

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 18 年 1 月 12 日 (2006.1.12)

【公表番号】特表 2005-506986 (P2005-506986A)

【公表日】平成 17 年 3 月 10 日 (2005.3.10)

【年通号数】公開・登録公報 2005-010

【出願番号】特願 2003-530303 (P2003-530303)

【国際特許分類】

**A 6 1 K 31/198 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/223 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/41 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/55 (2006.01)**

**A 6 1 P 9/10 (2006.01)**

**A 6 1 P 27/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 27/06 (2006.01)**

**C 0 7 D 223/12 (2006.01)**

**C 0 7 D 257/06 (2006.01)**

【F I】

A 6 1 K 31/198

A 6 1 K 31/223

A 6 1 K 31/41

A 6 1 K 31/55

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 27/06

C 0 7 D 223/12 A

C 0 7 D 257/06 A

C 0 7 M 7:00

【手続補正書】

【提出日】平成 17 年 6 月 27 日 (2005.6.27)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【発明の詳細な説明】

【発明の名称】選択的 I N O S 阻害剤を用いる眼科治療方法

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

本発明は、一般的に、誘導型の一酸化窒素合成酵素 ( i N O S ) の選択的阻害剤を用いる医学的治療方法、より詳細には、過剰な i N O S 活性に関連した眼科の症状および疾患を医学的に予防および治療するのに有用な新規な方法に関する。

【0 0 0 2】

1980 年代の初頭に、アセチルコリンによって引起される血管弛緩は血管内皮の存在に依存することが発見された。内皮由来弛緩因子 ( E D R F ) と呼ばれるかかる血管弛緩を仲介する内皮由来の因子は、現在では一酸化窒素 ( N O ) であることが知られている。一酸化窒素は一酸化窒素合成酵素 ( N O S ) によって血管内皮において生成されるフリーラジカル気体である。血管拡張物質としての N O の活性はゆうに 100 年以上にわたって

知られてきた。また、NOは亜硝酸アミルおよび三硝酸グリセリンを含む公知のニトロ血管拡張物質由来の活性種でもある。一酸化窒素は可溶性グアニル酸シクラーゼの内因性刺激物質でもあり、したがって、サイクリックグアノシン酸(cGMP)生成を刺激する。NOSがN-モノメチルアルギニン(L-NMMA)によって阻害された場合、cGMP形成が完全に妨げられる。内皮依存性の弛緩に加えて、NOは、貧食細胞の細胞毒性および中枢神経系における細胞間コミュニケーションを含む数多くの生物作用に参与している。

#### 【0003】

NOとしてのEDRFの同定は、酵素NO合成酵素によってアミノ酸L-アルギニンからNOが合成される生化学的経路の発見と同時になされた。少なくとも下記の3の型のNO合成酵素が存在する：

(i) 内皮に局在し、受容体または物理的刺激に応答してNOを放出する構成的なCa<sup>++</sup>/カルモジュリン依存性の酵素

(ii) 脳に局在し、受容体または物理的刺激に応答してNOを放出する構成的なCa<sup>++</sup>/カルモジュリン依存性の酵素

(iii) エンドトキシンおよびサイトカインによる血管平滑筋、マクロファージ、内皮細胞および多くの他の細胞の活性化の後に誘導される130kDタンパク質であるCa<sup>++</sup>非依存性の酵素。一旦発現すると、この誘導型一酸化窒素合成酵素(以後、本明細書中では"iNOS"という)は長期間にわたって連続してNOを生成する。

#### 【0004】

一酸化窒素合成酵素のファミリーによって生成された一酸化窒素は、広範囲の生理学および病態生理学的作用を有する(Moncadaら, Pharmacol. Rev., 43: 109-142, 1991)。2の構成的な酵素の各々によって放出されるNOは幾つかの生理学的応答の基礎をなす伝達機構として作用する。それに対して、誘導型酵素によって生成されるNOは腫瘍細胞および侵入してくる微生物に対する細胞毒性分子である。誘導型NOSは骨関節炎の炎症とも関わっている。

#### 【0005】

CNSにおいて、誘導型のNOSは幾つかのヒトの障害を特徴付ける神経変性に関連しているようである。より詳細には、iNOSは通常は脳で発現していないが、ウイルス感染または外傷性障害のごとき傷害の後に星状細胞および小膠細胞に誘導され得る。例えば、脳虚血は脳にiNOS活性を誘導する。iNOSノックアウトマウスにおける虚血誘導型の脳梗塞は、野生型対照における梗塞よりも体積が遥かに小さい(Shareefら, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 40: 2884-91, 1999)。誘導型NOSは、卒中、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、および後天的免疫不全症候群のごときCNSの疾患および症状と関連する神経変性に関わっている(Shareefら)。

#### 【0006】

また、正常な視神経乳頭および緑内障の視神経乳頭におけるNOSイソ型の分布は、緑内障の神経変性におけるiNOSの関連性を意味している(Shareefら)。正常人はNOSの両方の構成的形態((i)型および(ii)型)を発現しているようである。(i)型は視神経全体にわたる多くの星状細胞およびその血管系に存在し、細胞間シグナル伝達ならびに血管拡張および血流の調節において役割を演じているようである。(ii)型は視神経乳頭血管構造全体にわたる血管内皮に局在し、血流調節の支援に加えて神経保護的な役割を有する可能性がある。それに対して、iNOSは視神経乳頭において通常発現していないが、実験的に誘導した慢性の眼内圧(IOP)の中度の上昇を患うラットの視神経に見られる(Shareefら)。慢性的に中度に上昇したIOPを患うラットにおいては、iNOSの阻害剤であるアミノグアニジンが網膜神経節細胞の喪失を遮断する(Neufeldら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96: 9944-48, 1999)。また、炎症によって特徴付けられるブドウ膜炎は、サイトカイン腫瘍壊死因子-(TNF-)によって刺激されるiNOS活性の上昇が関与している可能性がある。

#### 【0007】

以下の個々の公開公報は、一酸化窒素合成を阻害し、誘導性イソ型の一酸化窒素合成酵素を優先的に阻害する化合物を開示している：

国際公開番号 W0 96/35677.

国際公開番号 W0 96/33175.

国際公開番号 W0 96/15120.

国際公開番号 W0 95/11014.

国際公開番号 W0 95/11231.

国際公開番号 W0 99/46240.

国際公開番号 W0 95/24382.

国際公開番号 W0 94/12165.

国際公開番号 W0 94/14780.

国際公開番号 W0 93/13055.

国際公開番号 W0 99/62875.

欧州特許番号 EP0446699A1.

米国特許第 5,132,453 号.

米国特許第 5,684,008 号.

米国特許第 5,830,917 号.

米国特許第 5,854,251 号.

米国特許第 5,863,931 号.

米国特許第 5,919,787 号.

米国特許第 5,945,408 号.

米国特許第 5,981,511 号.

国際公開番号 W0 95/25717 は、誘導型一酸化窒素合成酵素を阻害するのに有用であるある種のアミジノ誘導体を開示している。

国際公開番号 W0 99/62875 は、誘導型一酸化窒素合成酵素を阻害するのに有用であるさらなるアミジノ化合物を開示している。

#### 【 0 0 0 8 】

このような背景に対して、最小限の毒性および有害な副作用でもって改善された全体的な治療効力を得るために、過剰な i N O S 活性に関連する種々の眼科症状に対する新規な治療剤および治療方法を見出すことについて関心が増してきている。i N O S の生化学および機能に関する基礎的な知見は、数ある中で眼科障害および網膜疾患を含む種々の症状とそれとを関連付けるが、これらの症状を治療および予防する公知の方法には新規な i N O S - 選択的阻害剤を用いる治療方法は現在のところ含まれていない。したがって、過剰な i N O S 活性が関与する眼科および網膜の症状を治療するための新規な i N O S - 選択的阻害剤を用いる新たな治療方法を見出し、記載することは有利である。

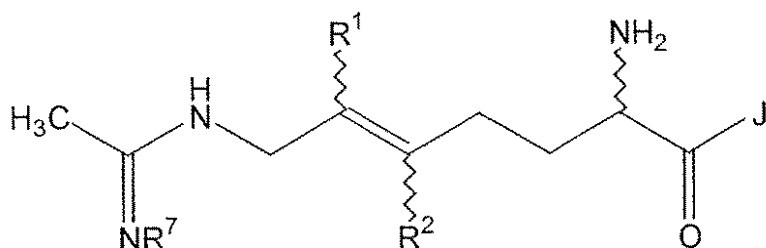
#### 【 0 0 0 9 】

##### 発明の概要

1 の具体例において、本発明は、  
式 I :

#### 【 0 0 1 0 】

## 【化 1】



I

## 【0011】

[式中、 $R^1$  はH、ハロ、および所望により1またはそれを超えるハロによって置換されていてもよいアルキルよりなる群から選択され；

$R^2$  はH、ハロ、および所望により1またはそれを超えるハロによって置換されていてもよいアルキルよりなる群から選択され；

但し、 $R^1$  または  $R^2$  のうちの少なくとも1はハロを含み；

$R^7$  はHおよびヒドロキシよりなる群から選択され；および

J はヒドロキシ、アルコキシおよび  $NR^3 R^4$  よりなる群から選択され；

ここに  $R^3$  はH、低級アルキル、低級アルケニルおよび低級アルキニルよりなる群から選択され；

$R^4$  はH、ならびに環の少なくとも一員が炭素であって1ないし約4のヘテロ原子が独立して酸素、窒素および硫黄から選択される複素環よりなる群から選択され、ここに該複素環は所望によりヘテロアリールアミノ、N-アリール-N-アルキルアミノ、N-ヘテロアリールアミノ-N-アルキルアミノ、ハロアルキルチオ、アルカノイルオキシ、アルコキシ、ヘテロアラルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルケニルオキシ、ヒドロキシ、アミノ、チオ、ニトロ、低級アルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルアミノスルホニル、アミドスルホニル、モノアルキル=アミドスルホニル、ジアルキル=アミドスルホニル、モノアリールアミドスルホニル、アリールスルホンアミド、ジアアリールアミドスルホニル、モノアルキル=モノアリール=アミドスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、ヘテロアロイル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイル、ハロアルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレンジオキシ、ハロアルキレンジオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、低級シクロアルキルアルキル、低級シクロアルケニルアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシハロアルキル、ヒドロキシアラルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシヘテロアラルキル、ハロアルコキシアルキル、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、アリールオキシアルキル、飽和ヘテロサイクリル、部分飽和ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルケニル、シアノアルキル、ジシアノアルキル、カルボキシアミドアルキル、ジカルボキシアミドアルキル、シアノカルボアルコキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、ジカルボアルコキシアルキル、シアノシクロアルキル、ジシアノシクロアルキル、カルボキシアミドシクロアルキル、ジカルボキシアミドシクロアルキル、カルボアルコキシシアノシクロアルキル、カルボアルコキシシクロアルキル、ジカルボアルコキシシクロアルキル、ホルミルアルキル、アシルアルキル、ジアルコキシホスホノアルキル、ジアラルコキシホスホノアルキル、ホスホノアルキル、ジアルコキシホスホノアルコキシ、ジアラルコキシホスホノアルコキシ、ホスホノアルコキシ、ジアルコキシホスホノアルキルアミノ、ジアラルコキシホスホノアルキルアミノ

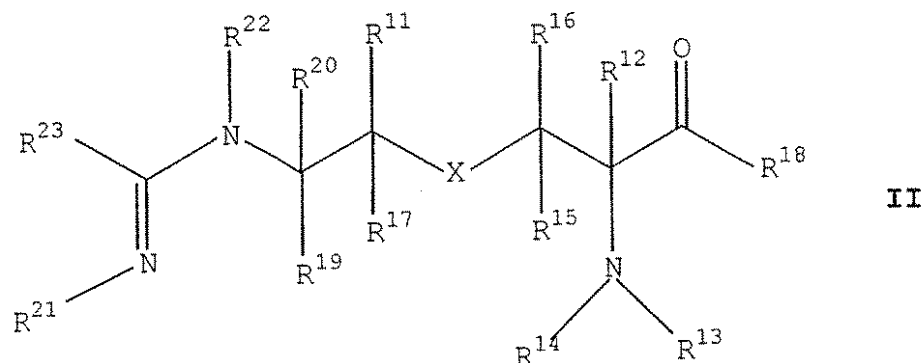
、ホスホノアルキルアミノ、ジアルコキシホスホノアルキル、ジアラルコキシホスホノアルキル、グアニジノ、アミジノ、およびアシルアミノで置換されていてもよい]  
を有する化合物またはその医薬上許容される塩、

【0012】

式II：

【0013】

【化2】



【0014】

[式中、Xは - S - 、 - S ( O ) - および - S ( O )<sub>2</sub> - よりなる群から選択され；

R<sup>1 2</sup> はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> アルキル、およびC<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> アルキルチオ - C<sub>1</sub> アルキルよりなる群から選択され、ここにこれらの各基は所望により - O H、アルコキシ、およびハロゲンよりなる群から選択される1またはそれを超える置換基で置換されていてもよく；

R<sup>1 3</sup> およびR<sup>1 8</sup> は、R<sup>1 8</sup> が - O R<sup>2 4</sup> および - N ( R<sup>2 5</sup> ) ( R<sup>2 6</sup> ) よりなる群から選択され、かつR<sup>1 3</sup> が - H、- O H、- C ( O ) - R<sup>2 7</sup>、- C ( O ) - O - R<sup>2 8</sup>、および - C ( O ) - S - R<sup>2 9</sup> よりなる群から選択されるように選択され；あるいは、R<sup>1 8</sup> は - N ( R<sup>3 0</sup> ) - であって、R<sup>1 3</sup> は - C ( O ) - であり、ここにR<sup>1 8</sup> およびR<sup>1 3</sup> はそれらが結合する原子と一緒になって環を形成し；あるいは、R<sup>1 8</sup> は - O - であって、R<sup>1 3</sup> は - C ( R<sup>3 1</sup> ) ( R<sup>3 2</sup> ) - であり、ここにR<sup>1 8</sup> およびR<sup>1 3</sup> はそれらが結合する原子と一緒になって環を形成し；R<sup>1 3</sup> が - C ( R<sup>3 2 1</sup> ) ( R<sup>3 2</sup> ) - である場合、R<sup>1 4</sup> は - C ( O ) - O - R<sup>3 3</sup> であり；あるいは、R<sup>1 4</sup> は - Hであり；

R<sup>1 1</sup>、R<sup>1 5</sup>、R<sup>1 6</sup>、およびR<sup>1 7</sup> は独立して - H、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、およびC<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> アルキルよりなる群から選択され；

R<sup>1 9</sup> およびR<sup>2 0</sup> は独立して - H、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、およびC<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> アルキルよりなる群から選択され；

R<sup>2 1</sup> は - H、- O H、- C ( O ) - O - R<sup>3 4</sup>、および - C ( O ) - S - R<sup>3 5</sup> よりなる群から選択され、R<sup>2 2</sup> は - H、- O H、- C ( O ) - O - R<sup>3 6</sup>、および - C ( O ) - S - R<sup>3 7</sup> よりなる群から選択され；あるいは、R<sup>2 1</sup> は - O - であって、R<sup>2 2</sup> は - C ( O ) - であり、ここにR<sup>2 1</sup> およびR<sup>2 2</sup> はそれらが結合する原子と一緒になって環を形成し；あるいは、R<sup>2 1</sup> は - C ( O ) - であって、R<sup>2 2</sup> は - O - であり、ここにR<sup>2 1</sup> およびR<sup>2 2</sup> はそれらが結合する原子と一緒になって環を形成し；

R<sup>2 3</sup> はC<sub>1</sub> アルキルであり；

R<sup>2 4</sup> は - HおよびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルよりなる群から選択され、ここにR<sup>2 4</sup> がC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである場合、R<sup>2 4</sup> は所望によりシクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリールおよびヘテロアリールよりなる群から選択される1またはそれを超える基で置換されていてもよく；

$R^{2\ 5}$  は - H、アルキル、およびアルコキシよりなる群から選択され、および  
 $R^{2\ 6}$  は - H、- OH、アルキル、アルコキシ、- C(O) -  $R^{3\ 8}$ 、- C(O) - O -  $R^{3\ 9}$ 、および - C(O) - S -  $R^{4\ 0}$  よりなる群から選択され；ここに  $R^{2\ 5}$  および  $R^{2\ 6}$  が独立してアルキルまたはアルコキシである場合、 $R^{2\ 5}$  および  $R^{2\ 6}$  は独立して所望によりシクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリールおよびヘテロアリールよりなる群から選択される 1 またはそれを超える基で置換されていてもよく；あるいは、 $R^{2\ 5}$  は - H であって； $R^{2\ 6}$  はシクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリール、およびヘテロアリールよりなる群から選択され；

$R^{2\ 7}$ 、 $R^{2\ 8}$ 、 $R^{2\ 9}$ 、 $R^{3\ 0}$ 、 $R^{3\ 1}$ 、 $R^{3\ 2}$ 、 $R^{3\ 3}$ 、 $R^{3\ 4}$ 、 $R^{3\ 5}$ 、 $R^{3\ 6}$ 、 $R^{3\ 7}$ 、 $R^{3\ 8}$ 、 $R^{3\ 9}$ 、および  $R^{4\ 0}$  は独立して - H およびアルキルよりなる群から選択され、ここにアルキルは所望によりシクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリール、およびヘテロアリールよりなる群から選択される 1 またはそれを超える基で置換されていてもよく；

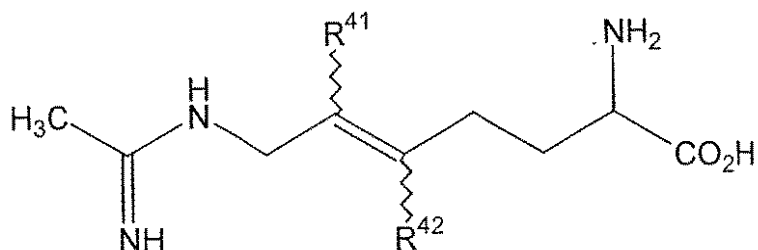
ここに  $R^{1\ 1}$ 、 $R^{1\ 2}$ 、 $R^{1\ 3}$ 、 $R^{1\ 4}$ 、 $R^{1\ 5}$ 、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$ 、 $R^{1\ 8}$ 、 $R^{1\ 9}$ 、 $R^{2\ 0}$ 、 $R^{2\ 1}$ 、 $R^{2\ 2}$ 、 $R^{2\ 3}$ 、 $R^{2\ 4}$ 、 $R^{2\ 5}$ 、 $R^{2\ 6}$ 、 $R^{2\ 7}$ 、 $R^{2\ 8}$ 、 $R^{2\ 9}$ 、 $R^{3\ 0}$ 、 $R^{3\ 1}$ 、 $R^{3\ 2}$ 、 $R^{3\ 3}$ 、 $R^{3\ 4}$ 、 $R^{3\ 5}$ 、 $R^{3\ 6}$ 、 $R^{3\ 7}$ 、 $R^{3\ 8}$ 、 $R^{3\ 9}$ 、および  $R^{4\ 0}$  のいずれかが独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリール、およびヘテロアリールよりなる群から選択される基である場合、該基は所望により - OH、アルコキシ、およびハロゲンよりなる群から選択される 1 またはそれを超える置換基で置換されていてもよい] を有する化合物またはその医薬上許容される塩、

【0015】

式 III :

【0016】

【化3】



III

【0017】

[式中、 $R^{4\ 1}$  は H またはメチルであり；および

$R^{4\ 2}$  は H またはメチルである]

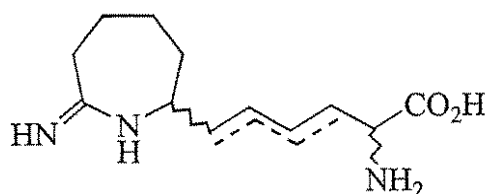
を有する化合物またはその医薬上許容される塩、

【0018】

式 IV :

【0019】

【化4】



IV

【 0 0 2 0 】

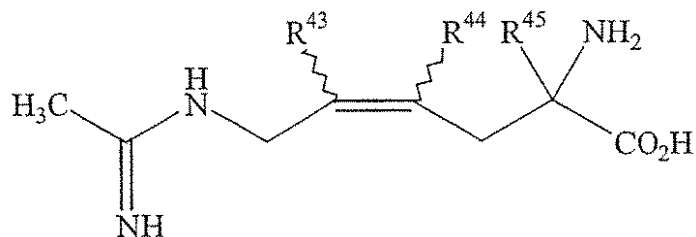
を有する化合物またはその医薬上許容される塩、

【 0 0 2 1 】

式 V :

【 0 0 2 2 】

【 化 5 】



V

【 0 0 2 3 】

[式中、 $R^{43}$  は水素、ハロ、 $C_1 - C_5$  アルキル、およびアルコキシまたは 1 もしくはそれを超えるハロで置換された  $C_1 - C_5$  アルキルよりなる群から選択され；

$R^{44}$  は水素、ハロ、 $C_1 - C_5$  アルキル、およびアルコキシまたは 1 もしくはそれを超えるハロで置換された  $C_1 - C_5$  アルキルよりなる群から選択され；

$R^{45}$  は  $C_1 - C_5$  アルキル、またはアルコキシまたは 1 もしくはそれを超えるハロで置換された  $C_1 - C_5$  アルキルである]

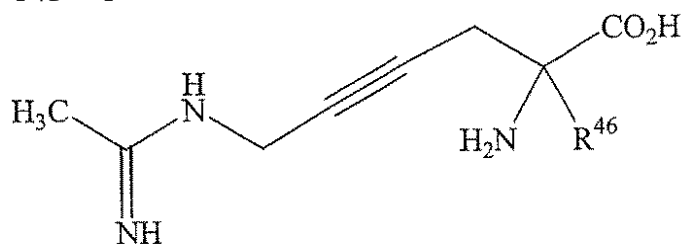
を有する化合物またはその医薬上許容される塩、

【 0 0 2 4 】

式 VI :

【 0 0 2 5 】

【 化 6 】



VI

【 0 0 2 6 】

[式中、 $R^{46}$  は  $C_1 - C_5$  アルキルであり、ここに該  $C_1 - C_5$  アルキルは所望によりハロまたはアルコキシで置換されていてもよく、ここに該アルコキシは所望により 1 またはそれを超えるハロで置換されていてもよい]

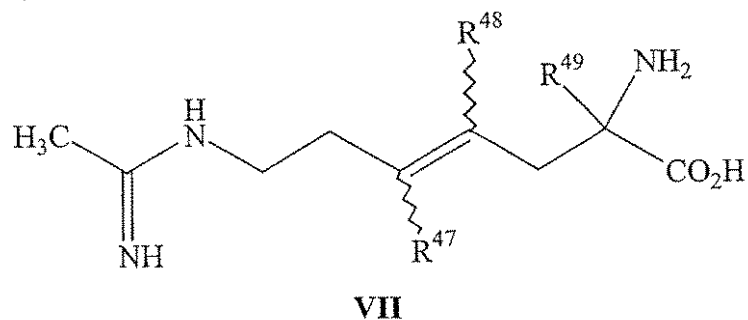
を有する化合物またはその医薬上許容される塩、

【 0 0 2 7 】

式 VII :

【 0 0 2 8 】

## 【化 7】



## 【 0 0 2 9 】

[式中、 $R^{47}$  は水素、ハロ、 $C_1 - C_5$  アルキル、およびアルコキシまたは 1 もしくはそれを超えるハロで置換された  $C_1 - C_5$  アルキルよりなる群から選択され；

$R^{48}$  は水素、ハロ、 $C_1 - C_5$  アルキル、およびアルコキシまたは 1 もしくはそれを超えるハロで置換された  $C_1 - C_5$  アルキルよりなる群から選択され；

$R^{49}$  は  $C_1 - C_5$  アルキル、またはアルコキシまたは 1 もしくはそれを超えるハロで置換された  $C_1 - C_5$  アルキルである]

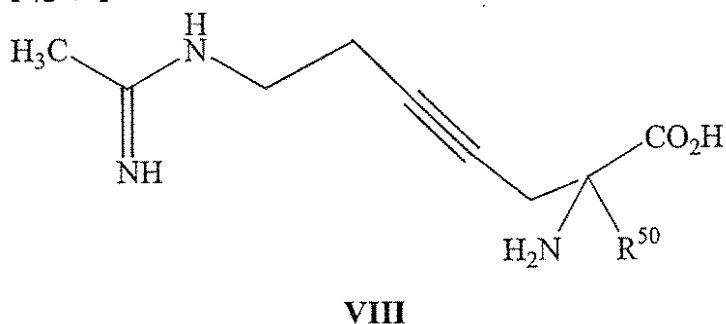
を有する化合物またはその医薬上許容される塩、

## 【 0 0 3 0 】

式VIII:

## 【 0 0 3 1 】

## 【化 8】



## 【 0 0 3 2 】

[式中、 $R^{50}$  は  $C_1 - C_5$  アルキルであり、ここに該  $C_1 - C_5$  アルキルは所望によりハロまたはアルコキシで置換されていてもよく、ここに該アルコキシは所望により 1 またはそれを超えるハロで置換されていてもよい]

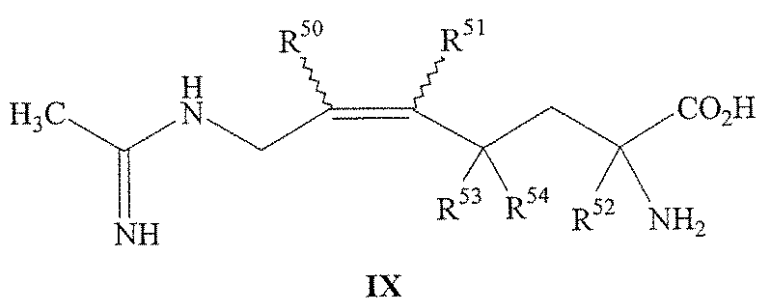
を有する化合物またはその医薬上許容される塩、

## 【 0 0 3 3 】

式IX:

## 【 0 0 3 4 】

## 【化 9】



## 【 0 0 3 5 】

[式中、 $R^{50}$  は水素、ハロ、および  $C_1 - C_5$  アルキルよりなる群から選択され、ここ



に該  $C_1 - C_5$  アルキルは所望によりハロまたはアルコキシで置換されていてもよく、ここに該アルコキシは所望により 1 またはそれを超えるハロで置換されていてもよく；

$R^{51}$  は水素、ハロ、および  $C_1 - C_5$  アルキルよりなる群から選択され、ここに該  $C_1 - C_5$  アルキルは所望によりハロまたはアルコキシで置換されていてもよく、ここに該アルコキシは所望により 1 またはそれを超えるハロで置換されていてもよく；

$R^{52}$  は  $C_1 - C_5$  アルキルであり、ここに該  $C_1 - C_5$  アルキルは所望によりハロまたはアルコキシで置換されていてもよく、ここに該アルコキシは所望により 1 またはそれを超えるハロで置換されていてもよく；

$R^{53}$  は水素、ハロ、および  $C_1 - C_5$  アルキルよりなる群から選択され、ここに該  $C_1 - C_5$  アルキルは所望によりハロまたはアルコキシで置換されていてもよく、ここに該アルコキシは所望により 1 またはそれを超えるハロで置換されていてもよく；および

$R^{54}$  はハロおよび  $C_1 - C_5$  アルキルよりなる群から選択され、ここに該  $C_1 - C_5$  アルキルは所望によりハロまたはアルコキシで置換されていてもよく、ここに該アルコキシは所望により 1 またはそれを超えるハロで置換されていてもよい]

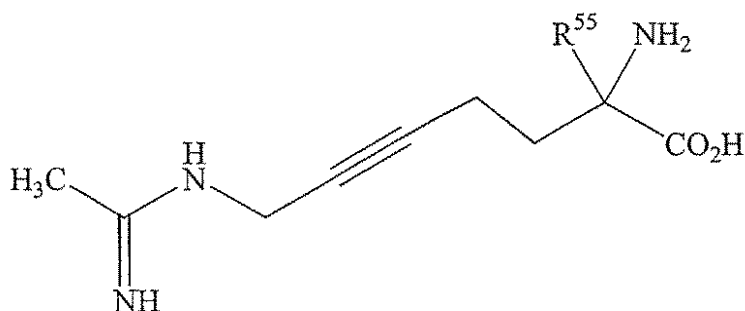
を有する化合物またはその医薬上許容される塩、および

【0036】

式 X：

【0037】

【化10】



X

【0038】

[式中、 $R^{55}$  は  $C_1 - C_5$  アルキルであり、ここに該  $C_1 - C_5$  アルキルは所望によりハロまたはアルコキシで置換されていてもよく、ここに該アルコキシは所望により 1 またはそれを超えるハロで置換されていてもよい]

を有する化合物またはその医薬上許容される塩

から選択される式を有する化合物を含む眼科症状有効量の誘導型一酸化窒素合成酵素の選択的阻害剤を、当該治療または予防を必要とする対象に投与することによってかかる対象における眼科症状を治療または予防するための治療方法に指向される。

【0039】

眼科症状は、例えば、緑内症、網膜炎、網膜虚血または網膜虚血関連症状、糖尿病網膜症、成人の網膜症または網膜静脈閉塞の網膜症のごとき網膜症的症状、ブドウ膜炎、または身体的な外傷性障害である。

前記した方法は、高いレベルの iNOS 活性が関与している緑内症、網膜炎、網膜症、およびブドウ膜炎を包含する眼科症状を治療および予防するのに有用である。

【0040】

以下の詳細な説明は、当業者が本発明を実施するのを補助するために記載する。しかしながら、この詳細な説明は本発明を不当に限定するよう解釈されるべきではなく、よって当業者であれば添付する特許請求の範囲の範囲から逸脱することなく、本明細書に論じた例示的な具体例における修飾および変形を作成し得る。

【0041】

本明細書中に引用する各々の一次的参考文献の内容は、それら一次的参考文献の中で引

用されている参考文献の内容も含めて、出典明示して本明細書の一部とみなす。

本発明は、緑内障、網膜炎、網膜症およびブドウ膜炎を予防および治療するための医学において使用する治療方法を含む、眼科症状を予防および治療するための新規な選択的 i N O S 阻害剤を用いる治療方法を包含する。治療方法には、以下に記載する式 I - X から選択される式を有する誘導型一酸化窒素合成酵素の選択的阻害剤を投与することが含まれる。

#### 【0042】

##### a. 定義

以下の定義は本発明の詳細な説明の理解を助けるために記載する。

“アルキル”なる語は、単独または組合さって、線状または分岐状の、好ましくは1ないし約10の炭素原子およびより好ましくは1ないし約6の炭素原子を含む非環式アルキル基を意味する。“アルキル”には、3ないし約7の炭素原子、好ましくは3ないし5の炭素原子を含む環式アルキル基も包含される。該アルキル基は所望により下記に定義する基で置換されていてもよい。かかる基の例には、メチル、エチル、クロロエチル、ヒドロキシエチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、シアノブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、ペンチル、アミノペンチル、iso - アミル、ヘキシル、オクチルなどが含まれる。

#### 【0043】

“アルケニル”なる語は、少なくとも1の二重結合を含む、線状または分岐状の不飽和の非環式炭化水素基をいう。かかる基には2ないし約6の炭素原子、好ましくは2ないし約4の炭素原子、より好ましくは2ないし約3の炭素原子が含まれる。該アルケニル基は所望により下記に定義する基で置換されていてもよい。好適なアルケニル基の例には、プロペニル、2 - クロロプロピルエニル、ブテン - 1 - イル、イソブテニル、ペンテン - 1 - イル、2 - メチルブテン - 1 - イル、3 - メチルブテン - 1 - イル、ヘキセン - 1 - イル、3 - ヒドロキシヘキセン - 1 - イル、ヘプテン - 1 - イル、およびオクテン - 1 - イルなどが含まれる。

#### 【0044】

“アルキニル”なる語は、1またはそれを超える三重結合を含む、線状または分岐状の不飽和の非環式炭化水素基をいう。かかる基には2ないし約6の炭素原子、好ましくは2ないし約4の炭素原子、より好ましくは2ないし約3の炭素原子が含まれる。該アルキニル基は所望により下記に定義する基で置換されていてもよい。好適なアルキニル基の例には、エチニル、プロピニル、ヒドロキシプロピニル、ブチン - 1 - イル、ブチン - 2 - イル、ペンチン - 1 - イル、ペンチン - 2 - イル、4 - メトキシペンチン - 2 - イル、3 - メチルブチン - 1 - イル、ヘキシン - 1 - イル、ヘキシン - 2 - イル、ヘキシン - 3 - イル、3, 3 - ジメチルブチン - 1 - イル基などが含まれる。

#### 【0045】

“アルコキシ”なる語は、メトキシ基のごとき、1ないし約6の炭素原子、好ましくは1ないし約3の炭素原子のアルキル部分を各々が有する線状または分岐状のオキシ含有基を包含する。“アルコキシアルキル”なる語は、アルキル基に結合した1またはそれを超えるアルコキシ基を有する、すなわちモノアルコキシアルキルおよびジアルコキシアルキル基を形成するアルキル基をも包含する。かかる基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシおよびtert - ブトキシアルキルが含まれる。“アルコキシ”基は、さらに、1またはそれを超えるハロ原子、例えば、フルオロ、クロロまたはブロモで置換されて“ハロアルコキシ”基を提供することもできる。かかる基の例には、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシ、テトラフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、およびフルオロプロポキシが含まれる。

#### 【0046】

“アルキルチオ”なる語には、二価硫黄原子に結合した線状または分岐状の1ないし約6の炭素原子のアルキル基を含む基が包含される。“低級アルキルチオ”の例はメチルチ

オ (  $\text{CH}_3 - \text{S} -$  ) である。

【 0 0 4 7 】

“ アルキルチオアルキル ” なる語には、アルキル基に結合したアルキルチオ基が含まれる。かかる基の例にはメチルチオメチルが含まれる。

“ ハロ ” なる語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子のごときハロゲンを意味する。

“ ヘテロサイクリル ” なる語は、環中の 1 またはそれを超える炭素原子が N、S、P または O で置き換わった飽和または不飽和の単環または多環の炭素環を意味する。これには、例えば以下の構造が含まれる：

【 0 0 4 8 】

【 化 1 1 】



【 0 0 4 9 】

式中、 $Z$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$  または  $Z^3$  は C、S、P、O または N であるが、但し、 $Z$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$  または  $Z^3$  のうちの 1 は炭素以外のものであるが、二重結合によってもう 1 の  $Z$  原子に結合した場合またはもう 1 の O または S 原子に結合した場合には、O または S とならない。さらに、任意の置換基は各々が C である場合のみ、 $Z$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$  または  $Z^3$  に結合すると理解される。“ ヘテロサイクリル ” なる語には、ピペラジニル、ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、オキシラニル、アジリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、チアゾリジニルなどのごとき完全飽和環構造も含まれる。“ ヘテロサイクリル ” なる語には、ジヒドロフラニル、ピラゾリニル、イミダゾリニル、ピロリニル、クロマニル、ジヒドロチオフエニルなどのごとき部分不飽和環構造も含まれる。

【 0 0 5 0 】

“ ヘテロアリール ” なる語は完全不飽和複素環を意味する。

“ 複素環 (ヘテロサイクル) ” または “ ヘテロアリール ” のいずれにおいても、関心のある分子に対する結合点はヘテロ原子または環内のいずれかの部分となり得る。

“ シクロアルキル ” なる語は、各環が 3 ないし約 7 の炭素原子、好ましくは 3 ないし約 5 の炭素原子を含む単環式または多環式の炭素環である。例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロアルケニル、およびシクロヘプチルのごとき基が含まれる。“ シクロアルキル ” なる語は、さらに、シクロアルキル環がベンゾチエピンの 7 員複素環と共有の炭素環原子を有するスピロ系も包含する。

【 0 0 5 1 】

“ オキシ ” なる語は、二重結合した酸素を意味する。

“ アルコキシ ” なる語は、メトキシ基のごとき、酸素原子に結合したアルキル基を含む基を意味する。さらに好ましいアルコキシ基は、1 ないし約 10 の炭素原子を有する “ 低級アルコキシ ” 基である。なおさらに好ましいアルコキシ基は、1 ないし約 6 の炭素原子を有する。かかる基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシおよび *tert*-ブトキシが含まれる。

【 0 0 5 2 】

“ アリール ” なる語は、限定されるものではないが、置換型または非置換型のフェニル、ナフチルまたはアントラセニルを含む完全不飽和の単環式または多環式の炭素環を意味する。

“ 所望により置換されていてもよい ” なる句は、示した基が、必ずしもそうでなくてもよいが水素が置換されていてもよい示した基を意味する。したがって、“ 所望により、1

またはそれを超える・・・で置換されていてよい”なる句は、示した基で置換が起こる場合に、1を超える置換基が同様に予想されることを意味する。このことについて、1を超える任意の置換基が存在する場合、いずれかの置換基を選択し得、あるいは置換基の組合せを選択し得、あるいは1を超える同じ置換基を選択し得る。例えば、限定されるものではないが、“所望により1またはそれを超えるハロゲンまたはアルコキシで置換されていてよいC<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> アルキル”なる句は、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルまたはペンチルがすべての置換可能な位置に：水素、フッ素、塩素または他のハロゲン、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシまたは他のアルコキシ基、およびそれらの組合せを有し得ることを意味と考えるべきである。非限定的な例には：プロピル、iso-プロピル、メトキシプロピル、フルオロメチル、フルオロプロピル、1-フルオロ-メトキシメチルなどが含まれる。

【0053】

化合物を構造および名称の両方によって記載する場合、該名称は示した構造に対応することを意図し、同様に、該構造は示した名称と対応することを意図している。

【0054】

本明細書中で用いる“対象”なる語は、治療、観察または実験の対象である、動物、1の具体例において哺乳動物、および例示的な具体例において詳細にはヒトをいう。

【0055】

本明細書中で用いる“投薬”および“治療”なる語は、直接的または間接的のいずれかで対象の症状を改善する目的で対象、詳細にはヒトに医学的支援を行ういずれかのプロセス、行為、適用、療法などをいう。

本明細書中で用いる“治療化合物”なる語は、眼科症状の予防または治療に有用な化合物をいう。

“組合せ療法”なる語は、本明細書に記載した治療上の症状または障害、例えば、少なくとも一部分が網膜神経変性によって特徴付けられる緑内障、網膜炎、網膜症、ブドウ膜炎ならびに眼科障害を治療するための2またはそれを超える治療化合物の投与を意味する。かかる投与には、固定された比率の有効成分を有する単一カプセル剤、または各有効成分について複数の分離したカプセル剤中のごとき、これらの治療剤を実質的に同時の様式で同時投与することが含まれる。また、かかる投与には連続様式で各型の治療剤を使用することも包含される。いずれの場合においても、治療の養生により、本明細書に記載する症状または障害を治療することにおける薬剤の組合せの有利な効果が提供されるであろう。

【0056】

本明細書で用いる“治療組合せ”なる語は、治療化合物を実質的に同時または順次に投与するか否かに関わらず、目的の時点に対象に各治療化合物の有利な効果を生じる投与形態を提供するために用いる、2またはそれを超える治療化合物およびいずれかの医薬上許容し得る担体の組合せをいう。

【0057】

本明細書で用いる“治療上有効な”なる語句は、治療化合物の量の特徴または組合せ療法における組合せた治療化合物の量の特徴をいう。量または組合せた量は、眼科症状を予防する、回避する、軽減する、または排除する目標を達成する。

【0058】

本明細書で用いる“眼科症状有効な”なる語句は、治療化合物の量の特徴、または組合せ療法における組合せた治療化合物の量の特徴をいう。量または組合せた量は、眼科症状を予防する、回避する、軽減する、または排除する目標を達成する。

【0059】

本明細書で互換的に用いる“誘導型一酸化窒素合成酵素”および“iNOS”なる語は、酵素一酸化窒素合成酵素のCa<sup>2+</sup>-非依存性の誘導型イソ型をいう。

【0060】

本明細書で互換的に用いる“誘導型一酸化窒素合成酵素選択的な阻害剤”、“選択的な

i N O S 阻害剤”および“ i N O S 選択的阻害剤”なる語句は、酵素一酸化窒素合成酵素の  $\text{Ca}^{2+}$  - 非依存性の誘導型イソ型を選択的に阻害する治療化合物をいう。選択的 i N O S 阻害剤は、イン・ビボ (in vivo) 投与が平均動脈血圧における上昇で測定して e N O S に関して少なくとも 20 倍、好ましくは 100 倍以上大きな効力（げっ歯類エンドトキシンモデルにおいて 100 mg / kg 未満、好ましくは 10 mg / kg 未満の  $\text{ED}_{50}$ ）および選択性、ならびに胃腸通過または陰茎の勃起における低下で測定して n N O S に関して少なくとも 20 倍、好ましくは 100 倍以上の平均動脈血圧および選択性を生じるような、内皮 N O S またはニューロン N O S のいずれかと比較した i N O S の選択的阻害を生成すると定義される。

【0061】

“プロドラッグ”なる語は、対象に対する投与およびその後の吸収の後に、代謝プロセスのごとき幾つかのプロセスを介してイン・ビボ (in vivo) で活性種に変換される薬剤前駆体である化合物をいう。変換プロセスからの他の生成物は身体によって容易に処理される。より好ましいプロドラッグは、安全であると一般的に認識されている生成物を生成する変換プロセスを含むものである。

【0062】

“眼科症状”なる語は、高い i N O S 活性が一次的傷害または傷害の原因、または一次的な破壊的事象の発生に起因して細胞によって引出された二次的な、遅延型の、進行性の破壊的機構から生じる、眼の機能の破壊を生じ、高レベルの i N O S 活性を含む目に対する傷害または傷害の原因をいう。かかる一次的傷害または傷害の原因には、押し潰しまたは圧迫傷害のごとき物理的外傷性障害、緑内障、網膜炎、成人の網膜症、糖尿病網膜症および網膜静脈閉塞の網膜症を含む網膜症、ブドウ膜炎および網膜虚血が含まれる。二次的な破壊的機構には、NO を含む神経毒分子の生成および放出、アポトーシスの誘導、ミトコンドリア膜等価性における変化に起因する細胞エネルギー保存の枯渇、過剰なグルタメートの再取り込みまたは失敗、再灌流傷害ならびにサイトカインおよび炎症の活性に通じるいずれの機構も含まれる。

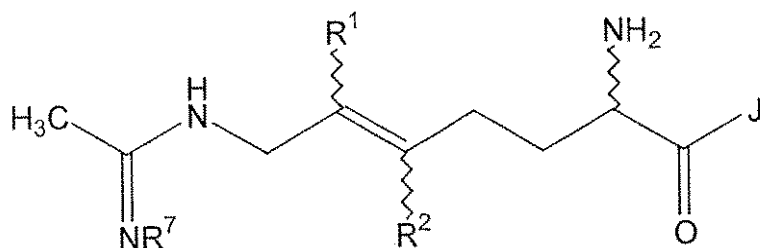
“網膜症的”なる語は、病因に拘らず、網膜症を生じる眼に対する傷害または傷害の原因をいう。

【0063】

選択的な i N O S 阻害剤の 1 の例証的な例において、治療は式 I :

【0064】

【化 12】



I

【0065】

[式中、 $\text{R}^1$  は H、ハロ、および所望により 1 またはそれを超えるハロで置換されていてもよいアルキルよりなる群から選択され；

$\text{R}^2$  は H、ハロ、および所望により 1 またはそれを超えるハロで置換されていてもよいアルキルよりなる群から選択され；

但し、 $\text{R}^1$  または  $\text{R}^2$  のうちの少なくとも 1 はハロを含み；

$\text{R}^7$  は H およびヒドロキシよりなる群から選択され；および

J はヒドロキシ、アルコキシ、および  $\text{NR}^3\text{R}^4$  よりなる群から選択され；

ここに  $R^3$  は H、低級アルキル、低級アルケニルおよび低級アルキニルよりなる群から選択され；および

$R^4$  は H、環の少なくとも一員が炭素であって、1 ないし約 4 のヘテロ原子が独立して酸素、窒素および硫黄から選択される複素環よりなる群から選択され、ここに該複素環は所望によりヘテロアリールアミノ、N - アリール - N - アルキルアミノ、N - ヘテロアリールアミノ - N - アルキルアミノ、ハロアルキルチオ、アルカノイルオキシ、アルコキシ、ヘテロアラルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルケニルオキシ、ヒドロキシ、アミノ、チオ、ニトロ、低級アルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルアミノスルホニル、アミドスルホニル、モノアルキル = アミドスルホニル、ジアルキル = アミドスルホニル、モノアリールアミドスルホニル、アリールスルホンアミド、ジアリールアミドスルホニル、モノアルキル = モノアリール = アミドスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、ヘテロアロイル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイル、ハロアルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレンジオキシ、ハロアルキレンジオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、低級シクロアルキルアルキル、低級シクロアルケニルアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシハロアルキル、ヒドロキシアラルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシヘテロアラルキル、ハロアルコキシアルキル、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、アリールオキシアルキル、飽和ヘテロサイクリル、部分飽和ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルケニル、シアノアルキル、ジシアノアルキル、カルボキシアミドアルキル、ジカルボキシアミドアルキル、シアノカルボアルコキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、ジカルボアルコキシアルキル、シアノシクロアルキル、ジシアノシクロアルキル、カルボキシアミドシクロアルキル、ジカルボキシアミドシクロアルキル、カルボアルコキシシアノシクロアルキル、カルボアルコキシシクロアルキル、ジカルボアルコキシシクロアルキル、ホルミルアルキル、アシルアルキル、ジアルコキシホスホノアルキル、ジアラルコキシホスホノアルキル、ホスホノアルキル、ジアルコキシホスホノアルコキシ、ジアラルコキシホスホノアルコキシ、ホスホノアルコキシ、ジアルコキシホスホノアルキルアミノ、ジアラルコキシホスホノアルキルアミノ、ホスホノアルキルアミノ、ジアルコキシホスホノアルキル、ジアラルコキシホスホノアルキル、グアニジノ、アミジノ、およびアシルアミノで置換されていてもよい]

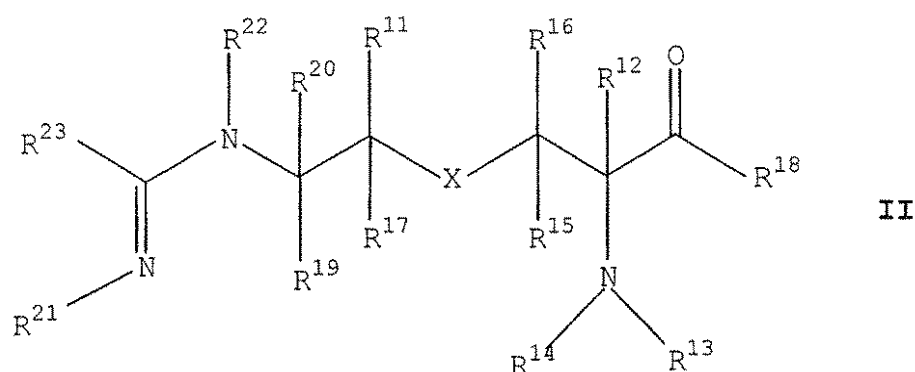
を有する化合物またはその医薬上許容される塩を介して促進される。

【0066】

もう 1 の具体例において、本発明は、式 II :

