

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4229701号
(P4229701)

(45) 発行日 平成21年2月25日 (2009. 2. 25)

(24) 登録日 平成20年12月12日 (2008. 12. 12)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 405/10 (2006. 01) C O 7 D 405/10
A 6 1 K 31/397 (2006. 01) A 6 1 K 31/397
A 6 1 P 3/06 (2006. 01) A 6 1 P 3/06

請求項の数 7 (全 60 頁)

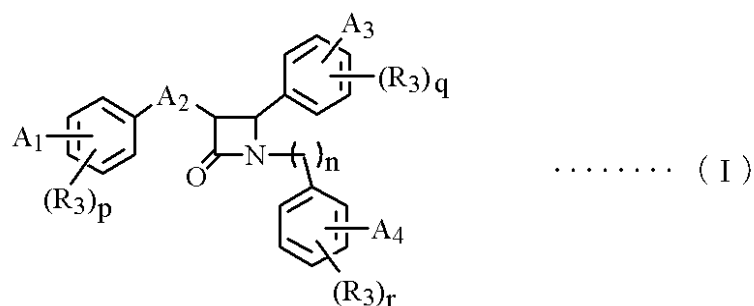
(21) 出願番号	特願2002-565979 (P2002-565979)	(73) 特許権者	592086318
(86) (22) 出願日	平成14年2月20日 (2002. 2. 20)		壽製薬株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2002/001481		長野県埴科郡坂城町大字坂城 6 3 5 1 番地
(87) 国際公開番号	W02002/066464	(74) 代理人	100089406
(87) 国際公開日	平成14年8月29日 (2002. 8. 29)		弁理士 田中 宏
審査請求日	平成16年8月27日 (2004. 8. 27)	(74) 代理人	100096563
(31) 優先権主張番号	特願2001-48202 (P2001-48202)		弁理士 樋口 榮四郎
(32) 優先日	平成13年2月23日 (2001. 2. 23)	(74) 代理人	100110168
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		弁理士 宮本 晴視
(31) 優先権主張番号	特願2001-128031 (P2001-128031)	(72) 発明者	富山 泰
(32) 優先日	平成13年4月25日 (2001. 4. 25)		長野県埴科郡坂城町大字坂城 1 1 1 3 番地
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(72) 発明者	横田 昌幸
			長野県更埴市八幡 2 6 7 1 - 1 0
		(72) 発明者	野田 淳
			長野県長野市三輪田町 1 3 1 0 - 4 5 1
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 β -ラクタム化合物及びその製造方法並びにこれを含有する血清コレステロール低下剤

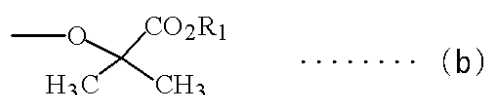
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

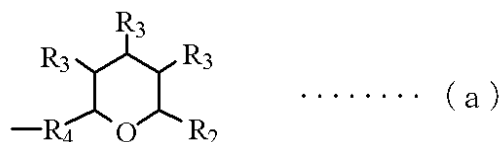
一般式 (I) :



[式中、 A_1 、 A_3 及び A_4 は、水素原子、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基、 $-COOR_1$ 、次式 (b) :



(式中、 R_1 は水素原子、 $C_1 \sim C_5$ のアルキル基である。)
 で示す基、又は次式 (a) :



〔式中、 R_2 は $-\text{CH}_2\text{OH}$ 基、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-\text{R}_1$ 基又は $-\text{CO}_2-\text{R}_1$ 基である。 R_3 は $-\text{OH}$ 基又は $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}_1$ 基である。 R_4 は $-(\text{CH}_2)_k\text{R}_5(\text{CH}_2)_l-$ 基（但し、 k と l は0又は1以上の整数であり、 $k+l$ は10以下の整数である。また R_5 は結合を表し、単結合 $(-)$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、カルボニル基又は $-\text{CH}(\text{OH})-$ である。）であり、 R_4 基は炭素原子-炭素原子の結合でテトラヒドロピラン環に結合している。〕で示す基である。 A_1 、 A_3 及び A_4 のいずれか1つは必ず上記(a)式で示す基である。

10

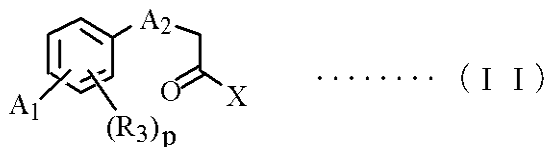
A_2 は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルキル鎖、 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルコキシ鎖、 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルケニル鎖、 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のヒドロキシアルキル鎖又は $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のカルボニルアルキル鎖である。

n 、 p 、 q 及び r は0、1又は2の整数を表す。〕

で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項2】

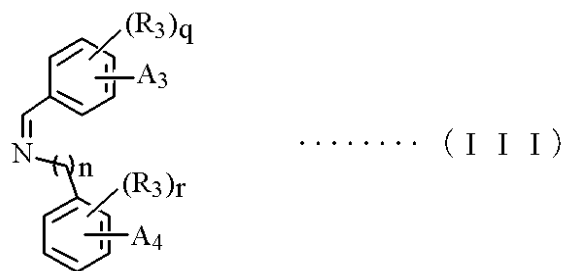
一般式(II)：



20

〔式中、 A_1 、 A_2 、 R_3 及び p は上記に同じ、 X はハロゲン等の脱離基、もしくは光学活性なスルタム誘導体である。〕

で示される化合物と、一般式(III)：



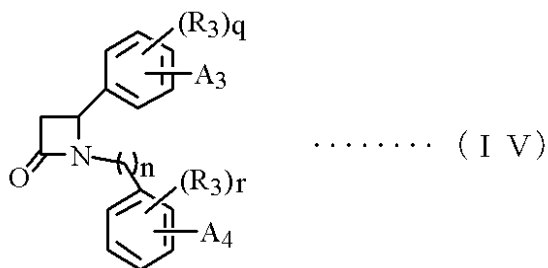
30

〔式中、 A_3 、 A_4 、 R_3 及び n 、 q 、 r は上記に同じ。〕

で示される化合物をスタウディンガー反応又はマンニッヒ反応させることを特徴とする一般式(I)で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩の製造方法。

【請求項3】

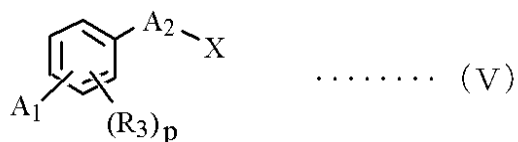
一般式(IV)：



40

〔式中、 n 、 q 、 r 、 A_3 、 A_4 及び R_3 は上記に同じ。〕

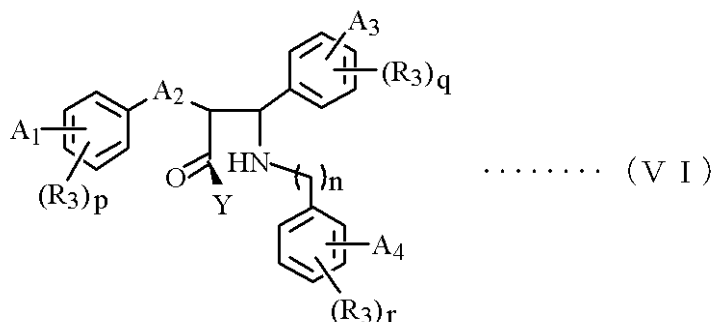
で示される化合物と、一般式(V)：



(式中、 A_1 、 A_2 、 p 、 X 、及び R_3 は上記に同じ。)
 で示される化合物とを塩基の存在下で反応させることを特徴とする一般式 (I) で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩の製造方法。

【請求項 4】

一般式 (VI) :

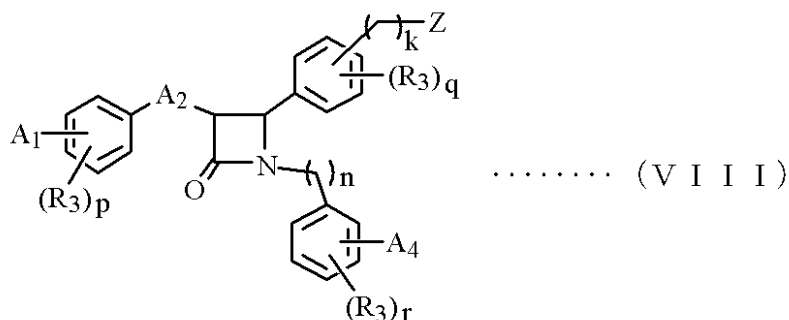


(式中、 n 、 p 、 q 、 r 、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び R_3 は上記に同じ。 Y は光学活性なスルタム誘導体である。)

で示される化合物の閉環反応を行うことを特徴とする一般式 (I) で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩の製造方法。

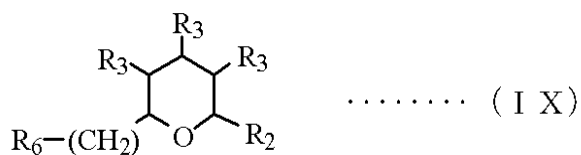
【請求項 5】

一般式 (VIII) :



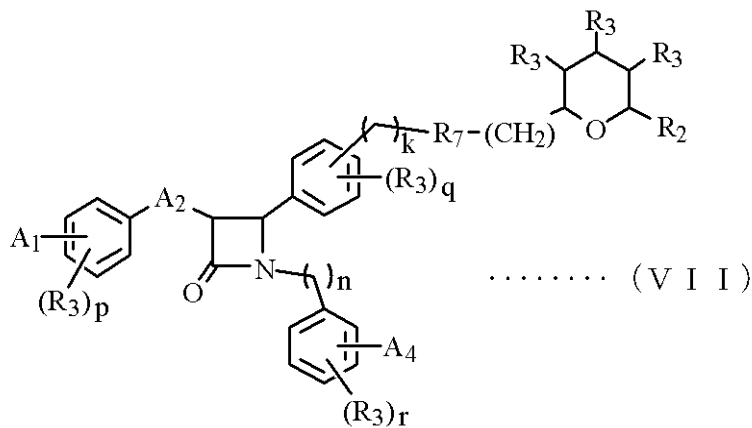
(式中、 A_1 、 A_2 、 A_4 、 R_3 、 n 、 p 、 q 、及び r は上記と同じである。 Z はハロゲン原子又はトリフレート基などの脱離基を表し、 k は0又は1~10の整数である。)

で示される化合物と一般式 (IX) :



[式中、 R_2 及び R_3 は上記と同じであり、 R_6 はハロゲン原子、 $-CH=CH_2$ 又は $-CH_2OH$ を表す。]

で示される化合物とをカップリング反応させることを特徴とする一般式 (VII) :



10

(式中、 A_1 、 A_2 、 A_4 、 R_3 、 n 、 p 、 q 、及び r は上記と同じである。 R_7 は単結合(—)、 $-\text{CH}=\text{HC}-$ 、又は $-\text{OCH}_2$ である。 k は0又は1～10の整数である。)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩の製造方法。

【請求項6】

一般式(I)で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩を含有する、血清コレステロール低下剤。

【請求項7】

一般式(I)で示される化合物と β -ラクタマーゼ阻害剤との併用による血清コレステロール低下剤。

20

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、新規 β -ラクタム化合物及びその製造方法、並びに該化合物を含有する血清コレステロール低下剤に関する。

背景技術

高コレステロール血症は、動脈硬化性疾患の大きなリスクファクターであることが知られており、現代の死因の上位を占める心疾患との関連性も報告されている(例えば、Lipid Research Clinics Program, J. Am. Med. Assoc., 1984, 251, 351及び365)。近年、HMG-CoA還元酵素阻害剤が血清コレステロール低下剤として臨床使用されている。しかしながら、HMG-CoA還元酵素阻害剤は強力な血清コレステロール低下作用を有してはいるものの、安全性に問題があるとも考えられている(例えば、Mevacor in Physician's Desk Reference, 49th ED, Medical Economics Data Production Company, 1995, 1584)。このため、高活性で、より安全な血清コレステロール低下剤が求められている。

30

天然物の配糖体の中には、血清コレステロール低下作用を有する化合物が報告されている(例えば、M. A. Farboodniay Jahromi et al., J. Nat. Prod., 1993, 56, 989., K. R. Price, The Chemistry and Biological Significance of Saponins in Foods and Feeding Stuffs, CRC Critical Reviews in Food Science and Nutrition, CRC Press, 1987, 26, 27)。これらの配糖体は、小腸内でのコレステロールの吸収を防ぐことにより、血清コレステロールを低下させると推測されている(例えばP. A. McCarthy et al., J. Med. Chem., 1996, 39, 1935)。また、血清コレステロールを低下させる β -ラクタム化合物も報告されている(例えば、S. B. Rosenblum et al., J. Med. Chem., 1998, 41, 973, B. Ram et al., Indian J. Chem., 1990, 29B, 1134, メルク社USP498, 3597)。

40

これらの β -ラクタム化合物は、それ自身、弱いコレステロール吸収阻害作用を有するが

50

、グルクロン酸抱合を受けることにより更に強力なコレステロール吸収阻害作用を示す。
β-ラクタム化合物は、経口投与されると、その多くは小腸からの吸収過程で速やかにグルクロン酸抱合を受け、O-グルクロン酸抱合体となり、肝臓を通して胆管より小腸に分泌される。このβ-ラクタム化合物-O-グルクロン酸抱合体は、作用部位である小腸上皮に留まり、コレステロールの吸収を阻害する（例えば、M. van Heek et al., Brit. J. Pharmacol., 2000, 129, 1748, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1997, 283, 157）。

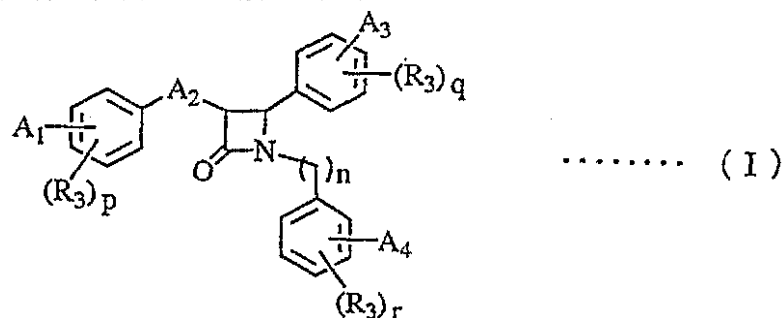
前出のβ-ラクタム化合物が、グルクロン酸抱合されることにより小腸においてコレステロール吸収阻害作用を示すことから、予め、同一分子内に、β-ラクタム構造といくつかの糖とを-O-結合させた化合物のコレステロール低下作用も報告されている（例えばW. D. Vaccaro et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 313）。しかし、経口投与された場合、この化合物は小腸に存在するグリコシダーゼにより容易に-O-グリコシド結合が加水分解されて、小腸でのコレステロール吸収阻害作用が減弱することが予想される。作用部位が小腸上皮であることを考えると、より良いコレステロール吸収阻害剤としては、小腸のみに作用して、高い活性と長い持続性を有することが必要である。このことは、化合物が小腸で吸収されることにより副作用を発現する可能性が高いため、小腸で吸収されず、小腸上皮にてコレステロール吸収阻害作用を発現した後、そのまま体外に排泄されることも意味している。

本発明は上記の事情に鑑みなされたもので、同一分子内にβ-ラクタム構造とグリコシダーゼによる代謝、酸又は塩基による加水分解に安定なC-配糖体部分を有する血清コレステロール低下剤を提供すること、すなわち血清コレステロール低下剤として有用なβ-ラクタムとC-配糖体とのハイブリッド分子を提供することを目的とする。

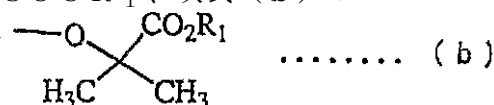
発明の開示

本発明者らは、上記した従来技術を踏まえて、β-ラクタム化合物をグリコシダーゼによる代謝、酸又は塩基による加水分解に安定な糖誘導体として有用なC-配糖体（例えばR. J. Linhardt et al., Tetrahedron, 1998, 54, 9913, D. E. Levy, The Chemistry of C-Glycosides; Elsevier Science; Oxford, 1995., H. H. D. Postema, C-Glycoside Synthesis. CRC Press; Boca Raton, 1995）としたハイブリッド分子とすることで、（1）小腸に存在するグリコシダーゼによる代謝に安定であることから、長時間小腸上皮に留まることが可能であり、（2）小腸上皮からの吸収がわずかとなり、副作用が軽減されるものと考えた。そこで、本発明者らは新規β-ラクタム化合物について、血清コレステロール低下剤の創製を目的に研究を行った結果、一般式（I）で示される新規β-ラクタム化合物が、優れた高コレステロール低下作用を有することを見出し、本発明を完成させるに至った。

すなわち、本発明は、次式の一般式（I）：



〔式中、A₁、A₃及びA₄は、水素原子、ハロゲン、C₁～C₅のアルキル基、C₁～C₅のアルコキシ基、-COOR₁、次式（b）：



10

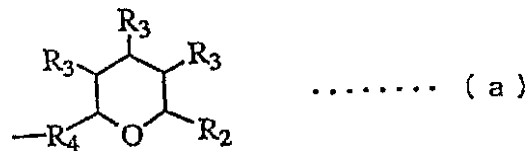
20

30

40

50

(式中、 R_1 は水素原子、 $C_1 \sim C_5$ のアルキル基である。)
で示す基、又は次式 (a) :



[式中、 R_2 は $-CH_2OH$ 基、 $-CH_2OC(O)-R_1$ 基又は $-CO_2-R_1$ 基、 R_3 は $-OH$ 基又は $-OC(O)-R_1$ 基、 R_4 は $-(CH_2)_kR_5(CH_2)_l-$ (但し、 k と l は 0 又は 1 以上の整数であり、 $k+l$ は 10 以下の整数である。)、また R_5 は結合を表し、単結合、 $-CH=CH-$ 、 $-OCH_2-$ 、カルボニル基又は $-CH(OH)-$ である。] で示す基であり、 A_1 、 A_3 及び A_4 のいずれか 1 つは必ず上記 (a) 式で示す基である。

A_2 は、 $C_1 \sim C_5$ のアルキル鎖、 $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ鎖、 $C_1 \sim C_5$ のアルケニル鎖、 $C_1 \sim C_5$ のヒドロキシアルキル鎖又は $C_1 \sim C_5$ のカルボニルアルキル鎖である。
 n 、 p 、 q 及び r は 0、1 又は 2 の整数を表す。]

で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩である。

また本発明は、一般式 (I) で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩の製造法である。
また本発明は、一般式 (I) で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩を有効成分として含有する血清コレステロール低下剤である。更に、本発明は、一般式 (I) で示される化合物と β -ラクタマーゼ阻害剤との併用による血清コレステロール低下剤である。

発明を実施するための最良の形態

本発明の一般式 (I) で示される化合物の薬理的に許容される塩としては、無機塩基の塩としてナトリウム塩やカリウム塩等、有機酸塩としてコハク酸、マレイン酸、トシル酸、酒石酸等が挙げられる。一般式 (I) の化合物はそのまま、或いは公知の製剤技術により、粉剤、顆粒剤、錠剤、或いはカプセル剤に製剤化されて、経口的に投与できる。また、直接腸への投与や坐剤、注射剤等の形で非経口的な投与が可能である。投与量は患者の症状、年齢、体重等により異なるが、例えば成人 1 日あたり 0.01~1000mg を 1~数回に分けて投与することにより血清コレステロール低下効果が期待される。また、一般式 (I) で示される化合物と β -ラクタマーゼ阻害剤との併用によって、血清コレステロール低下作用が増強すると考えられる。 β -ラクタマーゼ阻害剤は、細菌による β -ラクタム環の分解を阻害する薬剤であり、クラブラン酸などが用いられる

以下に本発明の化合物を例示するが、本発明はこれらに限定されるものではない。本発明に含まれる具体的な化合物として、下記の化合物が挙げられる。

(1) $(4S^*, 3R^*)-4-\{4-[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5\text{-トリヒドロキシ}-6-(\text{ヒドロキシメチル})\text{ペルヒドロ}-2H\text{-ピラン}-2\text{-イル}]フェニル\}-1-(4\text{-フルオロフェニル})-3-[3-(4\text{-フルオロフェニル})プロピル]アゼチジン-2\text{-オン}$

(2) $(4S^*, 3R^*)-4-(4-\{[5S, 2S, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5\text{-トリヒドロキシ}-6-(\text{ヒドロキシメチル})\text{ペルヒドロ}-2H\text{-ピラン}-2\text{-イル}]メチル\}フェニル)-1-(4\text{-フルオロフェニル})-3-[3-(4\text{-フルオロフェニル})プロピル]アゼチジン-2\text{-オン}$

(3) $(3S, 2R, 4R, 5R, 6R)-2-[(4-\{(4S^*, 3R^*)-1-(4\text{-フルオロフェニル})-3-[3-(4\text{-フルオロフェニル})プロピル]-2\text{-オキソアゼチジン}-4\text{-イル}\}フェニル)メチル]-4, 5\text{-ジアセチルオキシ}-6-(\text{アセチルオキシメチル})\text{ペルヒドロ}-2H\text{-ピラン}-3\text{-イルアセテート}$

(4) $(4S^*, 3R^*)-4-(4-\{[5S, 2R, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5\text{-トリヒドロキシ}-6-(\text{ヒドロキシメチル})\text{ペルヒドロ}-2H\text{-ピラン}-2\text{-イル}]メチル\}フェニル)-1-(4\text{-クロロフェニル})-3-[3-(4\text{-フルオロフェニル})プロピル]アゼチジン-2\text{-オン}$

(5) $(4S^*, 3R^*)-4-(4-\{[5S, 2R, 3R, 4R, 6R)-3, 4,$

10

20

30

40

50

5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル]
メチル}フェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-3-[3-(4-フルオロフェニル)
プロピル]アゼチジン-2-オン

(6) (3S, 2R, 4R, 5R, 6R)-2-[(4-{ (4S*, 3R*)-1-(4-メトキシフェニル)-3-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-2-オキソ
アゼチジン-4-イル}フェニル)メチル]-4, 5-ジアセチルオキシ-6-(アセチル
オキシメチル)ペルヒドロ-2H-ピラン-3-イルアセテート

(7) (4S*, 3R*)-4-(4-{ [5S, 2R, 3R, 4R, 6R)-3, 4,
5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル]
メチル}フェニル)-1-(4-メチルフェニル)-3-[3-(4-フルオロフェニル)
プロピル]アゼチジン-2-オン

10

(8) (3S, 2R, 4R, 5R, 6R)-2-[(4-{ (4S*, 3R*)-1-(4-メチルフェニル)-3-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-2-オキソア
ゼチジン-4-イル}フェニル)メチル]-4, 5-ジアセチルオキシ-6-(アセチル
オキシメチル)ペルヒドロ-2H-ピラン-3-イルアセテート

(9) (4S*, 3R*)-4-(4-{ (5S, 2R, 3R, 4R, 6R)-3, 4,
5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル]
メチル}フェニル)-1-フェニル-3-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]ア
ゼチジン-2-オン

(10) (3S, 2R, 4R, 5R, 6R)-2-[(4-{ (4S*, 3R*)-1-
フェニル-3-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-2-オキソアゼチジン-4-
イル}フェニル)メチル]-4, 5-ジアセチルオキシ-6-(アセチルオキシメチル)
ペルヒドロ-2H-ピラン-3-イルアセテート

20

(11) (4S*, 3R*)-4-(4-{ [(5S, 2R, 3R, 4R, 6R)-3,
4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イ
ル]メチル}フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(フェニル)プロ
ピル]アゼチジン-2-オン

(12) (4S*, 3R*)-4-(4-{ [(4S, 5S, 2R, 3R, 6R)-3,
4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イ
ル]メチル}フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[2-(4-フルオロ
フェノキシ)エチル]アゼチジン-2-オン

30

(13) (3S, 2R, 4R, 5R, 6R)-2-[(4-{ (4S*, 3R*)-1-
(4-フルオロフェニル)-3-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]-2-オキ
ソアゼチジン-4-イル}フェニル)メチル]-4, 5-ジアセチルオキシ-6-(アセ
チルオキシメチル)ペルヒドロ-2H-ピラン-3-イルアセテート

(14) (4S*, 3R*)-4-(4-{ [(4S, 5S, 2R, 3R, 6R)-3,
4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イ
ル]メトキシ}フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(4-フルオロ
フェニル)プロピル]-アゼチジン-2-オン

