

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4102022号  
(P4102022)

(45) 発行日 平成20年6月18日(2008.6.18)

(24) 登録日 平成20年3月28日(2008.3.28)

(51) Int.Cl.		F I
C O 7 C 233/47	(2006.01)	C O 7 C 233/47
C O 7 C 279/16	(2006.01)	C O 7 C 279/16
A 6 1 K 31/195	(2006.01)	A 6 1 K 31/195
A 6 1 K 31/196	(2006.01)	A 6 1 K 31/196
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12

請求項の数 13 (全 122 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-526468 (P2000-526468)	(73) 特許権者	500282508
(86) (22) 出願日	平成10年12月17日(1998.12.17)		バイオクリスト・ファマシューティカルズ インク.
(65) 公表番号	特表2001-527058 (P2001-527058A)		アメリカ合衆国 アラバマ州35244, バーミングハム, パークウェイ・レイ ク・ドライブ, 2190番
(43) 公表日	平成13年12月25日(2001.12.25)	(74) 代理人	100086586
(86) 国際出願番号	PCT/US1998/026871		弁理士 安富 康男
(87) 国際公開番号	W01999/033781	(72) 発明者	ヤーラガッタ・エス・バプー
(87) 国際公開日	平成11年7月8日(1999.7.8)		アメリカ合衆国 アラバマ州35226, バーミングハム, ストロールウェイ・ ドライブ, 3441番
審査請求日	平成17年7月7日(2005.7.7)		
(31) 優先権主張番号	60/069, 956		
(32) 優先日	平成9年12月17日(1997.12.17)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/085, 252		
(32) 優先日	平成10年5月13日(1998.5.13)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
早期審査対象出願			最終頁に続く

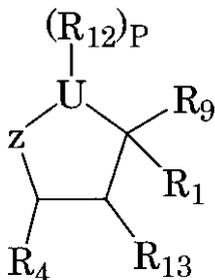
(54) 【発明の名称】 ノイラミナーゼ阻害剤として有用な置換シクロペンタン及びシクロペンテン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式

【化1】



式中、Uは、CHであり；

Zは、 $\text{CH} - \text{C}(\text{R}_3)(\text{R}_8)(\text{CH}_2)_n\text{R}_2$ であり；

R<sub>1</sub>は、Hであり、

R<sub>9</sub>は、 $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ 又はそれらの塩であり；

R<sub>2</sub>は、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}_5$ 又は $\text{NHC}(\text{S})\text{R}_5$ であり、

R<sub>3</sub>及びR<sub>8</sub>は、各々、 $\text{H}$ 、 $\text{CH}(\text{R}_{10})_2$ 又は $(\text{CH}_2)_n(\text{R}_{10})_m$ であり、

R<sub>4</sub>は、 $(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(=\text{NR}_{11})\text{NH}_2$ 又は $(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(=\text{NR}_7)\text{NH}_2$ であり；

R<sub>5</sub> は、H、1 ~ 8 の炭素原子を含有する低級アルキル基、シクロアルキル基、ハロゲン置換アルキル基、アリール基、置換アリール基又は C F<sub>3</sub> であり；

R<sub>7</sub> は、Hであり；

R<sub>10</sub> は、H、1 ~ 8 の炭素原子を含有する直鎖の低級アルキル基、分枝アルキル基、環状アルキル基、2 ~ 8 の炭素原子を含有する低級不飽和炭化水素基、( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> 芳香族基又は ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> 置換芳香族基であり、m が 2 である場合、両方の R<sub>10</sub> 基は分子内結合を行い、N 置換複素環又は 5 若しくは 6 員複素環を形成してもよく；

R<sub>11</sub> は、1 ~ 8 の炭素原子を含有する低級アルキル基又は分枝アルキル基であり；

R<sub>12</sub> は、( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> O H であり；

R<sub>13</sub> は、H であり；

m は、1 又は 2 であり；

n は、0 ~ 4 であり；

p は、1 である；

で表される化合物、及び、その医薬上許容される塩。

【請求項 2】

前記低級アルキル基は 1 ~ 3 の炭素原子を含有し；そして、前記低級不飽和炭化水素基は 2 ~ 3 の炭素原子を含有する請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

前記 R<sub>5</sub>、R<sub>10</sub> 及び R<sub>11</sub> のアルキル基は、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、t-ブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基からなる群より選択され、芳香族基はフェニル基及びアルキル基置換芳香族基からなる群より選択され；置換シクロアルキル基は、環内に 3 ~ 8 の炭素原子を含有し、1 つ若しくは 2 つの、1 ~ 6 の炭素原子を含有するアルキル基、水酸基又はそれらの両方で置換されたものであり；不飽和炭化水素基は、ビニル基、1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基及びシクロペンテニル基からなる群より選択されるものである  
請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

前記塩は、塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン-p-スルホン酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、蟻酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、トリフルオロ酢酸及びベンゼンスルホン酸からなる群より選択される酸よりなるものである  
請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

前記塩がナトリウム又はアンモニウム塩である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

( 1 S , 2 S , 3 R , 4 R , 1 ' S ) - ( - ) - 3 - ( 1 ' - アセチルアミノ - 2 ' - エチル ) ブチル - 4 - アミノ - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - 1 - カルボン酸、( ± ) - t - 3 - ( 1 ' - アセチルアミノ - 2 ' - エチル ) ブチル - c - 4 - アミノ - t - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - r - 1 - カルボン酸、( ± ) - t - 3 - ( 1 ' - アセチルアミノ - 2 ' - プロピル ) ペンチル - c - 4 - アミノ - t - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - r - 1 - カルボン酸、( ± ) - t - 3 - ( 1 ' - アセチルアミノ - n - ブチル ) - c - 4 - アミノ - t - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - r - 1 - カルボン酸、( ± ) - t - 3 - ( 1 ' - アセチルアミノ - 2 ' - メチル ) ブチル - c - 4 - アミノ - t - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - r - 1 - カルボン酸、( 1 S , 2 S , 3 R , 4 R , 1 ' S ) - ( - ) - 3 - ( 1 ' - アセチルアミノ - 2 ' - エチル ) ブチル - 4 - [ ( アミノイミノ ) メチル ] アミノ - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - 1 - カルボン酸、( ± ) - t - 3 - ( 1 ' - アセチルアミノ - 2 ' - エチル ) ブチル - c - 4 - [ ( アミノイミノ ) メチル ] アミノ - t - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - r - 1 - カルボン酸、( ± ) - t - 3 - ( 1 ' - アセチルアミノ - 3 ' - エチル ) ペンチル - c - 4 - [ ( アミノイミノ ) メチル ] アミノ -

10

20

30

40

50

t - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - r - 1 - カルボン酸、(±) - t - 3 - (1' - アセチルアミノ - n - ブチル) - c - 4 - [(アミノイミノ)メチル]アミノ - t - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - r - 1 - カルボン酸、(1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) - (-) - 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル)ブチル - 4 - [(N - メチルアミノイミノ)メチル]アミノ - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - 1 - カルボン酸、及び、(1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) - (-) - 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - プロピル)ペンチル - 4 - [(アミノイミノ)メチル]アミノ - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - 1 - カルボン酸並びにそれらの医薬上許容される塩からなる群より選択される化合物。

【請求項 7】

(1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) - (-) - 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル)ブチル - 4 - アミノ - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - 1 - カルボン酸；又はその医薬上許容される塩である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

(1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) - (-) - 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル)ブチル - 4 - [(アミノイミノ)メチル] - アミノ - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - 1 - カルボン酸；又はその医薬上許容される塩である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

(1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) - (-) - 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル)ブチル - 4 - [(N - メチルアミノイミノ)メチル]アミノ - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - 1 - カルボン酸；又はその医薬上許容される塩である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

(1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) - (-) - 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - プロピル)ペンチル - 4 - [(アミノイミノ) - メチル]アミノ - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - 1 - カルボン酸；又はその医薬上許容される塩である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 11】

医薬上許容される担体、及び、インフルエンザウイルスノイラミニダーゼを阻害するのに効果的な量の請求項 1 記載の化合物からなる；インフルエンザウイルスノイラミニダーゼを阻害するための組成物。

【請求項 12】

医薬上許容される担体、及び、インフルエンザウイルスノイラミニダーゼを阻害するのに効果的な量の請求項 1 記載の化合物からなる組成物からなるインフルエンザウイルスノイラミニダーゼの阻害剤。

【請求項 13】

医薬上許容される担体、及び、インフルエンザウイルスノイラミニダーゼを阻害するのに効果的な量の請求項 1 記載の化合物からなるインフルエンザウイルスの感染の治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

技術分野

本発明は、ノイラミニダーゼ阻害剤として有用な新規置換シクロペンタン、シクロペンタン化合物及びそれらの誘導体、ウイルス、微生物及びその他の感染の予防、治療又は改善に有用な上記化合物を含有する医薬用組成物、並びに、上記化合物を用いた方法に関する。本発明は、本発明の新規置換シクロペンタン及びシクロペンタン化合物を製造するための新規中間体又は前駆体にも関する。

【0002】

従来技術

利用できる情報が多いにも関わらず、インフルエンザは、未だ、ヒト、下等動物及び鳥に対し致命傷を与える病気である。いったん感染し始めると、効果的なワクチンはなく、効果的な治療もない。

10

20

30

40

50

インフルエンザウイルスは、ビリオン中、規則的に封入された一本鎖RNA 8断片からなる。各断片は、主要ウイルスタンパク質の一つをコードする。複製複合体は、脂質二重層と会合したマトリックスタンパク質からなる膜で封入されている。2つの表面糖タンパク質スパイク ( spike )、ヘماغルチニン ( HA ) 及び酵素ノイラミニダーゼ ( NA ) が脂質二重層に埋め込まれている。すべてのウイルス遺伝子はクロ - ニングされており、表面糖タンパク質の三次元構造は同定されている。

インフルエンザウイルスは、中和抗体に対し、2つの表面抗原であるHA及びNAで連続的に抗原変異する。このことより、ワクチン及び標的本来の免疫系は、大して有効でなかった。現在、ビリオンの他の部位に作用する他に可能な抗ウイルス剤を見いだすことが注目されている。本発明は、ウイルス表面酵素NAを阻害するのに有用な新規化合物に関する。

#### 【 0 0 0 3 】

さらに、多くの他の生物もNAを有する。上記NA含有生物の多くが、ビブリオ・コレラ、クロストリデウム・パ - フリンジ、ストレプトコッカス・シュ - モニア、アセロバクタ - ・シアノフィアス、並びに、パラインフルエンザウイルス、ムンプスウイルス、ニューカッスル病ウイルス、鶏疫病ウイルス、センダイウイルス等その他のウイルスをはじめとするヒト及びノ又は哺乳類の主な病原体である。本発明の化合物は、これらの生物のNAを阻害することも企図されている。ウイルス中、NAは、4つの不完全な球状サブユニット、及び、生物膜中に埋め込まれるための疎水性領域を含有する中心に付与された軸からなる4量体として存在する。NAに関し、いくつかの役割が示唆されてきた。その酵素は、末端シアル酸と近隣の糖残基との間の - ケトシド結合の開裂を触媒する。シアル酸の除去は粘度を低下させ、上皮細胞へのウイルスの接近を可能にする。また、NAは宿主細胞上のウイルスのHA受容体も破壊し、感染細胞から後代ウイルス粒子の溶出を可能にする。

#### 【 0 0 0 4 】

研究の結果、インフルエンザノイラミニダーゼの活性部位は、インフルエンザの主要な種に関し基本的に変化しないことが分かっている。例えば、インフルエンザAサブタイプ及びインフルエンザB由来の配列比較により、重要な構造と機能的な役割に関する残基は保存されていることが示されている。配列相同性が約30%にすぎない場合でも、多くの触媒残基は保存されている。その上、インフルエンザA及びBのノイラミニダーゼの三次元構造は、同定されている。種々の構造を重ね合わせると、活性部位は顕著に構造が類似していることが分かる。活性部位アミノ酸残基が、これまでシーケンスされている限りの既知のインフルエンザAノイラミニダーゼにおいて保存されているので、インフルエンザA及びノ又はBノイラミニダーゼの相違する種に対して効果的な阻害剤は、ノイラミニダーゼの三次元構造に基づいて設計することができる。

一般に、NAの役割は、感染部位を出入りするウイルスの可動性に資するものと考えられている。ノイラミニダーゼ活性を阻害する化合物は、感染から目的物を保護し、及びノ又は、いったん感染した目的物を治癒することを可能にする。本発明のさらなる目的は、ウイルス感染を治療及びノ又は治癒するための本発明の化合物の使用方法を提供することである。

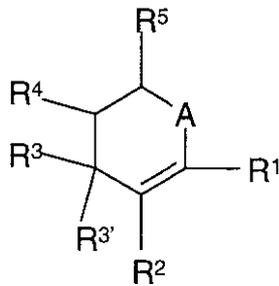
#### 【 0 0 0 5 】

2 - デオキシ - 2 , 3 - ジデヒドロ - N - アセチルノイラミン酸 ( DANA ) 等のノイラミン酸類似体及びその誘導体は、試験管内でHAを阻害することが知られている。しかしながら、これらの化合物は生体内では不活性である。パレス及びシュルマン、IN CH E M O P R O P H Y L A X I X A N D V I R U S I N F E C T I O N S O F T H E U P P E R R E S P I R A T O R Y T R A C T V o l . 1 ( J . S . O x f o r d , E d . ) , C R C P r e s s , 1 9 7 7 , 1 8 9 - 2 0 5 頁参照。

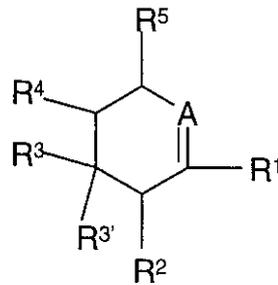
V o n I t z s t e i nらは、抗ウイルス剤として有用な、式

#### 【 0 0 0 6 】

#### 【 化 7 】



及び\*



(a)

(b)

10

## 【0007】

式中、Aは、式(a)においては、O、C又はSであり、式(b)においては N又はCであり；

R<sup>1</sup>は、CO<sub>2</sub>H、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>H、SO<sub>3</sub>H、テトラゾリル基、CH<sub>2</sub>CHO、CHO又はCH(CHO)<sub>2</sub>であり；

R<sup>2</sup>は、H、OR<sup>6</sup>、F、Cl、Br、CN、NHR<sup>6</sup>、SR<sup>6</sup>又はCH<sub>2</sub>Xであり、XはNHR<sup>6</sup>ハロゲン又はOR<sup>6</sup>を示す；

R<sup>3</sup>又はR<sup>3'</sup>は、H、CN、NHR<sup>6</sup>、SR<sup>6</sup>、=NOR<sup>6</sup>、OR<sup>6</sup>、グアニジノ基、NR<sup>6</sup>を示す；

20

R<sup>4</sup>は、NHR<sup>6</sup>、SR<sup>6</sup>、OR<sup>6</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、NO<sub>2</sub>、C(R<sup>6</sup>)<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>又はCH<sub>2</sub>NHR<sup>6</sup>を示す；

R<sup>5</sup>は、CH<sub>2</sub>YR<sup>6</sup>、CHYR<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>YR<sup>6</sup>又はCHYR<sup>6</sup>CHYR<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>YR<sup>6</sup>を示す；

R<sup>6</sup>は、H、アシル基、アルキル基、アリール基又はアリール基であり；

Yは、O、S、NH又はHを示す；

で表される -D-ノイラミン酸のシクロヘキサン類似体及びそれらの医薬用塩について叙述している。

## 【0008】

さらに、インフルエンザウイルスノイラミニダーゼ阻害剤として、あるベンゼン誘導体が米国特許5,453,533号で提唱されており、また、その他様々なものが米国特許5,602,277号で開示されている。山本らは、Tetrahedron Letters, Vol.33, No.39, 5791-5794頁、1992年、「ノイラミニダーゼに対する阻害活性を有するシアル酸異性体の合成」において、ノイラミニダーゼに対する阻害活性を有するものとして様々なシアル酸異性体について述べている。

30

Gilead Science社のWO96/26933は、ノイラミニダーゼ阻害剤となりうる6員環化合物について述べている。

しかしながら、上記引例のいずれも本発明のシクロペンタン及びシクロペンテン誘導体について開示していない。

## 【0009】

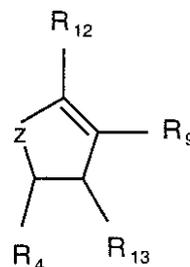
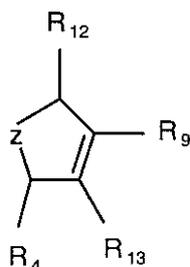
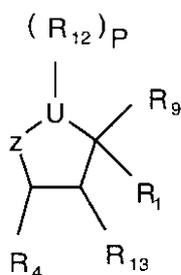
40

発明の要約

本発明の1つは、式

## 【0010】

## 【化8】



## 【0011】

式中、Uは、CH、O又はSであり；

Zは、 $-C(R_2)(R_3)$ 、 $-CH-N(R_2)(R_3)$ 、 $C(R_3)[(CH_2)_nR_2]$ 、 $CH-C(R_3)(R_8)(CH_2)_nR_2$ 、 $C[(CH_2)_nR_2]-[CH(R_3)(R_8)]$ 又は $C[(R_3)][CH[(CH_2)_nR_2](R_8)]$ であり；  
 $R_1$ は、H、 $(CH_2)_nOH$ 、 $(CH_2)_nNH_2$ 、 $(CH_2)_nNR_{10}R_{11}$ 、 $(CH_2)_nOR_{11}$ 、 $(CH_2)_nSR_{11}$ 又は $(CH_2)_n$ ハロゲンであり；  
 $R_9$ は、 $(CH_2)_nCO_2H$ 、 $(CH_2)_nSO_3H$ 、 $(CH_2)_nPO_3H_2$ 、 $(CH_2)_nNO_2$ 若しくは $CH(SCH_3)_3$ 、それらのエステル又はそれらの塩であり；  
あるいは、 $R_1$ 、 $R_9$ は、一緒になって、 $=O$ 、又は、

10

## 【0012】

## 【化9】



20

## 【0013】

を表す、

$R_2$ は、H、 $NHC(O)R_5$ 、 $NHC(S)R_5$ 、 $NHSO_2R_5$ 、 $C(O)NHR_5$ 、 $SO_2NHR_5$ 、 $CH_2S(O)R_5$ 又は $CH_2SO_2R_5$ 、であり、  
 $R_3$ 及び $R_8$ は、各々、H、 $(CH_2)_nC(O)R_{10}$ 、 $(CH_2)_nCO_2R_{10}$ 、 $(CH_2)_mOR_{10}$ 、 $CH(OR_{10})CH(R_{10})_m$ 、 $C(O)N(R_{10})_m$ 、 $C(O)N(OR_{10})R_{10}$ 、 $(CH_2)_nN(R_{10})_m$ 、 $CH(R_{10})_m$ 、 $(CH_2)_n(R_{10})_m$ 、 $CH_2CH(OR_{10})CH_2OR_{10}$ 、 $CH(OR_{10})CH(OR_{10})CH_2OR_{10}$ 、 $CH_2OR_{10}$ 、 $CH(OR_{10})CH_2NHR_{10}$ 、 $CH_2CH(OR_{10})CH_2NHR_{10}$ 、 $CH(OR_{10})CH(OR_{10})CH_2NH$   
 $R_{10}$ 、 $C(=NR_{10})N(R_{10})_m$ 、 $NHR_{10}$ 、 $NHC(=NR_{10})N(R_{10})_m$ 、 $(CH_2)_m-X-W-Y$ 、 $CH_2CH(X-W-Y)CH_2OR_{10}$ 、 $CH(X-W-Y)CH(OR_{10})CH_2OR_{10}$ 、 $CH(X-W-Y)CH_2(OR_{10})$ 、 $CH(OR_{10})CH(X-W-Y)CH_2OR_{10}$ 、 $CH(OR_{10})CH_2(X-W-Y)$ 、 $CH_2CH(X-W-Y)CH_2NHR_{10}$ 、 $CH(X-W-Y)CH(OR_{10})CH_2NHR_{10}$ 、 $CH(X-W-Y)CH_2(NHR_{10})$ 、 $CH(OR_{10})CH(X-W-Y)CH_2NHR_{10}$ 又は $CH(NHR_{10})CH_2(X-W-Y)$ であり、

30

40

ただし、 $R_2$ 、 $R_3$ 及び $R_8$ の少なくとも1つは、H以外のものである；

## 【0014】

$R_4$ は、H、 $(CH_2)_nOH$ 、 $(CH_2)_nOR_{11}$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R_{11}$ 、 $(CH_2)_nNHC(NR_{11})NHR_{11}$ 、 $(CH_2)_nNR_{10}R_{11}$ 、 $(CH_2)_nNH_2$ 、 $(CH_2)_nC(=NH)(NH_2)$ 、 $(CH_2)_nNHC(=NR_{11})NH_2$ 、 $(CH_2)_nNHC(=NR_7)NH_2$ 、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nN_3$ 、 $C(=NH)NH_2$ 、 $C(NR_7)NH_2$ 又は $C(NR_{11})NH_2$ であり；  
 $R_5$ は、H、低級アルキル基、シクロアルキル基、ハロゲン置換アルキル基、アリール基、置換アリール基又は $CF_3$ であり；  
 $R_7$ は、H、 $(CH_2)_nOH$ 、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nNH_2$ 又は $(CH_2)_n$

50

$n \text{NO}_2$  であり；

$R_{10}$  は、H、低級アルキル基、低級アルキレン基、分枝アルキル基、環状アルキル基、 $(\text{CH}_2)_n$  芳香族基又は  $(\text{CH}_2)_n$  置換芳香族基であり、 $m$  が 2 である場合、両方の  $R_{10}$  基は分子内結合を行い、N 置換複素環又は 5 若しくは 6 員複素環を形成してもよく；

$R_{11}$  は、低級アルキル基、分枝アルキル基、 $(\text{CH}_2)_m$  芳香族基、 $\text{SO}_2 R_{10}$ 、 $\text{C}(\text{O}) R_{10}$  又は  $\text{C}(\text{O}) \text{OR}_{10}$  であり；

$R_{12}$  及び  $R_{13}$  は、H、 $(\text{CH}_2)_n \text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{NR}_{10} R_{11}$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{OR}_{11}$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{F}$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{OC}(\text{O}) R_{11}$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{NHC}(\text{O}) R_{11}$  又は  $\text{X} - \text{W} - \text{Y}$  であり；

$m$  は、1 又は 2 であり；

$n$  は、0 ~ 4 であり；

$p$  は、0 又は 1 であり；

$\text{X}$  は、O、S、 $\text{CH}_2$  又は NH であり；

$\text{W}$  は、場合により置換炭素及びノ又は窒素原子からなり、又場合により酸素若しくは硫黄原子をも含む 1 ~ 100 原子の鎖からなるスペ - サ - 基であり；

$\text{Y}$  は、H、OH、SH、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}=\text{O}$ 、 $\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CONHNH}_2$  又はそれらの末端官能基の 1 つが保護された基を表す；

で表される化合物、及び、医薬上許容される塩に関する。

【0015】

本発明は、また、医薬上許容される担体及びインフルエンザウイルスノイラミニダーゼを阻害するのに効果的な量の上記化合物からなるインフルエンザウイルスノイラミニダーゼを阻害するための組成物にも関する。

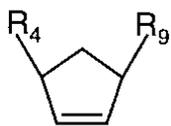
本発明のさらなる点は、インフルエンザウイルスノイラミニダーゼを阻害するのに効果的な量で上記化合物をそれを必要とする患者に投与することからなるインフルエンザウイルスを阻害する方法でもある。

本発明のまたさらなる点は、インフルエンザウイルスノイラミニダーゼを阻害するのに効果的な量で上記化合物をそれを必要とする患者に投与することからなるインフルエンザウイルスの感染を治療する方法でもある。

本発明の別の点は、以下の式、

【0016】

【化10】



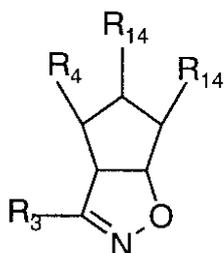
【0017】

式中、 $R_4$  及び  $R_9$  は、上で定義と同じであり；

及び、

【0018】

【化11】



【0019】

式中、 $R_{1-4}$  は、各々、 $H$ 、 $O$ 、 $(CH_2)_nCO_2H$ 、 $(CH_2)_nSO_3H$ 、 $(CH_2)_nPO_3H_2$ 、 $(CH_2)_nNO_2$ 、 $CH(SCH_3)_3$ 、

【0020】

【化12】



【0021】

それらのエステル又はそれらの塩であり、少なくとも1つの $R_{1-4}$ は $H$ であり、 $R_3$ 及び $R_4$ は上で定義したものである  
で表される中間体である。

10

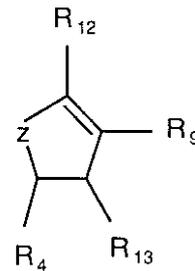
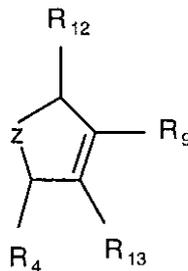
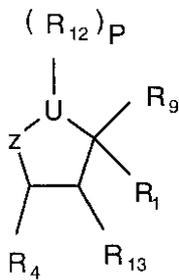
【0022】

発明の最良かつ様々な実施形態

本発明の1つは、式

【0023】

【化13】



20

【0024】

式中、 $U$ は、 $CH$ 、 $O$ 又は $S$ であり；

$Z$ は、 $-C(R_2)(R_3)$ 、 $-CH-N(R_2)(R_3)$ 、 $C(R_3)[(CH_2)_nR_2]$ 、 $CH-C(R_3)(R_8)(CH_2)_nR_2$ 、 $C[(CH_2)_nR_2]-[CH(R_3)(R_8)]$ 又は $C[(R_3)][CH[(CH_2)_nR_2](R_8)]$ であり；

$R_1$ は、 $H$ 、 $(CH_2)_nOH$ 、 $(CH_2)_nNH_2$ 、 $(CH_2)_nNR_{10}R_{11}$ 、 $(CH_2)_nOR_{11}$ 、 $(CH_2)_nSR_{11}$ 又は $(CH_2)_n$ ハロゲンであり、

30

$R_9$ は、 $(CH_2)_nCO_2H$ 、 $(CH_2)_nSO_3H$ 、 $(CH_2)_nPO_3H_2$ 、 $(CH_2)_nNO_2$ 若しくは $CH(SCH_3)_3$ 、それらのエステル又はそれらの塩であり；  
又は

$R_1$ 、 $R_9$ は、一緒になって、 $=O$ 、又は、

【0025】

【化14】



【0026】

を表す、

40

$R_2$ は、 $H$ 、 $NHC(O)R_5$ 、 $NHC(S)R_5$ 、 $NHSO_2R_5$ 、 $C(O)NHR_5$ 、 $SO_2NHR_5$ 、 $CH_2S(O)R_5$ 又は $CH_2SO_2R_5$ 、であり、

$R_3$ 及び $R_8$ は、各々、 $H$ 、 $(CH_2)_nC(O)R_{10}$ 、 $(CH_2)_nCO_2R_{10}$ 、 $(CH_2)_mOR_{10}$ 、 $CH(OR_{10})CH(R_{10})_m$ 、 $C(O)N(R_{10})_m$ 、 $C(O)N(OR_{10})R_{10}$ 、 $(CH_2)_nN(R_{10})_m$ 、 $CH(R_{10})_m$ 、 $(CH_2)_n(R_{10})_m$ 、 $CH_2CH(OR_{10})CH_2OR_{10}$ 、 $CH(OR_{10})CH(OR_{10})CH_2OR_{10}$ 、 $CH_2OR_{10}$ 、 $CH(OR_{10})CH_2NHR_{10}$ 、 $CH_2CH(OR_{10})CH_2NHR_{10}$ 、 $CH(OR_{10})CH(OR_{10})CH_2NHR_{10}$ 、 $C(=NR_{10})N(R_{10})_m$ 、 $NHR_{10}$ 、 $NHC(=NR_{10})N(R_{10})_m$ 、 $(CH_2)_m-X-W-Y$ 、 $CH_2CH(X-W-Y)CH_2OR_{10}$ 、 $CH($

50

$X - W - Y) CH(OR_{10})CH_2OR_{10}$ 、 $CH(X - W - Y)CH_2(OR_{10})$ 、 $CH(OR_{10})CH(X - W - Y)CH_2OR_{10}$ 、 $CH(OR_{10})CH_2(X - W - Y)$ 、 $CH_2CH(X - W - Y)CH_2NHR_{10}$ 、 $CH(X - W - Y)CH(OR_{10})CH_2NHR_{10}$ 、 $CH(X - W - Y)CH_2(NHR_{10})$ 、 $CH(OR_{10})CH(X - W - Y)CH_2NHR_{10}$  又は  $CH(NHR_{10})CH_2(X - W - Y)$  であり、

ただし、 $R_2$ 、 $R_3$  及び  $R_8$  の少なくとも1つは、H以外のものである；

$R_4$  は、H、 $(CH_2)_nOH$ 、 $(CH_2)_nOR_{11}$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R_{11}$ 、 $(CH_2)_nNHC(NR_{11})NHR_{11}$ 、 $(CH_2)_nNR_{10}R_{11}$ 、 $(CH_2)_nNH_2$ 、 $(CH_2)_nC(=NH)(NH_2)$ 、 $(CH_2)_nNHC(=NR_{11})NH_2$ 、 $(CH_2)_nNHC(=NR_7)NH_2$ 、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nN_3$ 、 $C(=NH)NH_2$ 、 $C(NR_7)NH_2$  又は  $C(NR_{11})NH_2$  であり；

【0027】

$R_5$  は、H、低級アルキル基、シクロアルキル基、ハロゲン置換アルキル基、アリール基、置換アリール基又は  $CF_3$  であり；

$R_7$  は、H、 $(CH_2)_nOH$ 、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nNH_2$  又は  $(CH_2)_nNO_2$  であり；

$R_{10}$  は、H、低級アルキル基、低級アルキレン基、分枝アルキル基、環状アルキル基、 $(CH_2)_n$  芳香族基又は  $(CH_2)_n$  置換芳香族基であり、 $m$  が2である場合、両方の  $R_{10}$  基は分子内結合を行い、N置換複素環又は5若しくは6員複素環を形成してもよく；

$R_{11}$  は、低級アルキル基、分枝アルキル基、 $(CH_2)_m$  芳香族基、 $SO_2R_{10}$ 、 $C(O)R_{10}$  又は  $C(O)OR_{10}$  であり；

$R_{12}$  及び  $R_{13}$  は、H、 $(CH_2)_nOH$ 、 $(CH_2)_nNH_2$ 、 $(CH_2)_nNR_{10}R_{11}$ 、 $(CH_2)_nOR_{11}$ 、 $(CH_2)_nF$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R_{11}$ 、 $(CH_2)_nNHC(O)R_{11}$  又は  $X - W - Y$  であり；

$m$  は、1又は2であり；

$n$  は、0～4であり；

$p$  は、0又は1であり；

$X$  は、O、S、 $CH_2$  又は  $NH$  であり；

$W$  は、場合により置換炭素及び/又は窒素原子からもなり、又場合により酸素若しくは硫黄原子をも含む1～100原子の鎖からなるスペ-サ-基であり；

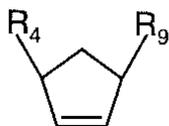
$Y$  は、H、OH、SH、 $NH_2$ 、 $CH=O$ 、 $CH=CH_2$ 、 $CO_2H$ 、 $CONHNH_2$  又はそれらの末端官能基の1つが保護された基を表す；

で表される化合物、及び、その薬学上許容される塩に関する。

本発明は、また以下の式、

【0028】

【化15】



【0029】

式中、 $R_4$  及び  $R_9$  は、上記定義と同じであり；

及び、

【0030】

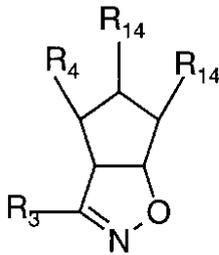
【化16】

10

20

30

40



## 【0031】

式中、R<sub>14</sub>は、各々、H、O、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>3</sub>H、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NO<sub>2</sub>、CH(SCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>若しくは

## 【0032】

## 【化17】



## 【0033】

それらのエステル又はそれらの塩であり、少なくとも1つのR<sub>14</sub>はHであり、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は上で定義したものである、  
で表される中間体にも関する。

低級アルキル基は、1～約8の炭素、好ましくは1～約3の炭素原子を含有し、直鎖、分枝鎖又は環状飽和脂肪族炭化水素基でよい。

好適な置換アルキル基の例として、メチル基、エチル基及びプロピル基が挙げられる。分枝アルキル基の例として、イソプロピル基及びt-ブチル基があげられる。好適な環状脂肪族基の例としては、典型的には3～8の炭素原子を含有するものが挙げられ、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。芳香族又はアリアル基は、好ましくは、フェニル基、ベンジル基等のフェニルC<sub>1-3</sub>アルキル基等のアルキル基置換芳香族基(アラキル基)、又は、ハロゲン置換アリアル基である。

置換シクロアルキル基の例としては、典型的には1～6の炭素原子を有するアルキル基及び/又は水酸基で置換された環内に3～8の炭素原子を含有する環状脂肪族基が挙げられる。

## 【0034】

エステルは、典型的には1～約12の炭素原子、好ましくは1～約3の炭素原子を含有する低級アルキルエステル、及び、6～14の炭素原子を含有するアリアルエステルが挙げられる。アルキルエステルは、直鎖、分枝鎖又は環状飽和脂肪族炭化水素が挙げられる。アルキルエステルの例として、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、t-ブチルエステル、シクロペンチルエステル及びシクロヘキシルエステルが挙げられる。アリアルエステルは、フェニル基、又は、好ましくはベンジル基等、炭素数1～3のアルキル基置換フェニル基などのアルキル基置換芳香族エステル(アラキルエステル)である。

低級不飽和炭化水素基は、直鎖、分枝鎖又は環状不飽和炭化水素基でよく、また、2～8の炭素原子、好ましくは2～3の炭素原子を含有している。不飽和炭化水素基の例としては、ビニル基、1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基及びシクロペンテニル基である。

N-複素環は、環内に3～7の原子を有する。複素環は、低級アルキル基などで置換されてよい。好適な複素環基の例としては、ピロリジノ基、アゼチジノ基、ピペリジノ基、3,4-ジデヒドロピペリジノ基、2-メチルピペリジノ基、及び、2-エチルピペリジノ基が挙げられる。

## 【0035】

好適なスペ-サ-基Wは、特に限定されないが、直鎖ペプチド、オリゴ糖、ポリオール、ポリエチレングリコール基、炭化水素基、及び、酸素若しくは硫黄原子で、又は、カルボ

ニル基、アミド基、尿素基若しくはヒドラジン基で連結した炭化水素基が挙げられる。スペ - サ - 基Wは、それらの様々な基と組み合わせでなるものでも良い。スペ - サ - 基は、直鎖又は分枝鎖でもよい。

官能基Yで表される好適な保護基は、限定されないが、OH、SH、CO<sub>2</sub>H基のエステル、NH<sub>2</sub>基及びCONHNH<sub>2</sub>基のカルバメート、CH=O基のアセタール基が挙げられる。

本明細書においては、「炭化水素基」として、アリール基も含めた、飽和又は不飽和の直鎖又は分枝炭化水素基、及び、それらの基の組み合わせも含まれる。

医薬上許容される式(I)の化合物の塩の例としては、医薬上許容される無機、有機の酸及び塩基由来のものが挙げられる。好適な酸の例として、塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン - p - スルホン酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、蟻酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸、トリフルオロ酢酸及びベンゼンスルホン酸が挙げられる。

10

好適な塩基由来の塩は、ナトリウム、アンモニア等のアルカリが挙げられる。

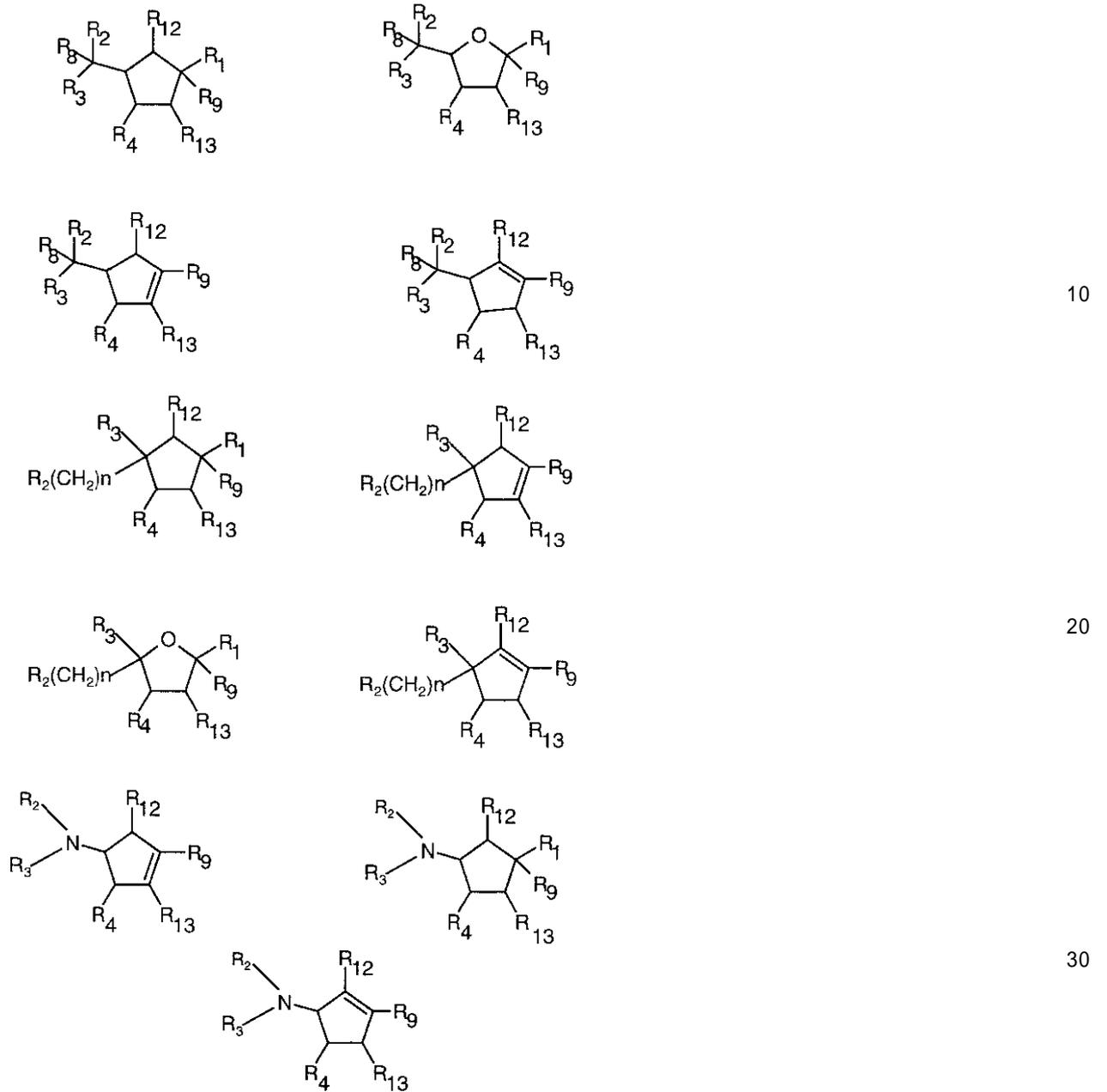
本発明の化合物は、もちろん、分子中の様々な可能な原子における全ての光学異性体及び立体異性体に関するものと理解される。

本発明の範囲にある特定の式の例として、以下のものが挙げられる。

【0036】

【化18】

20

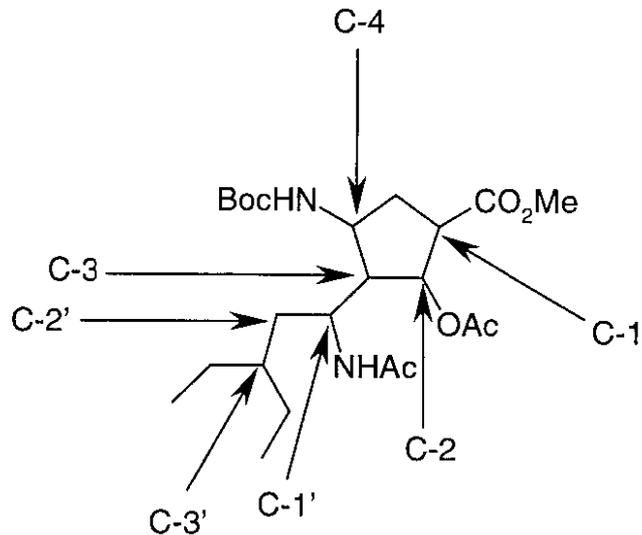


【 0 0 3 7 】

以下の種類の化合物に対して、本明細書で使用される命名法を以下に示す。

【 0 0 3 8 】

【 化 1 9 】



10

## 【0039】

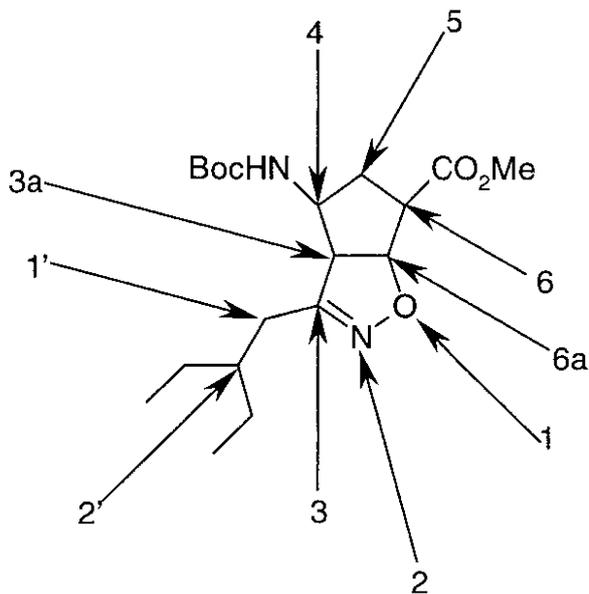
ある場合、及び はそれらの基が互いにトランス位にあることを示すために使用されている。それは、シクロペンタン環上2つを超える置換基を有し、2つだけ固定される場合である。