【0067】

【化 13】



【0068】

に対応する構造を有する化合物またはその塩を利用する治療を提供する。

【0069】

式 I I の構造において、X は - S - 、 - S ( O ) - 、および - S ( O )<sub>2</sub> - よりなる群から選択される。好ましくは X は - S - である。R<sup>1 2</sup> は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> アルキル、および C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> アルキルチオ - C<sub>1</sub> アルキルよりなる群から選択され、ここにこれらの各基は所望により - O H 、アルコキシ、およびハロゲンよりなる群から選択される 1 またはそれを超える置換基で置換されていてもよい。好ましくは、R<sup>1 2</sup> は所望により - O H 、アルコキシ、およびハロゲンよりなる群から選択される置換基で置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである。R<sup>1 3</sup> および R<sup>1 8</sup> に関しては、R<sup>1 8</sup> は - O R<sup>2 4</sup> および - N ( R<sup>2 5</sup> ) ( R<sup>2 6</sup> ) よりなる群から選択され、R<sup>1 3</sup> は - H 、 - O H 、 - C ( O ) - R<sup>2 7</sup> 、 - C ( O ) - O - R<sup>2 8</sup> 、および - C ( O ) - S - R<sup>2 9</sup> よりなる群から選択され；あるいは、R<sup>1 8</sup> は - N ( R<sup>3 0</sup> ) - であって、R<sup>1 3</sup> は - C ( O ) - であり、ここに R<sup>1 8</sup> および R<sup>1 3</sup> はそれらが結合する原子と一緒にあって環を形成し；あるいは、R<sup>1 8</sup> は - O - であって、R<sup>1 3</sup> は - C ( R<sup>3 1</sup> ) ( R<sup>3 2</sup> ) - であり、ここに R<sup>1 8</sup> および R<sup>1 3</sup> はそれらが結合する原子と一緒にあって環を形成する。R<sup>1 3</sup> が - C ( R<sup>3 2 1</sup> ) ( R<sup>3 2</sup> ) - である場合、R<sup>1 4</sup> は - C ( O ) - O - R<sup>3 3</sup> であり；あるいは、R<sup>1 4</sup> は - H である。R<sup>1 1</sup> 、 R<sup>1 5</sup> 、 R<sup>1 6</sup> 、および R<sup>1 7</sup> は独立して - H 、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、および C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> アルキルよりなる群から選択される。R<sup>1 9</sup> および R<sup>2 0</sup> は独立して - H 、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、および C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> アルキルよりなる群から選択される。R<sup>2 1</sup> および R<sup>2 2</sup> に関しては、R<sup>2 1</sup> は - H 、 - O H 、 - C ( O ) - O - R<sup>3 4</sup> 、および - C ( O ) - S - R<sup>3 5</sup> よりなる群から選択され、および R<sup>2 2</sup> は - H 、 - O H 、 - C ( O ) - O - R<sup>3 6</sup> 、および - C ( O ) - S - R<sup>3 7</sup> よりなる群から選択され；あるいは、R<sup>2 1</sup> は - O - であって、R<sup>2 2</sup> は - C ( O ) - であり、ここに R<sup>2 1</sup> および R<sup>2 2</sup> はそれらが結合する原子と一緒にあって環を形成し；あるいは、R<sup>2 1</sup> は - C ( O ) - であって、R<sup>2 2</sup> は - O - であり、ここに R<sup>2 1</sup> および R<sup>2 2</sup> はそれらが結合する原子と一緒にあって環を形成する。R<sup>2 3</sup> は C<sub>1</sub> アルキルである。R<sup>2 4</sup> は - H および C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルよりなる群から選択され、ここに R<sup>2 4</sup> が C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである場合、R<sup>2 4</sup> は所望によりシクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリール、およびヘテロアリールよりなる群から選択される 1 またはそれを超える基で置換されていてもよい。R<sup>2 5</sup> および R<sup>2 6</sup> に関しては、R<sup>2 5</sup> は - H 、アルキル、およびアルコキシよりなる群から選択され、および R<sup>2 6</sup> は - H 、 - O H 、アルキル、アルコキシ、 - C ( O ) - R<sup>3 8</sup> 、 - C ( O ) - O - R<sup>3 9</sup> 、および - C ( O ) - S - R<sup>4 0</sup> よりなる群から選択され；ここに R<sup>2 5</sup> および R<sup>2 6</sup> が独立してアルキルまたはアルコキシである場合、R<sup>2 5</sup> および R<sup>2 6</sup> は独立して所望によりシクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリール、およびヘテロアリールよりなる群から選択される 1 またはそれを超える基で置換されていてもよく；あるいは、R<sup>2 5</sup> は - H であって；R<sup>2 6</sup> はシクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリール、およびヘテロアリールよりなる群から選択される。R<sup>2 7</sup> 、 R<sup>2 8</sup> 、 R<sup>2 9</sup> 、 R<sup>3 0</sup> 、 R<sup>3 1</sup> 、 R<sup>3 2</sup> 、 R<sup>3 3</sup> 、 R<sup>3 4</sup> 、 R<sup>3 5</sup> 、 R<sup>3 6</sup> 、 R<sup>3 7</sup> 、 R<sup>3 8</sup> 、 R<sup>3 9</sup> 、および R<sup>4 0</sup> は独立して - H およびアルキルよりなる群から選択され、ここにアルキルは所望によりシクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリール、およびヘテロアリールよりなる群から選択される 1 またはそれを超える基で置換されていてもよい。R<sup>1 1</sup> 、 R<sup>1 2</sup> 、 R<sup>1 3</sup> 、 R<sup>1 4</sup> 、 R<sup>1 5</sup> 、 R<sup>1 6</sup> 、 R<sup>1 7</sup> 、 R<sup>1 8</sup> 、 R<sup>1 9</sup> 、 R<sup>2 0</sup> 、 R<sup>2 1</sup> 、 R<sup>2 2</sup> 、 R<sup>2 3</sup> 、 R<sup>2 4</sup> 、 R<sup>2 5</sup> 、 R<sup>2 6</sup> 、 R<sup>2 7</sup> 、 R<sup>2 8</sup> 、 R<sup>2 9</sup> 、 R<sup>3 0</sup> 、 R<sup>3 1</sup> 、 R<sup>3 2</sup> 、 R<sup>3 3</sup> 、 R<sup>3 4</sup> 、 R<sup>3 5</sup> 、 R<sup>3 6</sup> 、 R<sup>3 7</sup> 、 R<sup>3 8</sup> 、 R<sup>3 9</sup> 、および R<sup>4 0</sup> のいずれかが独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリール、およびヘテロアリールよりなる群から選択される基である場合、該基は所望により - O H 、アルコキシ、およびハロゲンよりなる群から選択される 1 またはそれを超える置換基で置換されていてもよい。

## 【 0 0 7 0 】

好ましい化合物において、 $R^{1\ 8}$  は - OH である。 $R^{1\ 8}$  が - OH である場合、好ましくは  $X$  は  $S$  である。さらなる化合物において、 $R^{1\ 1}$ 、 $R^{1\ 5}$ 、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$ 、 $R^{1\ 9}$ 、および  $R^{2\ 0}$  は独立して - H および  $C_1 - C_3$  アルキルよりなる群から選択される。好ましくは、 $R^{1\ 5}$ 、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$ 、 $R^{1\ 9}$  および  $R^{2\ 0}$  は各々 - H である。 $R^{2\ 3}$  は種々の基、例えばフルオロメチルまたはメチルとなり得る。 $R^{1\ 1}$  は所望により - OH およびハロゲンよりなる群から選択される置換基で置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキルとなり得；好ましくは  $R^{1\ 1}$  は所望によりハロゲンで置換されていてもよい  $C_1$  アルキルであり；より好ましくは  $R^{1\ 1}$  はフルオロメチル、ヒドロキシメチル、およびメチルよりなる群から選択される。1の重要な化合物において、 $R^{1\ 1}$  はメチルとなり得る。また、 $R^{1\ 1}$  はフルオロメチルともなり得る。もう1の別の態様において、 $R^{1\ 1}$  はヒドロキシメチルとなり得る。もう1の化合物において、 $R^{1\ 2}$  は所望により - OH、アルコキシ、およびハロゲンよりなる群から選択される置換基で置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキルである。1の好ましい化合物において、 $R^{1\ 2}$  は所望によりハロゲンで置換されていてもよい  $C_1$  アルキルである。例えば、 $R^{1\ 2}$  はメチルとなり得る。あるいは、 $R^{1\ 2}$  はフルオロメチルとなり得る。なおもう1の例において、 $R^{1\ 2}$  はヒドロキシメチルとなり得る。なおもう1の例において、 $R^{1\ 2}$  はメトキシメチルとなり得る。

## 【 0 0 7 1 】

この例示的化合物において、 $R^{1\ 3}$ 、 $R^{1\ 4}$ 、 $R^{2\ 1}$ 、および  $R^{2\ 2}$  は各々 - H であることが好ましい。この化合物において、 $R^{1\ 1}$ 、 $R^{1\ 5}$ 、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$ 、 $R^{1\ 9}$ 、および  $R^{2\ 0}$  は独立して - H および  $C_1 - C_3$  アルキルよりなる群から選択されることが好ましい。好ましくは、 $R^{1\ 5}$ 、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$ 、 $R^{1\ 9}$ 、および  $R^{2\ 0}$  は各々 - H である。このさらなる化合物において、 $R^{2\ 3}$  は例えばフルオロメチルとなり得、あるいはもう1の例において  $R^{2\ 3}$  はメチルとなり得る。これらの例の好ましい化合物において、 $R^{1\ 2}$  は所望により - OH、アルコキシ、およびハロゲンよりなる群から選択される置換基で置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキルである。好ましくは  $R^{1\ 2}$  は所望によりハロゲンで置換されていてもよい  $C_1$  アルキルである。1のかかる例において、 $R^{1\ 2}$  はフルオロメチルである。もう1の例において、 $R^{1\ 2}$  はメチルである。あるいは、 $R^{1\ 2}$  はヒドロキシメチルともなり得る。もう1の別の態様において、 $R^{1\ 2}$  はメトキシメチルとなり得る。

## 【 0 0 7 2 】

$R^{2\ 3}$  がメチルである場合、 $R^{1\ 1}$  は例えば - H または所望により - OH およびハロゲンよりなる群から選択される置換基で置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキルとなり得る。好ましい化合物において、 $R^{1\ 1}$  は - H である。別の態様において、 $R^{1\ 1}$  は所望により - OH およびハロゲンよりなる群から選択される置換基で置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキルとなり得る。例えば、 $R^{1\ 1}$  はメチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル異性体、またはヘキシル異性体となり得る。例えば、 $R^{1\ 1}$  はエチルとなり得る。別の態様において、 $R^{1\ 1}$  は所望により - OH およびハロゲンよりなる群から選択される置換基で置換されていてもよい  $C_1$  アルキルとなり得；例えば、 $R^{1\ 1}$  はメチルとなり得る。別の態様において、 $R^{1\ 1}$  はフルオロメチルともなり得る。もう1の態様において、 $R^{1\ 1}$  はヒドロキシメチルとなり得る。

## 【 0 0 7 3 】

もう1の化合物において、 $R^{1\ 8}$  は - OR<sup>2 4</sup> となり得る。 $R^{2\ 4}$  は前記定義に同じとなり得る。好ましくは、 $R^{2\ 4}$  はシクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリール、およびヘテロアリールよりなる群から選択される1またはそれを超える基で置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキルであり；より好ましくは、 $R^{2\ 4}$  は  $C_1 - C_3$  アルキルであり；および、なおより好ましくは  $R^{2\ 4}$  はメチルである。化合物 I I のなおもう1の例において、 $R^{1\ 8}$  は - N(R<sup>2 5</sup>)(R<sup>2 6</sup>) となり得、ここに  $R^{2\ 5}$  および  $R^{2\ 6}$  は前記定義に同じである。なおもう1の化合物において、 $R^{1\ 8}$  は - N(R<sup>3 0</sup>) - となり得、 $R^{1\ 3}$



は - C ( O ) - となり得、ここに  $R^{1\ 8}$  および  $R^{1\ 3}$  はそれらが結合する原子と一緒になって環を形成する。なおもう 1 の例において、 $R^{1\ 8}$  は - O - となり得、 $R^{1\ 3}$  は - C (  $R^{3\ 1}$  ) (  $R^{3\ 2}$  ) - となり得、ここに  $R^{1\ 8}$  および  $R^{1\ 3}$  はそれらが結合する原子と一緒になって環を形成する。

【 0 0 7 4 】

式 I I の化合物において、 $R^{2\ 1}$  は - O H 、 - C ( O ) - O -  $R^{3\ 4}$  、 および - C ( O ) - S -  $R^{3\ 5}$  よりなる群から選択され得る。好ましくは  $R^{2\ 1}$  は - O H である。さらなる例において、 $R^{2\ 1}$  が - O H である場合、 $R^{2\ 2}$  は - H である。

【 0 0 7 5 】

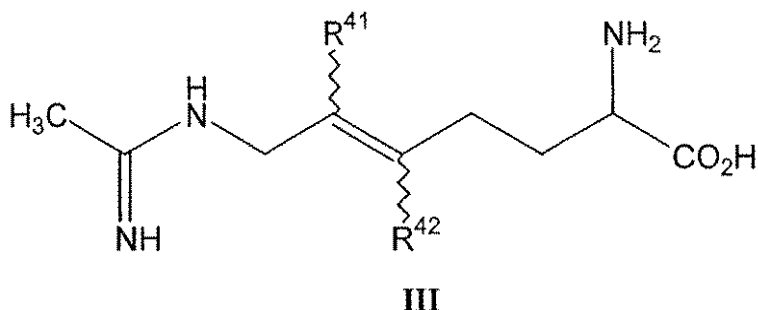
しかしながら、本発明の例は、 $R^{2\ 1}$  が - O - であって、 $R^{2\ 2}$  が - C ( O ) - であり、ここに  $R^{2\ 1}$  および  $R^{2\ 2}$  はそれらが結合する原子と一緒になって環を形成する式 I I で示される有用な化合物も提供する。もう 1 の有用な化合物において、 $R^{2\ 1}$  は - C ( O ) であって、 $R^{2\ 2}$  は - O - であり、ここに  $R^{2\ 1}$  および  $R^{2\ 2}$  はそれらが結合する原子と一緒になって環を形成する。別の態様において、 $R^{2\ 2}$  は - O H 、 - C ( O ) - O -  $R^{3\ 6}$  、 および - C ( O ) - S -  $R^{3\ 7}$  よりなる群から選択され得る。この別の態様において、 $R^{2\ 1}$  は好ましくは - H である。

【 0 0 7 6 】

本発明を実施するのに有用なもう 1 の選択的 i N O S 阻害剤において、化合物は式 I I I :

【 0 0 7 7 】

【 化 1 4 】



【 0 0 7 8 】

[ 式中、 $R^{4\ 1}$  は H またはメチルであって ;

$R^{4\ 2}$  は H またはメチルである ]

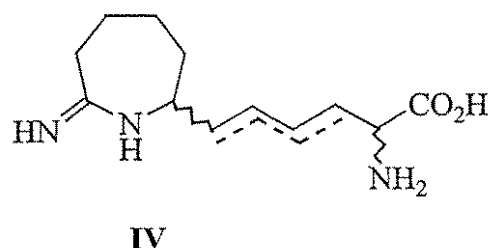
またはその医薬上許容される塩によって表される。

【 0 0 7 9 】

本発明を実施するのに有用なもう 1 の選択的な i N O S 阻害剤は、式 I V :

【 0 0 8 0 】

【 化 1 5 】



【 0 0 8 1 】

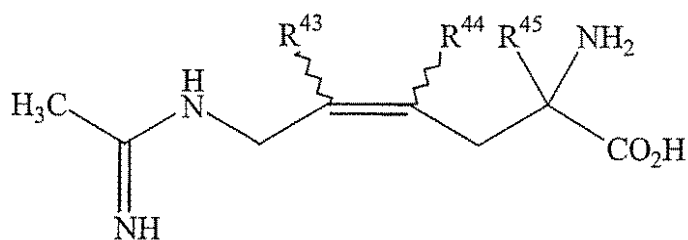
で示される化合物またはその医薬上許容される塩によって表される。

【 0 0 8 2 】

本発明に有用なもう 1 の例示的な選択的 i N O S 阻害剤は、式 V :

【 0 0 8 3 】

【 化 1 6 】



V

【 0 0 8 4 】

[式中、 $R^{43}$  は水素、ハロ、 $C_1 - C_5$  アルキル、およびアルコキシまたは 1 もしくはそれを超えるハロで置換された  $C_1 - C_5$  アルキルよりなる群から選択され；

$R^{44}$  は水素、ハロ、 $C_1 - C_5$  アルキル、およびアルコキシまたは 1 もしくはそれを超えるハロで置換された  $C_1 - C_5$  アルキルよりなる群から選択され；

$R^{45}$  は  $C_1 - C_5$  アルキル、またはアルコキシまたは 1 もしくはそれを超えるハロで置換された  $C_1 - C_5$  アルキルである]

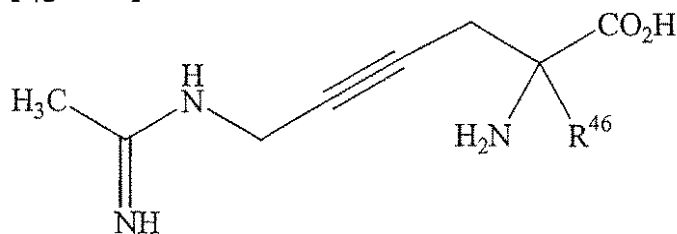
またはその医薬上許容される塩によって表される。

【 0 0 8 5 】

さらなる例示的な選択的 i N O S 阻害剤は式 V I :

【 0 0 8 6 】

【 化 1 7 】



VI

【 0 0 8 7 】

[式中、 $R^{46}$  は  $C_1 - C_5$  アルキルであり、ここに該  $C_1 - C_5$  アルキルは所望によりハロまたはアルコキシで置換されていてもよく、ここに該アルコキシは所望により 1 またはそれを超えるハロで置換されていてもよい]

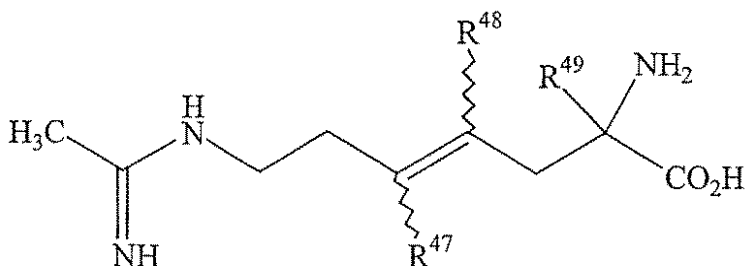
またはその医薬上許容される塩によって表される。

【 0 0 8 8 】

本発明において有用なもう 1 の例示的な選択的 i N O S 阻害剤は式 V I I :

【 0 0 8 9 】

【 化 1 8 】



VII

【 0 0 9 0 】

[式中、 $R^{47}$  は水素、ハロ、 $C_1 - C_5$  アルキル、およびアルコキシまたは 1 もしくは

それを超える八口で置換された  $C_1 - C_5$  アルキルよりなる群から選択され；

$R^{4\ 8}$  は水素、八口、 $C_1 - C_5$  アルキル、およびアルコキシまたは 1 もしくはそれを超える八口で置換された  $C_1 - C_5$  アルキルよりなる群から選択され；

$R^{4\ 9}$  は  $C_1 - C_5$  アルキル、またはアルコキシまたは 1 もしくはそれを超える八口で置換された  $C_1 - C_5$  アルキルである]

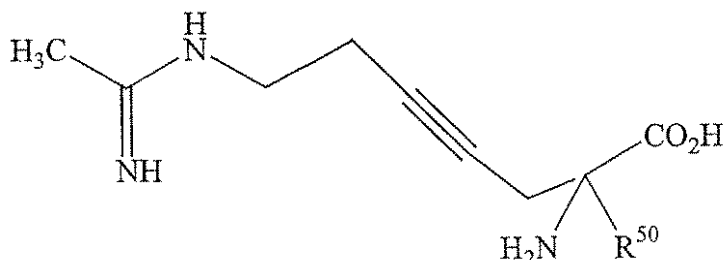
またはその医薬上許容される塩によって表される。

【0091】

本発明に有用なもう 1 の例示的な選択的 i N O S 阻害剤は式 V I I I：

【0092】

【化19】



VIII

【0093】

[式中、 $R^{5\ 0}$  は  $C_1 - C_5$  アルキルであり、ここに該  $C_1 - C_5$  アルキルは所望により八口またはアルコキシで置換されていてもよく、ここに該アルコキシは所望により 1 またはそれを超える八口で置換されていてもよい]

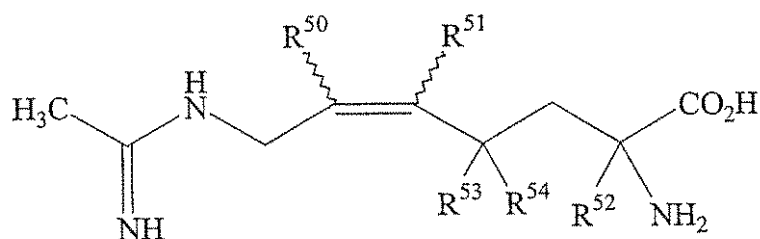
またはその医薬上許容される塩によって表される。

【0094】

本発明を実施するのに有用なもう 1 の選択的 i N O S 阻害剤は式 I X：

【0095】

【化20】



IX

【0096】

[式中、 $R^{5\ 0}$  は水素、八口、および  $C_1 - C_5$  アルキルよりなる群から選択され、ここに該  $C_1 - C_5$  アルキルは所望により八口またはアルコキシで置換されていてもよく、ここに該アルコキシは所望により 1 またはそれを超える八口で置換されていてもよく；

$R^{5\ 1}$  は水素、八口、および  $C_1 - C_5$  アルキルよりなる群から選択され、ここに該  $C_1 - C_5$  アルキルは所望により八口またはアルコキシで置換されていてもよく、ここに該アルコキシは所望により 1 またはそれを超える八口で置換されていてもよく；

$R^{5\ 2}$  は  $C_1 - C_5$  アルキルであり、ここに該  $C_1 - C_5$  アルキルは所望により八口またはアルコキシで置換されていてもよく、ここに該アルコキシは所望により 1 またはそれを超える八口で置換されていてもよく；

$R^{5\ 3}$  は水素、八口、および  $C_1 - C_5$  アルキルよりなる群から選択され、ここに該  $C_1 - C_5$  アルキルは所望により八口またはアルコキシで置換されていてもよく、ここに該アルコキシは所望により 1 またはそれを超える八口で置換されていてもよく；および

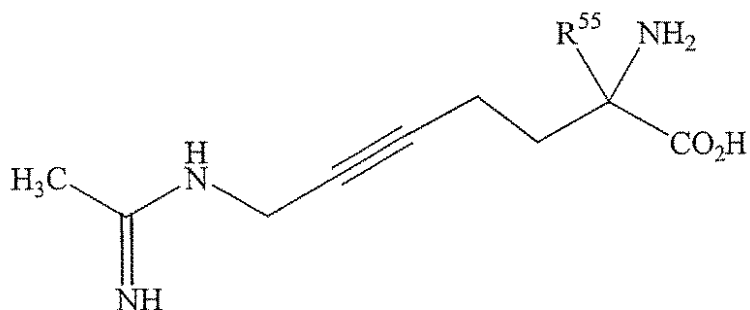
$R^{54}$  はハロおよび  $C_1 - C_5$  アルキルよりなる群から選択され、ここに該  $C_1 - C_5$  アルキルは所望によりハロまたはアルコキシで置換されていてもよく、ここに該アルコキシは所望により 1 またはそれを超えるハロで置換されていてもよい]  
で示される化合物またはその医薬上許容される塩によって表される。

【0097】

本発明を実施するのに有用なおもう 1 の選択的 iNOS 阻害剤は、式 X :

【0098】

【化 2 1】



X

【0099】

[式中、 $R^{55}$  は  $C_1 - C_5$  アルキルであり、ここに該  $C_1 - C_5$  アルキルは所望によりハロまたはアルコキシで置換されていてもよく、ここに該アルコキシは所望により 1 またはそれを超えるハロで置換されていてもよい]  
で示される化合物またはその医薬上許容される塩によって表される。

【0100】

b. 実施例

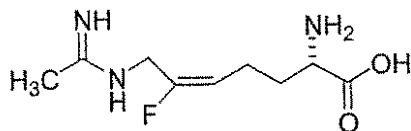
以下の合成例は説明目的で示すものであって、如何なる場合においても本発明の範囲を限定することを意図するものではない。異性体が定義されていない場合、適当なクロマトグラフィー法を利用すれば単一の異性体が得られるであろう。

【0101】

実施例 A

【0102】

【化 2 2】

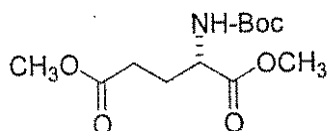


【0103】

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

【0104】

【化 2 3】



【0105】

実施例 A - 1) 塩化トリメチルシリル (107.8 g、1.00 モル) を 0、300 mL のメタノール中の L - グルタミン酸 (30.00 g、0.20 モル) の冷却した溶液に滴

下した。得られた無色透明な溶液を室温にて攪拌した。18時間後に、薄層クロマトグラフィー（ヘキサン中の30%の酢酸エチル）による分析は、出発物質が全く残存していないことを示した。ついで、反応物を0℃まで冷却し、トリエチルアミン（134g、1.333モル）を添加すると、白色沈殿物を形成した。二炭酸ジ-tert-ブチル（49g、0.23モル）を添加し、混合物を放置して室温まで温めた。3時間後に溶媒を除去し、700mLのジエチルエーテルを添加した。溶液を濾過し、濾過ケーキをさらに500mLのジエチルエーテルで濯いだ。濾液を濃縮して60.8g（>95%）の褐色油性物とし、これをさらに精製することなく次工程で続けて用いた。

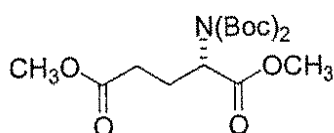
LCMS:  $m/z=298.1$   $[M+Na]^+$ .

HRMS  $C_{12}H_{21}NO_6$ として 計算値: 276.1447  $[M+H]^+$ , 実測値: 276.1462.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.95 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.32 (m, 1H), 5.15 (m, 1H).

【0106】

【化24】



【0107】

実施例A-2) 室温、300mLのアセトニトリル中の実施例A-1からの粗製生成物（60g、0.22モル）の溶液に、4-ジメチルアミノピリジン（5.3g、0.44モル）および二炭酸ジ-tert-ブチル（79.2g、0.36モル）を添加した。得られた混合物を室温にて2日間攪拌し、その時点で、薄層クロマトグラフィー（ヘキサン中の25%の酢酸エチル）による分析は大部分の出発物質が消費されたことを示した。溶媒を真空下にて除去して85gの赤色油性物を得た。粗製物質を1:10のヘキサン中の酢酸エチルで溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して66.4g（81%）の目的のジ-Boc生成物を淡黄色固形物として得た。

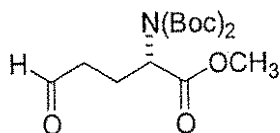
LCMS:  $m/z=398.2$   $[M+Na]^+$ .

HRMS  $C_{17}H_{29}NO_8$ として 計算値: 398.1791  $[M+Na]^+$ , 実測値: 398.1790.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.48 (s, 18H), 2.19 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.91 (dd, 1H).

【0108】

【化25】



【0109】

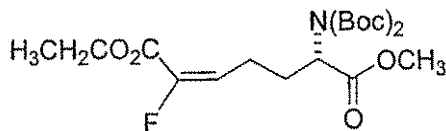
実施例A-3) DI BALの溶液（ヘキサン中の1.0M溶液、64mL、63.9ミリモル）を-78℃、400mLの無水ジエチルエーテル中の実施例A-2の冷溶液（20%、53.3ミリモル）に30分間にわたって滴下した。-78℃にてさらに30分後に、溶液を水（12mL、666ミリモル）でクエンチし、放置して室温まで温めた。曇った混合物を350mLの酢酸エチルで希釈し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を黄色油性物に濃縮した。粗製物質、18.9gの黄色油性物を1:4のヘキサン中の酢酸エチルで溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して13.8g（75%）の目的のアルデヒド生成物を透明油性物として得た。

LCMS:  $m/z=368.2$   $[M+Na]^+$ .

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  — 1.48 (s, 18H), 2.19 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.91 (dd, 1H), 9.8 (s, 1H).

【 0 1 1 0 】

【 化 2 6 】



【 0 1 1 1 】

実施例 A - 4) 20 mL の THF 中の 2 - フルオロホスホノ酢酸トリエチル (4.67 g、19.3 ミリモル) の冷却した (-78) の溶液に、n - ブチルリチウム (ヘキサン中の 1.6 M、10.9 mL、17.5 ミリモル) を添加した。この混合物を -78 にて 20 分間攪拌し、鮮やかな黄色の溶液を生成した。ついで、5 mL の THF 中の実施例 A - 3 からの生成物 (6.0 g、17.5 ミリモル) の溶液をシリンジを介して添加し、得られた混合物を -78 にて 2 時間攪拌し、この時点で薄層クロマトグラフィー (ヘキサン中の 30 % の酢酸エチル) による分析は出発物質が全く残存していないことを示した。反応物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (30 mL) で -78 にてクエンチした。有機層を収集し、水性層をジエチルエーテル (2 × 50 mL) で抽出した。合した有機物を水 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質、8.6 g の黄色油性物を 1 : 4 のヘキサン中の酢酸エチルで溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して 6.05 g (79 %) の目的のフルオロオレフィン生成物を透明油性物として得た。

$^1\text{H NMR}$  および  $^{19}\text{F NMR}$  は単離した生成物がほぼ 95 : 5 の E : Z 比を有することを示した。

LCMS:  $m/z=456.2[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

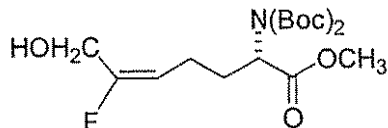
HRMS  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NO}_8\text{F}$  として 計算値: 456.2010 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 実測値: 456.2094.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  — 1.48 (s, 18H), 2.0 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 4.9 (m, 1H), 5.9 (dt, ビニル, 1H,  $J=20\text{Hz}$ ), 6.2 (dt, ビニル, 1H,  $J=30\text{Hz}$ ).

$^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)$  — -129.12 (d, 0.09F,  $J=31\text{Hz}$ , 9% Z-異性体), -121.6 (d, 0.91F,  $J=20\text{Hz}$ , 91% E-異性体).

【 0 1 1 2 】

【 化 2 7 】



【 0 1 1 3 】

実施例 A - 5) 室温、20 mL のメタノール中の実施例 A - 4 (805 mg、1.86 ミリモル) の溶液に、固形  $\text{NaBH}_4$  (844 mg、22.3 ミリモル) を 200 mg ずつ添加した。反応物を常温にて 18 時間攪拌し、その時点で薄層クロマトグラフィー (ヘキサン中の 30 % の酢酸エチル) による分析は大部分の出発物質が消費されたことを示した。反応物を 20 mL の飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液でクエンチし、酢酸エチル (2 × 35 mL) で抽出した。有機層を合し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物、700 mg の透明油性物を 1 : 4 のヘキサン中の酢酸エチルで溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して 353 mg (48 %) の目的のアリル型アルコールを透明油性物として得、これは  $^{19}\text{F NMR}$  によって主として目的の E - 異性体含有していた。

LCMS:  $m/z=414.2[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

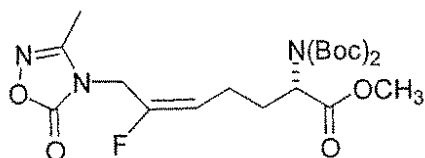
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  — 1.48 (s, 18H), 1.95 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.35 (t

, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 5.15 (dt, 1H, J=20Hz).

$^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -119.1 (d, 0.02F, J=37Hz, 2% Z-異性体), -111.8 (d, 0.98F, J=24 Hz, 98% E-異性体).

【0114】

【化28】



【0115】

実施例 A - 6) 50 mL の THF 中の実施例 A - 5 (1.37 g、3.5 ミリモル)、ポリマー支持型トリフェニルホスフィン (3 ミリモル/g、1.86 g、5.6 ミリモル) および 3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 5 - オン (450 mg、4.55 ミリモル) の混合物に、ジメチルアゾジカルボン酸 (820 mg、5.6 ミリモル) を滴下した。反応物を室温にて 1 時間攪拌し、その時点で、薄層クロマトグラフィー (ヘキサン中の 40% の酢酸エチル) による分析は出発物質が全く残存していないことを示した。反応物をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮した。得られた黄色油性物を 30 mL の塩化メチレンと 30 mL の水との間に分配させた。有機層を分離し、水 (1 × 30 mL) およびブライン (1 × 30 mL) で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質、1.8 g の黄色油性物を 1 : 4 のヘキサン中の酢酸エチルで溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して 670 mg (40%) の目的の保護 E - アリル型アミジン生成物を透明油性物として得、これは  $^{19}\text{F}$  NMR によって目的の E - 異性体のみを含んでいた。

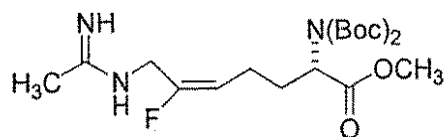
LCMS:  $m/z=496.2[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (s, 18H), 1.85 (m, 1H), 2.2 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 5.3 (dt, 1H, J=20Hz).

$^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -110.8 (q, 1F, J=20Hz).

【0116】

【化29】



【0117】

実施例 A - 7) 実施例 A - 6 からの生成物 (670 mg、1.4 ミリモル) を 25 mL のメタノールおよび 25 mL の水中の 25% の酢酸に溶解した。亜鉛末 (830 mg、12.7 ミリモル) を添加し、混合物を超音波下で 8 時間振盪し、その時点で、HPLC 分析は 20% の出発物質しか残存していないことを示した。Zn 末を反応混合物から濾過し、濾液を -20 にて 12 時間保存した。濾液を室温に温め、さらなる氷酢酸 (7 mL) および亜鉛末 (400 mg、6.1 ミリモル) を添加し、混合物を室温にて 1 時間超音波処理し、その時点で、HPLC 分析は 96% の生成物を示した。混合物をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮した。粗製物質を 20 - 95% の A (A : 0.01% のトリフルオロ酢酸を含む 100% のアセトニトリル、B : 0.01% のトリフルオロ酢酸を含む 100% の  $\text{H}_2\text{O}$ ) のグラジエントを用いて 8 分間にわたって溶出する YMC Combiprep カラム上の逆相 HPLC カラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含有する画分を合し、濃縮して 344 mg (45%) の目的のアセトアミジン生成物をトリフルオロ酢酸塩として得、これは  $^{19}\text{F}$  NMR によって目的の E - 異性体しか含んでいなかった。

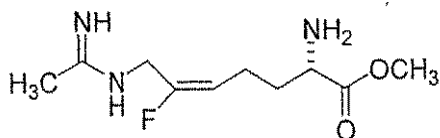
LCMS:  $m/z=432.3$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.52(s, 18H), 2.9(m, 1H), 2.2(m, 3H), 2.27(s, 3H), 4.2 (d, 1H), 5.4 (dt, ビニル, 1H,  $J=20\text{Hz}$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  -110.83(m, 1F,  $J=20\text{Hz}$ ).

【 0 1 1 8 】

【 化 3 0 】



【 0 1 1 9 】

実施例 A - 8) 実施例 A - 7 の生成物の試料を氷酢酸に溶解した。この攪拌混合物にジオキサン中の 1 N の HCl を 10 当量添加した。この溶液を室温にて 10 分間攪拌した後、すべての溶媒を真空下にて除去して示したメチルエステル二塩酸塩を生成した。

【 0 1 2 0 】

実施例 A) 6 mL の 6.0 N の HCl 中の実施例 A - 7 (344 mg、1.4 ミリモル) の溶液を 1 時間還流した。溶媒を真空下にて除去した。得られた固形物を水に溶解し、さらに 3 回濃縮し、つづいて 1.0 N の HCl 中で 5 回濃縮していずれの残存している TFA 塩も除去した。完了時に、160 mg (37%) の目的の (2S, 5E) - 2 - アミノ - 6 - フルオロ - 7 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 5 - ヘプテン酸の二塩酸生成物を白色固形物として得、これは  $^{19}\text{F}$  NMR によって目的の E - 異性体しか含んでいなかった。

融点: 51.5-56.3 .

LCMS:  $m/z=218.1$   $[M+H]^+$ .

HRMS  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2$  として 計算値: 218.1305  $[M+H]^+$ , 実測値: 218.1325.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.8(m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 3.7 (t, 1H), 4.00 (d, 2H), 5.3 (dt, ビニル, 1H,  $J=21\text{Hz}$ ).

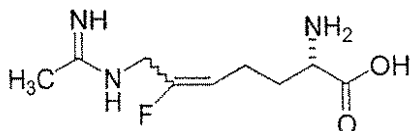
$^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  -109.9 (m, 1F,  $J=20\text{Hz}$ ).

【 0 1 2 1 】

実施例 B

【 0 1 2 2 】

【 化 3 1 】

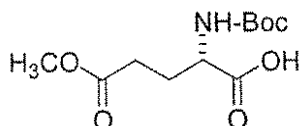


【 0 1 2 3 】

(2S, 5E / Z) - 2 - アミノ - 6 - フルオロ - 7 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 5 - ヘプテン酸二塩酸塩

【 0 1 2 4 】

【 化 3 2 】



【 0 1 2 5 】

実施例 B - 1) ジオキサン中の 1 : 1 の 400 mL の  $\text{H}_2\text{O}$  中の L - グルタミン酸 5 - メチルエステル (50.00 g、0.31 モル) の冷却した (0 ) 溶液に、トリエチル



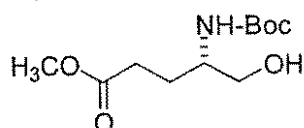
アミン (38.35 g、0.38 モル) につづいて二炭酸ジ-tert-ブチル (80.00 g、0.37 モル) を添加した。得られた無色透明な溶液を室温にて攪拌した。18 時間後に、薄層クロマトグラフィー (ヘキサン中の30%の酢酸エチル) による分析は出発物質が全く残存していないことを示した。反応混合物を200 mLの1.0 NのKHSO<sub>4</sub> 水溶液でクエンチした。有機層を除去し、水性層を酢酸エチルで抽出した (3 × 100 mL)。有機層を合し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して72.00 (89%) の目的の生成物を淡黄色油性物として得た。

LCMS: m/z=284.1 [M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) — 1.50 (s, 9H), 2.00 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.34 (d, 1H), 5.24 (d, 1H).

【0126】

【化33】



【0127】

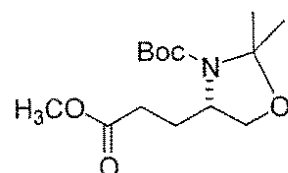
実施例 B - 2) - 10 の300 mLのTHF中の実施例 B - 1からの生成物 (72.60 g、0.28 モル) の溶液に、4-メチルモルホリン (28.11 g、0.28 モル) およびクロロギ酸イソブチル (37.95 g、0.28 モル) を迅速に添加した。透明黄色溶液は直ちに白色沈殿物を形成した。4分後に、得られた曇った黄色混合物を濾過し、濾液を-10℃まで冷却し、零下の温度に維持しつつ200 mLのH<sub>2</sub>O中のNaBH<sub>4</sub> (15.77 g、0.42 モル) の溶液を滴下した。すべてのNaBH<sub>4</sub> を添加したら氷浴を取り除き、反応物を室温にて1.5時間攪拌した。反応混合物を200 mLのH<sub>2</sub>Oでクエンチした。有機層を分離し、水性層を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。有機層を合し、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して58 g (85%) の目的の生成物を黄色油性物として得た。

LCMS: m/z=270.1 [M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) — 1.42 (s, 9H), 1.65 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 2.42 (t, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.8 (d, 1H).

【0128】

【化34】



【0129】

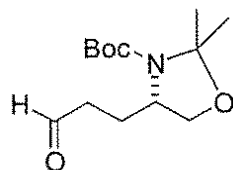
実施例 B - 3) 100 mLのベンゼン中の実施例 B - 2 (30.95 g、0.13 モル) の溶液に、2,2-ジメトキシプロパン (65.00 g、0.63 モル) につづいてp-トルエンスルホン酸 (2.40 g、12.5 ミリモル) および5 gの3-モレキュラーシーブを添加した。得られた混合物を2時間還流し、その時点で、薄層クロマトグラフィー (ヘキサン中の30%の酢酸エチル) による分析は完全な反応を示した。混合物を室温まで冷却し、ジエチルエーテル (150 mL) で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) につづいてブライン (100 mL) で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質、30.5 gの黄色油性物を1:10のヘキサン中の酢酸エチルで溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して15.40 g (42%) の目的の生成物を淡黄色油性物として得た。

LCMS: m/z=310.1 [M+Na]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42 (s, 12H), 1.56 (d, 3H), 1.85 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.7 (d, 1H), 3.95 (m, 2H).

【0130】

【化35】



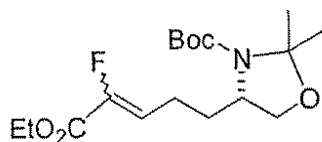
【0131】

実施例 B - 4) DIABAL (トルエン中の 1.0 M 溶液、6.0 mL) を 10 mL の塩化メチレン中の実施例 B - 3 からの生成物 (1.00 g、3.00 ミリモル) の冷却した (-78) 溶液に滴下した。30 分後に、反応物を 5 mL の飽和酒石酸ナトリウムカリウム (ロシエル塩) でクエンチし、ついで放置して室温まで温めた。ついで、混合物をセライトのパッドを通して濾過し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、再濾過し、濃縮して黄色油性物を得た。粗製物質、610 mg の黄色油性物を 1 : 4 のヘキサン中の酢酸エチルで溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して 550 mg (71%) の目的の生成物を透明油性物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50 (s, 12H), 1.58 (d, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 3.7 (d, 1H), 3.95 (m, 2H), 9.8 (s, 1H).

【0132】

【化36】



【0133】

実施例 B - 5) 100 mL の塩化メチレン中の 2 - フルオロ - ホスホノ酢酸トリエチル (6.70 g、27.6 ミリモル) の氷冷した (0) 溶液に、1,8 - ジアザビシクロ [5.4.0]ウンデク - 7 - エン (4.70 g、31.0 ミリモル) を添加した。混合物を 0 にて 1 時間攪拌すると、橙色溶液を生じた。ついで、15 mL の塩化メチレン中の実施例 B - 4 からの生成物 (5.71 g、22.2 ミリモル) の氷冷した (0) 溶液をシリンジを介して添加し、得られた混合物を常温にて 18 時間攪拌し、その時点で、薄層クロマトグラフィー (ヘキサン中の 30% の酢酸エチル) による分析は出発物質が全く残存していないことを示した。溶媒を真空下にて除去し、得られた混合物を 200 mL の酢酸エチルと 100 mL の水との間に分配した。有機層を収集し、水性層を酢酸エチル (2 x 50 mL) で抽出した。合した有機層を 1.0 M の  $\text{KHSO}_4$  水溶液 (100 mL)、水 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮して目的のフルオロオレフィン生成物 (8.0 g) を黄色油性物として得た。 $^1\text{H}$  NMR および  $^{19}\text{F}$  NMR は単離した生成物が 70 : 30 のおよその Z : E 比を有することを示した。

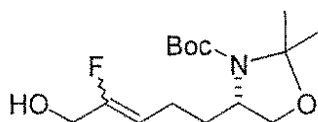
LCMS:  $m/z=368.2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.9-6.0 (dt, 1H,  $J=20\text{Hz}$ ), 6.05-6.20 (dt, 1H,  $J=33\text{Hz}$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -129.89 (d, 0.7F,  $J=38\text{Hz}$ , 70% の Z-異性体), -122.05 (d, 0.3F,  $J=20\text{Hz}$ , 30% の E-異性体). この混合物はさらに精製することなく粗製物として次工程において用いた。

【0134】

## 【化 3 7】



## 【0 1 3 5】

実施例 B - 6) 70 mL の THF 中の実施例 B - 5 からの生成物 (8.0 g、23.0 ミリモル) の氷冷 (0 ) 溶液に、LiBH<sub>4</sub> (25.0 ミリモル、THF 中の 2.0 M、12.7 mL) をシリンジを通して添加した。反応混合物を常温にて 18 時間攪拌し、その時点で、薄層クロマトグラフィー (ヘキサン中の 30 % の酢酸エチル) による分析は出発物質が全く残存していないことを示した。THF を除去し、得られた混合物を塩化メチレンに溶解した。0 に冷却した後に、1.0 M の KHSO<sub>4</sub> 水溶液を徐々に添加して反応物をクエンチした。ついで、混合物を酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を合し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質、8.0 g の透明油性物を 1 : 4 のヘキサン中の酢酸エチルで溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して 900 mg (13 %) の目的の生成物を透明油性物として得た。

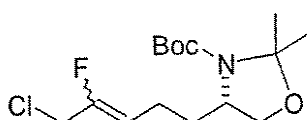
LCMS: m/z=326.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 4.79-4.94 (dm, 1H), 5.10-5.25 (dt, 1H).

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>) -119.82 (dt, 0.7F, J=38Hz, 70% の Z-異性体), -111.09 (dt, 0.3F, J=27Hz, 30% の E-異性体).

## 【0 1 3 6】

## 【化 3 8】



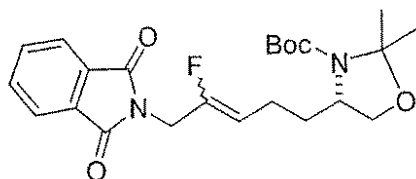
## 【0 1 3 7】

実施例 B - 7) 5 mL のピリジン中の実施例 B - 6 からの生成物 (950 mg、3.1 ミリモル) の氷冷 (0 ) 溶液に、塩化メタンスルホニル (390 mg、3.4 ミリモル) を添加した。反応物を 0 にて 5 分間攪拌し、ついで室温まで温めて 3 時間攪拌し、その時点で、薄層クロマトグラフィー (ヘキサン中の 30 % の酢酸エチル) による分析は出発物質が全く残存していないことを示した。反応物をジエチルエーテル (10 mL) で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (20 mL) につづいて 1.0 M のクエン酸 (20 mL) で洗浄した。有機層を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して 500 mg (51 %) の目的のアリル型塩化物生成物を白色固形物として得た。この生成物はさらに精製することなく続けて用いた。

LCMS: m/z 344.1 [M+Na]<sup>+</sup>.

## 【0 1 3 8】

## 【化 3 9】



## 【0 1 3 9】

実施例 B - 8) 10 mL の DMF 中の実施例 B - 7 からの生成物 (440 mg、1.3

7ミリモル)の攪拌溶液に、カリウムフタルイミド(290mg、1.57ミリモル)を添加した。得られた混合物を還流温度にて18時間加熱し、その時点で、薄層クロマトグラフィー(ヘキサン中の30%の酢酸エチル)による分析は出発物質が全く残存していないことを示した。冷却した混合物を30mLの水で希釈し、酢酸エチル(30mL)で2回抽出し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮して540mg(91%)の目的の生成物を黄色油性物として得た。

LCMS:  $m/z=455.2$   $[M+Na]^+$ .

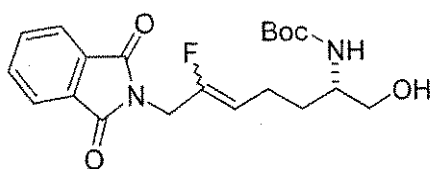
HRMS 計算値: 433.2139 $[M+H]^+$ , 実測値: 433.2144.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) — 1.4 (s, 18H), 1.6 (m, 6H), 2.05 (m, 2H), 3.6-4.42 (m, 4H), 4.9 (dt, ビニル, 1H), 5.2, (m, ビニル, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H).

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>) — -117.09 (m, 0.7F, J=38Hz, 70%のZ-異性体), -111.61 (m, 0.3F, J=22Hz, 30%のE-異性体).

【0140】

【化40】



【0141】

実施例B-9) 実施例B-8からの生成物(600mg、1.38ミリモル)を8mLの酢酸および2mLの水に溶解した。混合物を室温にて一晩攪拌し、その時点で、薄層クロマトグラフィー(ヘキサン中の30%の酢酸エチル)による分析は出発物質が全く残存していないことを示した。溶液を窒素気流下で濃縮し、粗製生成物を1:2のヘキサン中の酢酸エチルで溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して248mg(63%)の目的の生成物を白色固形物として得た。

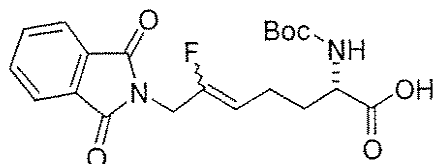
LCMS:  $m/z=415.1$   $[M+Na]^+$ .

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) — 1.41 (s, 9H), 1.56 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.9 (dt, ビニル, 1H, J=37Hz), 7.73 (m, 2H), 7.86 (m, 2H).

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>) — -116.96 (dt, 0.8F, J=37Hz, 80%のZ-異性体), -111.09 (dt, 0.2F, J=22Hz, 20%のE-異性体).

【0142】

【化41】



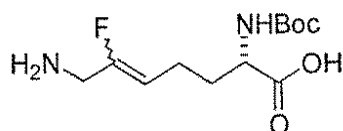
【0143】

実施例B-10) 6mLのDMF中の実施例B-9からの生成物(237mg、0.605ミリモル)の攪拌溶液に、ニクロム酸ピリジニウム(1.14g、3.03ミリモル)を添加した。溶液は暗橙色に変化し、これを室温にて18時間攪拌し、その時点で、それを20mLのH<sub>2</sub>Oに注いだ。混合物を酢酸エチル(4×25mL)で抽出した。合した有機層を5%のKHCO<sub>3</sub>水溶液(3×25mL)で洗浄した。水性層を1.0MのKHSO<sub>4</sub>でpH=3に酸性化し、つづいて酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合した有機層を濃縮して235mg(95%)の目的のアミノ酸生成物を得た。得られた白色固形物はさらに精製することなく粗製物のまま用いた。

LCMS:  $m/z=429.1$   $[M+Na]^+$ .