(15) (4S*, 3R*)-4-(4-{ [(4S, 5S, 2R, 3R, 6R)-3,
4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イ
ル]メトキシ}フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[2-(4-フルオロ
フェノキシ)エチル]アゼチジン-2-オン

40

(16) (4S*, 3R*)-4-(4-{ [(4S, 5S, 2R, 3R, 6R)-3,
4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イ
ル]メトキシ}フェニル-1-フェニルメチル-3-[3-(4-フルオロフェニル)プロ
ピル]アゼチジン-2-オン

(17) (2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-6-[4-{ (4S*, 3R*)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-2-オキソ
アゼチジン-4-イル}フェニルメチル]-3, 4, 5-トリヒドロキシペルヒドロ-2

50

H-ピラン-2-カルボン酸

(18) 2- {4- [(4S*, 3R*)-4- { [(5S, 2R, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル] メチル} フェニル-3- [3- (4-フルオロフェニル) プロピル] -2-オキソアゼチジニル] フェノキシ} -2-メチルプロピオン酸エチルエステル

(19) 2- {4- [(4S*, 3R*)-4- { [(5S, 2R, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル] メチル} フェニル-3- [3- (4-フルオロフェニル) プロピル] -2-オキソアゼチジニル] フェノキシ} -2-メチルプロピオン酸

(20) 2- {4- [(4S*, 3R*)-4- { [(5S, 2R, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル] メチル} フェニル-3- [3- (4-メチルフェニル) プロピル] -2-オキソアゼチジニル] フェノキシ} -2-メチルプロピオン酸エチルエステル

(21) 2- {4- [(4S*, 3R*)-4- { [(5S, 2R, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル] メチル} フェニル-3- [3- (4-メチルフェニル) プロピル] -2-オキソアゼチジニル] フェノキシ} -2-メチルプロピオン酸

(22) (4S, 3R)-3- [(3S)-3- (4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4- (4- { [(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル] メチル} フェニル)-1- (4-フルオロフェニル) アゼチジン-2-オン

(23) (4S, 3R)-3- [(3S)-3- (4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4- (4- { [(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル] メチル} フェニル)-1-フェニルアゼチジン-2-オン

(24) (4S, 3R)-3- [(3S)-3- (4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4- (4- { [(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル] メチル} フェニル)-1- (4-メチルフェニル) アゼチジン-2-オン

(25) (4S, 3R)-4- (4- { [(5S, 2R, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル] メチル} フェニル)-1- (4-フルオロフェニル)-3- [3- (4-フルオロフェニル) プロピル] アゼチジン-2-オン

(26) (4S, 3R)-4- (4- { [(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル] メチル} フェニル)-1- (4-フルオロフェニル)-3- [3- (4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピル] アゼチジン-2-オン

(27) (4S, 3R)-4- (4- { [(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル] メチル} フェニル)-1-フェニル-3- [3- (4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピル] アゼチジン-2-オン

(28) (4S, 3R)-4- (4- { [(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル] メチル} フェニル)-1- (4-メチルフェニル)-3- [3- (4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピル] アゼチジン-2-オン

(29) 4- [(4S, 3R)-3- [(3S)-3- (4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4- (4- { [(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル] メチル} フェニル)-2-オキソアゼチジニル] 安息香酸

(30) 4- [(4S, 3R)-4- (4- { [(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3

10

20

30

40

50

, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル]メチル}フェニル)-3-[3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピル]-2-オキソアゼチジニル]安息香酸

(31) 4-[(4S, 3R)-4-(4-{ [(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル]メチル}フェニル)-3-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-2-オキソアゼチジニル]安息香酸

(32) 3-[(2E)-3-(4-フルオロフェニル)-2-プロペニル] (4S, 3R)-4-(4-{ [(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル]メチル}フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-2-オン

10

(33) (4S, 3R)-4-{4-[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル]フェニル}-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]アゼチジン-2-オン

(34) (4S, 3R)-4-{4-[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル]フェニル}-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピル]アゼチジン-2-オン

(35) (4S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-{4-[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル]フェニル}-1-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-2-オン

20

(36) (4S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-{4-[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル]フェニル}-1-(4-メチルフェニル)アゼチジン-2-オン

(37) (3R, 4R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン

30

(38) (4S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-(4-{ [(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル]メチル}フェニル)-4-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-2-オン

(39) (4S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-{ [(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル]メチル}フェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニル-4-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-2-オン

(40) (3R*, 4R*)-4-(4-{ [(5S, 2R, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル]メチル}フェニル)-3-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-1-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-2-オン

40

(41) 3-((3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル) (4S, 3R)-4-(4-{ ((5S, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル]メチル}フェニル)-1-フェニルアゼチジン-2-オン

(42) 4-[3-((3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル) (4S, 3R)-4-(4-{ (2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル]メチル}

50

フェニル) - 2 - オキソアゼチジニル] 安息香酸エチルエステル

(43) 4 - (4 - { (5 S, 2 R, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ペルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] メチル} フェニル) (4 S, 3 R) - 1 - (4 - メチルフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ) エチル] - アゼチジン - 2 - オン

(44) 3 - (3 - フェニルプロピル) (4 S, 3 R) - 4 - (4 - { (5 S, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ペルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] メチル} フェニル - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - オン

(45) (4 S, 3 R) - 3 - [(3 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - { [(2 S, 5 S, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ペルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] エテン} フェニル - 1 - (4 - フルオロフェニル) アゼチジン - 2 - オン

(46) (4 S, 3 R) - 3 - [(3 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - { [(2 S, 5 S, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ペルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] エチル} フェニル - 1 - (4 - フルオロフェニル) アゼチジン - 2 - オン

(47) (4 S, 3 R) - 3 - [(3 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - { [(2 S, 5 S, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ペルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] - 1 - ブロペン - 3 - イル} フェニル - 1 - (4 - フルオロフェニル) アゼチジン - 2 - オン

(48) (4 S, 3 R) - 3 - [(3 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - { [(2 S, 5 S, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ペルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] プロピル} フェニル - 1 - (4 - フルオロフェニル) アゼチジン - 2 - オン

(49) 3 - ((3 S) - {4 - [(2 S, 5 S, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ペルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] フェニル} - 3 - ヒドロキシプロピル) (4 S, 3 R) - 1, 4 - ビス (4 - フルオロフェニル) アゼチジン - 2 - オン

(50) (4 S, 3 R) - 3 - [(3 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - { [(2 S, 5 S, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ペルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] メトキシプロピル - 3 - イル} フェニル - 1 - (4 - フルオロフェニル) アゼチジン - 2 - オン

(51) (4 S, 3 R) - 3 - [(3 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - { [(2 S, 5 S, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ペルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] メトキシ - 2 - ブロペン - 3 - イル} フェニル - 1 - (4 - フルオロフェニル) アゼチジン - 2 - オン

(52) (4 S, 3 R) - 3 - [(3 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - { [(2 S, 5 S, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ペルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] - 1 - ブテン - 4 - イル} フェニル - 1 - (4 - フルオロフェニル) アゼチジン - 2 - オン

(53) (4 S, 3 R) - 3 - [(3 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - { [(2 S, 5 S, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ペルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] ブチル} フェニル - 1 - (4 - フルオロフェニル) アゼチジン - 2 - オン

(54) (4 S, 3 R) - 3 - [(3 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - { [(2 S, 5 S, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ペルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] - 1 - ペンテン - 5 - イル} フェニル - 1 - (4 - フルオロフェニル) アゼチジン - 2 - オン

(55) (4 S, 3 R) - 3 - [(3 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロ

10

20

30

40

50

キシプロピル] - 4 - (4 - { [(2 S, 5 S, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリ
ヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ペルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] ペンチル
} フェニル - 1 - (4 - フルオロフェニル) アゼチジン - 2 - オン

(56) (4 S, 3 R) - 3 - [(3 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロ
キシプロピル] - 4 - (4 - { [(2 S, 5 S, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリ
ヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ペルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] エチル -
2 - イル} フェニル - 1 - (フェニル) アゼチジン - 2 - オン

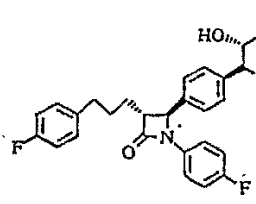
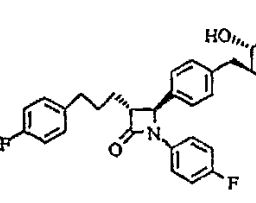
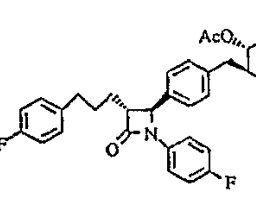
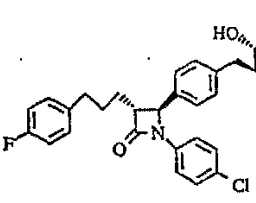
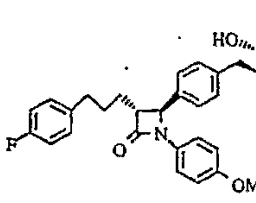
(57) (4 S, 3 R) - 3 - [(3 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロ
キシプロピル] - 4 - (4 - { [(2 S, 5 S, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリ
ヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ペルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] エチル -
2 - イル} フェニル - 1 - (4 - メチルフェニル) アゼチジン - 2 - オン

10

(58) (4 S, 3 R) - 3 - [(3 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロ
キシプロピル] - 4 - (4 - { [(2 S, 5 S, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリ
ヒドロキシ - 6 - (カルボキシ) ペルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] エチル - 2 - イ
ル} フェニル - 1 - (フェニル) アゼチジン - 2 - オン

以下の表1～12に本発明の化合物を構造式で例示する。なお、比旋光度の記載のある化
合物については光学活性体として合成したか或いは光学分割して比旋光度を測定した。

表 1

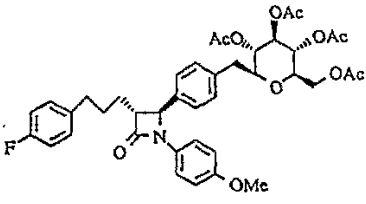
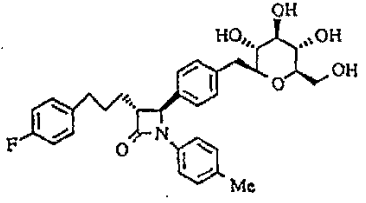
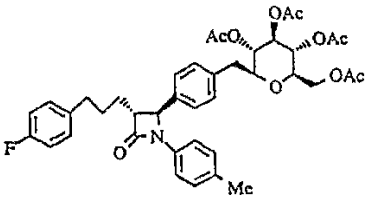
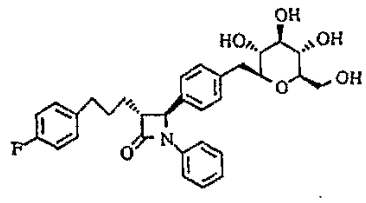
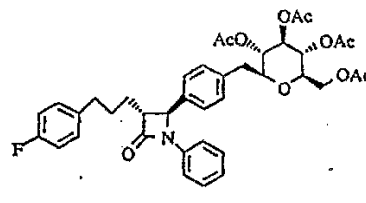
化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
1		89-90	-40.4 (C=0.5, MeOH)
2		110-112	-33.2 (C=0.5, MeOH)
3		56-58	
4		76-78	
5		73-75	

10

20

30

表 2

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
6		60-62	
7		80-82	-46.7 (C=0.3, MeOH)
8		56-58	
9		84-86	-40.4 (C=0.5, MeOH)
10		60-61	

10

20

30

表 3

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
11		74-75	
12		65-67	-40.4 (C=0.5, CHCl ₃)
13		64-66	
14		61-62	
15		64-65	

10

20

30

表 4

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
16		73-75	
17		105-106	
18		73-74	
19		170-172	
20		76-78	

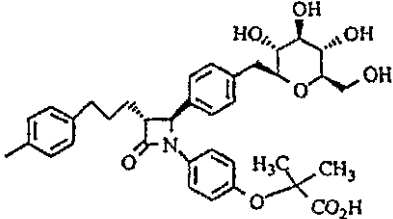
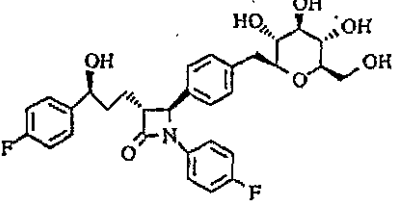
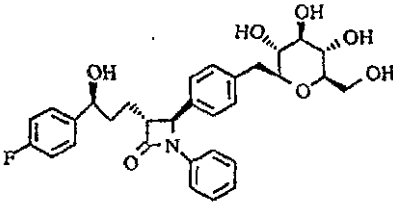
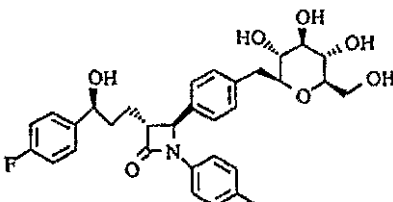
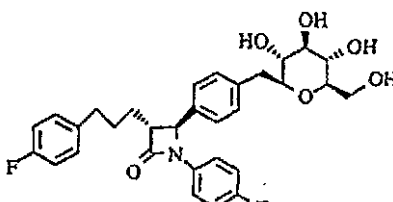
10

20

30

40

表 5

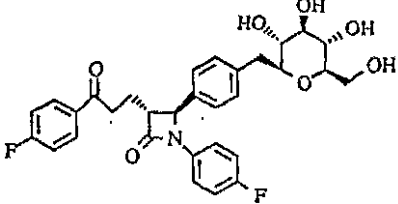
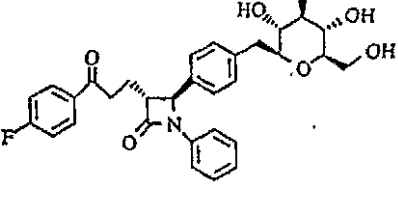
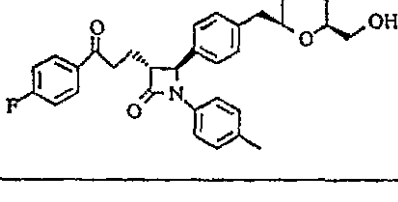
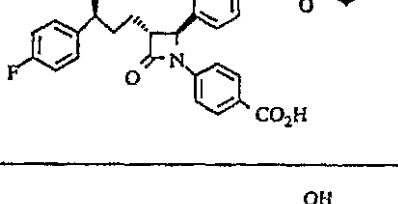
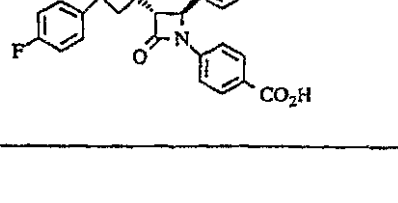
化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25}$ / (C, Solv.)
21		161-162	
22		115-117	-71.3 (C=0.3, MeOH)
23		104-106	-110 (C=0.5, MeOH)
24		102-104	-58.0 (C=0.3, MeOH)
25		67-69	-62.8 (C=0.5, MeOH)

10

20

30

表 6

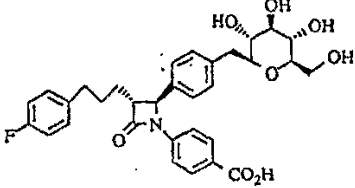
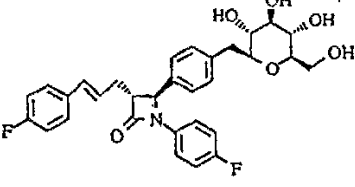
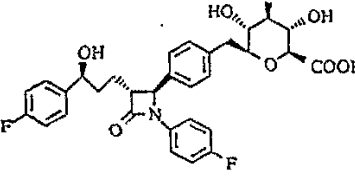
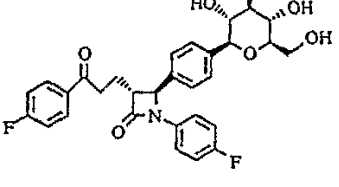
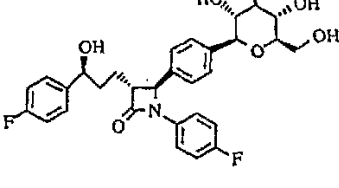
化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
26		78-80	-67.2 (C=0.5, MeOH)
27		104-106	-26.0 (C=0.5, MeOH)
28		86-88	-35.7 (C=0.6, MeOH)
29		148-150	-122.0 (C=0.3, MeOH)
30		102-104	-52.0 (C=0.3, MeOH)

10

20

30

表 7

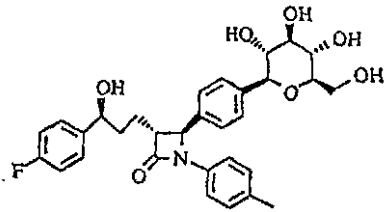
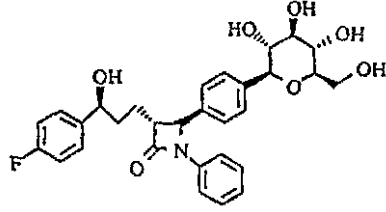
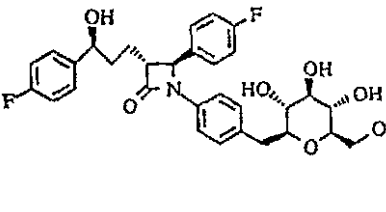
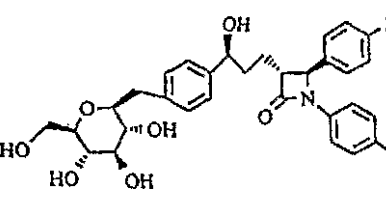
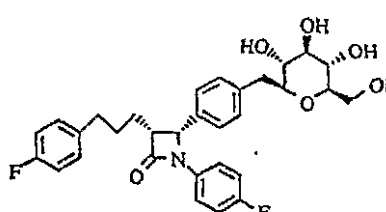
化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
31		97-99	
32		liq	-39.3 (C=0.8, MeOH)
33		82-84	-47.6 (C=0.5, MeOH)
34		83-85	
35		81-83	

10

20

30

表 8

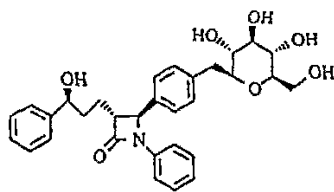
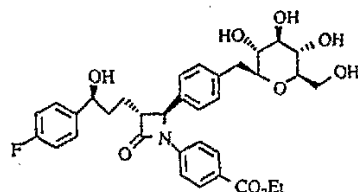
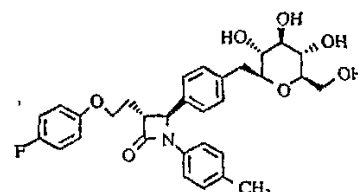
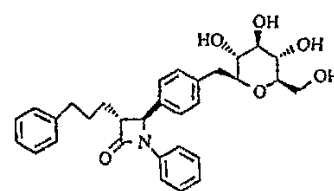
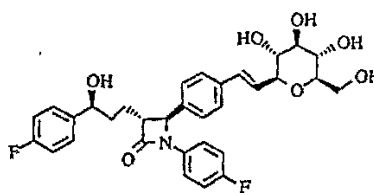
化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
36		79-81	
37		80-82	
38		200-201	-69.3 (C=0.3, MeOH)
39		126-128	-42.66 (C=0.3, MeOH)
40		78-80	

10

20

30

表 9

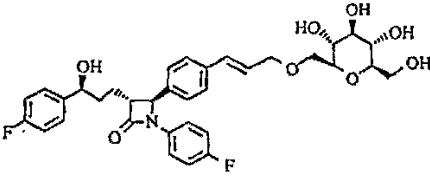
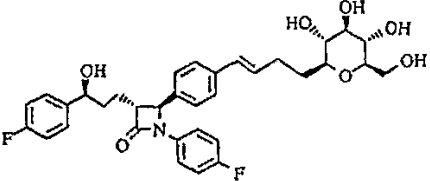
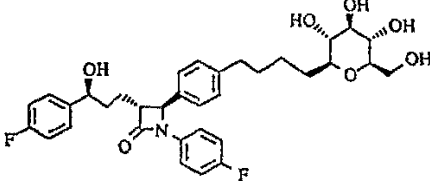
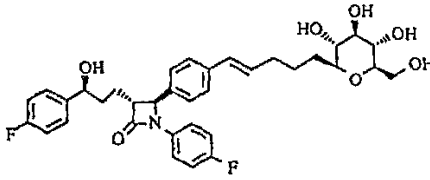
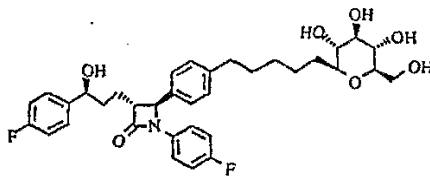
化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
41		110-112	-67.2 (C=0.5, MeOH)
42		56-58	-92.0 (C=0.3, MeOH)
43		96-98	-40.4 (C=0.5, CHCl ₃)
44		84-86	-41.3 (C=0.3, MeOH)
45		84-86	-64.0 (C=0.25, MeOH)

10

20

30

表 1 1

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
51		65-67	-42.8 (C=0.25, MeOH)
52		79-81	-33.2 (C=1.0, MeOH)
53		81-83	-29.4 (C=0.5, MeOH)
54		69-71	-38.6 (C=0.35, MeOH)
55		66-68	-42.9 (C=0.35, MeOH)

10

20

30

表 1 2

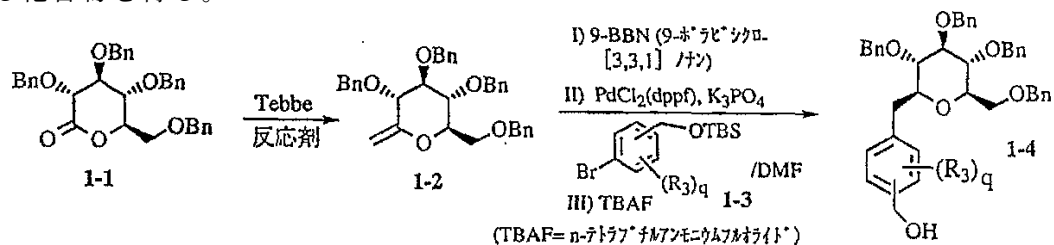
化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
56		82-84	-49.2 (C=1.0, MeOH)
57		116-118	-76.0 (C=0.3, MeOH)
58		110-112	-40.3 (C=0.7, MeOH)

以下に、本発明の一般式 (I) で示される化合物の製造例を挙げる。

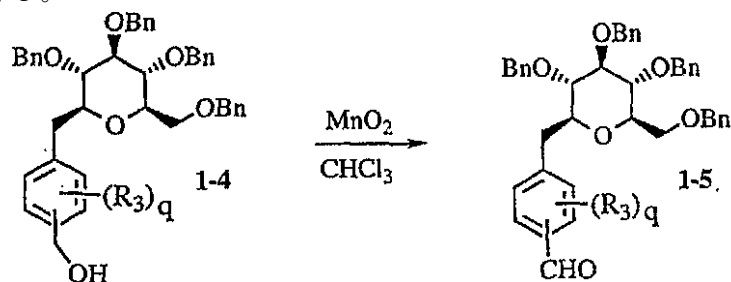
製造例 1

(1) 一般式 (I) で、 R_4 が $-\text{CH}_2-$ である化合物の製造例。

(a) テトラベンジルグルクロノラクトン (1-1) に Tebbe 反応剤 (例えば、T. V. Rajanbabu et al., J. Org. Chem., 1986, 51, 5458) を作用させて得られる化合物 (1-2) を出発原料として、化合物 (1-3) と鈴木カップリング反応 (例えば、C. R. Johnson et al., Synlett, 1997, 1406) を行い、続いて脱シリル化反応により、化合物 (1-4) で示される化合物を得る。