縮合したシクロペンタ[d]イソキサゾール系において、番号付けは、以下に従う：

20

## 【0040】

## 【化20】



30

## 【0041】

本出願に従った特定の化合物及び中間体の例として、実施例 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、13

40

50

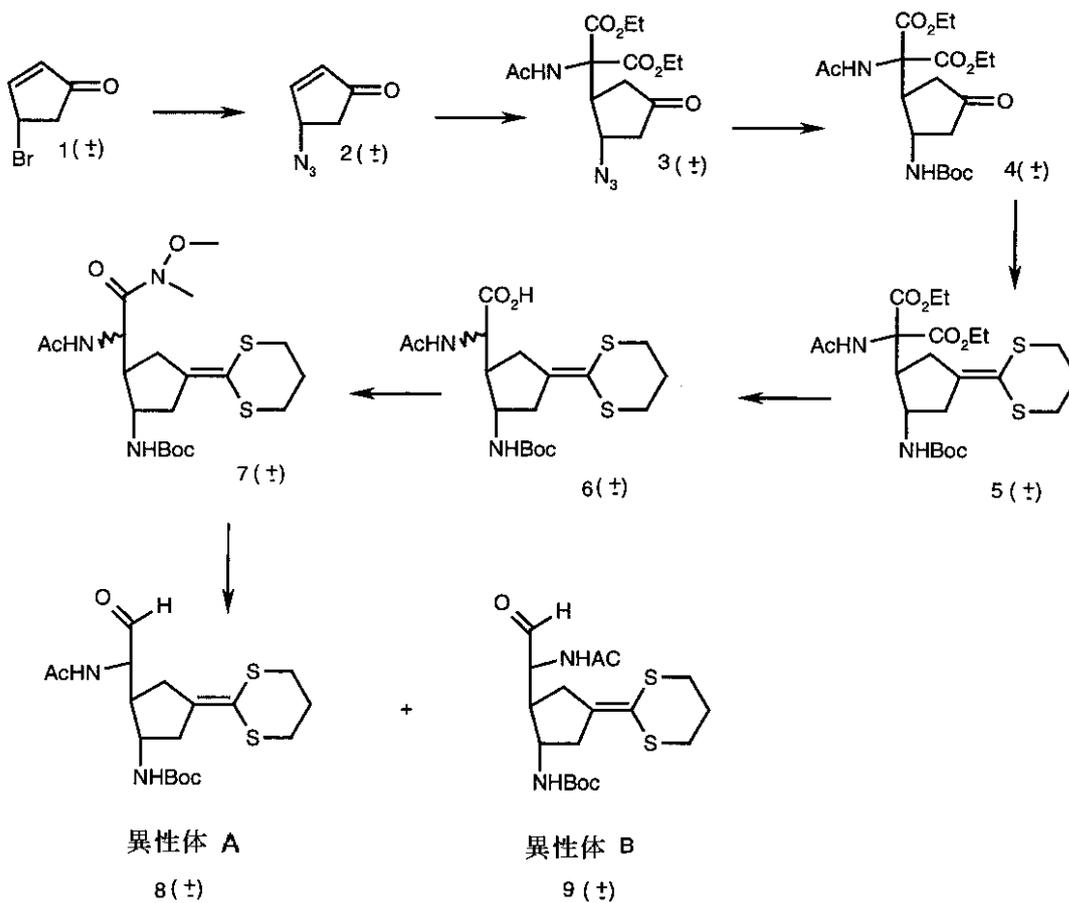
2、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208及び209で特定されている。

以下のスキームは、本発明の化合物の調製方法を描写したものである。

【0042】

【化21】

スキーム 1



【0043】

【化22】

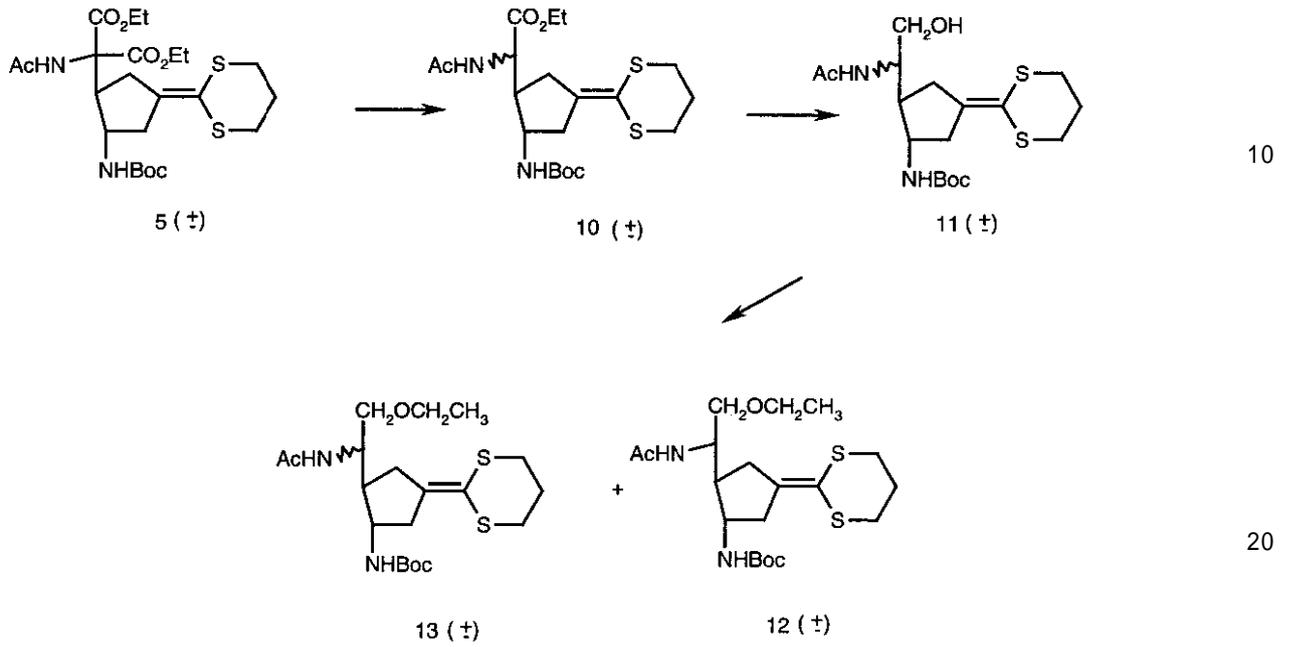
10

20

30

40

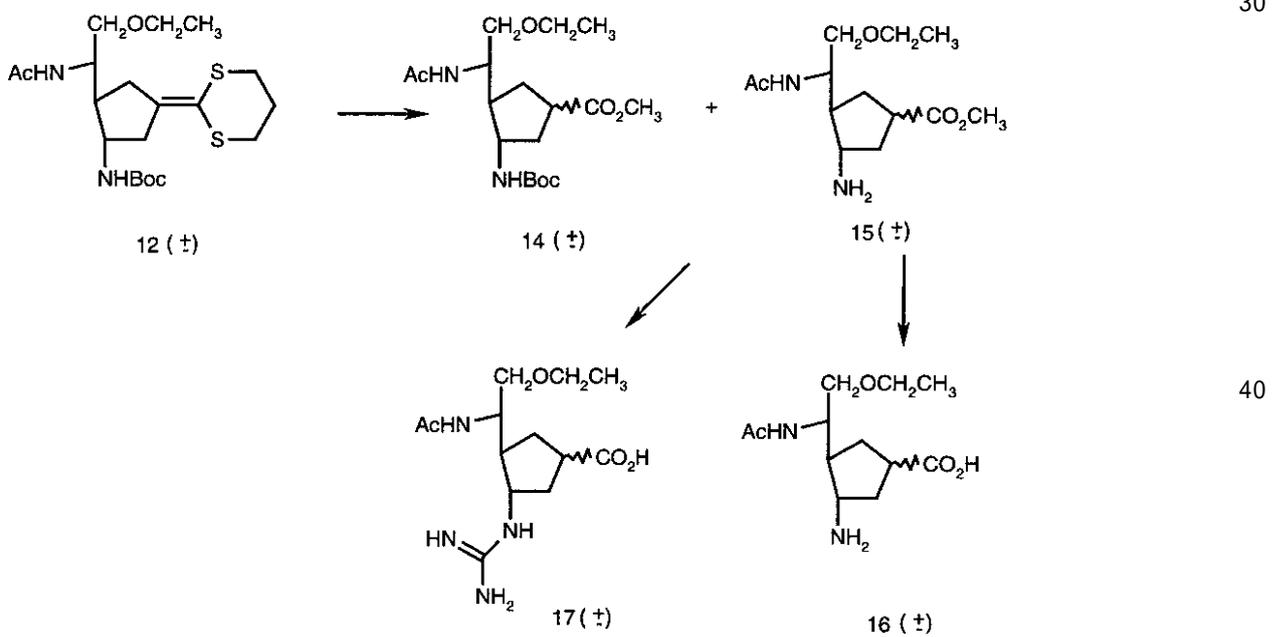
スキーム 2



【 0 0 4 4 】

【 化 2 3 】

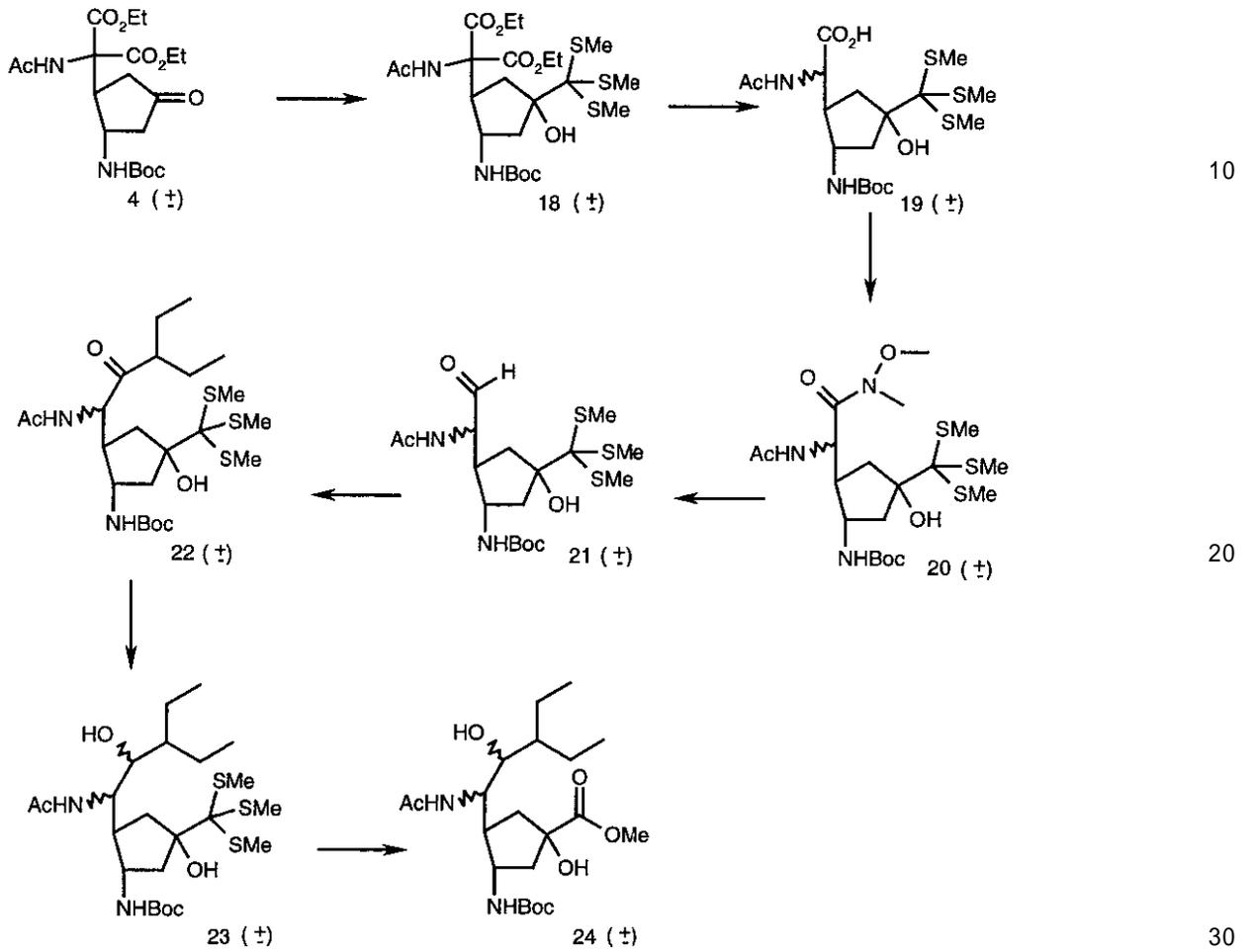
スキーム 3



【 0 0 4 5 】

【 化 2 4 】

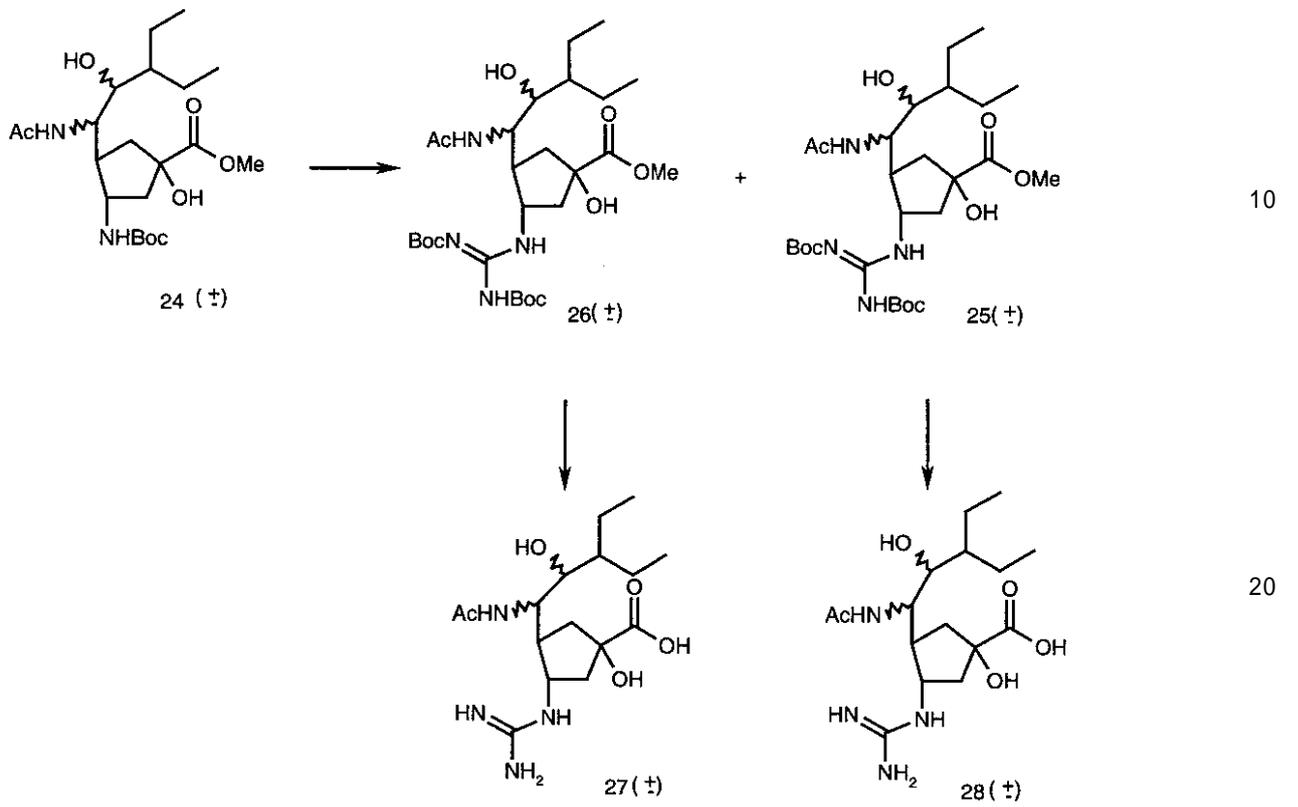
## スキーム 4



【 0 0 4 6 】

【 化 2 5 】

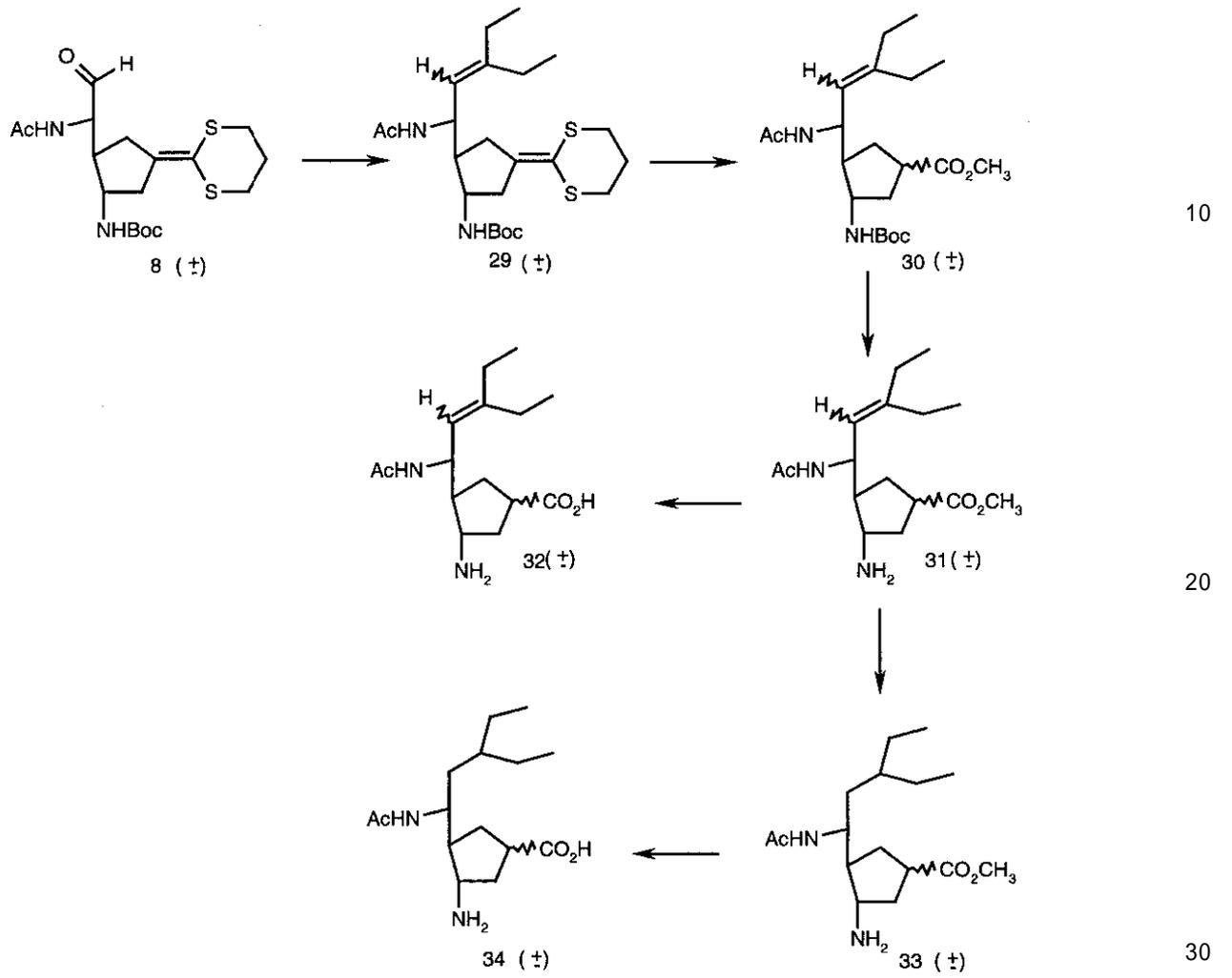
スキーム 5



【 0 0 4 7 】

【 化 2 6 】

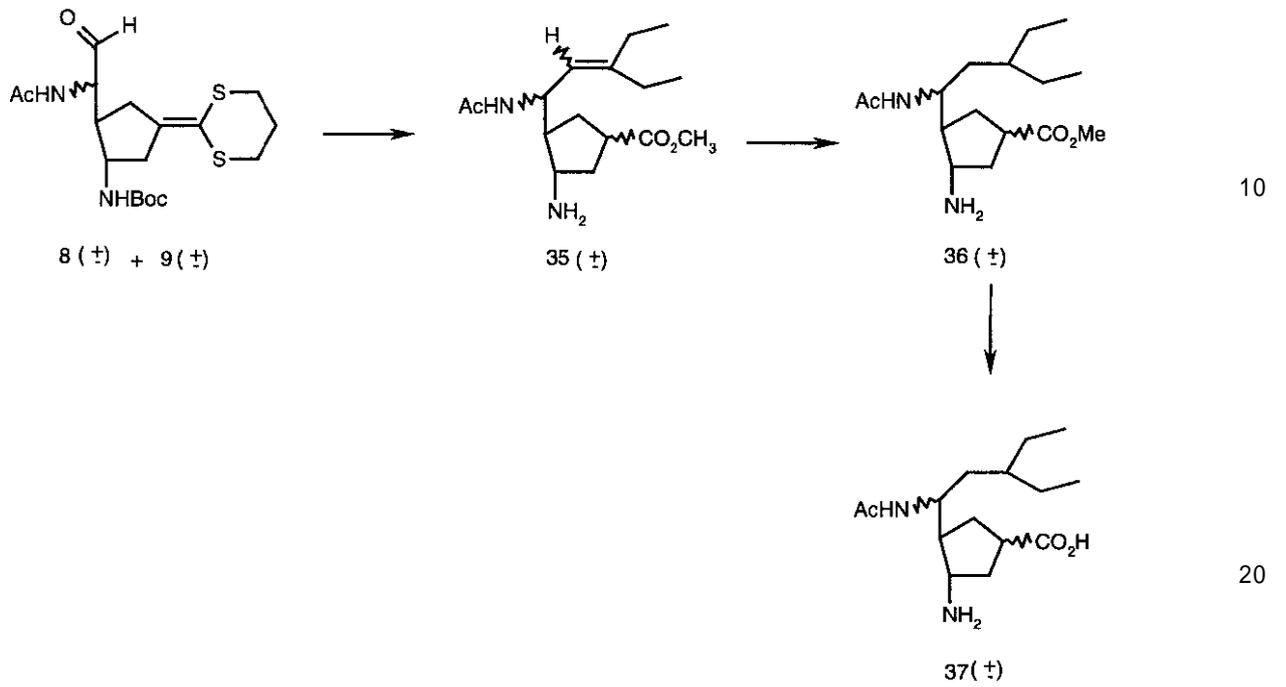
スキーム 6



【 0 0 4 8 】

【 化 2 7 】

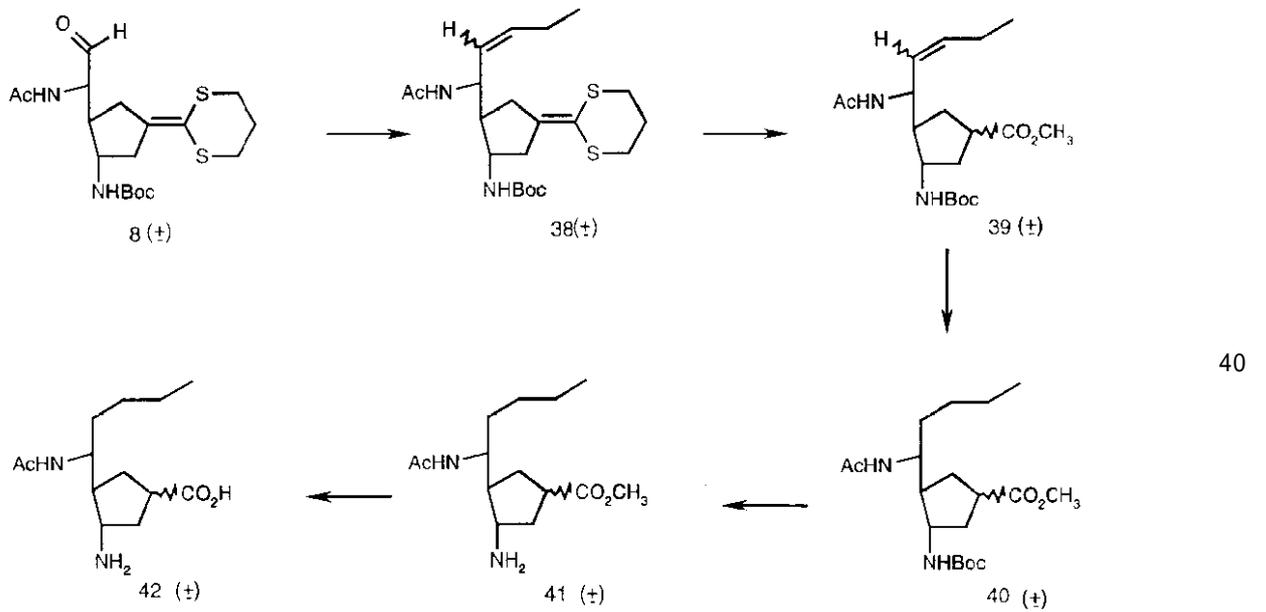
スキーム 7



【 0 0 4 9 】

【 化 2 8 】

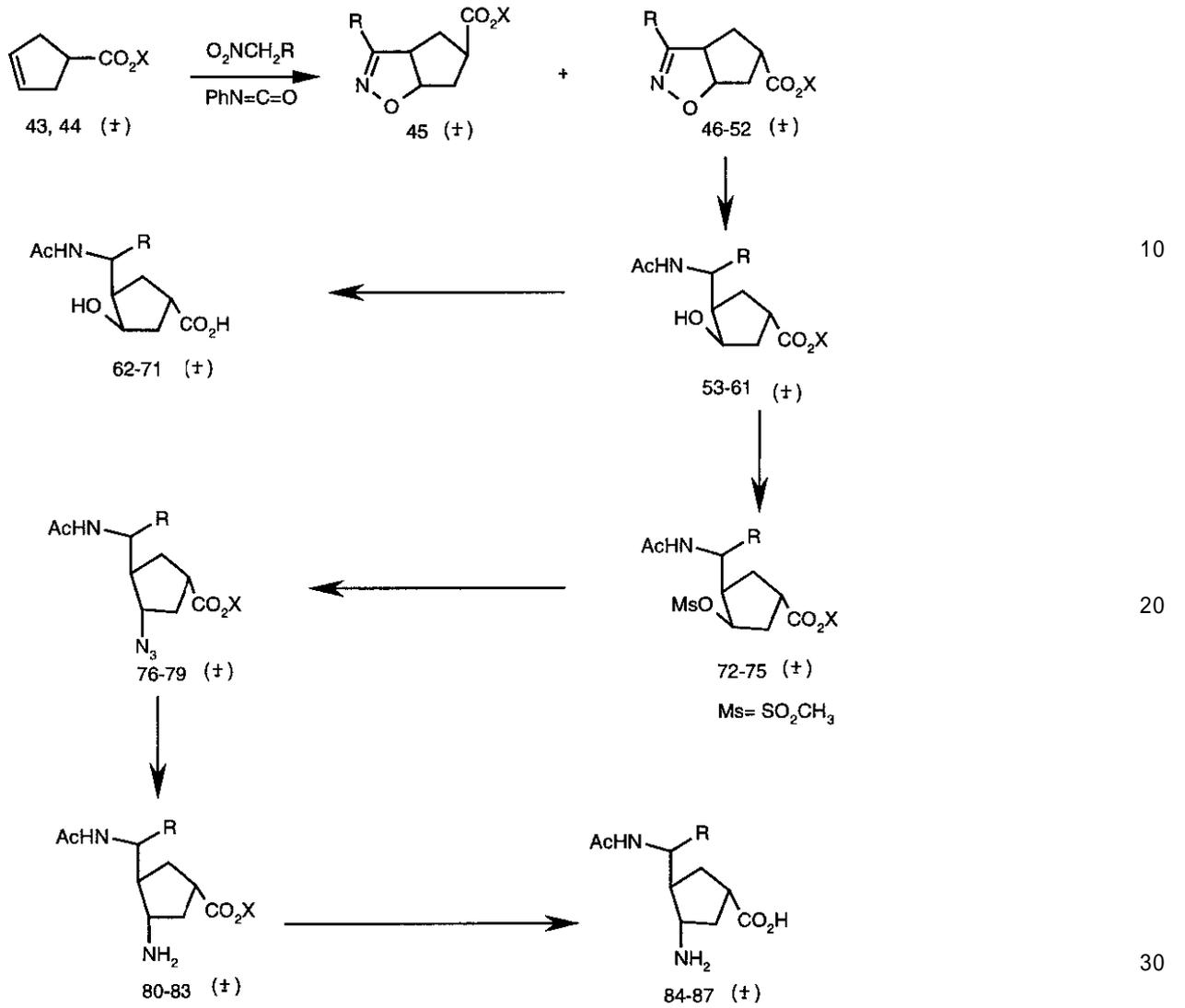
スキーム 8



【 0 0 5 0 】

【 化 2 9 】

スキーム 9

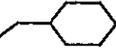


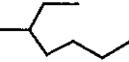
【 0 0 5 1 】  
【 化 3 0 】

45,46, 53, 54, 62-64, 72, 73, 76, 77, 80, 81, 84, 85 R= 

47, 55, 56, 65, 66, 74, 78, 82, 86 R= 

48, 57, 67, 75, 79, 83, 87 R= 

49, 58, 68 R= 

50, 59, 69 R= 

51, 60, 70 R= 

52, 61, 71 R= 

53, 55, 62, 65, 72, 76, 80, 84 : C-1' 位の異性体 A

54, 56-61, 64, 66-71, 73-75, 77-79, 81-83, 85-87 : C-1' 位の異性体 B

63 : C-1' 位の異性体 A 及び B の混合物

44, 49, 50, 51, 52, 58, 59, 60, 61

X= 化合物中の CH<sub>3</sub>:

43, 45, 46, 47, 48, 53, 54, 55, 56, 57, 72,

73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83

X= 化合物中の C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>:

44, 49, 50, 51, 52, 58, 59, 60, 61

【 0 0 5 2 】

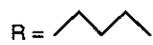
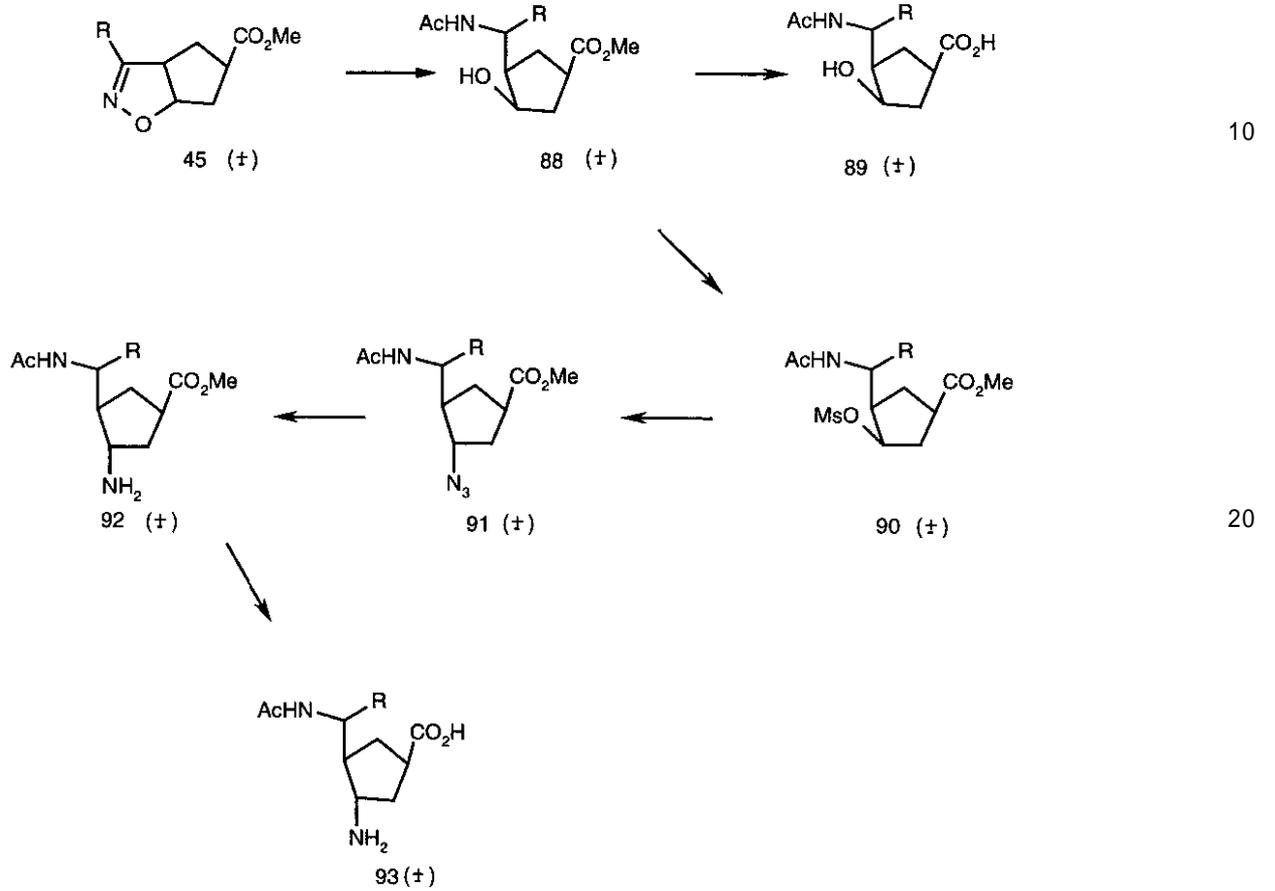
【 化 3 1 】

10

20

30

## スキーム 10

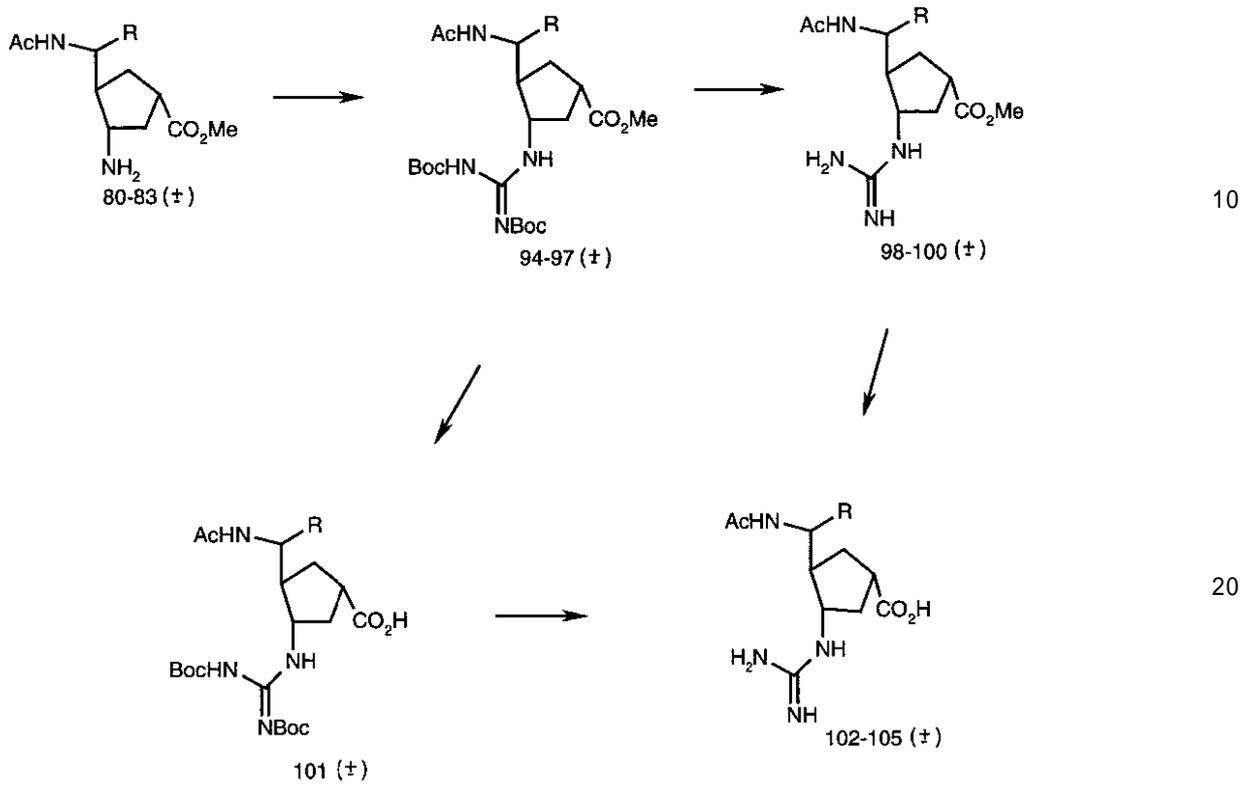


88-93: C-1' 位の異性体 B

【 0 0 5 3 】

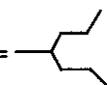
【 化 3 2 】

スキーム 11



80, 81, 94, 95, 98, 99, 102, 103 R= 

82, 96, 100, 104 R= 

83, 97, 101, 105 R= 

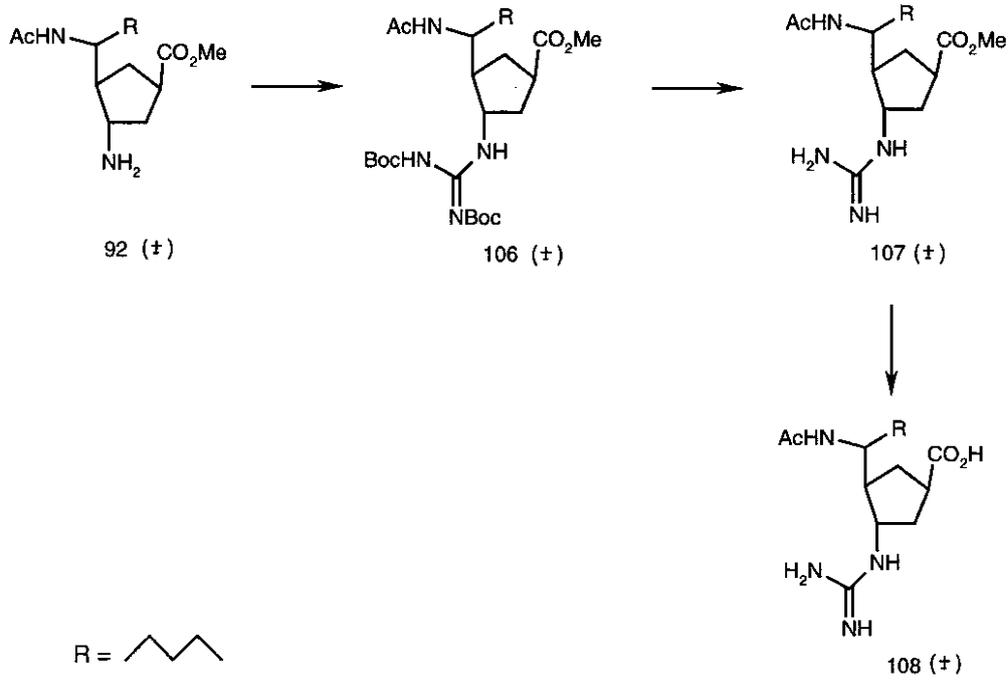
80, 94, 98, 102 : C-1' 位の異性体 A

81-83, 96, 97, 99-101, 103-105 : C-1' 位の異性体 B

【 0 0 5 4 】

【 化 3 3 】

スキーム 12



10

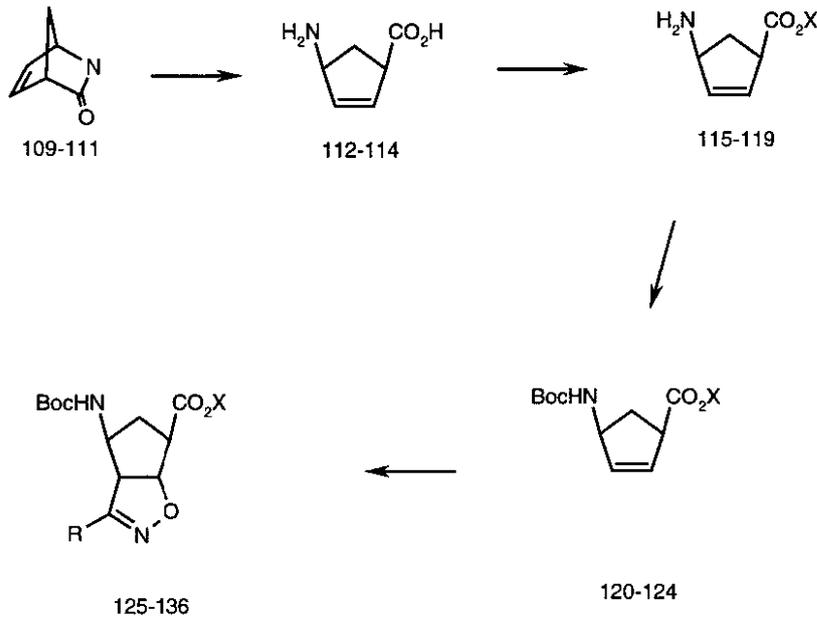
20

92, 106-108 : C-1' 位の異性体 B

【 0 0 5 5 】

【 化 3 4 】

スキーム 13



10

20

- 109, 112 : (-)
- 110, 113 : (+)
- 111, 114 : (±)
- 115, 120 : (-) X = Me
- 116, 121 : (-) X = Et
- 117, 122 : (+) X = Et
- 118, 123 : (±) X = Me
- 119, 124 : (±) X = Et

