2-メチル-1,3,4-チアジアゾール-5-イルチオメチル)セファ-3-エム-4-カルボン酸の微生物特性, Antimicrob. Agents Chemother. 3: 40-48)。

【1530】

化合物の調製

50

化合物を、経口投与用として2% Tween 80に溶解し、または静脈内投与用として0.9% NaCl溶液に溶解した。細菌の接種後、1時間目に化合物を投与した。バンコマイシンまたはアンピシリンを対照として用いた。

【1531】

有効性モデル

雄または雌ICRマウス（体重 22 ± 2 g、MDS Pharma Servicesから）を評価に用いた。飼料と水を任意に摂取させた。体重 22 ± 2 gのマウス6匹のグループを実験に用いた。5%のムチン(Sigma)を含有するブレインハートインフュージョンブロス(Difco)0.5 ml中の黄色ブドウ球菌Smithを、 4×10^4 CFUでマウスに腹腔内接種した。細菌の接種後7日間、1日1回、死亡率を記録した。

10

【1532】

種々の具体的な物質、方法および例に関して本明細書中に本発明を記載し、説明したが、本発明はその目的で選択した具体的な物質、物質の組合わせおよび方法に限定されないことを理解すべきである。当業者はそのような詳細事項の多数の変更を認識できるであろう。

【1533】

【表19】

投与経路	ED ₅₀ (mg/kg)	
	IV	PO
化合物		
クリンダマイシン	1-1.41	3.1
Ex. 3'	0.32	-
Ex. 4'	0.28	-
Ex. 5'	0.18	6.84
Ex. 6'	0.28	-
Ex. 7'	0.29	>30
Ex. 13'	0.28	6.84

20

30

【1534】

IV: 静脈内投与. PO: 経口投与

【1535】

有効性データの解釈

黄色ブドウ球菌性ネズミ敗血症モデルにおける静脈内投与経路による実施例3'、4'、5'、6'、7'および13'で製造した化合物の有効性は、薬物クリンダマイシンより3~5倍以上良好であった。実施例5'および13'で製造した化合物についての経口投与経路による有効性により、本発明化合物は経口投与療法薬として使用できることが証明された。

40

【1536】

種々の具体的な物質、方法および例に関して本明細書中に本発明を記載し、説明したが、本発明はその目的で選択した具体的な物質、物質の組合わせおよび方法に限定されないことを理解すべきである。当業者はそのような詳細事項の多数の変更を認識できるであろう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/31615

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: C07H 15/16(2006.01) USPC: 536/16.2,16.5 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 536/16.2, 16.5 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,182,374 A (TOBKES et al) 26 January 1993 (26.01.1993), column 2, lines 1-13.	1-194
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 10 March 2006 (10.03.2006)		Date of mailing of the international search report 30 MAY 2006
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Elli Peselov Telephone No. 703-308-1235

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
 A 6 1 K 31/706 (2006.01) A 6 1 K 31/706

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

(74)代理人 100096013
 弁理士 富田 博行

(74)代理人 100129458
 弁理士 梶田 剛

(72)発明者 ルイス, ジェイソン・ジー
 アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 5 4 1, ヘイワード, ケリー・ストリート 2 9 3 9

(72)発明者 アナンダン, サンパス・ケイ
 アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 5 3 9, フリーモント, コーナック・テラス 4 1 0 6 9

(72)発明者 オダウド, ハードウィン
 アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 5 4 4, ヘイワード, ヴァンダービルト・ストリート 2 9 5 8 8

(72)発明者 ゴーディーヴ, ミカイル
 アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 5 5 2, キャストロ・バリー, ストーン・キャニオン・ドライブ 5 0 7 2

(72)発明者 リー, リャンシェン
 アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 2 2, サンディエゴ, デコロ・ストリート 4 1 5 8, アパートメント 3

F ターム(参考) 4C057 AA18 BB02 CC03 CC05 DD01 JJ15 JJ16 JJ17
 4C086 AA03 EA02 NA15 ZB35