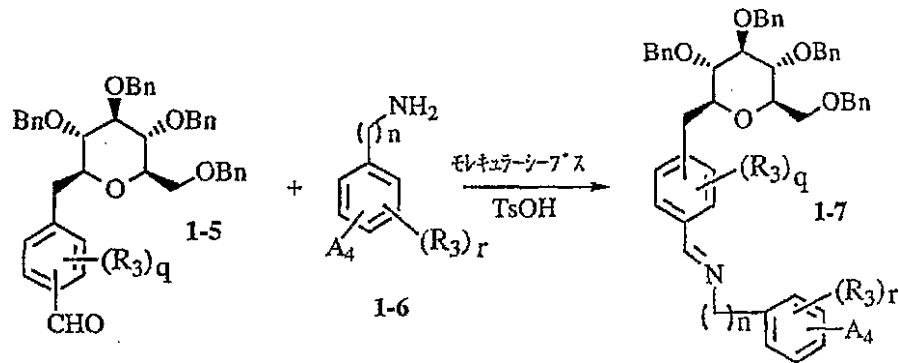


(b) 化合物 (1-4) のヒドロキシ基を酸化して、アルデヒド化合物 (1-5) で示される化合物を得る。



(c) アルデヒド化合物 (1-5) とアミン化合物 (1-6) とをモレキュラーシーブス、トシル酸 (TsOH) 存在下縮合させてイミン化合物 (1-7) で示される化合物を得

る。



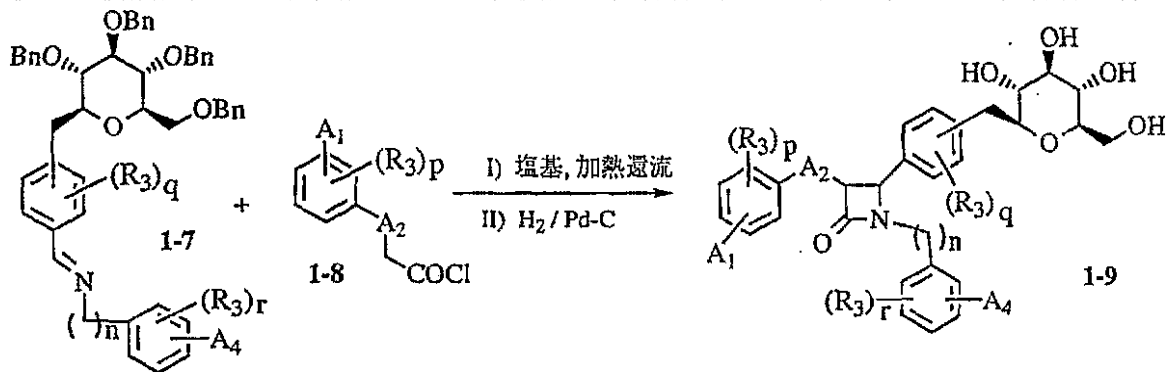
10

イミン化合物（１－７）に化合物（１－８）を加え、塩基存在下加熱還流してスタウディンガー反応させてβ-ラクタム体を得る。尚、この反応で塩基として $n\text{Bu}_3\text{N}$ を用いると、トランス体のβ-ラクタム体を、 LiDA （リチウムジイソプロピルアミド）を用いるとシス体のβ-ラクタム体を得る。

また、系中に不斉リガンド等を加えることで不斉β-ラクタムを得ることもできる（例えば、Hafez, A. M. et al., Org. Lett., 2000, 2 (25), 3963-3965）。

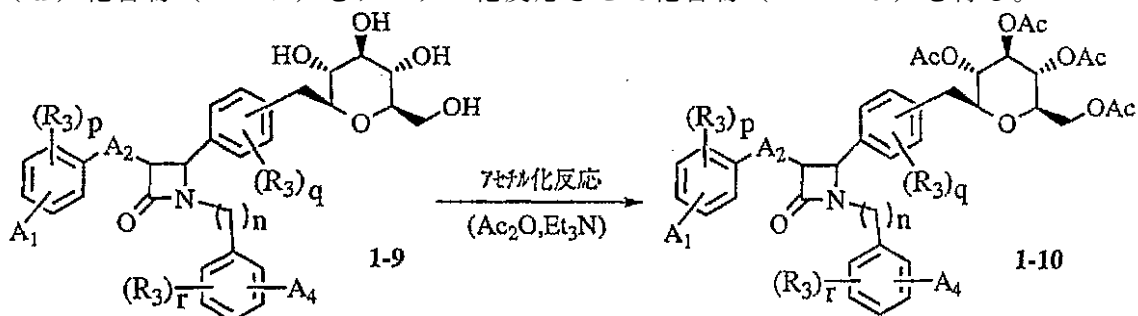
続いて接触還元により、脱ベンジル化反応し化合物（１－９）で示される化合物を得る。

20



（d）化合物（１－９）をアセチル化反応させて化合物（１－１０）を得る。

30

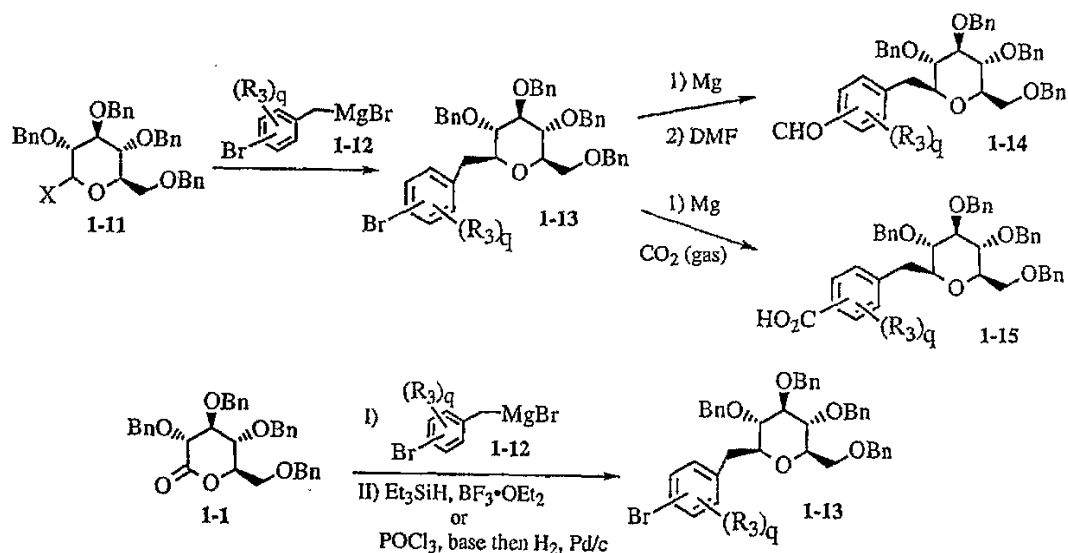


（２）一般式（I）で、 R_4 が $-\text{CH}_2-$ である化合物の製造例。

化合物（１－１１）に対し、グリニャール試薬（１－１２）を反応させ、化合物（１－１３）を得た（例えばM. F. Wong et al., J. Carbohydr. Chem., 1996, 15 (6), 763, C. D. Hurd et al., J. Am. Chem. Soc., 1945, 67, 1972, H. Togo et al., Synthesis, 1998, 409）。又は化合物（１－１）に対して、同様にグリニャール試薬（１－１２）を反応させた後、生じた水酸基をトリエチルシリルハイドライドで除去するか、トシル基やハロゲン等の脱離基として塩基で処理し、オレフィンとした後接触還元等で、化合物（１－１３）を得た。化合物（１－１３）に Mg を作用させグリニャール試薬とした後、 DMF （ジメチルホルムアミド）を作用させると化合物（１－１４）が、又、 Mg を作用させた後ドライアイス（ CO_2 ）を作用させると化合物（１－１５）が得られる。

40

50



10

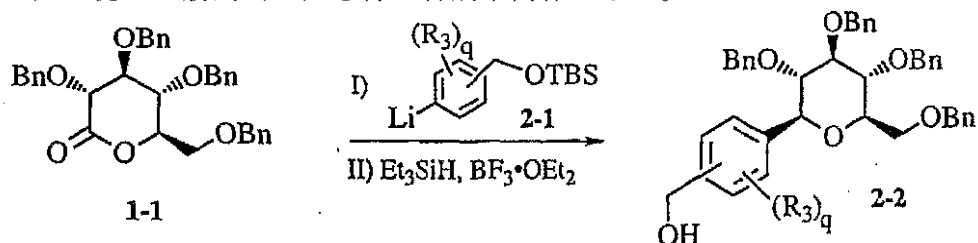
得られた化合物 (1-14) 又は (1-15) は、製造例 1-(1)-(c) 及び (d) に従い、一般式 (I) の合成中間体である。

製造例 2

(1) 一般式 (I) で、R₄ が単結合である化合物の製造例。

テトラベンジルグルクロノラクトン (1-1) に化合物 (2-1) を反応させた後、Et₃SiH、BF₃·Et₂O を作用させ、化合物 (2-2) で示される化合物を得る。(例えば、J. H. Lancelin et al., Tetrahedron Lett., 1983, 24, 4833)。化合物 (2-2) は製造例 1-(1)-(b), (c), (d) に従い一般式 (I) を得る合成中間体である。

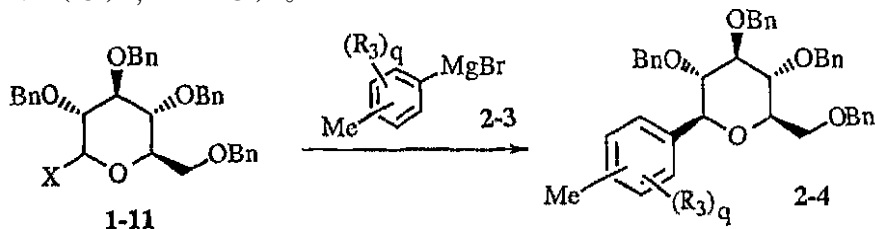
20



30

(2) 一般式 (I) で、R₄ が単結合である化合物の製造例。

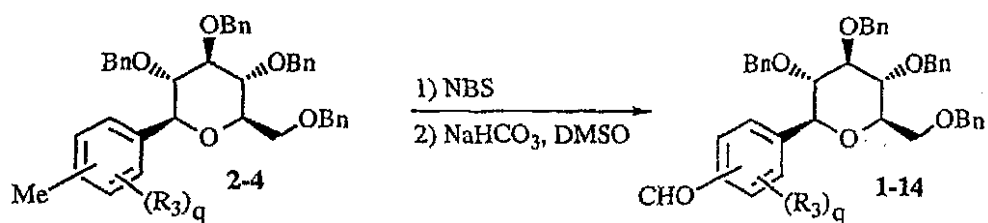
化合物 (1-11) にグリニャール試薬 (2-3) を反応させ、既知化合物 (2-4) とする (例えば F. Marquez et al., An. Quim., Ser. C., 1983, 79 (3), 428)。



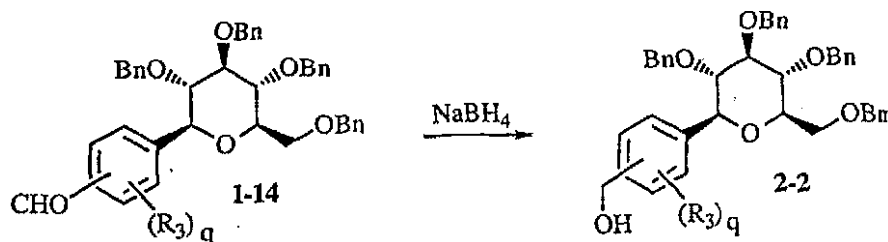
40

(但し X は前出に同じ。)

化合物 (2-4) のメチル基をアルデヒドに変換し化合物 (1-14) とする (例えば P. S. Portoghese et al., J. Med. Chem., 2000, 43, 2489)。



化合物 (1-14) を NaBH_4 にて還元すると化合物 (2-2) を得る。



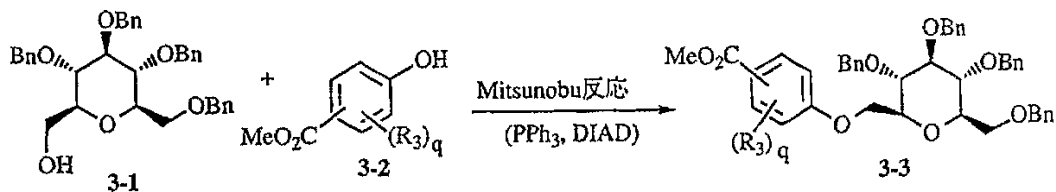
10

製造例 3

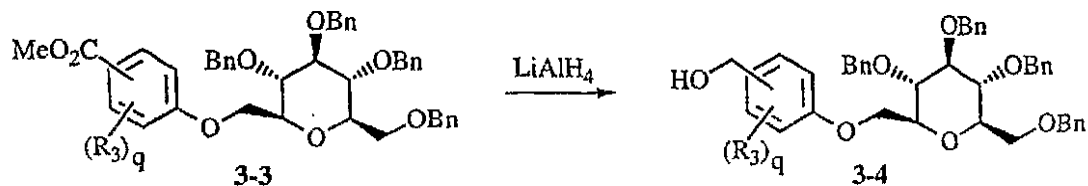
(1) 一般式 (I) で、 R_4 が $-\text{OCH}_2-$ である化合物の製造例。

(a) 公知の方法 (例えば D. Zhai et al., J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 2501., P. Allevi et al., J. Carbohydr. Chem., 1993, 12 (2), 209) により得られる化合物 (3-1) と化合物 (3-2) とを Mitsunobu 反応させ、化合物 (3-3) で示される化合物を得る。

20



(b) 化合物 (3-3) を LiAlH_4 によりメチルエステルをアルコールへと還元し、化合物 (3-4) で示される化合物を得る。

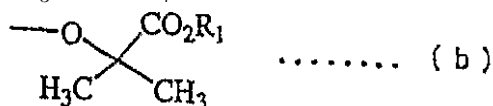


30

化合物 (3-4) は製造例 1 - (1) - (b), (c), (d) に従い一般式 (I) を得る合成中間体である。

製造例 4

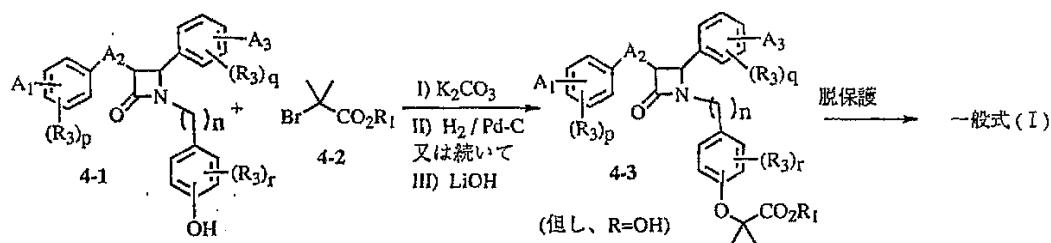
一般式 (I) で、 A_1 , A_3 及び A_4 のいずれかが次式 (b) :



40

である化合物の製造例。

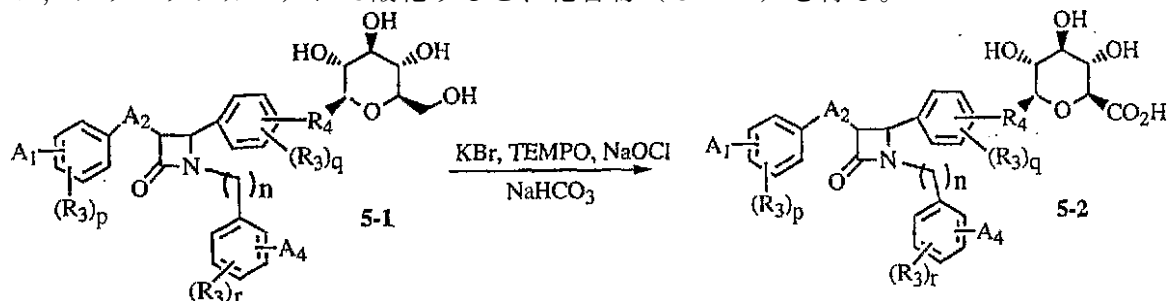
化合物 (4-1) に対し、2-ブロモイソ酪酸アルキルエステル (4-2) を炭酸カリウム存在下作用させ、続いて接触還元し、化合物を得るか、又は続いて水酸化リチウムにより、エステル部を加水分解して化合物 (4-3) で示される化合物を得る。化合物 (4-3) を脱保護して一般式 (I) を得る。



製造例 5

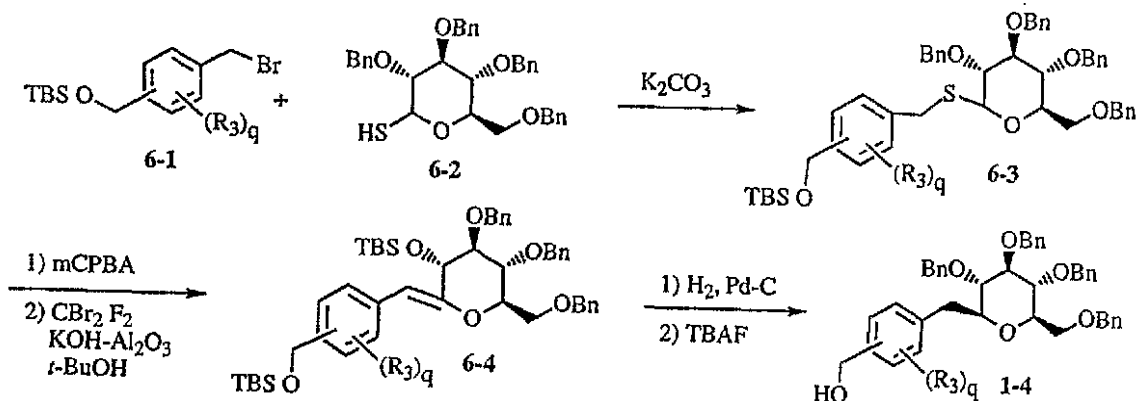
一般式 (I) で、 R_2 が $-CO_2H$ である化合物の製造例。

化合物 (5-1) を TEMPO (2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ, フリーラジカル) にて酸化すると、化合物 (5-2) を得る。



製造例 6

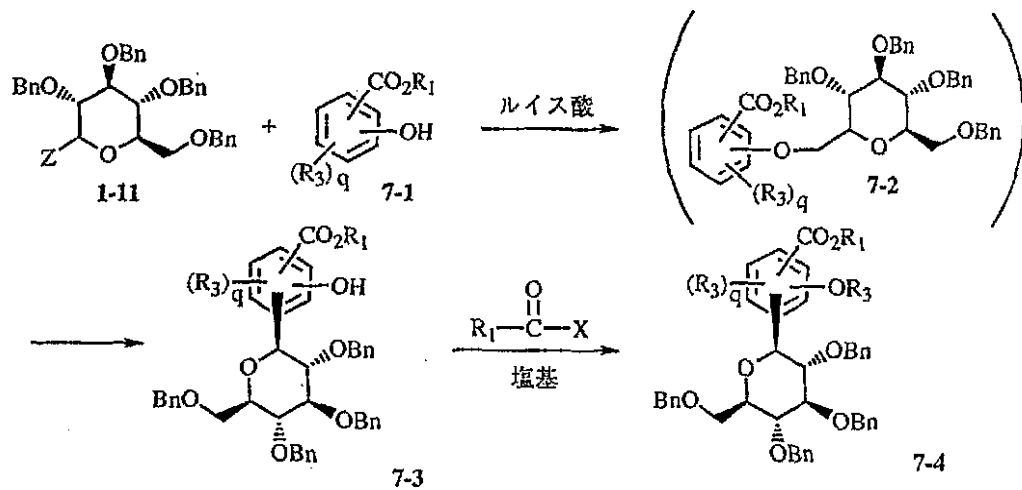
化合物 (6-1) と (6-2) をチオグリコシル化し化合物 (6-3) とした。化合物 (6-3) をスルホンへと酸化後、ランベルグ-ベックランド (Ramberg-Backlund) 反応 (例えば、P. S. Belicaet al., Tetrahedron Lett., 1998, 39, 8225, 及び F. K. Griffin et al., Tetrahedron Lett., 1998, 39, 8179) し、化合物 (6-4) とした。化合物 (6-4) を接触還元後、TBAF を作用させ、化合物 (1-4) とした。化合物 (1-4) は製造例 1 に従い一般式 (I) を得る合成材料となる。



製造例 7

(1) 一般式 (I) で、 R_3 が $-OH$, $-OC(O)R_1$ である化合物の製造例。

化合物 (1-11) と化合物 (7-1) とをルイス酸 (例えば $BF_3 \cdot Et_2O$, $SnCl_4$, $AgOTf-Cp_2HfCl_2$ 等) 存在下、グルコシル化反応を行なうと、O-グルコシル化後、C-グルコシル化が進行し、化合物 (7-3) を得る (例えば、R. R. Schmidt et al., Synthesis, 1993, 325)。化合物 (7-3) は更にフェノール性水酸基部分をエステル化することで化合物 (7-4) に変換出来る。化合物 (7-3) と (7-4) は製造例 1、3 に従い一般式 (I) の合成原料となる。

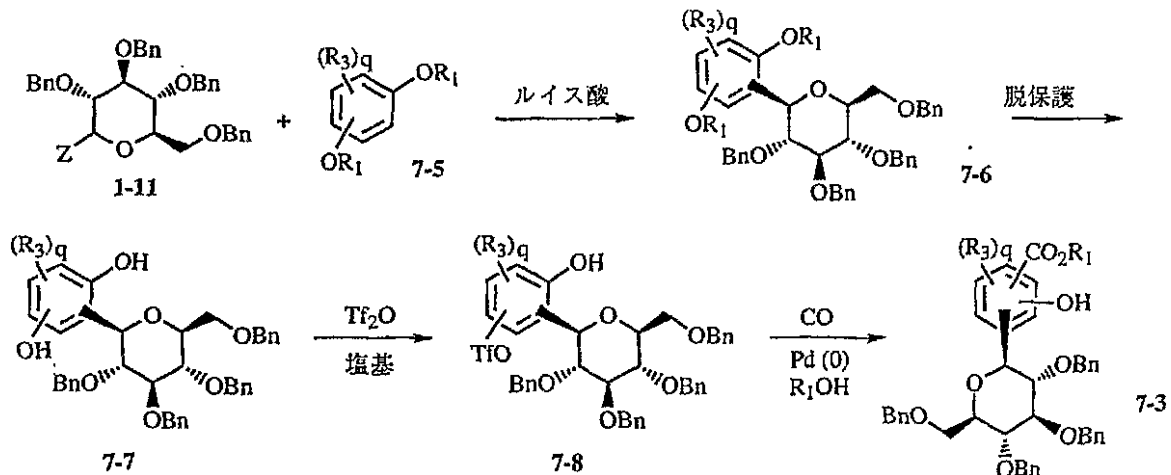


10

(但し、Xは前出に同じ。Zはハロゲン、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{NH})\text{CCl}_3$ などの脱離基を表す。)

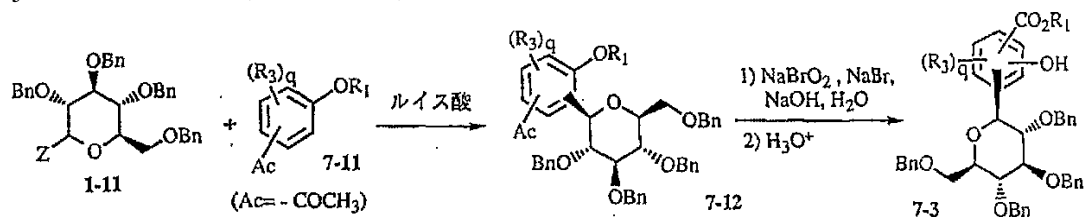
(2) 一般式(I)で、 R_3 が $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_1$ である化合物の製造例。
上記の製造例7-(1)と同様にして得られる化合物(7-6)を脱保護して化合物(7-7)とした。化合物(7-7)の一つの水酸基をTf基とした後、一酸化炭素存在下、増炭反応させ(例えば、R. E. Dollé et al., Chem. Commun., 1987, 904)、化合物(7-3)を得る。化合物(7-3)は製造例7-(1)、製造例1及び3に従い、一般式(I)の合成原料となる。

20



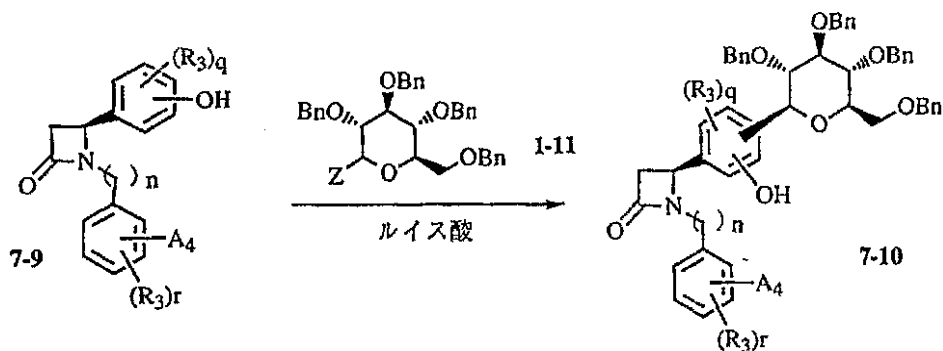
30

また化合物(7-11)を用いて化合物(1-11)と同様のカップリングを行った後、アセチル基(Ac)をハロホルム反応(例えばS. Kajigaeshi et al., Synthesis, 1985, 674)にて化合物(7-3)とする方法もある。