- 125 : (+) X = Me, R =
- 126 : (+) X = Me, R =
- 127 : (+) X = Et, R =
- 128 : (+) X = Et, R =
- 129 : (-) X = Et, R =
- 130 : (±) X = Me, R =

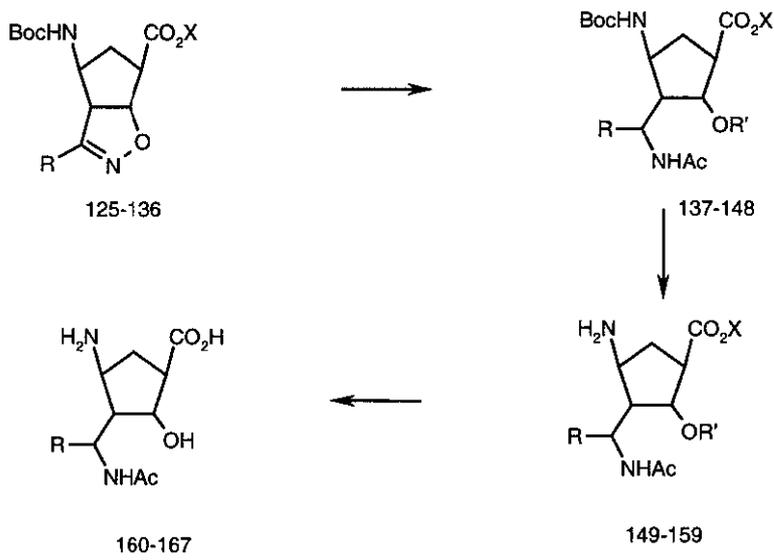
- 131 : (±) X = Me, R =
- 132 : (±) X = Me, R =
- 133 : (±) X = Me, R =
- 134 : (±) X = Et, R =
- 135 : (±) X = Et, R =
- 136 : (±) X = Et, R =

30

【 0 0 5 6 】

【 化 3 5 】

## スキーム 14



137, 149 : (-) X = Me, R = , R' = H

138, 150 : (-) X = Me, R = , R' = H

139, 151 : (-) X = Et, R = , R' = H

140 : (-) X = Et, R = , R' = H

141, 152 : (+) X = Et, R = , R' = H

142, 153 : (±) X = Me, R = , R' = H

143, 154 : (±) X = Me, R = , R' = H

144, 155 : (±) X = Me, R = , R' = Ac

145, 156 : (±) X = Me, R = , R' = Ac

146, 157 : (±) X = Et, R = , R' = H

147, 158 : (±) X = Et, R = , R' = H

148, 159 : (±) X = Et, R = , R' = H

160 : (-) R =

161 : (+) R =

162 : (±) R =

163 : (±) R =

164 : (±) R =

165 : (±) R =

166 : (±) R =

167 : (±) R =

【 0 0 5 7 】

【 化 3 6 】

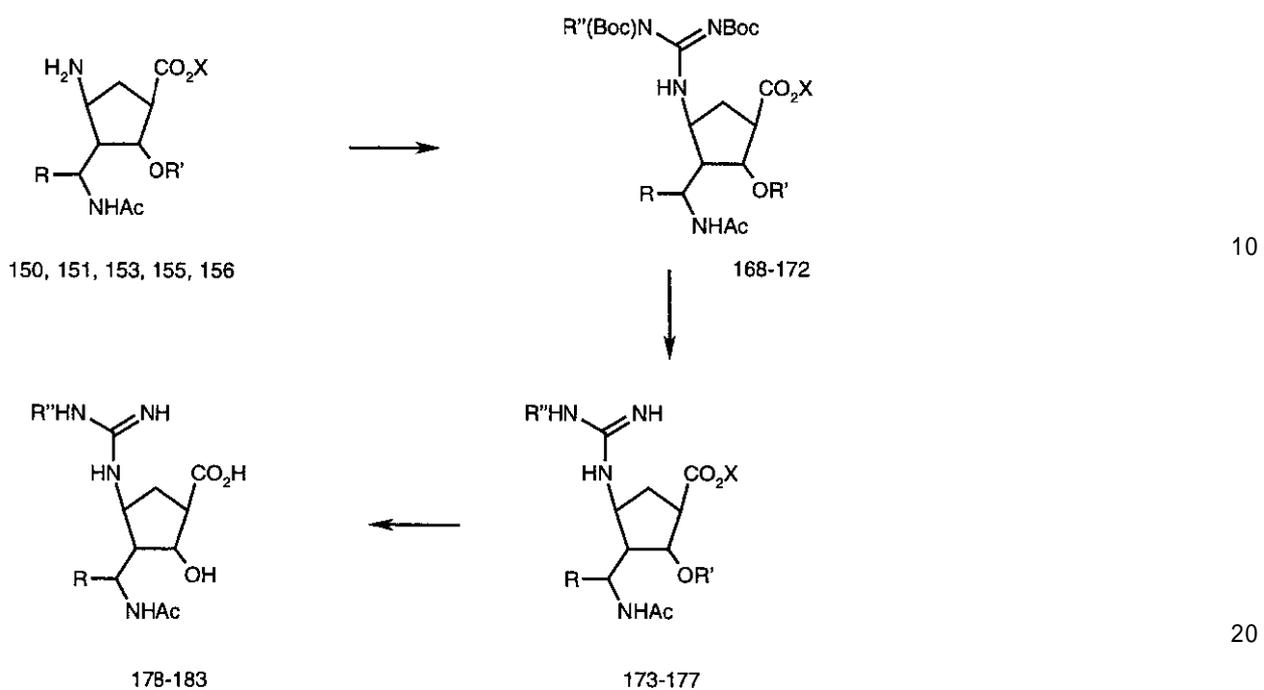
10

20

30

40

## スキーム 15



168, 173 : (-) X = Et, R = , R' = H, R'' = H

169, 174 : (±) X = Me, R = , R' = H, R'' = H

170, 175 : (±) X = Me, R = , R' = Ac, R'' = H

171, 176 : (±) X = Me, R = , R' = Ac, R'' = H

172, 177 : (-) X = Et, R = , R' = H, R'' = CH<sub>3</sub>

178 : (-) R = , R'' = H

179 : (±) R = , R'' = H

180 : (±) R = , R'' = H

181 : (±) R = , R'' = H

182 : (-) R = , R'' = CH<sub>3</sub>

183 : (-) R = , R'' = H

【 0 0 5 8 】

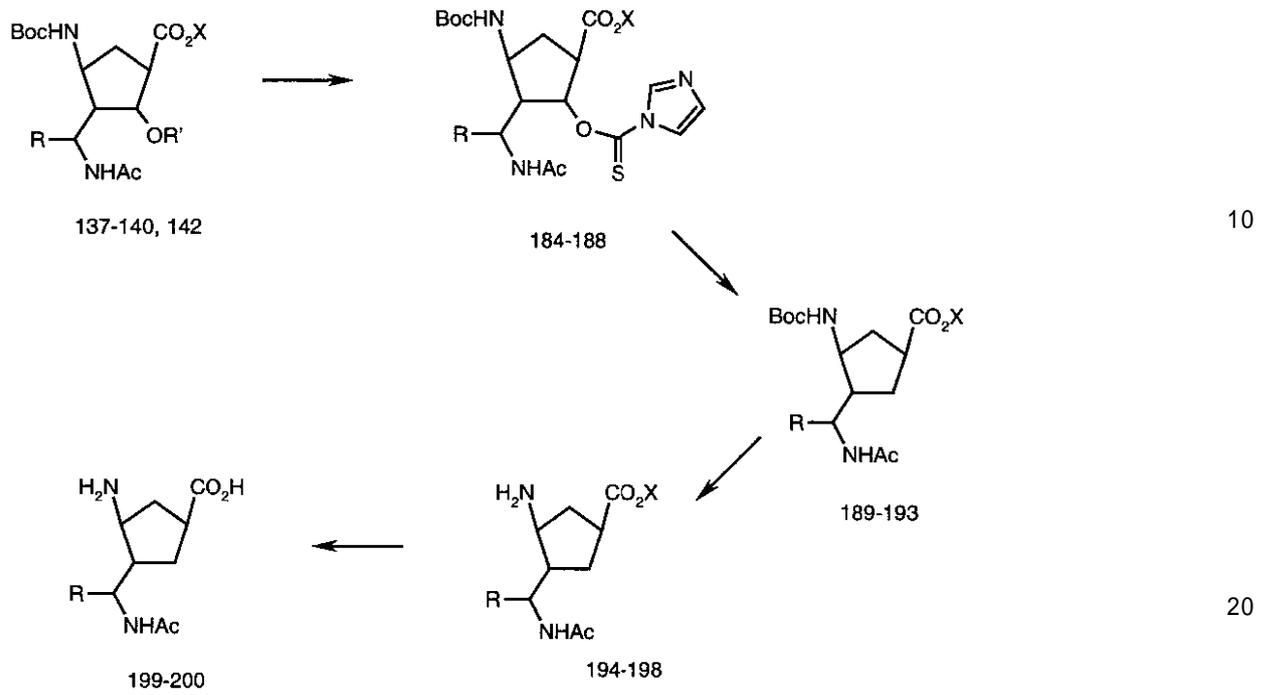
【 化 3 7 】

10

20

30

## スキーム 16



184, 189, 194 : (-) X= Me, R= 

185, 190, 195 : (-) X= Me, R= 

186, 191, 196 : (-) X = Et, R = 

187, 192, 197: (-) X= Et, R= 

188, 193, 198: (-) X=Me, R= 

199: (-) R= 

200: (±) R= 

【 0 0 5 9 】

【 化 3 8 】

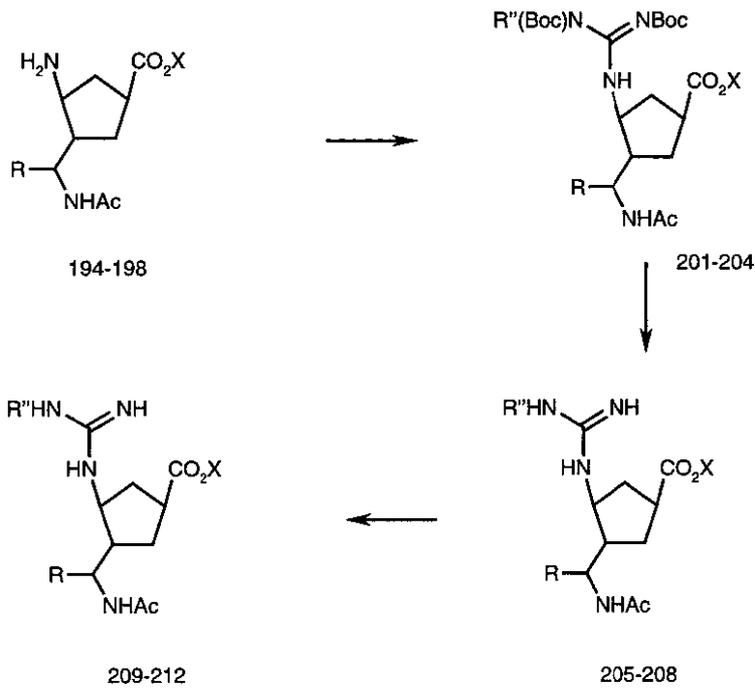
10

20

30

40

スキーム 17



10

20

201, 205 : (-) X = Et, R = , R'' = H

202, 206 : (-) X = Et, R = , R'' = H

203, 207 : (±) X = Me, R = , R'' = H

204, 208 : (-) X = Et, R = , R'' = CH<sub>3</sub>

30

209 : (-) R = , R'' = H

210 : (-) R = , R'' = H

211 : (±) R = , R'' = H

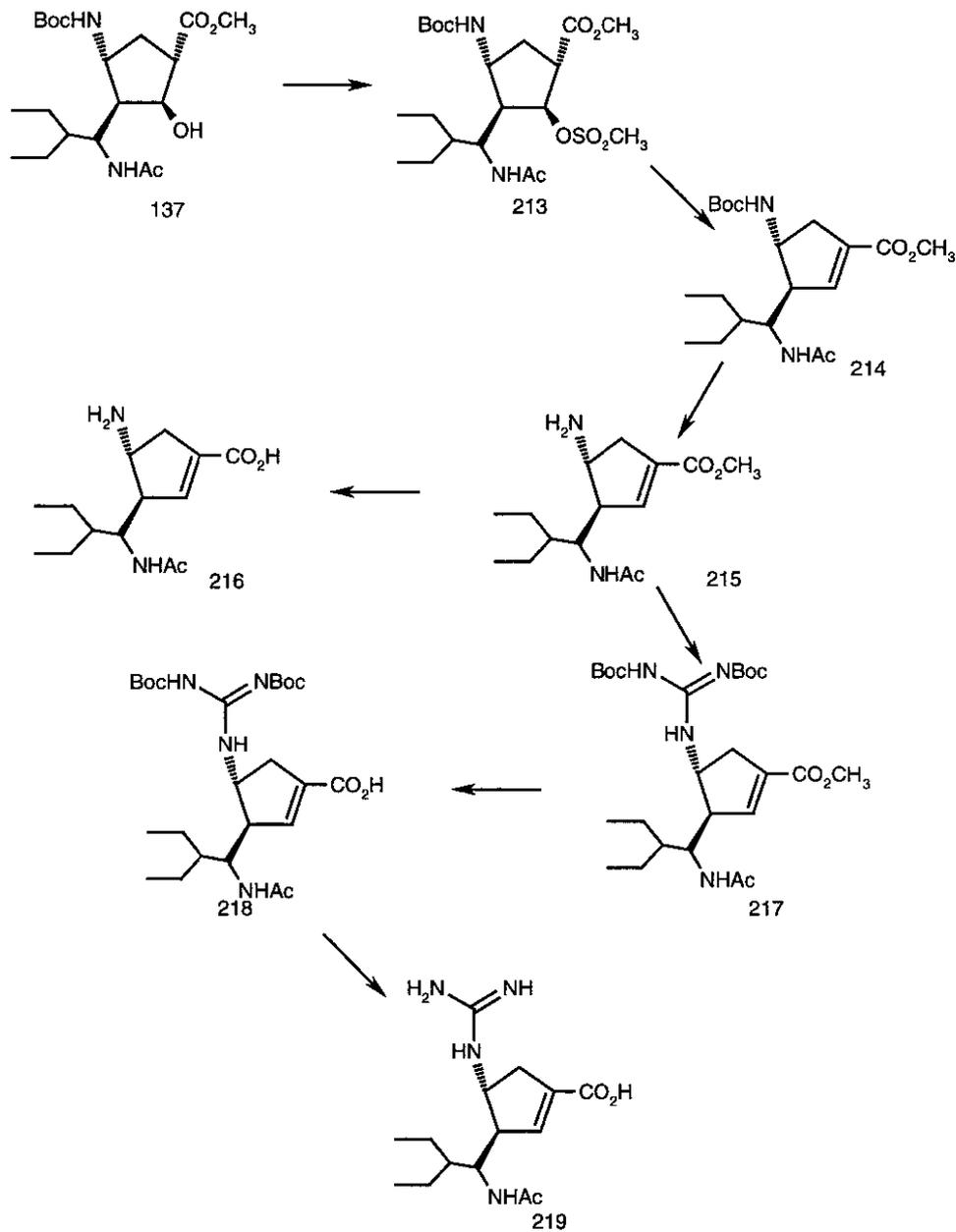
212 : (-) R = , R'' = CH<sub>3</sub>

【 0 0 6 0 】

【 化 3 9 】

40

スキーム 18



10

20

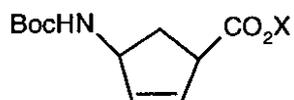
30

【 0 0 6 1 】

加えて、本発明の重要な中間体である化合物 1 2 5 ~ 1 3 6 は、式

【 0 0 6 2 】

【 化 4 0 】



40

【 0 0 6 3 】

のシクロペンタンを、(トリエチルアミン存在下のフェニルイソシアネート及びニトロアルカンより、又は、クロロ - オキシム及びトリエチルアミンより製造される) 対応する酸化ニトリルと反応させ、シクロペンタ[ d ]イソキゾ - ル環系を製造することにより調製されるものである。生成物は、HCl 入りのアルコール中、PtO<sub>2</sub> の存在下で水素化され、開環して相当するアミノ化合物を形成することができる。

50

本発明の化合物の調製方法は、1998年5月13日出願、Chandraの「置換シクロペンタン、シクロペンテン化合物、及び、ある中間体の調製」と題するU.S.特許出願連続番号60/085,252でも見いだされる。その開示内容は、参照によりここに含まれる。

【0064】

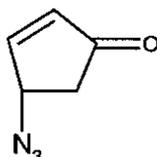
以下の実施例は、本発明を限定するものでなく、さらに本発明を詳述するものである。

実施例 1

(±) 4 - アジドシクロペント - 2 - エン - 1 - オン (2、スキーム 1)

【0065】

【化 4 1】



【0066】

0 に冷却したアジドナトリウム (2.12 g、32.6 mmol) の DMF 溶液 (15 ml) へ、4 - プロモシクロペント - 2 - エン - 1 - オン (1、3.5 g、21.7 mmol、J. Org. Chem. 29, 3503, 1964, DePuyらの方法によって調製された) DMF 溶液 (5 ml) を、5 分かけて攪拌しながら滴下した。反応溶液は、0 で 30 分間攪拌し、酢酸エチル (20 ml) で希釈した。反応溶液は、水 (2 x 20 ml)、食塩水 (2 x 20 ml) で洗浄し、(MgSO<sub>4</sub>) で乾燥し、濾過した。濾液を真空除去して、油状残渣とした。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、10 ~ 15 % 酢酸エチル含有ヘキサン) により精製を行い、1.9 g (71%) の化合物 2 を油状物として得た。

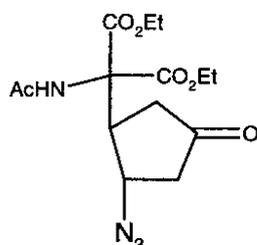
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.35 (dd, J = 18.6 及び 2.4 Hz, 1H)、2.77 (dd, J = 18.6 及び 6.6 Hz, 1H)、4.67 (dd, J = 4.9 及び 2.6 Hz, 1H)、6.35 (dd, J = 5.6 及び 1.5 Hz, 1H)、7.54 (dd, J = 5.5 及び 2.4 Hz, 1H)

実施例 2

(±) 3 - [1' - アセチルアミノ - 1' - ビス (エトキシカルボニル)] メチル - 4 - アジドシクロペンタン - 1 - オン (3、スキーム - 1)

【0067】

【化 4 2】



【0068】

窒素下、ジエチルアセトアミドマロネート (1.25 g、5.7 mmol) のエタノール溶液 (10 ml) へ、カットしたばかりの金属ナトリウム (0.03 g、1.4 mmol) を添加した。反応は、金属ナトリウムが溶解するまで室温で攪拌しながら行った。反応混合物を -40 に冷却し、化合物 2 (0.7 g、5.7 mmol) のエタノール溶液 (5 ml) を滴下した。反応混合液を -40 30 分間攪拌して、トリフルオロ酢酸 (0.1 ml、1.4 mmol) で反応を停止させた。溶媒は真空除去して、粗成物 3 を白色固体として得た。固体は、酢酸エチルで溶解して、水で洗浄し、乾燥し、真空下で濃縮して

10

20

30

40

50

、得られた固体をエーテル/ヘキサンから晶析して、白色固体である融点 121 ~ 122 の化合物 3、1.2 g (63%) を得た。

## 【0069】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.26 (t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 3H)、1.29 (t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 3H)、2.05 (s, 3H)、2.27 (m, 2H)、2.54 (dd,  $J = 18$  及び  $8\text{ Hz}$ , 1H)、2.78 (dd,  $J = 18$  及び  $8\text{ Hz}$ , 1H)、3.26 (m, 1H)、4.30 (m, 4H)、4.38 (m, 1H)、6.78 (br s, 1H); IR (KBr): 3331, 2981, 2107, 1744, 1605, 1525  $\text{cm}^{-1}$ ; MS ( $\text{ES}^+$ ): 341.2 (100%,  $M+1$ )

分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6$  計算値: C, 49.41; H, 5.92; N, 16.46  
実験値: C, 49.47; H, 5.95; N, 16.48

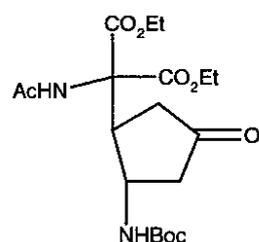
10

## 実施例 3

(±) 3 - [1'-アセチルアミノ - 1'-ビス(エトキシカルボニル)]メチル - 4 - tert-ブトキシカルボニルアミノ - シクロペンタン - 1 - オン (4、スキーム - 1)

## 【0070】

## 【化43】



20

## 【0071】

化合物 3 (0.5 g, 1.5 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (0.39 g, 1.77 mmol) 及び 10% Pd/C (0.14 g) の混合物の酢酸エチル溶液 (25 ml) を 1 時間 45 psi で水素化した。触媒を濾過で除去し、濾液を真空下で濃縮して、粗成化合物 4 を得た。エーテル/ヘキサンで再結晶を行い、白色固体である融点 135 ~ 136 の 0.28 g (45%) 化合物 4 を得た。

30

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.27 (m, 6H)、1.45 (s, 9H)、2.10 (s, 3H)、2.33 (m, 2H)、2.75 (m, 2H)、3.25 (m, 1H)、4.14 (m, 1H)、4.28 (m, 4H)、4.83 (s, 1H)、6.98 (s, 1H); IR (KBr): 3365, 2980, 1739, 1689, 1519, 1394, 1275  $\text{cm}^{-1}$ ; MS ( $\text{CI}^-$ ): 413 (10%,  $M-1$ )

分析:

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8$  計算値: C, 55.06; H, 7.30; N, 6.76

実験値: C, 54.63; H, 7.17; N, 6.74

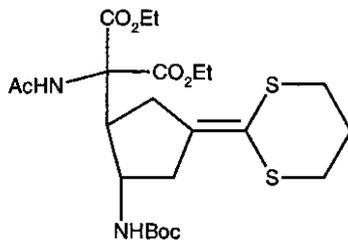
## 実施例 4

(±) 2 - {3 - [1'-アセチルアミノ - 1'-ビス(エトキシカルボニル)]メチル - 4 - tert-ブトキシカルボニル - アミノ - 1 - シクロペンチリデン} - 1, 3 - ジチアン (5、スキーム - 1)

40

## 【0072】

## 【化44】



## 【0073】

0 の 2 - トリメチルシリル - 1 , 3 - ジチアン ( 7 . 8 8 g , 4 1 . 5 m m o l ) T H F 混合溶液 ( 1 0 0 m l ) 中に、 n - B u L i ( 1 . 6 M ヘキサン溶液、 2 8 . 6 m l 、 4 5 . 7 m m o l ) を窒素下滴下して、 0 、 4 5 分間攪拌した。アニオンを - 4 0 に冷却して、化合物 4 ( 4 . 3 g , 1 0 . 4 m m o l ) の T H F 溶液 ( 5 0 m l ) を滴下して、反応混合物を - 4 0 、 5 時間攪拌し、 - 2 0 にした。反応を飽和 N H <sub>4</sub> C l ( 5 0 m l ) で停止し、室温にして、エーテルを添加して、有機相を分離した。水相をエーテル ( 2 x 5 0 m l ) で抽出した。有機相を合わせ、 ( M g S O <sub>4</sub> で ) 乾燥し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、 3 0 ~ 3 5 % 酢酸エチルのヘキサン溶液 ) で精製して、放置して凝固された無色油状物である、融点 6 6 ~ 6 8 の 3 . 1 6 g ( 5 9 % ) 化合物 5 を得た。

## 【0074】

<sup>1</sup> H N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) : 1 . 2 6 ( m , 6 H ) 、 1 . 4 4 ( s , 9 H ) 、 2 . 0 5 ( s , 3 H ) 、 2 . 1 1 ( m , 2 H ) 、 2 . 2 2 ( m , 2 H ) 、 2 . 8 4 ( m , 5 H ) 、 2 . 9 8 ( m , 2 H ) 、 3 . 7 7 ( m , 1 H ) 、 4 . 2 3 ( m , 4 H ) 、 4 . 8 5 ( d , 1 H ) 、 6 . 9 5 ( b r s , 1 H ) ; I R ( K B r ) : 3 3 8 8 , 2 9 7 9 , 2 9 3 4 , 1 7 4 3 , 1 6 9 0 , 1 5 1 2 , 1 3 6 8 , 1 2 4 2 , 1 1 6 9 c m <sup>-1</sup> ; M S ( E S <sup>+</sup> ) : 5 1 7 . 7 ( 3 5 % , M + 1 )

分析：

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> 計算値：C, 53.47; H, 7.02; N, 5.42

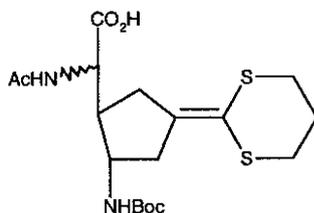
実験値：C, 53.50; H, 7.07; N, 5.41

## 実施例 5

( ± ) 2 - { 3 - ( 1 ' - アセチルアミノ - 1 ' - カルボキシ ) メチル - 4 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - シクロペンチリデン } - 1 , 3 - ジチアン ( 6 、 C - 1 ' 位の異性体混合物、スキーム - 1 )

## 【0075】

## 【化 4 5】



## 【0076】

化合物 5 ( 7 . 5 g , 1 4 . 5 3 m m o l ) のエタノール ( 7 5 m l ) 及び水 ( 2 5 m l ) の溶液へ 1 N N a O H ( 5 0 . 9 m l , 5 0 . 9 m m o l ) を加えて加熱し、2 時間還流した。反応混合物を氷酢酸 ( 4 . 6 m l , 7 6 . 3 m m o l ) で停止させ、2 時間穏やかに還流した。得られた固体を濾過で集め、水で洗浄して、トルエン還流温度で真空除去して、1 . 6 3 g ( 2 7 % ) 化合物 6 を白色固体として得た。濾液を酢酸エチル ( 3 x 1 0 0 m l ) で抽出し、( M g S O <sub>4</sub> で ) 乾燥し、濾過後、濾液を真空下で濃縮して、3 . 5 g ( 5 8 % ) 化合物 6 を得た。エタノールより再結晶して融点 1 7 4 ~ 1 7 6 の化合物 6 を白色固体として得た。

## 【0077】

10

20

30

40

50

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.35 及び 1.36 (2s, 9H)、1.82 (s, 3H)、2.08 (m, 5H)、2.27 (m, 2H)、2.80 (m, 4H)、3.54 (m, 1H)、3.71 (m, 1H)、4.06 (m, 0.6H)、4.22 (m, 0.4H)、6.48 (d, J = 6 Hz, 0.6H)、6.98 (m, 0.4H)、7.65 (d, J = 8 Hz, 1H)、NHAc 炭素原子の異性体比 (A 及び B) は 3 : 2 であった; IR (KBr): 3371, 2977, 1689, 1530, 1172 cm<sup>-1</sup>

分析:

C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> · 0.75 H<sub>2</sub>O 計算値: C, 50.27; H, 6.91; N, 6.51

実験値: C, 50.03; H, 6.54; N, 6.41

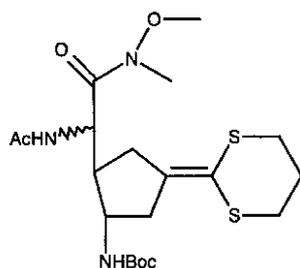
10

#### 実施例 6

(±) 2 - { 3 - [ 1' - アセチルアミノ - 1' - [ ( N - メトキシ - N - メチル ) アミノカルボニル ] メチル ] - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - シクロペンチリデン } - 1, 3 - ジチアン ( 7、C - 1' 位の異性体混合物、スキーム - 1 )

【0078】

【化46】



20

【0079】

化合物 6 ( 5.13 g、12.33 mmol ) の 0 の THF 溶液 ( 120 ml ) 中へ、メチルクロロフォルメ - ト ( 1.01 ml、13.56 mmol ) 及びトリエチルアミン ( 2.2 ml、15.42 mmol ) を滴下して、0、45 分間攪拌した。あらかじめ 30 分間攪拌した N, O - ジメチルヒドロキシアミン塩酸 ( 3.68 g、37 mmol ) 及びトリエチルアミン ( 7 ml ) の THF 溶液 ( 25 ml ) を上記混合液に滴下した。反応混合液をさらに室温で 16 時間攪拌した。それから濃縮して、残渣へ 0.1 N NaOH ( 100 ml ) 及び酢酸エチル ( 100 ml ) を加えた。有機相を回収した。水相をさらに酢酸エチル ( 2 × 75 ml ) で抽出した。有機相を合わせて、( MgSO<sub>4</sub> で ) 乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー { シリカゲル、90% 酢酸エチルのヘキサン溶液、及び、25% [ ( クロロホルム : メタノール : 水酸化アンモニウム ( 80 : 18 : 2 ) ] の塩化メチレン溶液 } で精製して、融点 122 ~ 126 の白色固体である 4.2 g ( 74% ) 化合物 7 を得た。分析サンプルは、エーテル - ヘキサンで再結晶して調製した。

30

【0080】

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (s, 9 × 0.5H)、1.45 (s, 9 × 0.5H)、2.02 (s, 3 × 0.5H)、2.03 (s, 3 × 0.5H)、2.17 (m, 4H)、2.35 (m, 0.5H)、2.58 (m, 2H)、2.77 (m, 6H)、3.19 (s, 3 × 0.5H)、3.22 (s, 3 × 0.5H)、3.57 (m, 0.5H)、3.77 (s, 3 × 0.5H)、3.78 (s, 3 × 0.5H)、3.90 (m, 0.5H)、4.60 (d, J = 8 Hz, 0.5H)、4.89 (brs, 0.5H)、5.01 (brs, 0.5H)、5.16 (m, 0.5H)、6.34 (brs, 0.5H)、6.89 (brs, 0.5H)。NHAc 炭素原子の異性体比 (A 及び B) は 1 : 1 であった; IR (KBr): 3341, 3269, 2978, 2936, 1715、1681、1653、1521、1156、1171 cm<sup>-1</sup>

40

分析:

50

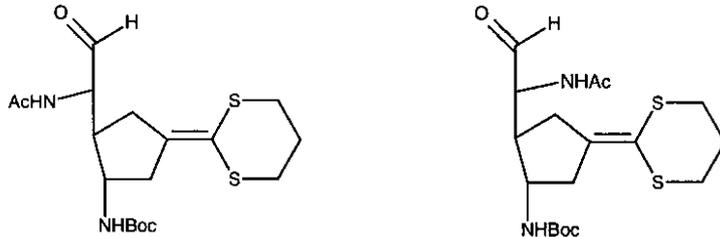
$C_{20}H_{33}N_3O_5S_2$  計算値：C, 52.26; H, 7.24; N, 9.14  
 実験値：C, 52.34; H, 7.20; N, 9.09

### 実施例 7

(±) 2 - { 3 - ( 1' - アセチルアミノ - 1' - ホルミル ) メチル - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - シクロペンチリデン } - 1, 3 - ジチアン ( 8、C - 1' 位の異性体 - A、9、C - 1' 位の異性体 - B、スキーム - 1 )

【 0 0 8 1 】

【 化 4 7 】



10

【 0 0 8 2 】

化合物 7 ( 0.23 g、0.5 mmol ) の 0 の THF 溶液 ( 5 ml ) 中へ、リチウムトリ - tert - ブトキシアルミノヒドライド ( 1 M THF 溶液、1.1 ml、1.1 mmol ) を滴下して、室温で 16 時間攪拌した。反応混合液を 1 N HCl ( 1.0 ml、pH 4 ) で慎重に停止させ、5 分間攪拌した。反応混合液へ、エーテル ( 10 ml ) 及び 1.0 M 酒石酸ナトリウムカリウム水溶液 ( 10 ml ) を加え、室温で 30 分攪拌した。有機相を分離して、水相をさらにエーテル ( 2 x 10 ml ) で抽出した。有機相を合わせて、( MgSO<sub>4</sub> で ) 乾燥し、真空下で濃縮して白色固体の粗アルデヒドを得た。得られた粗成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、50 ~ 80 % 酢酸エチルのヘキサン溶液 ) で精製して、融点 188 ~ 192 ( 分解 ) の白色固体である 0.08 g ( 40 %、異性体 - A ) 化合物 8 を得た。

20

【 0 0 8 3 】

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 1.41 ( s, 9 H )、2.10 ( m, 4 H )、2.16 ( s, 3 H )、2.52 ( m, 1 H )、2.69 ( dd, J = 17.5 及び 7.7 Hz )、2.83 ( m, 5 H )、3.73 ( m, 1 H )、4.54 ( d, J = 8.8 Hz, 1 H )、4.77 ( dd, J = 9.6 及び 2.1 Hz, 1 H )、7.45 ( d, J = 9.6 Hz, 1 H )、9.49 ( s, 1 H ) ; IR ( KBr ) : 3337, 2982, 1729, 1681, 1535, 1166 cm<sup>-1</sup> ; MS ( ES<sup>+</sup> ) : 401.4 ( 100 % , M + 1 )

30

分析 :

$C_{18}H_{28}N_2O_4S_2$  計算値：C, 53.97; H, 7.05; N, 6.99  
 実験値：C, 53.93; H, 7.09; N, 6.93

【 0 0 8 4 】

さらに溶出して、化合物 9 ( 0.07 g、35 %、異性体 - B )、融点 > 180 を得た。

40

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 1.45 ( s, 9 H )、2.08 ( s, 3 H )、2.13 ( m, 3 H )、2.41 ( m, 1 H )、2.55 ( m, 1 H )、2.67 ( dd, J = 17.2 及び 8 Hz, 1 H )、2.84 ( m, 5 H )、3.70 ( m, 1 H )、4.38 ( m, 1 H )、4.79 ( m, 1 H )、6.76 ( br s, 1 H )、9.65 ( s, 1 H ) ; IR ( KBr ) : 3335, 2979, 1730, 1686, 1533, 1165 cm<sup>-1</sup> ; MS ( ES<sup>+</sup> ) : 401.2 ( 20 % , M + 1 )

分析 :

$C_{18}H_{28}N_2O_4S_2$  計算値：C, 53.97; H, 7.05; N, 6.99  
 実験値：C, 54.03; H, 7.05; N, 6.97

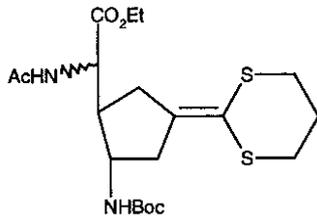
### 実施例 8

50

(±) 2 - { 3 - ( 1' - アセチルアミノ - 1' - エトキシカルボニル ) メチル - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - シクロペンチリデン } - 1, 3 - ジチアン ( 10、C - 1' 位の異性体混合物、スキーム 2 )

【 0085 】

【 化 48 】



10

【 0086 】

化合物 5 ( 3.06 g、5.94 mmol ) のエタノール ( 20 ml ) 及び水 ( 15 ml ) の溶液へ 1 N NaOH ( 19.29 ml、19.29 mmol ) を加えて、室温で 16 時間攪拌した。反応混合液を氷酢酸 ( 1.74 ml、28.94 mmol ) で停止させ、80 ~ 90 °C で 1 時間加熱した。得られた固体を濾過で回収し、水及びヘキサンで洗浄し、乾燥して、白色固体である融点 157 ~ 167 °C の 1.43 g ( 54% ) 化合物 10 を得た。

【 0087 】

20

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 1.86 ( m, 3 H )、1.44 ( s, 9 H )、2.04 ( s, 1.2 H )、2.09 ( s, 1.8 H )、2.14 ( m, 3 H )、2.57 ( m, 2 H )、2.69 ( m, 1 H )、2.87 ( m, 5 H )、3.67 ( m, 0.4 H )、3.87 ( m, 0.6 H )、4.19 ( m, 2 H )、4.49 ( d, J = 8.6 Hz, 0.6 H )、4.68 ( m, 0.4 H )、4.77 ( dd, J = 8.9 及び 3.6 Hz, 1 H )、6.48 ( br s, 0.4 H )、6.99 ( d, J = 8.5 Hz, 0.6 H )、A 及び B の異性体比は 3 : 2 であった ; IR ( KBr ) : 3338, 2982, 1740, 1681, 1545, 1530, 1170 cm<sup>-1</sup> ; MS ( ES<sup>+</sup> ) : 445.6 ( 20% , M + 1 )

分析 : C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

30

計算値 : C, 54.02 ; H, 7.25 ; N, 6.30

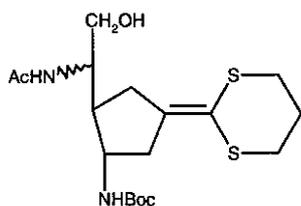
実験値 : C, 54.15 ; H, 7.26 ; N, 6.30

#### 実施例 9

(±) 2 - { 3 - ( 1' - アセチルアミノ - 2' - ヒドロキシ ) エチル - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - シクロペンチリデン } - 1, 3 - ジチアン ( 11、C - 1' 位の異性体混合物、スキーム 2 )

【 0088 】

【 化 49 】



40

【 0089 】

化合物 10 ( 0.44 g、1 mmol ) の THF 溶液 ( 10 ml ) 中に、リチウムホウ化水素 ( 2 M THF 溶液、1.0 ml、2.0 mmol ) 及びリチウム 9 - BBN ( 1 M THF 溶液、0.1 ml、0.1 mmol ) を 0 °C で滴下した。反応混合液を室温で 16 時間攪拌し、1 N NaOH ( 3 ml ) 及び食塩水 ( 3 ml ) で反応を慎重に停止させ、5 分間攪拌した。反応物を氷酢酸で酸性化し、エーテル ( 10 ml ) を加えた。有機相

50

を分離し、水相をさらにエーテル(2 × 10 ml)で抽出した。それを有機相に合わせて、(MgSO<sub>4</sub>)で乾燥して、真空下で濃縮し、白色固体の粗アルコールを得た。粗成物をエタノールで晶析して、白色固体である融点222 ~ 226 の0.09 g(22%)化合物11を得た。濾液をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、75%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、白色固体である0.21 g(52%)化合物11を得た。

## 【0090】

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.34(s, 9H)、1.81(s, 3H)、2.07(m, 6H)、2.69(dd, J = 17.3及び6.9 Hz, 1H)、2.82(m, 4H)、3.62(m, 2H)、3.66(t, J = 7.4 Hz, 1H)、3.73(m, 1H)、4.59(t, J = 5.2 Hz, 1H)、6.80(d, J = 7.1 Hz, 1H)、7.43(d, J = 9.0 Hz, 1H); IR(KBr): 3350, 1685, 1535, 1173, 1050 cm<sup>-1</sup>; MS(ES<sup>+</sup>): 403.5(100%, M + 1)

10

分析:

C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 計算値: C, 53.70; H, 7.51; N, 6.96

実験値: C, 53.69; H, 7.56; N, 6.88

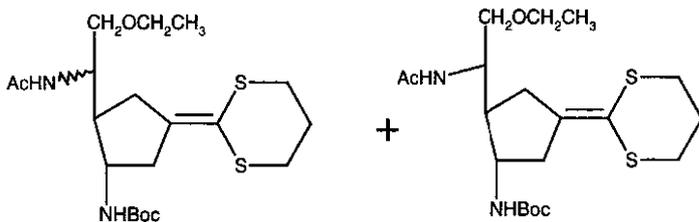
## 実施例10

(±) 2 - { 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エトキシ)エチル - 4 - (tert - ブトキシカルボニル)アミノ - 1 - シクロペンチリデン } - 1, 3 - ジチアン(12、C - 1' 位の異性体 - A、13、C - 1' 位の異性体混合物、スキーム2)

20

## 【0091】

## 【化50】



30

## 【0092】

攪拌した化合物11(1.5 g、3.73 mmol)のDMF溶液(20 ml)へ、95% NaH(0.125 g、4.95 mmol)を0 で添加した。1時間の攪拌後、ヨードエチル(0.4 ml、6.4 mmol)を滴下して、反応混合液を3時間攪拌した。反応混合液へ水(20 ml)を加え、有機相を分離した。水相をさらに酢酸エチル(4 × 15 ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、(MgSO<sub>4</sub>)で乾燥して、セライトで濾過し、真空下で濃縮し、粗成物を得た。円形PLC(SiO<sub>2</sub>、50%酢酸エチル/ヘキサン)により精製を行い、化合物12(0.75 g、47%、異性体 - A)が最初に白色固体として供され、続いて異性体 - A及びBの混合物、化合物13(11%)を得た。

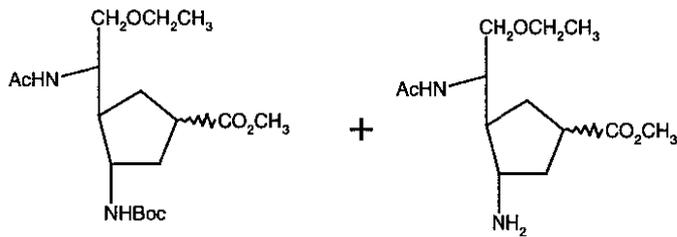
40

## 実施例11

(±)メチル - 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エトキシ)エチル - 4 - (tert - ブトキシカルボニル)アミノシクロペンタン - 1 - カルボキシレート(14、C - 1' 位の異性体 - A及びC - 1' 位の混合物、スキーム3)、及び、(±)メチル - 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エトキシ)エチル - 4 - アミノシクロペンタン - 1 - カルボキシレート(15、C - 1' 位の異性体 - A、C - 1' 位の混合物、スキーム3)