【 0 1 4 4 】

【 化 4 2 】



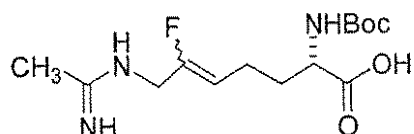
【 0 1 4 5 】

実施例 B - 1 1 ) 7 m L のエタノール中の実施例 B - 1 0 からの生成物 ( 2 3 0 m g 、 0 . 5 6 ミリモル ) の攪拌溶液にヒドラジン水和物 ( 7 0 m g 、 1 . 1 3 ミリモル ) を添加し、得られた溶液を 2 時間還流すると白色沈殿物を形成した。溶媒を真空下にて除去した。得られた白色固形物を 8 m L の水に溶解し、氷酢酸で p H = 4 に酸性化した。ついで、それを氷浴中で冷却し、濾過した。濾液を濃縮して 1 3 6 m g ( 8 7 % ) の目的のアリルアミン生成物を黄色結晶物として得、これは精製することなく次工程で用いた。

LCMS:  $m/z=277.1 [M+H]^+$ .

【 0 1 4 6 】

【 化 4 3 】



【 0 1 4 7 】

実施例 B - 1 2 ) 6 m L の D M F 中の実施例 B - 1 1 からの生成物 ( 1 3 6 m g 、 0 . 5 0 ミリモル ) の攪拌溶液に、アセトイミド酸エチル ( 2 5 2 m g 、 2 . 0 4 ミリモル ) を 1 . 5 時間間隔で 3 回に分けて添加した。添加が完了した後に、混合物を室温にて一晩攪拌した。桃色溶液を濾過し、濾過ケーキを水で洗浄した。溶媒を真空下にて除去し、得られた黄色油性物を 1 - 5 0 % の A の 7 分間勾配で溶出する ( A : 0 . 0 5 % の T F A を含む 1 0 0 のアセトニトリル、 B : 0 . 0 5 % の T F A を含む 1 0 0 の水 ) Y M C Combiprep ODS-A semi-prep カラムを用いる逆相 H P L C によって精製した。生成物を含有する画分を合し、濃縮してほぼ 5 0 m g の目的のアセトアミド生成物をトリフルオロ酢酸塩として得、これを次工程において用いた。

LCMS:  $m/z=318.2 [M+H]^+$ .

【 0 1 4 8 】

実施例 B ) 実施例 B - 1 2 からの生成物を 6 m L の 6 . 0 N の H C l に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。溶媒を真空下にて除去した。得られた固形物を水に溶解し、さらに 3 回濃縮して T F A 塩を除去した。<sup>19</sup>F NMR が全ての T F A が除去されたことを示したら、生成物を真空下にて乾燥させて、目的の ( 2 S , 5 E ) - 2 - アミノ - 6 - フルオロ - 7 - [ ( 1 - イミノエチル ) アミノ ] - 5 - ヘプテン酸二塩酸塩および ( 2 S , 5 Z ) - 2 - アミノ - 6 - フルオロ - 7 - [ ( 1 - イミノエチル ) アミノ ] - 5 - ヘプテン酸二塩酸塩を含有する 2 0 : 8 0 の E : Z 混合物 3 0 m g ( 2 0 % 、 2 工程にわたる合計収率 ) を泡状透明固形物として得た。

HRMS  $C_9H_{16}FN_3O_2$  として 計算値 : 218.1305  $[M+H]^+$  , 実測値 : 218.1309.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) — 2.01 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 3.96 (t, 1H), 4.00 (d, 2H), 5.07 (dt, ビニル, 1H, J=37Hz), 5.4 (dt, ビニル, 1H, J=37Hz).

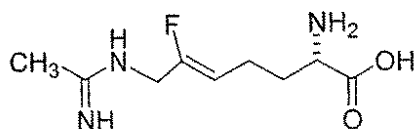
<sup>19</sup>F NMR (D<sub>2</sub>O) — -116.8 (m, 0.8F, J=37Hz, 80%のZ-異性体), -109.6 (m, 0.2F, J=21Hz, 20%のE-異性体).

【 0 1 4 9 】

実施例 C

【 0 1 5 0 】

## 【化 4 4】

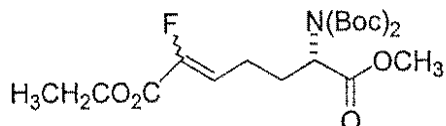


## 【0151】

(2S,5Z)-2-アミノ-6-フルオロ-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸二塩酸塩

## 【0152】

## 【化 4 5】



## 【0153】

実施例 C - 1) 2-フルオロ-ホスホノ酢酸トリエチル (3.54 g、14.6 ミリモル) を 0、20 mL の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶解し、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン (2.4 mL、16.4 ミリモル) を添加した。混合物を 0 にて 20 分間攪拌すると橙色溶液を生成した。ついで、実施例 A - 3 からアルデヒド生成物 (4.04 g、11.7 ミリモル) の溶液を 0 にて添加し、得られた茶色混合物を室温にて一晩攪拌し、その時点で、LCMS は出発物質が全く残存していないことを示した。溶媒を除去し、残査を水 (60 mL) と酢酸エチル (120 mL) との間に分配した。有機層を収集し、水性層を酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。合した有機層を水 (60 mL) および 10% の  $\text{KHSO}_4$  (60 mL) で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質、5.7 g の橙色油性物をヘキサン中の 10% の酢酸エチルで溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、3.5 g (69%) の目的のフルオロオレフィン生成物を透明油性物として得た。 $^1\text{H}$  NMR および  $^{19}\text{F}$  NMR は単離した生成物が 70 : 30 の Z / E 比を有することを示した。

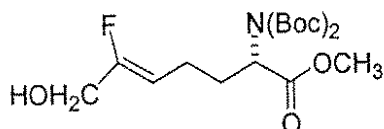
HRMS  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_8\text{FN}$  として 計算値: 456.2010  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 実測値: 456.2017.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.48 (s, 18H), 2.0 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 4.9 (m, 1H), 5.9 (dt, ビニル, 1H,  $J=21.2\text{Hz}$ ), 6.1 (dt, ビニル, 1H,  $J=32.4\text{Hz}$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) -129.4 (d, 0.7F,  $J=34\text{Hz}$ , 70% の Z 異性体), -121.6 (d, 0.3F,  $J=22\text{Hz}$ , 30% の E 異性体).

## 【0154】

## 【化 4 6】



## 【0155】

実施例 C - 2) 実施例 C - 1 からエステル生成物 (3.5 g、8.1 ミリモル) を室温にて 80 mL のメタノールに溶解し、ついで固形  $\text{NaBH}_4$  (3 g、80 ミリモル) を少量ずつ添加した。混合物を室温にて 18 時間攪拌し、その時点で、HPLC 分析は反応が > 90% 完了していることを示した。反応物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  でクエンチした。生成物を酢酸エチルで抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。有機層を蒸発させて 3.2 g の粗製生成物を無色油性物として得、これをヘキサン中の 20 - 30% の酢酸エチルで溶出する Biotage フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、透明油性物としての 0

． 41 g ( 13 % ) の目的の純粋な (  $^{19}\text{F}$  NMR によって Z : E = 97 : 3 ) Z - 異性体生成物と一緒に透明油性物としての 2.11 g ( 67 % ) のフルオロオレフィン生成物の Z / E 混合物を得た。

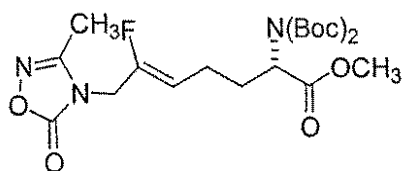
HRMS  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_7\text{F}$  として 計算値 : 414.1904  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 実測値 : 414.1911.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) — 1.48 (s, 18H), 2.0 (m, 1H), 2.2 (m, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.1 (dd, 2H,  $J=17\text{Hz}$ ), 4.8 (dt, 1H,  $J=39\text{Hz}$ ), 4.9 (m, 1H).

$^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) — -119.1 (dt, 1F,  $J=39\text{Hz}$ ,  $J=17\text{Hz}$ ).

【 0 1 5 6 】

【 化 4 7 】



【 0 1 5 7 】

実施例 C - 3 ) 実施例 C - 2 からの Z - アルコール生成物 ( 390 mg、1ミリモル ) および 3 - メチル - 1,2,4 - オキサジアゾリン - 5 - オン ( 130 mg、1.3ミリモル ) を 20 mL の THF に溶解した。ついで、ポリマー支持型 PPh<sub>3</sub> を溶液に添加し、混合物を 10 分間温和に攪拌した。ついで、アゾジカルボン酸ジエチルを滴下し、混合物を室温にて 1 時間攪拌し、その時点で、LCMS 分析は生成物が形成し、出発物質が全く存在していないことを示した。ポリマーをセライトパッドを通して濾別し、パッドを THF で洗浄した。濾液を蒸発させて 1.0 g の粗製生成物を得、これをヘキサン中の 20 % から 30 % の酢酸エチルで溶出する Biotage フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して幾分かのヒドラジド副産物が混入した 500 mg の生成物を得た。この物質を 98 : 2 : 0.01 の塩化メチレン : メタノール : 水酸化アンモニウムで溶出する Biotage フラッシュカラムクロマトグラフィーによってさらに精製して、 $^{19}\text{F}$  NMR によって目的の Z - 異性体のみを含む 180 mg ( 38 % ) の目的の保護アミジン生成物を透明油性物として得た。

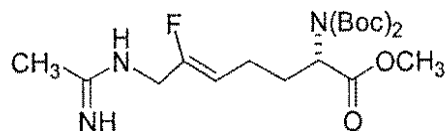
HRMS  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_8\text{F}$  として 計算値 : 491.2517  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 実測値 : 491.2523.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) — 1.5 (s, 18H), 1.9 (m, 1H), 2.1 (m, 3H), 2.3 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 4.8 (m, 1H), 5.0 (dt, 1H,  $J=36\text{Hz}$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) — -116.5 (dt, 1F,  $J=38\text{Hz}$ ).

【 0 1 5 8 】

【 化 4 8 】



【 0 1 5 9 】

実施例 C - 4 ) 実施例 C - 3 からの生成物 ( 88 mg、0.19ミリモル ) を数滴のメタノールを含有する水中の 4 mL の 25 % の酢酸に溶解し、ついで Zn 末 ( 109 mg、1.67ミリモル ) を添加した。混合物を超音波処理下で 3 時間振盪した。Zn をセライトパッドを通して濾別し、パッドを水で洗浄した。濾液を蒸発乾固させて粗製生成物を得、これを 20 - 80 % の A ( A : 0.01 % の TFA を含む 100 % の ACN、B : 0.01 % の TFA を含む 100 % の H<sub>2</sub>O ) の勾配で 8 分間にわたって溶出する YMC Com biprep カラム上の逆相 HPLC カラムクロマトグラフィーによって精製した。目的の生成物を 2 の画分に収集し、合した画分を濃縮した。生成物は、 $^{19}\text{F}$  NMR によって目的の Z - 異性体のみを含有するトリフルオロ酢酸塩の混合物としての無色油性物として得た。

: 30% はモノ Boc - 保護生成物であった:

HRMS  $C_{15}H_{26}N_3O_4F$  として 計算値: 332.1986  $[M+H]^+$ , 実測値: 332.2001 であり、70% はジ - Boc - 保護生成物であった。

HRMS  $C_{20}H_{34}N_3O_6F$  として 計算値: 432.2510  $[M+H]^+$ , 実測値: 432.2503.

ジ - Boc 生成物の  $^1H$  NMR ( $D_2O$ ) — 1.3 (s, 18H), 1.8 (m, 1H), 2.1 (m, 3H), 2.1 (s, 3H), 3.6 (s, 3H), 3.9 (d, 2H), 4.9 (dt, ビニル, 1H,  $J=37Hz$ ).

$^{19}F$  NMR ( $D_2O$ ) — -117.3 (dt, 1F,  $J=37Hz$ ).

【0160】

実施例 C) 実施例 C - 4 からの合したモノ - およびジ - Boc 生成物を 30 mL の 6 N の HCl に溶解し、溶液を 4 時間還流し、その時点で、LCMS 分析は完全な反応を示した。過剰な HCl および水を真空下にて除去した。完了した際に、 $^{19}F$  NMR によって目的の Z - 異性体のみを含む 9 mg (40%、2 の工程の合計収率) の目的の (2S, 5Z) - 2 - アミノ - 6 - フルオロ - 7 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 5 - ヘプテン酸二塩酸生成物を明黄色の、非常に吸湿性の高い泡状物として得た。

HRMS  $C_9H_{16}N_3O_2F$  として 計算値: 218.1305  $[M+H]^+$ , 実測値: 218.1320.

$^1H$  NMR ( $D_2O$ ) — 1.3 (s, 18H), 1.9 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 3.8 (t, 1H), 3.9 (d, 2H), 4.9 (dt, ビニル, 1H,  $J=37Hz$ ).

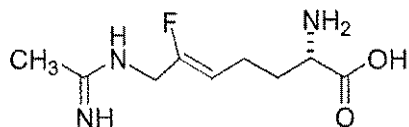
$^{19}F$  NMR ( $D_2O$ ) — -117.3 (dt, 1F,  $J=37Hz$ ).

【0161】

実施例 D

【0162】

【化49】

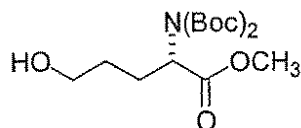


【0163】

(2S, 5Z) - 2 - アミノ - 6 - フルオロ - 7 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 5 - ヘプテン酸三塩酸塩二水和物

【0164】

【化50】



【0165】

実施例 D - 1) 実施例 A - 2 からの生成物 (3.75 g、10 ミリモル) を 60 mL のメタノールに溶解し、固形  $NaBH_4$  (4 g、106 ミリモル) を室温にて 10 時間にわたって少量ずつ添加し、その時点で、HPLC 分析はほぼ 84% の還元を示した。反応混合物を飽和  $NH_4Cl$  でクエンチし、ついで酢酸エチルで 3 回抽出した。合した有機層を  $MgSO_4$  上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて 3.2 g の粗製生成物を黄色油性物として得た。

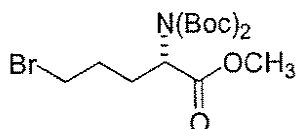
HRMS  $C_{16}H_{29}NO_7$  として 計算値: 348.2022  $[M+H]^+$ , 実測値: 348.2034.

$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ) — 4.9 (q, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.5 (t, 2H), 3.2 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 1.5 (s, 18H).

【0166】



## 【化 5 1】



## 【 0 1 6 7】

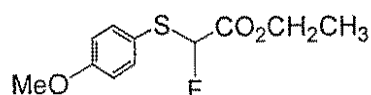
実施例 D - 2) 実施例 D - 1 からのアルコール生成物 (3.2 g、9.0 ミリモル) を 100 mL の THF に溶解し、氷浴中で冷却した。四臭化炭素 (4.27 g、12.9 ミリモル) を添加し、得られた溶液を窒素下、0 にて 30 分間攪拌した。ポリマー支持型 PPh<sub>3</sub> を添加し、混合物を 0 にて 1 時間、ついで室温にて一晩温和に攪拌した。ポリマーをセライトを通す濾過によって除去し、セライトパッドを THF で洗浄した。濾液を蒸発させて粗製生成物を得、これをヘキサン中の 1 : 3 の酢酸エチルで溶出する Biotage フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して 2.0 g (54%、2 工程にわたる合計収率) の目的のプロモ生成物を無色油性物として得た。

HRMS C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>6</sub>Br として 計算値: 410.1178 [M+H]<sup>+</sup>, 実測値: 410.1137.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) — 4.9 (q, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.5 (s, 18H).

## 【 0 1 6 8】

## 【化 5 2】



## 【 0 1 6 9】

実施例 D - 3) 60 mL のエタノール中の NaOEt (EtOH 中の 21%、41.1 mL、0.11 モル) の溶液を p - メトキシベンゼンチオール (14.0 g、0.1 モル) につづいてクロロフルオロ酢酸エチル (18.3 g、0.13 モル) で処置した。混合物を室温にて 2 時間攪拌し、250 mL の 1 : 1 の酢酸エチル中のヘキサンで希釈した。有機層を水で 3 回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。乾燥した有機層を蒸発させて 25 g の粗製生成物を得、それをさらに精製することなく続けて用いた。

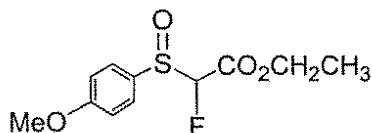
LCMS C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>SF として: m/z=267.10 [M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) — 7.5 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 6.0 (d, 1H, J=51.9Hz), 4.2 (q, 2H), 3.8 (s, 3H), 1.2 (t, 3H).

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>) — -146.2 (d, 1F, J=53.6Hz).

## 【 0 1 7 0】

## 【化 5 3】



## 【 0 1 7 1】

実施例 D - 4) 200 mL の塩化メチレン中の実施例 D - 3 からの粗製生成物 (24 g、0.1 モル) の溶液を -78 まで冷却し、200 mL の塩化メチレン中の 3 - クロロ安息香酸 (27 g、0.12 モル) で処理した。反応混合物を室温まで徐々に温め、一晩攪拌し、その時点で、LCMS 分析は生成物が形成し、出発物質が全く残存していないことを示した。固形物を濾別し、濾液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> および NH<sub>4</sub>Cl で洗浄した。有機層を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、蒸発させて 30 g の橙色油性物を得、これを 2 : 1 の酢酸エチル中のヘキサンで溶出する Biotage フラッシュカラムクロマトグラフィーによっ

て精製して 17.5 g (70%) の目的のスルホキシド生成物を灰色がかった白色油性物として得た。

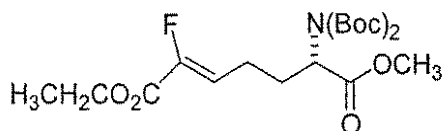
HRMS  $C_{11}H_{13}O_4FS$  として 計算値: 261.0597  $[M+H]^+$ , 実測値: 261.0598.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.6 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 5.6 (d, 1H,  $J=50Hz$  多い方のジアステレオマー), 5.4 (d, 1H,  $J=49Hz$  少ない方のジアステレオマー), 4.2 (q, 2H), 3.8 (s, 3H), 1.2 (t, 3H).

$^{19}F$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  -194.3 (d, 1F,  $J=53.6Hz$  多い方のジアステレオマー), -191.7 (d, 1F,  $J=50.4Hz$  少ない方のジアステレオマー).

【0172】

【化54】



【0173】

実施例 D - 5) 6 mL の乾燥 DMF 中の NaH の懸濁液 (鉱油中の 60%、212 mg、5.3 ミリモル) を窒素下にて 0 に冷却し、2 mL の DMF 中の実施例 D - 4 からスルホキシド生成物 (1.25 g、4.8 ミリモル) の溶液で処理した。室温にて 20 分間攪拌した後に、混合物を 5 まで冷却し、実施例 D - 2 からプロモ生成物 (2.17 g、5.3 ミリモル) を少量ずつ添加した。反応物を室温にて 3 時間攪拌し、ついで 95 の還流温度にて 1 時間加熱し、その時点で、LCMS 分析は生成物が形成していることを示した。混合物を氷 /  $NH_4Cl$  水溶液混合物に注いだ。生成物を 1 : 1 の酢酸エチル中のヘキサンで抽出した。有機層を  $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、蒸発させて 3.17 g の粗製黄色油性物を得、これをヘキサン中の 10% の酢酸エチルで溶出する Biotage フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して 1.05 g (50%) の目的のフルオロオレフィンエステル生成物を無色油性物として得た。 $^{19}F$  NMR は単離した生成物が 95 : 5 で目的の Z - 異性体を含むことを示した。

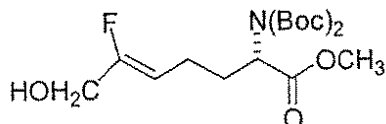
HRMS  $C_{20}H_{32}O_8FN$  として 計算値: 456.2010  $[M+Na]^+$ , 実測値: 456.2017.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.5 (s, 18H), 2.0 (m, 1H), 2.3 (m, 4H), 3.7 (s, 3H), 4.3 (m, 2H), 4.9 (m, 1H), 6.1 (dt, ビニル, 1H,  $J=32.4Hz$ , Z 異性体).

$^{19}F$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  -129.4 (d, 0.95F,  $J=34.8Hz$ , 95% の Z 異性体), -121.6 (d, 0.05F,  $J=21.6Hz$ , 5% の E 異性体).

【0174】

【化55】



【0175】

実施例 D - 6) 実施例 D - 5 (1.05 g、2.4 ミリモル) からエステル生成物を室温のメタノールに溶解し、固形 NaH 溶液を少量ずつ添加した。混合物を室温にて 18 時間攪拌し、ついで 2 mL の水を添加し、混合物をさらに 3 時間攪拌し、その時点で、HPLC 分析は反応が > 95% 完了したことを示した。反応物を飽和  $NH_4Cl$  でクエンチした。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を  $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、蒸発させて 0.95 g の粗製生成物を無色油性物として得た。 $^{19}F$  NMR は単離した粗製生成物が目的の Z - 異性体しか含んでいないことを示した。

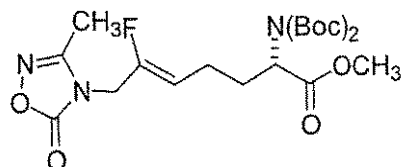
HRMS  $C_{18}H_{30}NO_7F$  として 計算値: 414.1904  $[M+Na]^+$ , 実測値: 414.1949.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.48 (s, 18H), 2.0 (m, 1H), 2.2 (m, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.1 (dd, 2H,  $J=17Hz$ ), 4.8 (dt, 1H,  $J=36Hz$ ), 4.9 (m, 1H).

$^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) — -119.1 (dt, 1F,  $J=38\text{Hz}$ ,  $J=17\text{Hz}$ ).

【 0 1 7 6 】

【 化 5 6 】



【 0 1 7 7 】

実施例 D - 7) 実施例 D - 6 からのアルコール生成物 (0.95 g、2.4 ミリモル) および 3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 5 - オン (290 mg、2.9 ミリモル) を 60 mL の THF に溶解した。ポリマー結合型トリフェニルホスフィンを添加し、混合物を 10 分間温和に攪拌した。ついで、アゾジカルボン酸ジメチルを滴下し、混合物を室温にて 1 時間攪拌し、その時点で、LCMS は生成物が形成しており、出発物質が全く残存していないことを示した。ポリマーをセライトパッドを通して濾別し、パッドを THF で洗浄した。濾液を蒸発させて残渣を得、それを塩化メチレンと水との間に分配させた。有機層を水で 2 回洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、蒸発させて 1.3 g の粗製生物を得、これをヘキサン中の 20% から 30% の酢酸エチルで溶出する Biotage フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して 390 mg (34%、2 工程の合計収率) の目的の保護アミジン生成物を無色油性物として得た。 $^{19}\text{F}$  NMR は単離した生成物が目的の Z - 異性体しか含んでいないことを示した。

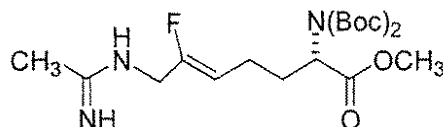
HRMS  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_8\text{F}$  として 計算値: 491.2517  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 実測値: 491.2523.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) — 1.5 (s, 18H), 1.9 (m, 1H), 2.1 (m, 3H), 2.3 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 4.8 (m, 1H), 5.0 (dt, 1H,  $J=36\text{Hz}$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) — -116.5 (dt, 1F,  $J=38\text{Hz}$ ).

【 0 1 7 8 】

【 化 5 7 】



【 0 1 7 9 】

実施例 D - 8) 実施例 D - 7 からの生成物 (390 mg、0.82 ミリモル) を 4 mL のメタノールを含有する水中の 20 mL の 25% の HOAc に溶解し、Zn 末 (482 mg、7.42 ミリモル) を 2 回に分けて添加した。混合物を超音波処理下で 3 時間振盪した。Zn をセライトパッドを通して濾別し、パッドを水で洗浄した。濾液を蒸発乾固させて粗製生成物を得、これを逆相 HPLC によって精製した。目的の生成物を含有する画分を収集し、合して濃縮した。生成物をトリフルオロ酢酸塩の混合物として無色油性物として得、これは  $^{19}\text{F}$  NMR によって目的の Z - 異性体のみ含んでいた:

30% はモノ - Boc 保護生成物であった:

HRMS  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}$  として 計算値: 332.1986  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 実測値 332.2001;

70% はジ Boc 保護生成物であった:

HRMS  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_6\text{F}$  として 計算値: 432.2510  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 432.2503.

ジ Boc 保護生成物の  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ) — 1.3 (s, 18H), 1.8 (m, 1H), 2.1 (m, 3H), 2.1 (s, 3H), 3.6 (s, 3H), 3.9 (d, 2H), 4.9 (dt, ビニル, 1H,  $J=37\text{Hz}$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ) — -117.3 (dt, 1F,  $J=37\text{Hz}$ ).

【 0 1 8 0 】

実施例 D) 実施例 D - 8 からのモノおよびジ Boc 生成物を 80 mL の 6 N の HCl に溶解し、溶液を灌流温度にて 1 時間加熱し、その時点で LCMS 分析は反応が完了したこ

とを示した。過剰量の HCl および水を真空下にて除去して 150 mg (50%、2 工程にわたる合計収量) の目的の (2S, 5Z) - 2 - アミノ - 6 - フルオロ - 7 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 5 - ヘプテン酸三塩酸塩二水和物を明黄色の非常に吸湿性の高い泡状物として得た。

HRMS  $C_9H_{16}N_3O_2F$  として 計算値: 218.1305  $[M+H]^+$ , 実測値: 218.1290.

$^1H$  NMR ( $D_2O$ ) — 1.3 (s, 18H), 1.9 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 3.8 (t, 1H), 3.9 (d, 2H), 4.9 (dt, ビニル, 1H,  $J=37Hz$ ).

$^{19}F$  NMR ( $D_2O$ ) — -117.3 (dt, 1F,  $J=37Hz$ ).

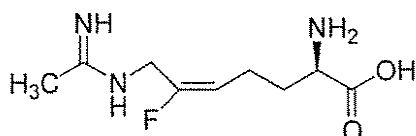
元素分析  $C_9H_{16}N_3O_2F \cdot 3HCl \cdot 2H_2O$  として 計算値: C, 29.81; H, 6.39; N, 11.59; 実測値: C, 29.80; H, 6.11; N, 11.20.

【0181】

実施例 E

【0182】

【化58】

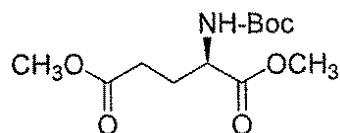


【0183】

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

【0184】

【化59】

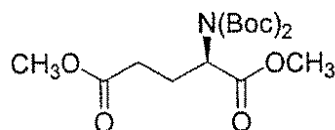


【0185】

実施例 E - 1) 塩化トリメチルシリルを 0 のメタノール中の D - グルタミン酸の冷却した溶液に滴下した。得られた無色透明の溶液を、薄層クロマトグラフィーによる分析が出発物質が全く残存していないことを示すまで室温にて攪拌した。ついで、反応物を 0 まで冷却し、トリエチルアミンを添加すると白色沈殿を形成した。二炭酸ジ - tert - ブチルを添加し、混合物を放置して室温まで温めた。3 時間後に溶媒を除去し、ジエチルエーテルを添加した。溶液を濾過し、濾過ケーキをさらなるジエチルエーテルで濯いだ。濾液を濃縮して目的のモノ - Boc ジエステル生成物を得、それをさらに精製することなく次工程において用いた。

【0186】

【化60】



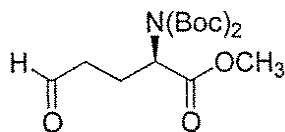
【0187】

実施例 E - 2) 室温のアセトニトリル中の実施例 E - 1 からの粗製生成物の溶液に、4 - ジメチルアミノピリジンおよび二炭酸ジ - tert - ブチルを添加した。得られた混合物を、薄層クロマトグラフィーによる分析が大部分の出発物質が消費されたことを示すまで、室温にて攪拌した。溶媒を真空下にて除去し、得られた残渣をシリカゲル上のフラッ

シュカラムクロマトグラフィーによって精製して目的のジ - B o c 保護ジエステル生成物を得た。

【 0 1 8 8 】

【 化 6 1 】

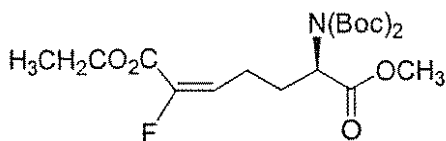


【 0 1 8 9 】

実施例 E - 3 ) D I B A L の溶液を - 7 8 の無水ジエチルエーテル中の実施例 E - 2 の冷溶液に滴下した。 - 7 8 にて 3 0 分後に、溶液を水でクエンチし、放置して室温まで温めた。得られた曇った混合物を酢酸エチルで希釈し、M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して目的のアルデヒド生成物を得た。

【 0 1 9 0 】

【 化 6 2 】

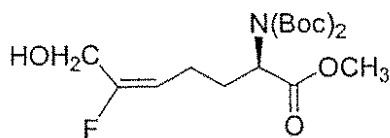


【 0 1 9 1 】

実施例 E - 4 ) T H F 中の 2 - フルオロホスホノ酢酸トリエチルの冷却した ( - 7 8 ) 溶液に n - ブチルリチウムを添加した。この混合物を - 7 8 にて攪拌して鮮やかな黄色の溶液を生成した。ついで、T H F 中の実施例 E - 3 からの生成物の溶液をシリンジを介して添加し、得られた混合物を、薄層クロマトグラフィーによる分析が出発物質が全く残存していないことを示すまで、 - 7 8 にて攪拌した。反応物を飽和 N H <sub>4</sub> C l 水溶液で - 7 8 にてクエンチした。有機層を収集し、水性層をジエチルエーテルで抽出した。合した有機物を水およびブラインで洗浄し、M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。ついで、粗製物質をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して目的のフルオロオレフィン生成物を得た。

【 0 1 9 2 】

【 化 6 3 】

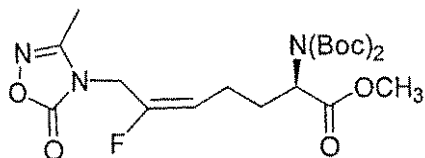


【 0 1 9 3 】

実施例 E - 5 ) 室温のメタノール中の実施例 E - 4 の溶液に、固形 N a B H <sub>4</sub> を少量ずつ添加した。反応物を、薄層クロマトグラフィーによる分析が大部分の出発物質が消費されたことを示すまで、常温にて攪拌した。反応物を飽和 N H <sub>4</sub> C l 水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を合し、M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗製物質をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して目的のアリル型アルコール生成物を得た。

【 0 1 9 4 】

## 【化 6 4】

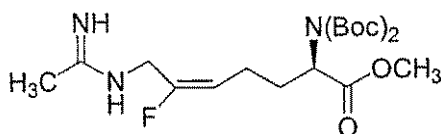


## 【 0 1 9 5】

実施例 E - 6) THF 中の実施例 E - 5、ポリマー支持型トリフェニルホスフィンおよび 3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 5 - オンの混合物にアゾジカルボン酸ジメチルを滴下した。反応混合物を、薄層クロマトグラフィーによる分析が出発物質が全く残存していないことを示すまで、室温にて攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮した。得られた黄色油性物を塩化メチレンと水との間に分配させた。有機層を分離し、水およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して目的の保護 E - アリル型アミジン生成物を得た。

## 【 0 1 9 6】

## 【化 6 5】



## 【 0 1 9 7】

実施例 E - 7) 実施例 E - 6 からの生成物を水中のメタノールおよび酢酸に溶解した。亜鉛末を添加し、混合物を、HPLC 分析が出発物質がほとんど残存していないことを示すまで、超音波処理下で振盪した。反応混合物からセライトを介して Zn 末を濾過し、濾液を濃縮した。粗製物質を逆相 HPLC カラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含む画分を合し、濃縮して、目的のアセトアミジン生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

## 【 0 1 9 8】

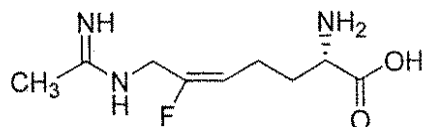
実施例 E) 6.0 N の HCl 中の実施例 E - 7 の溶液を 1 時間還流した。溶液を真空下にて除去した。得られた固形物を水中に溶解し、1.0 N の HCl から繰返し濃縮していずれの残存している TFA 塩をも除去して目的の (2R, 5E) - 2 - アミノ - 6 - フルオロ - 7 - [(1 - イミノエチル)アミノ] - 5 - ヘプテン酸、二塩酸塩生成物を得た。

## 【 0 1 9 9】

実施例 F

## 【 0 2 0 0】

## 【化 6 6】

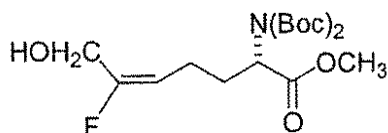


## 【 0 2 0 1】

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

## 【 0 2 0 2】

## 【化 6 7】



## 【 0 2 0 3】

実施例 F - 1) 窒素下、実施例 A - 3 の生成物 ( 5 . 0 g 、 1 1 . 5 ミリモル ) の T H F ( 4 5 m L ) 溶液に、 5 . 6 m L の T H F 中の R e d - A 1 ( 5 . 2 2 m l 、 1 7 . 4 ミリモル ) の溶液を 3 0 分間にわたって滴下した。内部温度は - 1 0 未満に維持した。5 分後に、反応物を 3 3 . 7 m L の 1 . 3 M の酒石酸ナトリウムカリウムでクエンチした。トルエン ( 1 1 m L ) を混合物に添加して分離を向上した。有機層を 3 3 . 7 m L の 1 . 3 M の酒石酸ナトリウムカリウムにつづいてブライン ( 4 0 m L ) で洗浄した。有機層を合し、M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質、 3 . 8 g ( 8 4 % ) の明黄色油性物を次工程において直接用いた。

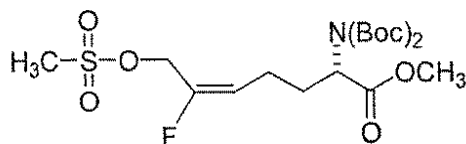
LCMS: m/z=414.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) — 1.48 (s, 18H), 1.95 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.35 (t, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 5.15 (dt, 1H, J=20Hz).

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>) — -119.1 (d, 0.02F, J=37Hz, 2%のZ-異性体), -111.8 (d, 0.98F, J=24Hz, 98%のE-異性体).

## 【 0 2 0 4】

## 【化 6 8】



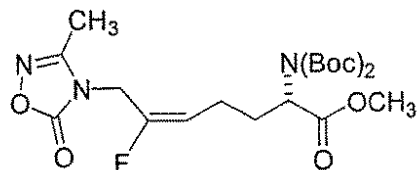
## 【 0 2 0 5】

実施例 F - 2) - 1 0 の 5 0 0 m L の塩化メチレン中の実施例 F - 1 の生成物 ( 5 0 . 0 g 、 0 . 1 2 8 モル ) の溶液に、トリエチルアミン ( 1 8 . 0 g 、 0 . 1 7 9 モル ) を添加した。5 0 m L の塩化メチレン中の塩化メタンスルホニル ( 1 7 . 5 g 、 0 . 1 5 3 モル ) の溶液を徐々に添加して温度を - 1 0 に維持した。反応物を - 1 0 にて 4 5 分間攪拌し、その時点で、薄層クロマトグラフィー ( ヘキサン中の 5 0 % の酢酸エチル ) および L C M S による分析は大部分の出発物質が消費されたことを示した。反応物を 6 0 0 m L の 1 . 0 M のクエン酸でクエンチし、酢酸エチル ( 2 x 4 0 0 m L ) で抽出した。有機層を合し、M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質、 7 0 g の黄色油性物を次工程において直接用いた。

LCMS: m/z=492.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

## 【 0 2 0 6】

## 【化 6 9】



## 【 0 2 0 7】

実施例 F - 3) 室温の 4 0 0 m L のジメチルホルムアミド中の実施例 F - 2 の生成物 ( 7 0 . 0 g 、 0 . 1 2 8 モル ) の溶液に、3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサゾリジン - 5 - オナート ( 2 8 . 7 g 、 0 . 1 9 2 モル ) を添加した。反応物を室温にて 2 . 5 時間攪拌し、その時点で、薄層クロマトグラフィー ( ヘキサン中の 3 0 % の酢酸エチル ) および L C

MSによる分析は出発物質が消費されたことを示した。反応物を400 mLの水で希釈し、酢酸エチル(5×400 mL)で抽出した。有機層を合し、400 mLの水、400 mLのブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質、70 gの黄色油性物を1:4のヘキサン中の酢酸エチルで溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して38 g(63%)の僅かに黄色の油性物を得た。

#### 【0208】

実施例F-4) 実施例F-3の何回かの複製の生成物の結合物を、60:40のMtBE:ヘプタンの単一比率の550 mL/分の流速のMerck社製シリカゲルMODCOLカラム上のHPLCカラムクロマトグラフィーによって精製した。回収した63 gの第二の精製は、10:90のA:B(A:100%のエタノール、B:100%のヘプタン)の単一比率の550 mL/分の流速で流すChiral Pak-ADカラム上のキラルHPLCカラムクロマトグラフィーとした。生成物を含有する画分を合し、濃縮して41 g(68%)の目的の保護L,E-アリル型アミジン生成物を透明油性物として得、それは<sup>19</sup>F NMRおよびキラルクロマトグラフィーによって目的のLおよびE-異性体しか含んでいなかった。

LCMS: m/z=496.2 [M+Na]<sup>+</sup>. [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

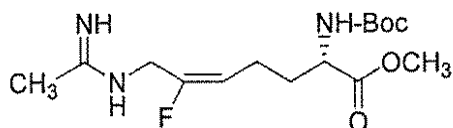
HRMS C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>8</sub>として 計算値: 491.2507 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 実測値: 491.2517.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) — 1.48 (s, 18H), 1.85 (m, 1H), 2.2 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 5.3 (dt, 1H, J=20Hz).

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>) — -110.8 (q, 1F, J=20Hz).

#### 【0209】

##### 【化70】



#### 【0210】

実施例F-5) 実施例F-4からの生成物(22.5 g、0.047モル)を112 mLのメタノールに溶解した。激しく攪拌し始め、225 mLの水中の40%の酢酸につづいて亜鉛末(11.5 g、0.177ミリモル)を添加した。攪拌反応物を還流温度(ほぼ60)に2.5時間置き、その時点で、HPLC分析は大部分の出発物質が消費されていることを示した。反応物を冷却し、Znをセライトを通して反応混合物から濾過し、さらなるメタノールでよくセライトを洗浄した。濾液およびメタノール洗液を合し、濃縮した。得られた油性の白色固形物を塩化メチレン(2×500 mL)で洗浄し、セライトパッドを通して濾過し、さらに500 mLの塩化メチレン洗浄を行った。濾液を合し、濃縮して明黄色油性物を得た。粗製物質、39 gの明黄色油性物を80:19:1のメタノール:塩化メチレン:酢酸で溶出する200 mLのシリカゲル上のプラグ濾過(plug filtration)によって精製して13 g(83%)の目的の生成物を得た。

LCMS: m/z=432.3 [M+H]<sup>+</sup>. 1 [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>として 計算値: 332.1986 [M+H]<sup>+</sup>, 実測値: 332.1982.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) — 1.42 (s, 9H), 1.7 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.3 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 5.1 (dt, ビニル, 1H, J=21Hz).

<sup>19</sup>F NMR (CD<sub>3</sub>OD) — -110.83 (m, 1F, J=21Hz).

#### 【0211】

実施例F) 750 mLの6.0 NのHCl中の実施例F-5の生成物(22 g、0.066モル)の溶液を45分間還流した。溶媒を真空下にて除去した。得られた固形物を水に溶解し、さらに3回濃縮した。粗製物質を100%の単一比率のBを30分間、ついで0-100%のAのグラジエントを10分間および100%のAの洗浄(A:100%のA



セトニトリル、B : 0.0025 % の酢酸を含む 100 % の  $H_2O$  ) を 20 分間送給して 60 分間にわたって溶出する YMC ODS - AQ カラム上の逆相 HPLC カラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含有する画分を合し、濃縮して 3.5 g (68 %) の目的のアセトアミジン生成物を二塩酸塩として得、それは目的の (2S, 5E) - 2 - アミノ - 6 - フルオロ - 7 - [ (1 - イミノエチル) アミノ ] - 5 - ヘプテン酸二塩酸塩生成物のみを白色固形物 (融点 51.5-56.3 ) として得、それは  $^{19}F$  NMR によって目的の E - 異性体のみを含んでいた。

LCMS:  $m/z=218.1$   $[M+H]^+$ .

HRMS  $C_9H_{16}FN_3O_2$  として 計算値: 218.1305  $[M+H]^+$ , 実測値: 218.1325.

$^1H$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  1.8 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 3.7 (t, 1H), 4.00 (d, 2H), 5.3 (dt, ビニル, 1H,  $J=21Hz$ ).

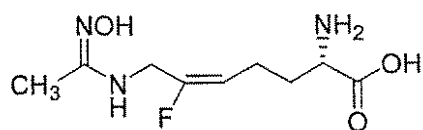
$^{19}F$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  -109.9 (m, 1F,  $J=20Hz$ ).  $[?]_{589}=+15.3$  (C, 0.334, ( $H_2O$ );).  $[?]_{65}=+52.8$  (C, 0.334, ( $H_2O$ )).

【0212】

実施例 G

【0213】

【化71】

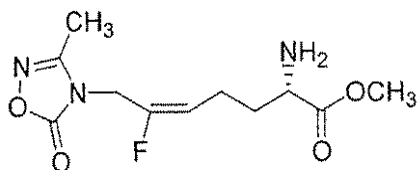


【0214】

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

【0215】

【化72】



【0216】

実施例 G - 1) ガス状の HCl を、100 mL のメタノール中の実施例 F - 3 の生成物 (14 g、30.0 ミリモル) の攪拌冷 (0 ) 溶液を通して 5 分間バブリングした。得られた暗黄色溶液をさらに 30 分間攪拌し、その時点で、HPLC は出発物質が完全に消費されたことを示した。得られた混合物を飽和  $NaHCO_3$  で  $pH = 8$  まで中和し、生成物を EtOAc で抽出した。有機層を  $MgSO_4$  上で乾燥させ、濃縮して目的のアミノエステル生成物を暗黄色油性物として得、これを次工程において用いた。

LCMS:  $m/z=274$   $[M+Na]^+$ .

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.8 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 3.42 (bm, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.4 (d, 2H), 5.40 (dt, ビニル, 1H,  $J=21Hz$ ).

$^{19}F$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  -110.38 (m, 1F,  $J=21Hz$ ).

【0217】

実施例 G) 70 mL の 2.5 N の NaOH 中の実施例 G - 1 の生成物 (8 g、30 ミリモル) の溶液を 10 分間攪拌し、その時点で、HPLC 分析は出発物質が完全に消費されたことを示した。得られた溶液を 12 N の HCl (ほぼ 50 mL) で  $pH = 7 - 8$  に中和し、濃縮した。得られたスラリーをメタノールで洗浄し、濾過して塩を除去し、茶色があった油性物に濃縮した。粗製物質を 100 % の単一比率の B を 30 分間、ついで 0 - 10

0%のAのグラジエントを10分間および100%のAの洗浄(A:100%のアセトニトリル、B:100%)を20分間送給する60分間にわたって溶出するYMC ODS-AQカラム上の逆相HPLCカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含む画分を合し、濃縮して1.0g(14%)の目的の生成物を白色固形物として得た。生成物を熱水およびイソプロピルアルコールから再結晶化し、濾過によって収集して純粋な(2S, 5E)-2-アミノ-6-フルオロ-7-[(1-ヒドロキシイミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸を白色結晶固形物として得た。

融点: 198.00-200.00 .

LCMS:  $m/z=234.1$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.8 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 3.6 (t, 1H), 3.9 (d, 2H), 5.2 (dt, ビニル, 1H,  $J=21\text{Hz}$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  -112.1 (m, 1F,  $J=20\text{Hz}$ ).

元素分析  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3$ として 計算値: C, 46.35; H, 6.91; N, 18.02; O, 20.58. 実測値: C, 46.44; H, 6.95; N, 17.94; O, 20.78.

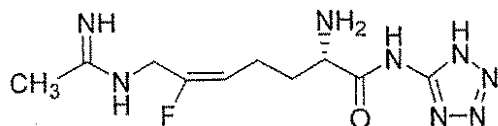
キラル分析>97.7%: 単一比率の100%のA(A:  $\text{HClO}_4$  水溶液、 $\text{pH}=1.5$ )を0.8mL/分のCrownPak CR(+)

【0218】

実施例 H

【0219】

【化73】

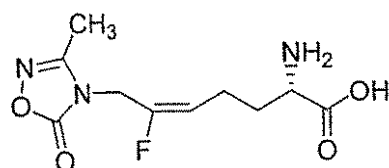


【0220】

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

【0221】

【化74】



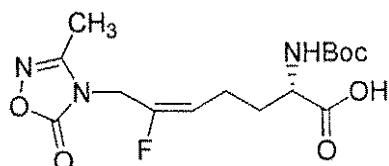
【0222】

実施例 H-1) 実施例 F-3からの生成物(6.1g、0.013モル)を4mLのメタノールに溶解した。激しい攪拌を始めて、10mLの6NのHClを添加した。攪拌反応物を還流温度(ほぼ60)に18時間置き、その時点で、HPLC分析は大部分の出発物質が消費されていることを示した。反応物を冷却し、濃縮して3.3g(100%)の橙色油性物を得た。

LCMS:  $m/z=282$   $[M+Na]^+$ .

【0223】

【化75】



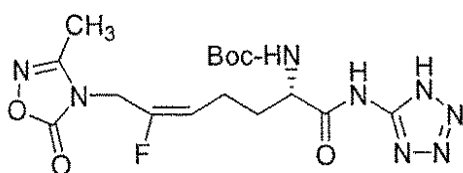
## 【 0 2 2 4 】

実施例 H - 2 ) 実施例 H - 1 からの生成物 ( 3 . 3 g 、 0 . 0 1 3 モル ) を 1 2 m L の 1 : 1 の  $H_2O$  : ジオキサンに溶解した。攪拌を始めて、トリエチルアミン ( 1 . 9 5 g 、 0 . 0 1 9 モル ) を添加した。反応物を 0 に冷却し、二炭酸ジ - t e r t - プチル ( 3 . 4 g 、 0 . 0 1 6 モル ) を添加した。反応物を放置して室温まで温め、その時点で、アセトニトリル ( 4 m L ) を添加して固形物を溶解した。反応物を室温にて 1 8 時間攪拌し、その時点で、H P L C 分析は大部分の出発物質が消費されていることを示した。反応物を 1 . 0 N の  $KHSO_4$  ( 2 5 m L ) でクエンチし、酢酸エチル ( 3 × 5 0 m L ) で抽出し、有機層を  $MgSO_4$  上で乾燥させて濃縮した。粗製物質、3 . 5 g の暗色油性物を 4 : 9 5 : 1 のメタノール : 塩化メチレン : 酢酸で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して 2 . 4 g ( 5 2 % ) の目的の生成物を明黄色油性物として得た。

LCMS:  $m/z=382$   $[M+Na]^+$ .

## 【 0 2 2 5 】

## 【 化 7 6 】



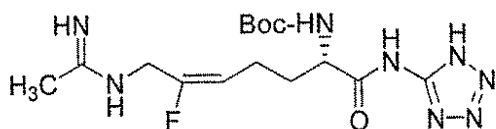
## 【 0 2 2 6 】

実施例 H - 3 ) 実施例 H - 2 からの生成物 ( 2 . 4 g 、 0 . 0 0 7 モル ) を 1 3 m L の T H F に溶解した。攪拌を始めて、5 - アミノテトラゾール水和物 ( 0 . 8 3 g 、 0 . 0 0 8 モル ) につづいて 1 , 3 - ジイソプロピルカルボジイミド ( 1 . 0 g 、 0 . 0 0 8 モル ) を添加した。得られた混合物を室温にて 3 時間攪拌し、その時点で、H P L C は大部分の出発物質が消費されていることを示した。反応物に、1 2 m L の水を添加し、真空蒸留によって T H F を除去した。エタノール ( 3 0 m L ) を添加し、反応物を加熱還流した。還流温度にて 1 5 分後に、反応物を - 1 0 に冷却し、その時点で目的の生成物が溶液から沈殿した。生成物を濾過によって収集して 1 . 2 5 g ( 5 0 % ) の白色固形物を得た。

LCMS:  $m/z=449$   $[M+Na]^+$ .