40

(3) 一般式(I)で、 R_3 が $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_1$ である化合物の製造例。
化合物(7-9)に対し製造例7(1)に示すようにアシルC-グルコシル化反応させ、化合物(7-10)を得る。化合物(7-10)は製造例8に従い、一般式(I)の合成原料となる。



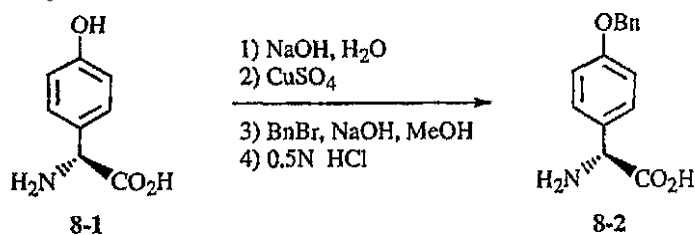
(但し Z は前出に同じ)

10

製造例 8

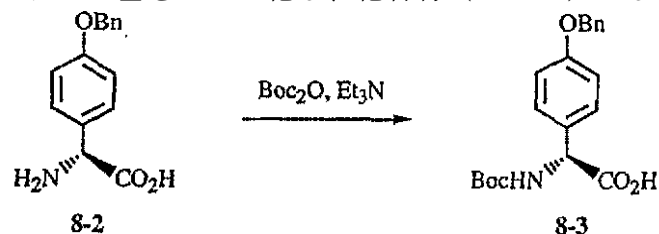
光学活性体としての製造方法 (I)

(a) D-p-ヒドロキシフェニルグリシン (8-1) の水酸基を E. Wunsch の方法 (Chem. Ber., 1958, 91, 543) によりベンジル基で保護して化合物 (8-2) とした。



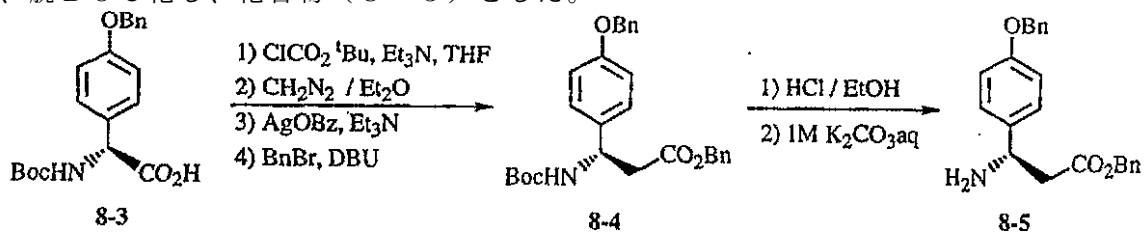
20

化合物 (8-2) のアミノ基を Boc 化し、化合物 (8-3) とした。



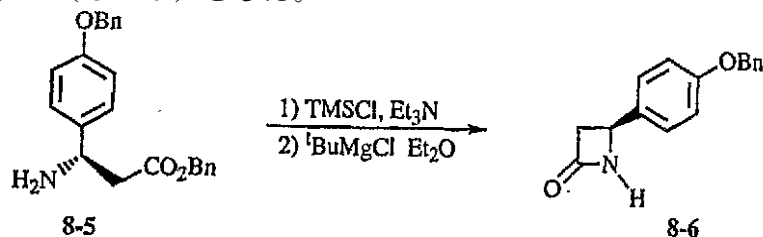
化合物 (8-3) を W. W. Ogilvie の方法 (Bioorg. Med. Chem., 1999, 7, 1521) により、カルボン酸部を増炭し化合物 (8-4) とした後、脱 Boc 化し、化合物 (8-5) とした。

30



このようにして得られた化合物 (8-5) を W. W. Ogilvie の方法 (Bioorg. Med. Chem., 1999, 7, 1521) により、β-ラクタムへと閉環させ、β-ラクタム (8-6) とした。

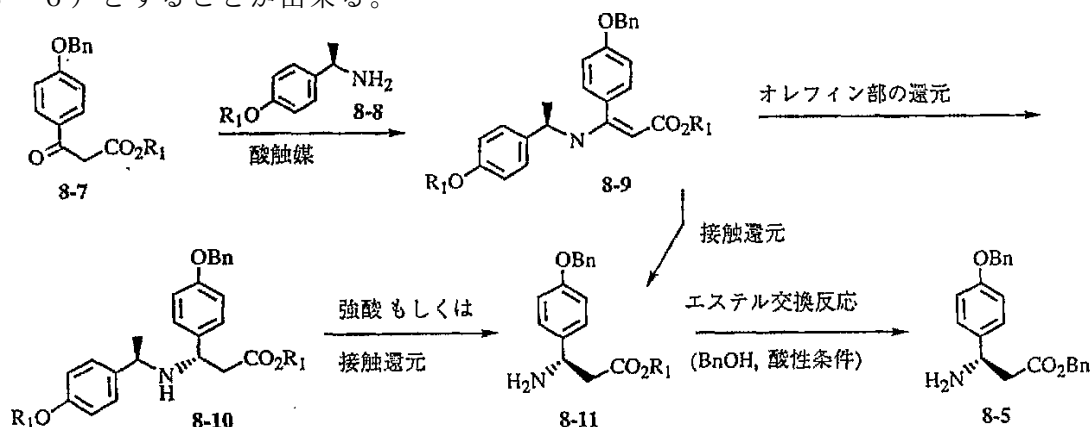
40



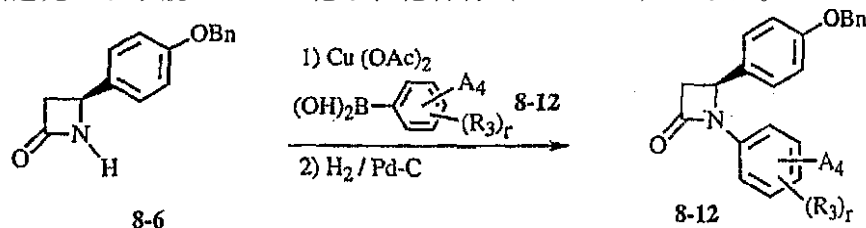
また、化合物 (8-5) は以下のようにしても光学活性体として得ることが出来る。すなわち、化合物 (8-7) に対し、光学活性体なアミノ誘導体 (8-8) を酸触媒下、作用させ化合物 (8-9) とする。化合物 (8-9) を直接接触還元し、化合物 (8-11)

50

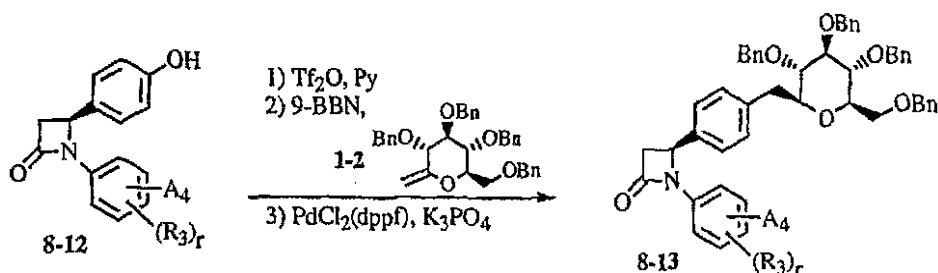
とする。始めにオレフィン部を還元（例えば NaHB(OAc) , NaBH_4 等）し、次に強酸（例えば HCO_2H , Et_3SiH 等）を作用させ化合物（8-11）としても良い（例えば C. Cimarelli et al., J. Org. Chem., 1996, 61, 5557）。化合物（8-11）は酸性条件下、 BnOH を作用させ、エステル交換反応させて化合物（8-5）とする。化合物（8-5）は、先程と同様な手法で化合物（8-6）とすることが出来る。



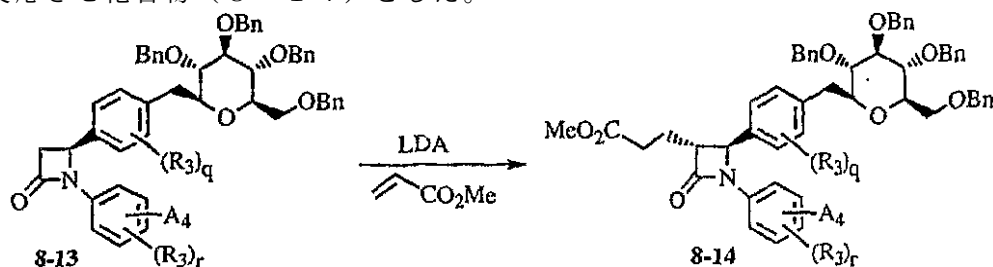
β -ラクタム化合物（8-6）を Dominic M. T. Chan らの方法（Tetrahedron Lett., 1998, 39, 2933）により N -アルキル化反応させた後、接触還元により脱ベンジル化し、化合物（8-12）とした。



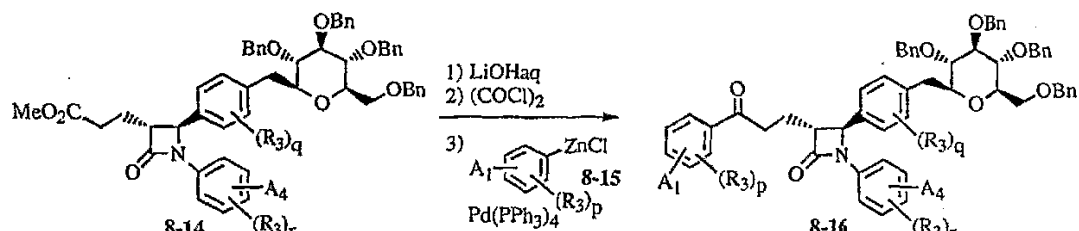
化合物（8-12）を C. R. Johnson らの方法（Synlett, 1997, 1406）に従ってグルコース誘導体（1-2）と鈴木反応させて化合物（8-13）とした。



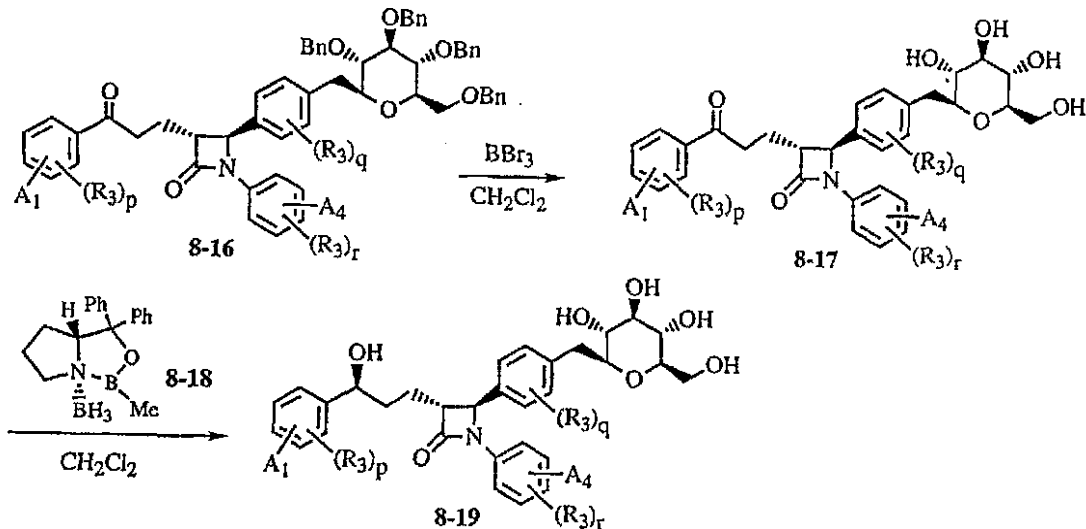
化合物（8-13）に LDA を作用させた後、メチルアクリレートを作用させ C -アルキル化反応させ化合物（8-14）とした。



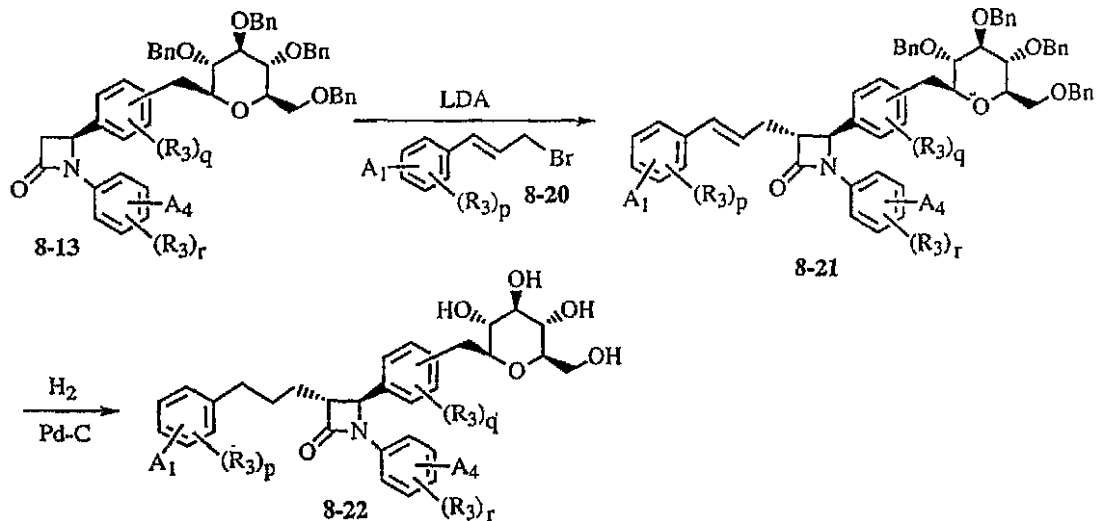
化合物（8-14）のエステル部を酸クロライドとした後、E. Negishi らの方法（Tetrahedron Lett., 1983, 24, 5181）により化合物（8-16）とした。



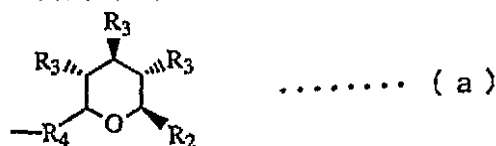
化合物 (8-16) を脱ベンジル化し化合物 (8-17) とした後、化合物 (8-17) のケトン部を E. J. Corey らの方法 (J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 7925) により不斉還元し化合物 (8-19) とする。



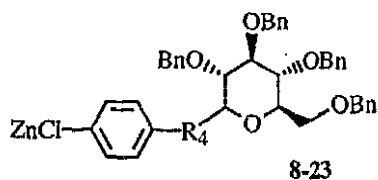
(b) 化合物 (8-13) に LDA を作用させた後、化合物 (8-20) を作用させ化合物 (8-21) とする。化合物 (8-21) を接触還元して化合物 (8-22) とした。



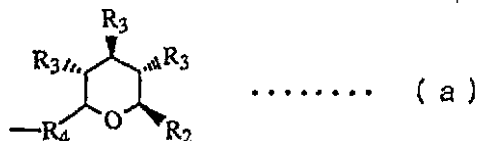
尚、一般式 (I) で A_1 が次式 (a) :



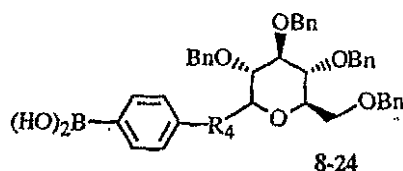
の化合物、例えば化合物 39 は製造例 8 に従い化合物 (8-15) に対応する次式 (8-23) :



を用いて合成することができる。また、一般式 (I) で A_4 が次式 (a) :

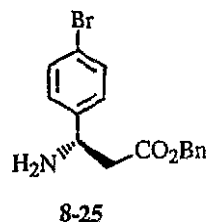


の化合物、例えば化合物 38 は、製造例 8 に従い化合物 (8-12) に対応する次式 (8-24) :



を用いて合成することができる。

また、次式の化合物 (8-25) :

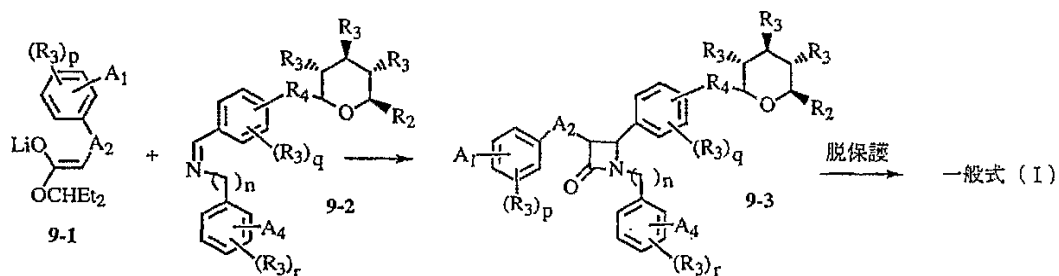


は酵素による光学分割を行うことで得ることができる (S. J. Faulconbridge et al., Tetrahedron Lett., 2000, 41, 2679)。化合物 (8-25) は鈴木カップリング反応により上述と同様な方法で一般式 (I) の原料となる。

製造例 9

光学活性体としての製造例 (I I)

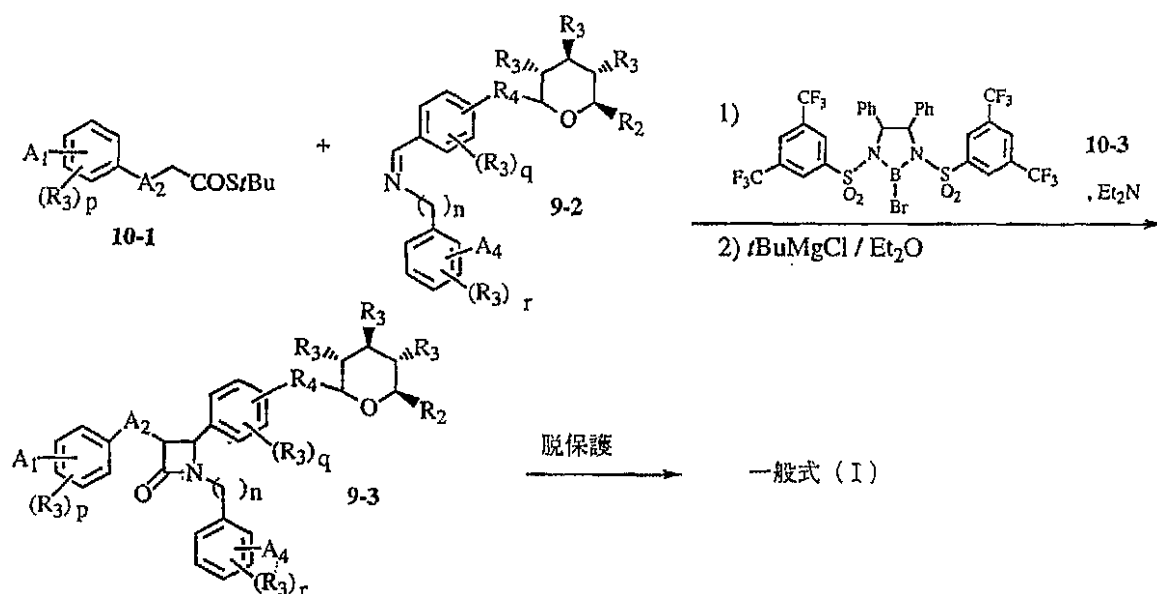
化合物 (9-1) と化合物 (9-2) とを K. Tomioka らの方法 (J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1999, 715) により縮合させ化合物 (9-3) で示される化合物を得る。化合物 (9-3) を脱保護して一般式 (I) を得る。或いは化合物 (9-1) の代わりにシリルエノールエーテルを経由し、ルイス酸を用いて化合物 (9-2) に付加して化合物 (9-3) を得ることもできる。



製造例 10

光学活性体としての製造例 (I I I)

化合物 (10-1) と (9-2) とを E. J. Corey らの方法 (Tetrahedron Lett., 1991, 32, 5287) により縮合させ、化合物 (9-3) で示される化合物を得る。化合物 (9-3) を脱保護して一般式 (I) を得る。



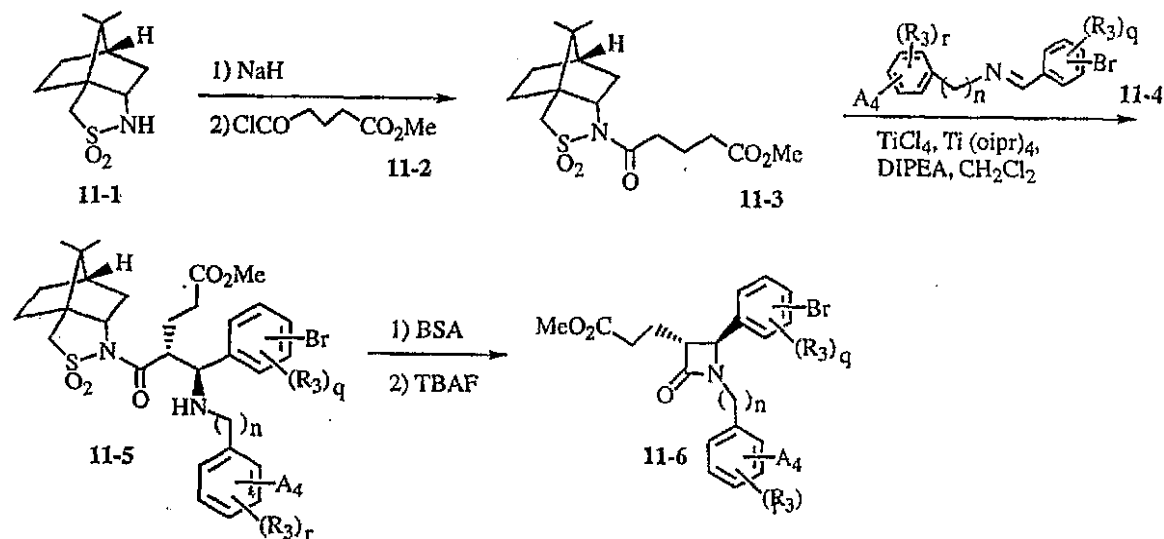
10

製造例 1 1

光学活性体としての製造例 (I V)

(R) - (+) - 2, 10-カンファースルタム (11-1) と酸クロライド化合物 (11-2) とをアミド結合させ、化合物 (11-3) とする。化合物 (11-3) を $TiCl_4$ 、 $BF_3 \cdot OEt_2$ 等のルイス酸を用いてイミン化合物 (11-4) に付加反応させ、化合物 (11-5) とする。化合物 (11-5) に、BSA を作用させ、続いて TBAF (n-テトラブチルアンモニウムフルオライド) を作用させることで β -ラクタム化合物 (11-6) を得る。