## 【0093】

## 【化51】



## 【0094】

攪拌した化合物12 (0.7 g、1.63 mmol) のメタノール溶液 (48 ml) へ、6 N HCl (4.0 ml、24 mmol) を室温で添加し、反応混合液を24時間攪拌した。この混合液にNaOH (1.4 g、35 mmol) を添加して、1時間攪拌した。反応混合液を氷酢酸で酸性化し、濾過し、濾液を真空下で濃縮し、粗成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、75% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製を行い、茶色油状物として0.15 g (34%) 化合物14を得た。さらに (クロロホルム/メタノール/水酸化アンモニウム、8:1.8:0.2) で溶出を行い、黄色油状物として0.163 g (37%) 化合物15を得た。

10

## 【0095】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 1.11 (m, 3H)、1.58 (m, 2H)、1.82 (s, 3H)、2.14 - 1.83 (m, 3H)、3.28 - 2.73 (m, 3H)、3.49 - 3.30 (m, 3H)、3.58 (s, 3H)、3.84 - 3.78 (m, 2H)、4.14 (m, 1H)、7.79 - 7.94 (m, 1H); IR (NaCl): 3256, 3065, 2975, 1732, 1657, 1556, 1440, 1376, 1298  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ES $^+$ ): 273.0 (100%, M+1)

20

分析:

$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$  計算値: C, 57.33; H, 8.88; N, 10.29  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.2\text{CHCl}_3$  計算値: C, 53.52; H, 8.23; N, 9.45  
実験値: C, 53.24; H, 8.46; N, 9.04

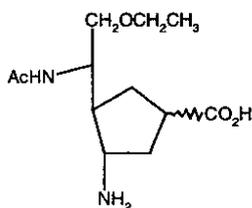
## 実施例12

(±) 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エトキシ) エチル - 4 - アミノシクロペンタン - 1 - カルボン酸 (16、C - 1' 位の異性体 - A、C - 1 位の混合物、スキーム3)

30

## 【0096】

## 【化52】



## 【0097】

化合物15 (0.124 g、0.046 mmol)、1 N NaOH (0.2 ml、0.2 mmol) 及び水 (0.2 ml) の混合液を室温で1時間攪拌した。反応混合液を氷酢酸で中和し、水で希釈して、29.2 mMの化合物16の水溶液を得た。

MS (ES $^+$ ): 259.0 (100%, M+1)

40

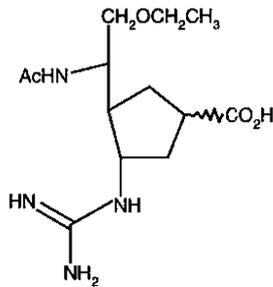
## 実施例13

(±) 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エトキシ) エチル - 4 - [(アミノイミノ)メチル]アミノシクロペンタン - 1 - カルボン酸 (17、C - 1' 位の異性体 - A及びC - 1 位の混合物、スキーム3)

## 【0098】

## 【化53】

50



【0099】

化合物15 (0.0166 g、0.0611 mmol)、アミノイミノメタンスルホン酸 (0.1 g、0.81 mmol) 及び炭酸カルシウム (0.1 g、0.72 mmol) の水混合液を室温で6時間攪拌した。1 N NaOH (2 ml、2 mmol) をこの混合液へ加え、45分攪拌した。反応混合液を氷酢酸で中和し、綿栓を通して濾過し、水で希釈して、4.4 mM 化合物17の水溶液を得た。

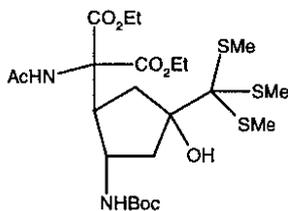
MS (ES<sup>+</sup>): 301.0 (100%, M+1)

実施例14

(±) t - 3 - [ 1' - アセチルアミノ - 1' - ジ (エトキシカルボニル) ] メチル - c - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - t - 1 - [ ( トリスメチルチオ ) メチル ] シクロペンタン - r - 1 - オール ( 18、スキーム4 )

【0100】

【化54】



【0101】

窒素下、トリス (メチルチオ) メタン (1.6 ml、12 mmol) の THF 溶液 (20 ml) へ、n - BuLi (2.5 M ヘキサン溶液、5.3 ml、13.3 mmol) を -78 で滴下し、-78 で30分攪拌した。このアニオンに -78 で、化合物4 (1.0 g、2.4 mmol) の THF 溶液 (15 ml) を滴下して、反応混合液に -78 で3時間攪拌した。反応を飽和塩化アンモニウム (15 ml) で停止させ、室温にした。エーテルを加えて、有機相を分離した。水相をエーテル (4 x 10 ml) で抽出した。有機相を合わせ、(MgSO<sub>4</sub>) で乾燥して、真空下で濃縮した。得られた残渣を円形 PLC (50% 酢酸エチルのヘキサン溶液) により精製を行い、無色半固体の化合物18 (0.48 g、35%) を得た。

【0102】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.28 (m, 6H)、1.43 (s, 9H)、1.76 (d, J = 17 Hz, 1H)、2.03 (s, 3H)、2.13 (m, 1H)、2.25 (s, 9H)、2.42 (m, 1H)、2.51 (m, 1H)、2.98 (m, 1H)、3.17 (s, 1H)、3.93 (m, 1H)、4.26 (m, 4H)、5.40 (d, J = 9 Hz, 1H)、7.57 (s, 1H); IR (NaCl): 3383, 2981, 1738, 1688, 1526, 1369, 1274, 1206, 1168 cm<sup>-1</sup>; MS (ES<sup>+</sup>): 569.3 (100%, M+1)

分析:

C<sub>23</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>3</sub> 計算値: C, 48.57; H, 7.09; N, 4.93

実験値: C, 48.74; H, 7.00; N, 4.91

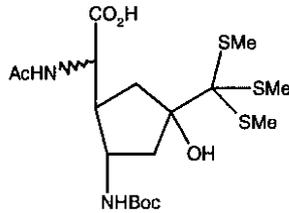
実施例15

(±) t - 3 - [ 1' - アセチルアミノ - 1' - カルボキシ ] メチル - c - 4 - t e

r t - ブトキシカルボニルアミノ - t - 1 - [ ( トリスメチルチオ ) メチル ] シクロペンタン - r - 1 - オール ( 19、C - 1' 位の異性体の混合物、スキーム 4 )

【 0 1 0 3 】

【 化 5 5 】



10

【 0 1 0 4 】

化合物 6 に関する記載に関し記載したように化合物 18 ( 3 . 6 6 g、6 . 4 m m o l ) の反応を行い、融点 2 2 0 ~ 2 2 3 ( 分解 ) の黄褐色固体の化合物 19、2 . 2 5 g ( 7 5 % ) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1 . 3 6 ( s , 9 H )、1 . 4 9 ( m , 1 H )、1 . 8 1 ( m , 5 H )、2 . 1 6 ( s , 9 H )、2 . 4 8 ( m , 2 H )、2 . 6 1 ( m , 1 H )、3 . 6 6 ( m , 1 H )、4 . 0 3 ( m , 1 H )、4 . 9 3 ( m , 1 H )、6 . 4 0 ( m , 1 H )、7 . 5 2 ( m , 1 H ) ;  $\text{IR}$  (  $\text{KBr}$  ) : 3 4 0 0 , 2 9 7 9 , 2 9 2 1、1 6 8 4、1 5 8 5、1 4 1 7、1 3 6 8、1 2 5 0、1 1 6 8  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\text{MS}$  (  $\text{ES}^+$  ) : 4 6 9 . 3 ( 2 0 % ,  $\text{M} + 1$  )

20

分析 :

$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$  計算値 : C , 4 3 . 6 2 ; H , 6 . 7 1 ; N , 5 . 6 5

実験値 : C , 4 3 . 8 8 ; H , 6 . 4 7 ; N , 5 . 2 8

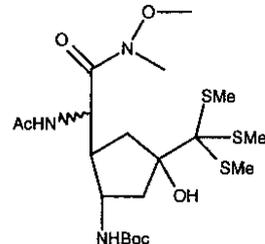
実施例 1 6

( ± ) t - 3 - [ 1' - アセチルアミノ - 1' - [ ( N - メトキシ - N - メチル ) アミノカルボニル ] メチル ] - c - 4 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - t - 1 - [ ( トリスメチルチオ ) メチル ] シクロペンタン - r - 1 - オール ( 20、C - 1' 位の異性体の混合物、スキーム 4 )

30

【 0 1 0 5 】

【 化 5 6 】



40

【 0 1 0 6 】

化合物 7 に関する記載と同様に、化合物 19 ( 6 . 3 4 g、1 3 . 5 m m o l ) の反応を行い、融点 1 4 2 ~ 1 4 3 の白色固体の化合物 20、3 . 8 5 g ( 5 6 % ) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1 . 4 1 ( s , 9 H )、1 . 7 7 ( m , 1 H )、2 . 0 1 ( m , 5 H )、2 . 3 9 ( s , 9 H )、2 . 4 9 ( m , 2 H )、3 . 2 1 ( s , 3 H )、3 . 3 6 ( m , 1 H )、3 . 8 5 ( s , 3 H )、4 . 3 4 ( b r s , 1 H )、5 . 1 1 ( b r s , 1 H )、5 . 5 1 ( m , 1 H )、7 . 2 6 - 7 . 6 9 ( m , 1 H ) ;  $\text{IR}$  (  $\text{KBr}$  ) : 3 4 2 7 , 3 3 1 5 , 1 6 8 1、1 6 3 7  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\text{MS}$  (  $\text{ES}^+$  ) : 5 1 2 . 5 (  $\text{M} + 1$  )

分析 :

$\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$  計算値 : C , 4 6 . 9 4 ; H , 7 . 2 9 ; N , 8 . 2 1

50

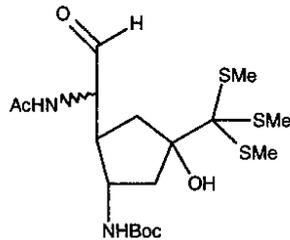
実験値：C, 47.13; H, 7.34; N, 8.16

### 実施例 17

(±) t-3-(1'-アセチルアミノ-1'-ホルミル)メチル-c-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-t-1-[(トリスメチルチオ)メチル]シクロペンタン-r-1-オール(21、C-1'位の異性体の混合物、スキーム4)

【0107】

【化57】



10

【0108】

化合物8及び9に関する記載と同様に、化合物20(1.12g、2.18mmol)の反応を行い、融点78~79の淡黄色固体の化合物21、0.29g(25%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.44 (s, 9H)、1.75-2.18 (m, 5H)、2.08 (s, 9H)、2.46 (m, 2H)、2.58 (m, 1H)、3.10 (s, 0.5H)、3.26 (s, 0.5H)、3.82 (m, 1H)、4.13 (m, 0.5H)、4.53 (m, 0.5H)、5.37 (d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ , 0.5H)、5.58 (d,  $J = 8.5\text{ Hz}$ , 0.5H)、8.03 (m, 1H)、9.42 (s, 0.5H)、9.61 (s, 0.5H); IR (KBr): 3329, 2979, 2921, 1683, 1527, 1367, 1169  $\text{cm}^{-1}$ ; MS ( $\text{ES}^+$ ): 453.4 (100%,  $M + 1$ )

20

分析:

$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_3$  計算値: C, 47.76; H, 7.13; N, 6.19

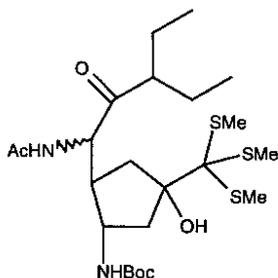
実験値: C, 47.70; H, 7.17; N, 6.11

### 実施例 18

(±) t-3-[(1'-アセチルアミノ-3'-エチル-2'-オキソ)ペンチル]-c-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-t-1-[(トリスメチルチオ)メチル]シクロペンタン-r-1-オール(22、C-1'位の異性体の混合物、スキーム4)

【0109】

【化58】



40

【0110】

乾燥マグネシウム(17.1g、704mmol)及びヨウ素(1結晶)を、乾燥した丸底フラスコ中で、ヨウ素が昇華するまで加熱した。加熱を停止し、紫色の蒸気をマグネシウムに付着させた。THF(250ml)及び2、3滴の3-プロモペンタンを反応混合液に加え、加熱して反応を開始させた。残りの3-プロモペンタン(100ml、805mmol)を、穏やかな還流を維持する速度で反応混合液へ滴下した。室温に冷却した後

50

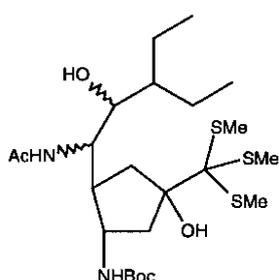
、溶液を清潔な乾燥フラスコへ移した。この混合液へ化合物 21 (4.0 g、8.84 mmol) の乾燥 THF (100 ml) 溶液を加え、混合液を室温で 16 時間攪拌した。反応を水 (100 ml) で停止させ、エーテル (3 x 50 ml) で抽出した。合わせたエーテル相を食塩水 (3 x 50 ml) で洗浄し、(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で) 乾燥させた。溶媒は真空下で除去して、粗混合物を生じさせ、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、20% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製を行い、1.44 g (33%) 化合物 22 を得た。

#### 実施例 19

(±) t-3-[ (1'-アセチルアミノ-3'-エチル-2'-ヒドロキシ)ペンチル]-c-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-t-1-[ (トリスメチルチオ)メチル]シクロペンタン-r-1-オール (23、C-1'位及びC-2'位の異性体の混合物、スキーム4)

【0111】

【化59】



【0112】

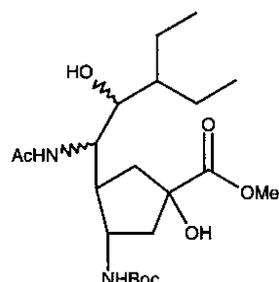
化合物 22 (1.4 g、2.62 mmol) を NaBH<sub>4</sub> (0.2 g、5.29 mmol) の乾燥メタノール溶液 (20 ml) に合わせて、室温で 1 時間攪拌して、氷酢酸で中和した。溶媒は真空下で除去し、残渣を生じさせ、それを水中に入れ、酢酸エチル (3 x 50 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を (MgSO<sub>4</sub> で) 乾燥し、濃縮して、粗反応混合液を生じさせた。それをフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、50% 酢酸エチル/ヘキサン、続いて 10% メタノール/酢酸エチル) により精製を行い、化合物 23 (0.75 g、53%) を得た。

#### 実施例 20

(±) メチル c-3-[ (1'-アセチルアミノ-3'-エチル-2'-ヒドロキシ)ペンチル]-t-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-t-1-ヒドロキシシクロペンタン-r-1-カルボキシレート (24、C-1'及びC-2'位の異性体の混合物、スキーム4)

【0113】

【化60】



【0114】

メタノール/水 (12:1、35 ml) 中の化合物 23 (0.74 g、1.38 mmol)、HgCl<sub>2</sub> (1.43 g、5.27 mmol) 及び HgO (0.49 g、2.26 mmol) の混合物を、室温で 2 時間攪拌した。反応混合液をセライトで濾過し、セライトをメタノール (25 ml) で洗浄した。濾液を真空下で濃縮して白色残渣とし、それを水

10

20

30

40

50

(50 ml) 及び酢酸エチル (50 ml) に分配した。酢酸エチル相を分離して、水相をさらに酢酸エチル (2 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (2 × 50 ml) で洗浄し、(MgSO<sub>4</sub>) で乾燥した。濾過後濾液を濃縮し、粗反応混合液を生じさせた。粗反応混合液をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、60% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製を行い、化合物 24 (0.27 g、43%) を得た。

【0115】

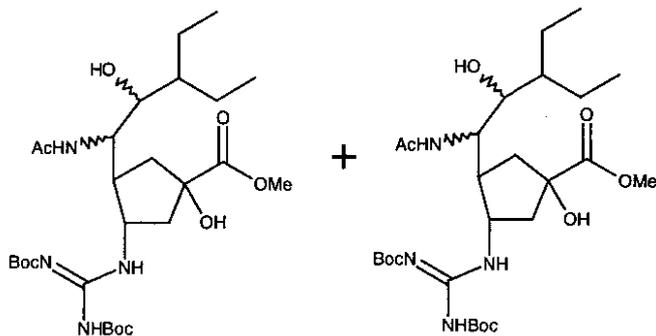
実施例 2 1

(±) メチル c - 3 - [ ( 1 ' - アセチルアミノ - 3 ' - エチル - 2 ' - ヒドロキシ ) ペンチル ] - t - 4 - [ ( tert - ブトキシカルボニル - アミノ - tert - ブトキシカルボニルイミノ ) メチル ] アミノ - t - 1 - ヒドロキシシクロペンタン - r - 1 - カルボキシレート ( 25、C - 1 ' 又は C - 2 ' 位の異性体及びその位置以外の異性体の混合物、並びに、26、C - 1 ' 位及び C - 2 ' 位の異性体、スキーム 5 )

10

【0116】

【化 6 1】



20

【0117】

化合物 24 (0.23 g、0.52 mmol) のジクロロメタン溶液 (10 ml) 及び TFA (1 ml) の混合液を、室温で 16 時間攪拌した。反応混合液を真空下で濃縮し、微量の TFA をジクロロメタン (2 × 5 ml) で共蒸散させて除去した。残渣を高真空下で乾燥させた。乾燥 DMF (5 ml)、Et<sub>3</sub>N (0.5 ml、3.6 mmol)、ビス - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 2 - メチル - 2 - チオプロソイドウレア (0.15 g、0.52 mmol) 及び HgCl<sub>2</sub> (0.15 g、0.55 mmol) を残渣に添加した。混合液を室温で 4 時間攪拌した。混合液を酢酸エチルで希釈し、セライトで濾過した。濾液を水 (2 × 50 ml)、食塩水 (2 × 50 ml) で洗浄し、(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) で乾燥した。濾過後濾液を濃縮し、粗成物を生じさせた。溶出液として 30% 酢酸エチル/ヘキサンを用いた円形 PLC (SiO<sub>2</sub>) により精製を行い、最初に 0.06 g (20%) 化合物 25 を、続いて 0.085 g (28%) 化合物 26 を得た。

30

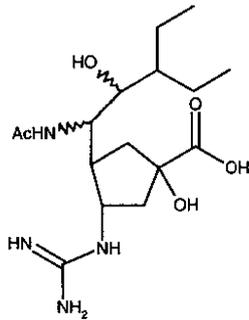
実施例 2 2

(±) c - 3 - [ ( 1 ' - アセチルアミノ - 3 ' - エチル - 2 ' - ヒドロキシ ) ペンチル ] - t - 4 - [ アミノイミノメチル ] - アミノ - t - 1 - ヒドロキシシクロペンタン - r - 1 - カルボン酸 ( 27、C - 1 ' 位及び C - 2 ' 位の異性体の混合物、スキーム 5 )

40

【0118】

【化 6 2】



## 【0119】

10

化合物 26 (0.075 g、0.13 mmol) のジクロロメタン溶液 (3 ml) 及び TFA (0.5 ml) の混合液を、室温で 16 時間攪拌した。反応混合液を、高真空下で濃縮し乾燥させ、メチル c-3-[(1'-アセチルアミノ-3'-エチル-2'-ヒドロキシ)ペンチル]-t-4-[アミノイミノメチル]-アミノ-t-1-ヒドロキシシクロペンタン-r-1-カルボキシレートを得た; MS (ES<sup>+</sup>): 373 (M+1)  
 上記生成物 (0.015 g、0.04 mmol) を、1N NaOH (0.1 ml、0.1 mmol) 及び水 (0.2 ml) とともに室温で 16 時間攪拌した。溶液を酢酸で中和して、綿を通して濾過し、水で希釈して、化合物 27 の 13.2 mM 溶液を得た。

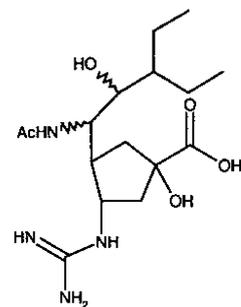
## 実施例 23

(±) c-3-[(1'-アセチルアミノ-3'-エチル-2'-ヒドロキシ)ペンチル]-t-4-[アミノイミノメチル]-アミノ-t-1-ヒドロキシシクロペンタン-r-1-カルボン酸 (28、C-1' 位又は C-2' 位の方の異性体及び他の位置の混合物、スキーム-5)

20

## 【0120】

## 【化63】



30

## 【0121】

化合物 27 に関する記載と同様に、化合物 25 (0.045 g、0.078 mmol) の反応を行い、化合物 28 の 5.37 mM 溶液を得た。

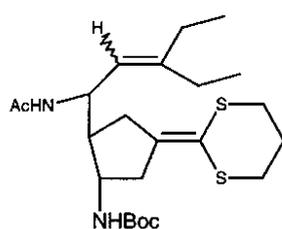
## 実施例 24

(±) 2-{3-(1'-アセチルアミノ-3'-エチル)-2'-ペンテニル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-シクロペンチリデン}-1,3-ジチアン (29、C-1' 位の異性体-A、C-2' 位の混合物、スキーム6)

40

## 【0122】

## 【化64】



50

## 【0123】

プロピルトリフェニルホスホニウムブロマイド (0.5 g, 1.3 mmol) の THF 懸濁液 (15 ml) へ、ビス(トリメチルシリル)アミドナトリウム、NaHMDS (1 M THF 溶液、1.3 ml, 1.3 mmol) を -78 °C で滴下した。30 分の攪拌後、反応混合液を 0 °C にし、30 分攪拌した。この混合液へ化合物 8 (0.21 g, 0.52 mmol) の THF 溶液 (10 ml) を添加して、反応混合液を 1 時間攪拌した。さらに、NaHMDS (2.6 ml, 2.6 mmol) の滴下を行い、反応混合液を 30 分攪拌して、続いて臭化エチル (0.3 ml) を滴下した。反応混合液を室温にし、2 時間攪拌した。水 (20 ml) を添加し、相分離した。水相をエーテル (4 x 15 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、(MgSO<sub>4</sub>) で乾燥して、セライトを通して濾過し、濾液を真空下で濃縮し、粗成物を与えた。得られた残渣を円形 PLC (シリカゲル、50 - 75% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製を行い、白色固体の化合物 29 (0.045 g, 20%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.99 - 0.94 (m, 3H)、1.19 - 1.12 (m, 3H)、1.48 (s, 9H)、1.74 - 1.52 (m, 2H)、2.00 (s, 3H)、2.15 - 2.02 (m, 6H)、2.78 - 2.55 (m, 2H)、2.99 - 2.82 (m, 4H)、3.22 - 3.16 (m, 2H)、5.13 - 4.93 (m, 1H)、5.49 - 5.47 (m, 1H)、5.58 - 5.57 (m, 1H)、6.96 (bs, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): 455.6 (100%, M+1)

分析:

C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> 計算値: C, 60.75; H, 8.42; N, 6.16

C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> · 0.2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 計算値: C, 59.08; H, 8.21; N, 5.94

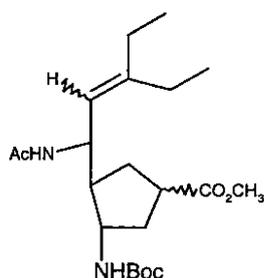
実験値: C, 58.92; H, 8.21; N, 6.02

## 実施例 25

(±)メチル 3 - (1' - アセチルアミノ - 3' - エチル) - 2' - ペンテニル - 4 - (tert - ブトキシカルボニル)アミノ - シクロペンタン - 1 - カルボキシレート (30、C - 1' 位の異性体 - A、C - 1 位及び C - 2' 位の異性体の混合物、スキーム 6)

## 【0124】

## 【化 65】



## 【0125】

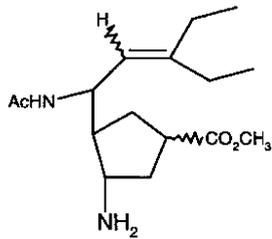
攪拌した化合物 29 (0.019 g, 0.042 mmol) のメタノール溶液 (1 ml) へ室温で 6 N HCl (0.1 ml, 0.6 mmol) を加え、反応混合液を 24 時間攪拌した。反応混合液を真空下で濃縮し、茶色残渣の化合物 30 を得た。これを、そのまま以下の実験に供した。

## 実施例 26

(±)メチル 3 - (1' - アセチルアミノ - 3' - エチル) - 2' - ペンテニル - 4 - アミノシクロペンタン - 1 - カルボキシレート (31、C - 1' 位の異性体 - A、C - 1 位及び C - 2' 位の異性体の混合物、スキーム 6)

## 【0126】

## 【化 66】



## 【0127】

ジクロロメタン (1 ml) 中の化合物 30 (0.042 mmol) へ  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  (0.1 ml, 1.3 mmol) を加え、混合液を 4 時間攪拌し、真空下で濃縮して茶色固体の化合物 31 を得、そのまま以下の実験に供した。

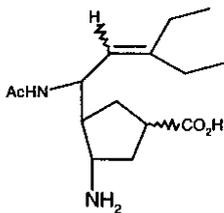
10

実施例 27

(±) 3 - (1' - アセチルアミノ - 3' - エチル) - 2' - ペンテニル - 4 - アミノシクロペンタン - 1 - カルボン酸 (32、C - 1' 位の異性体 - A、C - 1 位及び C - 2' 位の異性体の混合物、スキーム 6)

## 【0128】

## 【化 67】



20

## 【0129】

化合物 31 (0.042 mmol) のメタノール溶液 (1 ml) へ、1 N NaOH (0.7 ml, 0.7 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合液を氷酢酸で中和して、水で希釈し、化合物 32 の 20 mM 溶液を得た。

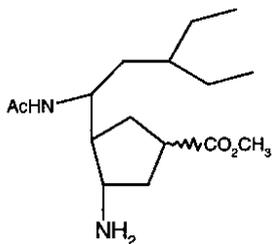
実施例 28

(±) メチル 3 - (1' - アセチルアミノ - 3' - エチル) ペンチル - 4 - アミノシクロペンタン - 1 - カルボキシレート (33、C - 1' 位の異性体 - A、C - 1 位の異性体の混合物、スキーム 6)

30

## 【0130】

## 【化 68】



40

## 【0131】

化合物 31 (0.2 mmol) 及び  $\text{PtO}_2$  (0.1 g) のエタノール溶液 (10 ml) を 16 時間 45 psi の圧力下で水素化した。触媒を濾過で除去して、濾液を真空下で濃縮し、化合物 33 (59%) の黄色油状物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.40 - 8.45 (bs, 2H)、7.73 - 7.70 (m, 1H)、3.62 (s, 3H)、3.28 - 2.50 (m, 3H)、2.10 - 1.87 (m, 4H)、1.83 (s, 3H)、1.44 - 1.24 (m, 3H)、1.19 - 1.15 (m, 8H)、0.85 - 0.84 (m, 3H); IR (NaCl): 3358, 2946, 2834, 1451, 1418, 1029  $\text{cm}^{-1}$

50

; MS (ES<sup>+</sup>): 299.0 (100%, M+1)

分析:

C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 計算値: C, 64.39; H, 10.13; N, 9.39  
C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 2 · 2.25 CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 計算値: C, 44.37; H, 5.86; N, 5.05

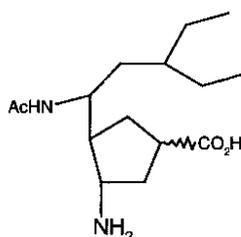
実験値: C, 44.25; H, 6.04; N, 5.17

#### 実施例 29

(±) 3 - (1' - アセチルアミノ - 3' - エチル) ペンチル - 4 - アミノシクロペンタン - 1 - カルボキシレート (34、C - 1' 位の異性体 - A、C - 1 位の異性体の混合物、スキーム 6)

【0132】

【化69】



【0133】

化合物 33 (0.0089 g、0.03 mmol) 及び 1 N NaOH (0.2 ml、0.2 mmol) の水溶液 (0.4 ml) を室温で 1 時間攪拌した。反応混合液を酢酸で中和して、水で希釈し、化合物 34 を 12.1 mM 水溶液として得た。

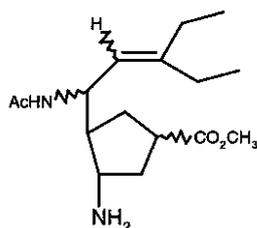
MS (ES<sup>+</sup>): 285.1 (100%, M+1)

#### 実施例 30

(±) メチル 3 - (1' - アセチルアミノ - 3' - エチル) - 2' - ペンテニル - 4 - アミノシクロペンタン - 1 - カルボキシレート (35、C - 1 位、C - 1' 位及び C - 2' 位の異性体混合物、スキーム 7)

【0134】

【化70】



【0135】

化合物 8 及び 9 の混合物 (1.74 g、4.5 mmol) より、化合物 29、30 及び 31 に関する方法と同様の調製を行った。黄色油状物として得た。

#### 実施例 31

(±) メチル 3 - (1' - アセチルアミノ - 3' - エチル) ペンチル - 4 - アミノシクロペンタン - 1 - カルボキシレート (36、C - 1' 位及び C - 1 位の異性体混合物、スキーム - 7)

【0136】

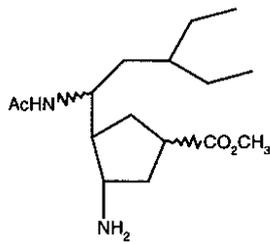
【化71】

10

20

30

40



## 【0137】

化合物35より、化合物33に関する方法と同様の調製を行った。

$^1\text{H NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 - 0.84 (m, 3H)、1.15 - 1.51 (m, 11H)、1.83 (s, 3H)、2.10 - 1.92 (m, 4H)、3.01 - 2.86 (m, 3H)、3.61 (s, 3H)、7.4 - 7.71 (m, 1H)、8.40 - 8.45 (bs, 2H); IR (NaCl): 3358, 2946, 2834, 1451, 1418, 1029  $\text{cm}^{-1}$ ; MS ( $\text{ES}^+$ ): 299.0 (100%,  $\text{M} + 1$ )

10

分析:

$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$  計算値: C, 64.39; H, 10.13; N, 9.39  $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  計算値: C, 39.05; H, 5.51; N, 4.41

実験値: C, 38.79; H, 5.13; N, 4.34

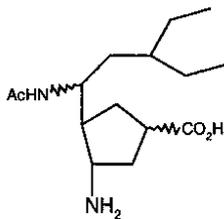
20

## 実施例32

(±) 3 - (1' - アセチルアミノ - 3' - エチル) ペンチル - 4 - アミノシクロペンタン - 1 - カルボン酸 (37、C - 1位及びC - 1'位の異性体混合物、スキーム7)

## 【0138】

## 【化72】



30

## 【0139】

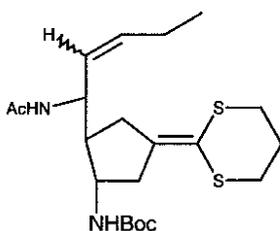
化合物34に関する記載と同様に化合物36 (0.010 g、0.034 mmol) の反応を行い、化合物37の9.8 mM溶液を得た。

## 実施例33

(±) 2 - { 3 - (1' - アセチルアミノ) - 2' - ペンテニル - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - シクロペンチリデン } - 1, 3 - ジチアン (38、C - 1'位の異性体 - A、及び、C - 2'位の混合物、スキーム8)

## 【0140】

## 【化73】



40

## 【0141】

プロピルトリフェニルホスホニウムブロマイド (0.28 g、0.73 mmol) のTH

50

F懸濁液(10 ml)へ、NaHMDS(1M THF溶液、0.73 ml、0.73 mmol)を-78℃で滴下した。10分の攪拌後、反応混合液を0℃に加温し、20分攪拌し、-78℃に冷却した。この混合液へ化合物8(0.097 g、0.24 mmol)のTHF溶液(6 ml)を添加して、反応混合液を1時間攪拌した。さらに、水(10 ml)を加え、相分離した。水相をエーテル(4×10 ml)で抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、(MgSO<sub>4</sub>で)乾燥し、セライトを通して濾過した。濾過後、濾液を真空下で濃縮し、0.16 g粗成物を与えた。得られた残渣を円形PLC(シリカゲル、50-75%酢酸エチル/ヘキサン)により精製を行い、融点175-177℃の白色固体である0.093 g(91%)化合物38を得た。

<sup>1</sup>H NMR(360 MHz、CDCl<sub>3</sub>): 0.95-1.0(m, 3H)、1.45(s, 9H)、1.97-2.27(m, 10H)、2.56-2.72(m, 1H)、2.82-2.86(m, 5H)、3.82-3.88(m, 1H)、4.45(m, 1H)、4.71(m, 1H)、5.33-5.44(m, 1H)、5.58-5.75(m, 1H)、6.54-6.61(m, 1H); IR(KBr): 3342, 2970, 2935, 1683, 1646, 1537, 1367, 1296, 1170 cm<sup>-1</sup>; MS(ES<sup>+</sup>): 427.5(100%, M+1)

分析:

C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> 計算値: C, 59.12; H, 8.03; N, 6.57

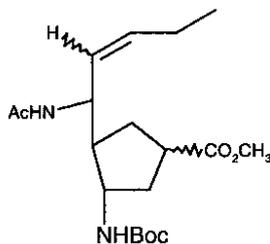
実験値: C, 59.21; H, 8.04; N, 6.51

#### 実施例34

(±)メチル 3-(1'-アセチルアミノ)-2'-ペンテニル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロペンタン-1-カルボキシレート(39、C-1'位の異性体-A、及び、C-2'位の混合物、スキーム8)

【0142】

【化74】



【0143】

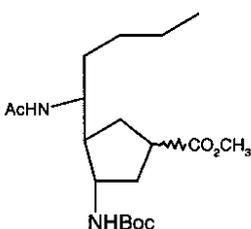
化合物30に関し記載したように化合物38(4.0 g、9.4 mmol)の反応を行い、2.7 g(78%)化合物39を油状物として得た。

#### 実施例35

(±)メチル 3-(1'-アセチルアミノ)ペンチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロペンタン-1-カルボキシレート(40、C-1'位の異性体-A、及び、C-1'位の異性体混合物、スキーム8)

【0144】

【化75】



【0145】

化合物33に関し記載したように化合物39(0.145 g、0.39 mmol)の反応

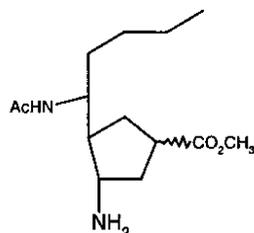
を行い、0.14 g (97%) 化合物 40 を濃厚な油状物として得た。

### 実施例 36

(±) メチル 3 - (1' - アセチルアミノ) ペンチル - 4 - アミノシクロペンタン - 1 - カルボキシレート (41、C - 1' 位の異性体 - A、及び、C - 1 位の混合物、スキーム - 8)

【0146】

【化76】



10

【0147】

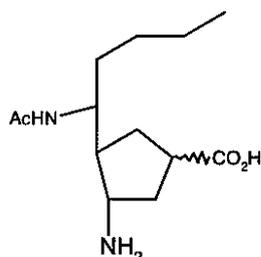
化合物 40 (0.08 g, 0.22 mmol) 及び TFA (0.5 ml, 6.5 mmol) 混合物のジクロロメタン溶液 (8 ml) を 16 時間室温で攪拌した。反応混合液を真空下で濃縮し、化合物 41、0.112 g を得た。

### 実施例 37

(±) 3 - (1' - アセチルアミノ) ペンチル - 4 - アミノシクロペンタン - 1 - カルボン酸 (42、C - 1' 位の異性体 - A、C - 1 位の異性体混合物、スキーム - 8)

【0148】

【化77】



30

【0149】

化合物 34 に関し記載したように化合物 41 (0.112 g) の反応を行い、化合物 42 の 31.9 mM 溶液を得た。

MS (ES<sup>+</sup>): 257.4 (100%, M+1)

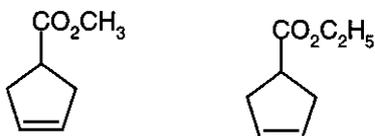
### 実施例 38

(±) メチル シクロペント - 3 - エン - 1 - カルボキシレート (43、スキーム 9)、及び

(±) エチル シクロペント - 3 - エン - 1 - カルボキシレート (44、スキーム 9)

【0150】

【化78】



40

【0151】

これらの化合物は、cis - 1, 4 - ジクロロ - 2 - ブテン、及び、ジメチルマロネートより、J. Org. Chem. 1984, 49, 928 - 931 頁, Depresらの方法に従って調製した。得られた酸を通常の方法でエステル化して、化合物 43 又は 44 を

50

得た。

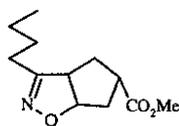
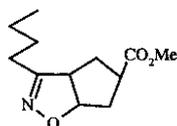
### 実施例 39

(±)メチル 3-ブチル-4,5,6,6a-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d]イソオキサゾール-5-カルボキシレート(45、スキーム9、エステル基及びイソオキサゾリン環は互いに*c i s*位である)、及び

(±)メチル 3-ブチル-4,5,6,6a-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d]イソオキサゾール-5-カルボキシレート(46、スキーム9、エステル基及びイソオキサゾリン環は互いに*t r a n s*位である)

【0152】

【化79】



【0153】

1-ニトロペンタン(10.8ml、87.8mmol)及びEt<sub>3</sub>N(20滴)混合物の乾燥ベンゼン溶液(30ml)を、還流しているメチル 3-シクロペンテン-1-カルボキシレート43(10.21g、80.9mmol)及びフェニルイソシアネート(17.5ml、161mmol)の乾燥ベンゼン溶液(50ml)へ、1時間にわたり滴下した。さらに1時間、混合液を加熱し還流した。固体を濾過で除去し、エーテルで洗浄した。合わせた濾液を濃縮し、オレンジ色油状物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、0~50%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製した。所望の化合物を含有する画分を一緒にして、蒸散させ、黄色油状物として化合物46(8.1g、45%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): ppm 0.83(t, J=7.2Hz、3H)、1.24-1.38(m, 2H)、1.39-1.58(m, 2H)、1.85-2.20(m, 4H)、2.22-2.39(m, 2H)、2.62-2.73(m, 1H)、3.54-3.67(m, 1H)、3.63(s, 3H)、4.95-5.03(m, 1H); MS(ES<sup>+</sup>): 225.9(M+1)

分析:

C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> 計算値: C, 63.97; H, 8.52; N, 6.21

実験値: C, 63.77; H, 8.46; N, 6.25

【0154】

さらに溶出を行い、黄色油状物として45(2.0g、11%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): ppm 0.90(t, J=15.0Hz、3H)、1.27-1.40(m, 2H)、1.41-1.63(m, 2H)、1.92-2.05(m, 1H)、2.13-2.45(m, 5H)、2.78-2.86(m, 1H)、3.48-3.58(m, 1H)、3.62(s, 3H)、4.91-5.03(m, 1H); MS(ES<sup>+</sup>): 225.8(M+1)

分析:

C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> 計算値: C, 63.97; H, 8.52; N, 6.21

実験値: C, 63.80; H, 8.54; N, 6.16

### 実施例 40

(±)メチル 3-(1'-エチルプロピル)-4,5,6,6a-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d]イソオキサゾール-5-カルボキシレート(47、スキーム9、エステル基及びイソオキサゾリン環は互いに*t r a n s*位である)

【0155】

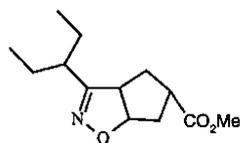
【化80】

10

20

30

40



## 【0156】

化合物46に対する方法に従い、1-ニトロ-2-エチルブタン(20.3g、0.156mol)及び化合物43(20g、0.158mol)を用いて調製して、収率53%で黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ : ppm 0.8(m, 6H)、1.5(m, 4H)、1.9(m, 2H)、2.0(m, 1H)、2.1(m, 1H)、2.2(m, 1H)、2.5(m, 1H)、3.6(s, 3H)、3.7(m, 1H)、4.8(m, 1H); MS(ES<sup>+</sup>): 240(100%、M+1)

分析:

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  計算値: C, 65.28; H, 8.78; N, 5.85

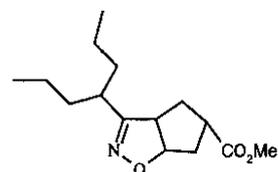
実験値: C, 65.26; H, 8.78; N, 5.92

## 実施例41

(±)メチル 3-(1'-プロピルブチル)-4,5,6,6a-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d]イソキサゾール-5-カルボキシレート(48、スキーム9、エステル基及びイソキサゾリン環は互いにtrans位である)

## 【0157】

## 【化81】



## 【0158】

化合物46の方法に従い、1-ニトロ-2-プロピルペンタン(73.06g、460mmol)及び化合物43(63g、515mmol)を用いて調製して、収率45%で黄色油状物を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ : ppm 0.90(t, J=7.3Hz、6H)、1.24-1.37(m, 4H)、1.42-1.55(m, 3H)、1.63(m, 1H)、1.98(m, 2H)、2.06(m, 1H)、2.39(m, 2H)、2.79(m, 1H)、3.61(t, J=8.4Hz、1H)、3.69(s, 3H)、5.01(dd, J=8.5及び5.3Hz、1H); MS(ES<sup>+</sup>): 225.8(M+1)

分析:

$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_3$  計算値: C, 67.39; H, 9.42; N, 5.24

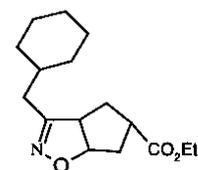
実験値: C, 67.25; H, 9.36; N, 5.17

## 実施例42

(±)エチル 3-(シクロヘキシルメチル)-4,5,6,6a-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d]イソキサゾール-5-カルボキシレート(49、スキーム9、エステル基及びイソキサゾリン環は互いにtrans位である)