## 【 0 2 2 7 】

## 【 化 7 7 】



## 【 0 2 2 8 】

実施例 H - 4 ) 実施例 H - 3 からの生成物 ( 1 . 0 g 、 0 . 0 0 2 3 モル ) を 5 m L のメタノールに溶解した。激しい攪拌を始めて、1 0 m L の水中の 4 0 % の酢酸につづいて亜鉛末 ( 0 . 5 g 、 0 . 0 0 8 モル ) を添加した。攪拌反応物を還流温度 ( ほぼ 6 0 ) 下に 1 . 5 時間置き、その時点で、H P L C 分析は大部分の出発物質が消費されていることを示した。反応物を冷却し、Z n をセライトを通して反応混合物から濾過し、セライトをさらなるメタノールでよく洗浄した。濾液およびメタノール洗液を合し、濃縮した。得られた油性の白色固形物を 1 0 0 % の単一比率の B を 3 0 分間、ついで 0 - 1 0 0 % の A のグラジエントを 1 0 分間および 1 0 0 % の A の洗浄 ( A : 1 0 0 % のアセトニトリル、B : 0 . 0 0 2 5 % の酢酸を含む 1 0 0 % の  $H_2O$  ) を 2 0 分間送給する 6 0 分間にわたって溶出する Y M C O D S - A Q カラム上の逆相 H P L C カラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含有する画分を合し、濃縮して 0 . 3 9 0 g ( 4 4 % ) の目的のアセトアミジン生成物を白色固形物として得た。

LCMS:  $m/z=407.3$   $[M+Na]^+$ .

【0229】

実施例 H) 実施例 H - 4 からの生成物 (0.30 g、0.780 ミリモル) を 5 mL の濃 H O A c に溶解した。これに 1 mL のジオキサン中の 4 N の H C l を添加した。反応物を室温にて 5 分間攪拌した。溶媒を真空下にて除去した。得られた固形物を水に溶解し、さらに 3 回濃縮した。H P L C は一定量の出発物質を示した。固形物を 1 N の H C l に溶解し、3 時間攪拌し、その時点で、H P L C は大部分の出発物質が消費されていることを示した。溶液を濃縮して 290 mg (98%) の目的のアセトアミジン生成物を二塩酸塩として得た。

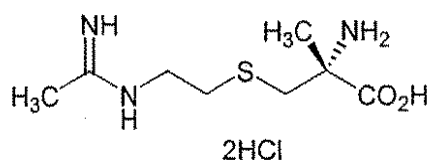
LCMS:  $m/z$  285.1  $[M+H]^+$ .

【0230】

実施例 I

【0231】

【化78】



【0232】

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

【0233】

実施例 I - 1 ) ( 2 R , 4 R ) - メチル - 2 - t e r t - ブチル - 1 , 3 - チアゾリン - 3 - ホルミル - 4 - カルボン酸

JeanguenatおよびSeebach, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2291 (1991)およびPattendenら, Tetrahedron, 49, 2131 (1993)を参照されたい: ( R ) - システインメチルエステル塩酸塩 ( 8 . 5 8 g、50 ミリモル )、ピバルアルデヒド ( 8 . 6 1 g、100 ミリモル )、およびトリエチルアミン ( 5 . 5 7 g、55 ミリモル ) を、Dean-Starkトラップを用いて水を連続して除去しつつ、ペンタン ( 800 mL ) 中で還流した。混合物を濾過し、蒸発させた。得られたチアゾリジン ( 9 . 1 5 g、45 ミリモル ) およびギ酸ナトリウム ( 3 . 3 7 g、49 . 5 ミリモル ) をギ酸 ( 68 mL ) 中で攪拌し、無水酢酸 ( 13 mL、138 ミリモル ) で処理し、0 - 5 にて 1 時間にわたって滴下した。溶液を放置して室温まで温め、一晚攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を 5 % の N a H C O <sub>3</sub> 水溶液で中和し、エーテル ( 3 x ) で抽出した。合した有機層を乾燥させ ( 無水 M g S O <sub>4</sub> )、濾過し、蒸発させて表題化合物を得。これをヘキサン - エーテルから白色結晶として結晶化させた ( 8 . 6 5 g ) ( 全体として 80 %、配座異性体の 8 : 1 混合物 )。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 多い方の配座異性体: 1.04 (s, 9H), 3.29 (d, 1H), 3.31 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.75 (s, 1H), 4.90 (t, 1H), 8.36 (s, 1H).

MS  $m/z$  (電子スプレー) 232 (M+H)<sup>+</sup> (100%), 204 (10) 164 (24).

【0234】

実施例 I - 2 ) ( 2 R , 4 R ) - メチル - 2 - t e r t - ブチル - 1 , 3 - チアゾリン - 3 - ホルミル - 4 - メチル - 4 - カルボキシラート

- 78、N<sub>2</sub> 下、無水テトラヒドロフラン ( 130 mL ) 中の実施例 I - 1 の生成物、( 2 R , 4 R ) - メチル - 2 - t e r t - ブチル - 1 , 3 - チアゾリン - 3 - ホルミル - 4 - カルボキシラート ( 8 . 6 5 g、37 . 4 ミリモル ) の溶液に、D M P U ( 25 mL ) を添加し、混合物を 5 分間攪拌した。リチウムビス ( トリメチルシリル ) アミド、テトラヒドロフラン ( 37 . 5 mL ) 中の 1 M を添加し、混合物を 30 分間攪拌した。ヨウ化メチル ( 5 . 8 4 g、41 . 1 ミリモル ) を添加した後に、混合物を - 78 に 4 時間

保持し、ついで攪拌を続けつつ室温まで温めた。溶媒を真空下にて蒸発させ、ブラインおよび酢酸エチルを添加した。水性相を3×EtOAcで抽出し、合した有機層を10%のKHSO<sub>4</sub>、水およびブラインで洗浄した。ついで、それらを乾燥させ(無水MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下にてすべての溶媒を除去した。残渣油性物を1-10%のEtOAc/ヘキサンで溶出するシリカ上のクロマトグラフィーに付して表題化合物(5.78g、63%、配座異性体の2.4:1の混合物)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) \_\_ 多い方の配座異性体, 1.08 (s, 9H), 1.77 (s, 3H), 2.72 (d, 1H), 3.31 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H); 少ない方の配座異性体, 0.97 (s, 9H), 1.79 (s, 3H), 2.84 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 5.29 (s, 1H), 8.40 (s, 1H);

MS m/z (電子スプレー) 246 (M+H)<sup>+</sup> (100%), 188 (55) 160 (95).

Daicel Chemical Industries Chiracel OASカラム, 10-40%のIPA/ヘキサン0-25分の保持時間 16.5分、>95% ee.

#### 【0235】

実施例I-3) (2R)2-メチル-L-システイン塩酸塩

実施例I-2の生成物、(2R, 4R)-メチル-2-tert-ブチル-1,3-チアゾリン-3-ホルミル-4-メチル-4-カルボキシラート(5.7g、23.2ミリモル)を、N<sub>2</sub>下にて6NのHCl(100mL)と一緒に攪拌し、2日間激しい還流に保持した。溶液を冷却し、EtOAcで洗浄し、蒸発させて生成物(2R)2-メチル-L-システイン塩酸塩(3.79g、95%)を明黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) \_\_ 1.48 (s, 3H), 2.82 (t, 1H), 2.96 (bs, 2H), 8.48 (s, 3H).

MS m/z (電子スプレー) 136 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【0236】

実施例I-4) S-[2-[[ (1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]エチル]-2-メチル-L-システイントリフルオロ酢酸塩

水素化ナトリウム(2.6g、鉱油中の60%、65ミリモル)を、オープン乾燥し、真空冷却した、酸素を含まない1-メチル-2-ピロリジノン(5mL)を含有するRBフラスコに添加した。混合物を-10℃まで冷却し、N<sub>2</sub>下で攪拌した。酸素を含まない1-メチル-2-ピロリジノン(25mL)に溶解した実施例I-3の生成物、2-メチル-L-システイン塩酸塩(3.6g、21.0ミリモル)を、少量ずつ添加した。すべてのH<sub>2</sub>発生が終わった後に、酸素を含まない1-メチル-2-ピロリジノン(15mL)中の2-[[ (1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]エチルプロミド(4.94g、21ミリモル)を-10℃にて添加した。ついで、反応物を4時間攪拌して室温まで温めた。溶液を1NのHClで中和し、真空下にて蒸発させることによって1-メチル-2-ピロリジノンを除去した。0.05%のトリフルオロ酢酸水溶液中の1-20%のアセトニトリルを用いる逆相クロマトグラフィーに付し、適当な画分を凍結乾燥して回収することによって表題化合物(5.9g)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) \_\_ 1.31 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.78 (d, 1H), 3.04 (d, 1H), 3.06 (t, 2H).

HRMS C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Sとして 計算値: 279.1375 (M+H)<sup>+</sup>, 実測値: 279.1379.

#### 【0237】

実施例I-5) S-(2-アミノエチル)-2-メチル-L-システイン塩酸塩

実施例I-4の生成物、S-[2-[[ (1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]エチル]-2-メチル-L-システイントリフルオロ酢酸塩(5.5g、14.0ミリモル)を1NのHCl(100mL)に溶解し、窒素下、室温にて一晩攪拌した。凍結乾燥によって溶液を除去して表題のS-(2-アミノエチル)-2-メチル-L-システイン塩酸塩を得た。

<sup>1</sup>H NMR \_\_ (DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) \_\_ 1.43 (s, 3H), 2.72 (m, 2H), 2.85 (d, 1H), 2.95 (t, 2H), 3.07 (d, 1H).

m/z [M+H]<sup>+</sup> 179.

## 【 0 2 3 8 】

実施例 I ) 実施例 I - 5 の生成物を  $H_2O$  に溶解し、1 N の  $NaOH$  で pH を 10 に調整し、アセトイミド酸エチル塩酸塩 ( 1.73 g、14.0 ミリモル ) を添加した。反応物を 15 - 30 分間攪拌し、pH を 10 に上昇させ、このプロセスを 3 回繰り返した。 $HCl$  で pH を 3 に調整し、溶液を洗浄済みの DOWEX 50WX4 - 200 カラムにアブライした。カラムを  $H_2O$  および 0.25 M の  $NH_4OH$  について 0.5 M の  $NH_4OH$  で洗浄した。0.5 M の  $NH_4OH$  洗浄からの画分を直ちに凍結し、合し、凍結乾燥させて油性物を得た。油性物を 1 N の  $HCl$  に溶解し、蒸発させて表題化合物 ( 2.7 g ) を白色固形物として得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ /D $_2$ O) — 1.17 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.52 (d, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.94 (d, 1H), 3.23 (t, 2H).

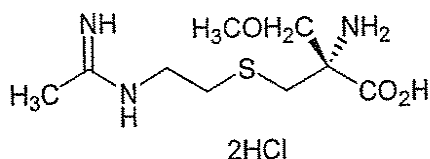
HRMS  $C_8H_{18}N_3O_2S$  として 計算値: 220.1120 [ $M+H^+$ ], 実測値: 220.1133.

## 【 0 2 3 9 】

実施例 J

## 【 0 2 4 0 】

## 【 化 7 9 】



## 【 0 2 4 1 】

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

## 【 0 2 4 2 】

本実施例に用いる手法および方法は、工程実施例 I - 2 においてヨウ化メチルの代わりにヨウ化メトキシメチルを用いた以外は実施例 I のものと同じであった。これらの手法により表題生成物を白色固形物として得た ( 2.7 g )。

$^1H$  NMR (D $_2$ O) — 2.06 (s, 3H), 2.70 (m, 3H), 3.05 (d, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.32 (t, 2H), 3.46 (d, 1H), 3.62 (d, 1H).

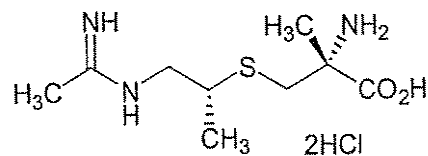
HRMS  $C_9H_{20}N_3O_3S$  として 計算値: 250.1225 [ $M+H^+$ ], 実測値: 250.1228.

## 【 0 2 4 3 】

実施例 K

## 【 0 2 4 4 】

## 【 化 8 0 】



## 【 0 2 4 5 】

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

0 の無水ベンゼン ( 60 mL ) 中の ( S ) - 1 - アミノ - 2 - プロパノール ( 9.76 g、130 ミリモル ) の溶液に、無水ベンゼン ( 120 mL ) 中のクロロギ酸ベンジル ( 10.23 g、60 ミリモル ) を、窒素雰囲気下で激しく攪拌しつつ 20 分間にわたって少量ずつ添加した。混合物を 0 にて 1 時間攪拌し、ついで放置して室温まで温め、さらに 2 時間攪拌した。有機層を無水  $MgSO_4$  上で乾燥させる前に、混合物を水 ( 2 × ) およびブライン ( 2 × ) で洗浄した。すべての溶媒を蒸発させて表題生成物を油性物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) — 1.22 (d, 3H), 2.40 (bs, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.27 (m, 1H), 7.38 (m, 5H).

MS  $m/z$  (電子スプレー) 232  $[\text{M}+23]^+$  (100%), 166 (96).

【0246】

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

0 の塩化メチレン (60 mL) 中の実施例 K - 1 の生成物、(S) - 1 - [(ベンジルオキシカルボニル)アミノ] - 2 - プロパノール (9.74 g、46.7 ミリモル) およびトリエチルアミン (7.27 g、72 ミリモル) の溶液に、塩化メチレン (18 mL) 中の塩化トルエンシルホニル (9.15 g、48 ミリモル) を、窒素下で激しく攪拌しつつ 20 分間にわたって少量ずつ徐々に添加した。混合物を放置して室温まで温め、窒素下にてさらに 36 時間攪拌した。有機層を無水  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させる前に 1 N の  $\text{HCl}$ 、水、5% の  $\text{NaHCO}_3$  溶液、水およびブラインで洗浄した。すべての溶媒を蒸発させて白色固形物を得、これを酢酸エチル/ヘキサン (1:4) とシリカプラグを通過させて過剰量の塩化トルエンシルホニルを除去し、ついで酢酸エチル/ヘキサン (1:3) と通過させて表題生成物を白色結晶として得た。この物質を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化させて白色針状物 (10.8 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) — 1.22 (d, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.43 (dd, 1H), 4.66 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 5.04 (ABq, 2H), 7.34 (m, 7H), 7.77 (d, 2H).

MS  $m/z$  (電子スプレー) 386  $[\text{M}+23]^+$  (100%), 320 (66).

生成物を、イソプロパノール/ヘキサンの移動相および 5 分間の 10% のイソプロパノール、ついで 25 分間にわたる 10 から 40% のイソプロパノールのグラジエントを用い、UV およびレーザー偏光検出器の両方を用いる Regis Technologies Inc. Perkle Covalent (R,R)  $\alpha$ -GEM1 HPLC カラム上で調べた。

保持時間 主たるピーク: 22.2 分, > 98% ee.

【0247】

実施例 K - 3) S - [(1R) - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 1 - メチルエチル] - 2 - メチル - L - システイントリフルオロ酢酸塩

実施例 I - 3 の生成物、2 - メチル - L - システイン塩酸塩 (1 g、6.5 ミリモル) をオープン乾燥し  $\text{N}_2$  を流した RB フラスコに添加し、酸素を含まない 1 - メチル - 2 - ピロリジノン (5 mL) に溶解し、システムを 0 まで冷却した。水素化ナトリウム (0.86 g、鉍油中の 60%、20.1 ミリモル) を添加し、混合物を 0 にて 15 分間攪拌した。酸素を含まない 1 - メチル - 2 - ピロリジノン (10 mL) に溶解した実施例 K - 2 からの生成物、(2S) - 1 - [(N - ベンジルオキシカルボニル)アミノ] - 2 - プロパノールトシラート (2.5 g、7 ミリモル) を 10 分間にわたって添加した。0 にて 15 分後に、反応混合物を室温にて 4.5 時間攪拌した。ついで、溶液を 1 N の  $\text{HCl}$  で pH 4 に酸性化し、1 - メチル - 2 - ピロリジノンを真空下にて蒸発させることによって除去した。0.05% のトリフルオロ酢酸水溶液中の 20 - 40% のアセトニトリルを用いる逆相クロマトグラフィーに付し、凍結乾燥によって回収して 0.57 g の表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{H}_2\text{O}$ , 400 MHz) — 1.0 (d, 3H), 1.4 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 3.1 (m, 2H), 3.6 (s, 1H), 5.0 (ABq, 2H), 7.3 (m, 5H).

MS  $m/z$  (電子スプレー): 327  $[\text{M}+\text{H}^+]$  (100%), 238 (20), 224 (10), 100 (25).

【0248】

実施例 K - 4) S - [(1R) - 2 - アミノ - 1 - メチルエチル] - 2 - メチル - L - システイン塩酸塩

実施例 K - 3 の生成物、S - [(1R) - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 1 - メチルエチル] - 2 - メチル - L - システイントリフルオロ酢酸塩 (0.5 g、1.14 ミリモル) を 6 N の  $\text{HCl}$  に溶解し、1.5 時間還流した。ついで、混合物を室温まで冷却し、EtOAc で抽出した。水性層を真空下にて濃縮して表題生成物、(2R, 5

R) - S - ( 1 - アミノ - 2 - プロピル ) - 2 - メチル - シス테인塩酸塩 ( 0 . 2 9 g ) を得、これをさらに精製することなく用いた。

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{H}_2\text{O}$ , 400 MHz ) — 1.2 ( m, 3H ), 1.4 ( m, 3H ), 2.7 ( m, 1H ), 2.8-3.2 ( m, 2H ), 3.4 ( m, 1H ). ( 幾つかのピークのダブルは旋光性の形態に帰属する )

MS m/z ( 電子スプレー ) : 193 [  $\text{M}+\text{H}^+$  ] ( 61% ), 176 ( 53 ), 142 ( 34 ), 134 ( 100 ), 102 ( 10 ).

#### 【 0 2 4 9 】

実施例 K ) 実施例 K - 4 の生成物、S - [ ( 1 R ) - 2 - アミノ - 1 - メチルエチル ] - 2 - メチル - L - シス테인塩酸塩 ( 0 . 2 g、0 . 7 6 ミリモル ) を 2 mL の  $\text{H}_2\text{O}$  に溶解し、1 N の  $\text{NaOH}$  で pH を 10 . 0 に調整し、アセトイミド酸エチル塩酸塩 ( 0 . 3 8 g、3 ミリモル ) を 10 分間にわたって 4 回に分けて添加し、必要により 1 N の  $\text{NaOH}$  で pH を 10 . 0 に調整した。1 時間後に、1 N の  $\text{HCl}$  で pH を 3 に調整した。溶液を水洗済みの DOWEX 50WX4 - 200 カラムにアプライした。カラムを  $\text{H}_2\text{O}$  および 0 . 5 N の  $\text{NH}_4\text{OH}$  で洗浄した。塩基性の画分を保存し、真空下にて蒸発乾固させた。残査を 1 N の  $\text{HCl}$  で酸性化し、実施例 K の表題生成物に濃縮した ( 4 9 mg )

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{H}_2\text{O}$ , 400 MHz ) — 1.3-1.0 ( m, 3H ), 1.5 ( m, 3H ), 2.1-1.8 ( m, 3H ), 3.4-2.6 ( m, 5H ), 3.6 ( m, 1H ) ( 実測された回転異性体 ).

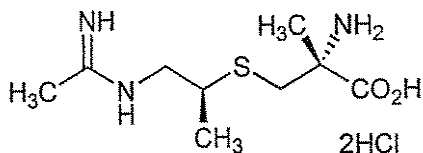
MS m/z ( 電子スプレー ) : 234 [  $\text{M}+\text{H}^+$  ] ( 100% ), 176 ( 10 ), 134 ( 10 ).

#### 【 0 2 5 0 】

実施例 L

#### 【 0 2 5 1 】

#### 【 化 8 1 】



#### 【 0 2 5 2 】

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

本実施例で用いた手法および方法は、工程実施例 K - 1 において ( S ) - 1 - アミノ - 2 - プロパノールの代わりに ( R ) - 1 - アミノ - 2 - プロパノールを用いた以外は実施例 K のものと同じであり、表題の物質、S - [ ( 1 S ) - 2 - [ ( 1 - イミノエチル ) アミノ ] - 1 - メチルエチル ] - 2 - メチル - L - シス테인塩酸塩を得た。

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{H}_2\text{O}$ , 400 MHz ) — 3.6 ( m, 1H ), 3.4-2.6 ( m, 5H ), 2.1-1.8 ( m, 3H ), 1.5 ( m, 3H ), 1.3-1.0 ( m, 3H ).

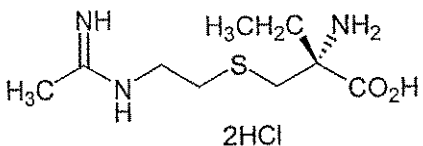
HRMS  $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  [  $\text{M}+\text{H}^+$  ] として 計算値 : 234.1276, 実測値 : 234.1286.

#### 【 0 2 5 3 】

実施例 M

#### 【 0 2 5 4 】

#### 【 化 8 2 】



#### 【 0 2 5 5 】

S - [ 2 - [ ( 1 - イミノエチル ) アミノ ] エチル ] - 2 - エチル - L - シス테인 , 二



## 塩酸塩

この合成で用いた手法および方法は、実施例 I - 2 においてヨウ化メチルの代わりにエチルトリフラートを用いた以外は実施例 I で用いたものと同じである。水中の 10 - 40 % のアセトニトリルのグラジエントを用いる逆相クロマトグラフィーを用いて表題化合物を精製した (20 % 収率)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  0.83 (t, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.36 (t, 2H).

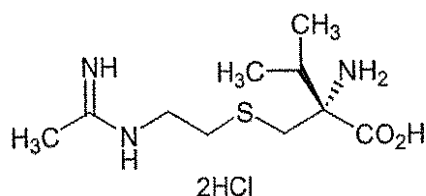
HRMS  $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  として 計算値: 234.1276 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ], 実測値: 234.1284.

【0256】

## 実施例 N

【0257】

【化83】



【0258】

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

実施例 - N - 1 ) イソプロピルトリフラート

窒素下、ジエチルエーテル (300 mL) 中で攪拌した銀トリフラート (25.25 g、98.3 ミリモル) をエーテル (200 mL) 中のヨウ化イソプロピル (16.54 g、98.5 ミリモル) で 15 分間にわたって処理した。混合物を 10 分間攪拌し、ついで濾過した。濾液を減圧下にて蒸留した。蒸留物を常圧下で再蒸留して、無色液体としてのイソプロピルトリフラート - ジエチルエーテルの混合物 (重量比にて 84 : 16) (15.64 g、70 % を収集した) を残しつつ大部分のジエチルエーテルを除去した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.52 (d, 6H), 5.21 (septet, 1H).

【0259】

本実施例で用いた手法および方法は、実施例 I - 2 においてヨウ化メチルの代わりにイソプロピルトリフラートを用いた以外は実施例 I で用いたものと同じであった。粗製表題生成物を水中の 10 - 40 % のアセトニトリルのグラジエント溶出を用いる逆相クロマトグラフィーによって精製した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{H}_2\text{O}$ , 400 MHz)  $\delta$  0.94 (dd, 6H), 2.04 (septet, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.65, 2.80 (dd m, 2H), 2.85, 3.10 (dd, 2H), 3.37 (t, 2H).

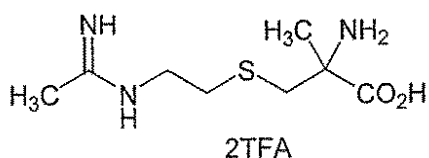
HRMS  $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  として 計算値: 248.1433 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ], 実測値 248.1450.

【0260】

## 実施例 O

【0261】

【化84】



【0262】

S - [ 2 - ( 1 - イミノエチルアミノ ) エチル ] - 2 - メチル - ( D / L ) - システイン , ニトリフルオロ酢酸塩

【0263】

実施例 O - 1) S - (2 - アミノエチル) - L - システイン, メチルエステル

S - (2 - アミノエチル) - L - システインの 10 g (50 ミリモル) 試料を 400 mL のメタノールに溶解した。この冷却した溶液に、濃 HCl を 30 分間バブリングした。室温にて一晩攪拌した後に、溶液を濃縮して 12.7 g の表題化合物を得た。

【0264】

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

実施例 O - 1 の生成物、S - (2 - アミノエチル) - L - システインの 12.7 g (50 ミリモル) 試料をアセトニトリルに溶解した。この溶液に、12.2 g (100 ミリモル) の無水  $MgSO_4$ 、14 g (100 ミリモル) の 4 - クロロベンズアルデヒドおよび 100 ミリモルのトリエチルアミンを添加した。この混合物を 12 時間攪拌し、小さい体積に濃縮し、500 mL の酢酸エチルで希釈した。有機溶液を (0.1% の)  $NaHCO_3$ 、(2N の)  $NaOH$ 、およびブライン溶液で順次洗浄した。有機物を乾燥させ (無水  $MgSO_4$ )、濾過し、濃縮して 7.5 g の表題化合物を得た。

$[M+H^+]=179$ .

【0265】

実施例 O - 3) N - [4 - クロロフェニル]メチレン] - S - [2 - [(4 - クロロフェニル)メチレン]アミノ]エチル] - 2 - メチル - D / L - システインメチルエステル

無水 THF 中の実施例 O - 2 の生成物の試料、N - {4 - クロロフェニル}メチレン] - S - [2 - [(4 - クロロフェニル)メチレン]アミノ]エチル] - L - システインメチルエステル (7.5 g、17 ミリモル) を、窒素下、-78 °C にて 17 ミリモルのナトリウム = ビス(トリメチルシリル)アミド、ついで 2.4 g (17 ミリモル) のヨウ化メチルで処理した。溶液を -78 °C に 4 時間保持し、ついで攪拌を続けつつ室温まで温めた。溶媒を真空下にて蒸発させ、ブラインおよび酢酸エチルを添加した。水性相を 3 x EtOAc で抽出し、合した有機層を乾燥させ (無水  $MgSO_4$ )、濾過し、蒸発させて表題化合物を得る前に、10% の  $KHSO_4$ 、水およびブラインで洗浄した。

【0266】

実施例 O - 4) S - (2 - アミノエチル) - 2 - メチル - D / L - システイン, 塩酸塩

実施例 O - 3 の生成物の試料、N - [4 - クロロフェニル]メチレン] - S - [2 - [(4 - クロロフェニル)メチレン]アミノ]エチル] - 2 - メチル - D / L - システインメチルエステル (4.37 g、10 ミリモル) を 2N の HCl と一緒に一晩攪拌し、加熱 (60 °C) し、溶液を酢酸エチルで洗浄した (3 x)。水溶液を凍結乾燥させて表題化合物を得た。

【0267】

実施例 O) 実施例 O - 4 の生成物の試料、S - (2 - アミノエチル) - 2 - メチル - D / L - システイン二塩酸塩 (2.5 g (10 ミリモル)) を  $H_2O$  に溶解し、1N の  $NaOH$  で pH を 10 に調整した。ついで、アセトイミド酸エチル塩酸塩 (1.24 g、10 ミリモル) を反応混合物に添加した。反応物を 15 - 30 分間攪拌し、pH を 10 に上昇させ、この工程を 3 回繰り返した。HCl 溶液を用いて pH を 4 に降下させ、溶液を蒸発させた。残渣を移動相として 0.05% のトリフルオロ酢酸を含有する  $H_2O$  を用いる逆相 HPLC 上で精製して実施例 O の表題生成物を得た。

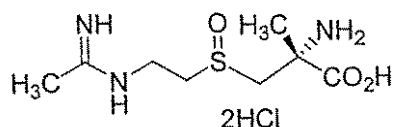
$M+H=220$ .

【0268】

実施例 P

【0269】

## 【化 8 5】



## 【0270】

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

3 mL の水中の S-[2-[(1-イミノエチル)アミノ]エチル]-2-メチル-L-システイン，二塩酸塩（実施例 I、0.2 g、0.73 ミリモル）の溶液を攪拌し、0 に冷却し、ギ酸（0.4 mL、0.73 ミリモル）中の 3% の  $H_2O_2$ （0.8 mL、0.73 ミリモル）の溶液を 0.3 mL ずつ添加した。冷浴を除去し、反応混合物を室温にて 48 時間攪拌した。溶液を真空下にて濃縮し、水（10 mL）で希釈し、再度濃縮して粗製スルホンを得た。この残査をクロマトグラフィー（C-18 逆相、0.05% のトリフルオロ酢酸を含有する移動相  $H_2O$  を用いる）に付して純粋なスルホンを得た。スルホンを 1 M の HCl（10 mL）で処理し、真空下にて濃縮して 140 mg の表題化合物の 2 のジアステレオマーの混合物を HCl 塩の無色油性物として得た。

$^1H$  NMR (300 MHz,  $D_2O$ ) — 1.5 (s, 2H), 1.6 (s, 1H), 2.0 (s, 3H), 3.1 (m, 2H), 3.3 (m, 2H) 3.6 (m, 2H).

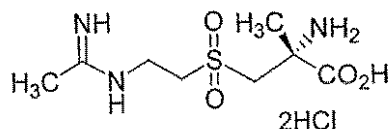
HRMS  $C_8H_{18}N_3O_3S$  として 計算値: 236.1069 [ $M+H^+$ ], 実測値: 236.1024.

## 【0271】

実施例 Q

## 【0272】

## 【化 8 6】



## 【0273】

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

2 mL の水中の S-[2-[(1-イミノエチル)アミノ]エチル]-2-メチル-L-システイン二塩酸塩、実施例 I の生成物（0.15 g、0.54 ミリモル）の溶液を 0 に冷却し、ギ酸（0.8 mL、1.46 ミリモル）中の 3% の  $H_2O_2$ （1.6 mL、1.46 ミリモル）の溶液を添加した。冷浴を除き、反応混合物を室温にて 18 時間攪拌した。溶液を真空下にて濃縮し、10 mL の水で希釈し、再度濃縮して粗製スルホキシドを得た。残査を 4 mL の水で希釈し、2.5 N の NaOH で pH 9 に調整した。アセトン（5 mL）につづいて  $BOC_2O$ （0.2 g）を添加し、反応物を室温にて 48 時間攪拌した。反応混合物を 1 M の HCl で pH 6 に調整し、真空下にて濃縮した。この残査をクロマトグラフィー（C-18 逆相；40 から 50% の ACN； $H_2O$ 、0.05% の TFA）に付して純粋な BOC 保護物質を得た。画分を真空下にて濃縮し、残査を 1 N の HCl（3 mL）で 1 時間処理した。溶液を濃縮して 30 mg の表題化合物を無色油性物として得た。

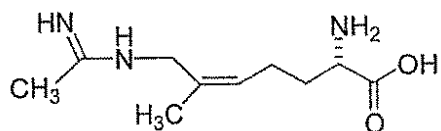
$^1H$  NMR (400 MHz,  $D_2O$ ) — 4.0 (d, 1H), 3.7 (d, 1H), 3.6 (t, 2H), 3.5 (t, 2H), 2.1 (s, 3H), 1.5 (s, 3H) ppm.

HRMS  $C_8H_{18}N_3O_4S$  として 計算値: 252.1018 [ $M+H^+$ ], 実測値: 252.0992.

## 【0274】

実施例 R

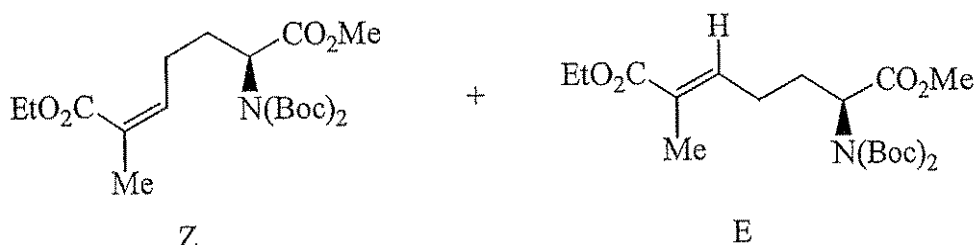
【化 8 7】



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

【 0 2 7 7 】

【化 8 8】



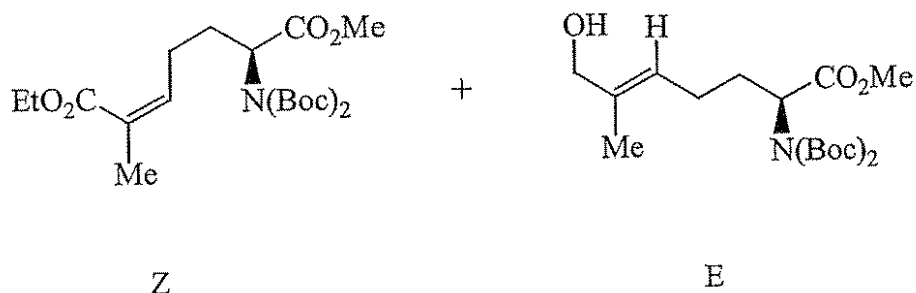
トルエン（60 mL）中のトリエチル - 2 - ホスホノプロピオナート（6.5 mg、27.1 ミリモル）の溶液を 0.5 M のカリウムビス（トリメチルシリル）アミド（トルエン中の 50.0 mL）で処理し、得られたアニオンを実施例 U - 4（前掲の実施例 U を参照されたい）の方法によって実施例 U - 3 のアルデヒド生成物と縮合した。これにより、クロマトグラフィー後に、目的の Z および E ジエステルの 8 g の各々 3 : 7 の混合物を生成した。

(<sup>1</sup>H)NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.7-6.8 ppm (m, 1H), 5.9 ppm (m, 1H), 4.9 ppm (m, 1H), 4.2 ppm (q, 2H), 3.7 ppm (s, 3H), 2.5 ppm (m, 1H), 2.2-2.3 ppm (m, 2H), 2.0 ppm (m, 1H), 1.9 ppm (s, 3H), 1.8 ppm (s, 3H), 1.5 ppm (s, 18H), 1.3 ppm (t, 3H).

【 0 2 7 9 】

【 0 2 8 0 】

【化 8 9】



Et<sub>2</sub>O (30 mL) 中の実施例 R - 1 の生成物混合物 (850 mg、2.0 ミリモル) を、実施例 U - 5 の方法によってジイソブチルアルミニウム / ヒドリド (DIBAL) を用いて 20 分間にわたって還元して E - アルコールおよび未還元型 Z - エステルの粗製の図示した目的の混合物を生成した。この混合物を n - ヘキサン : EtOAc (9 : 1) から n - ヘキサン : EtOAc (1 : 1) で溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーに付して、Z - エステル (530 mg) および E - アルコールの目的の物質の試料を得た。

Z-エステル: ( $^1\text{H}$ )NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 5.9 ppm (m, 1H), 4.9 ppm (m, 1H), 4.2 ppm (q, 2H), 3.7 ppm (s, 3H), 2.5 ppm (m, 1H), 2.2-2.3 ppm (m, 2H), 1.9 ppm (s, 3H), 1.5 ppm (s, 18H), 1.3 ppm (t, 3H).

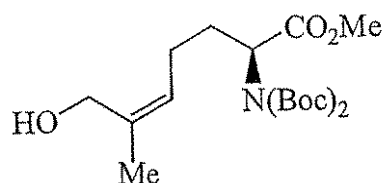
E-アルコール: ( $^1\text{H}$ )NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 5.35 ppm (m, 1H), 4.9 ppm (m, 1H), 3.95 ppm (s, 1H), 3.7 ppm (s, 3H), 1.8-2.2 ppm (m, 6H), 1.6 ppm (s, 3H), 1.5 ppm (s, 18H).

【0282】

実施例 R - 3 )

【0283】

【化90】



【0284】

$\text{Et}_2\text{O}$  (30 mL) 中の実施例 R - 2 の生成物 Z - エステル (510 mg、1.2 ミリモル) を、実施例 U - 5 の方法によってジイソプロピルアルミニウム / ヒドリド (DIBAL) を用いて2時間にわたって還元して粗製の図示した目的の Z - アルコールを生成した。この物質を n - ヘキサン :  $\text{EtOAc}$  (9 : 1) から n - ヘキサン :  $\text{EtOAc}$  (8 : 2) で溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーに付して340 mg の目的の Z - アルコール生成物を得た。

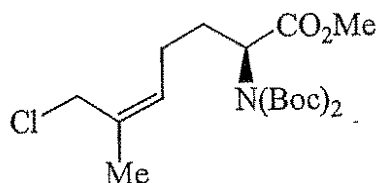
( $^1\text{H}$ )NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) — 5.3 ppm (m, 1H), 4.9 ppm (m, 1H), 4.2 ppm (d, 1H), 4.0 ppm (d, 1H), 2.2 ppm (m, 3H), 1.95 ppm (m, 1H), 1.8 ppm (s, 3H), 1.5 ppm (s, 18H).

【0285】

実施例 R - 4 )

【0286】

【化91】



【0287】

実施例 R - 3 の生成物アルコール (340 mg、0.9 ミリモル) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (5 mL) をトリエチルアミン (151 mg、1.5 ミリモル) で処理した。氷浴中で冷却したこの溶液に、塩化メタンスルホニルの  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (15 mL) を添加した。15 分後に、氷浴を取り除き、反応物を常温にて20分間攪拌した。ついで、反応混合物を10%の  $\text{KHSO}_4$  で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、減圧下にすべての溶媒を除去して350 mg の目的の Z - アリル型塩化物を生成した。

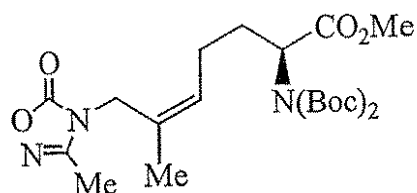
( $^1\text{H}$ )NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) — 5.4 ppm (m, 1H), 4.9 ppm (m, 1H), 4.1 ppm (d, 1H), 4.0 ppm (d, 1H), 2.1 ppm (m, 3H), 1.95 ppm (m, 1H), 1.8 ppm (s, 3H), 1.5 ppm (s, 18H).

【0288】

実施例 R - 5 )

【0289】

【化 9 2】



【 0 2 9 0 】

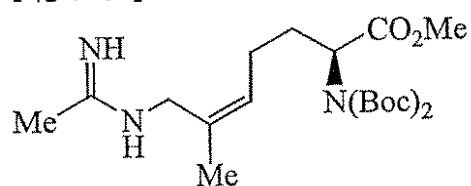
D M F 中のカリウム = 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサ - ジアゾリン - 5 - オンの懸濁液を後記の実施例 S - 2 の方法によって実施例 R - 4 の生成物の D M F 溶液と反応させて物質を生成した。

【 0 2 9 1 】

実施例 R - 6 )

【 0 2 9 2 】

【化 9 3】



【 0 2 9 3 】

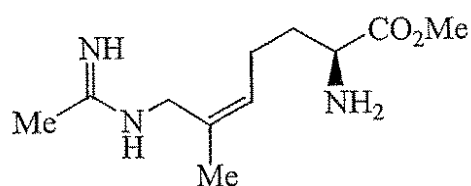
実施例 R - 5 の生成物を実施例 U - 7 の方法によって H O A c 中の亜鉛と反応させてアミジンを得た。

【 0 2 9 4 】

実施例 R - 7 )

【 0 2 9 5 】

【化 9 4】



【 0 2 9 6 】

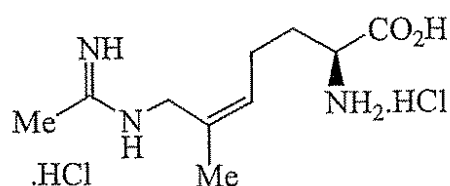
実施例 R - 6 の生成物を氷酢酸中のジオキサン中の 4 N の H C l と反応させてアミジンを得た。

【 0 2 9 7 】

実施例 R )

【 0 2 9 8 】

【化 9 5】



【 0 2 9 9 】

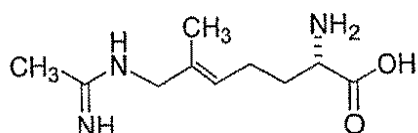
実施例 R - 7 の生成物を脱保護してアミノ酸二塩酸塩を得た。

【 0 3 0 0 】

## 実施例 S

【 0 3 0 1 】

【 化 9 6 】



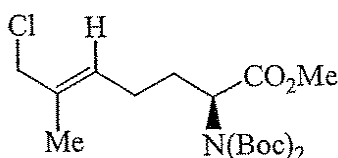
【 0 3 0 2 】

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

実施例 S - 1 )

【 0 3 0 3 】

【 化 9 7 】



【 0 3 0 4 】

実施例 R - 2 の E - アルコール生成物 ( 1 . 3 g 、 3 . 3 ミリモル ) を実施例 R - 4 の方法によってトリエチルアミン ( 5 2 5 m g 、 5 . 2 ミリモル ) および塩化メタンスルホニル ( 5 6 0 m g 、 5 . 2 ミリモル ) と反応させて、 1 . 4 g の目的の E - アリル型塩化物を得た。

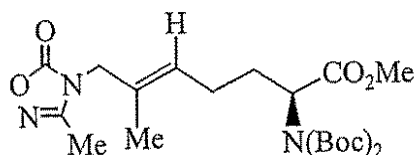
(<sup>1</sup>H)NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.5 ppm (m, 1H), 4.9 ppm (m, 1H), 4.0 ppm (s, 2H), 3.7 ppm (s, 3H), 2.1-2.3 ppm (m, 3H), 1.9 ppm (m, 1H), 1.7 ppm (s, 3H), 1.5 ppm (s, 18H).

【 0 3 0 5 】

実施例 S - 2 )

【 0 3 0 6 】

【 化 9 8 】



【 0 3 0 7 】

5 mL の DMF 中のカリウム = 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサ - ジアゾリン - 5 - オン ( 4 6 0 m g 、 3 . 3 5 ミリモル ) の懸濁液を実施例 S - 1 の生成物の DMF ( 1 5 m L ) 溶液で処理した。この反応混合物を、さらに 5 0 m g ( 0 . 0 4 ミリモル ) のジアゾリン - 5 - オン塩を添加する前に 5 0 にて 1 7 時間攪拌した。攪拌した反応物の加熱を、それを室温まで冷却し、 1 8 0 m L の水で希釈する前にさらに 3 時間続けた。この混合物を EtOAc で抽出し、抽出物を 1 2 0 m L の n - ヘキサンで希釈し、水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下にてすべての溶媒を除去して 1 . 3 g の物質を得た。

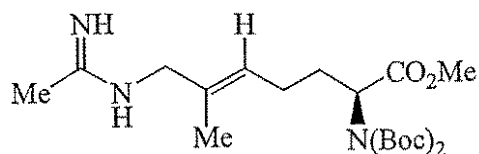
(<sup>1</sup>H)NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.5 ppm (m, 1H), 4.9 ppm (m, 1H), 4.2 ppm (s, 3H), 3.7 ppm (s, 3H), 2.2 ppm (m, 3H), 1.95 ppm (m, 1H), 1.8 ppm (s, 3H), 1.5 ppm (s, 18H).

【 0 3 0 8 】

実施例 S - 3 )

【 0 3 0 9 】

【 化 9 9 】



【 0 3 1 0 】

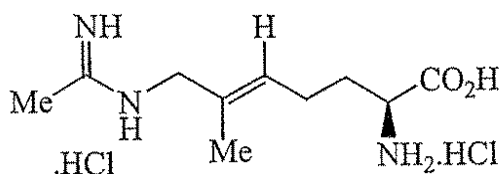
実施例 S - 2 の生成物 ( 4 6 0 m g 、 1 . 0 ミリモル ) を実施例 U - 7 の方法 ( 後記の実施例 U を参照されたい ) によって H O A c 中の亜鉛と反応させ、 H P L C 精製の後に 3 1 2 m g の目的のアミジンを得た。

【 0 3 1 1 】

実施例 S )

【 0 3 1 2 】

【 化 1 0 0 】



【 0 3 1 3 】

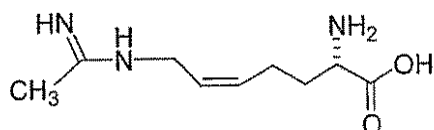
実施例 S - 3 の生成物 ( 7 7 m g 、 0 . 2 ミリモル ) を実施例 U の方法によって 2 N の H C l で脱保護して 6 3 m g の E - アミノ酸二塩酸塩を得た。

【 0 3 1 4 】

実施例 T

【 0 3 1 5 】

【 化 1 0 1 】

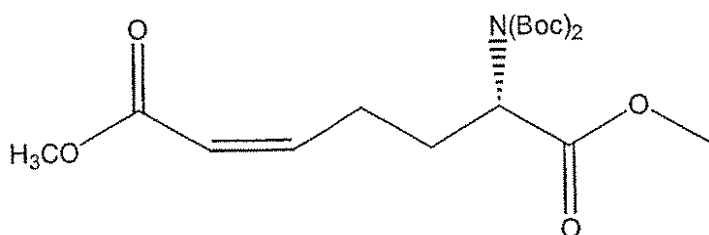


【 0 3 1 6 】

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

【 0 3 1 7 】

【 化 1 0 2 】



【 0 3 1 8 】

実施例 T - 1 ) ビス ( トリフルオロエチル ) ホスホノ酢酸メチル ( 4 . 7 7 g 、 1 5 ミリモル ) および 2 3 . 7 g ( 9 0 ミリモル ) の 1 8 - クラウン - 6 を 8 0 m L の無水 T H F に溶解し、 - 7 8 まで冷却した。この溶液に 3 0 m L ( 1 5 ミリモル ) のカリウムビス ( トリメチルシリル ) アミドにつづいて、実施例 U - 3 ( 後記の実施例 U を参照された

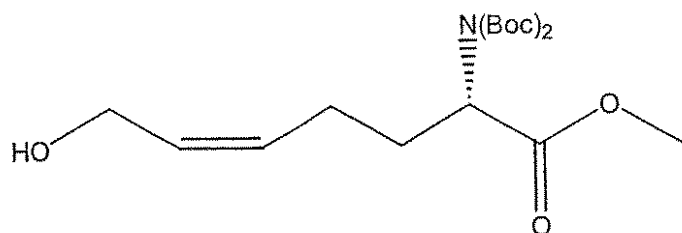


い)からの5.1g(14.7ミリモル)のN,N-ジBocグルタミン酸アルデヒドメチルエステルを添加した。-78にて30分間攪拌した後に、反応物をKHSO<sub>4</sub>水溶液でクエンチした。反応混合物をEtOAcで抽出し、濃縮して2.95g(49%)の目的の化合物を得た。

質量分析 M+H=402.

【0319】

【化103】

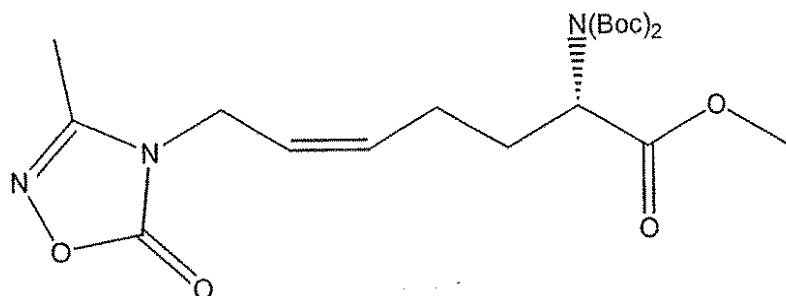


【0320】

実施例T-2) 実施例T-1からの生成物を実施例U-5の方法によって還元して目的の化合物を得た。

【0321】

【化104】

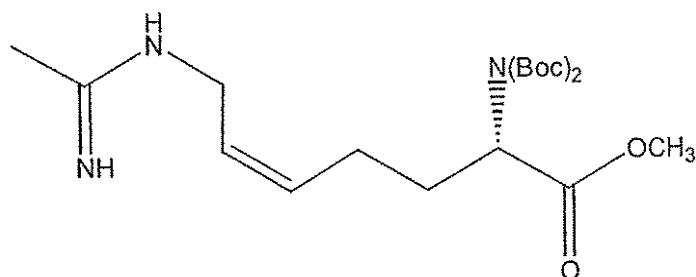


【0322】

実施例T-3) 実施例T-2からの生成物を実施例U-6の方法によって3-メチル-1,2,4-オキサジアゾリン-5-オンと反応させて目的の生成物を得た。

【0323】

【化105】



【0324】

実施例T-4) 実施例T-3からの生成物を実施例U-7の方法によって脱保護して目的の化合物を得た。

【0325】

実施例T) 実施例T-4からの生成物を2NのHClに溶解し、加熱還流した。反応混合物を冷却し、濃縮して0.12gの目的の生成物を得た。

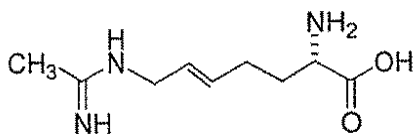
<sup>1</sup>H-NMR 1.8-2.0 (m, 2H); 2.05 (s, 3H); 2.15 (q, 2H); 3.75 (d, 2H); 3.9 (t, 1H); 5.45 (m, 1H); 5.6 (m, 1H).