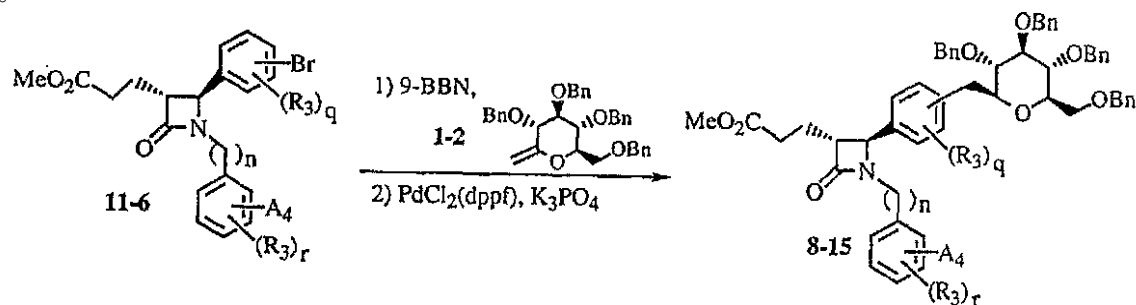
20



30

得られた化合物 (11-6) は製造例 8 と同様な方法で (8-15) を得ることが出来る。

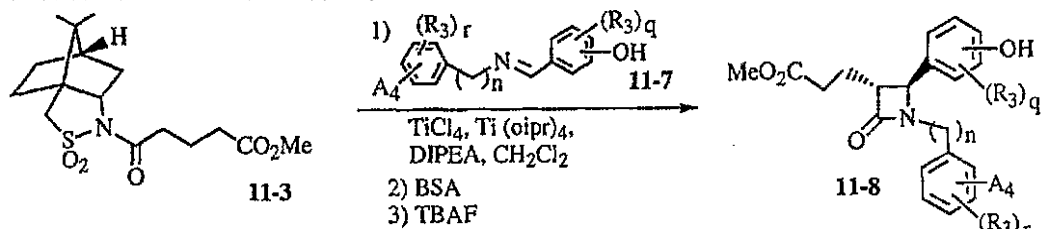
40



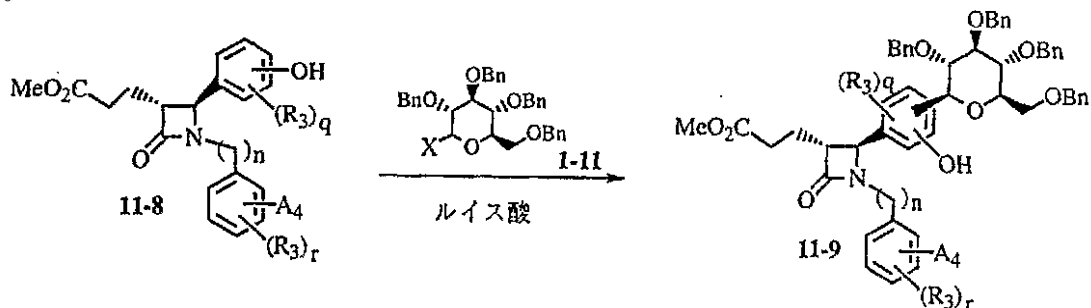
製造例 8 に従い、(11-6) は一般式 (I) の合成原料となる。また、化合物 (11-4) の代わりに化合物 (11-7) を用いると、同様な方法で化合物 (11-6) に対応

50

する化合物(11-8)を得る。



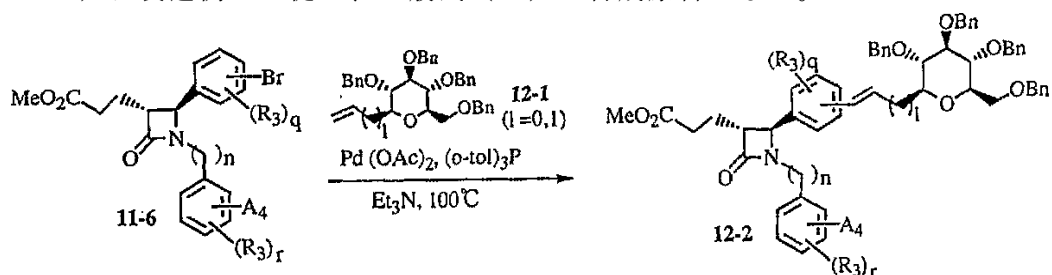
化合物(11-8)に対し製造例7と同様な方法で化合物(11-9)を得ることが出来る。



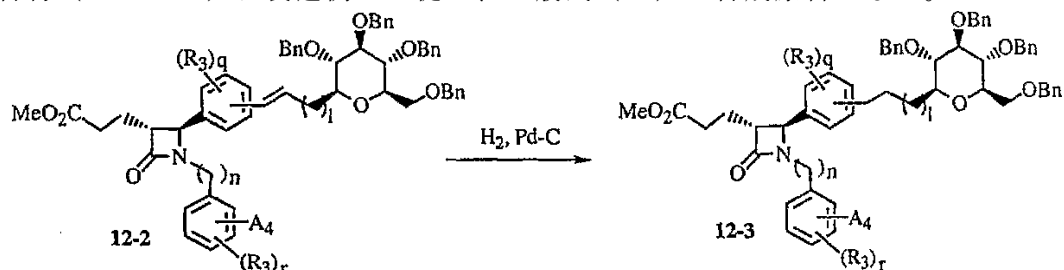
得られた化合物(11-9)は製造例8に従い一般式(I)の合成原料となる。

製造例12

化合物(11-6)に文献記載の方法(Masataka Yokoyama et al., Synthesis, 1998, 409)に従い得られた化合物(12-1)を用いて、Heck反応を行い化合物(12-2)を得た。(例えばR. F. Heck et al., J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 5518)得られた化合物(12-2)は製造例8に従い、一般式(I)の合成原料となる。

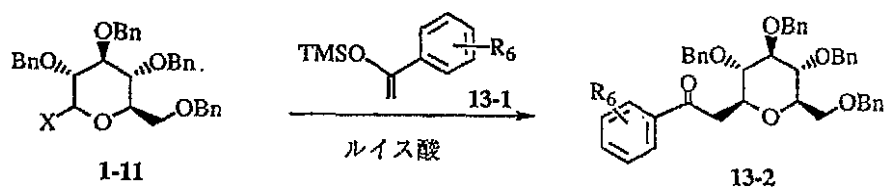


また、得られた化合物(12-2)を接触還元して、化合物(12-3)を得た。得られた化合物(12-3)は製造例8に従い、一般式(I)の合成原料となる。



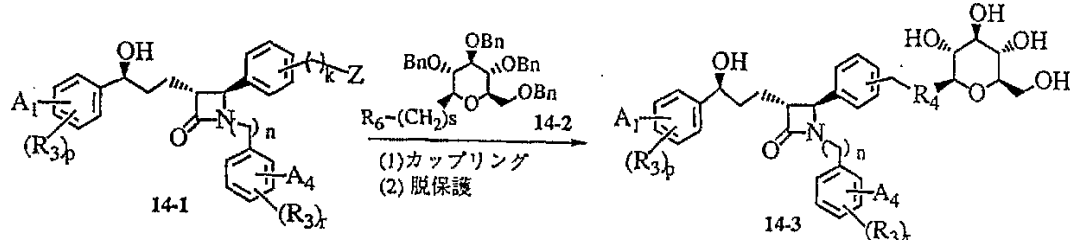
製造例13

化合物(1-11)にルイス酸($BF_3 \cdot OEt_2$, $ZnCl_2$, $AgOTf$ 等)存在下、化合物(13-1) (R_6 は $-Me$, $-Br$, $-CH_2OTBS$)を用いて、C-グリコシル化(例えばK. C. Nicolaou et al., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1984, 1153)を行い、化合物(13-2)を得た。得られた化合物(13-2)の R_6 を、製造例1-(1)-(6)又は製造例1-(2)又は製造例2-(2)と同様にアルデヒドに変換した後、製造例1に従い、一般式(I)の合成原料となる。



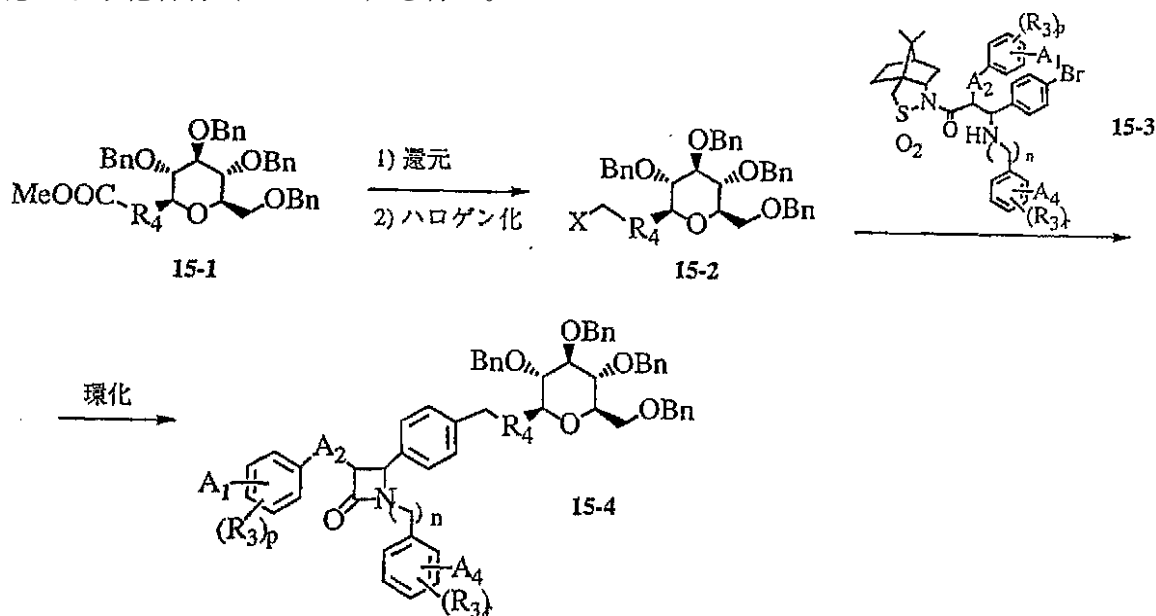
製造例 14

化合物 (14-1) と化合物 (14-2) を鈴木カップリング反応、グリニャール反応等のカップリング反応 (Angew. Chem. Int. Ed., 2000, 4415) あるいは塩基存在下でのアルキル化の後、脱保護により化合物 (14-3) を得た。



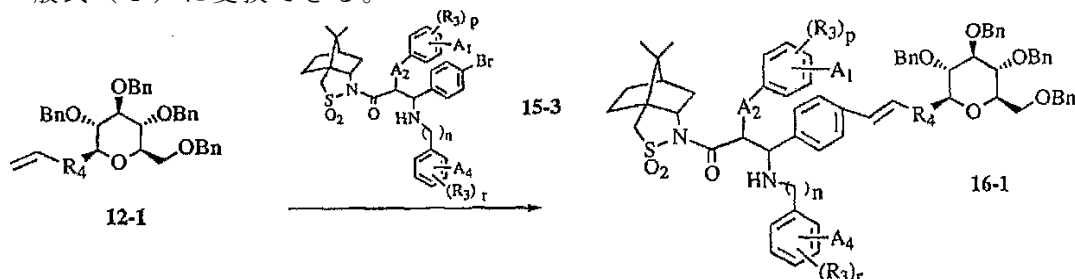
製造例 15

Dheilly, L (Carbohydr. Res., 1992, 224, 301) の方法に従って合成した化合物 (15-1) の還元、ハロゲン化により得られた化合物 (15-2) を有機金属試薬 (グリニャール試薬、有機亜鉛試薬など) に変換後、パラジウム、ニッケル錯体などの触媒存在下、化合物 (15-3) とカップリング、その後の環化反応により化合物 (15-4) を得る。



製造例 16

製造例 12 と同様に化合物 (12-1) と化合物 (15-3) を Heck 反応にてカップリングし、化合物 (16-1) を得ることができる。化合物 (16-1) は製造例 17 に従い一般式 (I) に変換できる。



10

20

30

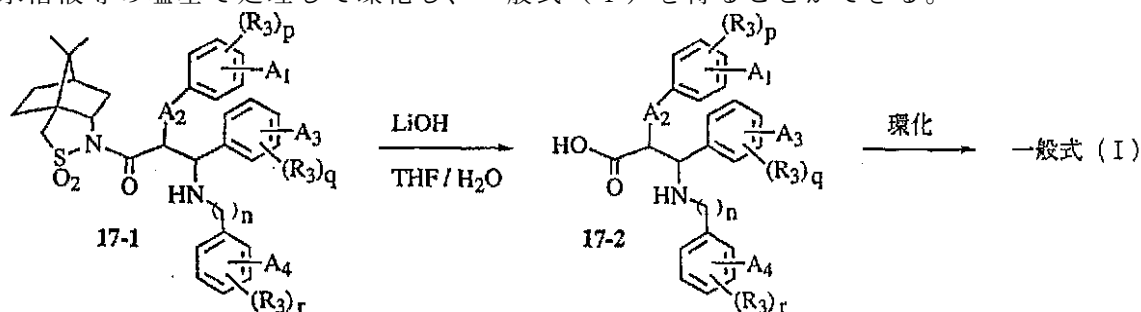
40

50

製造例 17

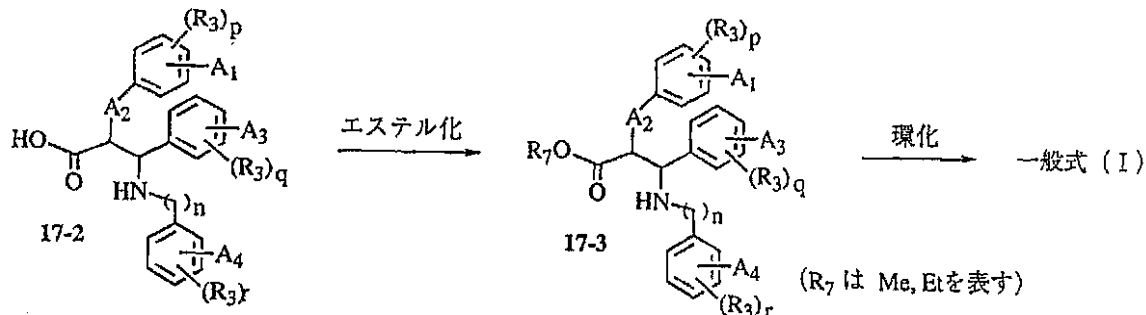
化合物(17-1)のカンファースルタムを水酸化リチウム等を用いて除去し、化合物(17-2)として(カンファースルタムは回収し、再使用する)、次いでオキシ塩化リン等を無溶媒又は塩化メチレン、ジクロロエタン等の溶媒中反応させるか、或いはDCC(1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド),DEPC(ジエチルホスホリルシアニド)等の縮合剤を塩基存在下、塩化メチレン、DMF等の溶媒中反応させて環化し、一般式(I)を得る。また、 Bu_3P 、 Ph_3P 等の存在下、DEAD(ジエチルアゾジカルボキシレート)、DIAD(ジイソプロピルアゾジカルボキシレート)等の光延試薬又は(PyS)₂を反応させるか、或いは2,6-ジクロロベンゾイルクロリド、2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリド等をNaH等の塩基存在下反応させた後、水酸化ナトリウム水溶液等の塩基で処理して環化し、一般式(I)を得ることができる。

10



又は、化合物(17-2)をエステル化し、化合物(17-3)とした後、化合物(17-3)とLDA, LiHMDS[リチウムビス(トリメチルシリル)アミド], NaHMDS[ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド], NaH, *t*-BuOK等の塩基をTHF等の溶媒中反応させるか、或いはEtMgBr, *t*-BuMgBr等のグリニャール試薬を作用させ、一般式(I)を得る。同様の反応を化合物(17-1)に対して行っても一般式(I)を得ることができる。

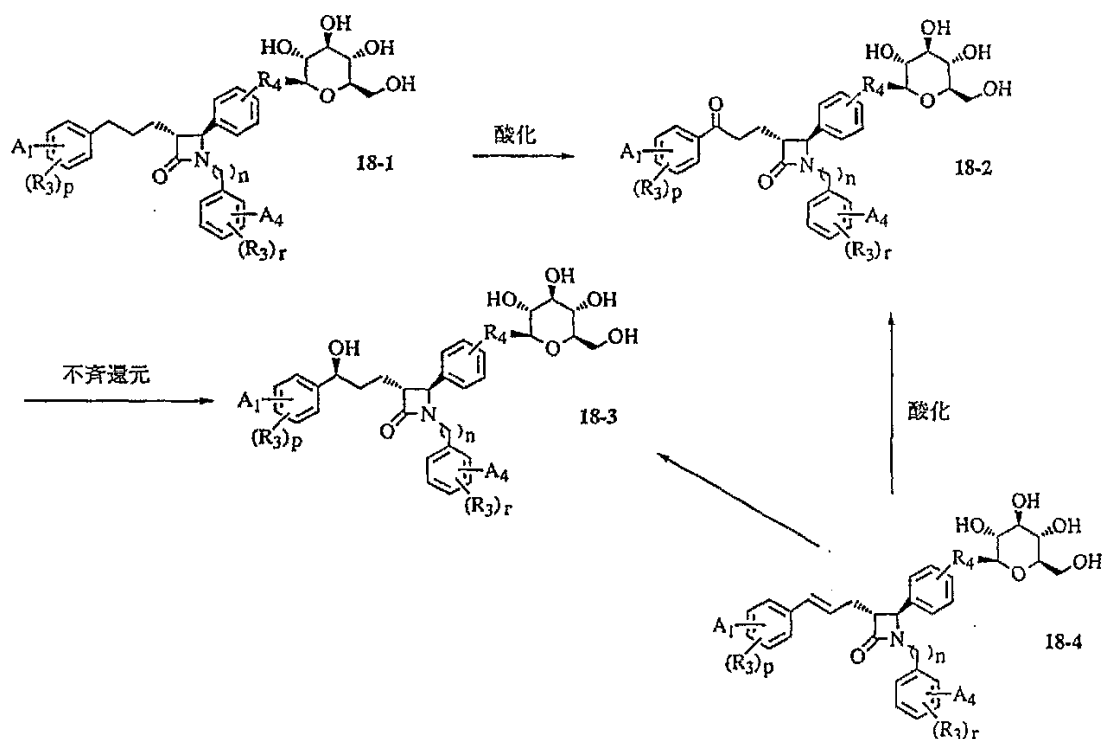
20



30

製造例 18

化合物(18-1)を二酸化セレン等を用いて酸化反応を行うか或いは化合物(18-4)にPd(OAc)₂-ベンゾキノーン-過塩素酸などの酸化方法により化合物(18-2)とした後、製造例8と同様にケトン部の不斉還元を行い化合物(18-3)を得る。また、化合物(18-4)にヒドロボレーションを行い、化合物(18-3)を得ることもでき、不斉ボラン還元剤等により、立体選択的に反応を行うことができる。



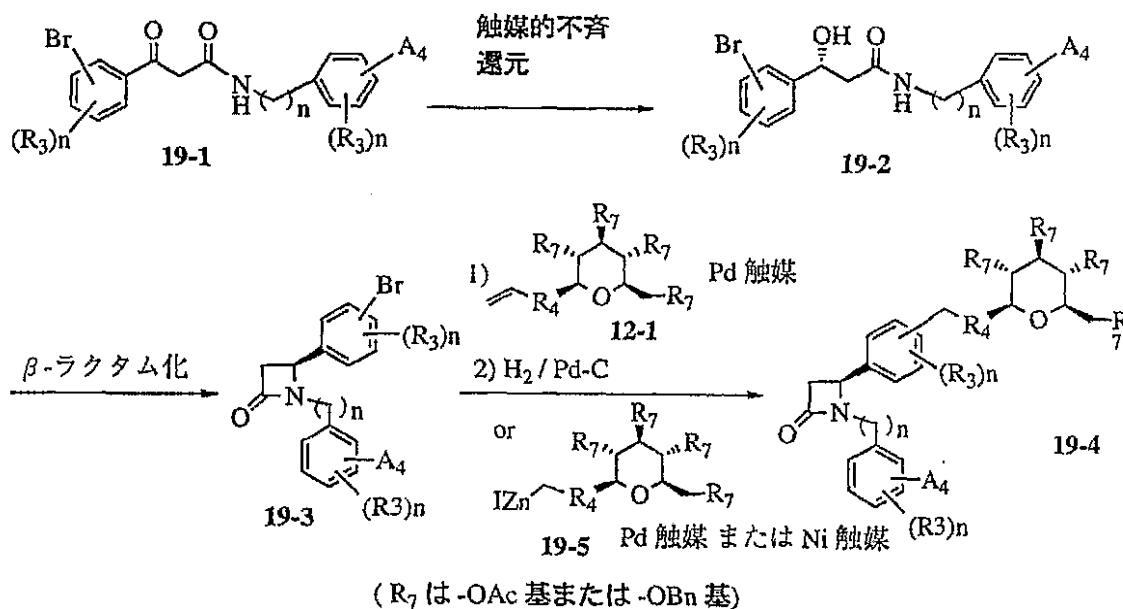
10

製造例 19

20

化合物 (19-1) を不斉還元 (例えば、遷移金属錯体を用いる方法: R. Noyori et al., J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 5856) して化合物 (19-2) を得る。化合物 (19-2) の水酸基を脱離基に変換後、閉環反応するか又は水酸基を直接光延反応させて化合物 (19-3) とする。化合物 (19-3) に対し、化合物 (12-1) と Heck 反応後、生じた二重結合を接触還元することで化合物 (19-4) を得るか、又は化合物 (19-5) と根岸反応 (例えば、T. Hayashi et al., J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 158-163; A. Saiga et al., Tetrahedron Lett. 2000, 41, 4629-4632; C. Dai et al. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 2719-2724) し、化合物 (19-4) を得る。化合物 (19-4) は製造例 8 に従い、一般式 (I) の原料となる。

30



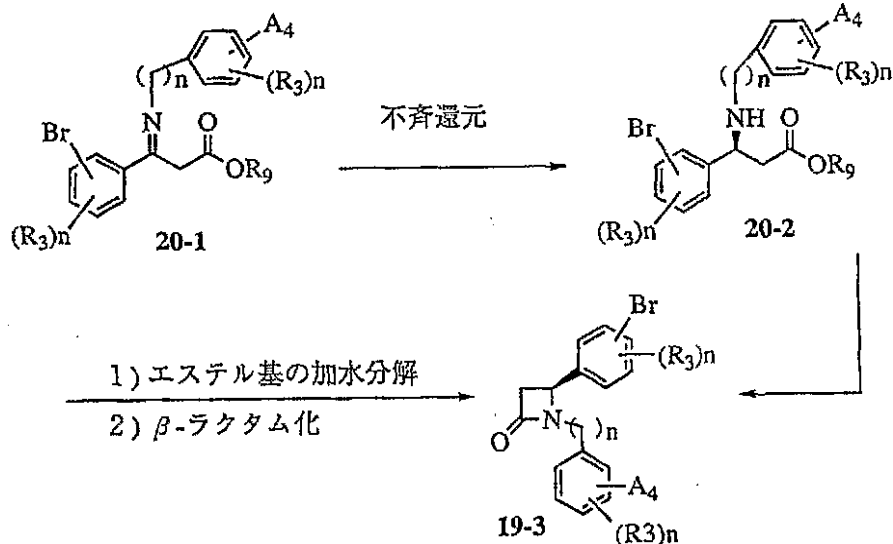
40

製造例 20

イミン (20-1) を製造例 19 に従い不斉還元して化合物 (20-2) とする。化合物 (20-2) のエステル部を加水分解して対応するカルボン酸とした後、縮合剤を用いて

50

β-ラクタム化（例えば DCC 等）させて化合物（19-3）を得る。また、化合物（19-3）は化合物（20-2）の β-ラクタム化（例えば EtMgBr 等）でも得られる。化合物（19-3）は製造例 19 に従い、一般式（I）の原料となる。