## 【0159】

## 【化82】



10

20

30

40

50

## 【0160】

化合物46の方法に従い、1-ニトロ-2-シクロヘキシルエタン(3.3g、21mmol)及び化合物44(2.68g、19.1mmol)を用いて調製して、収率31%で黄色油状物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>): ppm 0.97 (m, 2H)、1.22 (m, 6H)、1.63 (m, 6H)、2.01 (m, 4H)、2.23 (dd, J = 8.9及び15 Hz, 1H)、2.33 (dd, J = 6.2及び14 Hz, 1H)、2.74 (m, 1H)、3.62 (t, J = 8.6 Hz, 1H)、4.13 (m, 2H)、5.03 (dd, J = 5.5及び8.6 Hz); MS (ES<sup>+</sup>): 280.4 (M+1)

分析:

C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> 計算値: C, 68.79; H, 9.02; N, 5.01

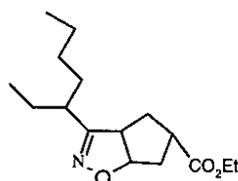
実験値: C, 68.81; H, 8.96; N, 5.06

## 実施例43

(±)エチル 3-(1'-エチルペンチル)-4,5,6,6a-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d]イソオキサゾール-5-カルボキシレート(50、C-1'位の異性体混合物、スキーム9、エステル基及びイソオキサゾリン環は互いにtrans位である)

## 【0161】

## 【化83】



## 【0162】

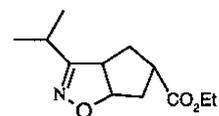
化合物46の方法に従い、1-ニトロ-2-エチルヘキサン(5.75g、36mmol)及び化合物44(4.6g、33mmol)を用いて調製して、収率34%で黄色油状物を得た。

## 実施例44

(±)エチル 3-(1'-メチルエチル)-4,5,6,6a-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d]イソオキサゾール-5-カルボキシレート(51、スキーム9、エステル基及びイソオキサゾリン環は互いにtrans位である)

## 【0163】

## 【化84】



## 【0164】

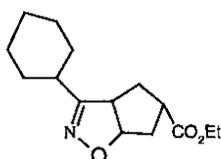
化合物46の方法に従い、1-ニトロ-2-メチルプロパン(6.2g、60mmol)及び化合物44(0.7g、50mmol)を用いて調製して、収率41.5%で黄色油状物を得た。

## 実施例45

(±)エチル 3-シクロヘキシル-4,5,6,6a-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d]イソオキサゾール-5-カルボキシレート(52、スキーム9、エステル基及びイソオキサゾリン環は互いにtrans位である)

## 【0165】

## 【化85】



## 【0166】

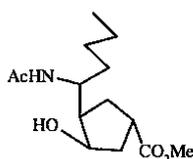
化合物46の方法に従い、1-ニトロ-2-プロピルペンタン(2.86g、20mmol)及び化合物44(2.8g、20mmol)を用いて調製して、収率39.6%で黄色油状物を得た。

## 実施例46

(±)メチル t-3-(1'-アセチルアミノペンチル)-t-4-ヒドロキシシクロペンタン-r-1-カルボキシレート(53、C-1'位の異性体-A、スキーム9)

## 【0167】

## 【化86】



## 【0168】

化合物46(3.0g、13.3mmol)のTHF溶液(10ml)へ、無水酢酸(25ml、27mmol)及びラネーニッケル(3g)を添加した。混合液を16時間、35psiで水素化した。触媒をセライトを通し濾過して除去し、濾液を真空下で濃縮した。粗成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40-100%酢酸エチルのヘキサン溶液)により精製を行った。所望の画分を一緒にして濃縮した。残渣をメタノール(10ml)に溶解させ、ナトリウム粒(10mg)を添加して、4時間攪拌した。反応混合液を酢酸で中和して、真空下で濃縮した。水(20ml)を添加した後、混合液を酢酸エチル(2x20ml)で抽出した。有機相を合わせ、(MgSO<sub>4</sub>)で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、50-80%酢酸エチルのヘキサン溶液)により精製を行った。適当な画分を一緒に集め、濃縮し、20%の収率で化合物53を無色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): ppm 0.90(t, J=6.5Hz, 3H)、1.32(m, 6H)、1.90(m, 4H)、2.05(s, 3H)、2.09(m, 1H)、3.19(m, 1H)、3.67(s, 3H)、3.81(m, 1H)、4.07(s, 1H)、4.52(s, 1H)、5.38(d, J=8.7Hz, 1H); IR(NaCl) 3285、2952、1733、1626、1549、1436、1202 cm<sup>-1</sup>; MS(ES<sup>+</sup>): 272.3(100%、M+1)

分析:

C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> 計算値: C, 61.97; H, 9.29; N, 5.16

C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> · 0.25H<sub>2</sub>O 計算値: C, 60.96; H, 9.31; N, 5.08

実験値: C, 60.79; H, 9.01; N, 5.13

## 実施例47

(±)メチル t-3-(1'-アセチルアミノペンチル)-t-4-ヒドロキシシクロペンタン-r-1-カルボキシレート(54、C-1'位の異性体-B、スキーム9)

## 【0169】

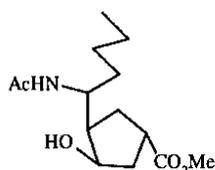
## 【化87】

10

20

30

40



## 【0170】

化合物46 (3.5 g、15.6 mmol) のTHF溶液 (150 ml) へ、無水酢酸 (2.9 ml、31 mmol) 及び酸化プラチナ (0.8 g) を添加した。混合液を24時間、50 psi で水素化した。触媒をセライトを通し濾過して除去し、濾液を真空下で濃縮した。粗成物を酢酸エチル (50 ml) に溶解させ、濃水酸化アンモニウムで中和し、水 (25 ml) を添加した。有機相を分離して、水相をさらに酢酸エチル (2 x 20 ml) で抽出した。有機相を合わせて、(MgSO<sub>4</sub>) で乾燥した。濾過後、濾液を真空下で濃縮した。残渣をエーテルより再結晶し、24%の収率で化合物54を白色固体して得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): ppm 0.89 (t, J = 6.5 Hz, 3H)、1.35 (m, 5H)、1.97 (m, 6H)、2.00 (s, 3H)、2.73 (s, 1H)、3.10 (m, 1H)、3.67 (s, 3H)、4.13 (m, 1H)、4.28 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、5.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H); IR (KBr) 3537、3286、2951、1700、1640、1559、1219 cm<sup>-1</sup>; MS (ES<sup>+</sup>): 272.4 (100%、M + 1)

分析:

C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> 計算値: C, 61.97; H, 9.29; N, 5.16

実験値: C, 61.78; H, 9.09; N, 5.08

## 実施例48

(±)メチル t-3-(1-アセチルアミノ-2-エチル)ブチル-t-4-ヒドロキシシクロペンタン-r-1-カルボキシレート (55、C-1'位の異性体-A、スキーム9)

## 【0171】

## 【化88】



## 【0172】

化合物47 (0.5 g、2 mmol) のCH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (15:1、50 ml) 混合溶液へ、Mo(CO)<sub>6</sub> (0.2 g、0.8 mmol) 及びNaBH<sub>4</sub> (91 mg、2.4 mmol) を添加した。反応混合液を3時間還流し、室温に冷却して、蒸散させて乾燥した。得られた混合物へ、酢酸エチル (50 ml)、無水酢酸 (3.78 ml、40 mmol) を添加して、反応混合液を、16時間室温で攪拌した。反応混合液を蒸散させ、乾燥し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0~100%酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製した。適当な画分を一緒にして濃縮を行い、20%の収率で化合物55を白色固体として得た。

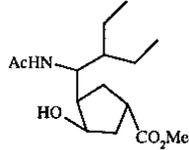
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): ppm 0.8 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、0.9 (t, J = 7 Hz, 3H)、1.0 (m, 1H)、1.2 (m, 2H)、1.4 (m, 2H)、1.6 (m, 1H)、1.7 (m, 2H)、1.8 (m, 2H)、1.88 (s, 3H)、3.0 (m, 1H)、3.6 (s, 3H)、3.9 (m, 2H)、4.5 (s, 1H)、7.5 (d, J = 9.5 Hz, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): 244.13 (M + 1)

## 実施例 4 9

(±)メチル t - 3 - [ ( 1 ' - アセチルアミノ - 2 ' - エチル ) ブチル ] - t - 4 - ヒドロキシシクロペンタン - r - 1 - カルボキシレート ( 5 6、C - 1 ' 位の異性体 - B、スキーム 9 )

【 0 1 7 3 】

【 化 8 9 】



10

【 0 1 7 4 】

化合物 5 4 に関する同様の方法を用いて、化合物 4 7 ( 1 5 g、6 2 . 7 m m o l ) より、無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( DMSO - d 6 ) : ppm 0 . 8 ( m , 6 H )、1 . 0 ( m , 2 H )、1 . 3 ( m , 2 H )、1 . 4 ( m , 1 H )、1 . 7 ( m , 1 H )、1 . 8 ( s , 3 H )、1 . 9 ( m , 3 H )、2 . 0 ( m , 1 H )、3 . 0 ( m , 1 H )、3 . 6 ( s , 3 H )、4 . 0 ( m , 1 H )、4 . 1 ( d d , J = 1 . 4 及び 1 0 . 4 Hz、1 H )、4 . 5 ( d , 1 H , J = 4 . 3 Hz )、7 . 3 ( d , J = 1 0 . 2 Hz、1 H ) ; MS ( ES  $^+$  ) : 2 8 6 . 3 ( 1 0 0 %、M + 1 ) 分析 :

20

C <sub>1 5</sub> H <sub>2 7</sub> N O <sub>4</sub> 0 . 7 5 H <sub>2</sub> O 計算値 : C , 6 0 . 3 1 ; H , 9 . 5 4 ; N , 4 . 6 9

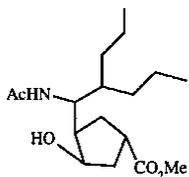
実験値 : C , 6 0 . 2 4 ; H , 9 . 5 1 ; N , 4 . 5 9

## 実施例 5 0

(±)メチル t - 3 - ( 1 ' - アセチルアミノ - 2 ' - プロピル ) ペンチル - t - 4 - ヒドロキシシクロペンタン - r - 1 - カルボキシレート ( 5 7、C - 1 ' 位の異性体 - B、スキーム 9 )

【 0 1 7 5 】

【 化 9 0 】



30

【 0 1 7 6 】

化合物 4 8 ( 1 4 g、5 2 m m o l ) のメタノール / H <sub>2</sub> O / 酢酸 ( 1 2 0 / 1 5 / 1 5 m l ) 混合溶液へ、P t O <sub>2</sub> ( 1 . 4 g ) を添加し、混合液を 1 6 時間 5 0 p s i で水素化した。触媒を濾過で除去し、濾液を濃縮してアミノ誘導体を得た。上記粗生物をジクロロメタン ( 2 5 0 m l ) に溶解して、無水酢酸 ( 5 5 m l、5 2 0 m m o l ) を添加し、反応混合液を 4 5 分間室温で攪拌した。反応混合液へ濃水酸化アンモニウムを添加して、p H 8 とした。有機相を分離して、食塩水で洗浄し、真空下で濃縮して乾燥した。残渣油状物をエーテル / ヘキサンより晶析し、6 4 % の収率で化合物 5 7 を白色固体として得た。

40

$^1\text{H}$  NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) : ppm 0 . 9 ( m , 6 H )、1 . 0 6 ( m , 1 H )、1 . 1 4 ( m , 1 H )、1 . 3 2 ( m , 4 H )、1 . 4 4 ( m , 2 H )、1 . 5 2 ( m , 1 H )、1 . 9 6 ( m , 5 H )、2 . 0 0 ( s , 3 H )、2 . 5 9 ( d , J = 3 . 1 H Z、1 H )、3 . 1 0 ( m , 1 H )、3 . 6 7 ( s , 3 H )、4 . 2 1 ( m , 1 H )、4 . 2 7 ( m , 1 H )、5 . 2 9 ( d , J = 1 0 H z、1 H ) ; IR ( K B r ) 3 4 9 3、3 2 7 7、2 9 5 5、2 9 3 0、2 8 7 0、1 7 3 4、1 7 1 3、1 6 4 2、1 5 6 0、1

50

442、1372、1216  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ES<sup>+</sup>): 314.5 (20%, M+1)  
分析:

$\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{NO}_4$  計算値: C, 65.14; H, 9.97; N, 4.47

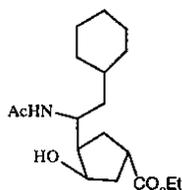
実験値: C, 65.19; H, 10.04; N, 4.50

#### 実施例 5 1

(±) エチル t-3-(1'-アセチルアミノ-2'-シクロヘキシル)エチル-t-4-ヒドロキシシクロペンタン-r-1-カルボキシレート (58、C-1'位の異性体-B、スキーム9)

【0177】

【化91】



【0178】

化合物54に関する同様の方法を用いて、化合物49 (0.5 g、1.79 mmol) より、68.5%の収率で黄色油状物として、これを得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): ppm 0.82-0.99 (m, 2H)、1.10-1.23 (m, 4H)、1.25 (t, 3H)、1.28-1.42 (m, 4H)、1.58-1.70 (m, 4H)、1.97-2.05 (m, 3H)、2.00 (s, 3H)、2.80 (d, 1H)、3.06 (m, 1H)、4.12 (m, 3H)、4.26 (m, 2H)、5.18 (d, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): 326.5 (M+1)

分析:

$\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$  計算値: C, 65.52; H, 9.62; N, 4.25

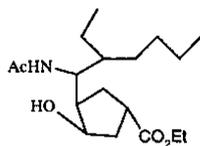
実験値: C, 65.48; H, 9.63; N, 4.27

#### 実施例 5 2

(±) エチル t-3-(1'-アセチルアミノ-2'-エチル)ヘキシル-t-4-ヒドロキシシクロペンタン-r-1-カルボキシレート (59、C-1'位の異性体-B及びC-2'位の混合物、スキーム9)

【0179】

【化92】



【0180】

化合物54に関する同様の方法を用いて、化合物50 (1.0 g、3.55 mmol) より、34%の収率で油状物として、これを得た。

#### 実施例 5 3

(±) エチル t-3-(1'-アセチルアミノ-2'-メチル)プロピル-t-4-ヒドロキシシクロペンタン-r-1-カルボキシレート (60、C-1'位の異性体-B、スキーム9)

【0181】

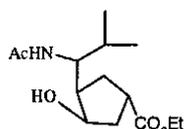
【化93】

10

20

30

40



## 【0182】

化合物54に関する同様の方法を用いて、化合物51(0.98g、4.1mmol)より、15.5%の収率で油状物として、これを得た。

MS(ES<sup>+</sup>): 272.1(M+1)

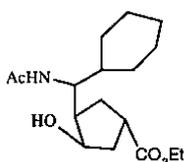
## 実施例54

(±)エチル t-3-(1'-アセチルアミノ-1'-シクロヘキシル)メチル-t-4-ヒドロキシシクロペンタン-r-1-カルボキシレート(61、C-1'位の異性体-B、スキーム9)

10

## 【0183】

## 【化94】



## 【0184】

化合物54に関する同様の方法を用いて、化合物52(1g、3.77mmol)より、17%の収率で油状物として、これを得た。

MS(ES<sup>+</sup>): 312.0(M+1)

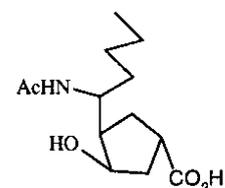
20

## 実施例55

(±)t-3-(1'-アセチルアミノペンチル)-t-4-ヒドロキシシクロペンタン-r-1-カルボン酸(62、C-1'位の異性体-A、スキーム9)

## 【0185】

## 【化95】



30

## 【0186】

化合物53(0.1g、0.37mmol)のTHF(2ml)及びエタノール(2ml)の溶液へ、1N NaOH(0.93ml、0.93mmol)及び水(2ml)を添加した。混合液を30分間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を水中に入れ、酢酸エチル(5ml)で抽出した。水相を酸性化して(pH4)、酢酸エチル(2×5ml)で抽出した。酸性混合物から得た有機抽出液を合わせて、(MgSO<sub>4</sub>)で乾燥させた。濾過後、濾液を濃縮し、エーテル/ヘキサンで粉碎し、化合物62(84%)を白色固体として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): ppm 0.85(t, J=5.0Hz, 3H)、1.26(m, 6H)、1.74(m, 5H)、1.86(s, 3H)、2.92(m, 1H)、3.54(m, 1H)、3.90(s, 1H)、4.60(s, 1H)、7.87(d, J=8.6Hz, 1H)、11.96(s, 1H); IR(KBr) 3259、3112、1727、1607、1200 cm<sup>-1</sup>; MS(ES<sup>+</sup>): 258.4(100%、M+1)

分析:

C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> 計算値: C, 60.68; H, 9.01; N, 5.44

50

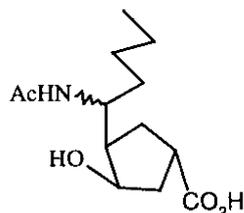
実験値：C, 60.63; H, 9.00; N, 5.45

### 実施例 5 6

(±) t - 3 - ( 1 ' - アセチルアミノペンチル ) - t - 4 - ヒドロキシシクロペンタン  
- r - 1 - カルボン酸 ( 6 3、C - 1 ' 位の異性体混合物、スキーム 9 )

【 0 1 8 7 】

【 化 9 6 】



10

【 0 1 8 8 】

化合物 4 6 ( 3 . 0 g、1 3 . 3 m m o l ) の T H F 溶液 ( 1 0 0 m l ) へ、無水酢酸 ( 2 5 m l、2 7 0 m m o l ) 及びラネーニッケル ( 3 g ) を添加した。混合液を 1 6 時間、3 5 p s i で水素化した。触媒をセライトを通し濾過して除去し、濾液を真空下で濃縮した。粗成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、4 0 - 1 0 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液 ) により精製を行った。所望の画分を一緒にして濃縮した。

上記得られたエステル ( 0 . 1 5 g ) へ、T H F ( 2 m l )、エタノール ( 2 m l ) 及び 1 N 水酸化ナトリウム ( 2 m l、2 m m o l ) を添加した。反応混合液を室温で 3 0 分間攪拌し、真空下で濃縮し、有機溶媒を除去した。水相を酢酸エチルで洗浄し、1 N H C l を使用して酸性化し、p H 4 とした。水相を塩化ナトリウムで飽和させ、酢酸エチル ( 2 x 5 m l ) で抽出した。酸性相から得た有機抽出液を合わせて、( M g S O <sub>4</sub> で ) 乾燥させた。濾過後、濾液を真空下で濃縮した。残渣をエーテル / ヘキサン ( 1 : 1 ) で粉碎し、化合物 6 3 を白色固体として得た。

20

<sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d 6 ) : 0 . 8 3 ( m , 3 H )、1 . 3 ( m , 5 H )、1 . 9 ( m , 6 H )、2 . 9 ( m , 1 H )、3 . 3 5 ( s , 3 H )、3 . 5 ( m , 0 . 4 H )、3 . 8 5 ( m , 0 . 6 H )、3 . 9 5 ( s , 0 . 4 H )、4 . 0 5 ( s , 0 . 6 H )、4 . 6 ( s , 0 . 6 H )、4 . 7 ( s , 0 . 4 H )、7 . 4 4 ( d , J = 9 . 5 H z、0 . 6 H )、8 . 0 ( d , J = 9 . 5 H z、0 . 4 H )、1 2 . 0 ( s , 1 H ) ; I R ( K B r ) 3 3 0 3、2 9 5 1、2 9 3 4、1 7 2 6、1 6 8 8、1 6 5 0、1 5 5 0、1 2 0 2 c m <sup>-1</sup> ; M S ( E S <sup>+</sup> ) : 2 5 8 . 4 ( 1 0 0 %、M + 1 )

30

分析：

C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> 計算値：C, 60.68; H, 9.01; N, 5.44

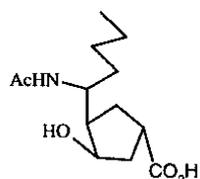
実験値：C, 60.67; H, 8.96; N, 5.42

### 実施例 5 7

(±) t - 3 - ( 1 ' - アセチルアミノペンチル ) - t - 4 - ヒドロキシシクロペンタン  
- r - 1 - カルボン酸 ( 6 4、C - 1 ' 位の異性体 - B、スキーム 9 )

【 0 1 8 9 】

【 化 9 7 】



40

【 0 1 9 0 】

化合物 6 2 に関する同様の方法を用いて、化合物 5 4 ( 0 . 1 5 g、0 . 4 8 m m o l ) より、6 1 % の収率で収湿性固体として、これを得た。

50

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): ppm 0.83 (t,  $J = 6.5$  Hz, 3H)、1.26 (m, 5H)、1.47 (m, 2H)、1.61 (m, 1H)、1.71 (m, 1H)、1.79 (s, 3H)、1.91 (m, 1H)、2.02 (m, 1H)、2.56 (m, 1H)、3.37 (m, 1H)、3.68 (m, 1H)、3.80 (dd,  $J = 13.0$  及び  $6.6$  Hz, 1H)、7.44 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H)、11.8 (br s, 1H); IR (NaCl) 3303、2957、2934、1708、1628、1556、1376 及び  $1221\text{ cm}^{-1}$ ; MS (ES $^+$ ): 258.3 (100%、 $M + 1$ )

分析:

$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_4$  計算値: C, 60.68; H, 9.01; N, 5.44

10

$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_4 \cdot 0.33\text{H}_2\text{O}$  計算値: C, 59.30; H, 9.06; N, 5.32

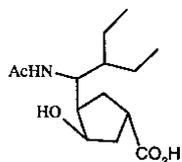
実験値: C, 59.08; H, 8.85; N, 5.13

#### 実施例 58

(±) t-3-(1'-アセチルアミノ-2'-エチル)ブチル-t-4-ヒドロキシシクロペンタン-r-1-カルボン酸(65、C-1'位の異性体-A、スキーム9)

【0191】

【化98】



20

【0192】

化合物55(8.4mg、0.03mmol)、1N水酸化ナトリウム(0.1ml、0.1mmol)及び水(0.2ml)の混合液を室温で2時間攪拌した。混合液を1N塩酸で中和し、水で希釈して29.4mMの溶液を得た。

MS (ES $^+$ ): 272.2 ( $M + 1$ )

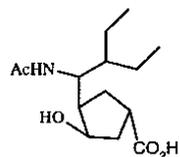
#### 実施例 59

(±) t-3-(1'-アセチルアミノ-2'-エチル)ブチル-t-4-ヒドロキシシクロペンタン-r-1-カルボン酸(66、C-1'位の異性体-B、スキーム9)

30

【0193】

【化99】



【0194】

化合物65に関する同様の方法を用いて、化合物56(5.3mg、0.0177mmol)より44.2mMの溶液を得た。

40

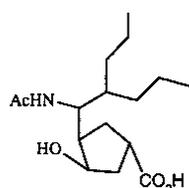
MS (ES $^+$ ): 272.2 ( $M + 1$ )

#### 実施例 60

(±) t-3-(1'-アセチルアミノ-2'-プロピル)ペンチル-t-4-ヒドロキシシクロペンタン-r-1-カルボン酸(67、C-1'位の異性体-B、スキーム9)

【0195】

【化100】



## 【0196】

化合物57(0.15g、0.48mmol)のTHF(2ml)及びメタノール(2ml)との溶液へ、1N水酸化ナトリウム(1.9ml、1.9mmol)及び水(1ml)を添加した。室温で1時間攪拌し、混合液を6N塩酸でpH3に酸性化した。固体を濾過で回収し、真空下で乾燥して、96%の収率で白色固体として化合物67を得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): ppm 0.80 (t,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 3H)、0.88 (t,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 3H)、0.99 (m, 2H)、1.11 (m, 1H)、1.22 (m, 2H)、1.41 (m, 3H)、1.52 (m, 1H)、1.66 (m, 1H)、1.78 (s, 3H)、1.83 (m, 3H)、1.92 (m, 1H)、2.86 (m, 1H)、3.95 (d,  $J = 2.8\text{ Hz}$ , 1H)、4.07 (dt,  $J = 10.8$ 及び $1.4\text{ Hz}$ , 1H)、4.42 (d,  $J = 4.2\text{ Hz}$ , 1H)、7.24 (d,  $J = 10.3\text{ Hz}$ , 1H)、11.92 (s, 1H); IR (KBr) 3369、2962、2934、1695、1596、1548、1217  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ES $^+$ ): 300.4 (100%、M+1)

分析:

$\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_4$  計算値: C, 64.19; H, 9.76; N, 4.68

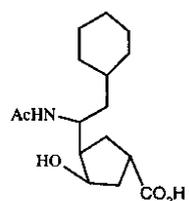
実験値: C, 64.04; H, 9.73; N, 4.68

## 実施例61

(±) t-3-(1'-アセチルアミノ-2'-シクロヘキシル)エチル-t-4-ヒドロキシシクロペンタン-r-1-カルボン酸(68、C-1'位の異性体-B、スキーム9)

## 【0197】

## 【化101】



## 【0198】

化合物65に関する同様の方法を用いて、化合物58(6.5mg、0.02mmol)より50mM溶液を得た。

MS (ES $^+$ ): 320.4 (M+Na)

## 実施例62

(±) t-3-(1'-アセチルアミノ-2'-エチル)ヘキシル-t-4-ヒドロキシシクロペンタン-r-1-カルボン酸(69、C-1'位の異性体-B及びC-2'位の混合物、スキーム9)

## 【0199】

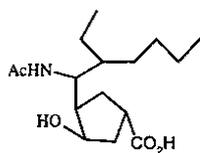
## 【化102】

10

20

30

40



## 【0200】

化合物65に関する同様の方法を用いて、化合物59(10mg、0.0306mmol)より76mM溶液を得た。

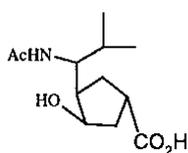
MS(ES<sup>+</sup>):300.5(M+1)

## 実施例63

(±) t-3-(1'-アセチルアミノ-1'-メチル)プロピル-t-4-ヒドロキシシクロペンタン-r-1-カルボン酸(70、C-1'位の異性体-B、スキーム9)

## 【0201】

## 【化103】



## 【0202】

化合物65に関する同様の方法を用いて、化合物60(10mg、0.032mmol)より80mM溶液を得た。

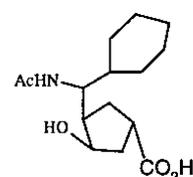
MS(ES<sup>+</sup>):266.0(M+Na)

## 実施例64

(±) t-3-(1'-アセチルアミノ-1'-シクロヘキシル)メチル-t-4-ヒドロキシシクロペンタン-r-1-カルボン酸(71、C-1'位の異性体-B、スキーム9)

## 【0203】

## 【化104】



## 【0204】

化合物65に関する同様の方法を用いて、化合物61(10mg、0.032mmol)より80mM溶液を得た。

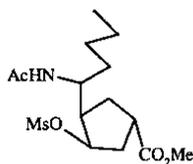
MS(ES<sup>+</sup>):305.9(M+Na)

## 実施例65

(±)メチル t-3-(1'-アセチルアミノペンチル)-t-4-メタンシルホニルオキシシクロペンタンr-1-カルボキシレート(72、C-1'位の異性体-A、スキーム9)

## 【0205】

## 【化105】



10

20

30

40

50

## 【0206】

塩化メタンスルホン酸 (0.3 ml、3.87 mmol) 及び  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.75 ml、5.38 mmol) を 4 に冷却し、化合物 53 (0.59 g、2.17 mmol) 及び DMAP (30 mg、0.24 mmol) の乾燥ジクロロメタン溶液 (10 ml) へ添加した。上記温度で 1 晩攪拌して、反応を水で停止して、ジクロロメタン (2 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄して、( $\text{MgSO}_4$  で) 乾燥した。濾過後、濾液を真空下で濃縮し、化合物 72 (83%) を油状物として得た。

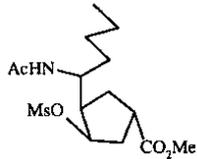
## 実施例 66

(±) メチル - t - 3 - (1' - アセチルアミノペンチル) - t - 4 - メタンスルホニルオキシシクロペンタン - r - 1 - カルボキシレート (73、C - 1' 位の異性体 - B、スキーム 9)

10

## 【0207】

## 【化106】



## 【0208】

化合物 72 に関する同様の方法を用いて、化合物 54 (2.13 g、7.85 mmol) より、これを 41% の収率で調製した。エーテル/ヘキサンより再結晶して、所望の化合物を白色固体として得た。

20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): ppm 0.91 (m, 3H)、1.20 - 1.45 (m, 4H)、1.53 - 1.80 (m, 2H)、1.98 (s, 3H)、2.01 - 2.21 (m, 4H)、2.48 - 2.51 (m, 1H)、3.02 (s, 3H)、3.04 - 3.10 (m, 1H)、3.65 (s, 3H)、4.00 - 4.15 (m, 1H)、5.15 - 5.25 (m, 2H); MS ( $\text{ES}^+$ ): 350.4 ( $\text{M}+1$ )

分析:

$\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}$  計算値: C, 51.56; H, 7.79; N, 4.01

実験値: C, 51.44; H, 7.75; N, 4.25

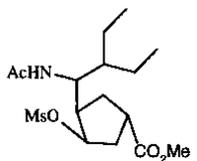
30

## 実施例 67

(±) メチル - t - 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル) プチル - t - 4 - メタンスルホニルオキシシクロペンタン - r - 1 - カルボキシレート (74、C - 1' 位の異性体 - B、スキーム 9)

## 【0209】

## 【化107】



40

## 【0210】

化合物 72 に関する同様の方法を用いて、化合物 56 (5.18 g、18.2 mmol) より、これを 20% の収率で黄色油状物として調製した。

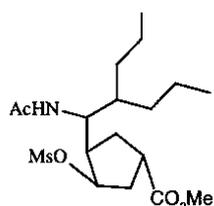
## 実施例 68

(±) メチル - t - 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - プロピル) ペンチル - t - 4 - メタンスルホニルオキシシクロペンタン - r - 1 - カルボキシレート (75、C - 1' 位の異性体 - B、スキーム 9)

## 【0211】

## 【化108】

50



## 【0212】

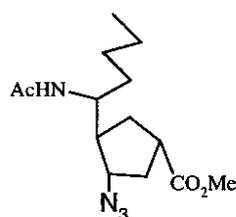
化合物72に関する同様の方法を用いて、化合物57(1.92g、6.13mmol)より、これを81%の収率で調製した。

## 実施例69

(±)メチル - t - 3 - (1' - アセチルアミノペンチル) - c - 4 - アジドシクロペンタン - r - 1 - カルボキシレート(76、C - 1'位の異性体 - A、スキーム9)

## 【0213】

## 【化109】



## 【0214】

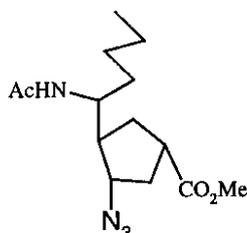
化合物72(0.6g、1.72mmol)の乾燥DMF溶液(6ml)へ、アジドナトリウム(0.47g、7.2mmol)を添加して、80℃、3時間加熱した。反応を水(5ml)で停止して、酢酸エチル(2×10ml)で抽出した。合わせた抽出物を水(2×5ml)で洗浄して、(MgSO<sub>4</sub>)で乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して粗油状物を得、これをシリカゲルフラッシュカラム上で、8:2のジクロロメタン:[クロロホルム(80)メタノール(18)水酸化アンモニウム(2)]の混合液を溶出液として用いて分離し、0.45g(88%)化合物76を白色固体として得た。

## 実施例70

(±)メチル - t - 3 - (1' - アセチルアミノペンチル) - c - 4 - アジドシクロペンタン - r - 1 - カルボキシレート(77、C - 1'位の異性体 - B、スキーム9)

## 【0215】

## 【化110】



## 【0216】

化合物76に関する同様の方法を用いて、化合物73(2.4g、6.87mmol)より、これを85%の収率で白色固体として調製した。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): ppm 0.90(m, 3H)、1.20 - 1.40(m, 5H)、1.58 - 1.69(m, 2H)、1.95 - 2.13(m, 3H)、2.01(s, 3H)、2.29 - 2.39(m, 1H)、2.75 - 2.80(m, 1H)、3.50 - 3.61(m, 1H)、3.65(s, 3H)、4.05 - 4.10(m, 1H)、5.20(d, 1H, J = 6 Hz); MS(ES<sup>+</sup>): 297.4(M + 1);

10

20

30

40

50

IR (KBr) : 3200, 3085, 2091, 1737, 1645  $\text{cm}^{-1}$

分析:

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$  計算値: C, 56.74; H, 8.16; N, 18.90

実験値: C, 56.83; H, 8.14; N, 18.81

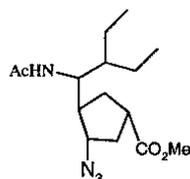
#### 実施例 71

(±)メチル t-3-[(1'-アセチルアミノ-2'-エチル)ブチル]-c-4-アジドシクロペンタン-r-1-カルボキシレート(78、C-1'位の異性体-B、スキーム9)

【0217】

【化111】

10



【0218】

化合物76に関する同様の方法を用いて、化合物74(1g、2.7mmol)より、これを74%の収率で調製した。

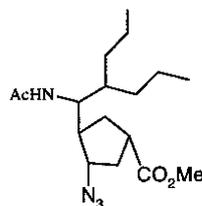
#### 実施例 72

(±)メチル t-3-(1'-アセチルアミノ-2'-プロピル)ペンチル-c-4-アジドシクロペンタン-r-1-カルボキシレート(79、C-1'位の異性体-B、スキーム9)

【0219】

【化112】

20



30

【0220】

化合物76に関する同様の方法を用いて、化合物75(0.56g、1.44mmol)より、これを31%の収率で調製した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): ppm 0.9(m, 6H)、1.04(m, 1H)、1.17(m, 2H)、1.37(m, 7H)、1.69(m, 1H)、2.01(s, 3H)、2.02(m, 1H)、2.08(m, 1H)、2.37(m, 1H)、2.84(m, 1H)、3.52(dd,  $J = 15$ 及び7.5 Hz, 1H)、3.69(s, 3H)、4.07(m, 1H)、5.17(d,  $J = 10$  Hz, 1H); IR (KBr): 3280, 2959, 2872, 2104, 1725, 1645, 1560, 1438, 1372  $\text{cm}^{-1}$ ; MS ( $\text{ES}^+$ ): 339.5 (100%,  $M+1$ )

40

分析:

$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$  計算値: C, 60.33; H, 8.93; N, 16.55

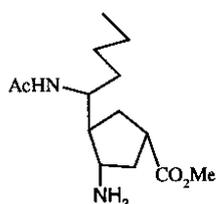
実験値: C, 60.60; H, 8.85; N, 16.31

#### 実施例 73

(±)メチル t-3-(1'-アセチルアミノペンチル)-c-4-アミノシクロペンタン-r-1-カルボキシレート(80、C-1'位の異性体-A、スキーム9)

【0221】

【化113】



## 【0222】

化合物76 (0.45 g, 1.5 mmol) のメタノール混合液 (10 ml) へ、PtO<sub>2</sub> (50 mg) を添加して、混合物を12時間50 psiで水素化した。触媒を濾過で除去し、メタノールで洗浄して、濾液を濃縮し乾燥した。残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、酢酸エチル、続いてクロロホルム (80) : メタノール (18) : 水酸化アンモニウム (2) 混合液で溶出] を使用して精製し、化合物78 (27%) を得た。

10

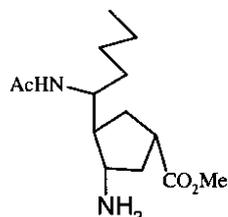
MS (ES<sup>+</sup>): 257.4 (M+1)

## 実施例74

(±) メチル t-3-(1'-アセチルアミノペンチル)-c-4-アミノシクロペンタン-r-1-カルボキシレート (81、C-1'位の異性体-B、スキーム9)

## 【0223】

## 【化114】



20

## 【0224】

化合物80に関する同様の方法を用いて、化合物77 (95 mg, 0.32 mmol) より、これを65%の収率で塩酸塩として調製した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): ppm 0.85 (t, 3H)、1.10 - 1.45 (m, 5H)、1.71 - 1.90 (m, 5H)、1.91 (s, 3H)、2.00 - 2.09 (m, 1H)、2.15 - 2.28 (m, 1H)、2.75 - 2.85 (m, 1H)、2.92 - 3.05 (m, 1H)、3.65 (s, 3H)、3.90 - 4.01 (m, 1H)、7.95 - 8.15 (m, 3H); MS (ES<sup>+</sup>): 271.4 (M+1); IR (KBr): 3400, 3240, 1733, 1645 cm<sup>-1</sup>

30

分析:

C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · HCl 計算値: C, 54.80; H, 8.87; N, 9.11

実験値: C, 54.77; H, 8.80; N, 8.72

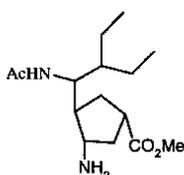
## 実施例75

(±) メチル t-3-[(1'-アセチルアミノ-2'-エチル)ブチル]-c-4-アミノシクロペンタン-r-1-カルボキシレート (82、C-1'位の異性体-B、スキーム9)

40

## 【0225】

## 【化115】



## 【0226】

50

化合物 80 に関する同様の方法を用いて、化合物 78 (0.5 g、1.6 mmol) より、これを 35% の収率で白色固体として調製した。

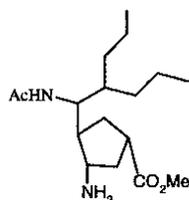
$^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): ppm 0.75 (t, 3H, J = 7.2 Hz)、0.8 (t, 3H, J = 7.2 Hz)、1.2 (m, 2H)、1.3 (m, 1H)、1.4 (m, 2H)、1.8 (m, 3H)、1.9 (s, 3H)、2.2 (m, 2H)、2.9 (m, 2H)、3.6 (m, 3H)、3.8 (m, 1H)、8.0 (m, 3H)

#### 実施例 76

(±) メチル t-3-(1'-アセチルアミノ-2'-プロピル)ペンチル-c-4-アミノシクロペンタン-r-1-カルボキシレート (83、C-1' 位の異性体-B、スキーム 9)

【0227】

【化116】



【0228】

化合物 80 に関する同様の方法を用いて、化合物 79 (0.7 g、2.1 mmol) より、これを 90% の収率で塩酸塩として調製した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): ppm 0.85 (m, 6H)、1.26 (m, 8H)、1.4 (m, 1H)、1.77 (m, 2H)、1.84 (m, 1H)、1.88 (s, 3H)、2.20 (m, 2H)、2.83 (m, 1H)、2.92 (m, 1H)、3.61 (s, 3H)、3.83 (t, J = 8.5 Hz, 1H)、7.92 (d, J = 9 Hz, 1H)、7.98 (s, 2H); IR (KBr): 3321, 2958, 2933, 2872, 1725, 1641, 1614, 1368, 1166 cm<sup>-1</sup>; MS (ES<sup>+</sup>): 313.4 (100%, M+1)

分析:

C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · HCl 計算値: C, 58.52; H, 9.53; N, 8.03

C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 0.75 H<sub>2</sub>O 計算値: C, 56.50; H, 9.34; N, 7.75

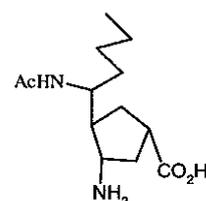
実験値: C, 56.33; H, 9.24; N, 7.48

#### 実施例 77

(±) t-3-(1'-アセチルアミノペンチル)-c-4-アミノシクロペンタン-r-1-カルボン酸 (84、C-1' 位の異性体-A、スキーム 9)

【0229】

【化117】



【0230】

化合物 80 (4.6 mg、0.0017 mmol)、1 N 水酸化ナトリウム (0.1 ml、0.1 mmol) 及び水 (0.2 ml) の混合液を室温で 2 時間攪拌した。混合液を 1 N 塩酸で中和して、水で希釈し、10.6 mM 溶液として所望の化合物を得た。

MS (ES<sup>+</sup>): 257.0 (M+1)

#### 実施例 78

10

20

30

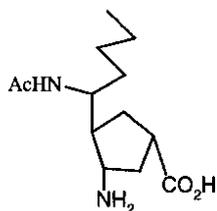
40

50

(±) t - 3 - ( 1 ' - アセチルアミノペンチル ) - c - 4 - アミノシクロペンタン - r - 1 - カルボン酸 ( 85、C - 1 ' 位の異性体 - B、スキーム 9 )

【 0 2 3 1 】

【 化 1 1 8 】



10

【 0 2 3 2 】

化合物 84 に関する同様の方法を用いて、化合物 81 ( 10 . 9 mg、0 . 0 3 6 mmol ) より、35 . 4 mM 溶液として調製した。

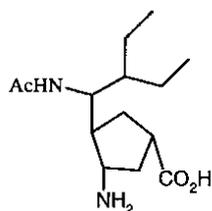
MS ( ES<sup>+</sup> ) : 257 . 3 ( M + 1 )

実施例 79

(±) t - 3 - [ ( 1 ' - アセチルアミノ - 2 ' - エチル ) ブチル ] - c - 4 - アミノシクロペンタン - r - 1 - カルボン酸 ( 86、C - 1 ' 位の異性体 - B、スキーム 9 )

【 0 2 3 3 】

【 化 1 1 9 】



20

【 0 2 3 4 】

化合物 84 に関する同様の方法を用いて、化合物 82 ( 10 mg、0 . 0 3 6 mmol ) より、35 . 9 mM 溶液として調製した。

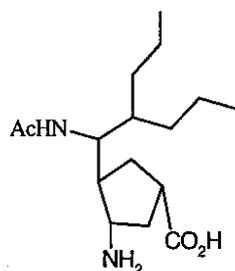
MS ( ES<sup>+</sup> ) : 271 . 4 ( M + 1 )