【 0 3 2 6 】

実施例 U

【 0 3 2 7 】

【 化 1 0 6 】

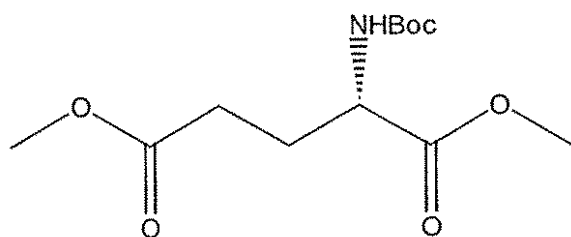


【 0 3 2 8 】

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

【 0 3 2 9 】

【 化 1 0 7 】

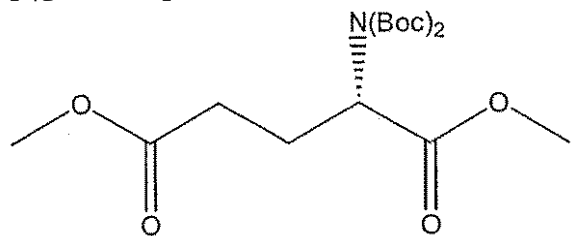


【 0 3 3 0 】

実施例 U - 1 ) L - グルタミン酸 ( 6 . 0 g 、 4 0 . 7 8 ミリモル ) をメタノール ( 1 0 0 m L ) に溶解した。反応混合物に塩化トリメチルシリル ( 2 2 . 9 m L 、 1 8 0 ミリモル ) を窒素下、0 にて添加し、一晩攪拌した。窒素下、0 にて、反応混合物にトリエチルアミン ( 3 7 m L 、 2 5 6 ミリモル ) および二炭酸ジ - t e r t - ブチル ( 9 . 8 g 、 4 4 . 9 ミリモル ) を添加し、2 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をエーテル ( 2 0 0 m L ) でトリチュレートした。トリチュレートした混合物を濾過した。濾液を蒸発させて油性物を得、これを酢酸エチルおよびヘキサンで溶出するシリカ上のクロマトグラフィーに付してモノ B o c L - グルタミン酸ジエステル ( 1 0 . 9 9 g 、 9 8 % ) を得た。

【 0 3 3 1 】

【 化 1 0 8 】

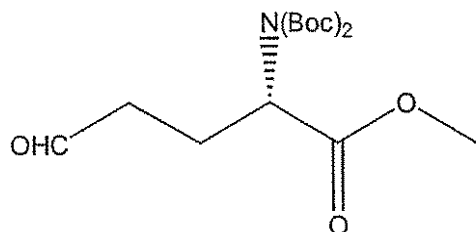


【 0 3 3 2 】

実施例 U - 2 ) モノ B o c L - グルタミン酸 ( 1 0 . 9 5 g 、 3 9 . 8 ミリモル ) をアセトニトリル ( 1 3 0 m L ) に溶解した。反応混合物に 4 - ジメチルアミノピリジン ( 4 5 0 m g 、 3 . 6 8 ミリモル ) および二炭酸ジ - t e r t - ブチル ( 1 4 . 4 5 g 、 6 6 . 2 ミリモル ) を添加し、2 0 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチルおよびヘキサンで溶出するシリカ上のクロマトグラフィーに付してジ - B o c - L - グルタミン塩酸ジエステル ( 1 4 . 6 3 g 、 9 8 % ) を得た。

【 0 3 3 3 】

## 【化 1 0 9】



## 【 0 3 3 4】

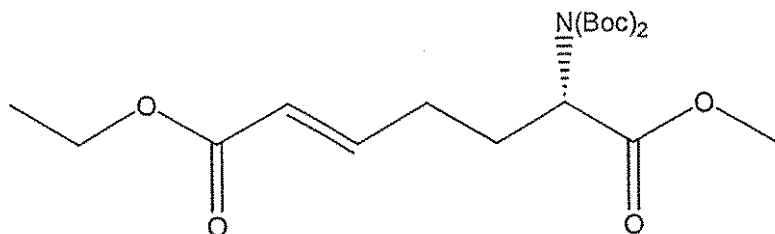
実施例 U - 3) 実施例 U - 2 からの生成物 (10.79 g、28.7 ミリモル) をジエチルエーテル (200 mL) に溶解し、ドライアイス浴中で -80 まで冷却した。反応混合物に水素化ジイソブチルアルミニウム (32.0 mL、32.0 ミリモル) を添加し、25 分間攪拌した。反応混合物をドライアイス浴から取り出し、水 (7.0 mL) を添加した。酢酸エチル (200 mL) を反応混合物に添加し、20 分間攪拌した。硫酸マグネシウム (10 g) を反応混合物に添加し、10 分間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濃縮して透明黄色油性物 (11.19 g) を得た。黄色油性物を酢酸エチルおよびヘキサンで溶出するシリカ上のクロマトグラフィーに付した。生成物 (8.61 g、87%) は透明な明黄色油性物であった。

質量分析: M+H 346, M+Na 378.

(<sup>1</sup>H)NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.74 ppm (s, 1H), 4.85 ppm (m, 1H), 3.69 ppm (s, 3H), 2.49 ppm (m, 3H), 2.08 ppm (m, 1H), 1.48 ppm (s, 18H).

## 【 0 3 3 5】

## 【化 1 1 0】



## 【 0 3 3 6】

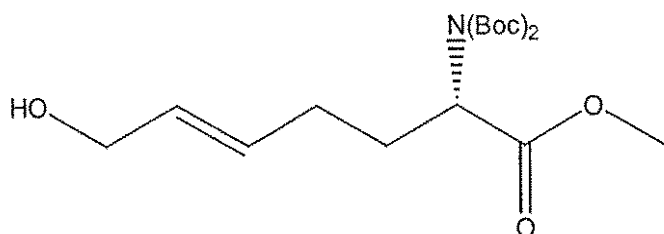
実施例 U - 4) ホスホノ酢酸トリエチル (6.2 mL、31.2 ミリモル) をトルエン (30 mL) に溶解し、窒素下の氷浴中に入れて 0 まで冷却した。反応混合物に、カリウム = ビス(トリメチルシリル)アミド (70 mL、34.9 ミリモル) を添加し、90 分間攪拌した。反応混合物に、トルエン (20 mL) に溶解した実施例 U - 3 からの生成物 (8.51 g、24.6 ミリモル) を添加し、1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで温めた。反応混合物に硫酸水素カリウム (25 mL、25 ミリモル) を添加し、20 分間攪拌した。混合物を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮して曇った茶色がかった黄色油性物 (12.11 g) を得た。油性物を酢酸エチルおよびトルエンで溶出するシリカ上のクロマトグラフィーに付して明黄色油性物 (7.21 g、70%) を得た。

質量分析: M+H 416, M+NH<sub>4</sub> 433, -boc 316, -2 boc, 216.

(<sup>1</sup>H)NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.88 ppm (m, 1H), 5.82 ppm (d, 1H), 4.81 ppm (m, 1H), 5.76 ppm (s, 3H), 2.50 ppm (m, 3H), 2.21 ppm (m, 1H), 1.45 ppm (s, 18H).

## 【 0 3 3 7】

## 【化 1 1 1】



## 【 0 3 3 8 】

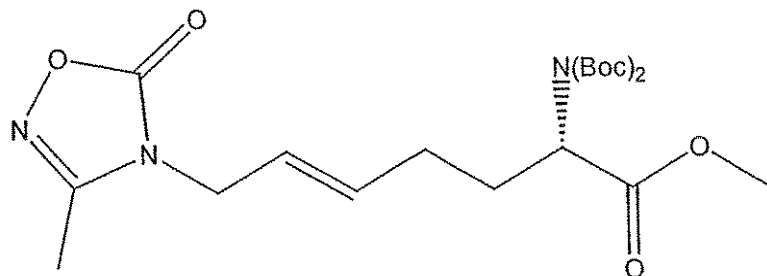
実施例 U - 5) 実施例 U - 4 からの生成物 (5.0 g、12.03 ミリモル) をジエチルエーテル (100 mL) に溶解し、ドライアイス浴に入れて -80℃ まで冷却した。反応混合物に、水素化ジイソブチルアルミニウム (21.0 mL、21.0 ミリモル) を添加し、30 分間攪拌した。反応混合物に、水 (10 mL) を添加し、ドライアイス浴から取り出し、60 分間攪拌した。反応混合物に硫酸マグネシウム (10 g) を添加し、10 分間攪拌した。反応混合物をセライト上で濾過し、濃縮して黄色油性物 (5.0 g) を得た。油性物を酢酸エチルおよびヘキサンで溶出するシリカ上のクロマトグラフィーに付して明黄色油性物 (2.14 g、47%) を得た。

質量分析:  $M+H$  374,  $M+NH_4$  391.

$(^1H)NMR$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 5.63 ppm (m, 2H), 4.88 ppm (m, 1H), 4.02 ppm (s, 2H), 3.68 ppm (s, 3H), 2.12 ppm (m, 4H), 1.47 ppm (s, 18H).

## 【 0 3 3 9 】

## 【化 1 1 2】



## 【 0 3 4 0 】

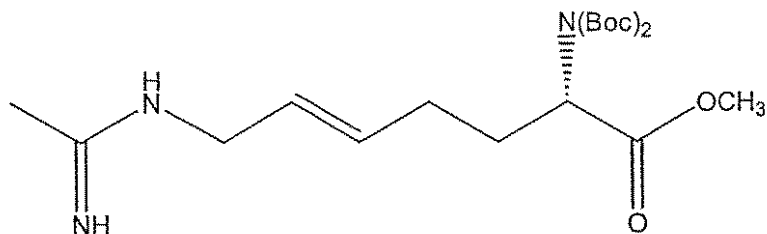
実施例 U - 6) 実施例 U - 5 からの生成物をテトラヒドロフラン (50 mL) に溶解した。反応混合物にポリマー上のトリフェニルホスフィン (3.00 g、8.84 ミリモル)、オキサジアゾリノン (720 mg、7.23 ミリモル)、およびアゾジカルボン酸ジメチルエステル (1.17 g、3.21 ミリモル) を添加し、室温にて 6 時間攪拌した。反応混合物をセライト上で濾過し、濃縮して曇った黄色油性物 (2.81 g) を得た。油性物をヘキサン中の酢酸エチルで溶出するシリカ上のクロマトグラフィーに付して透明無色の油性物 (1.66 g、68%) を得た。

質量分析:  $M+H$  456,  $M+NH_4$  473, -boc 356, -2 boc 256.

$(^1H)NMR$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 5.65 ppm (m, 1H), 5.45 ppm (m, 1H), 4.79 ppm (m, 1H), 4.11 ppm (d, 2H), 3.68 ppm (s, 3H), 2.17 ppm (m, 4H), 1.47 ppm (s, 18H).

## 【 0 3 4 1 】

## 【化 1 1 3】



## 【 0 3 4 2】

実施例 U - 7) 実施例 U - 6 からの生成物 (300 mg、0.66 ミリモル) を亜鉛金属を含有する酢酸および水 (10 mL、25 / 75) の溶液に溶解し、3 時間超音波処理した。反応混合物をセライト上で濾過し、逆相 HPLC 上のクロマトグラフィーに付して透明無色の残渣 (13 mg、4%) を得た。

(<sup>1</sup>H)NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.89 ppm (m, 1H), 5.68 ppm (m, 1H), 5.47 ppm (m, 1H), 3.80 ppm (d, 2H), 3.71 ppm (s, 3H), 2.18 ppm (m, 4H), 1.41 ppm (s, 18H).

## 【 0 3 4 3】

実施例 U) 実施例 U - 7 からの生成物 (13.0 mg、0.031 ミリモル) を 2 N の HCl (1.22 mL、2.44 ミリモル) に溶解し、1 時間還流した。反応混合物を冷却し、濃縮して無色透明の油性物 (6.6 mg、95%) を得た。

質量分析: M+H 200.

(<sup>1</sup>H)NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 5.65 ppm (m, 1H), 5.47 ppm (m, 1H), 3.80 ppm (t, 1H), 3.72 ppm (d, 2H), 2.0 ppm (m, 5H), 1.87 ppm (m, 2H).

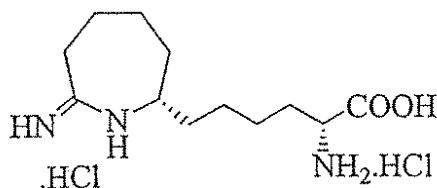
## 【 0 3 4 4】

実施例 V:

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

## 【 0 3 4 5】

## 【化 1 1 4】

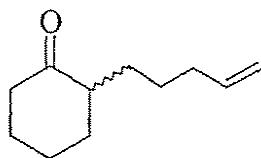


## 【 0 3 4 6】

実施例 V - 1)

## 【 0 3 4 7】

## 【化 1 1 5】



## 【 0 3 4 8】

シクロヘキサノン (1.27 モル、132 mL) および 500 mL のトルエンを満たす前に、3 L の三口フラスコに窒素を流した。この攪拌した混合物を 0 まで冷却し、157.2 g (1.1 当量) のカリウム t - ブトキシドを添加した。この混合物を 1 時間攪拌した後に、色彩および質感の変化が記録され、その後、100 mL のトルエン中の 5 - ペンテニルブロミド (1.27 モル、136 mL) の溶液を機械的に攪拌した反応混合物に 1 時間にわたって滴下した。反応混合物を放置して 25 まで温め、一晚攪拌した。ついで

、それを800 mLの1 Nの $\text{KHSO}_4$ で希釈し、有機相を乾燥させ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、蒸発乾固させて208.5 gの粗製生成物を得た。ついで、この物質を真空蒸留(水吸引器圧下で)によって精製して表題生成物を47%の収率で得た。

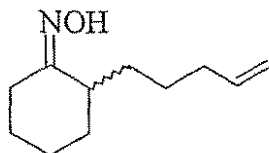
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , \_\_ppm): 1.0-2.4 (m, 13H), 4.9-5.1 (m, 2H), 5.7-5.9 (m, 1H).

【0349】

実施例 V - 2)

【0350】

【化116】



【0351】

$\text{EtOH}$  (600 mL)、水 (300 mL)、 $\text{NaOAc}$  (101.67 g、1.24 モル) および  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  (78.31 g、1.13 モル) と一緒に実施例 V - 1 の生成物 (93.67 g、0.563 モル) を 3 L の三口フラスコ中で合した。この攪拌した反応混合物を 16 時間還流し、ついで 25 にてさらに 24 時間攪拌した。減圧下にてすべての溶媒を除去し、残査をジエチルエーテル ( $\text{Et}_2\text{O}$ 、500 mL) と水 (200 mL) との間に分配させた。水性層を  $3 \times 200$  mL のエーテルで抽出した。合した有機層を  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、真空下にて除去して表題のオキシム (121.3 g、100% 粗収率) を得た。

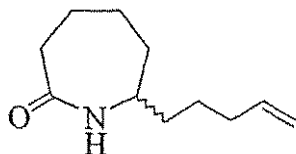
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , \_\_ppm): 1.2-2.6 (m, 13H), 4.9-5.1 (m, 2H), 5.7-5.9 (m, 1H).

【0352】

実施例 V - 3)

【0353】

【化117】



【0354】

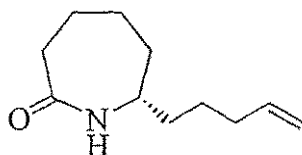
3 L の三口フラスコに窒素を流し、ついでヘキサメチルジシロキサン (471.7 mL、2.2 モル)、トルエン (500 mL) および五酸化リン (203.88 g、1.4 モル) を満たした。この不均一な混合物を、透明な溶液が得られるまで (約 1.5 時間) 還流した。この混合物を室温まで冷却した後に、200 mL のトルエン中の実施例 V - 1 のオキシム生成物 (102.1 g、0.563 モル) を 25 にて 1 時間にわたって前記反応混合物に添加した。反応混合物を、よく混合して氷水に注ぐ前にさらに 4 - 6 時間攪拌した (TLC: Hex、 $\text{I}_2$  中の 50% の EA によってチェックした)。この氷スラリー混合物に 250 g の  $\text{NaCl}$  を添加し、得られた混合物を固形炭酸カリウムを添加することによって pH 5 に調整した。このスラリーを  $3 \times 500$  mL のジエチルエーテル ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) で抽出し、合した有機画分を  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、真空下にて除去してレギオ異性体ラクタム (84.6 g) の粗製混合物を得た。

【0355】

実施例 V - 4)

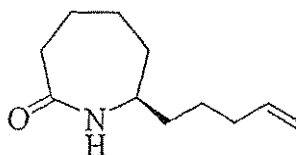
【0356】

## 【化 1 1 8】



R-異性体

+



S-異性体

## 【 0 3 5 7】

ついで、精製し、レギオ異性体を分離するために、実施例 V - 3 の生成物をクロマトグラフィー（シリカ：アセトニトリル）に付した。粗製試料から、7 - ペンテニルレギオ異性体を 50 % 収率で単離し、キラルクロマトグラフィーの後に目的の単一のエナンチオマーを各々 43 % 収率で単離した。

R - 異性体：

元素分析  $C_{11}H_{19}NO$  として 計算値：C, 71.99; H, 10.57; N, 7.63. 実測値：C, 71.97; H, 10.58; N, 7.52.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , \_\_ppm): 1.3-1.6 (m, 7H), 1.75-1.9 (m, 2H), 1.95-2.15 (m, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 1H), 4.95-5.05 (m, 2H), 5.7-5.85 (m, 1H).

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , \_\_ppm): 23.166, 25.169, 29.601, 33.209, 35.475, 35.624, 36.783, 53.600, 114.976, 137.923, 177.703.

$[\alpha]^{25}_D = +26.9^\circ$  ( $CHCl_3$ ) 365nmにて

## 【 0 3 5 8】

S - 異性体：

元素分析  $C_{11}H_{19}NO$  として 計算値：C, 71.99; H, 10.57; N, 7.63. 実測値：C, 72.02; H, 10.61; N, 7.57.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , \_\_ppm): 1.3-1.6 (m, 7H), 1.75-1.9 (m, 2H), 1.95-2.15 (m, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 1H), 4.95-5.05 (m, 2H), 5.7-5.85 (m, 1H).

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , \_\_ppm): 23.187, 25.178, 29.630, 33.230, 35.526, 35.653, 36.778, 53.621, 115.032, 137.914, 177.703.

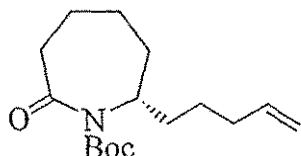
$[\alpha]^{25}_D = -25.7^\circ$  ( $CHCl_3$ ) 365nmにて

## 【 0 3 5 9】

実施例 V - 5 )

## 【 0 3 6 0】

## 【化 1 1 9】



## 【 0 3 6 1】

実施例 V - 4 からの R - 異性体生成物 (102.1 g、0.56 モル)、乾燥 THF (800 mL)、DMA P (68.9 g、0.56 モル)、二炭酸ジ - tert - プチル ( $Boc_2O$ 、99 g、0.45 モル) をアルゴンを通じた 3 L の三口フラスコ中で合した。さらに 52.8 g の  $Boc_2O$  および 200 mL の乾燥 THF を添加する前に、反応混合物を 30 分以内に 70 °C まで温めた。30 分後に、さらに 32 g の  $Boc_2O$  を添加し、混合物を 70 °C にて 1 時間攪拌した。さらに 36 g の  $Boc_2O$  を添加し、混合物を 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下、18 ないし 20 °C にて THF を除去した。沈殿物を濾過し、100 mL の酢酸エチル (EA) で洗浄し、捨てた (~45 g)。EA 濾液を、500 mL の 1 N の  $KHSO_4$ 、500 mL の飽和  $NaHCO_3$  水溶液、および 500 mL のブラインで洗浄し、ついで無水  $Na_2SO_4$  上で 12 時間乾燥させる前

に、500 mL のさらなる EA で希釈した。ついで、この EA 抽出物を 20 g の D A R C O で処理し、M g S O<sub>4</sub> を頂部に置いたセライトを通して濾過し、真空下にて濃縮して 150 g の表題生成物を暗茶色油性物として得た。

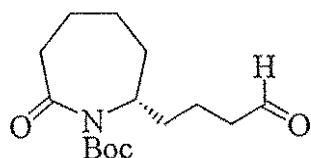
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 1.3-1.6 (m, 4H), 1.5 (s, 9H), 1.6-1.9 (m, 6H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.5-2.7 (m, 2H), 4.2-4.25 (m, 1H), 4.95-5.05 (m, 2H), 5.7-5.85 (m, 1H).

【0362】

実施例 V - 6 )

【0363】

【化120】



【0364】

3 L の C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> に溶解した実施例 V - 5 の生成物 (150 g、0.533) を含有する 3 L の三口フラスコを - 78 °C まで冷却した。反応混合物の色が青色に変化するまで、O<sub>3</sub> ガスを 2.5 時間溶液に通した。ついで、溶液が透明かつ無色になるまで (~ 30 分) - 60 °C ないし - 70 °C に維持した溶液を通してアルゴンをバブリングした。ついで、反応物を還流に付し、この還流を 24 時間続ける前に、ジメチルスルフィド (DMF、500 mL) を添加した。さらに 100 mL の DMS を添加し、さらに 12 時間還流を続けた。ついで、溶媒および過剰量の DMF を 20 °C のロータリーエバポレーター上で除去した。得られた残渣黄色油性物を 500 mL の脱イオン水で希釈し、3 × 300 mL の EA で抽出した。ついで、EA 層を無水 M g S O<sub>4</sub> 上で乾燥させ、20 g の D A R C O で処理し、無水 M g S O<sub>4</sub> を頂部に置いたセライトの薄層を通して濾過し、減圧下にてすべての溶媒を除去して 156 g の粗製表題生成物を橙黄色油性物として得た。

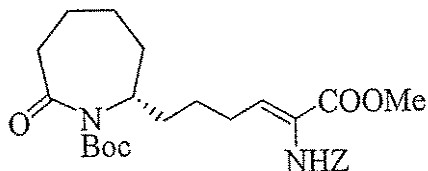
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 1.3-1.6 (m, 4H), 1.5 (s, 9H), 1.6-1.9 (m, 6H), 2.45-2.75 (m, 4H), 4.2-4.25 (m, 1H), 9.75 (s, 1H).

【0365】

実施例 V - 7 )

【0366】

【化121】



【0367】

1 L のジクロロメタン (C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub>) に溶解し、0 °C まで冷却した N - (ベンジルオキシカルボニル) - アルファ - ホスホグリシントリメチルエステル (160 g、0.48 モル) の試料に、100 mL の C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> 中の DBU (110.29 g、0.72 モル) の溶液を添加した。この無色透明の反応混合物を、600 mL の C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> 中の実施例 V - 6 の Boc - アルデヒド生成物 (150 g、0.53 モル) を - 5 °C ないし - 1 °C

にて滴下する前に、0 °C ないし 6 °C にて 1 時間攪拌した。反応混合物を、それをほぼ 1 時間で 10 °C まで徐々に温める前に、この温度にて 30 分間攪拌した。反応混合物を 1 N の K H S O<sub>4</sub> (500 mL)、飽和 N a H C O<sub>3</sub> (200 mL) および 50 % の N a C l 水溶液 (200 mL) で洗浄した。ついで、有機層を無水 M g S O<sub>4</sub> 上で乾燥させ、40 g の D A R C O で処理し、無水 M g S O<sub>4</sub> を頂部に置いたセライトの薄層を通して濾過し



、濃縮して258gの粗製表題生成物を黄色生成物として得た。この物質をクロマトグラフィー精製に付して130g(55%)の純粋な表題生成物を得た。

元素分析  $C_{26}H_{36}N_2O_7$  として 計算値: C, 63.96; H, 7.42; N, 5.77. 実測値: C, 63.42; H, 8.16; N, 5.31.

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

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

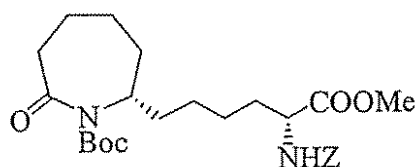
$[\alpha]_D^{25} = +10.9^\circ$  ( $CHCl_3$ ) 365nmにて.

【0368】

実施例 V - 8 )

【0369】

【化122】



【0370】

実施例 V - 7 の生成物 (91.3g、0.19モル) の MeOH 溶液 (1L) に、2.5g の S, S - Rh - DIPAMP 触媒につづいて水素を添加した。Parr 装置中、25にて1.5時間水素化を行った。反応混合物を、濃縮して粗製表題生成物 (90%、98%) を茶色油性物として得る前に、セライトを通して濾過した。

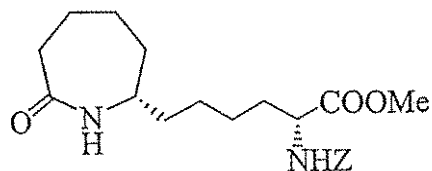
$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , \_\_ppm): 1.35 (m, 4H), 1.5 (s, 9H), 1.55-1.95 (m, 10H), 2.4-2.7 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.2 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 5.1 (m, 2H), 5.35 (d, 1H), 7.35 (m, 5H).

【0371】

実施例 V - 9 )

【0372】

【化123】



【0373】

200mLの氷酢酸中の実施例 V - 8 の生成物 (90g) の溶液に、ジオキサン中の4NのHClを200mL添加した。反応混合物を、そのすべての溶媒を減圧下、40にて除去して赤茶色油性物を得る前に、25にて20分間攪拌した。この油性生成物を500mLの水で処理し、2×300mLのジクロロメタンで抽出した。合した有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、すべての溶媒を除去して粗製表題生成物を得た。この物質をクロマトグラフィーに付して45g(62%)の純粋な表題生成物を得た。

元素分析  $C_{21}H_{30}N_2O_5$  として 計算値: C, 64.02; H, 7.68; N, 7.17. 実測値: C, 63.10; H, 7.88; N, 6.60.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , \_\_ppm): 1.2-2.0 (m, 14H), 2.45 (t, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.75 (s, 3H)

), 4.38 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 5.3 (d, 1H), 5.45 (bs, 1H), 7.35 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , \_\_ppm): 14.09, 23.11, 24.89, 25.41, 29.53, 32.33, 35.52, 35.79, 36.68, 52.26, 53.51, 53.55, 53.60, 60.26, 66.86, 127.97, 128.05, 128.40, 136.18, 155.85, 172.85, 177.80.

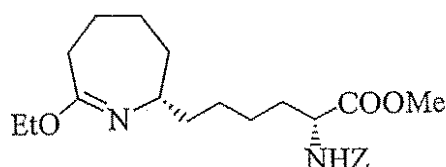
$[\alpha]_D^{25} = -9.9^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ) 365nmにて.

【 0 3 7 4 】

実施例 V - 1 0 )

【 0 3 7 5 】

【 化 1 2 4 】



【 0 3 7 6 】

アルゴンでバージした 300 mL のジクロロメタン中の 45.0 g (0.115 モル) の実施例 V - 9 の生成物の試料に、23.0 g (0.121 モル) のテトラフルオロホウ酸トリエチルオキシニウムを添加した。この混合物を、150 mL の飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加する前に、25 にて1時間攪拌した。ジクロロメタン層を分離し、150 mL の50%のNaCl水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、セライトを通して濾過し、25 にて濃縮して透明黄色油性物、47.0 g (97%) の表題生成物を得た。

元素分析  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$  として 計算値: C, 60.01; H, 8.19; N, 6.69. 実測値: C, 65.13; H, 8.45; N, 6.64.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , \_\_ppm): 1.2 (t, 3H), 1.25-1.74 (m, 12H), 1.75-1.95 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.9-4.0 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 5.25 (d, 1H), 7.35 (m, 5H).

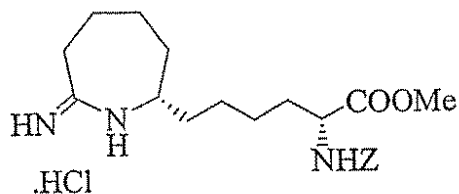
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , \_\_ppm): 14.23, 23.38, 25.01, 25.21, 26.10, 30.24, 32.16, 32.77, 33.92, 39.15, 52.22, 53.91, 58.05, 60.19, 66.92, 128.11, 128.33, 128.48, 136.27, 155.83, 166.29, 173.11, 177.64.

【 0 3 7 7 】

実施例 V - 1 1 )

【 0 3 7 8 】

【 化 1 2 5 】



【 0 3 7 9 】

500 mL のメタノール中の 7.0 g (0.130 モル) の塩化アンモニウムに、31.2 g の実施例 V - 1 0 の表題物質 (45.0 g、0.107 モル) を添加した。反応物を、減圧下にてすべての溶媒を除去して40 g (87%) の粗製生成物を泡状粘稠な塊として得る前に、65 にて5時間還流した。この物質をカラムクロマトグラフィーによって精製して37 g (81%) の表題生成物を得た。

元素分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$  として 計算値: C, 59.22; H, 7.57; N, 9.86; Cl, 8.32.  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4 + 1.2 \text{ HCl} + 0.5 \text{ H}_2\text{O}$  についての実測値: C, 57.20; H, 7.99; N, 9.66; Cl, 9.62.

IR (Neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2935, 1716, 1669.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 1.2-2.0 (m, 13H), 2.5 (t, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.4 (bs, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.3 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 5.55 (d, 1H), 7.3 (m, 5H), 8.75 (bs, 1H), 8.9 (bs, 1H), 9.5 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 23.20, 24.95, 25.22, 28.94, 31.80, 32.05, 33.75, 34.89, 52.33, 53.76, 56.07, 66.83, 127.93, 128.04, 128.43, 136.26, 156.00, 172.24, 172.87.

質量分析 (ESI): M/Z, 390.

$[\alpha]_D^{25} = +31.50^\circ$  365nmにて.

【0380】

実施例 V)

1 L の 2.3 N の  $\text{HCl}$  中の実施例 V - 11 の表題生成物 (36.0 g、0.084 モル) を 3 時間還流した。室温まで冷却した後に、溶液を  $2 \times 150 \text{ mL}$  の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で洗浄し、ついですべての溶媒を真空下にて除去して 25.6 g (96%) の表題のアミノ酸生成物を淡黄色泡状物として得た。

元素分析  $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$  として 計算値: C, 46.02; H, 8.01; N, 13.39; Cl 22.45.

$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2 + 2.2\text{HCl} + 0.1\text{H}_2\text{O}$  についての実測値: C, 42.76; H, 8.02; N, 12.41; Cl, 22.79.

IR (Neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2930, 2861, 1738, 1665.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm): 1.3-2.5 (m, 16H), 2.6 (dd, 1H), 2.8 (t, 1H), 3.65 (m, 1H), 4.0 (t, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.95 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm): 24.49, 25.67, 26.33, 29.71, 31.26, 32.45, 35.04, 35.87, 53.73, 57.21, 171.77, 173.96.

UV, 282 nm, 吸光度 0.015.

質量分析 ( $\text{M}^+$ ) 242.

$[\alpha]_D^{25} = -47.4^\circ$  (MeOH) 365nmにて.

$\lambda_{\text{max}} = 214 \text{ nm}$  で CE によって測定した ee=91%.

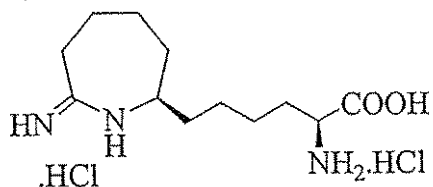
【0381】

実施例 W:

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

【0382】

【化126】

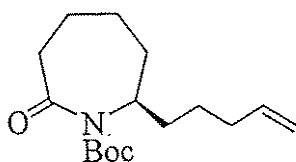


【0383】

実施例 W - 1)

【0384】

【化127】



【0385】

実施例 V - 4 の  $S$ -異性体生成物 (5.45 g、0.030 モル) を実施例 V - 5 の方法

によってそのBoc誘導体に変換した。クロマトグラフィー後に、この反応により6.3 g (75%)の目的の表題生成物を得た。

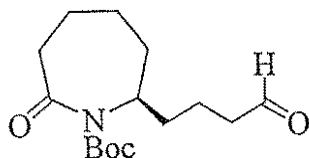
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , \_\_ppm): 1.3-1.6 (m, 4H), 1.5 (s, 9H), 1.6-1.9 (m, 6H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.5-2.7 (m, 2H), 4.2-4.25 (m, 1H), 4.95-5.05 (m, 2H), 5.7-5.85 (m, 1H).

【0386】

実施例W - 2)

【0387】

【化128】



【0388】

実施例W - 1の生成物(6.3 g、0.025モル)を実施例V - 6の方法によってオゾン化して8.03 gの粗製表題アルデヒドを生成し、これはさらに精製することなく用いた。

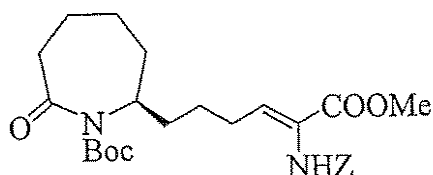
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , \_\_ppm): 1.3-1.6 (m, 4H), 1.5 (s, 9H), 1.6-1.9 (m, 6H), 2.45-2.75 (m, 4H), 4.2-4.25 (m, 1H), 9.75 (s, 1H).

【0389】

実施例W - 3)

【0390】

【化129】



【0391】

実施例W - 2の生成物(8.03 g、0.024モル)を実施例V - 7の手法を用いてN - (ベンジルオキシカルボニル) - アルファ - ホスホノグリシントリメチルエステル(7.9 g、0.024モル)と縮合させて、クロマトグラフィー後に4.9 g (44%)の目的の表題生成物を生成した。

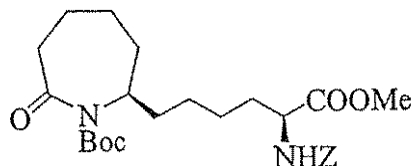
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , \_\_ppm): 1.25 (m, 2H), 1.5 (s, 9H), 1.51-1.9 (bm, 8H), 2.25 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.15-4.25 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.3-6.4 (bs, 1H), 6.45-6.55 (t, 1H), 7.3-7.4 (m, 5H).

【0392】

実施例W - 4)

【0393】

【化130】



【0394】

実施例W - 3の生成物(4.8 g、0.010モル)を実施例V - 8の方法によってR,

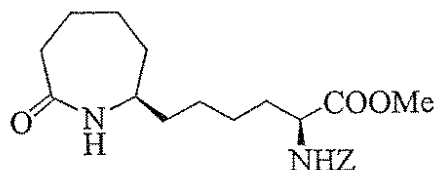
R - Rh - DIPAMP 触媒を存在下で還元して、クロマトグラフィー後に 2.9 g (60%) の目的の表題生成物を生成した。

【0395】

実施例 W - 5 )

【0396】

【化131】



【0397】

実施例 W - 4 の生成物 (2.9 g、0.006 モル) を実施例 V - 9 の方法を用いて HCl で処置することによって脱保護して 2.3 g (100%) の目的の表題生成物を得た。

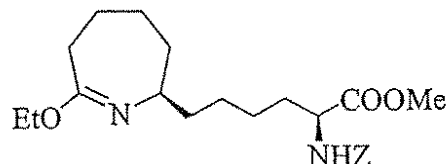
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.3-2.0 (m, 14H), 2.45 (t, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.38 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 5.3 (d, 1H), 5.45 (bs, 1H), 7.35 (m, 5H).

【0398】

実施例 W - 6 )

【0399】

【化132】



【0400】

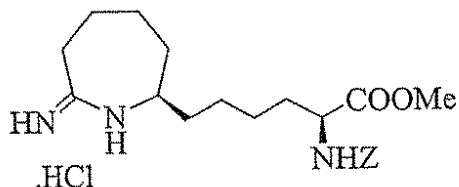
実施例 W - 5 の生成物 (0.56 g、0.0015 モル) を実施例 V - 10 の方法を用いてテトラフルオロボロ酸トリエチルオキソニウムでアルキル化して 0.62 g (98%) の目的の表題生成物を生成した。

【0401】

実施例 W - 7 )

【0402】

【化133】



【0403】

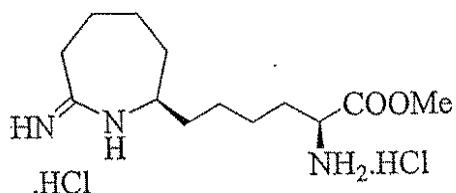
実施例 W - 6 の生成物 (0.62 g、0.0015 モル) を実施例 V - 11 の方法を用いてメタノール中の塩化アンモニウムで処理して、クロマトグラフィー精製の後に 0.50 g (88%) の目的の表題生成物を生成した。

【0404】

実施例 W - 8 )

【0405】

## 【化 1 3 4】



## 【 0 4 0 6】

MeOHに溶解した実施例W-7の生成物(0.37g、0.0009モル)をParr水素添加装置に添加した。この容器に触媒量の5%Pd/Cを添加した。水素を導入し、反応を5psiの圧力下、室温にて7時間にわたって行った。触媒を濾過によって除去し、濾液からすべての溶媒を減圧下にて除去して0.26g(定量的)の目的の表題生成物を生成した。

## 【 0 4 0 7】

実施例W)

2NのHCl(30mL)に溶解した実施例W-8の生成物の溶液を、それを室温まで冷却する前に還流温度にて2時間維持した。減圧下にてすべての溶媒を除去し、残渣を50mLの水に溶解した。この溶液を、それを12mLの水に再度溶解し、ついで凍結乾燥して0.245g(71%)の表題化合物を生成する前に、再度、減圧下にてすべての溶媒を除去した。

元素分析 $C_{12}H_{23}N_3O_2 \cdot 2.3 HCl \cdot 1.9 H_2O$ として 計算値: C, 40.10; H, 8.16; N, 11.69; Cl 22.69.  $C_{12}H_{23}N_3O_2 + 2.1 HCl + 0.7 H_2O$ についての実測値: C, 40.27; H, 8.28; N, 11.62; Cl, 22.70.

$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , \_\_ppm): 1.4-2.1 (m, 16H), 2.6 (dd, 1H), 2.8 (t, 1H), 3.65 (m, 1H), 4.0 (t, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.9 (s, 1H).

$^{13}C$  NMR ( $CD_3OD$ , \_\_ppm): 24.46, 25.64, 26.31, 29.69, 31.24, 32.54, 35.00, 35.83, 53.75, 57.20, 171.85, 173.93.

$[\alpha]^{25}_D = +25.70^\circ$  (MeOH) 365nmにて.

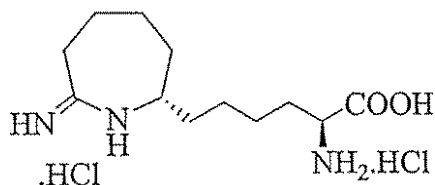
## 【 0 4 0 8】

実施例X

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

## 【 0 4 0 9】

## 【化 1 3 5】

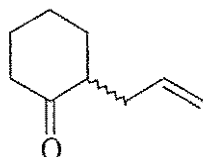


## 【 0 4 1 0】

実施例X-1)

## 【 0 4 1 1】

## 【化 1 3 6】



## 【 0 4 1 2】

オーバーヘッド・スターラー、半月型パドル、加熱マントル、熱電対および銀真空被覆蒸留カラム（５プレート）を備えた２２Ｌの丸底フラスコに、シクロヘキサノン（４５０．０ｇ、４５．８５モル）、アセトンジメチルアセタール（５２５２．６ｇ、５０．４３モル）、アリルアルコール（６３９０．８７ｇ、１１０．０４モル）およびｐ－トルエンスルホン酸（ＰＴＳＡ）（０．２５６ｇ、０．００１モル）を満たした。攪拌（１３７ｒｐｍ）を開始した後に、ポットを７０の初期設定温度で徐々に加熱した。加熱は最終ポット温度１５０までステップワイズで上昇させた。反応器設定温度を上昇させる決定は蒸留比率に基づいて行った。蒸留の比率が鈍化または停止した場合には、さらなる熱を加えた。１５０までのさらなる加熱により、クライゼン転位が起こった。ポット温度を１５０まで上昇させ、蒸留が観察されなかった後に、加熱マントルを低下させ、反応混合物を１３０まで放冷した。ついで、ＰＴＳＡを３滴の２．５ＮのＮａＯＨで中和した。ついで、低下した加熱マントルをフラスコから離して、真空除去を開始した。蒸発冷却を用いてポット温度を低下させ、圧力を徐々に４０ｍｍＨｇまで低下させた。ポット温度が～１００まで低下した場合に、加熱マントルを加熱に適当な位置に上昇させて戻した。未反応のシクロヘキサノンおよび低沸点不純物を留去した。ポット温度を徐々に上昇させた（ポットと蒸気との最大温度差は～１２）。生成物は４０ｍｍＨｇ、１０９－１１２にて単離した。典型的な収率は４０－４５％であった。＜９５面積％（ＧＣ）であった画分を合し、再蒸留して表題生成物を５５％の合計収率で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.8-5.6 (m, 1H), 4.8-5.0 (m, 2H), 2.5-2.4 (m, 1H), 2.3-2.1 (m, 3H), 2.1-1.2 (m, 7H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 212.53, 136.62, 116.32, 50.39, 42.18, 33.91, 33.52, 28.09, 25.10.

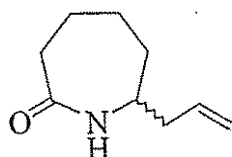
GC/MS  $m/z$ =138.

【０４１３】

実施例 X - 2)

【０４１４】

【化１３７】



【０４１５】

酢酸（４７０ｇ）に溶解したヒドロキシルアミン－Ｏ－スルホン酸（９１．８ｇ）を機械式スターター、熱電対、０に冷却した凝縮器および添加漏斗を備えた１ＬのＢａｙｅｒフラスコに添加し、７０に加熱した。アリルシクロヘキサノンをほぼ４０分で上記の溶液に滴下し、その間に温度を７０ないし７８に維持した。添加の間に、反応物の外観が白色スラリーから透明橙色溶液に変化した。添加の後に、反応物を加熱し、７５にてさらに５時間攪拌した。ＩＰＣ試料を毎時間採取した。反応が完了した後に、酢酸をロータリーエバポレーター上、減圧下、５０にて除去した。ついで、水（２００ｍＬ）を残査に添加し、溶液をトルエン（２×３００ｍＬ）で抽出した。有機層を合し、水（１５０ｍＬ）で処理し、１０分間攪拌した。水性層が塩基性（ｐＨ１２）に変化するまで、水酸化ナトリウム溶液（７９．４ｇの５０％溶液）を添加した。温度を４０未満に制御することによって、中和を反応器中で行った。ついで、層を分離し、トルエン層をフィルターを通していずれの固形物またはタール質物質も除去した。ついで、有機溶液をロータリーエバポレーター上、減圧下、５０にて除去した。残査をトルエン（５１０ｍＬ）およびヘプタン（２０４０ｍＬ）の混合物に採取し、３Ｌ反応器中で６０まで加熱した。透明な黄－橙色溶液を得た。攪拌しつつ溶液を徐々に５まで冷却する際に、表題生成物は５３にて結晶化した。固形物を濾過し、ヘプタン（５０ｍＬ）で洗浄し、簡易減圧下、４０にて一晩乾燥させて６６．３ｇ（６０％）の表題生成物を灰色がかった白

色結晶として得た。この物質の一部をトルエンおよびヘプタンから再結晶化させて表題生成物を白色結晶質固形物として生成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , \_\_ppm): 5.8-5.6 (m, 1H), 5.5 (bs, 1H), 4.8-5.0 (m, 2H), 3.4-3.3 (m, 1H), 2.5-2.3 (m, 2H), 2.3-2.1 (m, 2H) 2.0-1.2 (m, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , \_\_ppm): 117.73, 133.83, 119.31, 52.88, 40.95, 37.20, 35.75, 29.96, 23.33.

GC/MS (EIモード)=153.

融点=97-99 .

【0416】

実施例 X - 3 )

【0417】

【化138】



R-異性体

S-異性体

【0418】

実施例 X - 2 のラセミ生成物混合物を 100% のアセトニトリルで溶出する Chiralpac AS 20  $\mu\text{m}$  カラム上のキラルクロマトグラフィー分離に付した。検出器においては 200 nm 波長を用いた。0.08 g / mL のアセトニトリルの試料負荷を用いて、各々 > 95 % ee を有する 90 % の回収率の分離した異性体を得た。R - 異性体物質の一部をトルエンおよびヘプタンから再結晶化させて、R - 異性体表題生成物を白色結晶質固形物として生成した。

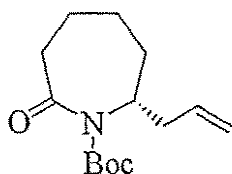
R - 異性体 : 融点=81-82 .

【0419】

実施例 X - 4 )

【0420】

【化139】



【0421】

落下漏斗 (dropping funnel)、熱電対および機械式オーバーヘッドスターラーを備えた五口平底フラスコから 3 回空気を抜き、窒素で排出した。実施例 X - 3 の R - 異性体生成物ラクタム (100.0 g、0.653 モル)、DMAP (7.98 g、65 ミリモル) および N - ジイソプロピルエチルアミン (ヒューニツヒ塩基、113.3 g、0.876 モル) をトルエン (350 mL) に溶解し、トルエン (100 mL) に溶解した二炭酸ジ - tert - ブチル (170.2 g、0.78 モル) を添加した (2.0 当量のヒューニツヒ塩基を用いた場合には、反応が良好に作用した)。混合物を 65 まで加熱した (反応の間に安定な気体発生が観察された)。1.5 時間後に、さらにトルエン (50 mL) に溶解した 86.25 g の二炭酸ジ - tert - ブチル (0.395 モル) を添加した。加熱を 17 時間続け HPLC による IPC は 75 の変換を示した。トルエン (30 mL) 中のさらに 42.78 g の二炭酸ジ - tert - ブチル (0.196 モル) を添加し、茶色混合物を 5.5 時間加熱した。常温まで冷却した後に、混合物を 4 M の HCl (215 mL



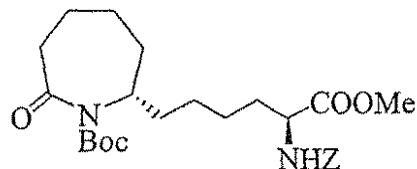
)で処理し、水性層をトルエン(2×80 mL)で抽出した。合した有機層をNaHCO<sub>3</sub>(170 mL)および230 mLの水で洗浄した(クエンチの間の内部温度は氷/水での外部冷却によって制御した)。ガスの発生が観察された。有機層を蒸発させて257.4 gの茶色液体を得た。この粗製物質を、溶出液としてトルエン/EtOAc(9/1(6 L))およびトルエン/EtOAc(1/1(0.5 L))を用いるSiO<sub>2</sub>(950 g)上のプラグ濾過によって精製して139.5 g(51%)の黄色液体の表題生成物を得た。

【0422】

実施例X-5)

【0423】

【化140】

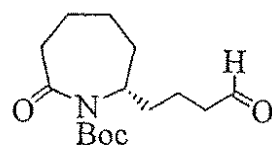


【0424】

実施例X-6)

【0425】

【化141】



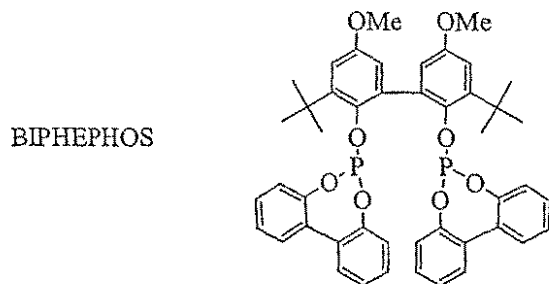
実施例1f

【0426】

バッフルおよび6枚羽根の気体分散軸回転翼を備えた2 Lのステンレス鋼オートクレーブにRh(CO)<sub>2</sub>(acac)(0.248 g、0.959ミリモル)、BIPHEPHOS(下記に示す構造、米国特許第4,769,498号の実施例13に記載されているように調製した、2.265 g、2.879ミリモル)、

【0427】

【化142】



【0428】

実施例X-4の生成物(N-(tert-ブトキシカルボニル)-S-7-アリルカプロラクタム(242.9 g、0.959モル)、およびトルエン(965 g)を満たした。反応器を密閉し、100%の一酸化炭素(8×515 kPa)でパージした。反応器を100%の一酸化炭素で308 kPa(30 psig)まで加圧し、ついで1:1のCO/H<sub>2</sub>ガス混合物を添加して515 kPa(60 psig)の合計圧力を達成した。激しく機

械的に振盪させて、約 5 1 5 k P a ( 6 0 p s i g ) の合計圧力が維持されるように 1 : 1 の C O / H <sub>2</sub> 気体混合物を添加しつつ混合物を 5 0 まで加熱した。2 2 時間後に、混合物を約 2 5 まで冷却し、圧力を注意深く開放した。生成混合物を真空濾過し、濾液を減圧下にて蒸発させて 2 6 7 . 7 g の明黄色油性物を得た。<sup>1</sup> H N M R による分析は約 9 6 % の選択性で出発物質が実施例 V - 6 の対応するアルデヒド生成物に実質的に定量的に変換していることと一致した。この油性物をさらに精製することなく以下の実施例において用いた。

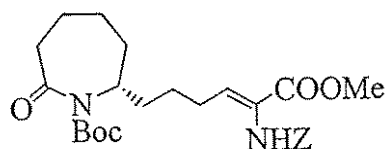
<sup>1</sup> H N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) — 1.47 (s, 9H), 1.6-1.80 (m, 9H), 1.84-1.92(m, 1H), 2.41-2.58 (m, 3H), 2.61-2.71 (m, 1H), 4.2 (d, J=5.2Hz, 1H), 9.74 (s, 1H).