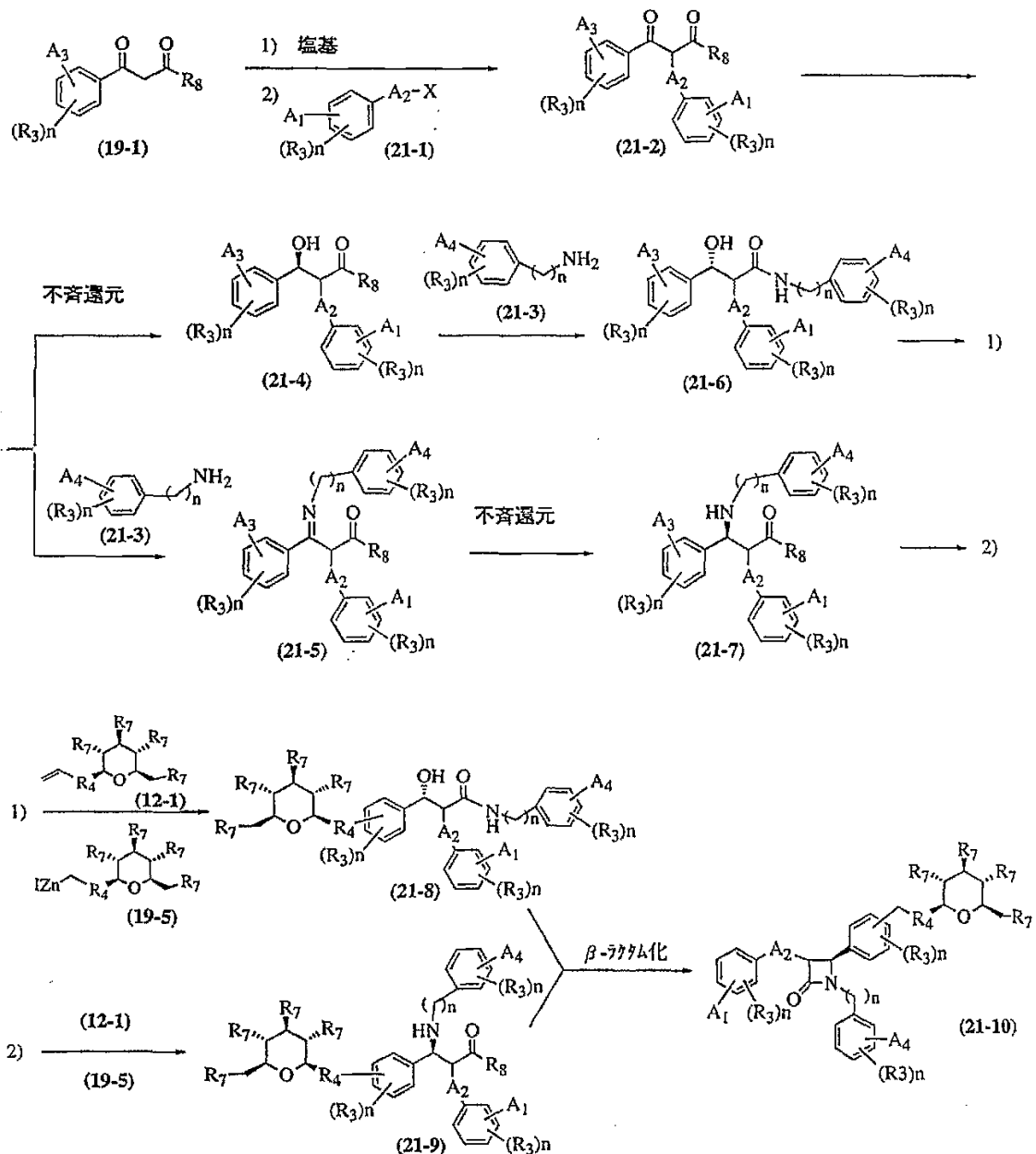


10

製造例 21

化合物（19-1）に対して塩基を作用させた後、化合物（21-1）を加え化合物（21-2）とする。化合物（21-2）を不斉還元して化合物（21-4）にするか、化合物（21-2）に化合物（21-3）を作用させて化合物（21-5）とする。化合物（21-4）に化合物（21-3）を作用させて化合物（21-6）を得る。続いて、化合物（21-6）と糖部（12-1 又は 19-5）とをカップリングさせて化合物（21-8）とした後、β-ラクタム（21-10）を得る。一方、化合物（21-5）は不斉還元して化合物（21-7）とした後、糖部とカップリングして化合物（21-9）とする。化合物（21-9）も β-ラクタム化することで化合物（21-10）を得る。このように得られた化合物（20-10）は一般式（I）の原料となる。

20



なお、製造例 1 から製造例 21 で示した化学式において、 A_1 、 A_2 、 A_4 、 R_3 、 R_4 、 p 、 q 、 r 、 Z は前記と同じであり、 R_6 は $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 又は $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、である。 k は 1 以上の整数、 l は 0 又は 1 以上の整数であり、 $k+1$ は 10 以下の整数である。

試験例

以下にハムスターにおける血清コレステロール低下作用についての薬理試験例を挙げる。

コレステロール食負荷ハムスターにおけるハムスターにおける脂質低下作用

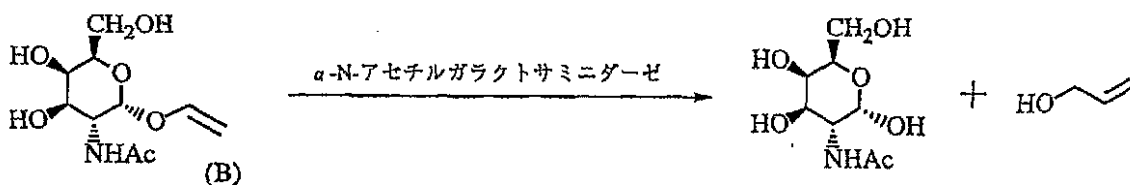
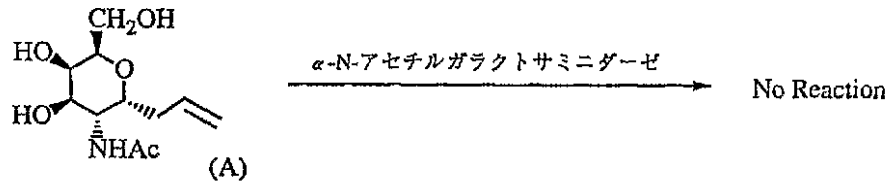
ハムスターを 3 匹ずつの群に分け、0.5% コレステロールを含む飼料 (CE-2、日本クレア) を 4 日間与えた。コレステロール食負荷開始と共に動物に被験化合物を 1 日 1 回強制経口投与した。投与は体重 100 g 当たり 0.2 mL のトウモロコシ油のみ (対照群) 又はトウモロコシ油中の被験化合物の溶液を投与した。最終投与から 20 時間後にエーテル軽麻酔下に腹部大動脈より採血を行い、血清を分離した。血清総コレステロールはコレステロール E-テストワコー (和光純薬) を用いて測定した。被験化合物の効果は、高コレステロール食負荷による血中コレステロール濃度の上昇分に対する抑制率 (%) で示した。尚、表 1 ~ 表 12 で施光度の記載されている化合物については、光学活性体として薬理活性を測定した。その結果を次表に示す。表 13 中の数値は、対照群に対する変化率 (%) を表すので、負の数値が正のコレステロール低下作用である。

表 1 3

化合物 番号	被験体化合物 (m g / k g)	投与日数 (日)	血清コレステロール 変化率(%)
2	3	7	-120
13	20	4	-28
15	20	4	-21
23	3	7	-177
24	3	7	-156
28	3	7	-130
33	3	4	-67
38	1.0	4	-2
45	3	4	-136
46	3	4	-147
49	10	4	-55
56	0.3	4	-84
57	0.3	4	-81

(生物学的安定性試験)

C-糖の安定性を確認するため、C-アリル体 (A) と O-アリル体 (B) を用いたグリコシダーゼ、すなわち α -N-アセチル-D-ガラクトサミニダーゼに対する生物学的安定性を、Mark von Itzsteinらの方法 (Org. Lett., 1999, 1, 443-446) に従い比較試験した。



酵素； α -N-アセチル-D-ガラクトサミニダーゼ ヤリイカ製 0.32 unit (1.69 unit/ml 0.1% BSAを含む 0.5 M クエン酸ナトリウム緩衝液)

溶媒；クエン酸緩衝液 (pD=3) 0.6 ml

温度；35℃

操作；NMR用サンプルチューブに基質 2 mg を量り取り、クエン酸ナトリウム緩衝液 0.6 ml、酵素 0.32 unit を加え、35℃にて放置し、一定時間ごとに NMR を測定した。

この試験の結果の基質残存率 (%) を次表 1 4 に示す。

表 1 4

時間 基質	2	4	6	8	10	12	18	24
B	89	79	68	57	50	45	40	22
A	100	100	100	100	100	100	100	100

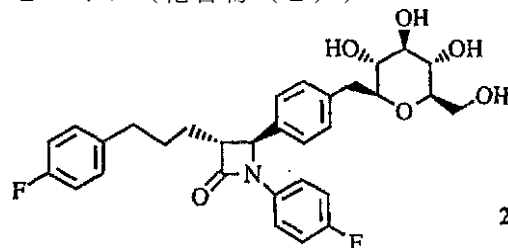
この表から明らかなように、比較として用いたO-アシル体(B)が、速やかに加水分解を受け24時間後において78%が分解したのに対し、代謝安定性を目指しエーテル結合を炭素-炭素結合に変えたC-アシル体(A)は、予想通り酵素による影響を受けず、24時間後においても全く分解物の生成は認められなかった。

実施例

以下、実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではない。

実施例 1

4-(4-{[(5S, 2R, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル]メチル}フェニル)(4S*, 3S*)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]アゼチジン-2-オン(化合物(2))



参考例 1-a: 化合物(1-4)の合成

化合物(1-2)(5.37g)のTHF溶液(70mL)に、9-BBN(50mL、0.5M THF溶液)を加え、5時間加熱還流した。

反応液を室温まで冷却し、 K_3PO_4 (10mL、3M 水溶液)を加え15分間攪拌した。そこへ4-(t-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ブロモベンゼン(3.01g)、 $PdCl_2(dppf)$ (0.73g)のDMF溶液(100mL)を加え、18時間攪拌した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥した。有機溶媒を留去後、TBAF(15mL、1.0M THF溶液)を加え、3時間攪拌した。有機層を酢酸エチルエステルにて抽出し、続いて飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥した。有機層を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルエステル:ヘキサン=1:2)にて精製し、化合物(1-4)を3.58g、2行程(収率56%)にて得た。

Mass (ESI) m/z: 662 ($M+H_2O$)⁺

IR (KBr): 3430 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl₃): 2.71 (dd, J=8.8, 13.2 Hz), 3.13 (dd, J=2.4, 14.2 Hz), 3.32~3.36 (m, 2H), 3.45~3.50 (m, 1H), 3.60~3.74 (m, 4H), 4.48~4.68 (m, 6H), 4.80~4.95 (m, 4H), 7.18~7.37 (m, 24H)

参考例 1-b: 化合物(1-5)の合成

化合物(1-4)(3.6g)のクロロホルム溶液(22.0mL)に、 MnO_2 (9.65g)を加え、2時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷し、セライトを用いてろ過した。減圧下濃縮し、化合物(1-5)を3.46g(収率97%)を無色結晶として得た。

Mass (ESI) m/z: 660 ($M+H_2O$)⁺

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.77 (dd、J=8.8、14.2 Hz)、3.16 ~ 3.20 (m、1H)、3.32 ~ 3.36 (m、2H)、3.49 (dt、J=2.0、9.3 Hz)、3.61 ~ 3.66 (m、3H)、3.72 (t、J=8.8 Hz)、4.46 ~ 4.67 (m、4H)、4.81 ~ 4.97 (m、4H)、7.18 ~ 7.41 (m、22H)、7.74 (d、J=8.3 Hz)、9.95 (s、1H)

(I) 化合物(1-5)(3.46g)のトルエン溶液(54.0mL)に、モレキュラーシーブス(3.46g)、トシル酸(触媒量)、P-フルオロアニリン(0.61mL)を加え、1.5時間加熱還流した。不溶物をろ過により除き、ろ液を濃縮し、次の反応に用いた。

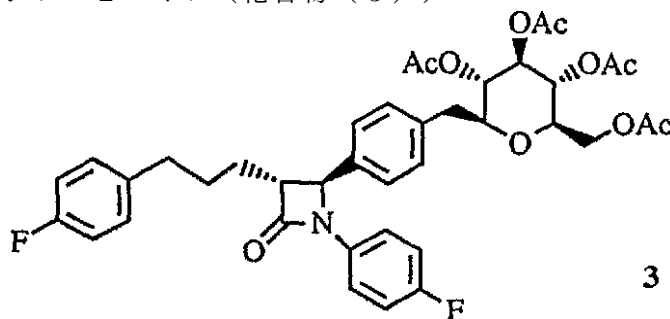
10

20

¹H-NMR (CD₃OD) : 1.82~1.98 (m、4H)、2.65~2.78 (m、3H)、3.09~3.39 (m、7H)、3.64 (dd、J=5.4、12.2 Hz)、3.77~3.81 (m、1H)、4.94~4.98 (m、1H)、6.98~7.05 (m、4H)、7.18~7.22 (m、2H)、7.30~7.33 (m、4H)、7.38 (d、J=7.8 Hz、2H)

4- (4- { [(5S, 2R, 3R, 4R, 6R) - 3, 4, 5-トリアセトキシ-6-
(アセトキシメチル)-ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル] メチル} フェニル) (4
S*, 3S*) - 1- (4-フルオロフェニル) - 3- [3- (4-フルオロフェニル)
プロピル] アゼチジン-2-オン (化合物 (3))

30



40

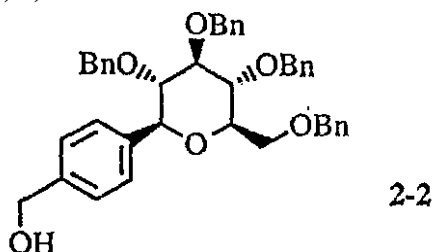
¹H-NMR (CDCl₃) : 1.82~1.84 (m, 4H)、1.93 (s, 3H)、1.97 (s, 1.5H)、1.98 (s, 1.5H)、1.99 (s, 1.5H) 2.00 (s, 1.5H) 2.02 (s, 3H) 2.61~2.64 (m, 2H)、2.7

50

9～2.82 (m, 2H)、3.07～3.08 (m, 1H)、3.56～3.69 (m, 2H)、4.02～4.23 (m, 2H)、4.58 (d, $J=2.4$ Hz)、4.89～4.95 (m, 1H)、5.03 (t, $J=9.3$ Hz)、5.17 (t, $J=9.3$ Hz)、6.90～7.007 (m, 4H)、7.08～7.12 (m, 2H)、7.18～7.24 (m, 6H)

参考例2：化合物(2-2)の合成

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-ベンジル- β -D-グルコピラノシル)ベンジルアルコール(化合物(2-2))



p-(tert-ブチルジフェニルシロキシルメチル)-bromobenzene (6.66 g) に -78°C でnBuLi (10 mL, 1.57 M ヘキサン溶液)を作用して生じる化合物(XI)を -78°C でテトラベンジルグルクロノラクトン(I) (7.31 g)に滴下した。2時間攪拌後、有機層を酢酸エチルエステルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物を次の反応に用いた。

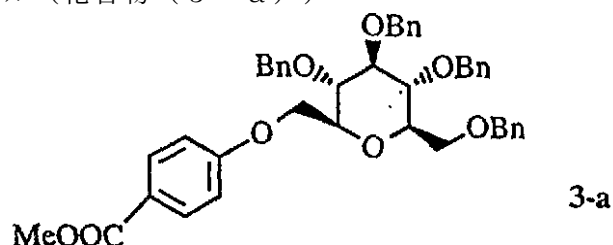
得られた化合物を塩化メチレン(26 mL)に溶解し、 -50°C で Et_3SiH (0.82 mL), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.33 mL)を加え、1.5時間攪拌した。飽和重曹水を加え、1時間攪拌後、有機層をジエチルエーテルで抽出、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：3)で精製し、化合物(2-2) 1.48 mg (収率15%)を得た。

IR (KBr) : 3388、1452、1362、1210、1068、1026 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.49～3.81 (m, 4H)、4.04～4.96 (m, 13H)、6.92～6.95 (m, 2H)、7.09～7.76 (m, 2H)

参考例3-a：化合物(3-a)の合成

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-ベンジル- β -D-グルコピラノシル)メトキシ安息香酸メチルエステル(化合物(3-a))



化合物(3-1) (555 mg)、メチル-p-ヒドロキシベンゾエート (153 mg)、 PPh_3 (394 mg) のTHF (5.0 mL) 溶液にDIAD (0.3 mL)を加え、22時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルエステル：ヘキサン=1：3)にて精製し、化合物(3-a)を180 mg (収率26%)で得た。

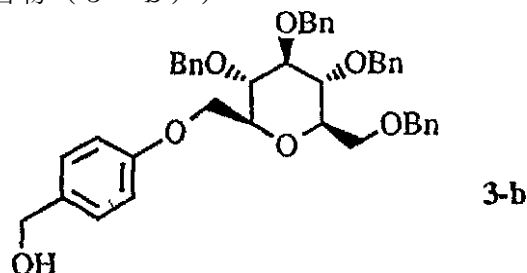
IR (neat) : 1713、1605、1434、1359、1248、1164 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.49～3.77 (m, 7H)、3.89 (s, 3H)、4.07～4.11 (m, 1H)、4.19～4.22 (m, 1H)、4.51～4.60 (m, 4H)、4.82～4.89 (m, 2H)、4.94 (s, 2H)、6.87 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、7.15～7.36 (m, 20H)、7.96 (d, J

= 8.8 Hz、2H)

参考例 3-b: 化合物 (3-b) の合成

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-ベンジル-β-D-グルコピラノシル) メトキシベンジルアルコール (化合物 (3-b))



3-b

10

LiAlH₄ (10 mg) のエーテル (5 mL) 溶液に、化合物 (3-a) (180 mg) のエーテル (5 mL) 溶液を 0℃ にて加えた。室温にて 15 分間攪拌した後水 (2.0 mL)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加えた。セライトろ過後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルエステル: ヘキサン = 1:1) にて精製し、化合物 (3-b) を 160 mg (収率 93%) で得た。

Mass (ESI) m/z: 684 (M+H+Na)⁺

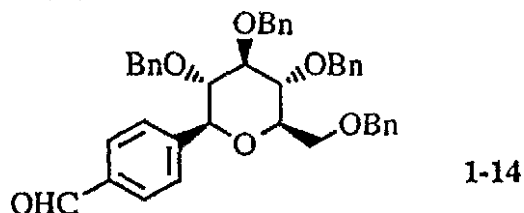
IR (neat): 3442 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): 1.56 (s, 1H)、3.49~3.53 (m, 1H)、3.60~3.77 (m, 6H)、4.08~4.12 (m, 1H)、4.20~4.23 (m, 1H)、4.52~4.61 (m, 6H)、4.85 (ABq, J=11.2 Hz, 2H)、4.93 (s, 2H)、6.88 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.15~7.36 (m, 22H)

20

参考例 3-c: 化合物 (1-14) の合成

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-ベンジル-β-D-グルコピラノシル) ベンズアルデヒド (化合物 (1-14))



1-14

30

(I) [4-(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-ベンジル-β-D-グルコピラノシル) トルエン]. 3 g の四塩化炭素 3 mL 溶液に、NBS 0.9 g とベンゾイルパーオキシド 0.05 g を加え、2 時間加熱還流させた。反応液を冷却し、ジエチルエーテル 30 mL を加え、結晶をろ別し、3 液を濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルエステル: ヘキサン = 1:8) にて精製した。

(II) (I) より得られたプロモ体 (224 mg) の DMSO (3 mL) 溶液に、NaHCO₃ (45 mg) を加え、室温にて 1 時間、100℃ にて 4 時間攪拌した、反応液を酢酸エチルエステル (30 mL) にて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去すると、化合物 (1-14) を褐色の油状物質として収率 26% (2 工程) で得た。

40

Mass (m/e): 436 (M⁺)、394、307、273、245、214、163、135、105、77、51 (BP)

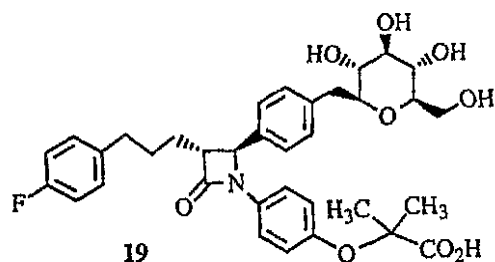
IR (neat): 2914、1641、1437、1257、1017、954、708 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.96、1.97、2.06 (12H、e a e h、s)、3.75-5.40 (7H、m)、7.96、8.02 (4H、ABq)、10.06 (1H、s)

実施例 3

50

2-〔4-〔4-〔(5S, 2R, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル〕メチル〕フェニル〕(4S*, 3R*)-1-(4-フルオロフェニル)-3-〔3-(4-フルオロフェニル)プロピル〕-2-オキサアゼチジニル〕フェノキシ-2-メチルプロパノイックアシッド (化合物19)

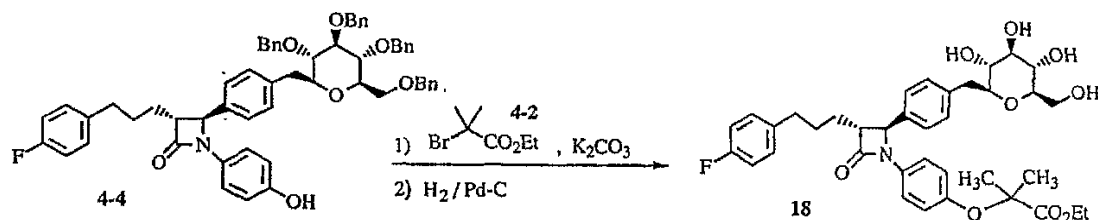


10

(I) 化合物(4-4) (3.19 g) のアセトン (22.0 mL) 溶液に、2-ブロモイソ酪酸エチル (0.77 mL)、炭酸カリウム (0.97 g) を加え、40時間加熱還流した。室温まで放冷後、ろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酪酸エチル：ヘキサン=1：3) にて精製した。

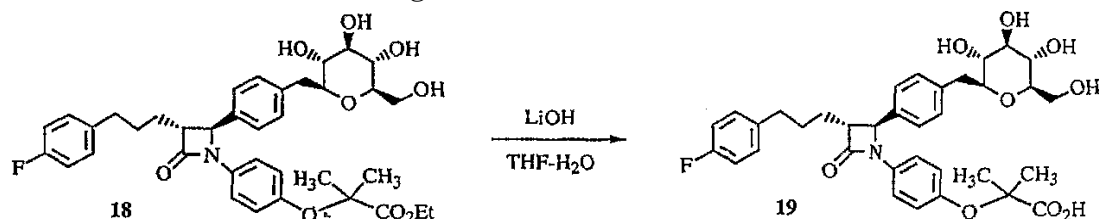
(II) (I) で得られた化合物 (2.93 g) をエタノール・テトラヒドロフラン混合液 (1：1, 40 mL) に溶解した。10% Pd-C (0.3 g) を加え、水素気流下室温にて3時間攪拌した。セライトろ過し、ろ液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=10：1) にて精製し、化合物18を (1.21 g, 51.8% (2工程)) にて得る。

20



化合物18 (400 mg) のテトラヒドロフラン-水混合液 (5：1, 3 mL) に水酸化リチウム (50 mg) を加え、室温で8時間、攪拌した。pHを約3とした後、有機層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、芒硝乾燥した。有機溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=5：1) にて精製すると、化合物(19)を377 mg (収率51.0% (3工程)) にて得る。

30



Mass (ESI) m/z : 636 (M-H)⁻

IR (KBr) : 3400、1722、1503 cm⁻¹

40

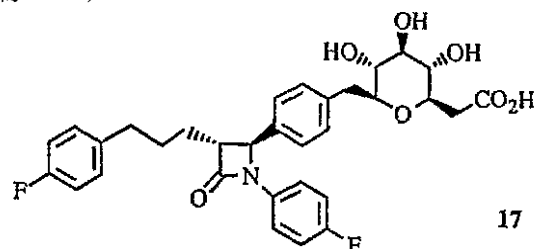
¹H-NMR (CD₃OD) : 1.53 (s, 6H)、1.81~1.95 (m, 4H)、2.65~2.68 (m, 2H)、2.72~2.78 (m, 1H)、3.09~3.41 (m, 7H)、3.62~3.66 (m, 1H)、3.77~3.82 (m, 1H)、4.81 (d, J=2.0 Hz, 1H)、6.85 (d, J=9.3 Hz, 2H)、6.97~7.02 (m, 2H)、7.18~7.22 (m, 4H)、7.30 (d, J=7.8 Hz, 1H)、7.38 (d, J=8.3 Hz, 2H)

実施例4

6-〔(4-〔(2S*, 3S*)-1-(4-フルオロフェニル)-3-〔3-(4-フルオロフェニル)プロピル〕-4オキサアゼチジン-2-イル〕(2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシペルヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシ

50

リックアシッド（化合物 17）



17

化合物 2（300 mg）、TEMPO（2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ, フリーラジカル）（10 mg）、KBr（10 mg）のアセトニトリル（6.6 mL）溶液に飽和重曹水（6.6 mL）、NaOCl（6.6 mL）を加え、室温にて3時間攪拌した。有機層を酢酸エチルエステルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥した。有機溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10：1）にて精製し、化合物 17 を 90 mg（収率 29.4%）にて得た。

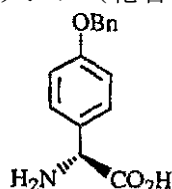
Mass (ESI) m/z : 566 (M-H)⁻

IR (KBr): 3388, 1737, 1509 cm^{-1}

¹H-NMR (CD₃OD): 1.82~1.97 (m, 4H)、2.65~2.68 (m, 2H)、2.71~2.79 (m, 1H)、3.12~3.24 (m, 3H)、3.34~3.52 (m, 3H)、3.62~3.68 (m, 1H)、4.84 (d, J=2.0 Hz, 1H)、6.98~7.05 (m, 4H)、7.18~7.21 (m, 2H)、7.29~7.37 (m, 6H)