実施例 80

(±) t - 3 - ( 1 ' - アセチルアミノ - 2 ' - プロピル ) ペンチル - c - 4 - アミノシクロペンタン - r - 1 - カルボン酸 ( 87、C - 1 ' 位の異性体 - B、スキーム 9 )

【 0 2 3 5 】

【 化 1 2 0 】



40

【 0 2 3 6 】

化合物 84 に関する同様の方法を用いて、化合物 83 ( 10 . 5 mg、0 . 0 3 mmol ) より、13 . 4 mM 溶液として調製した。

MS ( ES<sup>+</sup> ) : 299 . 4 ( M + 1 )

実施例 81

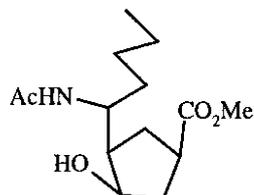
(±) メチル c - 3 - ( 1 ' - アセチルアミノペンチル ) - c - 4 - ヒドロキシシクロ

50

ペンタン - r - 1 - カルボキシレート ( 88、C - 1' 位の異性体 - B、スキーム - 10 )

【 0 2 3 7 】

【 化 1 2 1 】



10

【 0 2 3 8 】

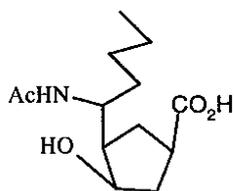
化合物 54 に関する同様の方法を用いて、化合物 45 ( 2.0 g、8.9 mmol ) より、88% の収率で調製した。生成物をエーテルより再結晶した。

#### 実施例 82

( ± ) c - 3 - ( 1' - アセチルアミノペンチル ) - c - 4 - ヒドロキシシクロペンタン - r - 1 - カルボン酸 ( 89、C - 1' 位の異性体 - B、スキーム - 10 )

【 0 2 3 9 】

【 化 1 2 2 】



20

【 0 2 4 0 】

化合物 88 ( 174 mg、0.64 mmol ) の THF / メタノール溶液 ( 4 ml、1 : 1 ) へ、1 N 水酸化ナトリウム ( 1.6 ml、1.6 mmol ) を添加し、混合液を 30 分間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を水中 ( 10 ml ) に入れ、酢酸エチル ( 2 x 10 ml ) で抽出した。水相を酸性化して ( pH 4 )、酢酸エチル ( 2 x 10 ml ) で抽出した。酸性相より合わせた有機抽出物を ( MgSO<sub>4</sub> で ) 乾燥した。濾過後、濾液を濃縮した。残渣をエーテル / ヘキサンで粉碎し、化合物 89 を白色固体として 69% の収率で得た。

30

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : ppm 0.85 ( t, 3H )、1.13 - 1.28 ( m, 5H )、1.51 - 1.87 ( m, 5H )、1.75 ( s, 3H )、1.98 - 2.07 ( m, 1H )、2.52 - 2.68 ( m, 1H )、3.75 - 3.84 ( m, 1H )、3.89 ( brs, 1H )、4.39 ( brs, 1H )、7.41 ( s, 1H )、11.90 ( s, 1H ) ; MS ( ES<sup>+</sup> ) : 258.0 ( M+1 ) ; IR ( KBr ) 3500 - 2850、3529、3318、1700、1601、1565 cm<sup>-1</sup>

分析 :

C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> 計算値 : C, 60.68 ; H, 9.01 ; N, 5.44

40

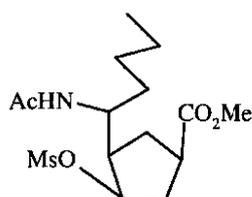
実験値 : C, 60.57 ; H, 8.95 ; N, 5.40

#### 実施例 83

( ± ) メチル c - 3 - ( 1' - アセチルアミノペンチル ) - c - 4 - メタンシルホニルオキシシクロペンタン - r - 1 - カルボキシレート ( 90、C - 1' 位の異性体 - B、スキーム - 10 )

【 0 2 4 1 】

【 化 1 2 3 】



## 【0242】

化合物72に関する同様の方法を用いて、化合物88(1.4g、5.16mmol)より、20%の収率で調製した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.90 (t, 3H,  $J = 6.5\text{ Hz}$ )、1.21 - 1.48 (m, 5H)、1.61 - 1.75 (m, 1H)、1.92 - 2.30 (m, 7H)、2.50 (dd, 1H,  $J = 4.0$  及び  $1.1\text{ Hz}$ )、2.81 - 2.95 (m, 1H)、3.09 (s, 3H)、3.68 (s, 3H)、4.02 - 4.15 (m, 1H)、5.10 (s, 1H)、5.45 (d,  $8.7\text{ Hz}$ , 1H); IR (KBr) 3327、1725、1648  $\text{cm}^{-1}$ ; MS ( $\text{ES}^+$ ): 350.0 ( $\text{M}+1$ )

分析:

$\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}$  計算値: C, 51.56; H, 7.79; N, 4.01

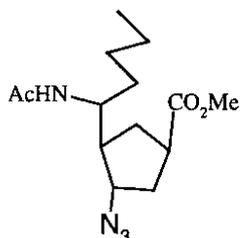
実験値: C, 51.82; H, 7.84; N, 4.02

## 実施例84

(±)メチル-c-3-(1'-アセチルアミノペンチル)-t-4-アジドシクロペンタン-r-1-カルボキシレート(91、C-1'位の異性体-B、スキーム-10)

## 【0243】

## 【化124】



## 【0244】

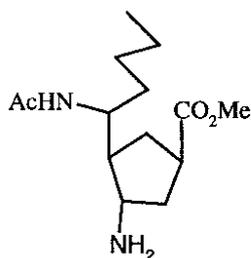
化合物76に関する同様の方法を用いて、化合物90(0.712g、2.04mmol)より、68%の収率で調製した。

## 実施例85

(±)メチル-c-3-(1'-アセチルアミノペンチル)-t-4-アミノシクロペンタン-r-1-カルボキシレート(92、C-1'位の異性体-B、スキーム-10)

## 【0245】

## 【化125】



## 【0246】

化合物80に関する同様の方法を用いて、化合物91(50mg、0.17mmol)より、90%の収率で調製し、塩酸塩として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ): ppm 0.85 (m, 3H)、1.3 (m, 6H) 50

)、1.5 (m, 1H)、1.8 (m, 4H)、2.1 (m, 3H)、3.1 (m, 2H)、3.6 (s, 3H)、4.0 (m, 1H)、7.9 (m, 1H)、8.2 (m, 3H) ; IR (KBr) 3249、2955、2933、2871、2361、1732、1645、1548、1437  $\text{cm}^{-1}$  ; MS (ES<sup>+</sup>) : 271.0 (100%、M+1)

分析：

$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$  計算値：C, 52.71 ; H, 8.99 ; N, 8.78

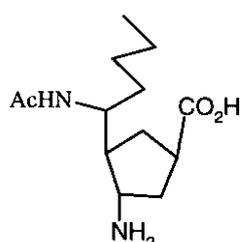
実験値：C, 53.09 ; H, 8.59 ; N, 8.20

#### 実施例 86

(±) c - 3 - (1' - アセチルアミノペンチル) - t - 4 - アミノシクロペンタン - r - 1 - カルボン酸 (93、C - 1' 位の異性体 - B、スキーム - 10)

【0247】

【化126】



【0248】

化合物 84 に関する同様の方法を用いて、化合物 92 (9.3 mg、0.029 mmol) より、28.5 mM 溶液として調製した。

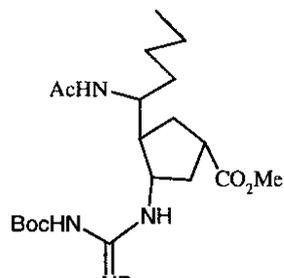
MS (ES<sup>+</sup>) : 257.0 (M+1)

#### 実施例 87

(±) メチル t - 3 - (1' - アセチルアミノペンチル) - c - 4 - [(tert - ブトキシカルボニルアミノ - tert - ブトキシカルボニルイミノ)メチル]アミノシクロペンタン - r - 1 - カルボキシレート (94、C - 1' 位の異性体 - A、スキーム - 11)

【0249】

【化127】



【0250】

化合物 80 (0.1 g、0.38 mmol) の乾燥 DMF (4 ml) 混合液へ、Et<sub>3</sub>N (0.19 ml、1.32 mmol)、1,3 - ビス(tert - ブトキシカルボニル) - 2 - メチル - 2 - チオプロピドウレア (0.42 g、0.12 mmol) 及び HgCl<sub>2</sub> (0.11 g、0.42 mmol) を添加した。反応混合液を室温で 16 時間攪拌した。混合液を酢酸エチル (20 ml) で希釈し、セライトで濾過した。濾液を水、食塩水で洗浄し、(MgSO<sub>4</sub>) で乾燥した。濾過後、真空下で濾液を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、60 - 70% 酢酸エチルのヘキサン溶液) により精製を行い、無色油状物として化合物 94 を 34% の収率で得た。

10

20

30

40

50

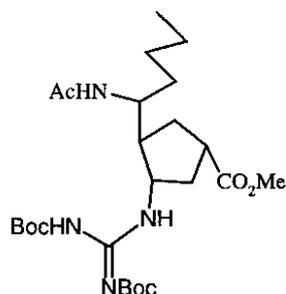
MS (ES<sup>+</sup>) : 513.6 (M+1)

### 実施例 88

(±)メチル t-4-(1'-アセチルアミノペンチル)-c-4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ-tert-ブトキシカルボニルイミノ)メチル]アミノシクロペンタン-r-1-カルボキシレート(95、C-1'位の異性体-B、スキーム-11)

【0251】

【化128】



10

【0252】

化合物94に関する同様の方法を用いて、化合物81(1.3g、4.81mmol)より調製し、64%の収率で白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): ppm 0.90 (m, 3H)、1.4 (m, 6H)、1.48 (s, 9H)、1.50 (s, 9H)、1.78-1.85 (m, 1H)、1.88 (s, 3H)、2.15-2.30 (m, 3H)、2.75-2.85 (m, 1H)、3.70 (s, 3H)、3.91-4.00 (m, 1H)、4.42-4.51 (m, 1H)、7.10 (m, 1H)、8.25 (m, 1H)、11.30 (m, 1H); IR (KBr) 3323、1721、1716、1612 cm<sup>-1</sup>; MS (ES<sup>+</sup>): 513.7 (M+1)

20

分析:

C<sub>25</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> 計算値: C, 58.57; H, 8.65; N, 10.93

実験値: C, 58.30; H, 8.57; N, 10.93

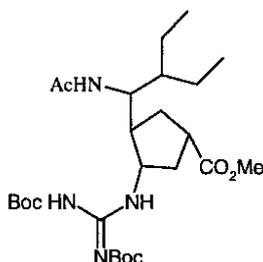
30

### 実施例 89

(±)メチル t-3-[(1'-アセチルアミノ-2'-エチル)ブチル]-c-4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ-tert-ブトキシカルボニルイミノ)メチル]アミノシクロペンタン-r-1-カルボキシレート(96、C-1'位の異性体-B、スキーム-11)

【0253】

【化129】



40

【0254】

化合物94に関する同様の方法を用いて、化合物82(0.26g、1mmol)より調製し、50%の収率で白色固体として得た。

### 実施例 90

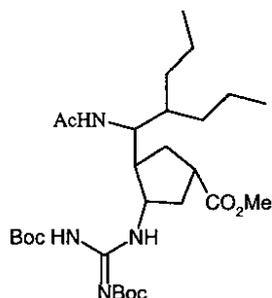
(±)メチル t-3-(1'-アセチルアミノ-2'-プロピル)ペンチル-c-4

50

- [(tert-ブトキシカルボニルアミノ-tert-ブトキシカルボニルイミノ)メチル]アミノシクロペンタン-r-1-カルボキシレート(97、C-1'位の異性体-B、スキーム-11)

【0255】

【化130】



10

【0256】

化合物94に関する同様の方法を用いて、化合物83(0.58g、1.87mmol)より、91%の収率で白色固体として調製した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): ppm 0.88 (m, 6H)、0.97 (m, 1H)、1.10 - 1.46 (m, 7H)、1.48 (s, 9H)、1.49 (s, 9H)、1.70 (m, 1H)、1.83 (m, 2H)、1.97 (s, 3H)、2.06 (m, 1H)、2.13 (m, 1H)、2.42 (m, 1H)、2.87 (m, 1H)、3.70 (s, 3H)、3.95 (m, 1H)、4.43 (m, 1H)、5.66 (d,  $J = 9.9\text{ Hz}$ , 1H)、8.56 (d,  $J = 8.6\text{ Hz}$ , 1H)、11.44 (s, 1H); IR (KBr) 3323、2958、2932、2872、1724、1641、1614、1418、1368、1166、1126、1056  $\text{cm}^{-1}$ ; MS ( $\text{ES}^+$ ): 555.8 (100%、 $M + 1$ )

20

分析:

$\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_7$  計算値: C, 60.63; H, 9.09; N, 10.10

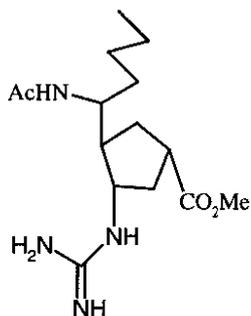
実験値: C, 60.69; H, 9.01; N, 10.10

実施例91

(±)メチル t-3-(1'-アセチルアミノペンチル)-c-4-[(アミノイミノ)メチル]アミノシクロペンタン-r-1-カルボキシレート(98、C-1'位の異性体-A、スキーム-11)

【0257】

【化131】



40

【0258】

化合物94(66mg、0.13mmol)のジクロロメタン溶液(2ml)へ、トリフルオロ酢酸(0.1ml、1.3mmol)を添加した。混合液を室温で16時間攪拌した。そして、反応混合液を蒸散させて乾燥し、化合物98を吸湿性固体(63%)として得た。

MS ( $\text{ES}^+$ ): 313 (100%、 $M + 1$ )

50

分析：

$C_{15}H_{28}N_4O_3 \cdot CF_3COOH$  計算値：C, 47.88 ; H, 6.85 ; N, 13.14

$C_{15}H_{28}N_4O_3 \cdot CF_3COOH \cdot 0.75H_2O$  計算値：C, 46.41 ; H, 6.99 ; N, 12.74

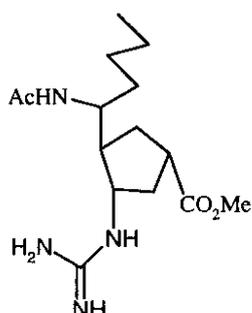
実験値：C, 46.44 ; H, 6.88 ; N, 12.67

### 実施例 9 2

(±)メチル t - 3 - ( 1 ' - アセチルアミノペンチル ) - c - 4 - [ ( アミノイミノ ) メチル ] アミノシクロペンタン - r - 1 - カルボキシレート ( 9 9、C - 1 ' 位の異性体 - B、スキーム - 1 1 )

【 0 2 5 9 】

【 化 1 3 2 】



【 0 2 6 0 】

化合物 9 8 に関する同様の方法を用いて、化合物 9 5 ( 0 . 3 g、0 . 5 9 m m o l ) より、8 9 % の収率で白色固体として調製した。

$^1H$  NMR ( DMSO - d 6 ) : ppm 0 . 8 0 ( m , 3 H )、1 . 2 ( m , 6 H )、1 . 5 ( m , 1 H )、1 . 8 ( m , 6 H )、2 . 2 ( m , 1 H )、2 . 7 ( m , 1 H )、3 . 5 ( m , 1 H )、3 . 6 ( s , 3 H )、3 . 8 ( m , 1 H )、7 . 0 ( b r s , 3 H )、7 . 8 ( m , 2 H ) ; IR ( K B r ) 3 3 6 5、3 1 8 2、2 9 5 8、2 8 7 3、1 6 7 5、1 6 5 5、1 5 5 2  $cm^{-1}$  ; MS ( ES  $^+$  ) : 3 1 3 ( 1 0 0 %、M + 1 )

分析：

$C_{15}H_{28}N_4O_3 \cdot 1.15CF_3CO_2H$  計算値：C, 46.84 ; H, 6.63 ; N, 12.62

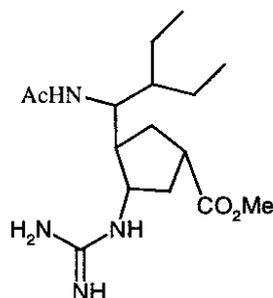
実験値：C, 47.19 ; H, 6.83 ; N, 12.33

### 実施例 9 3

(±)メチル t - 3 - [ ( 1 ' - アセチルアミノ - 2 ' - エチル ) プチル ] - c - 4 - [ ( アミノイミノ ) メチル ] アミノシクロペンタン - r - 1 - カルボキシレート ( 1 0 0、C - 1 ' 位の異性体 - B、スキーム - 1 1 )

【 0 2 6 1 】

【 化 1 3 3 】



【 0 2 6 2 】

化合物 98 に関する同様の方法を用いて、化合物 96 (0.32 g、0.55 mmol) より、85%の収率で白色吸湿性固体として調製した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): ppm 0.80 (m, 6H)、1.3 (m, 5H)、1.6 (m, 1H)、1.8 (m, 2H)、1.9 (s, 3H)、2.2 (m, 2H)、2.7 (m, 1H)、3.4 (m, 1H)、3.6 (m, 3H)、3.8 (m, 1H)、7.0 (brs, 4H)、7.8 (m, 2H); MS (ES $^+$ ): 327.5 (100%、M+1)

分析:

$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0.75\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  計算値: C, 47.40; H, 6.43; N, 11.34

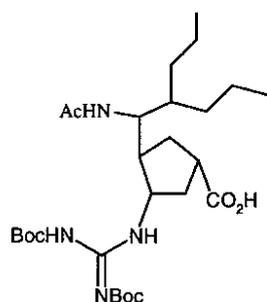
実験値: C, 48.13; H, 6.94; N, 11.58

#### 実施例 94

(±) t-3-(1'-アセチルアミノ-2'-プロピル)ペンチル-c-4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ-tert-ブトキシカルボニルイミノ)メチル]アミノシクロペンタン-r-1-カルボン酸(101、C-1'位の異性体-B、スキーム-11)

【0263】

【化134】



【0264】

化合物 97 (0.3 g、0.54 mmol)、THF (5 ml) 及びメタノール (5 ml) の混合液へ、1 N 水酸化ナトリウム (2.2 ml、2.2 mmol) を添加した。混合液を室温で1時間攪拌し、真空下で濃縮し、メタノール及びTHFを除去した。水相を氷酢酸で酸性化して、得られた固体を濾過で回収し、水、ヘキサンで洗浄して、真空除去して、化合物 101 を白色固体として87%の収率で得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): ppm 0.80 (m, 6H)、0.95 (m, 2H)、1.06 (m, 2H)、1.28 (m, 5H)、1.37 (s, 9H)、1.46 (s, 9H)、1.58 (m, 1H)、1.70 (m, 1H)、1.78 (s, 3H)、1.93 (m, 1H)、2.16 (m, 2H)、2.70 (m, 1H)、3.81 (m, 1H)、4.19 (m, 1H)、7.35 (d, J = 9.9 Hz, 1H)、8.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、11.48 (s, 1H)、12.19 (s, 1H); IR (KBr) 3317、2958、2933、2872、1724、1641、1614、1418、1368、1156、1127、1056  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ES $^+$ ): 541.7 (100%、M+1)

分析:

$\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_7$  計算値: C, 59.97; H, 8.95; N, 10.36

実験値: C, 59.54; H, 8.81; N, 10.29

#### 実施例 95

(±) t-3-(1'-アセチルアミノペンチル)-c-4-[(アミノイミノ)メチル]アミノシクロペンタン-r-1-カルボン酸(102、C-1'位の異性体-A、スキーム-11)

【0265】

10

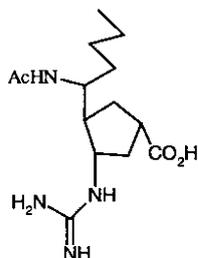
20

30

40

50

## 【化135】



## 【0266】

化合物98 (4.2 mg, 0.0095 mmol)、1 N水酸化ナトリウム (0.1 ml、0.1 mmol) 及び水 (0.2 ml) の混合液を室温で2時間攪拌した。混合液を1 N塩酸で中和して、水で希釈して、化合物102を9.5 mM溶液として得た。

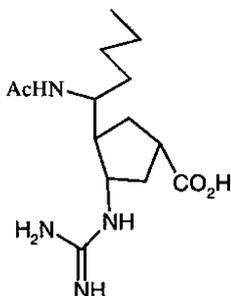
MS (ES<sup>+</sup>): 299.2 (M+1)

## 実施例96

(±) t-3-(1'-アセチルアミノペンチル)-c-4-[(アミノイミノ)メチル]アミノシクロペンタン-r-1-カルボン酸 (103、C-1'位の異性体-B、スキーム-11)

## 【0267】

## 【化136】



## 【0268】

化合物102に関する同様の方法を用いて、化合物99 (13 mg、0.042 mmol) より、19.5 mM溶液として調製した。

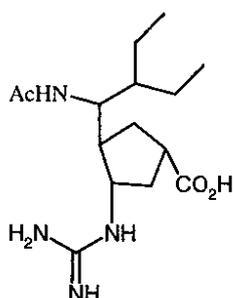
MS (ES<sup>+</sup>): 299.2 (M+1)

## 実施例97

(±) t-3-[(1'-アセチルアミノ-2'-エチル)ブチル]-c-4-[(アミノイミノ)メチル]アミノシクロペンタン-r-1-カルボン酸 (104、C-1'位の異性体-B、スキーム-11)

## 【0269】

## 【化137】



## 【0270】

化合物102に関する同様の方法を用いて、化合物100 (10.9 mg、0.029 mmol) より、33.4 mM溶液として調製した。

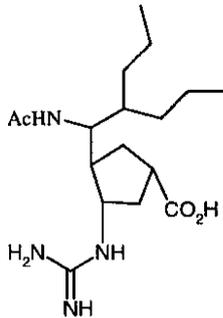
MS (ES<sup>+</sup>) : 313.4 (M+1)

**実施例 98**

(±) t-3-(1'-アセチルアミノ-2'-プロピル)ペンチル-c-4-[(アミノイミノ)メチル]アミノシクロペンタン-r-1-カルボン酸(105、C-1'位の異性体-B、スキーム-11)

【0271】

【化138】



10

【0272】

化合物98に関する同様の方法を用いて、化合物101(0.2g、0.37mmol)より調製した。エーテルで粉碎して、化合物105を、白色固体として65%の収率で得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): ppm 0.82 (m, 6H)、1.22 (m, 9H)、1.62 (m, 2H)、1.82 (m, 1H)、1.87 (s, 3H)、2.11 (m, 2H)、3.38 (m, 1H)、3.76 (m, 1H)、7.43 (brs, 4H)、7.67 (d, J = 9.7 Hz, 1H)、8.43 (s, 1H)、12.5 (s, 1H); IR (KBr) 3318、2959、2933、2872、1724、1641、1615、1419、1369、1156、1126、1056 cm<sup>-1</sup>; MS (ES<sup>+</sup>): 341.5 (100%、M+1)

分析:

C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> · 0.5 CF<sub>3</sub>COOH 計算値: C, 54.39; H, 8.24; N, 14.10

30

C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> · 0.5 CF<sub>3</sub>COOH · 0.25 H<sub>2</sub>O 計算値: C, 53.78; H, 8.27; N, 13.94

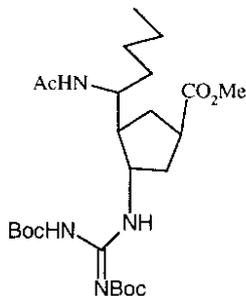
実験値: C, 53.89; H, 8.00; N, 13.92

**実施例 99**

(±)メチル c-3-(1'-アセチルアミノペンチル)-t-4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ-tert-ブトキシカルボニルイミノ)メチル]アミノシクロペンタン-r-1-カルボキシレート(106、C-1'位の異性体-B、スキーム-12)

【0273】

【化139】



40

【0274】

50

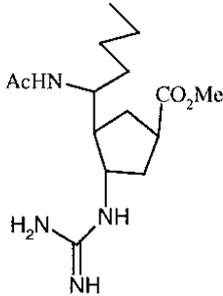
化合物 94 に関する同様の方法を用いて、化合物 92 (0.4 g、1.48 mmol) より調製し、白色固体として収率 60% で得た。

**実施例 100**

(±) メチル c - 3 - (1' - アセチルアミノペンチル) - t - 4 - [(アミノイミノ)メチル]アミノシクロペンタン - r - 1 - カルボキシレート (107、C - 1' 位の異性体 - B、スキーム - 12)

【0275】

【化140】



10

【0276】

化合物 98 に関する同様の方法を用いて、化合物 106 (0.35 g、0.68 mmol) より調製し、黄褐色固体として収率 80% で得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): ppm 0.80 (m, 3H)、1.3 (m, 6H)、1.6 (m, 2H)、1.8 (s, 3H)、1.9 (m, 2H)、2.1 (m, 1H)、2.9 (m, 1H)、3.5 (m, 1H)、3.6 (s, 3H)、3.9 (m, 2H)、7.2 (br s, 3H)、7.8 (m, 2H); MS (ES<sup>+</sup>): 313.1 (100%、M+1)

分析:

C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> · 1.15CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 計算値: C, 46.84; H, 6.64; N, 12.62

実験値: C, 46.83; H, 6.74; N, 12.4

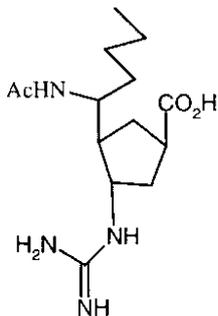
**実施例 101**

30

(±) c - 3 - (1 - アセチルアミノペンチル) - t - 4 - [(アミノイミノ)メチル]アミノシクロペンタン - r - 1 - カルボン酸 (108、C - 1' 位の異性体 - B、スキーム - 12)

【0277】

【化141】



40

【0278】

化合物 102 に関する同様の方法を用いて、化合物 107 (11 mg、0.0248 mmol) より調製し、24.8 mM 溶液として得た。

MS (ES<sup>+</sup>): 299.5 (M+1)

**実施例 102**

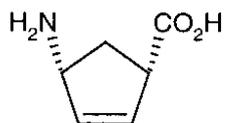
(1S, 4R) - (-) - 4 - アミノシクロペント - 2 - エン - 1 - カルボン酸塩酸 (1

50

12、スキーム - 13)

【0279】

【化142】



【0280】

(-)-(1R,4S)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オン (109, 15g, 137mmol) 及び 1N 塩酸 (375mL) の混合液を 1 時間還流して加熱した。混合液を濃縮して、残渣を真空下し、化合物 112 を収率 95% で得た。それをそのまま次の操作に使用した。

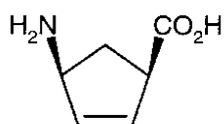
10

実施例 103

(1R,4S)-(+)-4-アミノシクロペント-2-エン-1-カルボン酸塩酸 (113、スキーム - 13)

【0281】

【化143】



20

【0282】

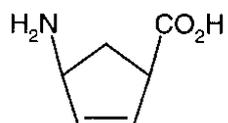
化合物 112 に関し用いた方法に従い、(+)-(1S,4R)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オン (110, 4.9g) より調製した。

実施例 104

(±)-cis-4-アミノシクロペント-2-エン-1-カルボン酸塩酸 (114、スキーム - 13)

【0283】

【化144】



30

【0284】

化合物 112 に関し用いた方法に従い、(±)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オン (111, 3.2g) より調製した。

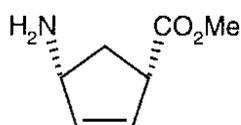
実施例 105

(1S,4R)-(-)-メチル-4-アミノシクロペント-2-エン-1-カルボキシレート塩酸 (115、スキーム - 13)

40

【0285】

【化145】



【0286】

(-)-(1R,4S)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オン

50

(109、600 g、5.51 mol) 及び 1N メタノール塩酸 (12 L) の混合液を 10 時間還流して加熱した。溶媒を減圧下で蒸散させ、残渣にエーテル (800 ml) を添加し、冷却した。得られた固体を濾過で回収し、エーテルで洗浄し、乾燥して、融点 106 - 108 の化合物 115 を 956 g (98%)、白色結晶固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 1.98 (m, 1H)、2.52 (m, 1H)、3.6 (s, 3H)、3.68 (m, 1H)、4.15 (m, 1H)、5.88 (d, 1H)、6.08 (d, 1H)、8.40 (m, 2H); MS (ES $^+$ ): 142.11 (100%、M+1); IR (KBr) 3004、1722、1239、1217  $\text{cm}^{-1}$  分析:

$\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_2$  計算値: C, 47.33; H, 6.81; N, 7.89

実験値: C, 47.12; H, 7.12; N, 7.85

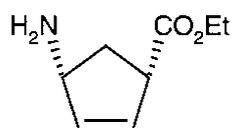
10

#### 実施例 106

(1S, 4R) - (-) - エチル - 4 - アミノシクロペンタ - 2 - エン - 1 - カルボキシル酸 (116、スキーム - 13)

【0287】

【化146】



20

【0288】

方法 - A: (-) - (1R, 4S) - 2 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプト - 5 - エン - 3 - オン (109、4.9 g) 及びエタノール塩酸より、化合物 115 に関して使用した方法に従い調製された。

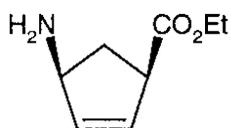
方法 - B: 化合物 112 及びエタノール塩酸より、化合物 115 に関して使用した方法に従う調製もした。

#### 実施例 107

(1R, 4S) - (+) - エチル - 4 - アミノシクロペンタ - 2 - エン - 1 - カルボン酸塩酸 (117、スキーム - 13)

【0289】

【化147】



30

【0290】

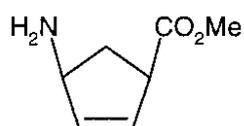
化合物 116 に関し用いた方法 - B に従い、化合物 113 (7.3 g) より調製した。

#### 実施例 108

(±) - cis - メチル - 4 - アミノシクロペンタ - 2 - エン - 1 - カルボン酸塩酸 (118、スキーム - 13)

【0291】

【化148】



40

【0292】

化合物 115 に関し用いた方法に従い、(±) - 2 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプト - 5 - エン - 3 - オン (111、11.2 g) とメタノール塩酸より調製した。

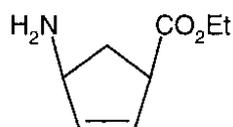
50

実施例 109

(±) - c i s - エチル - 4 - アミノシクロペント - 2 - エン - 1 - カルボキシレート塩  
酸 ( 119、スキーム - 13 )

【0293】

【化149】



【0294】

化合物 116 に関する方法 - B に従い、化合物 114 ( 4 . 9 g ) 及びエタノール塩酸より調製した。

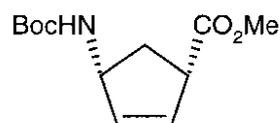
10

実施例 110

( 1 S , 4 R ) - ( - ) - メチル - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノシクロペント - 2 - エン - 1 - カルボキシレート ( 120、スキーム - 13 )

【0295】

【化150】



20

【0296】

化合物 115 ( 950 g、5 . 35 mol ) とジ - tert - ブチルジカーボネート ( 1226 g、5 . 62 mol ) の 0 のジクロロメタン ( 12 L ) 混合液へ、トリエチルアミンを 2 . 5 時間かけて添加して、反応混合液をさらに 1 時間攪拌した。反応混合液を水 ( 2 x 8 L ) 及び食塩水 ( 2 x 4 L ) で洗浄して、分離した有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して、残渣の濃厚シロップをヘキサンより晶析し、3 回にわたり 1196 g ( 92% ) の化合物 120 を得た。

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 1 . 44 ( s , 9 H )、1 . 85 ( m , 1 H )、2 . 51 ( m , 1 H )、3 . 47 ( m , 1 H )、3 . 71 ( s , 3 H )、4 . 78 ( m , 1 H )、4 . 88 ( br s , 1 H )、5 . 86 ( m , 2 H ) ; MS ( ES<sup>+</sup> ) : 242 . 25 ( 80%、M + 1 )

30

分析：

C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> 計算値：C, 59 . 73 ; H, 7 . 94 ; N, 5 . 80

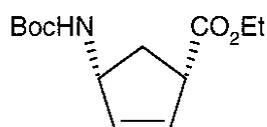
実験値：C, 59 . 57 ; H, 7 . 86 ; N, 5 . 79

実施例 111

( 1 S , 4 R ) - ( - ) - エチル - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノシクロペント - 2 - エン - 1 - カルボキシレート ( 121、スキーム - 13 )

【0297】

【化151】



40

【0298】

化合物 120 に関し用いた方法に従い、化合物 116 ( 17 . 5 g ) より調製した。

実施例 112

( 1 R , 4 S ) - ( + ) - エチル - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノシクロペント - 2 - エン - 1 - カルボキシレート ( 122、スキーム - 13 )

50

【0299】

【化152】



【0300】

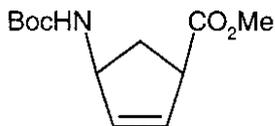
化合物120に関し用いた方法に従い、化合物117(8.4g)より調製した。

実施例113

(±)-cis-メチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロペント-2-エン-1-カルボキシレート(123、スキーム-13) 10

【0301】

【化153】



【0302】

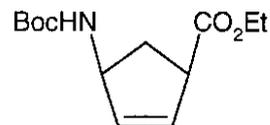
化合物120に関し用いた方法に従い、化合物118(17.8g)より調製した。

実施例114

(±)-cis-エチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロペント-2-エン-1-カルボキシレート(124、スキーム-13) 20

【0303】

【化154】



【0304】

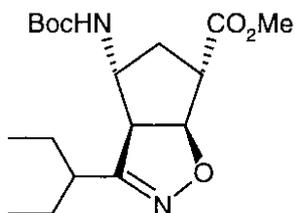
化合物120に関し用いた方法に従い、化合物119(20.8g)より調製した。 30

実施例115

(3aR, 4R, 6S, 6aS)-(+) -メチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1'-エチルプロピル)-4,5,6,6a-テトラヒドロ-3aH-シクロペント[d]イソキサゾール-6-カルボキシレート(125、スキーム-13)

【0305】

【化155】



【0306】

方法-A: 化合物120(949g、3.93mol)及びフェニルイソシアネート(1.5L、13.8mol)混合物のベンゼン(10L)溶液を還流しながら加熱した。この混合液へ2-エチル-1-ニトロブタン(918g、5.92mol、<sup>1</sup>H NMRによる純度85%)及びトリエチルアミン(55ml、0.40mol)混合物のベンゼン溶液(2L)を5時間かけて添加した。反応混合液をさらに24時間かけて還流しながら攪拌した。冷却時に、固体を濾過で除去して、濾液を濃縮して、残渣へエチルエーテル( 50

2 L) を添加した。混合液を一晩静置して、固体を再び濾過で除去して、濾液を真空下で濃縮し、1.991 Kg の暗茶色のシロップを得た。

得られた生成物を THF (5.0 L) 及びエタノール (7.5 L) に溶解した。その混合液へ水酸化ナトリウム (5 L 冷水に 454 g) を添加して、混合液を室温で 3 時間攪拌した。そして混合液を真空下で濃縮した。残渣を水 (10 L) に溶解して、エチルエーテル (2 x 2 L) で抽出して、有機相を捨てた。水相を酢酸で酸性化し、酢酸エチル (2 x 7 L) で抽出した。合わせた有機相を (MgSO<sub>4</sub>) で乾燥して、有機相を濃縮して 1.75 Kg の酸粗成物を得た。

【0307】

上記生成物のメタノール液 (19.5 L) へ濃塩酸 (162 mL) を添加し、混合液を 16 時間室温で攪拌した。混合液を水酸化アンモニウムで中和して、溶媒を真空下で蒸散させて、1.422 Kg の粗エステルを得た。粗成物を酢酸エチル (5 L) に溶解させて、水 (5 L)、食塩水 (5 L) で洗浄して、(MgSO<sub>4</sub>) で乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して、残渣をヘキサン/酢酸エチル混合液 (95/5 ~ 85/15) を溶出液として用いたシリカゲルカラムに通して精製した。所望の画分を一緒にして濃縮し、融点 66 の 984 g (70.5%) の化合物 125 を得た。

分析：

C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 計算値：C, 61.00; H, 8.53; N, 7.90

実験値：C, 61.13; H, 8.45; N, 7.84

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : ppm 0.87 - 0.95 (m, 6H)、1.44 (s, 9H)、1.58 - 1.78 (m, 4H)、2.0 - 2.15 (m, 2H)、2.51 (bs, 1H)、3.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、3.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、3.76 (s, 3H)、4.23 (bs, 1H)、5.21 (d, 1H, J = 8.8 Hz)、5.59 (bs, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): 355.64 (M + 1)

【0308】

方法 - B : シクロペンテン化合物 120 と 1 - ニトロ - 2 - エチルブタン及びフェニルイソシアネートとの反応を方法 - A に記載したのと同様の方法で行った。反応 (24 時間還流) 終了後、固体を濾過で除去して、濾液を濃縮した。残渣を酢酸エチル : ヘキサン混合液を溶出液とするシリカゲルカラムに通して 2 度精製を行った。

方法 - C : 化合物 120 (1.08 Kg, 4.46 mol) 及び 2 - エチルブチロヒドロキシミノイルクロライド (2 - エチルブチラールドオキシム及び N - クロロスクシンイミドより調製、614 g, 4.1 mol) の THF 混合液 (8 L) を還流、加熱した。上記混合液へトリエチルアミン (340 mL, 2.4 mol) の THF 混合液を 1.5 時間かけて添加した。さらに、クロロオキシム (550 g, 3.7 mol) を添加して、トリエチルアミン (340 mL, 2.4 mol) の THF (340 mL) 混合液を 1 時間かけて添加した。この同じ添加を 2 度繰り返した。さらに、トリエチルアミン (100 mL, 0.7 mol) を 30 分かけて添加した。反応混合液をさらに 16 時間還流、加熱した。反応混合液を冷却して、不溶性固体を濾過で除去した。濾液を濃縮して、方法 A 又は B に記したクロマトグラフィー又は酸 - 塩基処理のいずれかにより、残渣を精製した。

実施例 116

(3aR, 4R, 6S, 6aS) - (+) - メチル - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (1' - プロピルブチル) - 4, 5, 6, 6a - テトラヒドロ - 3aH - シクロペント [d] イソキサゾール - 6 - カルボキシレート (126、スキーム - 13)

【0309】

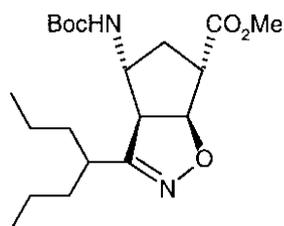
【化156】

10

20

30

40



## 【0310】

化合物125に関する同様の方法(方法-A)を用いて、化合物120(171g)より調製した。

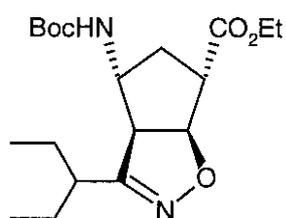
10

## 実施例117

(3aR, 4R, 6S, 6aS) - (+) - エチル - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (1' - エチルプロピル) - 4, 5, 6, 6a - テトラヒドロ - 3aH - シクロペント[d]イソキサゾール - 6 - カルボキシレート(127、スキーム - 13)

## 【0311】

## 【化157】



20

## 【0312】

化合物125に関する同様の方法(方法-B)を用いて、化合物121(5.64g)より調製した。

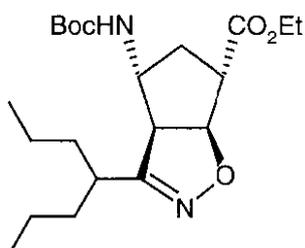
## 実施例118

(3aR, 4R, 6S, 6aS) - (+) - エチル - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (1' - プロピルブチル) - 4, 5, 6, 6a - テトラヒドロ - 3aH - シクロペント[d]イソキサゾール - 6 - カルボキシレート(128、スキーム - 13)

30

## 【0313】

## 【化158】



## 【0314】

化合物125に関する同様の方法(方法-B)を用いて、化合物121(16.1g)より調製した。

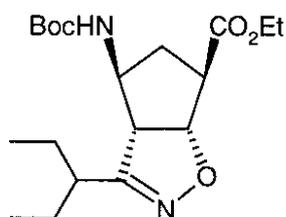
40

## 実施例119

(3aS, 4S, 6R, 6aR) - (-) - エチル - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (1' - エチルプロピル) - 4, 5, 6, 6a - テトラヒドロ - 3aH - シクロペント[d]イソキサゾール - 6 - カルボキシレート(129、スキーム - 13)

## 【0315】

## 【化159】



## 【0316】

化合物125に関する同様の方法(方法-B)を用いて、化合物122(5.1g)より調製した。

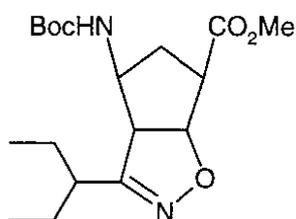
10

## 実施例120

(±)-メチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1'-エチルプロピル)-4,5,6,6a-テトラヒドロ-3aH-シクロペント[d]イソキサゾール-6-カルボキシレート(NHBoc及びエステル基が互いにcis位であるが、イソキサゾリン環に対してtrans位、130、スキーム-13)

## 【0317】

## 【化160】



20

## 【0318】

化合物125に関する同様の方法(方法-B)を用いて、化合物123(4.8g)より調製した。

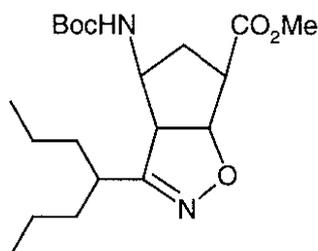
## 実施例121

(±)-メチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1'-プロピルブチル)-4,5,6,6a-テトラヒドロ-3aH-シクロペント[d]イソキサゾール-6-カルボキシレート(NHBoc及びエステル基が互いにcis位であるが、イソキサゾリン環に対してtrans位、131、スキーム-13)