【 0 4 2 9 】

実施例 X - 8 )

【 0 4 3 0 】

【 化 1 4 3 】



実施例 1g

【 0 4 3 1 】

C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> に溶解し、0 に冷却した N - ( ベンジルオキシカルボニル ) - アルファ - ホスホノグリシントリメチルエステル ( 9 0 1 . 8 g 、 2 . 7 モル ) の試料に、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中の D B U ( 5 9 7 . 7 g 、 3 . 9 モル ) の溶液を添加した。この透明無色の反応混合物を、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中の B o c - アルデヒド生成物実施例 V - 6 の試料 ( 8 1 2 . 0 g 、 2 . 9 モル ) を - 5 ないし - 1 にて滴下する前に、0 ないし 6 にて 1 時間攪拌した。反応、仕上げ処理、および精製を実施例 V - 7 に記載したごとく完了させて、少量の C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> を含有する 1 5 5 0 g の実施例 V - 7 の表題生成物を得た。

【 0 4 3 2 】

実施例 X - 9 )

実施例 V - 7 の生成物 ( 1 0 0 g 、 0 . 2 0 モル ) の M e O H ( 1 L ) 溶液に、3 g の R R - R h - D I P A M P 触媒を添加した。水素化を P a r r 装置中、2 5 にて 1 . 5 時間行った。反応混合物を、濃縮する前にセライトを通して濾過して粗製実施例 X - 9 表題生成物を茶色油性物 ( 1 0 0 g ) として得た。

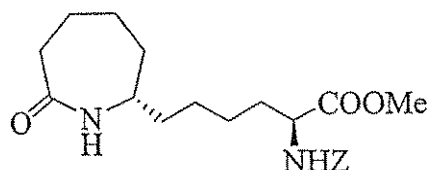
<sup>1</sup> H N M R ( C D C l <sub>3</sub> , \_\_ppm): 1.35 (m, 4H), 1.5 (s, 9H), 1.6-1.9(m, 10H), 2.5-2.8 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 5.1 (m, 2H), 5.65 (d, 1H), 7.35 (m, 5H).

【 0 4 3 3 】

実施例 X - 1 0 )

【 0 4 3 4 】

【 化 1 4 4 】



【 0 4 3 5 】

2 0 0 m L の氷酢酸中の実施例 V - 8 の生成物 ( 1 0 0 g ) の溶液に、ジオキサン中の 4 N の H C l を 2 5 m L 添加した。反応混合物を減圧下、4 0 にてすべての溶媒を除去

する前に 25 にて 20 分間攪拌して 105 g の赤茶色油性物を得た。この油性生成物を 500 mL の水で処理し、2 × 300 mL のジクロロメタンで抽出した。合した有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、すべての溶媒を除去して 99.9 g の表題生成物を赤茶色油性物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , \_\_ppm): 1.25-2.0 (m, 14H), 2.45 (t, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 5.5 (d, 1H), 6.45 (bs, 1H), 7.35 (m, 5H).

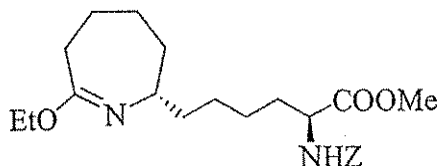
キラル HPLC によって測定して  $e e = 95\%$  .

【0436】

実施例 X - 11)

【0437】

【化145】



【0438】

アルゴンでバージした 600 mL のジクロロメタン中の実施例 X - 10 の生成物の 30.0 g (0.077 mol) 試料に、15.7 g (0.082 mol) のテトラフルオロホウ酸トリエトキシオキソニウムを添加した。この混合物を、300 mL の飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加する前に、25 にて 1 時間攪拌した。ジクロロメタン層を分離し、300 mL の 50% の NaCl 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、セライトを通して濾過し、25 にて濃縮して透明黄色油性物、31.2 g (~97%) の表題生成物を得た。

元素分析  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$  として 計算値: C, 60.01; H, 8.19; N, 6.69.  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5 + 0.5\text{H}_2\text{O}$  についての実測値: C, 64.66; H, 8.24, N, 6.59.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , \_\_ppm): 1.25(t, 3H), 1.28-1.75 (m, 12H), 1.8-1.98 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.9-4.0 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 5.25 (d, 1H), 7.35 (m, 5H).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , \_\_ppm): 14.27, 23.36, 25.21, 25.53, 26.09, 30.22, 32.15, 32.73, 33.90, 39.14, 52.21, 53.89, 58.04, 60.33, 66.89, 128.11, 128.35, 128.48, 136.29, 155.86, 166.30, 173.14, 177.69.

IR (Neat, \_\_max,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3295, 2920, 1739, 1680.

UV, 257 nm, 吸光度 0.015.

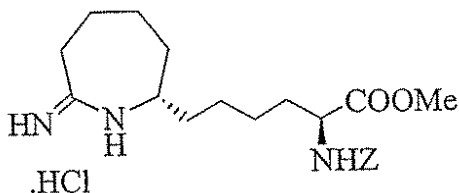
[ $\alpha$ ] $^{25} = +39.8^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ) 365nmにて.

【0439】

実施例 X - 12)

【0440】

【化146】



【0441】

500 mL のメタノール中の 4.2 g (0.078 mol) の塩化アンモニウムに、31.2 g の実施例 X - 11 の表題物質を添加した。反応物を、すべての溶媒を減圧下にて除去して 29 g (92%) の粗製生成物を泡状粘稠な塊として得る前に、65 にて 5 時間還

流した。この物質をカラムクロマトグラフィーによって精製して23g(70%)の表題生成物を得た。

元素分析 $C_{21}H_{31}N_3O_4 \cdot 1HCl$ として 計算値C, 59.28; H, 7.57; N, 9.89; Cl, 8.39. 実測値( $C_{21}H_{31}N_3O_4 + 1HCl + 1H_2O$ について): C, 56.73; H, 7.74; N, 9.40; Cl, 8.06.

IR (Neat,  $\text{max cm}^{-1}$ ): 3136, 30348, 2935, 1716, 1669.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ,  $\text{ppm}$ ): 1.3-2.05 (m, 13H), 2.5 (t, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.4 (bs, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 5.5 (d, 1H), 7.35 (m, 5H), 8.75 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 9.5 (s, 1H).

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ,  $\text{ppm}$ ): 23.25, 25.01, 25.34, 29.01, 31.88, 32.26, 33.89, 35.06, 52.33, 53.73, 56.20, 66.89, 127.95, 128.06, 128.45, 136.27, 155.93, 172.27, 172.80. UV, 257nm, 吸光度0.009.

質量分析 (ESI): M/Z, 390.

$[\alpha]^{25} = -42.8^\circ$  (MeOH) 365nmにて.

キラルHPLCによって測定して $e e = 96\%$ .

【0442】

実施例 X)

500mLの2NのHCl中の実施例X-12の表題生成物(23g)を5時間還流した。ついで、すべての溶媒を真空下にて除去し、水に再溶解した残渣を $2 \times 300\text{mL}$ の $CH_2Cl_2$ で洗浄した。ついで、水溶液を真空下にて濃縮して17g(100%)の明茶色吸湿性固形の表題生成物を得た。

元素分析 $C_{12}H_{23}N_3O_2 \cdot 2HCl$ として 計算値: C, 45.86; H, 8.02; N, 13.37; Cl 22.56.

$C_{12}H_{23}N_3O_2 + 2.1HCl + 0.7H_2O$ についての実測値: C, 43.94; H, 8.65; N, 12.52; Cl, 22.23.

IR (Neat,  $\text{max cm}^{-1}$ ): 2936, 1742, 1669.

$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ,  $\text{ppm}$ ): 1.3-2.1 (m, 16H), 2.6 (dd, 1H), 2.8 (t, 1H), 3.65 (m, 1H), 4.0 (t, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.95 (s, 1H).

$^{13}C$  NMR ( $CD_3OD$ ,  $\text{ppm}$ ): 24.49, 25.67, 26.33, 29.71, 31.26, 32.45, 35.04, 35.87, 53.73, 57.21, 171.77, 173.96.

UV, 209 nm, 吸光度 0.343.

質量分析 ( $M^{+1}$ )=242.

$[\alpha] = +60.0^\circ$  (MeOH) 365nmにて.

$\lambda = 210\text{ nm}$ にてCEによって測定して $e e = 92\%$ .

【0443】

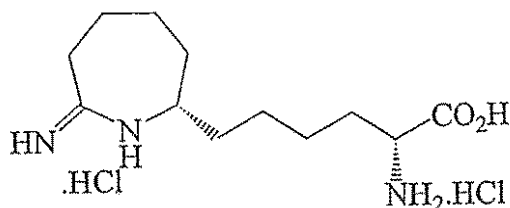
実施例 Y

【0444】

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

【0445】

【化147】

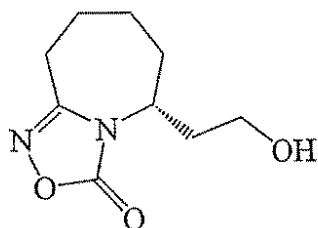


【0446】

実施例 Y - 1)

【0447】

## 【化 1 4 8】



## 【 0 4 4 8】

塩化メチレンおよびメタノール（75 / 45 mL）中の実施例 X - 3（3.0 g、0.015 モル）の溶液をドライアイス浴中で - 78 °C まで冷却した。オゾンとして攪拌した反応物を 3 mL / 分の流速で溶液を通してバブリングした。溶液が一貫して深い青色に維持されたら、オゾン除去し、反応物を窒素でパージした。冷溶液に水素化ホウ素ナトリウム（2.14 g、0.061 モル）を非常にゆっくり添加して、一時にガスの発生を最小限化した。反応物に氷酢酸を徐々に添加して pH を 3 にした。ついで、反応物を飽和重碳酸ナトリウムで中和した。ついで、有機物をブラインで洗浄し（3 × 50 mL）、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下にて除去した。淡色の油性物をシリカのプラグ（15 g）を通して流して、アルコール 5.15 g、0.026 モル（64 %）を得た。C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, \_\_ppm) 1.18-2.15(m, 8H), 3.59(m, 2H), 4.39(m, 1H).

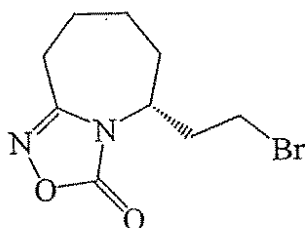
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, \_\_ppm) 24.45, 25.71, 26.47, 32.56, 34.67, 51.16, 58.85, 160.66, 160.89.

## 【 0 4 4 9】

実施例 Y - 2 )

## 【 0 4 5 0】

## 【化 1 4 9】



## 【 0 4 5 1】

氷浴中、0 °C の塩化メチレン（100 mL）中の実施例 Y - 1（5.15 g、0.026 モル）の溶液に四臭化炭素（10.78 g、0.033 モル）を添加した。溶液を氷浴中で 0 °C まで冷却した。ついで、トリフェニルホスフィン（10.23 g、0.39 モル）を少量ずつ添加し、温度を 3 °C を超えて上昇しないようにした。反応物を 2 時間攪拌し、溶媒を真空下にて除去した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製してプロミド（5.9 g、0.023 モル）を 87 % 収率で得た。

元素分析 C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として 計算値：C, 41.40; H, 5.02; N, 10.73; Br, 30.60.

実測値：C, 41.59; H, 5.07; N, 10.60, Br, 30.86.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, \_\_ppm) 1.50-2.60 (m, 9H), 2.99 (dd, 1H), 3.35 (m, 2H), 4.41 (m, 1H).

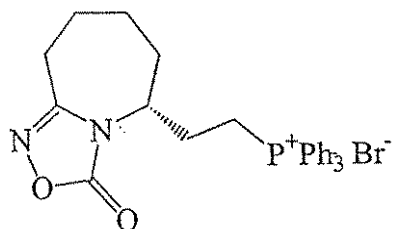
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, \_\_ppm) 23.89, 25.33, 26.04, 28.06, 31.59, 35.05, 52.79, 159.3, 160.2.

## 【 0 4 5 2】

実施例 Y - 3 )

## 【 0 4 5 3】

## 【化 1 5 0】



## 【 0 4 5 4】

トルエン ( 2 5 m L ) 中の実施例 Y - 2 の溶液 ( 5 . 7 1 g 、 0 . 0 2 6 モル ) に、トリフェニルホスフィン ( 7 . 1 7 g 、 0 . 0 2 7 モル ) を添加した。反応物を油浴中で 1 6 時間還流した。冷却した後に、ガラス状固形物からトルエンをデカンテーションした。固形物をジエチルエーテルで一晩トリチュレートして 9 0 % の収率でホスホニウムブロミド ( 1 0 . 2 1 g 、 0 . 0 2 0 モル ) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  , \_\_ppm ) : 1.50-2.9 ( m , 11H ) , 3.58 ( m , 1H ) , 4.16 ( m , 1H ) , 4.41 ( m , 1H ) , 7.6-8.0 ( m , 15H ) .

$^{13}\text{C}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  , \_\_ppm ) : 24.43 , 24.97 , 25.50 , 55.08 , 55.27 , 116.9 , 118.1 , 130.4 , 130.6 , 133.5 , 135.1 , 135.2 , 159.4 , 160 .

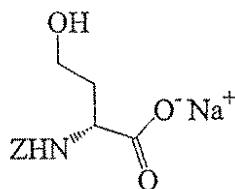
$^{31}\text{P}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  , \_\_ppm ) 26.0 .

## 【 0 4 5 5】

実施例 Y - 4 )

## 【 0 4 5 6】

## 【化 1 5 1】



## 【 0 4 5 7】

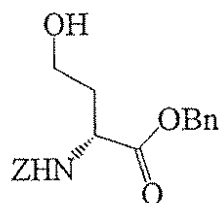
1 L の丸底フラスコにエタノール ( 5 0 0 m L ) 中の N - ベンジルオキシカルボニル - D - ホモセリンラクトン ( 9 7 g 、 0 . 4 4 2 モル ) を添加した。反応物に水酸化ナトリウムの溶液 ( 1 M 、 5 0 m L ) を添加した。反応は、出発物質が消費されるまで、1 2 時間薄層クロマトグラフィーによってモニターした。トルエン ( 6 0 m L ) を添加し、ついで溶媒を真空下にて除去した。残査はさらに精製することなく続けて用いた。

## 【 0 4 5 8】

実施例 Y - 5 )

## 【 0 4 5 9】

## 【化 1 5 2】



## 【 0 4 6 0】

実施例 Y - 4 からの残基を 1 L の丸底フラスコ中の D M F に懸濁した。懸濁液にベンジブロミド ( 7 6 . 9 g 、 0 . 4 5 モル、 5 3 . 5 m L ) を添加し、混合物を 1 時間攪拌した。試料をクエンチし、質量分析によって分析して出発物質の消費およびラクトン再形成が存在しないことが示された。反応物に 1 L の酢酸エチルおよび 5 0 0 m L のブラインを

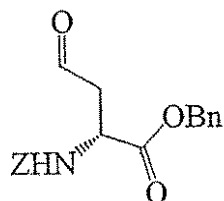
添加した。水性層を 500 mL の酢酸エチルでさらに 2 回洗浄した。有機物を含し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより、N-ベンジルオキシカルボニル-S-ホモセリンベンジルエステルを白色固形物 (80 g) として得た。

【0461】

実施例 Y - 6)

【0462】

【化153】



【0463】

2 L の丸底フラスコに、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (600 mL) に懸濁したクロロギ酸ピリジニウム (187 g、0.867 モル) およびシリカゲル (197 g) を添加した。スラリーに  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (600 mL) 中の実施例 Y - 5 の生成物 (80 g、0.233 モル) の溶液を添加した。混合物を 4 時間攪拌した。薄層クロマトグラフィーは、出発物質が消費されたことを示した。反応物に、1 L のジエチルエーテルを添加した。ついで、溶液をセライトのパッドにつづいてシリカゲルのパッドを通して濾過した。溶媒を真空下にて除去し、得られた油性物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製してアルデヒド (58.8 g) を 38% の全体収率で得た。

$\text{MH}^+ 342.5$ ,  $\text{MH}+\text{NH}_4^+ 359.5$ .

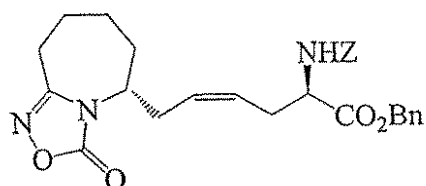
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , \_\_ppm) 3.15 (q, 2H), 4.12 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.31 (m, 10H), 9.72 (s, 1H).

【0464】

実施例 Y - 7)

【0465】

【化154】



【0466】

3 L の三口フラスコに、THF (1 L) 中の真空下、 $\text{P}_2\text{O}_5$  上で乾燥させた実施例 Y - 3 からのホスホニウム塩 (56.86 g、0.11 モル) を添加した。スラリーをドライアイス浴中で -78 まで冷却した。冷スラリーに、温度が -72 を超えて上昇しないように  $\text{KHMDs}$  (220 mL、0.22 モル) を滴下した。反応物を -78 にて 20 分間、ついで -45 にて 2 時間攪拌した。ついで、温度を -78 に低下させて戻し、実施例 Y - 6 からアルデヒド (15.9 g、0.047 モル) を THF (50 mL) に 45 分間にわたって滴下した。反応物を -77 にて 30 分間攪拌し、ついで、それを 4 時間にわたって室温に温める前に -50 にて 1 時間温めた。反応物に、酢酸エチル (200 mL) および飽和塩化アンモニウムを添加した。有機物を収集し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、真空下にて濃縮した。粗製油性物をシリカクロマトグラフィー上で精製してオレフィン化合物 (45.1 g) を淡黄色粘稠な油性物として 81% 収率で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , \_\_ppm) 1.4-2.6 (m, 10H), 2.92(d, 1H), 4.17(m, 1H), 4.38(m, 1H), 5.05(q, 2H), 5.40(m, 2H), 7.3(m, 10H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , \_\_ppm) 29.49, 29.64, 31.32, 39.60, 49.56, 53.98, 61.01, 65.25, 1

24.14, 127.81, 128.20, 128.55, 128.79, 129.30, 130.96, 135.68, 137.31, 152.59, 157.57, 171.61.

【 0 4 6 7 】

実施例 Y )

20 mL のバイアルに、ジオキサン中の実施例 Y - 7 からの生成物 ( 19.77 g、0.039 モル ) および 4 N の希塩酸 ( 250 mL ) を添加した。水素化フラスコ中で、この溶液に触媒量の 10 % の炭素担持 Pd を添加した。フラスコを  $H_2$  ( 50 psi ) で 5 時間加圧した。反応物を質量分析によってモニターすると、出発物質は消費されていた。溶液をセライトのパッドを通して濾過し、水で洗浄した。溶媒を凍結乾燥によって除去して表題化合物 ( 7.52 g ) を 81 % 収率で得た。

$MH^+$  242.2,  $MH+NH_4^+$  259.2.

$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , ppm) 1.2-2.0 (m, 15H), 2.42 (d, 1H), 2.65 (dd, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.98 (t, 1H), 7.26 (s), 8.05 (s), 8.35 (s).

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , ppm) 24.43, 25.58, 26.00, 26.10, 32.75, 33.45, 35.31, 53.76, 54.55, 157.27, 175.13.

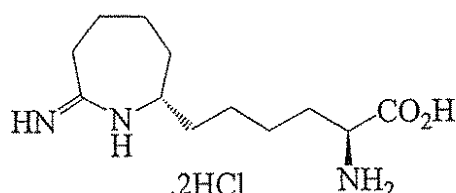
【 0 4 6 8 】

実施例 Z

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

【 0 4 6 9 】

【 化 1 5 5 】

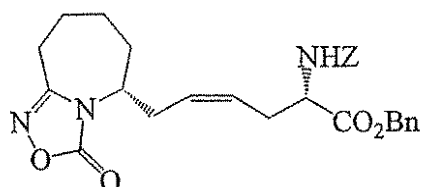


【 0 4 7 0 】

実施例 Z - 1 )

【 0 4 7 1 】

【 化 1 5 6 】



【 0 4 7 2 】

1 L の三口フラスコに、THF ( 200 mL ) 中の実施例 Y - 3 からのホスホニウム塩 ( 21.21 g、0.041 モル ) を添加した。スラリーをドライアイス浴中で - 78 °C まで冷却し、冷スラリーに KHMDS ( 88 mL、0.044 モル ) を内部温度が - 72 °C を超えて上昇しないように滴下した。反応物を - 78 °C にて 20 分間、ついで - 45 °C にて 1 時間攪拌した。ついで、温度を - 78 °C に低下させて戻し、アルデヒド ( 15.9 g、0.047 モル ) ( N - ベンジルオキシカルボニル - L - ホモセリンラク톤を用いて実施例 Y ( 4 - 6 ) と同様に調製した ) を THF ( 50 mL ) に 45 分間にわたって滴下した。反応物を - 77 °C にて 30 分間攪拌し、ついで - 50 °C まで 30 分間温め、ついで 4 時間にわたって室温まで温めた。反応物に酢酸エチル ( 100 mL ) および飽和塩化アンモニウムを添加した。有機物を収集し、 $MgSO_4$  上で乾燥させ、真空下にて濃縮した。粗製油性物をシリカクロマトグラフィー上で精製して、オレフィン化合物 ( 9.0 g ) を淡黄色粘稠油性物として 45 % 収率で得た。



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , \_\_ppm) 1.4-2.6 (m, 10H), 2.92 (d, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 5.05 (q, 2H), 5.40 (m, 2H), 7.3 (m, 10H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , \_\_ppm) 29.49, 29.64, 31.32, 39.60, 49.56, 53.98, 61.01, 65.25, 124.14, 127.81, 128.20, 128.55, 128.79, 129.30, 130.96, 135.68, 137.31, 152.59, 157.57, 171.71.

【 0 4 7 3 】

実施例 Z )

20 mL のバイアルに、ジオキサン ( 5 mL ) 中の実施例 Z - 1 からの生成物および 4 N の希塩酸 ( 16 mL ) を添加した。この溶液に水素化フラスコ中で触媒量の 10 % の炭素担持 Pd を添加した。フラスコを  $\text{H}_2$  ( 50 psi ) で 5 時間加圧した。反応物を質量分析によってモニターすると、出発物質は消費されていた。溶液をセライトのパッドを通して濾過し、水で洗浄した。溶媒を凍結乾燥によって除去して表題化合物 ( 98.7 mg ) を 79.4 % 収率で得た。

$\text{MH}^+ 242.2$ ,  $\text{MH}+\text{NH}_4^+ 259.2$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , \_\_ppm) 1.2-2.0 (m, 15H), 2.42 (d, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.98 (t, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , \_\_ppm) 24.43, 25.58, 26.00, 26.10, 32.75, 33.45, 35.31, 53.76, 54.55, 157.27, 175.13.

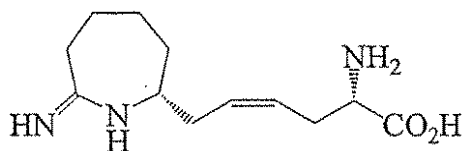
【 0 4 7 4 】

実施例 A A

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

【 0 4 7 5 】

【 化 1 5 7 】



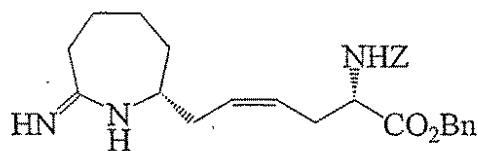
【 0 4 7 6 】

実施例 A A - 1 )

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

【 0 4 7 7 】

【 化 1 5 8 】



【 0 4 7 8 】

50 mL のフラスコに、メタノール ( 25 mL ) 中の実施例 Z - 1 の試料 ( 1.5 g 、 2.97 ミリモル ) を添加した。ついで、氷酢酸 ( 16 mL ) の 60 % 溶液を反応混合物に添加した。沈殿が観察された。さらなるメタノールを添加して固形物 ( 1 mL ) を溶解した。ついで、反応物に亜鉛末 ( 0.200 g ) を添加した。反応物を 4 時間超音波処理し、その間、温度を 37 ° に維持した。出発物質が消費され、生成物に対応する質量が観察されるまで、反応を TLC および MS によってモニターした。溶液を亜鉛からデカンテーションし、アセトニトリル / 水 ( 100 mL ) の 30 % 溶液を濾液に添加した。反応物を Waters Preparatory HPLC [ 30 分間にわたる 20 % から 70 % のアセトニトリルのグ

ラジエント]に2回流して52%のアセトニトリル/水を用いて精製した。得られた生成物を凍結乾燥させて、実施例AA-1の表題物質(1.01g)を73%収率で白色固形物として得た。

$MH^+$  464.4,  $MH+Na^+$  486.4.

$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , \_\_ppm): 1.2-2.0 (m, 8H), 2.42 (m, 2H), 2.6 (m, 5H), 3.49 (q, 1H), 4.31 (t, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.43 (q, 1H), 5.59 (q, 1H), 7.25 (bs, 10H).

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , \_\_ppm): 24.37, 29.61, 30.76, 32.45, 33.73, 34.42, 55.40, 57.09, 68.06, 68.07, 122.3, 124.9, 128.76, 129.09, 129.28, 129.39, 129.51, 129.61, 155.71, 158.35, 173.90.

【0479】

実施例AA)

250mLのフラスコに、4MのHCl(100mL)中の実施例AA-1の生成物(1.0g、2.2ミリモル)を添加した。反応物を一晩還流し、出発物質が消費され、生成物の質量が観察されるまでMSによってモニターした。さらなる仕上げ処理なしに、反応物を18%のアセトニトリル/水を用いるWater's prep逆相カラム[30分間にわたって0%から30%のアセトニトリル/水]に2回流して精製した。合した画分を凍結乾燥して、表題生成物(0.34g)を64%収率でクリーム色泡状物として得た。

$MH^+$  240.3,  $MH+Na^+$  486.4.

$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , \_\_ppm): 1.2-2.0 (m, 6H), 2.35 (m, 2H), 2.45 (dd, 2H), 2.69 (m, 2H), 3.61 (dt, 1H), 3.98 (t, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.65 (m, 1H).

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , \_\_ppm): 23.65, 24.66, 32.51, 32.84, 33.1, 33.25, 54.10, 56.1, 126.80, 129.33, 153.33, 172.52.

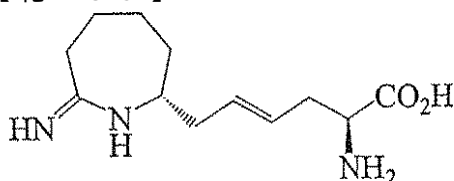
【0480】

実施例BB

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

【0481】

【化159】



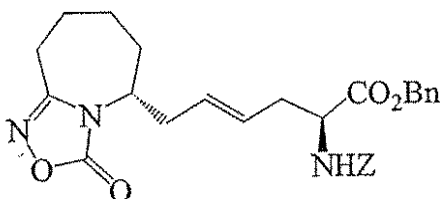
【0482】

実施例BB-1)

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

【0483】

【化160】



【0484】

250mLのフラスコに、シクロヘキセン(70mL)/ベンゼン(40mL)溶液中

の実施例 Z - 1 ( 2.0 g、3.9 ミリモル ) およびフェニルジスルフィド ( 0.860 g、3.9 ミリモル ) を添加した。窒素を溶液を通してバブリングして酸素の系をパージした。反応物を短波長 UV ランプに週末の間曝露した。反応物は通常の相の HPLC ( 酢酸エチル / ヘキサン ) によって評価した。71 % のトランス異性体および 29 % のシス異性体が観察された。反応物をさらに 3 日間 UV に付し、その時点で 84 % の出発物質がトランス異性体に変換し、16 % の出発シス異性体が残存していた。クロマトグラフィーによる精製により、実施例 BB - 1 ( 0.956 g ) を 48 % 収率で得た。

$MH^+$  506.1,  $MH+NH_4^+$  523.2.

$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ,  $\delta$  ppm): 1.2-2.0 (m, 8H), 2.42-2.6 (m, 6H), 2.91 (dd, 11H), 4.19 (m, 1H), 4.31 (dt, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.18 (dt, 1H), 5.27 (m, 1H), 7.25 (bs, 10H).

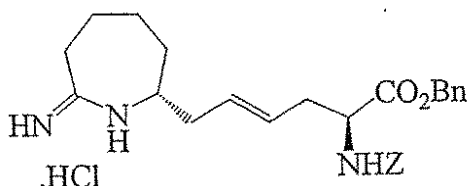
【 0 4 8 5 】

実施例 BB - 2 )

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

【 0 4 8 6 】

【 化 1 6 1 】



【 0 4 8 7 】

MeOH ( 80 mL ) 中の実施例 BB - 1 の生成物の試料 ( 0.956 g、1.9 ミリモル ) を Zn 末 ( 1.5 g ) および 60 % の HOAc /  $H_2O$  ( 40 mL ) で実施例 AA - 1 の方法によって脱保護した。得られた生成物を逆相クロマトグラフィーによって精製して表題物質 ( 0.248 g ) を 28 % 収率で得た。

【 0 4 8 8 】

実施例 BB )

実施例 BB - 2 の生成物 ( 0.248 g、0.53 ミリモル ) を HCl ( 2 mL )、 $H_2O$  ( 2 mL )、 $CH_3CN$  ( 4 mL ) を用いて実施例 AA の方法によって表題生成物に変換した。粗製生成物を逆相クロマトグラフィーによって精製して実施例 BB の表題生成物 ( 0.073 g ) を 57 % 収率で得た。

$MH^+$  240.3,  $MH+Na^+$  486.4.

$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ,  $\delta$  ppm): 1.2-2.0 (m, 6H), 2.35 (t, 2H), 2.55-2.82 (m, 4H), 3.68 (dt, 1H), 4.05 (t, 1H), 5.65 (m, 2H).

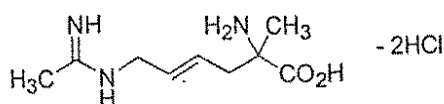
【 0 4 8 9 】

実施例 CC

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

【 0 4 9 0 】

【 化 1 6 2 】

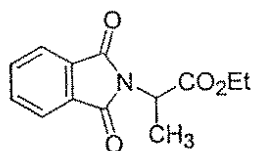


【 0 4 9 1 】

実施例 CC - 1 )

【 0 4 9 2 】

【 化 1 6 3 】



【 0 4 9 3 】

D L - アラニンエチルエステル塩酸塩 ( 5 g、32.5 ミリモル ) をトルエン ( 50 m L ) に懸濁した。トリエチルアミン ( 4.5 m L、32.5 ミリモル ) を添加し、つづいて無水フタル酸 ( 4.8 g、32.5 m L ) を添加した。反応フラスコにディーンスターク・トラップおよび還流冷却器を装備し、混合物を一晩加熱還流した。ほぼ 10 m L のトルエン / 水を収集した。反応混合物を室温まで冷却し、水性  $\text{NH}_4\text{Cl}$  および  $\text{EtOAc}$  で希釈した。層を分離し、水層を  $\text{EtOAc}$  ( 3 × ) で抽出した。酢酸エチル抽出物をブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、真空下にて濃縮して表題のフタルイル - 保護アミノエステルをほぼ定量的収率で白色結晶質固形物として得た。

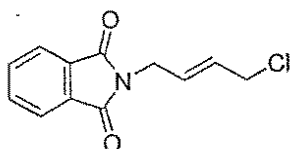
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , \_\_ppm): 1.2 (t, 3H), 1.6 (d, 3H), 4.2 (m, 2H), 4.9 (q, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H).

【 0 4 9 4 】

実施例 C C - 2 )

【 0 4 9 5 】

【 化 1 6 4 】



【 0 4 9 6 】

カリウムフタルイミド ( 18.5 g、0.1 モル ) を、1,4 - 二塩化ブテン ( 25 g、0.2 ミリモル ) を含有する 250 m L の丸底フラスコに添加した。反応混合物を 150 °C まで 1.5 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、ブラインと  $\text{Et}_2\text{O}$  との間に分配させた。有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、真空下にて濃縮した。残渣を熱エタノールから再結晶化させて表題の 1 - クロロ - 4 - フタルイミドブテン ( 8.9 g、39 % ) を橙色結晶として得た。

HRMS  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClINO}_2$  として 計算値:  $m/z=236.0478$  [M+H]. 実測値: 236.0449.

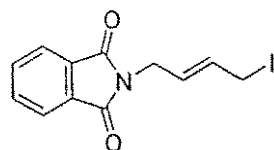
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , \_\_ppm) 4.1 (d, 2H), 4.3 (d, 2H), 5.9 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H).

【 0 4 9 7 】

実施例 C C - 3 )

【 0 4 9 8 】

【 化 1 6 5 】



【 0 4 9 9 】

実施例 C C - 2 の生成物の試料 ( 2.3 g、9.8 ミリモル ) をアセトン ( 50 m L ) に溶解した。 $\text{NaI}$  ( 3.2 g、21 ミリモル ) を添加し、混合物を一晩還流した。室温まで冷却した後に、 $\text{Et}_2\text{O}$  を添加し、混合物をチオ硫酸ナトリウムおよびブラインで順次

洗浄した。有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、真空下にて濃縮して表題のヨウ化物 (2.8 g、87.5%) を明黄色固形物として得、それをさらに精製することなく用いた。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 3.8 (d, 2H), 4.2 (d, 2H), 5.7 (m, 1H), 6.0 (m, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H).

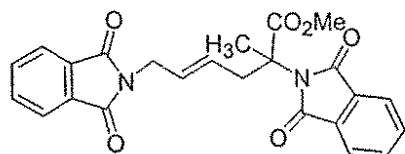
質量分析 ( $M+1$ )=328.

【0500】

実施例 CC - 4)

【0501】

【化166】



【0502】

THF (50 mL) 中の KHMDS (2.6 g、13.3 ミリモル) の溶液を -78 °C まで冷却した。THF (15 mL) 中の実施例 CC - 1 の生成物 (2.2 g、8.87 ミリモル) の溶液を添加し、その直後に 1,3 - ジメチル - 3,4,5,6 - テトラヒドロ - 2 (1H) - ピリミジノン (DMPU、1.0 mL、8.87 mL) を添加した。溶液を -78 °C にて 40 分間攪拌した後に、THF (15 mL) 中の実施例 CC - 3 の生成物 (2.9 g、8.87 ミリモル) の生成物の溶液を添加した。フラスコを冷浴から取り出し、室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液と EtOAc との間に分配させた。有機抽出物をブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、真空下にて濃縮して目的のビス - フタルイル保護アミノエステルを黄色固形物として得た。この残査をシリカゲル上のクロマトグラフィー (1 : 1 のヘキサン : EtOAc) に付して 1.4 g (35%) の表題物質を白色固形物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.2 (t, 3H), 1.6 (d, 3H), 2.8 (dd, 1H), 3.1 (dd, 1H), 4.2 (m, 4H), 5.6 (m, 1H), 5.8 (m, 1H), 7.6 (m, 4H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H).

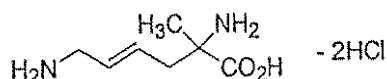
質量分析 ( $M+H$ )=447.

【0503】

実施例 CC - 5)

【0504】

【化167】



【0505】

実施例 CC - 4 の生成物 (0.78 g、1.76 ミリモル) をギ酸 (10 mL、95%) および HCl (20 mL、濃 HCl) の混合物に溶解し、3 日間還流した。反応混合物を 0 °C に冷却し、濾過して無水フタル酸を除去した。真空下にて ( $T < 40$  °C) 濃縮した後に、表題の不飽和メチルリシンを白色固形物 (0.38 g、95%) として得、それをさらに精製することなく用いた。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 1.4 (s, 3H), 2.4 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.5 (d, 2H), 5.7 (m, 2H).

質量分析 ( $M+H$ )=317.

【0506】

実施例 CC)

## 【 0 5 0 7 】

実施例 C C - 5 の生成物 ( 0 . 2 g 、 0 . 8 6 ミリモル ) を  $H_2O$  ( 8 m L ) に溶解し、 2 . 5 N の  $NaOH$  を用いて pH 9 とした。エチルアセチミダート HCl ( 0 . 4 2 g 、 3 . 4 ミリモル ) を 1 時間 にわたって 4 回 に分けて添加した。 1 時間後に、混合物を 1 0 % の HCl で pH 4 に酸性化し、真空下にて濃縮した。ついで、残渣を水洗した DOWEX 50WX4 - 200 カラム ( H 型、 0 . 5 N の  $NH_4OH$  溶出液 ) を通した。残渣を真空下にて濃縮し、 1 0 % の HCl で pH 4 に酸性化し、濃縮して表題生成物 ( 1 7 m g 、 6 % ) を油性物として得た。

HRMS  $C_9H_{17}N_3O_2$  として 計算値 :  $m/z=200.1399$  [M+H]. 実測値 : 200.1417.

$^1H$  NMR ( 400 MHz,  $D_2O$ , \_\_ppm): 1.4 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.5 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.8 (d, 2H), 5.6 (m, 2H).

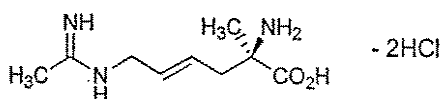
## 【 0 5 0 8 】

## 実施例 D D

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

## 【 0 5 0 9 】

## 【 化 1 6 8 】

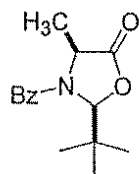


## 【 0 5 1 0 】

## 実施例 D D - 1 )

## 【 0 5 1 1 】

## 【 化 1 6 9 】



## 【 0 5 1 2 】

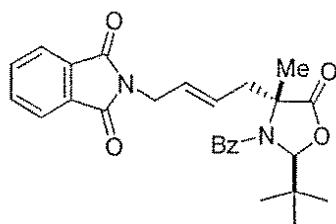
Seebachの手法に従って ( 2 S , 4 S ) - 3 - ベンゾイル - 2 - ( tert - ブチル ) - 4 - メチル - 1 , 3 - オキサゾリジン - 5 - オンを調製した。Seebach, D.; Fadel, A. Helvetica Chimica Acta 1985, 68, 1243.

## 【 0 5 1 3 】

## 実施例 D D - 2 )

## 【 0 5 1 4 】

## 【 化 1 7 0 】



## 【 0 5 1 5 】

KHMDS ( 0 . 6 5 g 、 3 . 2 4 ミリモル ) 、 DMPU ( 0 . 3 3 m L 、 2 . 7 ミリモル ) および THF ( 4 0 m L ) の溶液を - 7 8 に冷却した。THF ( 1 0 m L ) 中の ( 2

S, 4 S) - 3 - ベンゾイル - 2 - (tert - ブチル) - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - オン (実施例 DD - 1) (0.70 g、2.7 ミリモル) の溶液を滴下した。45 分後に、THF (10 mL) 中の実施例 CC - 3 の生成物 (0.88 g、2.7 ミリモル) の溶液を添加した。反応混合物を室温にて 2 時間攪拌し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液でクエンチした。層を分離し、水性層を EtOAc で抽出した。有機層を合し、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、真空下にて濃縮した。得られた黄色油性物をシリカゲル上のクロマトグラフィー (9 : 1 についで 4 : 1 のヘキサン / 酢酸エチル) に付して表題の保護不飽和アルファメチル - D - リシン (0.26 g、20 %) を無色油性物として得た。

HRMS C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> として 計算値: m/z=461.2076 [M+H]. 実測値: 461.2033.

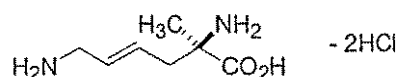
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, appm 0.9 (s, 9H), 1.5 (s, 3H), 4.3 (m, 2H), 5.5 (m, 2H), 5.6 (m, 2H), 6.1 (m, 1H), 7.5 (m, 5H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H).

【0516】

実施例 DD - 3)

【0517】

【化171】



【0518】

実施例 DD - 2 の生成物 (0.255 mg、0.55 ミリモル) を 6 N の HCl (6 mL) およびギ酸 (6 mL) に溶解し、24 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、真空下にて濃縮した。残渣を水に懸濁し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で洗浄した。水性層を濃縮し、水洗した DOWEX 50WX4 - 200 カラム (H 型、0.5 N の NH<sub>4</sub>OH 溶出液) を通した。残渣を真空下にて濃縮し、10 % の HCl で pH 4 に酸性化し、濃縮して表題の不飽和 D - リシン (71 mg、55 %) を油性物として得、それはさらに精製することなく用いた。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O, appm 1.4 (s, 3H), 2.5 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.4 (d, 2H), 5.6 (m, 2H), 5.7 (m, 2H).

【0519】

実施例 DD)

実施例 DD - 3 の生成物 (13 mg、0.056 ミリモル) を H<sub>2</sub>O (5 mL) に溶解し、2.5 N の NaOH で pH 9 とした。エチルアセチミダート塩酸塩 (27 mg、0.2 ミリモル) を 2 時間にわたって 4 回に分けて添加した。2 時間後に、混合物を 10 % の HCl で pH 4 に酸性化し、真空下にて濃縮した。残渣を水洗した DOWEX 50WX4 - 200 カラム (H 型、0.5 N の NH<sub>4</sub>OH 溶出液) に通した。残渣を真空下にて濃縮し、10 % の HCl で pH 4 に酸性化し、濃縮して表題生成物 (45 mg) を油性物として得た。

HRMS C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> として 計算値: m/z=200.1399 [M+H]. 実測値: 200.1386.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O, appm): 1.4 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.5 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.8 (d, 2H), 5.6 (m, 2H).

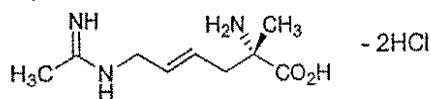
【0520】

実施例 E

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

【0521】

## 【化 1 7 2】

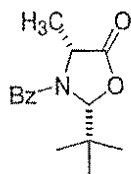


## 【 0 5 2 2 】

実施例 E E - 1 )

## 【 0 5 2 3 】

## 【化 1 7 3】



## 【 0 5 2 4 】

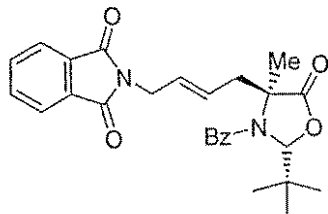
Seebachの手法に従って(2R,4R)-3-ベンゾイル-2-(tert-ブチル)-4-メチル-1,3-オキサゾリジン-5-オンを調製した。Seebach, D.; Fadel, A. Helvetica Chimica Acta 1985, 68, 1243.

## 【 0 5 2 5 】

実施例 E E - 2 )

## 【 0 5 2 6 】

## 【化 1 7 4】



## 【 0 5 2 7 】

THF (50 mL) 中の実施例 E E - 1 の(2R,4R)-3-ベンゾイル-2-(tert-ブチル)-4-メチル-1,3-オキサゾリジン-5-オン生成物(2.0 g、7.6 ミリモル)の溶液を-78 に冷却した。THF (25 mL) 中のKHMDS (0.65 g、3.24 ミリモル)の-78 の溶液を滴下した。30分後に、THF (25 mL) 中の実施例 C C - 3 の生成物(2.8 g、8.6 ミリモル)の溶液を添加した。反応混合物を室温にて1時間攪拌し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液でクエンチした。層を分離させ、水性層をEtOAcで抽出した。有機層を合し、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空下にて濃縮した。得られた橙色油性物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(9:1について4:1のヘキサン/酢酸エチル)に付して保護された表題の不飽和アルファメチル-L-リシン(0.5 g、15%)を白色固形物として得た。

HRMS C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>として 計算値: m/z=461.2076[M+H]. 実測値: 461.2043.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, \_\_ppm): 0.9 (s, 9H), 1.5 (s, 3H), 4.3 (m, 2H), 5.5 (m, 2H), 5.6 (m, 2H), 6.1 (m, 1H), 7.5 (m, 5H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H).

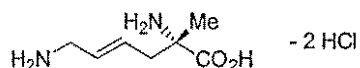
## 【 0 5 2 8 】

実施例 E E - 3 )

## 【 0 5 2 9 】



## 【化 1 7 5】



## 【 0 5 3 0 】

実施例 E E - 2 の生成物 ( 0 . 5 g 、 1 ミリモル ) を 1 2 N の H C l ( 1 0 m L ) およびギ酸 ( 5 m L ) に溶解し、この混合物を 1 2 時間加熱還流した。反応混合物をフリーザー中で 3 時間冷却し、固形物を濾過によって取り出した。残渣を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> および E t O A c で洗浄した。水性層を真空下にて濃縮して表題の不飽和アルファメチル L - リシン ( 0 . 2 6 g 、 9 9 % ) を油性物として得、これをさらに精製することなく用いた。

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, D<sub>2</sub>O, \_\_ppm): 1.4 (s, 3H), 2.5 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.4 (d, 2H), 5.7 (m, 2H).

## 【 0 5 3 1 】

実施例 E E )

実施例 E E - 3 の生成物 ( 0 . 1 3 g 、 0 . 5 6 ミリモル ) を H<sub>2</sub>O ( 1 m L ) に溶解し、2.5 N の N a O H で p H 9 とした。エチルアセチミダート塩酸塩 ( 0 . 2 8 g 、 2 . 2 ミリモル ) を 1 時間にわたって 4 回に分けて添加した。1 時間後に、混合物を 1 0 % の H C l で p H 4 に酸性化し、真空下にて濃縮した。残渣を水洗した D O W E X 5 0 W X 4 - 2 0 0 カラム ( 0 . 5 N の N H<sub>4</sub> O H 溶出液 ) を通した。残渣を真空下にて濃縮し、1 0 % の H C l で p H 4 に酸性化し、濃縮して表題生成物 ( 4 0 m g ) を油性物として得た。

HRMS C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>として 計算値: m/z=222.1218 [M+Na]. 実測値: 222.1213.

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, D<sub>2</sub>O, \_\_ppm): 1.4 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.4 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.8 (d, 2H), 5.6 (m, 2H).

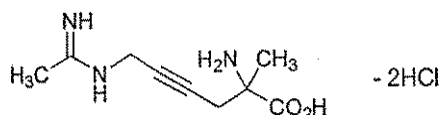
## 【 0 5 3 2 】

実施例 F F

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

## 【 0 5 3 3 】

## 【化 1 7 6】



## 【 0 5 3 4 】

実施例 F F - 1 )

## 【 0 5 3 5 】

## 【化 1 7 7】



## 【 0 5 3 6 】

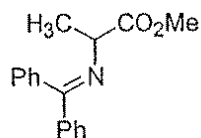
Tetrahedron Lett. 21, 4263 (1980)に記載されている手法に従って N - b o c - 1 - アミノ - 4 - クロロプト - 2 - インを調製した。

## 【 0 5 3 7 】

実施例 F F - 2 )

## 【 0 5 3 8 】

## 【化 1 7 8】



## 【0 5 3 9】

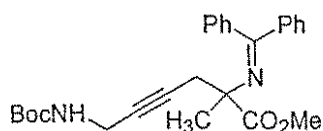
J. Org. Chem., 47, 2663 (1982)に記載されている手法に従ってN-(ジフェニルメチレン)-L-アラニン酸メチルを調製した。

## 【0 5 4 0】

実施例 F F - 3 )

## 【0 5 4 1】

## 【化 1 7 9】



## 【0 5 4 2】

アルゴンでパージしたフラスコに乾燥THF(1000mL)を入れ、鉍油中に分散した60%のNaH(9.04g、0.227モル)を添加した。この混合物に実施例FF-2の生成物(30.7g、0.114モル)を添加した。ついで、反応混合物を10-15℃にて30分間攪拌した。ヨウ化カリウム(4g)およびヨウ素(2g)を添加し、つづいて迅速に30分以内に実施例FF-2の生成物(23g、200mLのTHF中の0.113モル)を添加した。ついで、反応混合物を出発物質が消失するまで(~2時間)55℃にて攪拌した。ついで、反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を蒸発させた。酢酸エチル(500mL)を添加し、混合物を2×200mLの脱イオン水で注意深く洗浄した。有機層を無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて44gの粗製生成物を得た。ヘキサン中の20%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーによる精製により、表題の保護型不飽和アルファ-メチルリシン(28g、57%)を得た。

元素分析 C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>および0.5酢酸エチルとして 計算値: C, 70.42; H, 7.14; N, 5.91. 実測値: C, 70.95; H, 7.73; N, 6.09.

IR (Neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2981, 1714, 1631.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 1.28 (s, 9H), 1.4 (s, 3H), 2.65-2.76(m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.7 (bs, 2H), 4.6 (bs, 1H), 6.95-7.4 (m, 10H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 24.29, 28.33, 28.39, 33.24, 51.60, 53.55, 127.79, 127.97, 128.26, 128.36, 128.43, 128.54, 128.66, 130.05, 130.22, 132.39.

質量分析(M+)=435.

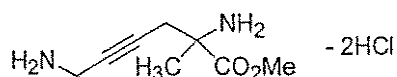
DSC純度: 261.95 .