参考例 4-a: 化合物（8-2）の合成

D-p-ベンジルオキシフェニルグリシン（化合物（8-2））



8-2

D-p-ヒドロキシフェニルグリシン（8-1）16.7 g の 2N-NaOH 水溶液 50 mL 溶液に CuSO₄·5H₂O（12.5 g）の水 100 mL 水溶液を加え、60℃で1時間攪拌する。反応液を室温まで冷やし、2N-NaOH 水溶液 50 mL、メタノール 50 mL、ベンジルブロマイド 13.0 mL を加え、室温で 20 時間攪拌する。析出物をろ取り、水、アセトンにて洗浄した後、1N-HCl 水溶液 300 mL に加え、室温で 1 時間攪拌する。析出物をろ取り、水、アセトンにて洗浄し、乾燥すると化合物（8-2）を 13.18 g（収率 51.3%）で得る。

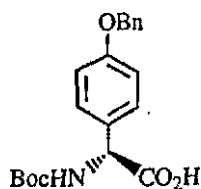
Mass m/z : 212 (M-45)⁺、122、91 (base)、65

IR (KBr): 3022, 1587, 1509, 1389, 1248, 1008 cm^{-1}

¹H-NMR (CD₃OD): 5.07 (s, 1H)、5.16 (s, 2H)、7.12 (d, J=6.8 Hz, 2H)、7.34~7.48 (m, 5H)、7.45 (d, J=6.8 Hz, 2H)

参考例 4-b: 化合物（8-3）の合成

D-p-ベンジルオキシフェニル-N-(t-ブトキシカルボニル)グリシン（化合物（8-3））



8-3

化合物(8-2) 12.53 gのTHF-水(140 mL)懸濁液に氷冷下トリエチルアミン(16.4 mL)、(Boc)₂O(13.5 mL)を加え室温で4時間攪拌する。THFを減圧留去し、残留水層を10%クエン酸水溶液にてpH4にする。酢酸エチルエステル(100 mL×3)抽出し、抽出液を水(100 mL×3)飽和食塩水(100 mL×1)にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、化合物(8-3)を17.4 g(定量的)で得た。

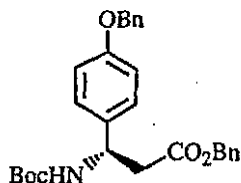
Mass m/z: 357 (M⁺)、331、301、283、256、212、148、120、91 (base)

IR (KBr): 3298、2968、1791、1656、1608、1506、1452、1392、1242、1161 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): 1.23 (s, 9H)、5.05 (bs, 3H)、6.94 (d, J=8.3 Hz, 2H)、7.32~7.41 (m, 8H)

参考例4-c: 化合物(8-4)の合成

(3S)-3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-[(tert-butoxycarbonyl)カルボニルアミノ]プロピオン酸ベンジルエステル(化合物(8-4))



8-4

化合物(8-3) 14.4 gのTHF(80 mL)溶液に、氷冷下トリエチルアミン(5.9 mL)、イソブチルクロロホルメート(5.8 mL)を加え、40分間攪拌した後CH₂N₂/Et₂O(N,N-ジメチルニトロソウレア(30 g)、Et₂O(100 mL)、40% KOH水溶液(100 mL)より調製)を加え、1.5時間攪拌する。AcOHにて過剰のジアソメタンを分解した後、エーテル(100 mL)、水(100 mL)を加え全てを溶解した後、エーテル層と分液し飽和重曹水(100 mL×2)、飽和食塩水(100 mL×1)にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去し、残渣をTHF:水(80 mL:15 mL)溶液とした後、シルバーベンゾエート0.93 gのトリエチルアミン8.3 mL溶液を加え、室温で2時間攪拌する。反応液をエーテル(100 mL)にて希釈し、10% HCl水溶液(50 mL×2)、水(100 mL×4)、飽和食塩水(50 mL×1)にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去し、残渣をアセトニトリル(80 mL)溶液とした後DBU 7.0 mL、ベンジルブロマイド5.7 mLを加え、室温で4時間攪拌する。反応液を酢酸エチルエステル(100 mL)に希釈し10%クエン酸水溶液(50 mL×2)、飽和重曹水(100 mL×1)、飽和食塩水(100 mL×1)にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルエステル:n-ヘキサン=1:2)にて精製すると化合物(8-4)を10.35 g(収率55.7%)で得る。

Mass m/z: 461 (M⁺)、404、360、314、270、212、180、121、91、57 (base)

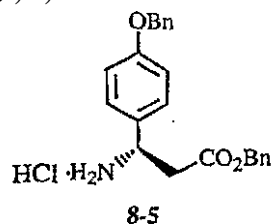
IR (KBr): 3394、2956、1731、1689、1500、1290、1224、1149 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): 1.51 (s, 9H)、2.89~3.12 (m, 2H)、5.10 (s, 4H)、5.09~5.13 (m, 1H)、6.99 (d, J=8.8

H z、2 H)、7.30~7.54 (m、12 H)

参考例4-d: 化合物(8-5)の合成

(3S)-3-アミノ-3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]プロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩(化合物(8-5))



10

化合物(8-4)(3.00 g)の酢酸エチルエステル(30 mL)溶液に17%塩酸-エタノール溶液10 mLを加え、3時間攪拌する。反応液を留去し、残渣に(酢酸エチルエステル:n-ヘキサン=1:4)を加え、結晶化後、ろ取、乾燥すると化合物(8-5)を2.46 g(収率95.2%)で得る。

Mass m/z: 361 (M-36.5)⁺、344、270、147、121、91 (base)、65

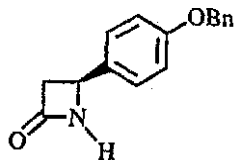
IR (KBr): 3016、2908、1725、1581、1512、1299、1245、1185 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): 3.05 (dd、J=6.4 Hz、18.3 Hz、1 H)、3.27 (dd、J=6.4 Hz、16.8 Hz、1 H)、4.64~4.65 (m、1 H)、4.94~5.03 (m、4 H)、6.89 (d、J=8.7 Hz、2 H)、7.15~7.41 (m、12 H)、8.77~8.78 (m、3 H)

20

参考例4-e: 化合物(8-6)の合成

(4S)-4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]アゼチジン-2-オン(化合物(8-6))



30

化合物(8-5)(6.48 g)の酢酸エチルエステル懸濁液に水(15 mL)を加え、1M-K₂CO₃水溶液にてアルカリ性にする。酢酸エチルエステル(30 mL×2)抽出し、抽出液を飽和食塩水(50 mL×1)にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をベンゼン60 mL溶液とし、トリエチルアミン3.6 mL、トリメチルシリルクロライド2.7 mLを加え、室温で14時間攪拌する。反応液をセライトろ過し、ろ液を留去後、残渣をエーテル65 mL溶液とし、氷冷下2M-t-ブチルマグネシウムクロライド-エーテル溶液10.7 mLを加え、室温で18時間攪拌する。反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニア水溶液(50 mL)、酢酸エチルエステル(50 mL)、10% HCl水溶液(50 mL)を加え、室温で1時間攪拌する。有機層を分液し、水層を更に酢酸エチルエステル(50 mL×1)抽出する。合わせた有機層を水(50 mL×1)、飽和重曹水(50 mL×1)、飽和食塩水(50 mL×1)にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン=10:1)で精製し、得られた結晶を酢酸エチルエステル:ヘキサンにて洗浄後、乾燥すると化合物(8-6)を2.50 g(収率60.7%)で得る。

40

Mass m/z: 253 (M⁺)、162、91 (base)、65

IR (KBr): 3184、1749、1698、1540、1410、1248、1100 cm⁻¹

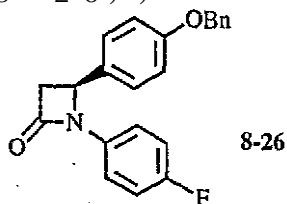
¹H-NMR (CDCl₃): 2.84~2.88 (ddd、J=1.0 Hz、2.4 Hz、15.1 Hz、1 H)、3.39~3.44 (ddd、J=2.4 Hz、5.4 Hz

50

, 14.8 Hz, 1H), 4.68 (dd, $J=4.9$ Hz, 14.9 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.09 (bs, 1H), 6.97 (dd, $J=2.9$ Hz, 7.8 Hz, 2H), 7.28~7.44 (m, 7H)

参考例4-f: 化合物(8-26)の合成

(4S)-4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-2-オン(化合物(8-26))



8-26

10

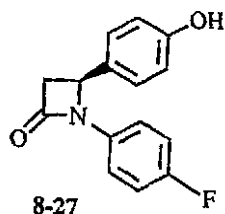
化合物(8-6)(1.00g)の塩化メチレン(10mL)溶液にトリエチルアミン(0.8mL)4-フルオロフェニルボロニックアシッド(1.11g)、銅(II)アセテート0.75gを加え、48時間還流する。反応液を室温まで冷却し、塩化メチレンを留去する。残渣を酢酸エチルエステル(50mL)、水(50mL)に溶解し、酢酸エチルエステル層を分液する。水層を更に酢酸エチルエステル(50mL×3)抽出し、合わせた酢酸エチルエステル層を水(50mLかける1)、10% HCl水溶液(50mL)、飽和重曹水(50mL×1)、飽和食塩水(50mL×1)にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ベンゼン:エーテル=12:1)にて精製し、得られた残渣を酢酸エチルエステル:ヘキサンにて洗浄後、乾燥して上記化合物(8-26)を1.06g(収率77.3%)で得る。

Mass m/z : 347 (M^+), 256, 210, 137, 91 (base), 65
IR (KBr): 1731, 1620, 1506, 1380, 1242 cm^{-1}

^1H -NMR ($CDCl_3$): 2.93 (dd, $J=3.0$ Hz, 15.2 Hz, 1H), 3.52 (dd, $J=5.4$ Hz, 15.2 Hz, 1H), 4.93 (dd, $J=2.4$ Hz, 5.4 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.90~6.99 (m, 4H), 7.24~7.43 (m, 9H)

参考例4-g: 化合物(8-27)の合成

(4S)-1-(4-フルオロフェニル)-4-(ヒドロキシフェニル)アゼチジン-2-オン(化合物(8-27))



8-27

30

化合物(8-26)(2.00g)の酢酸エチルエステル-メタノール(50mL)溶液に5%パラジウム-炭素0.20gを加え H_2 ガス雰囲気下、室温で9時間攪拌する。反応液をセライトろ過しろ液を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン=10:1)にて精製すると化合物(8-27)を1.36g(収率91.9%)で得る。

Mass m/z : 257 (M^+), 214, 120 (base), 91, 58
IR (KBr): 3106, 1707, 1620, 1503, 1453, 1383, 1257, 1218 cm^{-1}

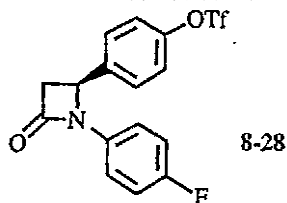
^1H -NMR ($CDCl_3$): 2.93 (dd, $J=2.4$ Hz, 15.7 Hz, 1H), 3.53 (dd, $J=5.9$ Hz, 15.2 Hz, 1H), 4.94 (dd, $J=2.9$ Hz, 5.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 6.85 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.93 (s, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.23~7.27 (m, 4H)

参考例4-h: 化合物(8-28)の合成

40

50

4-[(2S)-1-(4-フルオロフェニル)-4-オキソアゼチジン-2-イル]フェニルトリフルオロメタンスルホネート(化合物(8-28))



化合物(8-27)(0.35g)の塩化メチレン10mL懸濁液に氷冷下ピリジン0.12mL、無水トリフルオロメタンスルホン酸0.26mLを加え、1時間攪拌する。反応液を氷水(20mL)に注ぎ酢酸エチルエステル(30mL×2)抽出し、抽出液を10%HC1水溶液(20mL×1)、飽和重曹水(40mL×1)、飽和食塩水(30mL×1)にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルエステル:n-ヘキサン=1:3)にて精製すると、目的化合物(化合物8-28)を0.48g(収率90.7%)で得る。

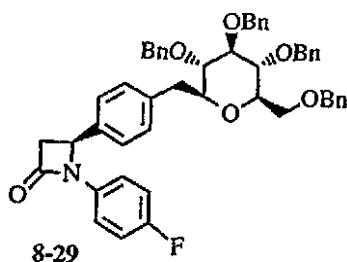
Mass m/z: 389 (M⁺), 347, 252, 214, 186, 137, 119 (base), 69

IR (KBr): 1734, 1509, 1416, 1383, 1248, 1212, 1131, 900 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): 2.94 (dd, J=2.5 Hz, 15.2 Hz, 1H), 3.16 (dd, J=5.9 Hz, 15.2 Hz, 1H), 5.04 (dd, J=2.5 Hz, 5.4 Hz, 1H), 6.98 (t, J=8.8 Hz, 2H), 7.21~7.25 (m, 2H), 7.31 (dd, J=2.0 Hz, 6.8 Hz, 2H), 7.45 (dd, J=2.2 Hz, 6.8 Hz, 2H)

参考例4-i: 化合物(8-29)の合成

(4S)-4-[4-({2S, 5S, 3R, 4R, 6R}-6-[(ベンジルオキシ)メチル]-3, 4, 5-トリベンジルオキシ)ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル}メチル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-2-オン(化合物(8-29))



化合物(8-28)(0.32g)のTHF4.1mL溶液に0.5M-9-BBN/THF(3mL)溶液を加え、6時間還流する。反応液を室温まで冷やし3M-K₃PO₄水溶液(0.6mL)、THF4.7mL、参考例4-hで得られた化合物0.22g、PdCl₂(dppf)0.042gを加え、50℃で16時間攪拌する。反応液に水(30mL)、酢酸エチルエステル(30mL)を加え、セライトろ過し、ろ液を酢酸エチルエステル(30mL×2)抽出する。抽出液を水(30mL×2)、飽和食塩水(30mL×1)にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルエステル:n-ヘキサン=1:4)にて精製すると、化合物(8-29)を0.209g(収率45.4%)で得る。

Mass (ESI) m/z: 800 (H+Na(23))⁺

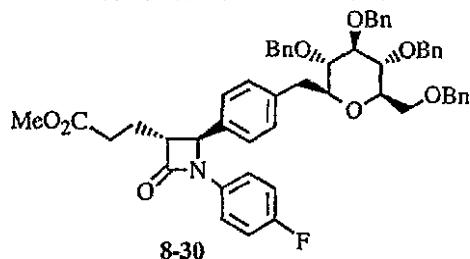
IR (KBr): 2896, 1746, 1509, 1377, 1095, 1068, 750 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): 2.69~2.75 (dd, J=7.8 Hz, 14.7 Hz, 1H), 2.89 (dd, J=2.5 Hz, 15.1 Hz, 1H), 3.12 (d

d、 $J=1.5\text{ Hz}$ 、 14.2 Hz 、 1 H ）、 $3.30\sim 3.37$ (m、 2 H)、 $3.46\sim 3.53$ (m、 2 H)、 $3.59\sim 3.74$ (m、 8 H)、 $4.45\sim 4.64$ (m、 4 H)、 $4.81\sim 4.94$ (m、 5 H)、 6.90 (t、 $J=8.8\text{ Hz}$ 、 2 H)、 $7.19\sim 7.35$ (m、 26 H)

参考例 4-j：化合物 (8-30) の合成

3-[(4S, 3R)-4-[4-({2S, 5S, 3R, 4R, 6R}-6-(ベンジルオキシメチル)-3,4,5-トリベンジルオキシ)ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル]メチル]フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)オキソアゼチジン-3-イル}プロピオン酸メチルエステル (化合物 (8-30))



2M-LDA/ヘプタン-THF (1.3 mL) を THF 3 mL に希釈し、 -78°C で化合物 (8-29) 1.00 g の THF (1.5 mL) 溶液を加え、1 時間攪拌した後メチルアクリレート 0.132 g の THF (2 mL) 溶液を加え、0.5 時間攪拌しする。反応液に飽和塩化アンモニウム水 (30 mL) を加え、室温に戻し、酢酸エチルエステル (60 mL $\times$ 2) 抽出する。抽出液を飽和食塩水 (50 mL $\times$ 1) にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルエステル： n -ヘキサン=1：4) にて精製すると、化合物 (8-30) を 0.793 g (収率 71.8%) で得た。

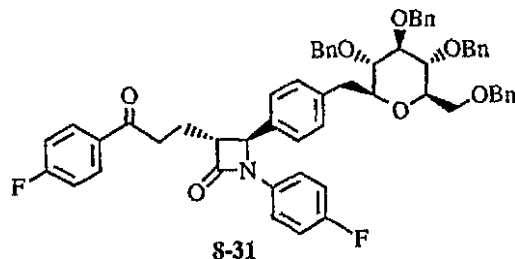
Mass (ESI) m/z : 864 ($M+1$)⁺

IR (KBr) : 2854、1740、1509、1452、1362、1215、1140、1098 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)、 δ : 2.19~2.23 (m、 2 H)、2.47~2.59 (m、 2 H)、2.72 (dd、 $J=8.8\text{ Hz}$ 、 14.6 Hz 、 1 H)、3.04~3.13 (m、 2 H)、3.30~3.37 (m、 2 H)、3.42~3.48 (m、 1 H)、3.64 (s、 3 H)、3.61~3.74 (m、 4 H)、4.47~4.63 (m、 5 H)、4.81~4.94 (m、 4 H)、6.90 (t、 $J=8.8\text{ Hz}$ 、 2 H)、7.15~7.35 (m、 26 H)

参考例 4-k：化合物 (8-31) の合成

(4S, 3R)-4-[4-({2S, 5S, 3R, 4R, 6R}-6-(ベンジルオキシメチル)-3,4,5-トリベンジルオキシ)ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル]メチル]フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピル]アゼチジン-2-オン (化合物 (8-31))



化合物 (8-30) 1.75 g の THF-MeOH (20 mL) 溶液に水 5 mL、LiOH $\cdot$ H_2O (0.084 g) を加え、室温で 4 時間攪拌する。10% HCl 水溶液にて酸性にし、酢酸エチルエステル (30 mL $\times$ 3) にて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をショートパスシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルエステル： n -ヘキサン=1：1) にて精製し、極性物を除く。得られた残渣はそのまま次の反応に用いた。

残渣の塩化メチレン（８．４ｍＬ）溶液に２Ｍ－オキザリルクロライドの塩化メチレン溶液（０．８４ｍＬ）を加え、室温、１６時間攪拌した後、溶媒を留去し、クルードの酸クロライドを得る。

マグネシウム（０．０８４ｇ）のＴＨＦ（１ｍＬ）懸濁液にヨウ素１片加え、少し還流する程度に調整し、４－ブロモフルオロベンゼン（０．４７ｇ）のＴＨＦ（８ｍＬ）溶液を加え、３０分間還流する。塩化亜鉛を減圧下、外温１００℃で２時間乾燥、０．３６８ｇのＴＨＦ（８ｍＬ）懸濁液に氷冷下、先程調整したグリニャール試薬のＴＨＦ溶液を加え、室温で１時間攪拌する。そこへ１０℃で $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ （０．０６８ｇ）を加え、５分攪拌した後酸クロライドのＴＨＦ（７ｍＬ）溶液を加え、室温で１時間攪拌する。反応液に１０％ HCl 水溶液（２０ｍＬ）を加え、酢酸エチルエステル（５０ｍＬ×２）抽出し、抽出液を水（５０ｍＬ×２）、飽和食塩水（５０ｍＬ×１）にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルエステル：*n*-ヘキサン＝１：５）にて精製すると、化合物（８－３１）を０．９１０ｇ（収率７３．７％）で得た。

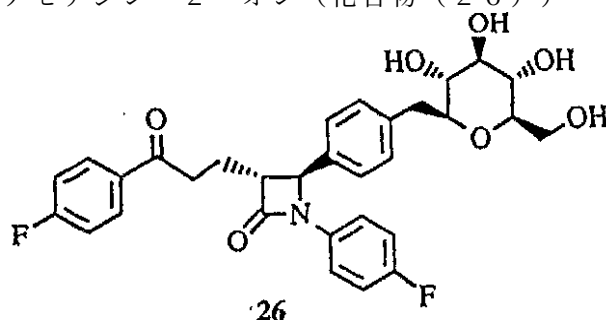
$\text{Mass (ESI) } m/z: 551 (\text{M} + \text{Na} (23) + 1)^+$

$\text{IR (KBr): } 2920, 1746, 1690, 1610, 1310, 1280, 1240, 1100 \text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{): } \delta 2.23 \sim 2.42 (\text{m}, 2\text{H}), 2.72 (\text{dd}, J = 8.8 \text{ Hz}, 14.7 \text{ Hz}, 1\text{H}), 3.09 \sim 3.74 (\text{m}, 11\text{H}), 4.46 \sim 4.63 (\text{m}, 4\text{H}), 4.66 (\text{d}, J = 2.5 \text{ Hz}, 1\text{H}), 4.81 \sim 4.94 (\text{m}, 4\text{H}), 6.91 (\text{t}, J = 8.8 \text{ Hz}, 2\text{H}), 7.11 (\text{t}, J = 8.3 \text{ Hz}, 2\text{H}), 7.33 \sim 7.89 (\text{m}, 26\text{H}), 7.96 \sim 8.00 (\text{m}, 2\text{H})$

実施例 5

（４Ｓ，３Ｒ）－４－（４－{〔（２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル}メチル）フェニル〕－１－（４－フルオロフェニル）－３－〔３－（４－フルオロフェニル）－３－オキソプロピル〕アゼチジン－２－オン（化合物（２６））



化合物（８－３１）（０．２７ｇ）の塩化メチレン（５．４ｍＬ）溶液に－７８℃で１Ｍ－ BBr_3 ／塩化メチレン溶液（１．８ｍＬ）を加え、１時間攪拌する。反応液を氷水（３０ｍＬ）に注ぎ、クロロホルム（３０ｍＬ×３）抽出する。抽出液を水（５０ｍＬ×１）、飽和重曹水（５０ｍＬ×１）、飽和食塩水（５０ｍＬ×１）にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝８：１）にて精製すると化合物（２６）を０．１４７ｇ（収率８９．１％）で得た。

$\text{Mass (ESI) } m/z: 568 (\text{M} + 1)^+$

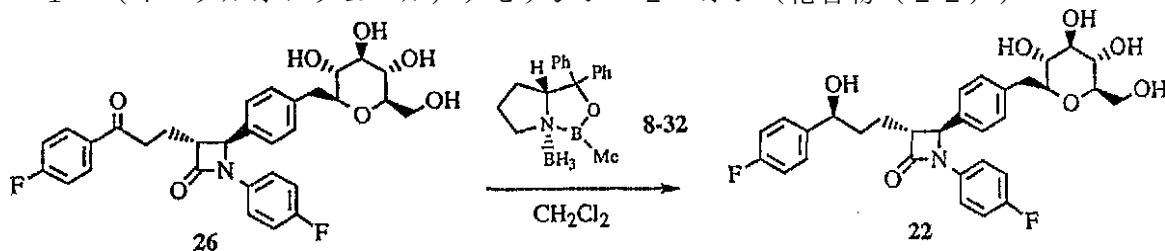
$\text{IR (KBr): } 3400, 2902, 1737, 1680, 1596, 1506, 1386, 1224, 1152, 1134, 1086 \text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD): } \delta 2.28 \sim 2.34 (\text{m}, 2\text{H}), 2.74 (\text{dd}, J = 8.3 \text{ Hz}, 14.6 \text{ Hz}, 1\text{H}), 3.09 \sim 3.39 (\text{m}, 10\text{H}), 3.64 (\text{dd}, J = 5.3 \text{ Hz}, 11.7 \text{ Hz}, 1\text{H}), 3.78 (\text{dd}, J = 2.4 \text{ Hz}, 11.7 \text{ Hz}, 1\text{H}), 4.95 (\text{d}, J = 2.4 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.01 \sim 7.05 (\text{m}, 2\text{H}), 7.22 \sim 7.26 (\text{m}, 2\text{H}), 7.27 \sim 7.38 (\text{m}, 6\text{H}), 8.06$

～8.10 (m, 2H)

実施例6

3-[3(S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-(4S, 3R)-4-(4-{[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)ペルヒドロ-2-ピラン-2-イル]メチル}フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-2-オン(化合物(22))