30

## 【0319】

## 【化161】



40

## 【0320】

化合物125に関する同様の方法(方法-B)を用いて、化合物123(4.0g)より調製した。

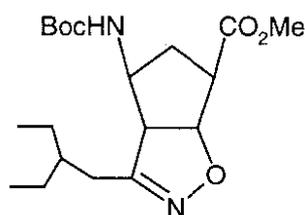
## 実施例122

(±)-メチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(2'-エチルブチル)-4,5,6,6a-テトラヒドロ-3aH-シクロペント[d]イソキサゾール-6-カルボキシレート(NHBoc及びエステル基が互いにcis位であるが、イソキサゾリン環にはtrans位、132、スキーム-13)

50

【 0 3 2 1 】

【 化 1 6 2 】



【 0 3 2 2 】

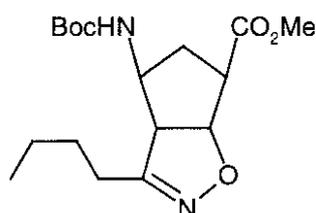
化合物 1 2 5 に関する同様の方法（方法 - B）を用いて、化合物 1 2 3（1 . 1 8 g）より調製した。

実施例 1 2 3

（±）-メチル - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - （n - プチル） - 4 , 5 , 6 , 6 a - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペント [ d ] イソオキサゾール - 6 - カルボキシレート（NH Boc 及びエステル基が互いに cis 位であるが、イソオキサゾリン環に対して trans 位、1 3 3、スキーム - 1 3）

【 0 3 2 3 】

【 化 1 6 3 】



【 0 3 2 4 】

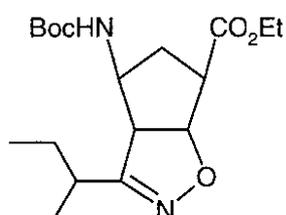
化合物 1 2 5 に関する同様の方法（方法 - B）を用いて、化合物 1 2 3（1 . 2 g）より調製した。

実施例 1 2 4

（±）- エチル - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - （1' - エチルプロピル） - 4 , 5 , 6 , 6 a - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペント [ d ] イソオキサゾール - 6 - カルボキシレート（NH Boc 及びエステル基が互いに cis 位であるが、イソオキサゾリン環には trans 位、1 3 4、スキーム - 1 3）

【 0 3 2 5 】

【 化 1 6 4 】



【 0 3 2 6 】

化合物 1 2 5 に関する同様の方法（方法 - B）を用いて、化合物 1 2 4（4 . 8 g）より調製した。

実施例 1 2 5

（±）- エチル - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - （1' - メチルプロピル） - 4 , 5 , 6 , 6 a - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペント [ d ] イソオキサゾール - 6 - カルボキシレート（C - 1' 位の異性体、NH Boc 及びエステル基が互いに ci

10

20

30

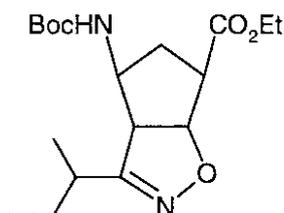
40

50

s 位であるが、イソオキサゾリン環に対して *trans* 位、135、スキーム - 13)

【0327】

【化165】



10

【0328】

化合物125に関する同様の方法(方法-B)を用いて、化合物124(3.5g)より調製した。

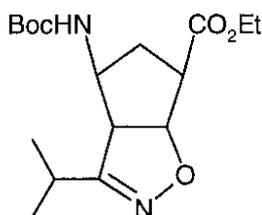
実施例126

(±)-エチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1'-メチルエチル)-4,5,6,6a-テトラヒドロ-3aH-シクロペント[d]イソオキサゾール-6-カルボキシレート(NHBoc及びエステル基が互いに*cis*位であるが、イソオキサゾリン環には*trans*位、136、スキーム-13)

【0329】

【化166】

20



【0330】

化合物125に関する同様の方法(方法-B)を用いて、化合物124(2.9g)より調製した。

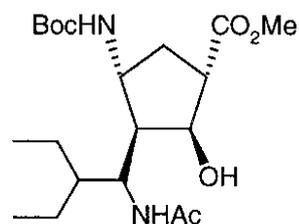
30

実施例127

(1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) - (-) - メチル 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル) プチル - 4 - tert - ブトキシカルボニル - アミノ - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - 1 - カルボキシレート (137、スキーム - 14)

【0331】

【化167】



40

【0332】

化合物125(80g、0.226mol)のメタノール溶液(1.6L)へ濃塩酸(18.8mL、0.226mol)及びアダム触媒(PtO<sub>2</sub>、8.0g)を添加し、混合液を強く攪拌しながら4時間100psiで水素化を行った。触媒を濾過で除去し、濾液を濃縮して、82.7g(93%)の(1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) - (-) - メチル 3 - (1' - アミノ - 2' - エチル) プチル - 4 - tert - ブトキシカルボニル - アミノ - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - 1 - カルボキシレートを得、これをこのまま

50

アセチル化に使用した。

上記得られたアミン塩酸 (66.2 g、0.168 mol) のジクロロメタン溶液 (600 mL) ヘトリエチルアミン (23.4 mL、0.168 mol) 及び無水酢酸 (17.5 mL、0.184 mol) を添加して、室温で2時間攪拌した。反応混合液を水 (600 mL) で洗浄した。水相をさらにジクロロメタン (200 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (300 mL) 及び食塩水 (300 mL) で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して、残渣をヘキサン/酢酸エチル (1:1) を溶出液として用いたシリカゲルカラムに通して精製した。所望の画分を一緒にして濃縮し、45 g (67%) の化合物 137 を得た。

分析：

$C_{20}H_{36}N_2O_6$  計算値：C, 59.98; H, 9.06; N, 6.99

実験値：C, 59.89; H, 8.91; N, 6.94

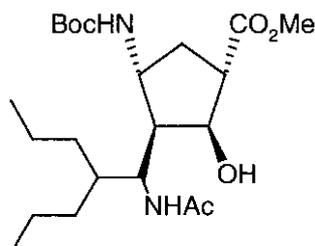
$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) : ppm 0.77 - 0.87 (m, 6H)、1.19 - 1.44 (m, 15H)、1.66 - 1.72 (m, 1H)、1.96 - 2.00 (m, 1H)、2.08 (s, 3H)、2.45 - 2.53 (m, 1H)、2.80 - 2.84 (m, 1H)、3.70 (s, 3H)、3.99 - 4.04 (m, 1H)、4.11 - 4.15 (m, 1H)、4.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、4.78 (d, J = 9.3 Hz, 1H)、7.55 (d, J = 10.0 Hz, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): 401.75 (M + 1)

#### 実施例 128

(1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) - (-) - メチル 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - プロピル) ペンチル - 4 - tert - ブトキシカルボニル - アミノ - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - 1 - カルボキシレート (138、スキーム - 14)

【0333】

【化168】



【0334】

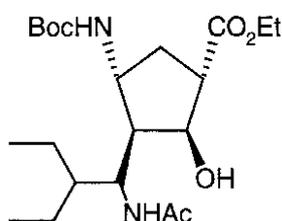
化合物 137 に関する同様の方法を用いて、化合物 126 (77 g) より調製した。

#### 実施例 129

(1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) - (-) - エチル 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル) プチル - 4 - tert - ブトキシカルボニル - アミノ - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - 1 - カルボキシレート (139、スキーム - 14)

【0335】

【化169】



【0336】

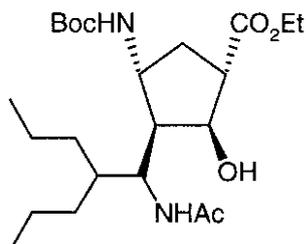
化合物 137 に関する同様の方法を用いて、化合物 127 (5 g) より調製した。

実施例 130

(1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) - (-) - メチル 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - プロピル) ペンチル - 4 - tert - ブトキシカルボニル - アミノ - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - 1 - カルボキシレート (140、スキーム - 14)

【0337】

【化170】



10

【0338】

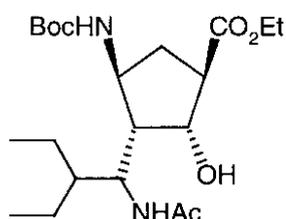
化合物 137 に関する同様の方法を用いて、化合物 128 (15 g) より調製した。

実施例 131

(1R, 2R, 3S, 4S, 1'R) - (+) - エチル 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル) ブチル - 4 - tert - ブトキシカルボニル - アミノ - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - 1 - カルボキシレート (141、スキーム - 14)

【0339】

【化171】



20

【0340】

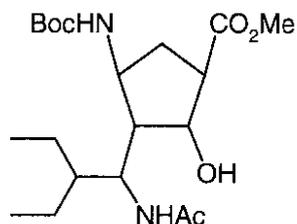
化合物 137 に関する同様の方法を用いて、化合物 129 (5.9 g) より調製した。

実施例 132

(±) - メチル t - 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル) ブチル - c - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - t - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - r - 1 - カルボキシレート (142、C - 1' 位の異性体 - A、スキーム - 14)

【0341】

【化172】



40

【0342】

化合物 137 に関する同様の方法を用いて、化合物 130 (2.6 g) より調製した。

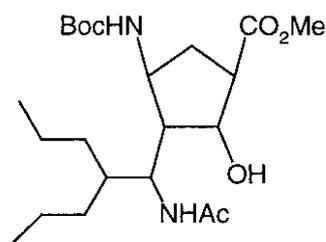
実施例 133

(±) - メチル t - 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - プロピル) ペンチル - c - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - t - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - r - 1 - カルボキシレート (143、C - 1' 位の異性体 - A、スキーム - 14)

50

【 0 3 4 3 】

【 化 1 7 3 】



【 0 3 4 4 】

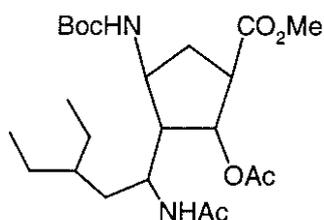
化合物 137 に関する同様の方法を用いて、化合物 131 (6.2 g) より調製した。

実施例 134

(±) - メチル t - 3 - ( 1' - アセチルアミノ - 3' - エチル ) ペンチル - c - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - t - 2 - アセチルオキシシクロペンタン - r - 1 - カルボキシレート ( 144、C - 1' 位の異性体 - A、スキーム - 14 )

【 0 3 4 5 】

【 化 1 7 4 】



【 0 3 4 6 】

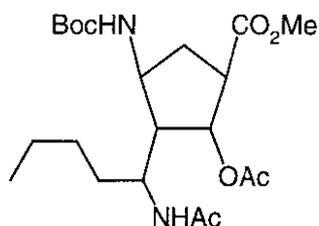
アセチル化の際、過剰の無水酢酸 (2.5 当量) 及びトリエチルアミン (2.5 当量) を使用した以外は、化合物 137 に関する同様の方法を用いて、化合物 132 (2.4 g) より調製した。

実施例 135

(±) - メチル t - 3 - ( 1' - アセチルアミノ - n - ブチル ) - c - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - t - 2 - アセチルオキシ - シクロペンタン - r - 1 - カルボキシレート ( 145、C - 1' 位の異性体 - A、スキーム - 14 )

【 0 3 4 7 】

【 化 1 7 5 】



【 0 3 4 8 】

アセチル化の際、過剰の無水酢酸 (2.5 当量) 及びトリエチルアミン (2.5 当量) を使用した以外は、化合物 137 に関する同様の方法を用いて、化合物 133 (0.45 g) より調製した。

実施例 136

(±) - エチル t - 3 - ( 1' - アセチルアミノ - 2' - エチル ) ブチル - c - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - t - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - r - 1 - カルボキシレート ( 146、C - 1' 位の異性体 - A、スキーム - 14 )

【 0 3 4 9 】

10

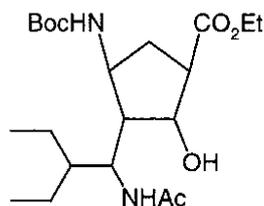
20

30

40

50

## 【化176】



## 【0350】

化合物137に関する同様の方法を用いて、化合物134(2.6g)より調製した。

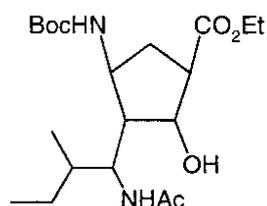
10

## 実施例137

(±)-エチル t-3-(1'-アセチルアミノ-2'-メチル)ブチル-c-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-t-2-ヒドロキシシクロペンタン-r-1-カルボキシレート(147、C-1'位の異性体-A及びC-2'位の混合物、スキーム-14)

## 【0351】

## 【化177】



20

## 【0352】

化合物137に関する同様の方法を用いて、化合物135(1.3g)より調製した。

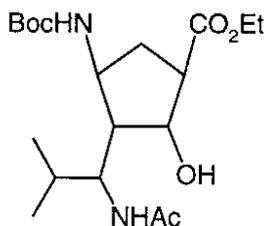
## 実施例138

(±)-エチル t-3-(1'-アセチルアミノ-2'-メチル)プロピル-c-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-t-2-ヒドロキシシクロペンタン-r-1-カルボキシレート(148、C-1'位の異性体-A、スキーム-14)

30

## 【0353】

## 【化178】



40

## 【0354】

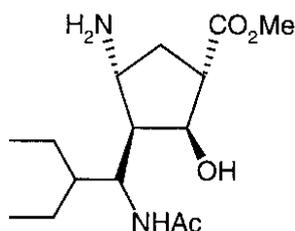
化合物137に関する同様の方法を用いて、化合物136(1.39g)より調製した。

## 実施例139

(1S, 2S, 3R, 4R, 1'S)-(-)-メチル 3-(1'-アセチルアミノ-2'-エチル)ブチル-4-アミノ-2-ヒドロキシ-シクロペンタン-1-カルボキシレート塩酸(149、スキーム-14)

## 【0355】

## 【化179】



## 【0356】

化合物137 (150 g、0.375 mol)のエーテル混合溶液(800 mL)へ1 N塩酸のエーテル溶液(1170 mL, 1.17 mol)を添加し、室温で24時間攪拌し、それから2時間、還流、加熱した。冷却した後、固体を濾過で回収し、エーテルで洗浄、真空除去して、126 gの化合物149を得た。これをそのまま次の操作に使用した。

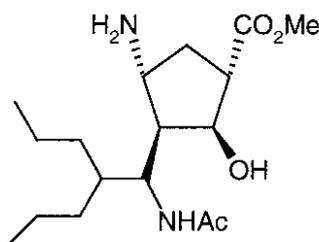
10

実施例140

(1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) - (-) - メチル 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - プロピル)ペンチル - 4 - アミノ - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - 1 - カルボキシレート塩酸(150、スキーム - 14)

## 【0357】

## 【化180】



20

## 【0358】

化合物149に関する同様の方法を用いて、化合物138(10.4 g)より調製した。

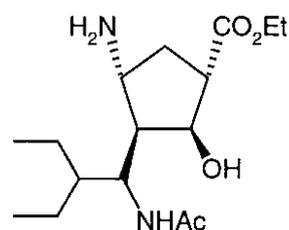
実施例141

(1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) - (-) - エチル 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル)ブチル - 4 - アミノ - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - 1 - カルボキシレートトリフルオロ酢酸(151、スキーム - 14)

30

## 【0359】

## 【化181】



40

## 【0360】

化合物139(1.3 g、3.14 mmol)のジクロロメタン混合溶液(20 mL)へトリフルオロ酢酸(4.0 mL)を添加し、室温で6時間攪拌した。濃縮し、2度ジクロロメタンで、そして2度エーテルで共蒸散した。残渣を真空除去して、化合物151を得、これをそのまま次の操作に使用した。

実施例142

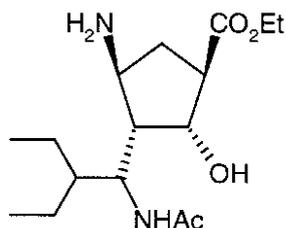
(1R, 2R, 3S, 4S, 1'R) - (+) - エチル 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル)ブチル - 4 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - シクロペンタン - 1 - カルボキシ

50

レートトリフルオロ酢酸 ( 1 5 2、スキーム - 1 4 )

【 0 3 6 1 】

【 化 1 8 2 】



10

【 0 3 6 2 】

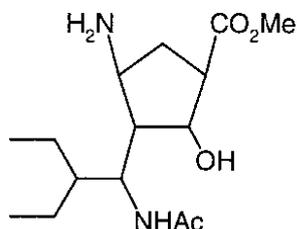
化合物 1 5 1 に関する同様の方法を用いて、化合物 1 4 1 ( 0 . 6 g ) より調製した。

実施例 1 4 3

( ± ) - メチル t - 3 - ( 1 ' - アセチルアミノ - 2 ' - エチル ) プチル - c - 4 - アミノ - t - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - r - 1 - カルボキシレートトリフルオロ酢酸 ( 1 5 3、C - 1 ' 位の異性体 - A、スキーム - 1 4 )

【 0 3 6 3 】

【 化 1 8 3 】



20

【 0 3 6 4 】

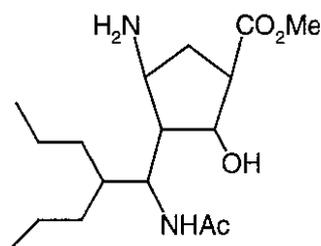
化合物 1 5 1 に関する同様の方法を用いて、化合物 1 4 2 ( 0 . 8 g ) より調製した。

実施例 1 4 4

( ± ) - メチル t - 3 - ( 1 ' - アセチルアミノ - 2 ' - プロピル ) ペンチル - c - 4 - アミノ - t - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - r - 1 - カルボキシレートトリフルオロ酢酸 ( 1 5 4、C - 1 ' 位の異性体 - A、スキーム - 1 4 )

【 0 3 6 5 】

【 化 1 8 4 】



40

【 0 3 6 6 】

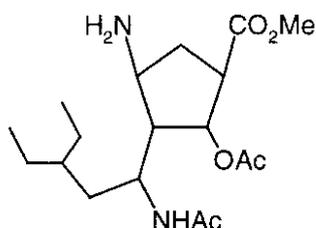
化合物 1 5 1 に関する同様の方法を用いて、化合物 1 4 3 ( 0 . 3 9 g ) より調製した。

実施例 1 4 5

( ± ) - メチル t - 3 - ( 1 ' - アセチルアミノ - 3 ' - エチル ) ペンチル - c - 4 - アミノ - t - 2 - アセチルオキシシクロペンタン - r - 1 - カルボキシレートトリフルオロ酢酸 ( 1 5 5、C - 1 ' 位の異性体 - A、スキーム - 1 4 )

【 0 3 6 7 】

【 化 1 8 5 】



## 【0368】

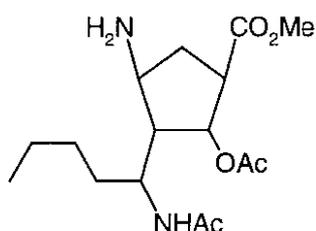
化合物151に関する同様の方法を用いて、化合物144(0.47g)より調製した。

## 実施例146

(±)-メチル t-3-(1'-アセチルアミノ-n-ブチル)-c-4-アミノ-t-2-アセチルオキシシクロペンタン-r-1-カルボキシレートトリフルオロ酢酸(156、C-1'位の異性体-A、スキーム-14)

## 【0369】

## 【化186】



## 【0370】

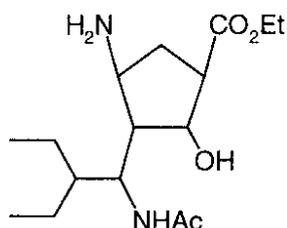
化合物151に関する同様の方法を用いて、化合物145(0.27g)より調製した。

## 実施例147

(±)-エチル t-3-(1'-アセチルアミノ-2'-エチル)ブチル-c-4-アミノ-t-2-ヒドロキシシクロペンタン-r-1-カルボキシレートトリフルオロ酢酸(157、C-1'位の異性体-A、スキーム-14)

## 【0371】

## 【化187】



## 【0372】

化合物151に関する同様の方法を用いて、化合物146(0.8g)より調製した。

## 実施例148

(±)-エチル t-3-(1'-アセチルアミノ-2'-メチル)ブチル-c-4-アミノ-t-2-ヒドロキシシクロペンタン-r-1-カルボキシレートトリフルオロ酢酸(158、C-1'位の異性体-A、C-2'位の混合物、スキーム-14)

## 【0373】

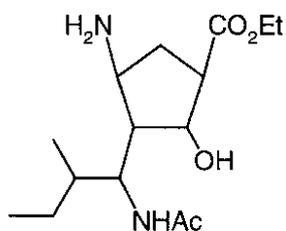
## 【化188】

10

20

30

40



## 【0374】

化合物151に関する同様の方法を用いて、化合物147(0.74g)より調製した。

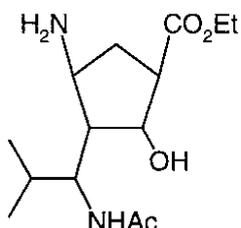
10

## 実施例149

(±)-エチル t-3-(1'-アセチルアミノ-2'-メチル)プロピル-c-4-アミノ-t-2-ヒドロキシシクロペンタン-r-1-カルボキシレートトリフルオロ酢酸(159、C-1'位の異性体-A、スキーム-14)

## 【0375】

## 【化189】



20

## 【0376】

化合物151に関する同様の方法を用いて、化合物148(1.0g)より調製した。

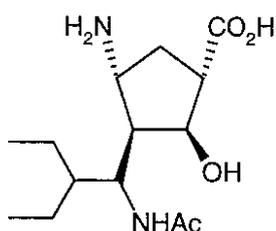
## 実施例150

(1S, 2S, 3R, 4R, 1'S)-(-)-3-(1'-アセチルアミノ-2'-エチル)ブチル-4-アミノ-2-ヒドロキシシクロペンタン-1-カルボン酸(160、スキーム-14)

## 【0377】

## 【化190】

30



## 【0378】

化合物151(14mg、0.0327mmol)の1N水酸化ナトリウム(0.1mL)及び水(0.2mL)混合溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合液を1N塩酸で中和し、水で希釈して、32.7mM溶液として得た。

40

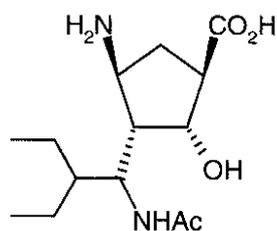
MS(ES<sup>+</sup>): 287.4(100%, M+1)

## 実施例151

(1R, 2R, 3S, 4S, 1'R)-(+)-3-(1'-アセチルアミノ-2'-エチル)ブチル-4-アミノ-2-ヒドロキシシクロペンタン-1-カルボン酸(161、スキーム-14)

## 【0379】

## 【化191】



## 【0380】

化合物160に関する同様の方法を用いて、化合物152(100mg、0.234mmol)より調製し、93.6mM溶液として得た。

MS(ES<sup>+</sup>):287.4(100%,M+1)

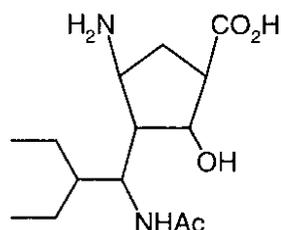
10

## 実施例152

(±)-t-3-(1'-アセチルアミノ-2'-エチル)ブチル-c-4-アミノ-t-2-ヒドロキシシクロペンタン-r-1-カルボン酸(162、C-1'位の異性体-A、スキーム-14)

## 【0381】

## 【化192】



20

## 【0382】

化合物160に関する同様の方法を用いて、化合物153(12.5mg、0.030mmol)より調製し、30.0mM溶液として得た。

MS(ES<sup>+</sup>):287.4(100%,M+1)

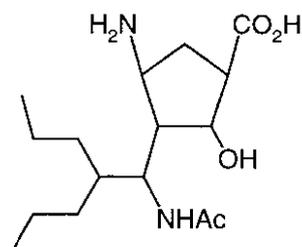
## 実施例153

(±)-t-3-(1'-アセチルアミノ-2'-プロピル)ペンチル-c-4-アミノ-t-2-ヒドロキシシクロペンタン-r-1-カルボン酸(163、C-1'位の異性体-A、スキーム-14)

30

## 【0383】

## 【化193】



40

## 【0384】

化合物160に関する同様の方法を用いて、化合物154(7.5mg、0.017mmol)より調製し、7.7mM溶液として得た。

MS(ES<sup>+</sup>):315.5(100%,M+1)

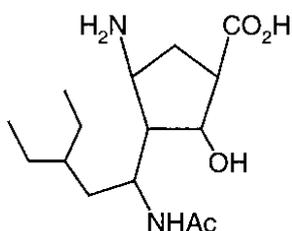
## 実施例154

(±)-t-3-(1'-アセチルアミノ-3'-エチル)ペンチル-c-4-アミノ-t-2-ヒドロキシシクロペンタン-r-1-カルボン酸(164、C-1'位の異性体-A、スキーム-14)

50

【0385】

【化194】



【0386】

10

化合物160に関する同様の方法を用いて、化合物155(10.6mg、0.0225mmol)より調製し、21.5mM溶液として得た。

MS(ES<sup>+</sup>): 301.4(100%, M+1)

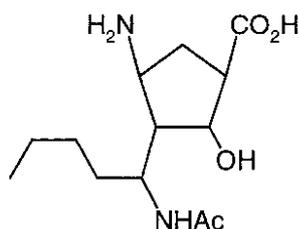
実施例155

(±)-t-3-(1'-アセチルアミノ-n-ブチル)-c-4-アミノ-t-2-ヒドロキシシクロペンタン-r-1-カルボン酸(165、C-1'位の異性体-A、スキーム-14)

【0387】

【化195】

20



【0388】

化合物160に関する同様の方法を用いて、化合物156(5.0mg、0.011mmol)より調製し、11.0mM溶液として得た。

MS(ES<sup>+</sup>): 273.0(100%, M+1)

30

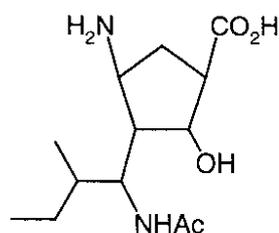
実施例156

(±)-t-3-(1'-アセチルアミノ-2'-メチル)ブチル-c-4-アミノ-t-2-ヒドロキシシクロペンタン-r-1-カルボン酸(166、C-1'位の異性体-A、C-2'位の混合物、スキーム-14)

【0389】

【化196】

40



【0390】

化合物160に関する同様の方法を用いて、化合物158(9.5mg、0.0229mmol)より調製し、9.36mM溶液として得た。

MS(ES<sup>+</sup>): 273.5(100%, M+1)

実施例157

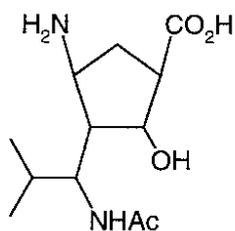
(±)-t-3-(1'-アセチルアミノ-2'-メチル)プロピル-c-4-アミノ-t-2-ヒドロキシシクロペンタン-r-1-カルボン酸(167、C-1'位の異性体

50

- A、スキーム - 14)

【0391】

【化197】



10

【0392】

化合物160に関する同様の方法を用いて、化合物159 (9.5 mg、0.0237 mmol) より調製し、12.9 mM 溶液として得た。

MS (ES<sup>+</sup>): 259.4 (100%, M+1)

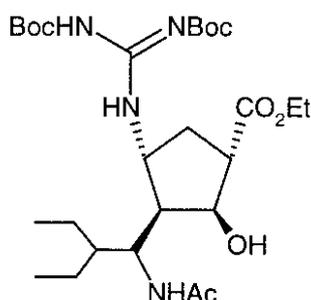
実施例158

(1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) - (-) - エチル 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル) プチル - 4 - [(tert - ブトキシカルボニル - アミノ - tert - ブトキシカルボニルイミノ) メチル] アミノ - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - 1 - カルボキシレート (168、スキーム - 15)

【0393】

20

【化198】



30

【0394】

化合物94に関する同様の方法を用いて、化合物151 (0.65 g) より調製した。

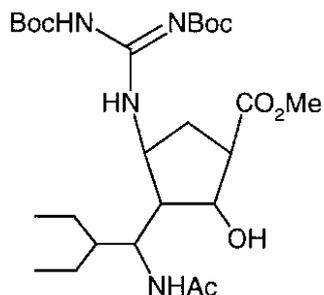
実施例159

(±) - メチル t - 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル) プチル - c - 4 - [(tert - ブトキシカルボニルアミノ - tert - ブトキシカルボニルイミノ) メチル] アミノ - t - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - r - 1 - カルボキシレート (169、C - 1' 位の異性体 - A、スキーム - 15)

【0395】

【化199】

40



【0396】

化合物94に関する同様の方法を用いて、化合物153 (0.6 g) より調製した。

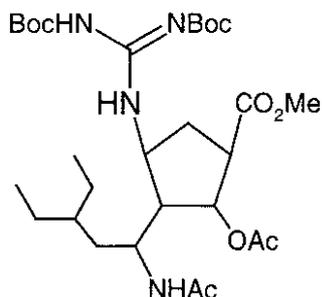
50

実施例 160

(±) - メチル t - 3 - ( 1 ' - アセチルアミノ - 3 ' - エチル ) ペンチル - c - 4 - [ ( tert - ブトキシカルボニルアミノ - tert - ブトキシカルボニルイミノ ) メチル ] アミノ - t - 2 - アセチルオキシシクロペンタン - r - 1 - カルボキシレート ( 170、C - 1 ' 位の異性体 - A、スキーム - 15 )

【0397】

【化200】



10

【0398】

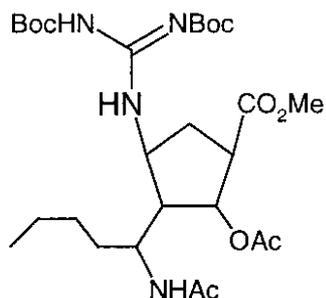
化合物 94 に関する同様の方法を用いて、化合物 155 ( 0 . 25 g ) より調製した。

実施例 161

(±) - メチル t - 3 - ( 1 ' - アセチルアミノ - n - ブチル ) - c - 4 - [ ( tert - ブトキシカルボニルアミノ - tert - ブトキシカルボニルイミノ ) メチル ] アミノ - t - 2 - アセチルオキシシクロペンタン - r - 1 - カルボキシレート ( 171、C - 1 ' 位の異性体 - A、スキーム - 15 )

【0399】

【化201】



30

【0400】

化合物 94 に関する同様の方法を用いて、化合物 156 ( 0 . 26 g ) より調製した。

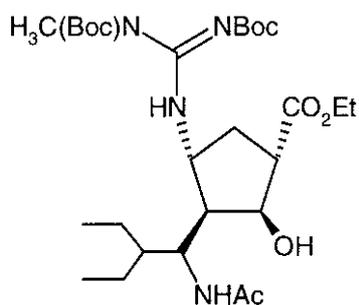
実施例 162

( 1 S , 2 S , 3 R , 4 R , 1 ' S ) - ( - ) - エチル 3 - ( 1 ' - アセチルアミノ - 2 ' - エチル ) ブチル - 4 - [ ( N - tert - ブトキシカルボニル - N - メチルアミノ - N ' - tert - ブトキシカルボニルイミノ ) メチル ] アミノ - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - 1 - カルボキシレート ( 172、スキーム - 15 )

【0401】

【化202】

40



## 【0402】

10

化合物 94 に関する同様の方法を用いて、化合物 151 (0.46 g) より調製した。使用した試薬は、1,3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチル-2-チオプソイドウレアのかわりに1,3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-2-(2,4-ジニトロフェニル)-2-チオプソイドウレアであり、HgCl<sub>2</sub>は要しなかった。

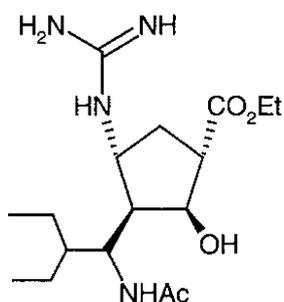
## 実施例 163

(1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) - (-) - エチル 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル) プチル - 4 - [(アミノ - イミノ)メチル] - アミノ - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - 1 - カルボキシレート (173、スキーム - 15)

## 【0403】

20

## 【化203】



30

## 【0404】

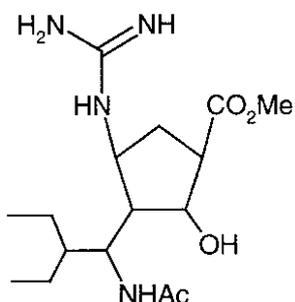
化合物 151 に関する同様の方法を用いて、化合物 168 (0.1 g) より調製した。

## 実施例 164

(±) - メチル t - 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル) プチル - c - 4 - [(アミノ - イミノ)メチル]アミノ - t - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - r - 1 - カルボキシレート (174、C - 1' 位の異性体 - A、スキーム - 14)

## 【0405】

## 【化204】



40

## 【0406】

化合物 151 に関する同様の方法を用いて、化合物 169 (0.38 g) より調製した。

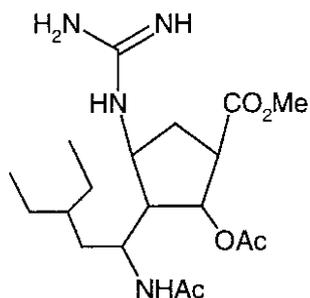
## 実施例 165

50

(±) - メチル t - 3 - ( 1 ' - アセチルアミノ - 3 ' - エチル ) ペンチル - c - 4 - [ ( アミノ - イミノ ) メチル ] アミノ - t - 2 - アセチルオキシシクロペンタン - r - 1 - カルボキシレート ( 175、C - 1 ' 位の異性体 - A、スキーム - 15 )

【 0 4 0 7 】

【 化 2 0 5 】



10

【 0 4 0 8 】

化合物 151 に関する同様の方法を用いて、化合物 170 ( 0 . 1 g ) より調製した。

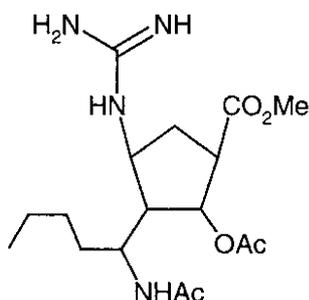
実施例 166

(±) - メチル t - 3 - ( 1 ' - アセチルアミノ - n - ブチル ) - c - 4 - [ ( アミノ - イミノ ) メチル ] アミノ - t - 2 - アセチルオキシシクロペンタン - r - 1 - カルボキシレート ( 176、C - 1 ' 位の異性体 - A、スキーム - 15 )

20

【 0 4 0 9 】

【 化 2 0 6 】



30

【 0 4 1 0 】

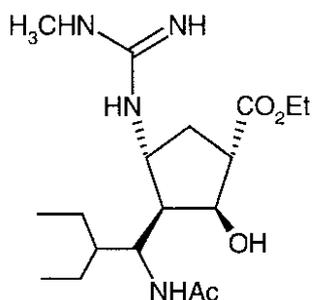
化合物 151 に関する同様の方法を用いて、化合物 171 ( 0 . 0 8 g ) より調製した。

実施例 167

( 1 S , 2 S , 3 R , 4 R , 1 ' S ) - ( - ) - エチル - 3 - ( 1 ' - アセチルアミノ - 2 ' - エチル ) ブチル - 4 - [ ( N - メチルアミノ - イミノ ) メチル ] アミノ - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - 1 - カルボキシレート ( 177、スキーム - 15 )

【 0 4 1 1 】

【 化 2 0 7 】



40

【 0 4 1 2 】

化合物 151 に関する同様の方法を用いて、化合物 172 ( 0 . 3 g ) より調製した。

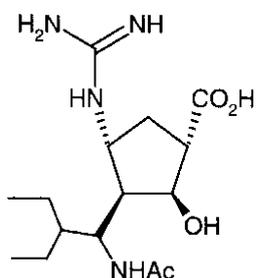
実施例 168

50

(1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) - (-) - 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル) ブチル - 4 - [(アミノイミノ)メチル]アミノ - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - 1 - カルボン酸 (178、スキーム - 15)

【0413】

【化208】



10

【0414】

方法 - A : 化合物 160 に関する同様の方法を用いて、化合物 173 (7.8 mg, 0.0166 mmol) より調製し、7.2 mM 溶液として得た。

MS (ES<sup>+</sup>) : 329.5 (M + 1)

方法 - B : 化合物 149 (3.0 g, 8.9 mmol) の DMF 溶液 (20 mL) へ、塩酸ピラゾールカルボキシアミジン (1.56 g, 10.6 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (3.9 mL, 22.4 mmol) を、60、36 時間で加熱した。さらに、塩酸ピラゾールカルボキシアミジン (0.65 g) 及びジイソプロピルエチルアミン (1 mL) を添加して、さらに 12 時間、60 で加熱した。溶媒を減圧下で蒸散させた。残渣へ 1 N 水酸化ナトリウム (22 mL, 22 mmol) を添加して、室温で 5 時間攪拌した。反応混合液を酢酸エチル (3 x 25 mL) で抽出して、水相を濃縮した。固体が得られ、これを濾過で回収し、乾燥して、1.22 g (39%) の化合物 178 を得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) : <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) : ppm 0.90 (m, 3H)、0.95 (m, 3H)、1.05 (m, 2H)、1.5 (m, 3H)、1.8 (m, 1H)、2.0 (s, 3H)、2.3 (m, 1H)、2.55 (m, 1H)、2.75 (m, 1H)、3.9 (m, 1H)、4.4 (m, 2H)

分析 :

C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O 計算値 : C, 52.01 ; H, 8.73 ; N, 16.17  
 実験値 : C, 51.64 ; H, 8.57 ; N, 16.14

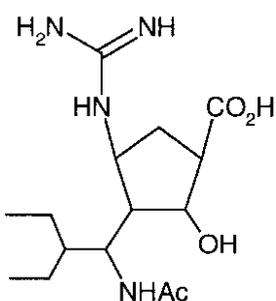
30

実施例 169

(±) - t - 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル) ブチル - c - 4 - [(アミノイミノ)メチル]アミノ - t - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - r - 1 - カルボン酸 (179、C - 1' 位の異性体 - A、スキーム - 15)

【0415】

【化209】



40

【0416】

化合物 160 に関する同様の方法 (方法 - A) を用いて、化合物 174 (12.0 mg, 0.0263 mmol) より調製し、26.3 mM 溶液として得た。

50

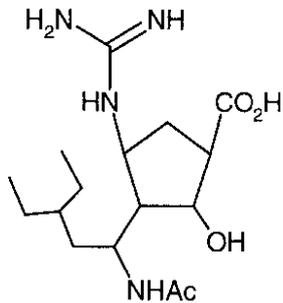
MS (ES<sup>+</sup>) : 329.5 (M+1)

実施例 170

(±) - t - 3 - (1' - アセチルアミノ - 3' - エチル) ペンチル - c - 4 - [(アミノ - イミノ)メチル]アミノ - t - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - r - 1 - カルボン酸 (180、C - 1' 位の異性体 - A、スキーム - 15)

【0417】

【化210】



10

【0418】

化合物 160 に関する同様の方法 (方法 - A) を用いて、化合物 175 (9.0 mg, 0.0176 mmol) より調製し、17.6 mM 溶液として得た。

MS (ES<sup>+</sup>) : 343.5 (M+1)

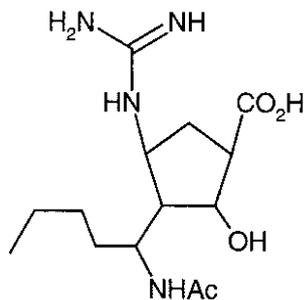
20

実施例 171

(±) - t - 3 - (1' - アセチルアミノ - n - ブチル) - c - 4 - [(アミノ - イミノ)メチル]アミノ - t - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - r - 1 - カルボン酸 (181、C - 1' 位の異性体 - A、スキーム - 15)

【0419】

【化211】



30

【0420】

化合物 160 に関する同様の方法 (方法 - A) を用いて、化合物 176 (4.9 mg, 0.010 mmol) より調製し、10.0 mM 溶液として得た。

MS (ES<sup>+</sup>) : 315.0 (M+1)

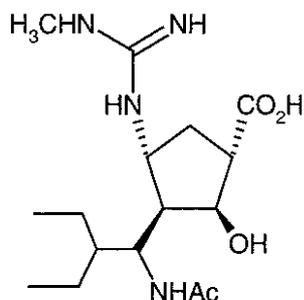
実施例 172

(1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) - (-) - 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル) ブチル - 4 - [(N - メチルアミノ - イミノ)メチル]アミノ - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - 1 - カルボン酸 (182、スキーム - 15)

【0421】

【化212】

40



## 【0422】

10

化合物160に関する同様の方法(方法-A)を用いて、化合物177(10.4mg, 0.0203mmol)より調製し、20.3mM溶液として得た。

MS(ES<sup>+</sup>): 343.6(M+1)

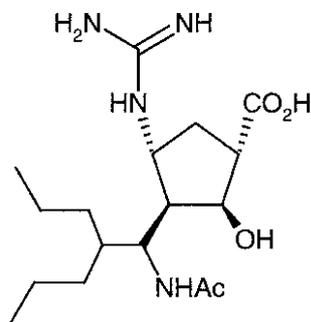
## 実施例173

(1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) - (-) - 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - プロピル)ペンチル - 4 - [(アミノ - イミノ)メチル]アミノ - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - 1 - カルボン酸(183、スキーム - 15)

## 【0423】

## 【化213】

20



## 【0424】

30

化合物178に関する同様の方法(方法-B)を用いて、化合物150(8.7g)より調製した。

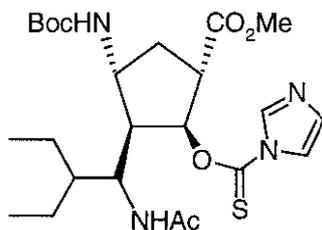
## 実施例174

(1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) - (-) - メチル 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル)ブチル - 4 - tert - ブトキシカルボニル - アミノ - 2 - (N - イミダゾリル - チオカルボニルオキシ)シクロペンタン - 1 - カルボキシレート(184、スキーム - 16)

## 【0425】

## 【化214】

40



## 【0426】

化合物137(100g, 0.25mmol)及び1,1 - チオカルボニルジイミダゾール(90g, 0.5mol)の無水THF(1.3L)混合液を、還流温度で16時間加熱した。溶媒を減圧下で除去して、残渣を酢酸エチル(1L)に溶解させて、0.5N塩

50

酸 (3 × 1 L) で洗浄した。酢酸エチル相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥して、濾過後、濾液を濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンより再結晶して、7.6 g (59.6%) 化合物 184 を得た。濾液を濃縮して、残渣を、酢酸エチル/ヘキサンを溶出液としたシリカゲルカラムに通して精製し、さらに 1.4 g (11%) 化合物 184 を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.75 (m, 3H)、0.9 (m, 3H)、1.15 (m, 3H)、1.4 (m, 9H)、1.9 (m, 2H)、2.0 (s, 3H)、2.5 (m, 2H)、3.1 (m, 1H)、3.75 (s, 3H)、4.25 (m, 1H)、4.5 (m, 1H)、5.0 (m, 1H)、6.0 (m, 1H)、6.4 (m, 1H)、7.05 (s, 1H)、7.7 (s, 1H)、8.4 (s, 1H)

分析:

C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S 計算値: C, 56.45; H, 7.50; N, 10.97

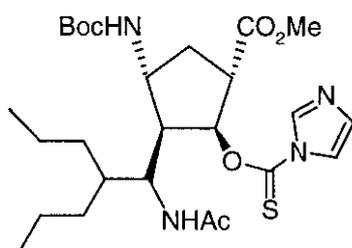
実験値: C, 56.40; H, 7.50; N, 10.98

#### 実施例 175

(1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) - (-) - メチル 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - プロピル) ペンチル - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - (N - イミダゾリル - チオカルボニルオキシ) シクロペンタン - 1 - カルボキシレート (185、スキーム - 16)

【0427】

【化215】



【0428】

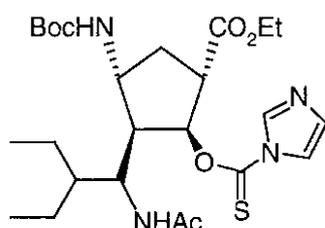
化合物 184 に関する同様の方法に従い、化合物 138 (17.1 g) より調製した。

#### 実施例 176

(1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) - (-) - エチル 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル) プチル - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - (N - イミダゾリル - チオカルボニルオキシ) シクロペンタン - 1 - カルボキシレート (186、スキーム - 16)

【0429】

【化216】



【0430】

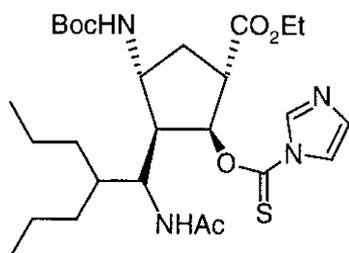
化合物 184 に関する同様の方法に従い、化合物 139 (2.8 g) より調製した。

#### 実施例 177

(1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) - (-) - メチル 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - プロピル) ペンチル - 4 - tert - ブトキシカルボニル - アミノ - 2 - (N - イミダゾリル - チオカルボニルオキシ) シクロペンタン - 1 - カルボキシレート (187、スキーム - 16)

【0431】

【化217】



10

【0432】

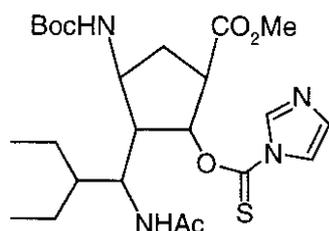
化合物184に関する同様の方法に従い、化合物140(3.43g)より調製した。

実施例178

(±)-メチル t-3-(1'-アセチルアミノ-2'-エチル)ブチル-c-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-t-2-(N-イミダゾリル-チオカルボニルオキシ)シクロペンタン-1-カルボキシレート(188、C-1'の異性体-A、スキーム-16)

【0433】

【化218】



20

【0434】

化合物184に関する同様の方法に従い、化合物142(0.4g)より調製した。

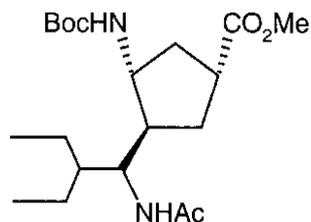
実施例179

(1R, 3R, 4R, 1'S)-( )-メチル 3-(1'-アセチルアミノ-2'-エチル)ブチル-4-tert-ブトキシカルボニル-アミノシクロペンタン-1-カルボキシレート(189、スキーム-16)

30

【0435】

【化219】



40

【0436】

70 にした化合物184(50g, 0.098mol)のトルエン(1.3L)混合液へ、トリブチルスズ水和物(34ml, 0.126mol)、続いてアゾビスイソブチロニトリル(AIBN, 0.1g, 0.06mmol)を添加して、混合液を70、10分間攪拌した。溶媒を真空除去し、残渣をアセトニトリル(1L)に溶解して、ヘキサン(3x1L)で洗浄した。アセトニトリル相を濃縮して、残渣を酢酸エチル:ヘキサン(0-50%混合液)を溶出液としたシリカゲルカラムに通して精製した。所望の画分を一緒にして濃縮し、36g(95%)化合物189を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 0.8(m, 6H)、1.2(m, 5H)、1.