## 【0 5 4 3】

実施例 F F - 4 )

## 【0 5 4 4】

## 【化 1 8 0】



## 【0 5 4 5】

実施例FF-3の生成物(16g、0.0368モル)を1NのHCl(300mL)に溶解し、25℃にて2時間攪拌した。反応混合物をエーテル(2×150mL)で洗浄

し、水性層を分離し、チャコールで脱色した。濃縮して～9 g (100%収率)の脱保護型の不飽和アルファ-メチルリシンエステルFF-4を白色泡状固形物として得た。

元素分析 2.26 HClおよび1.19 H<sub>2</sub>Oを含有するC<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として 計算値: C, 35.06; H, 6.86; N, 10.22; Cl, 29.24. 実測値: C, 35.31; H, 7.38; N, 10.70; Cl, 29.77.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, \_\_ppm): 1.56 (s, 3H), 2.8-3.0 (2 dt, 2H), 3.75(s, 2H), 3.79 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, \_\_ppm): 23.89, 29.81, 32.05, 57.08, 61.90, 79.57, 82.43, 173.92.

質量分析 (M+1)=171.

DSC純度: 114.22 .

UV=206 nm, 吸光度0.013.

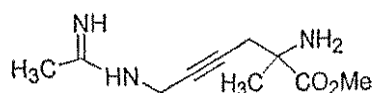
メタノール中の[a]<sub>D</sub><sup>25</sup>=365 nmにて0.

【0546】

実施例FF-5)

【0547】

【化181】



【0548】

実施例FF-4の生成物(2.43 g、0.01モル)を脱イオン水(25 mL)に溶解した。脱イオン水(25 mL)中のNaOH(400 mg、0.01モル)の溶液を25 mLにて添加してpHを～7.95とし、さらに10分間攪拌を続けた。エチルアセチミダート塩酸塩(988 mg、0.008モル)を反応混合物に添加し、同時に1 NのNaOHを添加することによってpHを～8.5に調整した。反応混合物をpH 8ないし8.5にてアセチミダート添加後3時間攪拌した。1 NのHClを反応混合物(4.1 pH)に添加した。50 mLにて溶媒を蒸発させて黄色粗製吸湿性の残渣(4 g、>100%収率)を得た。0.1%のAcOH/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>Oを用いるGilsonクロマトグラフィーシステム上で精製を行った。

元素分析 2.25 HClおよび1.7 H<sub>2</sub>Oを含有するC<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>として 計算値: C, 37.08; H, 7.05; N, 12.97; Cl, 24.63. 実測値: C, 37.01; H, 6.79; N, 12.76; Cl, 24.87.

IR (Neat, \_\_max, cm<sup>-1</sup>): 2953, 2569, 1747, 1681, 1631.

<sup>1</sup>H NMR(D<sub>2</sub>O, \_\_ppm): 1.52 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.74-2.96 (2 dt, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.95 (t, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, \_\_ppm): 23.89, 29.81, 32.05, 57.08, 61.90, 79.57, 82.43, 173.92.

質量分析 (M+1)=212.

【0549】

実施例FF)

実施例FF-5の生成物(100 mg、0.0005モル)を8 NのHCl(20 mL)に溶解し、還流温度にて10時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーター上で希塩酸を蒸発させた。残渣を脱イオン水(10 mL)および水に溶解し、真空下にて再濃縮して表題生成物をほぼ定量収率(88 mg)で黄色ガラス状固形物として得た。

元素分析 2.4 HClおよび1.8 H<sub>2</sub>Oを含有するC<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>として 計算値: C, 34.08; H, 6.67; N, 13.25; Cl, 26.83. 実測値: C, 34.32; H, 6.75; N, 13.63; Cl, 26.47.

IR (Neat, \_\_max, cm<sup>-1</sup>): 1738, 1677, 1628, 1587.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, \_\_ppm): 1.6 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.8-3.0 (2 dt, 2H), 4.1 (s, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, \_\_ppm): 21.22, 24.10, 29.88, 34.58, 80.04, 80.99, 128.39, 168.07, 176.13.

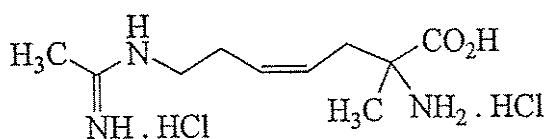
質量分析 (M+1)=198.

【 0 5 5 0 】

実施例 G G )

【 0 5 5 1 】

【 化 1 8 2 】

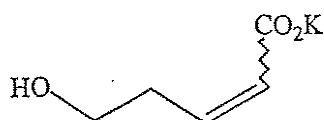


【 0 5 5 2 】

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

【 0 5 5 3 】

【 化 1 8 3 】



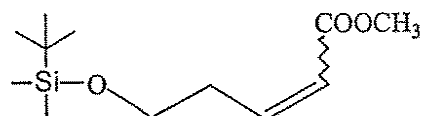
【 0 5 5 4 】

実施例 G G - 1 ) 5 , 6 - ジヒドロピラン - 2 - オン ( 4 9 . 0 5 g 、 0 . 5 モル ) を 2 0 0 m L の水に溶解した。水酸化カリウム ( 3 5 g 、 0 . 6 2 5 モル ) を添加し、反応混合物を常温にて 5 時間攪拌した。溶媒を真空下にて除去して、NMR によって表題化合物の c i s 異性体が優性であると特徴付けられた無色ガラス状固形物 ( 6 5 g 、 8 4 % ) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) \_\_\_\_: 2.7 (m, 2H), 3.6 (t, 2H), 5.8-5.85 (m, 1H), 5.9-5.97 (m, 1H).

【 0 5 5 5 】

【 化 1 8 4 】



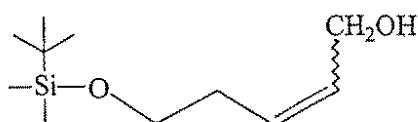
【 0 5 5 6 】

実施例 G G - 2 ) 実施例 G G - 1 の生成物を 1 0 0 m L のジメチルホルムアミドに溶解した。ついで、ヨウ化メチル ( 5 2 m L 、 0 . 8 4 モル ) を添加すると、40℃まで発熱を引き起こした。反応混合物を室温にて 1 0 時間攪拌し、20 / 80 比率の 1 5 0 m L の酢酸エチル / ジエチルエーテルおよび氷水の間に分配させた。水性層を分離し、1 0 0 m L のジエチルエーテルで再抽出した。有機層を合し、乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、濾過し、すべての溶媒を除去して目的のメチルエステル生成物 ( 4 0 g 、 7 1 % ) を得た。この物質を 2 0 0 m L の塩化メチレンに溶解し、溶液を 0℃に冷却した。第 3 級ブチルジメチルシリルクロリド、トリエチルアミンおよびジメチルアミノピリジンを添加した。反応混合物を室温まで徐々に温め、窒素下で 1 0 時間攪拌した。反応物を 1 0 0 m L の 1 N の重硫酸カリウム溶液で抽出した。有機層を 2 × 1 0 0 m L のブライン、ついで 3 × 1 5 0 m L の水で洗浄した。有機層を乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、濾過し、除去して 4 2 g ( 5 6 % ) の表題物質を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) \_\_\_\_: 0.02 (s, 6H), 0.085 (s, 9H), 2.8-2.85 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.66-3.7 (m 2H), 5.8 (m, 1H), 6.3 (m, 1H).

【 0 5 5 7 】

## 【化 1 8 5】



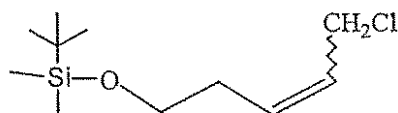
## 【 0 5 5 8】

実施例 G G - 3) 実施例 G G - 2 からの物質を 25 mL のトルエンに溶解し、0℃まで冷却した。水素化ジイソブチルアルミニウム (トルエン中の 1.0 M、32 mL、48 ミリモル) を、温度を 5℃ないし -10℃に維持しつつ滴下した。反応混合物を、それを -25℃まで冷却する前に、6℃ないし -8℃にて 1.5 時間攪拌した。この混合物に、100 mL の 0.5 N の酒石酸ナトリウムカリウムを添加した。反応混合物を放置して室温まで温め、1 時間攪拌した。ゼラチン状の沈殿物が形成し、これを濾過した。水性物を 2 × 100 mL の EtOAc で抽出した。合した有機層を乾燥 (硫酸ナトリウム) させ、濾過し、真空下にて濃縮して表題生成物 (3.45 g、66%) を無色油性物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) \_\_\_\_: 0.02 (s, 6H), 0.085 (s, 9H), 2.25-2.32 (m, 2H), 2.6 (bs, 1H), 3.6 (t, 2H), 4.08 (d, 2H), 5.45-5.55 (m, 1H), 5.7-5.75 (m, 1H).

## 【 0 5 5 9】

## 【化 1 8 6】



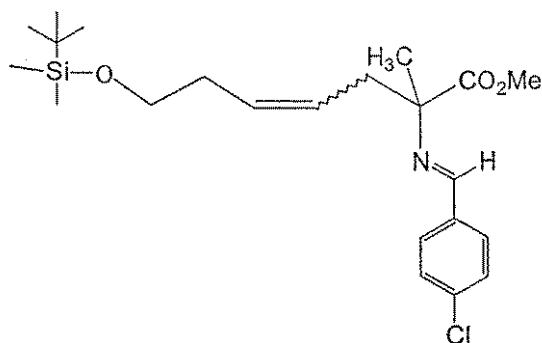
## 【 0 5 6 0】

実施例 G G - 4) 実施例 G G - 3 からの生成物 (8 g、37 ミリモル) を 100 mL の塩化メチレンに溶解し、この溶液を 0℃まで冷却した。ついで、塩化メタンスルホニルを添加し、この混合物を 5 分間攪拌した。ついで、トリエチルアミンを添加した。前記した試薬を添加する間、温度を 0℃ないし -10℃に維持した。その後に、反応混合物を室温まで温め、24 時間攪拌した。ついで、それを 100 mL の 50% の重炭酸ナトリウム水溶液で抽出した。有機層を 100 mL の飽和ブライン水溶液で洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濾過し、真空下にて除去して表題物質 (8.2 g、94%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) \_\_\_\_: 0.02 (s, 6H), 0.085 (s, 9H), 2.25-2.32 (m, 2H), 3.6 (t, 2H), 4.08 (d, 2H), 5.6-5.7 (m, 2H).

## 【 0 5 6 1】

## 【化 1 8 7】



## 【 0 5 6 2】

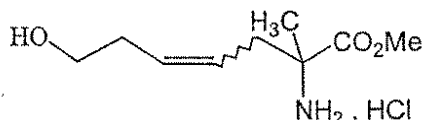
実施例 G G - 5) 59 mL のテトラヒドロフランに溶解した N - p - クロロフェニルイミン = アラニン = メチルエステル (8.85 g、34 ミリモル) の溶液をアルゴンでパージした。NaH (1.64 g、41 ミリモル) を添加し、その際に溶液が鮮やかな橙色に

変色し、つづいて真紅色に変色した。40 mL のテトラヒドロフラン中の実施例 G G - 4 からの表題物質 (8 g、34 ミリモル) の溶液を前記のアニオン性溶液に添加した。発熱反応が観察され、温度がほぼ 40 まで上昇した。反応混合物を 48 ないし - 52 に 2 時間維持した。ついで、それを室温まで冷却し、濾過した。濾液を真空下にて除去して表題物質 (8.4 g、50 % 粗収率) を黄色油性物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.02 (s, 6H), 0.085 (s, 9H), 1.45 (s, 3H), 1.6 (s, 1H), 2.2-2.25 (m, 2H), 2.65 (d, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 5.45-5.55 (m, 2H), 7.35-7.7 (m, 4H).

【0563】

【化188】



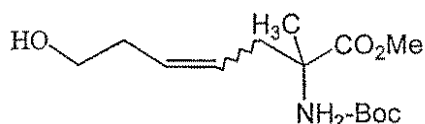
【0564】

実施例 G G - 6) 実施例 G G - 5 からの表題物質 (8.4 g、18.2 ミリモル) を 125 mL の 1 N の塩酸で処理し、反応物を室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物を 2 x 75 mL の酢酸エチルで抽出した後に、水性層を真空下、56 にて除去して、4 g の表題物質 (100 % 粗収率) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.6 (s, 3H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.65-2.8 (m, 2H), 3.6-3.65 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 5.4-5.5 (m, 1H), 5.75-5.85 (m, 1H).

【0565】

【化189】



【0566】

実施例 G G - 7) 実施例 G G - 6 の表題生成物 (1.9 g、8.5 ミリモル) を 15 mL のジオキサンおよび 8 mL の水の混合物に溶解した。ついで、固形重炭酸カリウムを注意深く添加して発泡を回避した。第三級ブチルオキシカルボニル無水物を少量ずつ添加して反応混合物を常温にて 24 時間攪拌する前に、反応混合物を 10 分間攪拌した。反応混合物を、それを分離漏斗に注ぐ前に 100 mL の酢酸エチルおよび 50 mL の水で希釈した。有機層を分離させ、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、除去して表題物質を無色油性物 (1.9 g、78 % 粗収率) として得た。

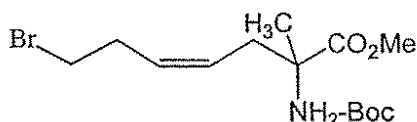
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42 (s, 9H), 1.55 (s, 3H), 2.3-2.36 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 2H), 3.65-3.7 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 5.42-5.5 (m, 1H), 5.55-5.62 (m, 1H).

【0567】

実施例 G G - 8 実施例 G G - 6 からの表題物質のさらなる 1.9 g の試料を、実施例 G G - 7 の方法によって実施例 G G - 7 の表題生成物の粗製 Z / E 混合物に変換した。この物質を 20 / 80 比率の酢酸エチル / ヘキサンの溶媒系を用いてシリカ上でさらに精製して、少量の E - 異性体ならびに多量の Z - 異性体を得た。

【0568】

【化190】



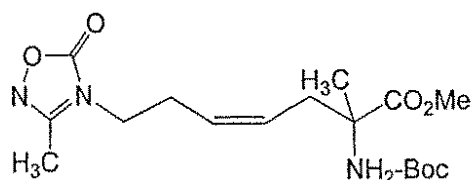
## 【 0 5 6 9 】

実施例 C C - 9 ) 実施例 G G - 8 からの表題の Z - 異性体 ( 1 . 8 g 、 6 . 2 5 ミリモル ) を 2 0 m L のアセトニトリルに溶解し、この溶液を 0 に冷却した。ついで、ピリジン ( 0 . 7 6 g 、 9 . 4 ミリモル ) を添加し、つづいて固形ジプロモトリフェニルホスホラン ( 3 . 4 6 g 、 8 . 2 ミリモル ) を 1 0 分間にわたって少量ずつ添加した。反応混合物をアルゴン下、室温にて 2 4 時間攪拌した。形成した沈殿物を濾別した。濾液を真空下にて濃縮して 2 . 8 g の油性物を得、これを 6 0 / 4 0 比率の酢酸エチル / ヘキサンの溶媒系を用いてシリカゲル上で精製した。1 . 1 g の表題物質 ( 5 0 % ) を N M R によって特徴付けした。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) \_\_\_\_: 1.44 (s, 9H), 1.55 (s, 3H), 2.6-2.65 (m, 4H), 3.35-3.4 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 5.4-5.45 (m, 1H), 5.55-5.6 (m, 1H).

## 【 0 5 7 0 】

## 【 化 1 9 1 】



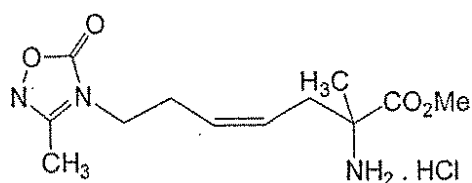
## 【 0 5 7 1 】

実施例 G G - 1 0 ) 実施例 G G - 8 からの表題物質 ( 3 0 0 m g 、 0 . 8 6 ミリモル ) を 2 5 m L のジメチルホルムアミド ( D M F ) に溶解した。3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾリン - 5 - オンのカリウム塩 ( 1 3 0 m g 、 0 . 9 4 ミリモル ) を添加し、反応混合物を 5 2 まで加熱し、攪拌しつつその温度に 1 8 時間維持した。ついで、D M F を真空下、6 0 にて除去する前に、それを室温まで冷却した。残査を 6 0 / 4 0 から 9 0 / 1 0 の酢酸エチル / ヘキサンのグラジエントを用いてシリカゲル上で精製して、3 0 0 m g ( 9 5 % ) の表題物質を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CD<sub>3</sub>OD) \_\_\_\_: 1.35 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.45-2.55 (m, 4H), 3.65-3.7 (m, 2H), 3.72 (t, 3H), 5.5-5.6 (m, 2H).

## 【 0 5 7 2 】

## 【 化 1 9 2 】



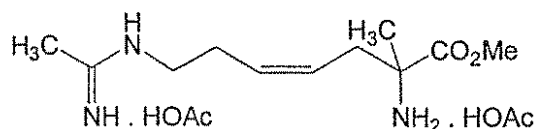
## 【 0 5 7 3 】

実施例 G G - 1 1 ) 実施例 G G - 1 0 の生成物 ( 3 0 0 m g ) を 0 . 0 5 N の希塩酸で処理し、この溶液を 3 0 分間攪拌した。溶媒を真空下にて除去してほぼ定量収率の目的の物質を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CD<sub>3</sub>OD) \_\_\_\_: 1.6 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.7-2.8 (m, 2H), 3.3-3.4 (m, 5H), 5.5-5.6 (m, 1H), 5.7-5.8 (m, 1H).

## 【 0 5 7 4 】

## 【 化 1 9 3 】



## 【 0 5 7 5 】

実施例 G G - 1 2 ) 実施例 G G - 1 1 からの表題物質 ( 1 9 8 m g 、 0 . 5 4 ミリモル ) を 5 0 m L の M e O H に溶解した。ついで、ギ酸 ( 4 0 m g ) を添加し、つづいて炭酸カルシウム担持パラジウム ( 4 0 0 m g ) を添加した。反応混合物を密閉試験管中で攪拌しつつ 6 5 まで 2 4 時間加熱した。ついで、それを室温まで冷却し、濾過した。濾液を真空下にて濃縮し、残査を逆相 H P L C によって精製して 1 1 5 m g ( 7 5 % ) の表題物質を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.4 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.4-2.52 (m, 4H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.75 (t, 3H), 5.54-5.62 (m, 2H).

## 【 0 5 7 6 】

実施例 G G ) 実施例 G G - 1 2 からの表題物質 ( 7 5 m g ) を 1 5 m L の 2 N の塩酸に溶解した。反応混合物を加熱還流し、それを室温まで冷却する前に 6 時間攪拌した。溶媒を真空下にて除去した。残査を 2 5 m L の水に溶解し、ロータリーエバポレーター上で除去して過剰な塩酸を除去した。残査を水に溶解し、凍結乾燥して 7 6 m g ( ~ 1 0 0 % ) の表題物質を得た。

元素分析  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 + 2.2\text{HCl} + 2.2\text{H}_2\text{O}$  として 計算値: C, 36.06; H, 7.75; N, 12.61.

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 + 2.2\text{HCl} + 2.2\text{H}_2\text{O}$  として 実測値: C, 35.91; H, 7.61; N, 12.31.

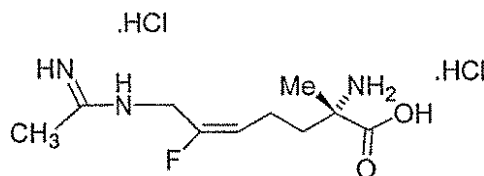
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.47 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.45-2.64 (m, 4H), 2.58-2.65 (m, 2H), 3.65-3.7 (t, 2H), 5.55-5.65 (m, 2H).

## 【 0 5 7 7 】

実施例 H H

## 【 0 5 7 8 】

## 【 化 1 9 4 】

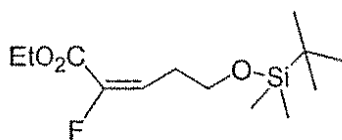


## 【 0 5 7 9 】

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

## 【 0 5 8 0 】

## 【 化 1 9 5 】



## 【 0 5 8 1 】

実施例 H H - 1 ) 1 0 0 m L の T H F 中の 2 - フルオロホスホノ酢酸トリエチル ( 2 5 . 4 g 、 1 0 5 ミリモル ) の冷 ( - 7 8 ) 溶液に、n - ブチルリチウム ( ヘキサン中の 1 . 6 M の 6 3 m L 、 1 0 1 ミリモル ) を添加した。この混合物を - 7 8 にて 2 0 分間攪拌すると、鮮やかな黄色溶液を生成した。ついで、1 2 0 m L の T H F 中の粗製 3 - [ ( t e r t - ブチルジメチルシリル ) オキシ ] プロパナル ( J. Org. Chem., 1994, 59, 1139-1148 ) ( 2 0 . 0 g 、 1 0 5 ミリモル ) の溶液を 1 0 分間にわたって滴下し、得られた混合物を - 7 8 にて 1 . 5 時間攪拌し、その時点で薄層クロマトグラフィー ( ヘキサン中の 5 % の酢酸エチル ) による分析は出発物質が全く残存していないことを示した。反応物を - 7 8 にて飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( 1 5 0 m L ) でクエンチした。有機層を収集し、水性層をジエチルエーテル ( 3 0 0 m L ) で抽出した。合した有機物をブライン ( 2 0 0 m L



）で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗製物質をヘキサン（2 L）で溶出するシリカゲル（150 g）のプラグを通して濾過して14.38 g（52%）の目的の（2E）-5-[[（1,1-ジメチルエチル）ジ-メチルシリル]オキシ]-2-フルオロ-2-ペンテン酸エチルエステル生成物を透明油性物として得た。 $^1\text{H}$  NMRおよび $^{19}\text{F}$  NMRは単離した生成物が95：5の概算E：Z比を有することを示した。

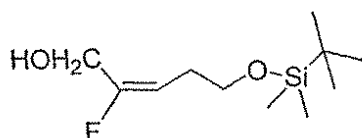
HRMS  $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{FO}_3\text{Si}$ として 計算値： $m/z=277.1635$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  実測値：277.1645.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.06 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 1.38 (t, 3H), 2.74 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 4.31 (q, 2H), 6.0 (dt, ビニル, 1H).

$^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -129.78 (d, 0.05 F,  $J=35\text{Hz}$ , 5% Z-異性体), -121.65 (d, 0.95 F,  $J=23\text{Hz}$ , 95% E-異性体).

【0582】

【化196】



【0583】

実施例HH-2) 室温にて100 mLのメタノール中の実施例HH-1（6.76 g、24.5ミリモル）の溶液に、固形 $\text{NaBH}_4$ （4.2 g、220ミリモル）を3時間にわたって1.4 gずつ添加した。3.5時間後に、水（10 mL）を添加した。さらなる固形 $\text{NaBH}_4$ （4.2 g、220ミリモル）を3時間にわたって1.4 gずつ添加した。反応物を150 mLの飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ でクエンチし、ジエチルエーテル（ $2 \times 250\text{ mL}$ ）で抽出した。有機層を合し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質、4.81 gの透明油性物をヘキサン中の10%の酢酸エチルで溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して2.39 g（42%）の目的の（2E）-5-[[（1,1-ジメチルエチル）ジメチルシリル]オキシ]-2-フルオロ-2-ペンテン-1-オール生成物を透明油性物として得た。これは $^{19}\text{F}$  NMRによると93：7の概算E：Z比を含んでいた。

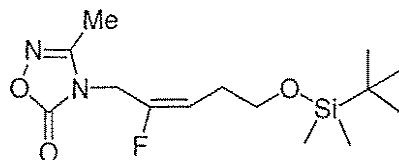
HRMS  $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{FO}_2\text{Si}$ として 計算値： $m/z=235.1530$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  実測値：235.1536.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.06 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 2.35 (m, 2H), 3.62 (t, 2H), 4.19 (dd, 2H), 5.2 (dt, ビニル, 1H).

$^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -120.0 (dt, 0.07F, 7%のZ-異性体), -109.82 (q, 0.93 F,  $J=21\text{Hz}$ , 93%のE-異性体).

【0584】

【化197】



【0585】

実施例HH-3) 60 mLのTHF中の実施例HH-2（2.25 g、9.58ミリモル）、ポリマー支持トリフェニルホスフィン（3ミリモル/g、1.86 g、15ミリモル）および3-メチル-1,2,4-オキサジアゾリン-5-オン（1.25 g、12.5ミリモル）の混合物に、ジエチルアゾジカルボキシラート（2.35 mL、14.7ミリモル）を添加した。反応混合物を室温にて1時間攪拌し、さらなる3-メチル-1,2,4-オキサジアゾリン-5-オン（0.30 g、3.0ミリモル）を添加した。30分後に、混合物をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮した。得られた黄色油性物をジエチルエーテル（30 mL）でトリチュレートし、固形物を濾過によって除去した。濾液を濃縮し、ヘキサ

ン ( 3 0 m L ) でトリチュレートし、濾過した。濾液を油性物まで濃縮し、これをヘキサン中の 1 5 % の酢酸エチルで溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して 1 . 8 3 g ( 6 0 % ) の目的の 4 - [ ( 2 E ) - 5 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ] - 2 - フルオロ - 2 - ペンテニル] - 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 ( 4 H ) - オン生成物を透明油性物として得た。これは  $^{19}\text{F}$  NMR によると目的の E - 異性体のみを含んでいた。

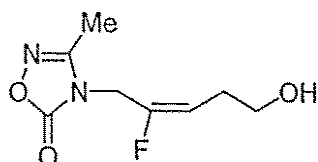
HRMS  $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{FN}_2\text{O}_3\text{Si}$  として 計算値:  $m/z=317.1697$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 実測値: 317.1699.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) — 0.04 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 3.64 (t, 2H), 4.32 (d, 2H), 5.4 (dt, ビニル, 1H).

$^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) — -110.2 (q, 1 F,  $J=21\text{Hz}$ ).

【 0 5 8 6 】

【 化 1 9 8 】



【 0 5 8 7 】

実施例 H H - 4 ) 酢酸 ( 6 m L )、T H F ( 2 m L ) および水 ( 2 m L ) の混合物中の実施例 H H - 3 ( 1 . 8 3 g、5 . 7 8 ミリモル ) の溶液を室温にて 2 . 5 時間攪拌した。得られた溶液を真空下にて油性物まで濃縮し、これをジエチルエーテル ( 5 0 m L ) に溶解した。有機層を飽和  $\text{NaHCO}_3$  で洗浄し、水性層をジエチルエーテル (  $2 \times 5 0 \text{ m L}$  ) および酢酸エチル (  $2 \times 5 0 \text{ m L}$  ) で抽出した。合した有機層を乾燥させ (  $\text{MgSO}_4$  )、濾過し、蒸発させて 1 . 1 5 g ( 9 8 % ) の目的の 4 - [ ( 2 E ) - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 2 - ペンテニル] - 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 ( 4 H ) - オン生成物を無色透明の油性物として得た。

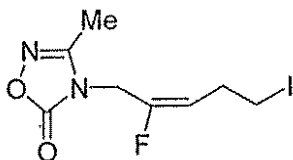
HRMS  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{FN}_2\text{O}_3$  として 計算値:  $m/z=203.0832$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 実測値: 203.0822.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) — 2.31 (3H), 2.4 (m, 2H), 3.66 (t, 2H), 4.37 (d, 2H), 5.42 (dt, ビニル, 1H).

$^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) — -110.20 (q, 1F,  $J=21\text{Hz}$ ).

【 0 5 8 8 】

【 化 1 9 9 】



【 0 5 8 9 】

実施例 H H - 5 ) 0 のトリフェニルホスフィン ( 2 3 8 m g、0 . 9 1 ミリモル ) およびイミダゾール ( 9 2 m g ) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 2 m L ) 溶液に、固形ヨウ素 ( 2 3 0 m L、0 . 9 1 ミリモル ) を添加し、混合物を 5 分間攪拌した。得られた黄色スラリーに実施例 H H - 4 ( 0 . 1 5 g、0 . 7 4 ミリモル ) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 ( 1 . 5 m L ) を添加した。スラリーを放置して室温まで温め、3 0 分間攪拌した。反応混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 1 0 m L ) で希釈し、飽和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  ( 5 m L ) およびブライン ( 5 m L ) で洗浄し、乾燥させ (  $\text{MgSO}_4$  )、濾過し、蒸発させて油性物とした。油性物にジエチルエーテル ( 1 0 m L ) を添加して白色沈殿を得、これを濾過によって除去し、濾液を濃縮して油性物とした。粗製物質をヘキサン中の 3 0 % の酢酸エチルで溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、0 . 1 8 g ( 7 8 % ) の目的の 4 - [ ( 2 E ) - 2 - フルオロ - 5 - ヨード - 2 - ペンテニル] - 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 ( 4 H ) - オン生成物を透明油性物として得、これは放置すると

固化した。

融点=58.1-58.6 .

元素分析  $C_8H_{10}FIN_2O_2$  として 計算値: C, 30.79; H, 3.23; N, 8.98. 実測値: C, 30.83; H, 3.11; N, 8.85.

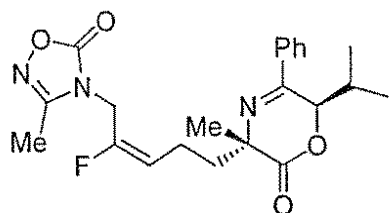
HRMS  $C_8H_{11}FIN_2O_2$  として 計算値:  $m/z=330.0115 [M+H]^+$ , 実測値: 330.0104.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  2.31 (s, 3H), 2.75 (q, 2H), 3.21 (t, 2H), 4.31 (d, 2H), 5.39 (dt, ビニル, 1H).

$^{19}F$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  -108.21 (q, 1F,  $J=21Hz$ ).

【 0 5 9 0 】

【 化 2 0 0 】



【 0 5 9 1 】

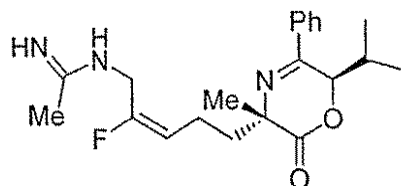
実施例 H H - 6 ) 氷浴中の ( 3 S , 6 R ) - 6 - イソプロピル - 3 - メチル - 5 - フェニル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - オキサジン - 2 - オン (Synthesis, 1999, 4, 704-717) ( 1 . 1 0 g 、 4 . 7 6 ミリモル ) 、 L i I ( 0 . 6 3 g 、 4 . 7 6 ミリモル ) および実施例 H H - 5 ( 0 . 8 5 g 、 2 . 7 2 ミリモル ) の 1 - メチル - 2 - ピロリジノン ( 1 2 m L ) 溶液に、 2 - t e r t - ブチルイミノ - 2 - ジエチルアミノ - 1 , 3 - ジメチルペルヒドロ - 1 , 3 , 2 - ジアザホスホリン ( 1 . 3 8 m L 、 4 . 7 6 ミリモル ) を添加した。黄色溶液は塩基を添加した際に橙色になり、得られた溶液を室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル ( 1 0 0 m L ) で希釈し、水で洗浄し ( 2 x 3 0 m L ) 、乾燥させ (  $MgSO_4$  ) 、濾過し、蒸発させて黄色油性物とした。粗製物質をヘキサン中の 3 0 % の酢酸エチルで溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して 0 . 6 4 g ( 5 7 % ) の目的のアルキル化生成物を透明油性物として得た。

$^1H$  NMR ( $C_6D_6$ )  $\delta$  0.57 (d, 3H), 0.89 (d, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 4.88 (dt, ビニル, 1H), 5.49 (d, 1H), 7.1 (m, 3H), 7.6 (m, 2H).

$^{19}F$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  -110.37 (q, 1 F,  $J=21Hz$ ).

【 0 5 9 2 】

【 化 2 0 1 】



【 0 5 9 3 】

実施例 H H - 7 ) 実施例 H H - 6 ( 0 . 1 3 g 、 0 . 3 1 ミリモル ) のメタノール ( 2 0 m L ) 溶液に、リンドラー触媒 ( 1 . 0 g ) を添加した。攪拌したスラリーを 6 0 に 1 時間加熱し、さらなるリンドラー触媒 ( 0 . 3 0 g ) を添加した。スラリーを 6 0 にてさらに 1 時間攪拌し、ついで室温まで冷却した。触媒をセライトを通す濾過によって除去し、濾液を除去して 0 . 5 8 g ( 1 0 0 % ) の目的の脱保護アミジン生成物を淡黄色油性物として得た。

MS:  $m/z=374.2 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.77 (d, 3H), 1.07 (d, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.8-2.2 (m, 5H), 3.83 (d, 2H), 5.20 (dt, ビニル, 1H), 5.69 (d, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.7 (m, 2H).

$^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -109.4 (m, 1F,  $J=21\text{Hz}$ ).

【0594】

実施例HH) 1.5NのHCl (25mL) 中の実施例HH-7からの生成物 (0.58g、1.54ミリモル) の溶液をジエチルエーテル (2×20mL) で洗浄し、1時間還流した。溶媒を除去し、粗製アミノ酸エステルを6NのHCl (15mL) に溶解し、加熱還流した。6時間後に、溶媒を真空下にて除去し、得られた泡状物を0-40%の $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.25%の酢酸) の30分間のグラジエントで溶出する逆相HPLCによって精製した。生成物を含む画分を合し、濃縮して泡状物とした。生成物を1NのHClに溶解し、溶媒を真空下にて除去 (2×) して0.15g (29%) の目的の (2S, 5E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 6 - フルオロ - 7 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 5 - ヘプテン酸, 二塩酸塩生成物を得た。

HRMS  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{O}_2$  として 計算値:  $m/z=232.1461$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 実測値: 232.1485.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.43 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.8-2.1 (m, 4H), 3.98 (d, 2H) 5.29 (dt, ビニル, 1H).

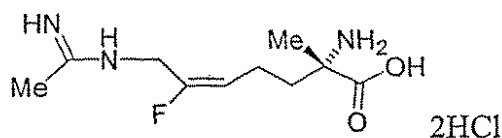
$^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -109.97 (q, 1F,  $J=21\text{Hz}$ ).

【0595】

実施例II

【0596】

【化202】

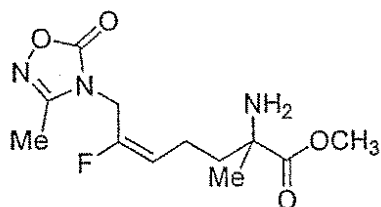


【0597】

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

【0598】

【化203】



【0599】

実施例II-1) 窒素下、メチル = N - [(3, 4 - ジクロロフェニル) - メチレン] - アラニナート (748.5g、2.88モル) の1 - メチル - 2 - ピロリジノン (7500mL) 溶液にLiI (385.5g、2.88モル) を添加し、得られたスラリーをほぼ20分間攪拌して透明溶液を得た。ついで、実施例HH-5からの固形物 (750g、2.40モル) を添加し、得られた溶液を氷浴中で $\sim 0^\circ\text{C}$ まで冷却した。正味のBTPP (900g、2.88モル) を、内部温度を $5^\circ\text{C}$ 未満に維持しつつ25分間にわたって滴下した。 $5^\circ\text{C}$ にてさらに1.5時間攪拌した後に、HPLCによって反応が完了していることを決定した。この時点で、7500mLのメチル t - ブチルエーテル (MTBE) を添加し、つづいて9750mLの水 / 砕氷混合物を添加した。この操作の間に温度が $20^\circ\text{C}$ まで上昇した。 $5 - 10$ 分間激しく攪拌した後に、層を分離し、水性層を6000

m L の M T B E で 2 回 洗 浄 し た。M T B E 層 を 合 し、7 5 0 0 m L の 水 で 2 回 洗 浄 し た。ついで、得られた M T B E 溶液を ~ 5 0 0 0 m L に 濃 縮 し、1 1 6 2 5 m L の 1 . 0 N の H C l で 処 理 し、室 温 に て 1 時 間 激 し く 攪 拌 し た。層 を 分 離 し、水 性 層 を 7 5 0 0 m L の M T B E で 洗 浄 し た。約 1 k g の 塩 化 ナ ト リ ウ ム を 水 性 層 に 添 加 し、得 ら れ た 混 合 物 を す べ て の 塩 が 溶 解 す る ま で 攪 拌 し た。こ の 時 点 で、7 5 0 0 m L の 酢 酸 エ チ ル を 添 加 し、得 ら れ た 混 合 物 を 1 0 まで 冷 却 し、2 0 2 5 m L の 6 . 0 N の 水 酸 化 ナ ト リ ウ ム を よ く 攪 拌 し つ つ 添 加 し た。得 ら れ た p H は 約 9 と す べ き で あ る。層 を 分 離 し、水 性 層 を 塩 化 ナ ト リ ウ ム で 飽 和 化 し、7 5 0 0 m L の 酢 酸 エ チ ル で 再 度 抽 出 し た。合 し た 酢 酸 エ チ ル 抽 出 物 を 乾 燥 さ せ ( M g S O <sub>4</sub> )、明 り い 油 性 物 に 濃 縮 し た。こ こ で、酢 酸 エ チ ル が 完 全 に 除 去 さ れ て い な い こ と に 注 意 さ れ た い。ついで、振 盪 し つ つ 3 0 0 0 m L の ヘ キ サ ン を 添 加 し て ス ラ リー を 生 成 し、こ れ を 1 0 まで 冷 却 し た。顆 粒 状 の 固 形 物 を 濾 過 に よ っ て 収 集 し、1 5 0 0 m L の ヘ キ サ ン で 洗 浄 し た。約 5 6 4 g ( 8 2 % 収 率 ) の 目 的 の 純 粋 な ア ミ ノ エ ス テ ル ( H P L C に よ っ て > 9 5 % 純 粋 ) を 白 色 固 形 物 と し て 得 た。

融 点 82.9-83.0 .

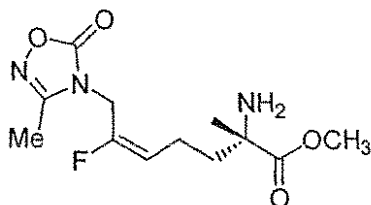
LCMS: m/z=288.2 [M+H]<sup>+</sup>.

キラル HPLC (Chiralpak-AD 順相カラム、100%のアセトニトリル、210nm, 1mL/分): 2 の 大 き な ピーク 4.71 お よ び 5.36 分 (1:1).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.40 (s, 3H), 1.7-1.8 (m, 2H), 2.0 (br s, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.34 (dd, 2H), 5.33 (dt, 1H).

【 0 6 0 0 】

【 化 2 0 4 】

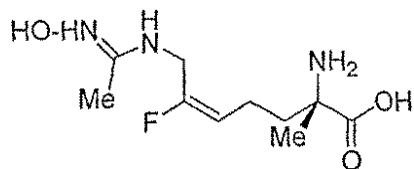


【 0 6 0 1 】

実施例 II - 2 ) 実施例 II - 1 から の 生 成 物 の 個 々 の エ ナ ン チ オ マー の 分 離 を キ ラ ル H P L C ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー ( ChiralPak - AD、順 相 カ ラ ム、1 0 0 % の ア セ ト ニ ト リ ル ) を 用 い る 分 取 ス ケー ル で 行 い、目 的 の 純 粋 な ( 2 S ) - 2 - メ チ ル ア ミ ノ エ ス テ ル 生 成 物 の 表 題 生 成 物 を 得 た。ChiralPak - AD、順 相 カ ラ ム、1 0 0 % の ア セ ト ニ ト リ ル、210nm、1mL/分 ) : 5.14 分 (99%) .

【 0 6 0 2 】

【 化 2 0 5 】



【 0 6 0 3 】

実施例 II - 3 ) 0 . 9 9 3 M の N a O H ( 3 0 . 0 m L、2 9 . 7 9 ミ リ モ ル ) 中 の 実 施 例 II - 2 の 生 成 物 ( 2 . 3 0 g、8 . 0 1 ミ リ モ ル ) の ス ラ リー を 室 温 に て 2 時 間 攪 拌 し た。得 ら れ た 無 色 透 明 溶 液 に、1 . 0 2 3 M の H C l ( 2 9 . 1 0 m L、2 9 . 7 6 ミ リ モ ル ) を 添 加 し た。得 ら れ た 透 明 溶 液 を 沈 殿 が 形 成 し 始 め る ま で ( ほ ぼ 3 0 m L ま で ) 濃 縮 し た。ス ラ リー を 温 め て 透 明 溶 液 を 得、こ れ を 室 温 に て 一 晩 静 置 し た。沈 殿 物 を 濾 過 に よ っ て 単 離 し た。固 形 物 を 冷 水 ( 2 x 1 0 m L )、冷 メ タ ノー ル ( 2 x 1 0 m L ) お よ び E t <sub>2</sub> O ( 2 x 2 0 m L ) で 洗 浄 し た。白 色 固 形 物 を 真 空 下、4 0 に て 4 時 間 乾 燥 さ せ て、1 . 0 4 g ( 5 3 % ) の 目 的 の N - ヒ ド ロ キ シ の 図 示 し た 生 成 物 を 得 た。

融点=247.2 .

元素分析  $C_{10}H_{18}FN_3O_3$ として 計算値: C, 48.57; H, 7.34; N, 16.99; Cl, 0.0. 実測値: C, 48.49; H, 7.37; N, 16.91; Cl, 0.0.

HRMS  $C_{10}H_{18}FN_3O_3$ として 計算値:  $m/z=248.1410$   $[M+H]^+$ , 実測値: 248.1390.

$^1H$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  1.35 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.7-2.0 (m, 4H), 3.87 (d, 2H) 5.29 (dt, ビニル, 1H).

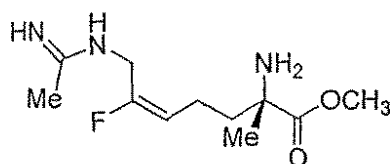
$^{19}F$  NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  -112.51 (q, 1 F,  $J=21Hz$ ).

【0604】

実施例II-4) メタノール中の実施例II-3の溶液にリンドラー触媒を添加した。攪拌したスラリーを2時間還流し、ついで室温まで冷却した。触媒をセライトを通す濾過によって除去し、濾液を蒸発させた。得られた固形物を水に溶解し、1.0NのHClから繰返し濃縮して、目的の(2R, 5E)-2-アミノ-2-メチル-6-フルオロ-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸、二塩酸塩生成物を得た。

【0605】

【化206】



【0606】

実施例II-5) 実施例II-2からの73.5g(0.3モル)の生成物の溶液を300mLのメタノールに溶解し、反応温度を22 ないし26 に維持しつつ、312mLのメタノール中の13.7gのリンドラー触媒および73.5gのギ酸(1.53モル)の予め形成した混合物に滴下した。室温にてさらに~15時間攪拌した後に、 $^{19}F$  NMRによって反応が完了していることを決定した。得られた反応混合物をセライトを通して濾過し、セライトを125mLのメタノールで3回洗浄した。メタノール濾液を合し、濃縮して115gの目的のアミジン表題生成物を粘稠な油性物として得た。

MS:  $m/z=246$   $(M+H)^+$ .

$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  1.6 (s, 3H), 2.0-2.2 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 5.4 (dt, ビニル), 8.4 (s, 3H).

$^{13}F$  NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  -110.4 (q,  $J=21 Hz$ ), -111.7 (q,  $J=21Hz$ ).

【0607】

微量レベルの鉛を除去するために、粗製生成物を750mLのメタノールに溶解し、150gのチオールベース樹脂(Deloxan THP 11)を添加した。室温にて3時間攪拌した後に、樹脂を濾過し、500mLのメタノールで2回洗浄した。濾液を収集し、濃縮して99gの目的のアミジン表題生成物を粘稠な油性物として得た。

【0608】

別法:

合計5.0gの実施例II-2からの生成物(0.0174モル、1.0当量)を40mLの1-ブタノールおよび10mLの酢酸中の5.0gの亜鉛末(0.0765モル、4.39当量)と混合した。50 にて5時間攪拌した後に、LC分析は反応が完了していることを示した。固形物を容易に濾別した。氷水中で7 まで冷却した後に、濾液を30mLの6NのNaOH(0.180モル)で激しく攪拌しつつ一度に処理した。反応混合物を33 から20 まで冷却した後に、透明なブタノール層を分離し、水性層を40mLの1-ブタノールで再度抽出した。ブタノール抽出物を合し、30mLのブラインにつづいて10mLの6NのHClで洗浄した。70 にて濃縮した後に透明ガラスが生じ、これは目的のアミジン表題生成物と同定された。

【0609】

実施例 I I ) 6 N の H C l 中の 9 9 g の実施例 I I - 5 からの生成物の溶液を 1 時間還流し、この時点で L C 分析は反応が完了していることを示した。真空下にて溶媒を除去して 8 9 . 2 g のガラス状油性物を得、これを 1 4 6 6 m L のエタノールおよび 7 . 5 m L の脱イオン水の混合物に溶解した。T H F を、曇点に達するまで ( 5 . 5 リットル ) 常温にてこの攪拌した溶液に添加した。さらに 3 0 m l の脱イオン水を添加し、溶液を室温にて一晩振盪した。得られたスラリーを濾過し、2 0 0 m L の T H F で洗浄して 6 5 g の白色固形物を得、これは目的の表題生成物と同定された。

$[\alpha]_D^{25} = +7.2$  (c=0.9, H<sub>2</sub>O).

融点 = 126-130 .

MS: m/z=232 (M+H)<sup>+</sup>.

元素分析 C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>F<sub>1</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>として 計算値: C, 37.28; H, 6.88; N, 13.04; Cl, 22.01.

実測値: C, 37.52, H, 6.84, N, 13.21, Cl, 21.81.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) s, 3H), 1.8-2.1 (m, 4H), 1.9 (s, 3H), 4.0 (d, 2H), 5.3 (dt, ビニル, 1H).

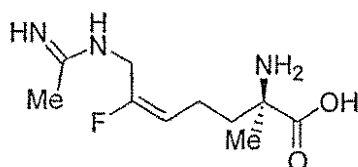
<sup>19</sup>F NMR (D<sub>2</sub>O) d -109.6 (q, J=21 Hz), -112.1 (q, J=21Hz).

【 0 6 1 0 】

実施例 J J

【 0 6 1 1 】

【 化 2 0 7 】



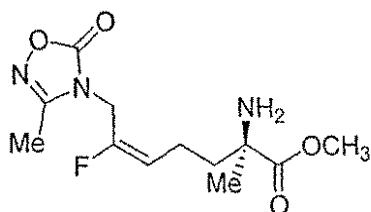
2HCl

【 0 6 1 2 】

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

【 0 6 1 3 】

【 化 2 0 8 】

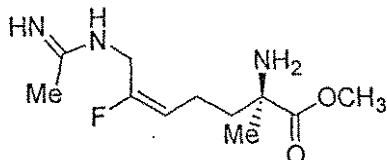


【 0 6 1 4 】

実施例 J J - 1 ) 実施例 I I - 1 からの生成物の個々のエナンチオマーの分離を、キラル H P L C クロマトグラフィーを用いる分取スケールで行って目的の純粋な ( 2 R ) - 2 - メチルアミノエステル生成物を得た。

【 0 6 1 5 】

【 化 2 0 9 】



【 0 6 1 6 】

実施例 J J - 2 ) 実施例 J J - 1 からの生成物を水および酢酸に溶解した。亜鉛末を添加し、混合物を H P L C 分析が出発物質がほとんど残存していないことを示すまで 60 にて加熱した。反応混合物からセライトを通して Zn を濾過し、濾液を濃縮した。粗製物質を逆相 H P L C カラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含有する画分を合し、濃縮して目的の ( 2 R ) - 2 - メチルアセトアミド生成物を得た。

【 0 6 1 7 】

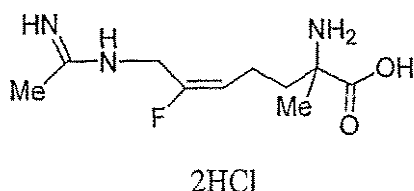
実施例 J J ) 2.0 N の H C l 中の実施例 J J - 2 の溶液を 2 時間還流した。溶媒を真空下にて除去した。得られた固形物を水に溶解し、1.0 N の H C l から繰返し濃縮して目的の ( 2 R , 5 E ) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 6 - フルオロ - 7 - [ ( 1 - イミノエチル ) アミノ ] - 5 - ヘプテン酸 , 二塩酸塩生成物を得た。

【 0 6 1 8 】

実施例 K K

【 0 6 1 9 】

【 化 2 1 0 】

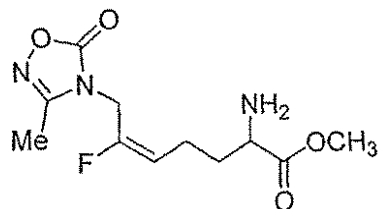


【 0 6 2 0 】

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

【 0 6 2 1 】

【 化 2 1 1 】



【 0 6 2 2 】

実施例 K K - 1 ) 氷浴中のメチル = N - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチレン ] - グリシナート ( 0.33 g、1.6 ミリモル )、Li I ( 0.20 g、1.0 ミリモル ) および実施例 H H - 5 の生成物の試料 ( 0.30 g、0.96 ミリモル ) の 1 - メチル - 2 - ピロリジノン ( 5 mL ) 溶液に、2 - t e r t - ブチルイミノ - 2 - ジエチルアミノ - 1 , 3 - ジメチルペルヒドロ - 1 , 3 , 2 - ジアザホスホリン ( 0.433 mL、1.5 ミリモル ) を添加した。溶液を室温にて 1.5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル ( 30 mL ) で希釈し、水 ( 2 x 20 mL ) で洗浄し、乾燥 ( M g S O 4 ) させ、濾過し、蒸発させて粗製の目的のラセミ体アルキル化イミンを黄色油性物として得た。

【 0 6 2 3 】

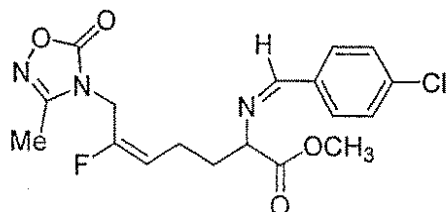
粗製物質を酢酸エチル ( 10 mL ) に溶解し、1 N の H C l ( 10 mL ) を添加した。混合物を室温にて 2 時間攪拌し、有機層を分離した。水性層を固形 N a H C O 3 で中和し、酢酸エチル ( 2 x 30 mL ) で抽出した。有機層を乾燥させ ( M g S O 4 )、濾過し、蒸発させて 0.13 g の目的の表題ラセミ体アミノエステル生成物を黄色油性物として得た。この生成物はさらに精製することなく次工程で用いた。

LCMS: m/z=288.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【 0 6 2 4 】



## 【化 2 1 2】



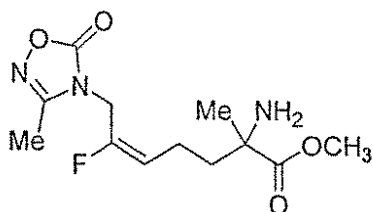
## 【 0 6 2 5】

実施例 K K - 2) 実施例 K K - 1 ( 1 . 3 6 g、 4 . 9 8 ミリモル ) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 1 5 mL ) 溶液に、 4 - クロロベンズアルデヒド ( 0 . 7 0 g、 5 . 0 ミリモル ) および  $\text{MgSO}_4$  ( ~ 5 g ) を添加した。スラリーを室温にて 1 8 時間攪拌した。スラリーを濾過し、濾液を除去して 1 . 9 8 g ( 1 0 0 % ) の目的の表題イミン生成物を淡黄色油性物として得た。この生成物はさらに精製することなく次工程において用いた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ) — 1.34 (s, 3H), 2.0 (br m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.83 (t, 1H), 4.98 (dt, ビニル, 1H).