化合物(8-32)(0.061g)を-20℃で塩化メチレン(0.6mL)に溶解した後、化合物(26)(0.115g)の塩化メチレン(2.8mL)溶液を加え、2時間攪拌した後、メタノール2mLを加え、室温で1時間攪拌する。酢酸エチルエステル(30mL)、10%HCl水溶液(30mL)を加え、酢酸エチルエステル(30mL×3)抽出し、抽出液を水(30mL×3)、飽和食塩水(50mL×1)にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=10：1)にて精製すると化合物(22)を0.089g(収率77.1%)で得る。

Mass (ESI) m/z: 570 (M+1)⁺

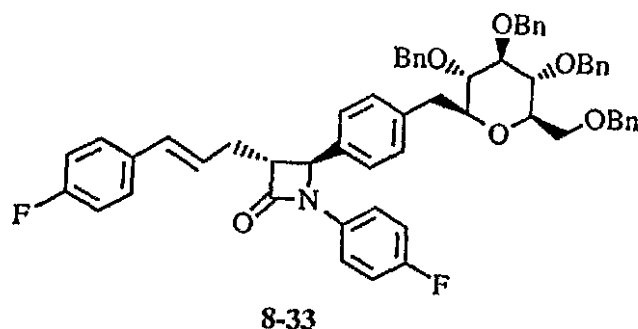
IR (KBr): 3370、2902、1725、1506、1389、1218、1083、1011 cm⁻¹

¹H-NMR (CD₃OD)、: 1.88~1.99 (m, 4H)、2.76 (dd, J=8.3Hz, 14.2Hz, 1H)、3.09~3.40 (m, 7H)、3.64 (dd, J=5.4Hz, 11.5Hz, 1H)、3.79 (dd, J=2.0Hz, 11.7Hz, 1H)、4.65 (dt, J=4.8Hz, 6.4Hz, 1H)、4.85 (d, J=2.0Hz, 1H)、7.00~7.09 (m, 4H)、7.29~7.40 (m, 8H)

実施例7

化合物(8-33)の合成

(4S, 3R)-4-[4-{(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-6-[(ベンジルオキシ)メチル]-3, 4, 5-トリベンジルオキシ)ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル]メチル}フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(2E)3-(4-フルオロフェニル)-2-プロペニル]アゼチジン-2-オン(化合物(8-33))



2M-LDA/ヘプタン-THF(0.6mL)をTHF(1.5mL)に希釈し、-78℃で化合物(8-29)0.336gのTHF 3mL溶液に加え、30分攪拌した後、DMPU(1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジン)1.8mLを加え、更に30分攪拌する。反応液に4-フルオロシナミルブロマイド0.111gのTHF 1.5mL溶液を加え、30分間攪拌した後、飽和塩化アンモ

ニア溶液（30 mL）を加え、室温に戻す。酢酸エチルエステル（50 mL×2）抽出し、抽出液を水（50 mL×3）、飽和食塩水（50 mL×1）にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルエステル：n-ヘキサン＝1：5）にて精製すると化合物（8-33）を0.253 g（収率64.4%）で得る。

Mass (ESI) m/z: 934 (H+Na (23))⁺

IR (KBr): 2890、1746、1509、1383、1359、1224、1137、1098 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃)、: 2.63~2.88 (m、3H)、3.12 (dd、J=1.9 Hz、14.7 Hz、1H)、3.20~3.38 (m、4H)、3.47~3.48 (m、1H)、3.59~3.74 (m、5H)、4.45~4.63 (m、4H)、4.65 (d、J=2.4 Hz、1H)、4.81~4.94 (m、4H)、6.12 (dt、J=6.8 Hz、14.6 Hz、1H)、6.45 (d、J=14.7 Hz、1H)、6.90 (t、J=8.8 Hz、2H)、6.95 (t、J=8.7 Hz、2H)、7.14~7.35 (m、28H)

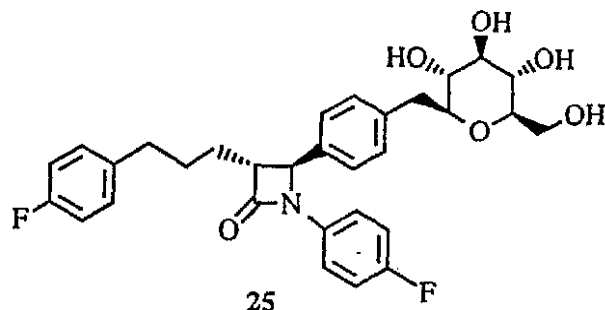
10

実施例 8

化合物（25）の合成

4-（4-〔（5S, 2R, 3R, 4R, 6R）-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル〕メチル}フェニル）-（4S, 3R）-1-（4-フルオロフェニル）-3-〔3-（4-フルオロフェニル）プロピル〕アゼチジン-2-オン（化合物（25））

20



化合物（8-33）（0.23 g）のメタノール-THF（10 mL）溶液に5%パラジウム-炭素0.115 gを加え、水素ガス雰囲気下室温で5時間攪拌する。反応液をセライトろ過し、ろ液を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝9：1）にて精製し、得られた油状物をエーテル/ヘキサンにて結晶化すると化合物（25）を0.113 g（収率81.1%）で得る。

30

Mass (ESI) m/z: 554 (M+1)⁺

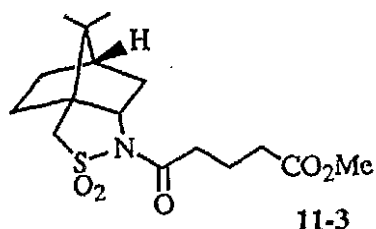
IR (KBr): 3394、2908、1737、1506、1386、1218、1089 cm⁻¹

¹H-NMR (CD₃OD)、: 1.88~1.95 (m、4H)、2.66 (t、J=7.3 Hz、2H)、2.75 (dd、J=8.3 Hz、14.2 Hz、1H)、3.09~3.40 (m、7H)、3.64 (dd、J=5.8 Hz、11.7 Hz、1H)、3.78 (dd、J=2.5 Hz、11.7 Hz、1H)、4.91 (d、J=2.0 Hz、1H)、6.97~7.04 (m、4H)、7.18~7.33 (m、6H)、7.38 (d、J=8.3 Hz、2H)

40

参考例 5-a：化合物（11-3）の合成法

5-（4-アザ-10, 10-ジメチル-3-ジオキソ-3-チアトリシクロ〔5, 2, 1, 01, 5〕デカン-4-イル）-5-オキソペンタン酸メチルエステル（化合物（11-3））



(R) - (+) 2, 10-カンファースルタム (0. 89 g) のトルエン (14 mL) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (0. 182 g) を加え室温で20分間攪拌した後、メチル-5-クロロ-5-オキソ-バレレート (0. 816 g) を加え、室温で1時間攪拌する。反応液を飽和塩化アンモニア水 (40 mL) に注ぎ、酢酸エチルエステル (50 mL × 2) 抽出する。抽出液を飽和食塩水 (50 mL × 1) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：アセトン = 40 : 1)、(酢酸エチルエステル：n-ヘキサン = 1 : 2) にて精製すると、化合物 (11-3) を1. 30 g (収率91. 8%) で得た。

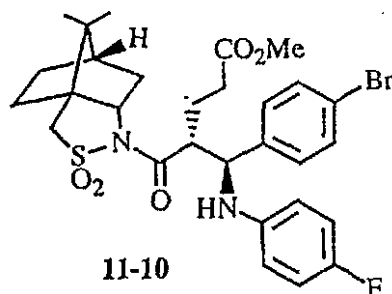
Mass m/z : 343 (M^+)、312、279、129 (base)、101

IR (KBr) : 2944、1720、1689、1440、1413、1389、1335、1215、1050 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)、: 0. 97 (s、3H)、1. 16 (s、3H)、1. 35~1. 41 (m、2H)、1. 87~2. 12 (m、7H)、2. 39 (t、J = 8. 3 Hz、2H)、2. 78 (t、J = 7. 4 Hz、2H)、3. 46 (q、J = 4. 4 Hz、2H)、3. 67 (m、3H)、3. 85~3. 88 (m、1H)

参考例5-b：化合物 (11-10) の合成法

(4R) - 4 - { (1S) (4-ブロモフェニル [(4-フルオロフェニル) アミノ] メチル) } - 5 - (4-アザ-10, 10-ジメチル-3, 3-ジオキソ-3-チアトリシクロ-[5, 2, 1, 01, 5] デカン-4-イル) - 5-オキソペンタン酸メチルエステル (化合物 (11-10))



TiCl_4 (0. 23 mL) の塩化メチレン (10 mL) 溶液に氷冷下、 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0. 2 mL) を加え、15分間攪拌した後、化合物 (11-3) 0. 65 g の塩化メチレン (3. 5 mL) 溶液を加え、5分間攪拌する。そこへジイソプロピルエチルアミン (0. 72 mL) を1時間攪拌した後、 -20°C に冷却し、(1z) -アザ-2-(4-ブロモフェニル) -1-(4-フルオロフェニル) エテン1. 15 g の塩化メチレン (3. 5 mL) 溶液を加え、3時間攪拌する。反応液に酢酸-塩化メチレン (1 mL + 5 mL) を加え、室温に戻し、10%塩酸水溶液 (30 mL) を加え、酢酸エチルエステル (50 mL × 2)、抽出し、抽出液を水 (50 mL × 1)、飽和重曹水 (50 mL × 1)、飽和食塩水 (50 mL × 1) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム；アセトン = 50 : 11)、(酢酸エチルエステル：n-ヘキサン = 1 : 2) にて精製し、化合物 (11-10) を0. 708 g (収率61. 1%) で得た。

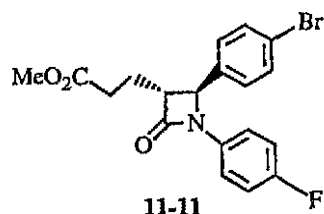
Mass m/z : 622 ($M+2$)⁺、620 (M^+)、343、278、200、135、95

IR (KBr) : 3376、2944、1734、1683、1509、1437、1269、1131、1059、1008 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)、: 0.95 (s, 3H)、0.95 (s, 3H)、1.24~1.39 (m, 2H)、1.60~2.04 (m, 5H)、2.28~2.33 (m, 2H)、3.45~3.57 (m, 3H)、3.62 (s, 3H)、3.79~3.91 (m, 1H)、4.56 (t, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H)、4.95 (d, $J=10.2\text{ Hz}$, 1H)、6.34~6.38 (m, 2H)、6.71~6.76 (m, 2H)、7.17 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 2H)、7.41 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 2H)

参考例 5-c: 化合物 (11-11) の合成法

3-[(4S, 3R)-4-(4-ブロモフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソアゼチジン-3-イル]プロピオン酸メチルエステル (化合物 (11-11))



化合物 (11-10) 0.52 g のトルエン (10 mL) 溶液に 50℃ で N, O-ビストリメチルシリルナセトアミド (BSA) 0.41 mL を加え、30 分間攪拌した後、1 M-テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド/テトラヒドロフラン (0.84 mL) を加え、50℃ で 3 時間攪拌する。反応液を室温まで冷やし、メタノール (1 mL) を加え、5 分間攪拌した後、10% 塩酸水溶液 (15 mL) を加え、酢酸エチルエステル (50 mL × 2) 抽出する。抽出液を水 (50 mL × 1)、飽和重曹水 (50 mL × 1) 飽和食塩水 (50 mL × 1) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルエステル: *n*-ヘキサン = 1:3) にて精製し、化合物 (11-11) を 0.227 g (収率 66.7%) で得る。

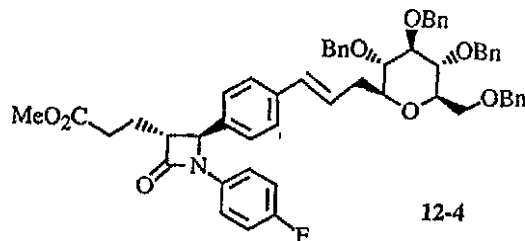
Mass m/z : 407 ($M+2$)⁺、405 (M)⁺、270、208、169、129 (base)、95

IR (KBr): 2938、1758、1503、1440、1371、1233、1101 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)、: 2.21~2.56 (m, 2H)、2.49~2.61 (m, 2H)、3.08~3.12 (m, 1H)、3.67 (s, 3H)、4.66 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H)、6.92~6.97 (m, 2H)、7.18~7.22 (m, 4H)、7.51 (dd, $J=1.9\text{ Hz}$, 6.3 Hz, 2H)

参考例 6: 化合物 (12-4) の合成

3-{(4S, 3R)-4-[4-(3-{(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-6-(ベンジルオキシメチル)-3, 4, 5-(トリベンジルオキシ)ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル]-1-プロペン]フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)オキソアゼチジン-3-イル}プロピオン酸メチルエステル (化合物 (12-4))



化合物 (11-11) 575 mg と 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-*o*-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-1-プロペン 1.2 g をトリエチルアミン (5 mL) に溶解し、Ar 雰囲気下、トリ-*o*-トリルホスフィン (43 mg) と酢酸パラジウム (16 mg) を加えて 100℃ にて 13 時間攪拌する。室温に戻し、不溶物をろ別した後、酢酸エチルエステル (50 mL) に希釈し、10% 塩酸、飽和食塩水にて洗浄して、無水硫酸ナト

リウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルエステル：*n*-ヘキサン＝1：4）にて精製すると、化合物（12-4）を1.1 g（収率87.0%）で得た。

Mass (ESI) m/z : 890 ($M+1$)⁺

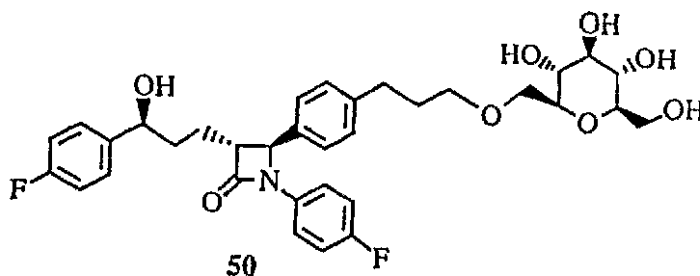
IR (neat): 3016, 2896, 1741, 1503, 1371, 1215, 1092, 831, 747 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl_3): 2.23 (q, $J=7.8 \text{ Hz}$, 2H), 2.44–2.60 (m, 4H), 3.11 (m, 1H), 3.33–3.44 (m, 3H), 3.58–3.75 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 4.54–4.94 (m, 9H), 6.38 (m, 2H), 6.91–7.32 (m, 28H)

得られた化合物は参考例4-(1), (j), (k)及び実施例5, 6, 7, 8に従って一般式(I)を得る合成中間体となる。

参考例7: 化合物50の合成

(4S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-(4-{ [(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル] メトキシプロピル-3-イル} フェニル-1-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-2-オン (化合物50)



水素化ナトリウム4.5 mgのDMF (1 mL) 懸濁液に氷冷下2, 3, 4, 6-オ-トラベンジル-1-デオキシ-β-D-グルコピラノシルメタノール62 mgのDMF (3 mL) 溶液を加え、20分間攪拌した後、(4S, 3R)-4-[4-(3-プロモプロピル)フェニル]-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-2-アゼチジン-2-オン57 mgのDMF (3 mL) 溶液を加え、室温で2時間攪拌する。反応液を氷水(20 mL)に注ぎ、酢酸エチルエステル(30 mL×2)抽出する。抽出液を水(30 mL×2)、飽和食塩水(40 mL×1)にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をTHF (5 mL)-MeOH (5 mL) 溶液とし、5%パラジウム-炭素50 mgを加え、 H_2 ガス雰囲気下、室温で9時間攪拌する。反応液をろ過し、ろ液を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10：1）にて精製して化合物50を43 mg（収率61.2%）で得た。

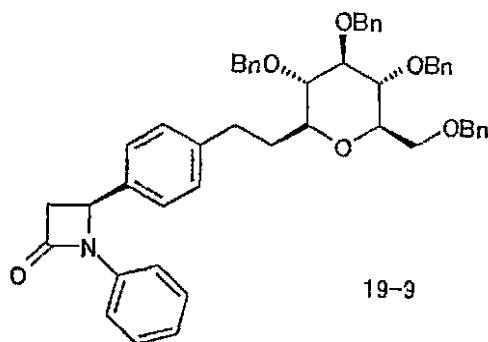
Mass (ESI) m/z : 628 ($M+1$)⁺

IR (KBr): 3388, 2902, 1734, 1509, 1389, 1218, 1080

¹H-NMR (CD_3OD): 1.87–1.97 (m, 6H), 2.73 (t, $J=7.4 \text{ Hz}$, 2H), 3.10–3.15 (m, 1H), 3.12–3.39 (m, 5H), 3.52–3.57 (m, 2H), 3.53–3.69 (m, 2H), 3.78 (dd, $J=2.0 \text{ Hz}$, 10.7 Hz, 1H), 3.87 (dd, $J=1.0 \text{ Hz}$, 10.5 Hz, 1H), 4.64 (bt, 1H), 4.85 (d, $J=2.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.00–7.09 (m, 4H), 7.27–7.37 (m, 6H)

実施例9

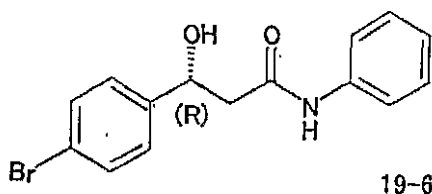
(4S)-4-(4-{ [(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-6-(ベンジルオキシ)メチル-3, 4, 5-トリベンジルオキシ] ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル} エチルフェニル)-1-フェニルアゼチジン-2-オン (化合物19-9)



参考例 8-a: 化合物 (19-6) の合成

10

(3R)-3-(4-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシー-N-フェニルプロパンアミド
(化合物 (19-6))



3-(4-ブロモフェニル)-3-オキソ-N-フェニルプロパンアミド (950 mg) のエタノール-塩化メチレン溶液 (3:1, 4 mL) に RuCl₂ [(S)-BINAP] (ジクロロ [(S)-(-)-2,2'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル] ルテニウム (II)) 触媒 (12 mg) を加え、100 度 5 気圧 (水素気流下) にて、触媒的不斉水素化反応させて 6 時間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、濃縮して析出した結晶をろ取り乾燥すると、化合物 (19-6) を 725 mg (収率 76%、不斉収率 99% e. e.) で得る。

20

m. p. = 210 ~ 212 °C

[α]_D: +33.0 (C=1.0, THF)

Mass (m/z): 319 (M⁺), 183, 157, 135, 93 (BP) 65

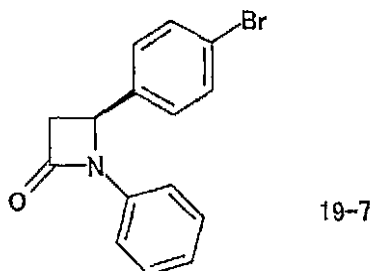
IR (KBr): 3316, 1614, 1599, 1530, 1443, 1368, 1065, 693 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO): 2.69 (dd, J=4.4 Hz, 14.2 Hz, 1H), 2.77 (dd, J=8.8 Hz, 14.2 Hz, 1H), 5.16 (n, 1H), 5.69 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.69 (d, J=7.8 Hz, 2H)

30

参考例 8-b: 化合物 (19-7) の合成

(4S)-4-(4-ブロモフェニル)-1-フェニルアゼチジン-2-オン (化合物 (19-7))



40

化合物 (19-6) (500 mg) の THF 溶液 (7 mL) に、-78 度にて DIAD (ジイソプロピルアゾジカルボキシレート) (0.67 mL) と PPh₃ (479 mg) の THF 溶液 (3 mL) を滴下する。反応液をゆっくり室温まで上昇させた後、更に室温にて 4 時間攪拌する。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチルエステル = 5:1 → 2:1) にて精製すると、化合物 (19-7) を 260 mg (収率 55.2%) 得る。

50

m. p. = 113 ~ 115 °C

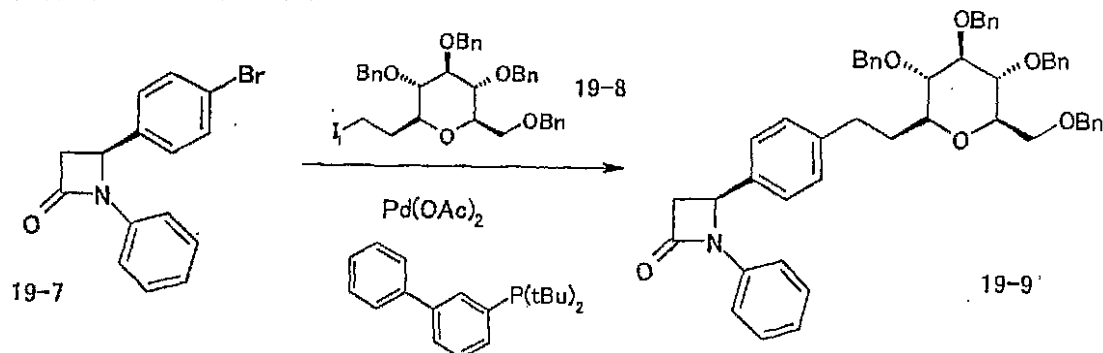
$[\alpha]_D : -146.0$ ($C=1.0$, $CHCl_3$)

Mass (m/z) : 301 (M^+), 260, 184, 103, 77 (BP)

IR (KBr) : 1728, 1599, 1485, 1377, 1149, 828, 750 cm^{-1}

^1H -NMR ($CDCl_3$) : 2.91 (dd, $J=2.9$ Hz, 15.1 Hz, 1H), 3.56 (dd, $J=5.4$ Hz, 15.1 Hz, 1H), 4.98 (dd, $J=2.4$ Hz, 5.9 Hz, 1H), 7.04–7.52 (m, 9H)

化合物 (19-9) の合成



Zn (Cu) (106 mg) の THF-HMPA 溶液 (3 : 1, 4 mL) に化合物 (19-8) (1.0 g) を加え、3 時間加熱還流する。反応液に 0 度以下で酢酸パラジウム (1.7 mg)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ) ビフェニル (4.4 mg) を加え 5 分間攪拌した後、化合物 (19-7) (223 mg) を加える。反応液を室温まで冷却後、10% 塩酸水溶液 (50 mL)、酢酸エチルエステル (30 mL) を加えて不溶物をろ過する。ろ液を酢酸エチルエステル (50 mL × 2) 抽出し、抽出液を水 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルエステル : ヘキサン = 1 : 4) にて精製すると化合物 (19-9) を無色結晶として 480 mg (収率 84.3%) 得る。

m. p. = 95 ~ 97 °C

$[\alpha]_D : -61.2$ ($C=1.0$, $CHCl_3$)

ESI-MS (m/z) : 796 ($H+Na$)⁺, 774 ($H+1$)⁺

IR (KBr) : 2854, 1749, 1599, 1497, 1452, 1371, 1212, 1068 cm^{-1}

^1H -NMR ($CDCl_3$) : 1.71–1.75 (m, 1H), 2.04–2.10 (m, 1H), 2.63–2.74 (m, 1H), 2.81–2.87 (m, 1H), 2.94 (dd, $J=2.4$ Hz, 15.1 Hz, 1H), 3.18–3.22 (m, 1H), 3.29 (t, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.36–3.40 (m, 1H), 3.53 (dd, $J=5.9$ Hz, 15.1 Hz, 1H), 3.59–3.75 (m, 4H), 4.55–4.66 (m, 4H), 4.80–4.88 (m, 4H), 4.96–4.98 (m, 1H), 7.02 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.14–7.37 (m, 28H)

産業上の利用可能性

本発明のグルコシダーゼによる代謝、酸又は塩基による加水分解に安定である C-配糖体を分子内に有する新規な β -ラクタム化合物は、強力な血清コレステロール低下作用を有し、血清コレステロール低下剤として有用である。

フロントページの続き

(72)発明者 大野 晃
長野県埴科郡坂城町大字網掛 9 8 3

審査官 小堀 麻子

(56)参考文献 特開平 0 7 - 0 0 2 7 6 3 (J P, A)
特開昭 5 8 - 0 5 7 3 6 0 (J P, A)
特表平 1 0 - 5 1 2 5 9 2 (J P, A)
特表平 0 8 - 5 0 9 9 8 9 (J P, A)
米国特許第 0 5 8 5 6 4 7 3 (U S, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)
C07D 401/00-421/14
A61K 31/00- 33/44
CA(STN)
REGISTRY(STN)