50

4 (s, 9H)、1.6 (m, 2H)、1.85 (s, 3H)、1.9 (m, 1H)、2.1 (m, 2H)、2.7 (m, 1H)、3.55 (s, 3H)、3.7 (m, 1H)、3.8 (m, 1H)、6.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、7.20 (d, J = 9.9 Hz, 1H)

分析:

$C_{20}H_{36}N_2O_5 \cdot 0.75H_2O$  計算値: C, 60.35; H, 9.50; N, 7.04

実験値: C, 60.60; H, 9.49; N, 7.05

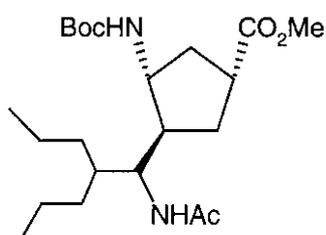
実施例 180

(1R, 3R, 4R, 1'S) - (-) - メチル 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - プロピル) ペンチル - 4 - tert - ブトキシカルボニル - アミノシクロペンタン - 1 - カルボキシレート (190、スキーム - 16)

10

【0437】

【化220】



20

【0438】

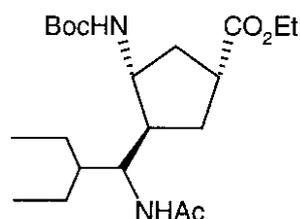
化合物 189 に関する同様の方法に従い、化合物 185 (16.0 g) より調製した。

実施例 181

(1R, 3R, 4R, 1'S) - (-) - エチル 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル) ブチル - 4 - tert - ブトキシカルボニル - アミノ - シクロペンタン - 1 - カルボキシレート (191、スキーム - 16)

【0439】

【化221】



30

【0440】

化合物 189 に関する同様の方法に従い、化合物 186 (1.9 g) より調製した。

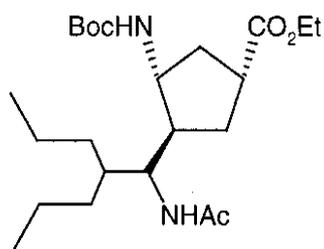
実施例 182

(1R, 3R, 4R, 1'S) - (-) - メチル 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - プロピル) ペンチル - 4 - tert - ブトキシカルボニル - アミノシクロペンタン - 1 - カルボキシレート (192、スキーム - 16)

40

【0441】

【化222】



## 【0442】

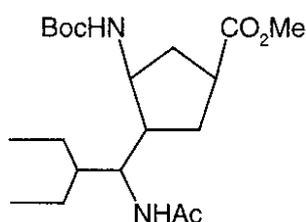
化合物189に関する同様の方法に従い、化合物187(1.2g)より調製した。

## 実施例183

(±)-メチル tert-3-(1'-アセチルアミノ-2'-エチル)ブチル-c-4-tert-ブトキシカルボニル-アミノシクロペンタン-1-カルボキシレート(193、C-1'の異性体-A、スキーム-16)

## 【0443】

## 【化223】



## 【0444】

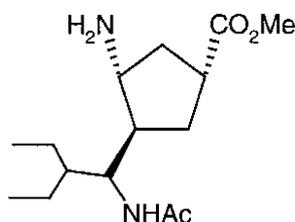
化合物189に関する同様の方法に従い、化合物188(0.2g)より調製した。

## 実施例184

(1R, 3R, 4R, 1'S)-(-)-メチル 3-(1'-アセチルアミノ-2'-エチル)ブチル-4-アミノシクロペンタン-1-カルボキシレート塩酸(194、スキーム-16)

## 【0445】

## 【化224】



## 【0446】

化合物149に関する同様の方法に従い、化合物189(10.0g)より調製した。

## 実施例185

(1R, 3R, 4R, 1'S)-(-)-メチル 3-(1'-アセチルアミノ-2'-プロピル)ペンチル-4-アミノシクロペンタン-1-カルボキシレート塩酸(195、スキーム-16)

## 【0447】

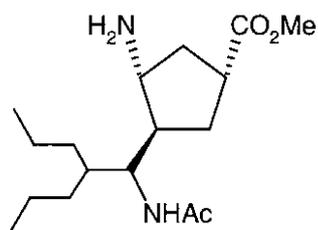
## 【化225】

10

20

30

40



## 【0448】

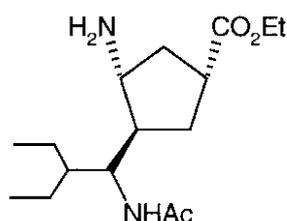
化合物149に関する同様の方法に従い、化合物190(10.0g)より調製した。

実施例186

(1R, 3R, 4R, 1'S) - (-) - エチル 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル) ブチル - 4 - アミノシクロペンタン - 1 - カルボキシレートトリフルオロ酢酸 (196、スキーム - 16)

## 【0449】

## 【化226】



## 【0450】

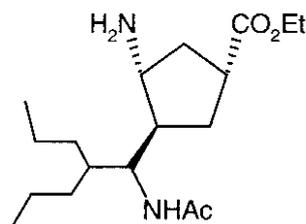
化合物151に関する同様の方法に従い、化合物191(1.4g)より調製した。

実施例187

(1R, 3R, 4R, 1'S) - (-) - エチル - 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - プロピル) ペンチル - 4 - アミノシクロペンタン - 1 - カルボキシレートトリフルオロ酢酸 (197、スキーム - 16)

## 【0451】

## 【化227】



## 【0452】

化合物151に関する同様の方法に従い、化合物192(0.84g)より調製した。

実施例188

(±) - メチル t - 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル) ブチル - c - 4 - アミノシクロペンタン - 1 - カルボキシレートトリフルオロ酢酸 (198、C - 1' 位の異性体 - A, スキーム - 16)

## 【0453】

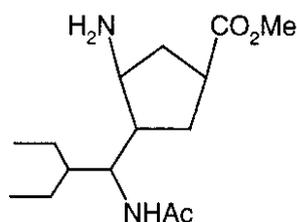
## 【化228】

10

20

30

40



## 【0454】

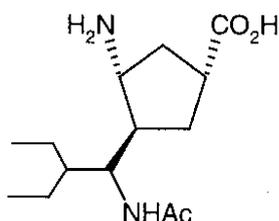
化合物151に関する同様の方法に従い、化合物193(5.7mg)より調製した。

## 実施例189

(1R, 3R, 4R, 1'S) - (-) - 3 - (1'-アセチルアミノ - 2'-エチル)ブチル - 4 - アミノシクロペンタン - 1 - カルボン酸 (199、スキーム - 16)

## 【0455】

## 【化229】



## 【0456】

化合物160に関する同様の方法を用いて、化合物196(8.3mg, 0.0233mmol)より調製し、23.3mM溶液を得た。

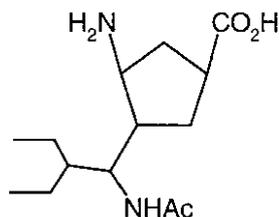
MS(ES<sup>+</sup>): 271.4(100%, M+1)

## 実施例190

(±) - t - 3 - (1'-アセチルアミノ - 2'-エチル)ブチル - c - 4 - アミノシクロペンタン - 1 - カルボン酸 (200、C-1'位の異性体 - A, スキーム - 16)

## 【0457】

## 【化230】



## 【0458】

化合物160に関する同様の方法を用いて、化合物198(4.21mg, 0.0148mmol)より調製し、14.8mM溶液を得た。

MS(ES<sup>+</sup>): 271.4(100%, M+1)

## 実施例191

(1R, 3R, 4R, 1'S) - (-) - エチル 3 - (1'-アセチルアミノ - 2'-エチル)ブチル - 4 - [(tert-ブトキシカルボニル - アミノ - tert-ブトキシカルボニルイミノ)メチル]アミノシクロペンタン - 1 - カルボキシレート (201、スキーム - 17)

## 【0459】

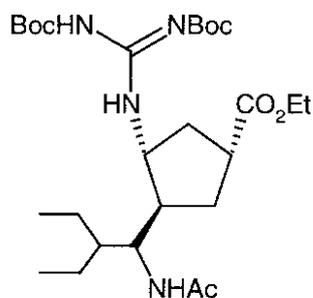
## 【化231】

10

20

30

40



【0460】

10

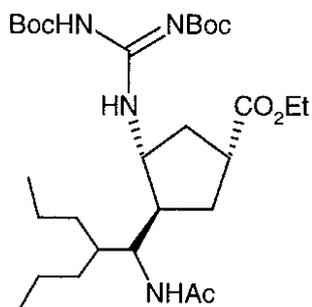
化合物 94 に関する同様の方法を用いて、化合物 196 (1.52 g) より調製した。

実施例 192

(1R, 3R, 4R, 1'S) - (-) - エチル 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - プロピル) ペンチル - 4 - [(tert - ブトキシカルボニル - アミノ - tert - ブトキシカルボニルイミノ) メチル] アミノシクロペンタン - 1 - カルボキシレート (202, スキーム - 17)

【0461】

【化232】



20

【0462】

化合物 94 に関する同様の方法を用いて、化合物 197 (0.87 g) より調製した。

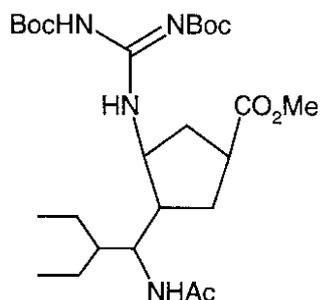
実施例 193

(±) - メチル t - 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル) プチル - c - 4 - [(tert - ブトキシカルボニルアミノ - tert - ブトキシカルボニルイミノ) メチル] アミノシクロペンタン - r - 1 - カルボキシレート (203, C - 1' 位の異性体 - A, スキーム - 17)

30

【0463】

【化233】



40

【0464】

化合物 94 に関する同様の方法を用いて、化合物 198 (0.093 g) より調製した。

実施例 194

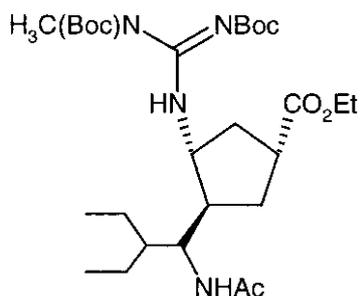
(1R, 3R, 4R, 1'S) - (-) - エチル 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル) プチル - 4 - [(N - tert - ブトキシカルボニル - N - メチルアミノ - N'

50

- tert - ブトキシカルボニルイミノ)メチル]アミノシクロペンタン - 1 - カルボキシレート (204, スキーム - 17)

【0465】

【化234】



10

【0466】

化合物 94 に関する同様の方法を用いて、化合物 196 (0.33 g) より調製した。使用した試薬は、1, 3 - ビス(tert - ブトキシカルボニル) - 2 - メチル - 2 - チオプロソイドウレアのかわりに 1, 3 - ビス(tert - ブトキシカルボニル) - N - メチル - 2 - (2, 4 - ジニトロフェニル) - 2 - チオプロソイドウレアとした。

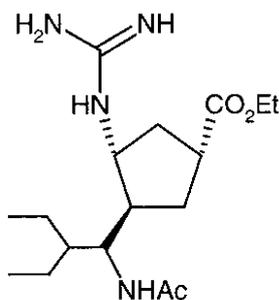
実施例 195

(1R, 3R, 4R, 1'S) - (-) - エチル 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル) プチル - 4 - [(アミノ - イミノ)メチル]アミノシクロペンタン - 1 - カルボキシレートトリフルオロ酢酸 (205, スキーム - 17)

20

【0467】

【化235】



30

【0468】

化合物 151 に関する同様の方法を用いて、化合物 201 (0.9 g) より調製した。

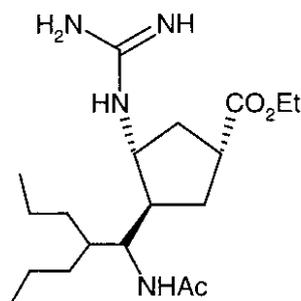
実施例 196

(1R, 3R, 4R, 1'S) - (-) - エチル 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - プロピル) ペンチル - 4 - [(アミノ - イミノ) - メチル]アミノシクロペンタン - 1 - カルボキシレートトリフルオロ酢酸 (206, スキーム - 17)

【0469】

40

【化236】



50

## 【0470】

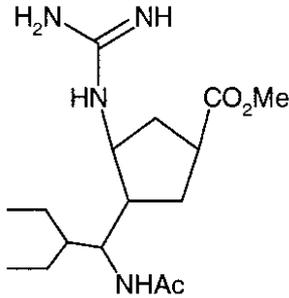
化合物151に関する同様の方法を用いて、化合物202(0.8g)より調製した。

## 実施例197

(±)-メチル t-3-(1'-アセチルアミノ-2'-エチル)ブチル-c-4-[(アミノ-イミノ)メチル]-アミノシクロ-ペンタン-r-1-カルボキシレートトリフルオロ酢酸(207, C-1'位の異性体-A、スキーム-17)

## 【0471】

## 【化237】



10

## 【0472】

化合物151に関する同様の方法を用いて、化合物203(0.055g)より調製した。

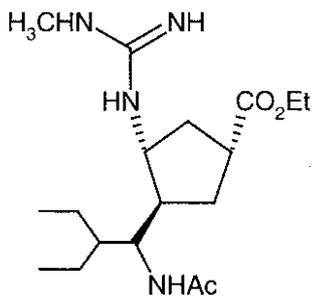
20

## 実施例198

(1R, 3R, 4R, 1'S)-(-)-エチル-3-(1'-アセチルアミノ-2'-エチル)ブチル-4-[(N-メチルアミノ-イミノ)メチル]アミノシクロペンタン-1-カルボキシレートトリフルオロ酢酸(208, スキーム-17)

## 【0473】

## 【化238】



30

## 【0474】

化合物151に関する同様の方法を用いて、化合物204(0.35g)より調製した。

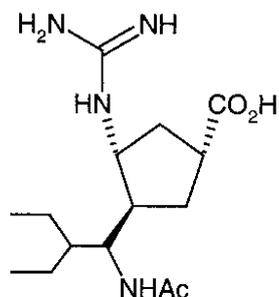
## 実施例199

(1R, 3R, 4R, 1'S)-(-)-3-(1'-アセチルアミノ-2'-エチル)ブチル-4-(アミノイミノ)メチル-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸(209, スキーム-17)

40

## 【0475】

## 【化239】



## 【0476】

10

方法 - A : 化合物 160 に関する同様の方法を用いて、化合物 205 ( 7 . 6 mg , 0 . 0167 mmol ) より調製し、16 . 7 mM 溶液として得た。

MS ( ES<sup>+</sup> ) : 313 . 4 ( 100% , M + 1 )

方法 - B : 化合物 178 に関する同様の方法 ( 方法 - B ) を用いて、化合物 194 ( 15 . 02 g ) より調製した。

<sup>1</sup>H NMR ( D<sub>2</sub>O ) : 0 . 90 ( m , 6 H )、1 . 1 ( m , 2 H )、1 . 4 ( m , 1 H )、1 . 5 ( m , 2 H )、1 . 75 ( m , 2 H )、2 . 05 ( s , 3 H )、2 . 15 ( m , 1 H )、2 . 35 ( m , 2 H )、2 . 8 ( m , 1 H )、3 . 65 ( m , 1 H )、4 . 0 ( m , 1 H )

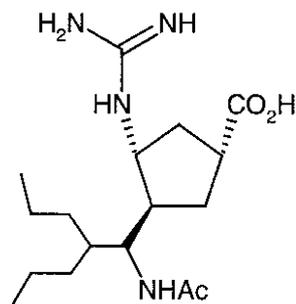
## 実施例 200

20

( 1 R , 3 R , 4 R , 1 ' S ) - ( - ) - 3 - ( 1 ' - アセチルアミノ - 2 ' - プロピル ) ペンチル - 4 - [ ( アミノ - イミノ ) メチル ] アミノシクロペンタン - 1 - カルボン酸 ( 210 , スキーム - 17 )

## 【0477】

## 【化240】



30

## 【0478】

方法 - A : 化合物 160 に関する同様の方法を用いて、化合物 206 ( 9 . 69 mg , 0 . 0197 mmol ) より調製し、14 . 9 mM 溶液として得た。

MS ( ES<sup>+</sup> ) : 341 . 7 ( 100% , M + 1 )

方法 - B : 化合物 178 に関する同様の方法 ( 方法 - B ) を用いて、化合物 153 ( 8 . 4 g ) より調製した。

40

<sup>1</sup>H NMR ( D<sub>2</sub>O ) : 0 . 90 ( m , 6 H )、1 . 1 ( m , 2 H )、1 . 4 ( m , 6 H )、1 . 6 ( m , 1 H )、1 . 75 ( m , 2 H )、2 . 05 ( s , 3 H )、2 . 15 ( m , 1 H )、2 . 3 ( m , 1 H )、2 . 4 ( m , 1 H )、2 . 78 ( m , 1 H )、3 . 6 ( m , 1 H )、3 . 9 ( m , 1 H )

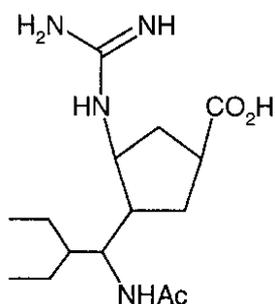
## 実施例 201

( ± ) - t - 3 - ( 1 ' - アセチルアミノ - 2 ' - エチル ) ブチル - c - 4 - [ ( アミノ - イミノ ) メチル ] アミノシクロペンタン - r - 1 - カルボン酸 ( 211 , C - 1 ' 位の異性体 - A , スキーム - 17 )

## 【0479】

## 【化241】

50



## 【0480】

10

化合物160に関する同様の方法を用いて、化合物207(18mg, 0.0342mmol)より調製し、34.2mM溶液として得た。

MS(ES<sup>+</sup>): 313.4(100%, M+1)

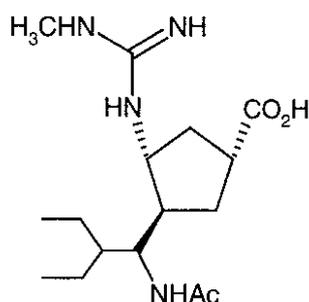
## 実施例202

(1R, 3R, 4R, 1'S) - (-) - 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル) プチル - 4 - [(N - メチルアミノ - イミノ)メチル]アミノシクロペンタン - 1 - カルボン酸(212, スキーム - 17)

## 【0481】

## 【化242】

20



## 【0482】

30

化合物160に関する同様の方法を用いて、化合物208(10.7mg, 0.0235mmol)より調製し、30.18mM溶液として得た。

MS(ES<sup>+</sup>): 327.6(100%, M+1)

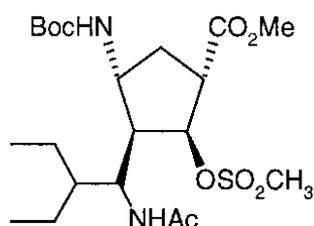
## 実施例203

(1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) - (-) - メチル 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル) プチル - 4 - tert - ブトキシ - カルボニルアミノ - 2 - メタンシルホニルオキシシクロペンタン - 1 - カルボキシレート(213, スキーム - 18)

## 【0483】

## 【化243】

40



## 【0484】

化合物137(1.0g, 2.4mmol)のジクロロメタン混合溶液(40mL)へ、メタンシルホニルクロライド(0.37ml, 4.8mmol)及びトリエチルアミン(1.0mL, 7.2mmol)を4で添加した。混合液を4、16時間攪拌した。水(10mL)を混合液へ添加して、ジクロロメタン(3x10mL)で抽出した。合わせ

50

た有機抽出物を食塩水(20 mL)で洗浄し、(MgSO<sub>4</sub>)で乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して、残渣をシリカゲルカラムに通して精製し、0.8 g(68%)化合物213を得た。

MS(ES+): 493.8(M+1)

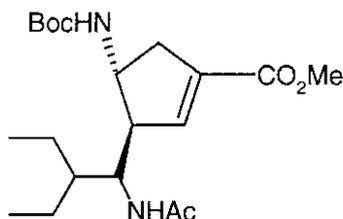
#### 実施例 204

(3R, 4R, 1'S) - (-) - メチル - 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル) ブチル - 4 - tert - ブトキシカルボニル - アミノ - シクロペント - 1 - エン - 1 - カルボキシレート(214, スキーム - 18)

【0485】

【化244】

10



【0486】

化合物213(0.4 g, 0.81 mmol)のTHF溶液(5 mL)へ、調製したてのナトリウムエトキシド(2.43 mmol)のエタノール溶液(1.5 mL)を4で添加し、30分間攪拌した。混合液を酢酸で中和して、濃縮した。残渣をジクロロメタン(20 mL)に入れ、水、食塩水で洗浄し、(MgSO<sub>4</sub>)で乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムに通して精製し、0.11 g(37%)化合物214を得た。

20

MS(ES+): 397.8(M+1)

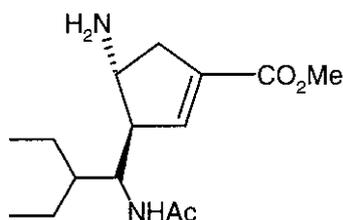
#### 実施例 205

(3R, 4R, 1'S) - (-) - メチル 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル) ブチル - 4 - アミノシクロペント - 1 - エン - 1 - カルボキシレート塩酸(215, スキーム - 18)

【0487】

【化245】

30



【0488】

化合物149に関する同様の方法に従い、化合物214(23 mg, 0.81 mmol)より調製し、そのまま次の過程に用いた。

40

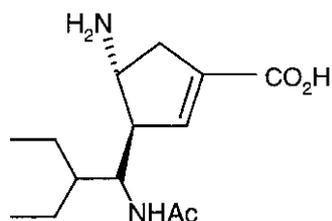
MS(ES+): 297.5(M+1)

#### 実施例 206

(3R, 4R, 1'S) - (-) 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル) ブチル - 4 - アミノシクロペント - 1 - エン - 1 - カルボン酸(216, スキーム - 18)

【0489】

【化246】



## 【0490】

上記で得られた化合物 216 の混合物を化合物 160 に関する同様の方法で処理して、58 mM 溶液として得た。

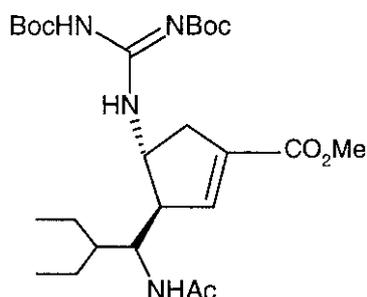
10

## 実施例 207

(3R, 4R, 1'S) - (-) - メチル 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル) ブチル - 4 - [(tert - ブトキシカルボニル - アミノ - tert - ブトキシカルボニルイミノ) メチル] アミノシクロペント - 1 - エン - 1 - カルボキシレート (217, スキーム - 18)

## 【0491】

## 【化247】



20

## 【0492】

化合物 215 (4.23 g, 13.6 mmol)、N - tert - ブトキシカルボニル - N' - tert - ブトキシカルボニル - N'' - トリフルオロメタンスルホニルグアニジン (5.87 g, 15 mmol) 及びトリエチルアミン (4.1 mL, 29.2 mmol) のジクロロメタン混合液 (70 mL) を室温で 16 時間攪拌した。反応混合液を二炭酸ナトリウム飽和溶液、水、食塩水で洗浄し、(MgSO<sub>4</sub>) で乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムに通して精製し、3.9 g (60%) 化合物 217 を得た。

30

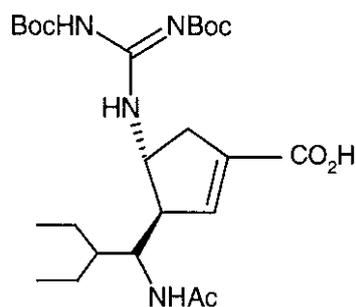
MS (ES<sup>+</sup>) : 526.08 (M + 1)

## 実施例 208

(3R, 4R, 1'S) - (-) - 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル) ブチル - 4 - [(tert - ブトキシカルボニルアミノ - tert - ブトキシカルボニルイミノ) メチル] アミノシクロペント - 1 - エン - 1 - カルボン酸 (218, スキーム - 18)

## 【0493】

## 【化248】



40

50

## 【0494】

化合物217 (1.8 g, 3.4 mmol)、THF (10 mL)、エタノール (10 mL)、水 (10 mL) 及び1N水酸化ナトリウム (10 mL) の混合液を室温で8時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、残余の水相をエーテル (20 mL) で洗浄して、酢酸で酸性化した。固体を濾過で回収し、水で洗浄し、乾燥して、1.6 g (92%) 化合物218を得た。

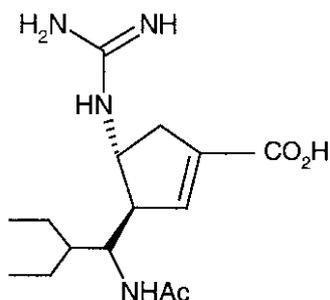
MS (ES<sup>+</sup>): 512.0 (M+1)

## 実施例209

(3R, 4R, 1'S) - (-) - 3 - (1' - アセチルアミノ - 2' - エチル) プチル - 4 - [(アミノ - イミノ)メチル]アミノ - シクロペント - 1 - エン - 1 - カルボン酸塩酸 (219, スキーム - 18)

## 【0495】

## 【化249】



## 【0496】

化合物218 (1.52 g, 2.98 mmol) 及び3N塩酸 (20 mL, 60 mmol) の混合液を24時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、乾燥した。残渣をエタノール/エーテルで結晶化して、0.85 g (83%) 化合物219を得た。

MS (ES<sup>+</sup>): 311.4 (M+1)

分析: C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> · HCl 計算値: C, 51.94; H, 7.56; N, 16.15

実験値: C, 51.84; H, 7.75; N, 16.03

## 【0497】

## 生化学

試験管内検定は、von Itzsteinらの報告した方法 (EP出願92309634.6) に基づいて行った。インフルエンザH1N9種由来ノイラミニダーゼを、Virology, 1984年, 137, 314-323頁でLaverらにより記述された方法により得た。IC<sub>50</sub>の値は、蛍光生成物質、2' - (4 - メチルウンベリフェリル) - D - アセチルノイラミン酸を使用した分光蛍光法により測定した。本物質は、ノイラミニダーゼによって開裂され、定量可能な蛍光性生成物を生じる。検定混合物には、様々な濃度 (4 ~ 6通り) の阻害剤及び酵素を、32.5 mM MES [2 - (N - モルホリノ)エタンスルホン酸] 緩衝液、4 mM 塩化カルシウム含有、pH = 6.5 (総容量 = 80 μL) を含有させる。反応は、20 μL 基質を添加し、最終濃度75 μMとして開始する。10分間37 °Cにした後、0.2 M グリシン / NaOH (pH = 10.2)、150 μL を0.1 mL 反応液へ添加して、反応を終了させる。酵素を添加していない同じ基質溶液でブランクを計算する。蛍光度をスペクトラフルオア - 蛍光光度計 (励起: 360 nm、及び、エミッション: 450 nm) を用いて測定し、基質ブランクによる値を、サンプル値から差し引いた。IC<sub>50</sub> 値は、阻害剤濃度に対するNA活性阻害率をプロットすることにより計算し、各々の値を2度測定した。

## 【0498】

## 生化学データ

以下の表は、ノイラミニダーゼ酵素阻害データ (IC<sub>50</sub> 値) を示す。

10

20

30

40

50

+ > 100 μM ; ++ 1 - 100 μM ; +++ < 1 μM  
【0499】

【表1】

化合物 番号	インフルエンザ A	インフルエンザ B	
65	++	++	
86	++	++	
160	+++	+++	10
162	+++	+++	
163	+++	+++	
165	++	++	
166	+++	++	
178	+++	+++	
179	+++	+++	
180	+++	+++	20
181	+++	+++	
182	+++	+++	
183	+++	+++	
199	+++	+++	
200	+++	+++	
209	+++	+++	
210	+++	+++	30
211	+++	+++	
212	+++	+++	
219	+++	+++	

## 【0500】

結晶学

ノイラミニダーゼ及び阻害剤分子間の複合体は、H1N9ノイラミニダーゼ結晶を阻害剤が溶解された2mLリン酸緩衝液に移して、調製した。阻害剤化合物濃度を2mMに調製した。結晶を約1日緩衝液中で平衡化した後、溶液を除去し、X線回折データ収集用のガラスキャピラリー中にマウントした。X線強度測定は、すべて100mA、50KV及び銅陽極で操作するRigaku RU-300回転陽極発生機上のSiemens X-100 multiwire area detectorで記録した。結晶と検出器の距離を160mmとして、検出器をオフセット2.2 データとした。強度データは、0.1°振動フレームでフレーム当たり240秒露出して測定した。さらなるデータ収集を妨げる結晶に対する放射破壊前に、各々の結晶で600~700フレームのデータを得た。

40

## 【0501】

XENGENプログラムシステムを使用して、強度データを処理した。積分強度を図り、

50

それを合わせて、単一反射のみ含有する最終データセットを作成した。プログラム X P L O R を使用して、すべての精密化を行った。精密化のための開始モデルを、2.0 に精密化した天然 N 9 構造とした。2.2 での示差フーリエ地図を、精密化モデルにより計算された位相を使用して計算した。電子密度地図の分析を、グラフィックスプログラム Q U A N T A を用いたシリコングラフィックス・インディゴ・エクストリーム 2 ・コンピューターグラフィックス・ワークステーションで行った。阻害剤分子に対する理想モデルは、差電子密度に手動で合わせた。阻害剤モデルは、後に X P L O R 精密化したものである。

#### 【0502】

##### 投与及び処方

本発明の抗ウイルス化合物は、人体、哺乳類、鳥、又はその他の動物中のウイルスノイラミニダーゼに作用するように活性成分部位を接触させる全ての手段をもって、ウイルス感染に対する治療として投与することができる。それらは、単独の治療剤として又は治療剤の組み合わせで、医薬品に関する使用として利用できる従来の手段により投与することができる。それらは、単独で投与してもよいが、通常、選択した投与経路や医薬品の標準実例に基づいて選択した医薬品担体で投与してもよい。

投与されるべき服用量は、もちろん、特定の薬剤の薬力学的特質、その態様及び投与経路；患者の年齢、健康状態及び体重；症状の性質、程度、同時に治療するものの種類；治療の頻度；及び望みの効果等、既知の要素に依存して変わる。有効成分の1日の投薬量は、体重 1 k g 当たり約 0 . 0 0 1 ~ 1 0 0 0 m g 、好ましくは、0 . 1 ~ 約 3 0 m g / k g であると考えられうる。

#### 【0503】

服用形態（投与に適した組成物）は、1ユニット当たり約 1 m g ~ 約 5 0 0 m g の活性成分を含有する。活性成分は、通常医薬組成物中、組成物総量に対して約 0 . 5 ~ 9 5 重量%となる。

活性成分は、カプセル、錠剤、粉末等の固体投与形態、又は、エリクシル、シロップ、懸濁液等の液体投与形態で経口投与することができる。また、滅菌液体投与形態で非経口投与も可能である。活性成分は、鼻腔中にも（点鼻剤で）、薬剤粉末ミストの吸入によって投与することも可能である。他の投薬形態は、パッチ機構又は軟膏を介して経皮投与することも潜在的に可能である。

ゼラチンカプセルは、活性成分、及び、ラクトース、デンプン、セルロース誘導體、生物学的適合性のあるポリマー、マグネシウムステアリン酸塩、ステアリン酸等の粉末化した担体を含有する。同様の希釈剤が圧縮錠剤を作るのに使用できる。錠剤、カプセル双方とも、何時間もかけて薬物を連続放出するための持続放出製品として製造することが可能である。圧縮錠剤は、糖被覆又は膜被覆して好ましくない味を隠し、外気から錠剤を保護することも可能であるし、胃腸管中での選択的な消化を行うために腸溶性の被覆を行うことも可能である。

#### 【0504】

経口投与のための液体投与形態は、患者の許容性を上げるために着色剤及び芳香剤を含有することも可能である。それらは、緩衝剤、界面活性剤及び保存料も含有していても良い。液体経口製品は改良して、持続放出性を有するようにすることも可能である。それらは、活性成分の溶解度を向上させ、それらの経口摂取を促進させるため、シクロデキストリン誘導體を含有してもよい。

一般的に、水、好適な油、塩水、水溶性デキストロース（グルコース）及び同類の糖溶液、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等のグリコールは、非経口溶液の好適な担体である。非経口投与用溶液は、好ましくは活性成分の水溶性塩、好適な安定剤、及び、必要に応じて、緩衝剤を含有する。二亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸等の抗酸化剤は、単一で又は組み合わせで好適な安定化剤となる。クエン酸及びその塩、及び E D T A ナトリウムも使用される。さらに、非経口溶液は、ベンズアルコニウムクロライド、メチル - 又はプロピルパラベン及びクロロブタノール等の保存剤を含有

10

20

30

40

50

してもよい。

好適な医薬担体としては、当該分野の標準参照テキストである、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mark Publishing Company及びHandbook of Pharmaceuticals Excipients, American Pharmaceutical Associationに記載されている。

【0505】

本発明の化合物の投与に有用な医薬品服用形態を、以下に述べる：

硬薬包カプセル

標準2ピース硬ゼラチンカプセルに、それぞれ100mg粉末活性成分、150mg、ラクトース、50mgセルロース及び6mgマグネシウムステアリン酸を充填して、多数のカプセルユニットが調製される。

10

【0506】

軟ゼラチンカプセル

大豆油、綿実油、オリーブ油等の消化のよい油中の活性成分混合物を調製し、容積式ポンプを用いて、融解したゼラチンへ注入し、100mg活性成分を含有した軟ゼラチンカプセルを形成する。カプセルを洗浄して、乾燥する。活性成分をポリエチレングリコール、グリセリン、ソルビトールの混合液に溶解させて、水混和性薬剤混合物を調製することができる。

【0507】

20

錠剤

多数の錠剤を、100mg活性成分、0.2mgコロイド二酸化珪素、5mgステアリン酸マグネシウム、275mg微結晶セルロース、11mgデンプン、98.8mgラクトースという服用ユニットとなるように通常の方法で調製する。嗜好性の向上、見た目の向上、吸収性の安定性及び遅延のために、好適な水溶性又は非水溶性被覆をしても良い。

【0508】

即時放出錠剤/カプセル

これらは、通常又は新規な方法で製造された固体経口服用形態である。

これらのユニットは、即時溶解及び薬物運搬のための水なしで経口投与される。活性成分は、糖、ゼラチン、ペクチン及び甘味料等の成分を含有する液体中に混合される。液体は凍結乾燥又は固体状態抽出法により固体化され、固体錠剤又はカプセルとなる。薬物化合物は、粘弾性で熱可塑性のある糖及びポリマー又は起沸性成分で圧縮し、水を要しない即時放出を目的とする多孔性マトリックスを製造してもよい。

30

さらに、本発明の化合物は、点鼻剤、又は計量投与及び鼻又は口吸入器の形態で投与することが可能である。薬品は、微細ミストに関しては鼻用溶液から、又は、エアロゾルに関しては粉末より運搬される。

【0509】

ここで示し記載した本発明の改良に加えて、様々な改良が以上の記載より当業者にとって明らかであろう。このような改良も添付した請求の範囲内である。

以上の開示は、当業者が本発明を実施可能とするために不可欠と思われる情報を全て包含する。引用された出願は、さらに有用な情報を与えるものであるから、引用された情報は、全体として引例により本記載に組み込まれる。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

前置審査

(72)発明者 ポーラン・チャンド  
アメリカ合衆国 アラバマ州 3 5 2 2 6 , バーミングハム , クーリックウッド・プレイス , 5  
0 9 番

(72)発明者 ジョン・エー・モントゴメリー  
アメリカ合衆国 アラバマ州 3 5 2 1 3 , バーミングハム , ブルックシャイア・プレイス ,  
2 2 1 5 番

審査官 吉住 和之

(56)参考文献 特表 2 0 0 0 - 5 0 5 0 8 8 ( J P , A )  
特開平 0 6 - 0 5 6 7 5 1 ( J P , A )  
国際公開第 9 6 / 0 2 6 9 3 3 ( W O , A 1 )  
Aust. J. Chem. , 1986, Vol.39, No.6, p.855-864  
Indian J. Chem. , 1987, Vol.26B, No.10, p.939-946

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07C 233/47  
C07C 279/16  
CA(STN)  
REGISTRY(STN)