## 【 0 6 2 6】

## 【化 2 1 3】



## 【 0 6 2 7】

実施例 K K - 3) 実施例 K K - 2 の生成物 ( 0 . 2 5 g、 0 . 6 3 ミリモル ) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 2 mL ) 溶液に、ヨウ化メチル ( 0 . 2 0 0 mL、 3 . 2 3 ミリモル ) および O ( 9 ) - アリル - N - ( 9 - アントラセニルメチル ) - シンコニジニウム ( cinchonidinium ) プロミド ( 4 0 mg、 0 . 0 6 6 ミリモル ) を添加した。溶液を - 7 8 まで冷却し、正味の BTTP ( 0 . 2 8 9 mL、 0 . 9 5 ミリモル ) を添加した。得られた橙色溶液を - 7 8 にて 2 時間攪拌し、放置して - 5 0 に到達させた。 - 5 0 にて 2 時間後に、溶液を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 1 0 mL ) で希釈し、水 ( 1 0 mL ) で洗浄し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、蒸発させて粗製の目的のラセミ体アルキル化イミンを黄色油性物として得た。

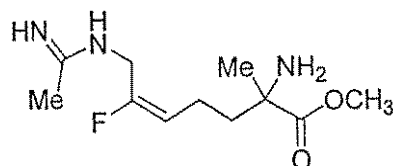
## 【 0 6 2 8】

粗製物質を酢酸エチル ( 1 0 mL ) に溶解し、1 N の  $\text{HCl}$  ( 1 0 mL ) を添加した。混合物を室温にて 1 時間攪拌し、有機層を分離した。水性層を固形  $\text{NaHCO}_3$  で中和し、酢酸エチルで抽出した ( 2 x 3 0 mL )。有機層を乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、蒸発させて 0 . 1 6 g の目的のラセミ体 2 - メチルアミノエステル生成物を黄色油性物として得た。生成物はさらに精製することなく次工程において用いた。

LCMS:  $m/z=288.2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

## 【 0 6 2 9】

## 【化 2 1 4】



## 【 0 6 3 0】

実施例 K K - 4 ) 実施例 - K K - 3 からのラセミ体生成物を水および酢酸に溶解した。亜鉛末を添加し、混合物を、H P L C 分析が出發物質がほとんど残存していないことを示すまで 6 0 にて加熱した。反応混合物から Z n 末をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮した。粗製物質を逆相 H P L C カラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含有する画分を合し、濃縮して目的のアセトアミジン生成物を得た。

【 0 6 3 1 】

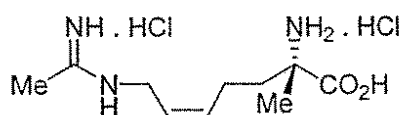
実施例 K K ) 2 . 0 N の H C l 中のラセミ体実施例 K K - 4 の溶液を 1 時間還流した。溶媒を真空下にて除去した。得られた固形物を水に溶解し、1 . 0 N の H C l から繰返し濃縮して目的の表題の ( 2 R / S , 5 E ) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 6 - フルオロ - 7 - [ ( 1 - イミノエチル ) アミノ ] - 5 - ヘプテン酸 , 二塩酸塩生成物を得た。

【 0 6 3 2 】

実施例 L L

【 0 6 3 3 】

【 化 2 1 5 】

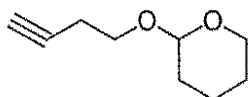


【 0 6 3 4 】

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

【 0 6 3 5 】

【 化 2 1 6 】



【 0 6 3 6 】

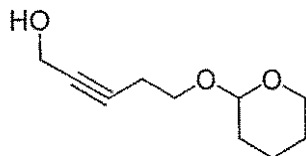
4 - [ ( テトラヒドロピラニル ) オキシ ] ブチン

【 0 6 3 7 】

実施例 L L - 1 ) 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン ( 2 9 3 . 2 g 、 3 . 5 モル ) および濃 H C l ( 1 . 1 m L ) の混合物を 5 に冷却した。発熱的に冷却を続けつつ、温度を 5 0 に到達させながら 3 0 分間にわたって 3 - ブチン - 1 - オール ( 2 3 1 . 5 g 、 3 . 3 モル ) を添加した。それを M T B E ( 1 . 0 L ) で希釈する前に 2 . 5 時間、室温にて攪拌しつつ反応を保持した。得られた混合物を飽和重炭酸ナトリウム ( 2 x 1 5 0 m L ) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下にて濃縮して 5 0 0 g の生成物を得た ( 9 8 % 粗収率 ) ; 9 6 % の G C 面積。

【 0 6 3 8 】

【 化 2 1 7 】



【 0 6 3 9 】

5 - ( テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ ) - ペント - 2 - イン - 1 - オール

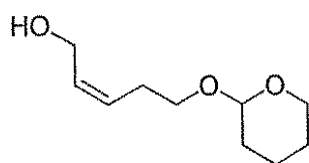
【 0 6 4 0 】

実施例 L L - 2 ) 温度を 4 8 まで上昇させつつ、T H F ( 1 2 5 m L ) 中の実施例 L L - 1 の 4 - [ ( テトラヒドロピラニル ) オキシ ] ブチン生成物 ( 5 0 . 0 g 、 0 . 3 3

モル)の溶液に、THF中の2NのEtMgClの溶液(242 mL、0.48モル)を、窒素雰囲気下にて30分間にわたって添加した。混合物を66℃までさらに加熱し、常温まで冷却する前にこの温度にて2時間保持した。パラホルムアルデヒド(14.5 g、0.48モル)を添加し(少し発熱が観察された)、得られた混合物を45℃まで加熱した。温度を45-55℃に1時間コントロールした後に、混合物は透明に変化した。この時点において、混合物を66℃まで加熱し、2.5時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム(125 mL)を40℃未満の温度に維持しつつ30分間にわたって徐々に添加した(強力な発熱が観察された)。液相をデカンテーションによって分離し、酢酸エチル(250 mL)およびブライン(50 mL)を添加した。有機相を分離し、ブライン(2×50 mL)および水(1×50 mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下にて濃縮して51 gの明るく黄色に発色する油性物を得た(85%の粗収率); GC面積% = 表題生成物、88%、出発物質6%。

【0641】

【化218】



【0642】

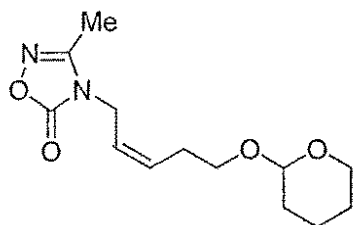
5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-ペント-2-エン-1-オール

【0643】

実施例LL-3) 窒素雰囲気下、500 mLのパールボトルに実施例LL-2の5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-ペント-2-エン-1-オール生成物(40.2 g、0.22モル)、リンドラー触媒(2.0 g)、エタノール(120 mL)、ヘキサン(120 mL)および2,6-ルチジン(457 mg)を満たした。反応混合物を窒素および水素ガスで5回パージした。パールボトルを水素で5 psiまで加圧し、98%の理論的水素が消費されるまで振盪した。容器から水素を放出し、反応物を窒素で5回パージした。混合物をSolka Flocのパッドを通して濾過し、触媒をエタノール(2×50 mL)で濯いだ。濾液および濯ぎ液を合し、減圧下にて濃縮して40.3 g(99%収率)の表題物質を黄色に発色する油性物として得た(GC面積% = 96%)。

【0644】

【化219】



【0645】

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

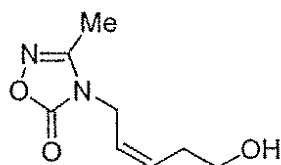
【0646】

実施例LL-4) トルエン(42 mL)中の実施例LL-3の5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-ペント-2-エン-1-オール生成物(11.8 g、0.063モル)の溶液にトリエチルアミン(6.4 g、0.063モル)を添加した。混合物を-5℃まで冷却し、塩化メタンスルホニル(7.3 g、0.63モル)をポット温度が10℃未満に維持される速度でシリンジを介して添加した。混合物を放置して室温まで温め、2時

間攪拌した。混合物を吸引濾過し、フィルター上でトルエン（ $2 \times 20 \text{ mL}$ ）で濯いだ。濾液および洗液をDMF（ $10 \text{ mL}$ ）中の3-メチル-1,2,4-オキサジアゾリン-5-オン（ $8.6 \text{ g}$ 、 $0.063 \text{ mol}$ ）のナトリウム塩の混合物に添加した。混合物を機械式スターラーで攪拌し、45 にて5時間加熱した。水（ $40 \text{ mL}$ ）を添加し、混合物を5分間攪拌し、ついで層を分離した。トルエン層を水（ $3 \times 20 \text{ mL}$ ）で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濃縮して $16.5 \text{ g}$ （ $97.3\%$ ）の橙色に発色した粗製生成物を得た（ $71\%$ の表題生成物、 $18\%$ のトルエンおよび $4\%$ の不純物からなるGC面積%）。

【0647】

【化220】



【0648】

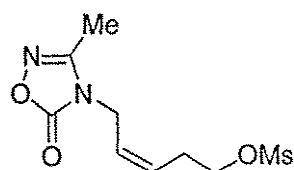
4-(5-ヒドロキシ-ペント-2-エニル)-3-メチル-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン

【0649】

実施例LL-5) メタノール（ $48 \text{ mL}$ ）中の実施例LL-4の3-メチル-4-[5-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-ペント-2-エニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン生成物（ $16 \text{ g}$ 、 $0.06 \text{ mol}$ ）の溶液に、p-トルエンスルホン酸（ $0.34 \text{ g}$ 、 $2.0 \text{ mmol}$ ）を添加した。混合物を室温にて4時間攪拌した。重炭酸ナトリウム（ $0.27 \text{ g}$ 、 $3.0 \text{ mmol}$ ）を添加し、混合物をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を飽和 $\text{NaHCO}_3$ （ $20 \text{ mL}$ ）で希釈し、得られた混合物を酢酸エチル（ $2 \times 60 \text{ mL}$ ）で抽出した。抽出物を合し、水（ $2 \times 25 \text{ mL}$ ）で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濃縮して $8.4 \text{ g}$ の粗製の橙色に発色した油性の表題生成物を得た（GC面積% =  $80\%$ ）。

【0650】

【化221】



【0651】

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

【0652】

実施例LL-6) 塩化メチレン（ $33 \text{ mL}$ ）中の実施例LL-5の4-(5-ヒドロキシ-ペント-2-エニル)-3-メチル-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン生成物（ $8.27 \text{ g}$ 、 $0.045 \text{ mol}$ ）の溶液に、トリエチルアミン（ $5.0 \text{ g}$ 、 $0.49 \text{ mol}$ ）を添加した。混合物を-5 まで冷却し、温度が8 未満に維持される速度で塩化メタンスルホニル（ $5.5 \text{ g}$ 、 $0.048 \text{ mol}$ ）を添加した。冷浴を取り除き、混合物を室温まで温めつつ3時間攪拌した。水（ $15 \text{ mL}$ ）を添加し、混合物を5分間攪拌し、ついで層を分離した。有機層を水（ $10 \text{ mL}$ ）で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濃縮して明るい琥珀色に発色する残渣を得た。残渣を酢酸エチル（ $8 \text{ mL}$ ）に溶解し、5 にて一晚維持した。沈殿した固形物を吸引濾過によって取り出し、最小体積の酢酸エチルでフィルター上で濯ぎ、ついでフィルター上で風乾して $6.8 \text{ g}$ （ $58\%$ 収率）の表題生成物を

得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.76 (dtt,  $J=10.9, 7.5, 1.5\text{Hz}$ , 1H),  $\delta$  5.59 (dtt,  $J=10.9, 7.0, 1.5\text{Hz}$ , 1H),  $\delta$  4.31 (t,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H),  $\delta$  4.27 (dd,  $J=7.0, 1.5\text{Hz}$ , 2H),  $\delta$  3.04 (s, 3H),  $\delta$  2.67 (q,  $J=6.7\text{Hz}$ , 2H),  $\delta$  2.28 (s, 3H).

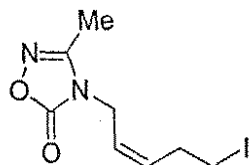
$^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.0, 156.3, 129.9, 125.1, 68.4, 38.9, 37.2, 27.5, 10.2.

IR( $\text{cm}^{-1}$ ) 1758, 1605, 1342, 1320, 1170.

元素分析  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ として 計算値: C, 41.21; H, 5.38; N, 10.68. 実測値: C, 41.15; H, 5.41; N, 10.51.

【0653】

【化222】



【0654】

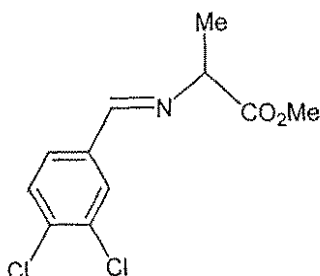
4-(5-ヨード-ペント-2-エニル)-3-メチル-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン

【0655】

実施例 LL-7) アセトン(160 mL)中の実施例 LL-6の5-(3-メチル-5-オキソ-[1,2,4]オキサジアゾール-4-イル)-ペント-3-エニル=メタンスルホン酸エステル生成物(20.0 g、0.076 mol)の溶液にヨウ化ナトリウム(17.15 g、0.114 mol)を添加した。混合物を加熱還流し、3時間攪拌した。外部加熱を中止し、混合物を室温にて一晩保持した。固形物を濾過によって取り出し、フィルター上で濯いだ。濾液および洗液を合し、濃縮し、不均一な残渣を酢酸エチル(120 mL)で抽出した。有機層を水(60 mL)、チオ硫酸ナトリウムの15%水溶液(60 mL)および水(60 mL)で洗浄し;  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、減圧下にて濃縮して22.1 g(98%収率)の表題の油性生成物を得た。

【0656】

【化223】



【0657】

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

【0658】

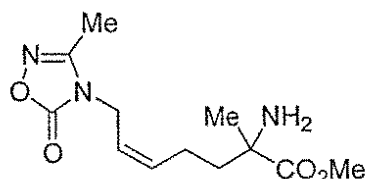
実施例 LL-8) 窒素雰囲気下、塩化メチレン(2.1 L)中のL-アラニンメチルエステル塩酸塩(200.0 g、1.43 mol)の機械的に攪拌したスラリーに、トリエチルアミン(199.7 mL、1.43 mol)を12分間(添加の間に、固形物が部分的に溶解し、ついで再沈殿した)にわたって添加した。10分後に、3,4-ジクロロベンズアルデヒド(227.5 g、1.30 mol)および硫酸マグネシウム(173.0 g、1.43 mol)を添加した(温度は30分間にわたって6℃上昇した)。2.5時間後に、混合物を濾過した。濾液を水(1×1 L)およびブライン(1×500 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して313.3 g、92.4%収率の油性生成物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) — 8.25 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 4.17 (t, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.53 (d, 3H).

元素分析  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_2$  として 計算値: C, 50.79; H, 4.26; Cl, 27.26; N, 5.38. 実測値: C, 50.37; H, 4.10; Cl, 26.87; N, 5.38.

【0659】

【化224】



【0660】

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

【0661】

実施例 LL-9) 方法1. 窒素雰囲気下、ジメチルホルムアミド(1.4 L)中の実施例 LL-7の生成物(114.2 g、0.39モル)および実施例 LL-8の生成物(151.5 g、0.58モル)の溶液を-8℃まで冷却した。ついで、ヨウ化リチウム(78.1 g、0.58モル)を19分間にわたって3回に分けて等量ずつ添加した。混合物を-7℃にて20分間攪拌し、ついで(tert-ブチルイミノ)-トリス(ピロリジノ)ホスホラン(194.0 mL、0.62)を36分間にわたって添加した(最高温度=-2.6℃)。10分後に、冷浴を除去し、溶液を室温にて1時間攪拌した。ついで、混合物を冷水(1.4 L)に添加し、酢酸エチル(2×1.0 L)で抽出した。合した有機層を水(2×400 mL)およびブラインで洗浄した。酢酸エチル層を1 NのHCl(780 mL)で処理し、1時間攪拌した。水性層を分離し、酢酸エチルで抽出し(2×400 mL)、ついで重炭酸ナトリウム(110 g)で中和した。混合物を酢酸エチル(1×500 mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮し、ついでt-ブチルメチルエーテルで処理して結晶性生成物を得た: 最初の収穫14.4 g; 2回目の収穫6.6 g(各々、GC純度=96.2%および91.9%)。水性相を塩化ナトリウムで飽和化し、酢酸エチルで抽出した(4×500 mL)。合した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ついでt-ブチルメチルエーテルで処理して結晶性生成物を得た: 最初の収穫33.4 g; 2回目の収穫10.8 g(各々、GC純度=89.6%および88.8%)。総粗収率は65.2 g、62.4%。

【0662】

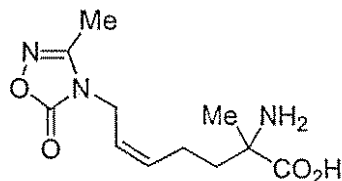
方法2. 窒素雰囲気下、ジメチルホルムアミド(207 mL)中の実施例 LL-7の生成物(20.7 g、0.070モル)および実施例 LL-8の生成物(22.9 g、0.088モル)の溶液に、炭酸セシウム(29.8 g、0.092)を添加した。混合物を室温にて16時間攪拌し、ついで水(300 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×200 mL)で抽出した。合した酢酸エチル層を水(3×100 mL)およびブラインで洗浄し、ついで1 NのHCl(184 mL)で処理した。1時間後に、層を分離し、水性層を酢酸エチル(3×100 mL)で抽出し、ついで重炭酸ナトリウム(15.5 g)で中和した。混合物を酢酸エチル(1×150 mL)で抽出した。水性層を塩化ナトリウムで飽和化し、酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して黄色固形物を得た(11.9 g、62.9%; GC純度=96.6%)。粗製生成物は温t-ブチルメチルエーテルまたは酢酸エチルから再結晶化させた。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) — 5.68 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.23 (d, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.69 (s, br, 2H), 1.66 (m, 1H), (1.36, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) — 177.60, 159.01, 156.10, 135.12, 121.82, 57.48, 52.29, 40.12, 39.00, 26.62, 22.56, 10.41.

【 0 6 6 3 】

【 化 2 2 5 】



【 0 6 6 4 】

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

【 0 6 6 5 】

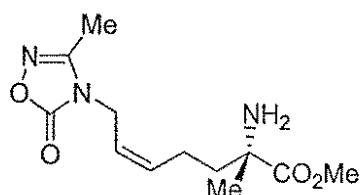
実施例 LL - 10) 実施例 LL - 9 の生成物 ( 0.269 g、1 ミリモル ) を 5 mL の 2 N の HCl に溶解し、アルゴン下で加熱還流した。6 時間の還流につづいて室温にて 7 2 時間攪拌した後に、アリコットを取り出し、 $^1\text{H}$  NMR によってチェックした。ほぼ 6 % の未反応出発エステルが目的の生成物と一緒に残存した ( LC - MS によって確認した )。水性部分を真空下にて除去すると、0.38 g の粘稠な琥珀色油性物が残存した。逆相クロマトグラフィーを介した精製につづいて凍結濾過した後に、0.23 g、90.2 % の表題化合物を白色の非潮解性の固形物として得た。

元素分析  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.77\text{H}_2\text{O}$  として 計算値: C, 49.09; H, 6.94; N, 15.61, 実測値: C, 48.71; H, 6.94; N, 15.98.

質量分析:  $\text{M}+1=256$ .

【 0 6 6 6 】

【 化 2 2 6 】



【 0 6 6 7 】

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

【 0 6 6 8 】

実施例 LL - 11) 表題化合物 ( 827.3 g ) は安定状態再循環オプション ( steady state recycling option ) を備えた Novaprep 200 機器を用いる分取型キラルクロマトグラフィーによってその R エナンチオマーから分離した。物質を 40 mg / mL の濃度で無水エタノールに溶解し、50 × 500 mm の予め充填した Chiral Technologies ステンレス鋼カラムに負荷した。吸着剤は 20  $\mu$  Chiral Pal AD とした。移動相はエタノール / トリエチルアミン 100 / 0.1 で; 流速は 125 mL / 分に合わせた。粗製溶液 ( 25 mL ) を 12 分毎にカラムに負荷した。安定状態再循環技術を用いた。ロータリーエバポレーターを用いて溶媒を除去した。最終生成物を金色油性物として単離し、これは放置すると固化した; 399.0 g ( 96.4 % 回収 )。

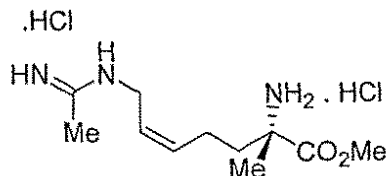
$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) — 5.68 ( dtt, 1H,  $J_{\text{olefinic}}=10.7\text{Hz}$  ), 5.43 ( dtt, 1H,  $J_{\text{olefinic}}=10.7\text{Hz}$  ), 4.82 ( s, br, 2H ), 4.28 ( d, 2H,  $J=5.5\text{Hz}$  ), 3.73 ( s, 3H ), 2.27 ( s, 3H ), 2.26 ( m, 1H ), 2.14 ( m, 1H ), 1.82 ( ddd, 1H,  $J=13.6, 11.3, 5.4\text{Hz}$  ), 1.67 ( ddd, 1H,  $J=13.6, 11.2, 5.5\text{Hz}$  ), 1.34 ( s, 3H ).

$^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) — 178.49, 161.13, 158.70, 135.92, 123.47, 58.55, 52.77, 41.38, 39.96, 26.23, 23.47, 10.23.

元素分析  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$  として 計算値: C, 53.52; H, 7.11; N, 15.60. 実測値: C 52.35; H, 7.20; N, 15.60.

【0669】

【化227】



【0670】

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

【0671】

実施例 LL - 12) メタノール (2.4 L) 中の実施例 LL - 11 の生成物 (114.5 g、0.425 モル) の溶液に、固形ジベンゾイル - L - 酒石酸 (152.5 g、0.425 モル) および 88% のギ酸 (147 mL、3.428 モル) を常温にて添加した。メタノール (200 mL) 中のリンドラー触媒、5 重量% の酢酸鉛で被毒した炭酸カルシウム担持パラジウム (37.9 g) のスラリーを窒素下で調製した。ついで、出発物質の溶液を常温にて明灰色の触媒スラリーに添加し、つづいてメタノール (200 mL) で濯いだ。不均一な反応混合物を 45 にて 1 時間半加熱した。安定なガスの発生が約 40 で開始することが観察され、これは反応の進行を示した。混合物を氷 / 水浴中で冷却し、ついで Supercell HyFlo のプラグを通して濾過した。黄色溶液を真空下にて濃縮して粘稠な油性物を得、これを 2 N の希塩酸 (2 L) および酢酸エチル (0.8 L) の間に分配させた。層を分離し、水性層を酢酸エチル (0.8 L) で 1 回洗浄した。溶媒および揮発物を真空下、高温 (= 70 ) にて除去した。中間生成物はさらに精製または特徴付けすることなく次工程において用いた。

LC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 228$ .

【0672】

実施例 LL) 実施例 LL - 12 の粗製生成物 (170 g) を 2 N の希塩酸 (1 L) に溶解した。得られた橙色溶液をそれを放冷して常温に戻す前に一晚還流した。反応混合物をその体積の約 1 / 3 まで濃縮し、酸性溶液を固相抽出カートリッジ (25 g の C18 シリカ) を通して色および他の不純物を除去した。真空下 (= 70 ) にて溶媒を除去して、208 g の粗製生成物を黄色がかったガム状物として得た。

粗製ガム状物 (31.3 g) を水 (250 mL) にとり、物質を、酸性樹脂 Dowex 50WX4 - 400 (約 600 g) を充填した予め処理したイオン交換カラムに負荷した。樹脂は最初に水 (1 L) で洗浄し、ついで希塩酸 (1 L の 10 / 90 (v / v) の濃塩酸 / 水) で洗浄した。生成物はより高いイオン強度の希塩酸 (1.5 L の 20 / 90 (v / v) から 25 / 75 の濃塩酸 / 水) を用いて樹脂から溶出した。水性溶媒を真空下 (= 70 ) にて除去し、ガム状残査を 4 体積% のトリフルオロ酢酸水溶液 (100 mL) にとった。水性溶媒を真空下 (= 70 ) にて除去し、工程をさらに 1 回繰り返した。ついで、残査を高真空下にて乾燥させて 32.2 g のガム状物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

【0673】

粗製 (2S, 5Z) - 7 - アセトイミドイルアミノ - 2 - アミノ - 2 - メチル - ヘプト - 5 - エン酸二トリフルオロ酢酸塩水和物 (32.2 g) を逆相分取型クロマトグラフィーによって精製した。粗製物を 0.1% の TFA 水溶液 (50 mL) に溶解し、吸着剤 (BHK polar W/S, 50 , 1.16 kg) を充填した 2 インチ ID x 1 メートルのステンレス鋼カラ



ムに負荷した。生成物は、0.1%のTFA水溶液から25/75/0.1のアセトニトリル/水/TFAの段階グラジエントで120 mL/分の流速で溶出した。負荷比は36:1 (w/w)の試料に対するシリカとした。溶媒を真空下にて除去し、希塩酸で繰り返し濯ぎ、真空下で溶媒を除去することによってHCl塩に物質を変換した。高真空下での乾燥により、27.4 gの表題の二塩酸塩水和物を黄色がかったガム状物として得た。

LC-MS  $[M+H]^+ = 214.16$  Da.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ): 1.48 (s, 3H), 1.8-1.9 (AB, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.01/2.12 (AB, 2H), 3.78 (d, 2H), 回転異性体 3.87 (d, 2H), 5.6/5.5 (dt, 2H, 11Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 18.7, 21.5, 21.6, 36.4, 39.1, 59.8, 122.6, 134.3, 164.5, 173.7.

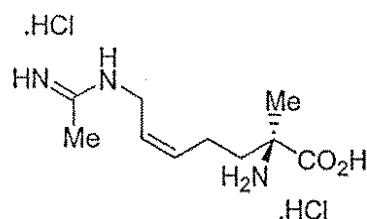
元素分析  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2.2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として 計算値: C, 36.21; H, 8.33; N, 12.67; Cl 23.51. 実測値: C, 36.03; H, 7.72; N, 12.67; Cl, 23.60.

【0674】

実施例MM

【0675】

【化228】



【0676】

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

【0677】

実施例LL-11に記載した分離の間に単離したR-エナンチオマー(1.13 g, 4.2ミリモル)を11 mLの25%酢酸に溶解し、60℃に加熱した。ついで、亜鉛末(1.10 g)を30分間隔で等量ずつ4回に分けて添加した。合計3時間加熱した後に、アリコットを取出し、LC-MSによってチェックしたところ、それは目的の生成物と一緒に、微量の未反応出発物質しか残存していないことを示した。混合物を室温まで冷却し、濾過し、真空下にて蒸発させると2.31 gのどろどろした白色固形物が残存した。メチルエステルを高温の希塩酸で表題化合物に加水分解した。逆相クロマトグラフィーによる精製につづく凍結乾燥により、0.31 gの表題化合物をガラス状固形物として得た。

元素分析  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1.22\text{HCl} \cdot 1.15\text{H}_2\text{O}$ として 計算値: C, 46.13; H, 8.15; N, 15.09; Cl, 15.53. 実測値: C, 46.38; H, 8.51; N, 15.13; Cl, 15.80.

質量分析:  $M+1=214$ .

【0678】

c. 生物データ

以下のアッセイのうちの幾つかまたは全てを用いて本発明の化合物の一酸化窒素合成酵素阻害活性ならびに有用な薬理学的特性を実証した。

【0679】

一酸化窒素合成酵素のシトルリン・アッセイ

一酸化窒素合成酵素(NOS)活性は、L-[2,3- $^3\text{H}$ ]-アルギニンからL-[2,3- $^3\text{H}$ ]-シトルリンへの変換をモニターすることによって測定し得る(Bredtおよび Snyder, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 87, 682-685, 1990および Mooreら, J. Med. Chem., 39, 669-672, 1996)。ヒト誘導型NOS(hiNOS)、ヒト血管内皮構成型NOS(hecNOS)およびヒト神経構成型NOS(hncNOS)は各々ヒト組織から抽出したRNAからクローン化した。ヒト誘導型NOS(hiNOS)のcDNAは、潰瘍性大腸炎に罹った患者からの大腸試料から抽出したRNAから作製したcDNAライブラリ

ラリーから単離した。ヒト血管内皮構成型NOS (h ec NOS) のcDNAは、ヒトの臍静脈内皮細胞 (H U V E C) から抽出したRNAから作製した cDNAライブラリーから単離し、ヒト神経構成型NOS (h n c NOS) のcDNAは死体から得たヒトの小脳から抽出したRNAから作製した cDNAライブラリーから単離した。組換え酵素はバキュロウイルスベクターを用いてSf9昆虫細胞で発現させる(Rodiら, The Biology of Nitric Oxide, Pt. 4中: Enzymology, Biochemistry and Immunology; Moncada, S., Feelisch, M., Busse, R., Higgs, E.編; Portland Press Ltd.: London, 1995; pp 447-450)。酵素活性は可溶性細胞抽出物から単離し、DEAE-Sephroseクロマトグラフィーによって部分精製した。NOS活性を測定するためには、10  $\mu$ Lの酵素を試験化合物が存在するかまたは存在しない40  $\mu$ Lの50 mMトリス (pH 7.6) に添加し、50 mMのトリス (pH 7.6)、2.0 mg/mLの牛血清アルブミン、2.0 mMのDTT、4.0 mMのCaCl<sub>2</sub>、20  $\mu$ MのFAD、100  $\mu$ Mのテトラヒドロbiopterin、0.4 mMのNADPHおよび0.9  $\mu$ CiのL-[2, 3-<sup>3</sup>H]-アルギニンを含む60  $\mu$ MのL-アルギニンを含有する50  $\mu$ Lの反応混合物の添加によって反応を開始した。アッセイにおけるL-アルギニンの最終濃度は30  $\mu$ Mである。h ec NOSまたはh n c NOSについては、カルモジュリンを40 - 100 nMの最終濃度で含ませる。37 °Cにて15分のインキュベーション後に、400  $\mu$ Lの10 mMのEGTA、100 mMのHEPES、pH 5.5および1 mMのL-シトルリンを含有する終止緩衝液中のDowex 50W X-8カチオン交換樹脂の懸濁液 (1部の樹脂、3部の緩衝液) を添加することによって反応を終了した。混合した後に樹脂を静置し、液体シンチレーションカウンターで上清のアリコットをカウントすることによってL-[2, 3-<sup>3</sup>H]-シトルリン形成を測定した。結果をh i NOS、h ec NOSおよびh n c NOSについての化合物のIC<sub>50</sub>値として表Iに報告する。

#### 【0680】

##### RAW 264.7 亜硝酸塩アッセイ

RAW 264.7細胞は、LPS存在下で一晩 (17時間) 増殖させて96ウェル組織培養プレート上で密集するまで平板してNOSを誘導し得る。3 - 6ウェルの列は未処理のままにして、非特異的なバックグラウンドを差し引くための対照に供し得る。培地は各ウェルから除去することができ、細胞を2 mg/mLのグルコースを含むKrebs-Ringers-Hepes (25 mM、pH 7.4) で2回洗浄した。ついで、細胞を氷上に置き、L-アルギニン (30  $\mu$ M) + / - 阻害剤を含有する50  $\mu$ Lの緩衝液と1時間インキュベートした。アッセイは、プレートをウォーターバス中で37 °Cまで1時間加温することによって開始し得る。細胞内iNOSによる亜硝酸塩の産生は時間に対して線状となるであろう。細胞アッセイを終結するためには、細胞のプレートを氷上に置き、亜硝酸塩を含有する緩衝液を除去し、以前に公開されている亜硝酸塩用の蛍光測定法 (T. P. Miskoら, Analytical Biochemistry, 214, 11-16 (1993)) を用いて亜硝酸塩について分析した。

#### 【0681】

##### ヒト軟骨外植アッセイ

骨片をダルベッコリン酸緩衝液セーライン (GibcoBRL) で2回、ダルベッコ修飾イーグル培地 (GibcoBRL) で1回濯ぎ、フェノールレッドを含まない最小必須培地 (MEM) (GibcoBRL) と共にペトリ皿に平板した。軟骨をほぼ15 - 45 mgの重量の小さいエキスプラントに切断し、ウェル当り1または2のエキスプラントをウェル当り200 - 500  $\mu$ Lの培養培地と共に96ウェルまたは48ウェルのいずれかの培養プレートに入れた。培養培地は、L-アルギニンを含まずに、L-グルタミンを含まずに、フェノールレッドを含まずに調製したアールの塩 (GibcoBRL) を含む最小必須培地 (イーグル) のカスタム修飾、またはL-アルギニンを含まずに、インスリンを含まずに、アスコルビン酸を含まずに、L-グルタミンを含まずにおよびフェノールレッドを含まずに調製した血清非含有Neuman and Tytell培地 (GibcoBRL) のカスタム修飾のいずれかとした。双方ともに、使用する前に100  $\mu$ MのL-アルギニン (Sigma)、2 mMのL-グルタミン、1  $\times$  H L -

1 サプリメント (BioWhittaker)、50 mg/ml のアスコルビン酸 (Sigma) および 150 µg/ml の組換えヒト IL-1 $\beta$  (RD Systems) を補充して一酸化窒素合成酵素を誘導した。ついで、化合物を 10 µL アリコットで添加し、エキスプラントを 5% の CO<sub>2</sub> と共に 37 °C にて 18 - 24 時間インキュベートする。その日に、古い上清を破棄し、組換えヒト IL-1 $\beta$  および化合物を含有する新鮮な培養培地で置換え、さらに 20 - 24 時間インキュベートする。この上清を蛍光定量アッセイを用いて亜硝酸塩について分析する (Misko ら, Anal. Biochem., 214, 11-16, 1993)。すべての試料について 4 回繰り返して行う。刺激しなかった対照は、組換えヒト IL-1 $\beta$  が存在しない培地で培養した。IC<sub>50</sub> 値 (表 I) は、6 の異なる濃度の阻害剤における亜硝酸塩産生の % 阻害をプロットして決定した。

表 I は幾つかの本発明の化合物の生物活性の例を示している。

【 0 6 8 2 】

【表 1】

表 I

生物活性：値は全ての実験および実験した全てのロットにわたる平均値を表す

化合物の 実施例番号	hiNOS IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	hecNOS IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	hncNOS IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	ヒト軟骨 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
実施例 A	0.36	68	3.6	0.1
実施例 B	2.2	195	21	0.2
実施例 C	12	303	105	
実施例 D	8.6	112	65	2.5
実施例 E	<5	279	29	
実施例 I	3.1	77	15	0.7
実施例 J	4.4	302	58	8.2
実施例 K	74	266	86	
実施例 L	197	1100	539	
実施例 M	3.4	78	17	
実施例 N	0.9	26	6.0	
実施例 O	7.2	>100	36	0.7
実施例 P	12	>100	181	
実施例 Q	12	1080	220	
実施例 S	172	1490	523	
実施例 T	0.9	89	8	0.1
実施例 U	20	418	150	
実施例 V	<3	>30	>3	<10
実施例 W	<5	>150	>10	>30
実施例 X	<3	>15	>3	<10
実施例 Y	<3	>30	>3	<10
実施例 Z	<3	>15	>3	<10
実施例 AA	<3	>5	<3	<3

【表 2】

表 I (続き)

実施例 BB	<10	>25	<10	
実施例 CC	2.9	29	9.9	0.5
実施例 DD	10	74	31	1.8
実施例 EE	1.4	18	5.8	0.5
実施例 FF	16	86	45	
実施例 GG	34	386	122	
実施例 HH	0.4	37	7.6	0.4
実施例 JJ	56	352	584	
実施例 KK	0.57	52	13	
実施例 LL	0.7	31	12	0.8
実施例 MM	121	1930	1480	

## 【0684】

## イン・ビボ(in vivo)アッセイ

ラットは、一酸化窒素合成酵素阻害剤を経口投与するかまたはしないで 1 - 12.5 mg/kg のエンドトキシン (LPS) を腹腔内注射して処理し得る。血漿亜硝酸塩 / 硝酸塩レベルは、処理後 5 時間に測定し得る。結果を用いて、一酸化窒素合成酵素阻害剤の投与が、エンドトキシンによって誘導される一酸化窒素の産生の信頼し得るインジケータである血漿亜硝酸塩 / 硝酸塩レベルにおける上昇を低下することを示し得る。表 II に示すごとく、実施例 A ((2S, 5E) - 2 - アミノ - 6 - フルオロ - 7 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 5 - ヘプテン酸, 二塩酸塩) は、< 0.1 mg/kg の観察された ED<sub>50</sub> 値で血漿亜硝酸塩 / 硝酸塩レベルにおける LPS - 誘導された上昇を阻害して、イン・ビボ(in vivo)において誘導型一酸化窒素合成酵素活性を阻害する能力を示している。

## 【0685】

【表 3】

表II

内毒素処理ラットにおいて測定した化合物のED<sub>50</sub>  
別段特記しない限り、全ての化合物は経口投与した。

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

## 【0686】

## 時間依存性阻害のアッセイ

化合物を、0 - 60分の範囲の時間、(シトルリン酵素アッセイ成分) - (L - アルギニン)存在下、37℃にて化合物と酵素とをプレインキュベートすることによってヒトNOSイソ型の時間依存性の阻害を評価した。0、10、21および60分にアリコット(10μL)を取出し、L - [2,3 - <sup>3</sup>H] - アルギニンおよび30μMの最終L - アルギニン濃度を含有する100μLの最終体積のシトルリンアッセイ酵素反応混合物に直ちに添加した。反応はシトルリンNOSアッセイについて記載したように、37℃にて15分間進行させ、終止緩衝液を添加し、Dowex 50W X - 8カチオン交換イオン交換樹脂のクロマトグラフィーに付すことによって終結した。阻害剤によるNOS活性の%阻害は、阻害剤不存在で同時間プレインキュベートした対照酵素と比較した活性の%阻害として考えた。表IIIに示すデータは、酵素と阻害剤とを21分および60分間プレインキュベーションした後の%阻害である。

## 【0687】

【表 4】

表 III

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

## 【0688】

網膜虚血の間の選択的 iNOS 阻害剤の神経保護効果のアッセイ

網膜虚血の間の神経細胞傷害に対する薬理的保護は、緑内障を含む虚血を生じるヒト眼疾患および症状の治療に適切である。虚血網膜における選択的 iNOS 阻害剤の神経保護効果はカニユーレ挿管したラット網膜において実験する。対照ラットの両網膜中の網膜神経節細胞をフルオロゴールドで逆行性に標識した。標識後、麻酔したラットの両眼にカニユーレ挿管し、1の眼の血圧を収縮期血圧よりも上に約90分間上昇させることによって網膜虚血を誘導した。ついで、血圧を低下させ、カニユーレを引出した。その後2週間にわたって、網膜神経節細胞の重要な部分が変性する。2週間の虚血事象後期間にわたって、試験群のラットに飲料水または餌中に入れて毎日投与する iNOS 選択的阻害剤を与えた。2週間の虚血事象後期間の種々の時期に選抜したラットを殺し、その網膜を採取し、平坦にマウントし、蛍光顕微鏡を用いて神経細胞喪失について分析した。免疫組織化学およびイムノプロットを採取した網膜に対して行い、神経節細胞喪失を分析し、誘導型一酸化窒素合成酵素の位置を決定した。

## 【0689】

iNOS 選択的阻害剤による硝子体内新血管新生に対する保護のアッセイ

硝子体内新血管新生に対する薬理的保護は、網膜虚血に関連するものごとときヒト網膜症の治療に相当である。真性糖尿病、壮年期の網膜症、網膜静脈閉塞、および網膜虚血を生じる他の疾患は、失明を引起す、正常な無血管硝子液中に新生血管の形成を生じる場合がある。一酸化窒素は新生血管新生に影響することが知られており、したがって iNOS 選択的阻害剤は硝子体内新血管新生の予防および治療に有用となり得る。

## 【0690】

血管移植を進める間に硝子体内新血管新生に対して保護するために iNOS 選択的阻害剤を投与する有効性を判断するために、対照群のマウス（対照）および試験群のマウス（試験）を、網膜に脈管喪失および毛細管喪失を誘導する高酸素条件（例えば、75%の酸素）に出世後7日から出世後12日までの5日の期間曝露した。ついで、対照および試験ラットを大気空気条件下に戻すが、網膜中の虚血期は出世後約12日から出世後17日まで持続し、iNOS の発現を生じる（Sennlaubら, J. Clin. Invest. 107:717-25, 2001）。虚血期の間は、8時間間隔で水に溶解した選択的 iNOS 阻害剤の皮下注射を試験群に

施し、一方対照群には0.9%のNaCl溶液の皮下注射を施した。虚血期の種々の時点において、選抜したマウスを麻酔し、リン酸緩衝液セーライン液中のFITC-デキストランを灌流させ、眼を摘出した。右眼をエクス・ビボ(ex vivo)血管造影法に付して網膜新血管新生を定量化した。詳細には、眼を4%のパラホルムアルデヒド溶液中で固定し、切開し、平坦にマウントし、蛍光顕微鏡を用いて観察および写真撮影した。写真を走査し、全表面積および毛細管が存在しない面積をコンピュータ化された画像解析ソフトウェアを用いて測定する。硝子体内新血管新生を定量化するために、左眼をパラフィンに包埋し、視神経に対して平行に7 $\mu$ mの一連の切片を矢状に切除する。切片はPASおよびヘマラムで染色し、内側境界膜の硝子体側に見出される脈管細胞核をカウントする。硝子体内新血管新生の程度を網膜における再新血管新生(revascularization)の程度と比較して、iNOS選択的阻害剤での処理が硝子体内新血管新生を生じることなく網膜の好ましい再新血管新生を生じる程度を判定する。

#### 【0691】

緑内障における一酸化窒素媒介神経破壊に対するiNOS選択的阻害剤による保護のアクセシ

誘導型のNOSは原発性開放性緑内障に罹った患者の視神経乳頭に存在し、一酸化窒素による網膜神経節細胞軸索の局所損傷と関連付け得る(A. H. Neufeldら, Arch. Ophthalmol. 115:497-503, 1997; A. H. Neufeld, Surv. Ophthalmol. 43 (増刊1):S129-S135, 1999)。本発明の方法によるiNOS阻害化合物によるiNOSの選択的遮断の効果を実験するために、Neufeldら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:9944-48, 1999に記載されているように緑内障様の症状をラットに作り出した。緑内障を模倣する慢性の一方的な適度に高い眼内圧(IOP)は、3の上鞏膜血管を焼灼することによってラットに作り出した。眼内圧力は約2倍上昇する。実験群の動物を飲料水中の選択的iNOS阻害剤の経口投与に6ヶ月付す。対照群には実験群と同じスケジュールで、同じ供給源から新鮮な飲料水を与えた。再充填した各ボトルにおいて、消費された合計体積を記録した。IOPは月単位でモニターした。適度に上昇したIOPの6ヶ月後に、眼底カメラを用いて各眼の視神経乳頭(optic disc)のカラー写真を撮影する。殺す一週間前に、網膜神経節細胞を上丘の両側マイクロインジェクションによってフルオロゴールドまたは他の好適な逆行性標識を用いて逆行性に標識する。1週間後に、動物を殺し、網膜を採取し、全体の平坦にマウントした網膜を網膜神経節細胞密度について蛍光顕微鏡を用いてアクセシする。実験および対照群における網膜神経節細胞喪失のパーセントを比較し、IOPの変化の記録したレベルと関連付ける。

#### 【0692】

c. 投与量、処方および投与経路

本発明の方法に有用なiNOS選択的阻害剤化合物の多くは少なくとも2の不斉炭素原子を有し得、したがって純粋な形態および混合物でジアステレオマーおよびエナンチオマーのごときラセミ混合物および立体異性体を含み得る。かかる立体異性体は、エナンチオマー出発物質を反応させることによってか、または本発明の化合物の異性体を分離することによってかのいずれかで、慣用技術を用いて調製し得る。異性体には、幾何学異性体、例えば二重結合を横切るcis-異性体またはtrans-異性体が含まれ得る。すべてのかかる異性体は、本発明の方法に有用な化合物の中に予定されている。当該方法は、iNOS選択的阻害剤化合物の互変異性体、塩、溶媒和物およびプロドラッグの使用も予定されている。

#### 【0693】

本発明の方法について、選択的iNOS阻害剤の好適な投与経路には、これらの化合物と対象の体内の、例えば、ヒトのごとき哺乳動物の網膜内のその作用部位との接触を生じるいずれの手段も含まれる。より詳細には、好適な投与経路には、経口、静脈内、皮下、直腸、局所、口内(すなわち、舌下)、筋肉内、および皮内が含まれる。例示的な具体例において、選択的iNOS阻害剤は経口投与する。

#### 【0694】



緑内症、網膜炎、網膜症およびブドウ膜炎のごとき眼科症状の予防または治療については、当該方法には、化合物それ自体として、またはその医薬上許容される塩としての i N O S 選択的阻害剤の使用が含まれる。“ 医薬上許容される塩 ” なる語には、アルカリ金属塩を形成するためおよび遊離酸または遊離塩基の付加塩を形成するために一般的に使用する塩が包含される。塩の性質は重要ではないが、それは医薬上許容し得るものである。医薬上許容される塩は本発明の方法の生成物として特に有用である。なぜなら、それは、対応する親化合物または中性の化合物に対して非常に水溶性が大きいからである。かかる塩は医薬上許容されるアニオンまたはカチオンを有していなければならない。本発明の化合物の好適な医薬上許容される酸付加塩は、無機酸または有機酸から調製し得る。かかる無機酸の例は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸およびリン酸である。好適な有機酸には、有機酸の脂肪族、環状脂肪族、芳香族、アラリファティック (araliphatic)、複素環、カルボン酸およびスルホン酸が含まれ、その例はギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルコロニック酸 (glucuronic)、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、サリチル酸、p - ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸 (パモ酸)、メタンスルホン酸、エチルスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、スルファニン酸、ステアリン酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、アルジェニック・アシッド (algenic acid)、ガラクトン酸が含まれる。本発明の化合物の好適な医薬上許容される塩基付加塩には、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛から製造する金属塩、または N , N - ジベンジルエチレンジアミン、コリン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン (N - メチルグルカミン) およびプロカインから製造する有機塩が含まれる。本発明の化合物の好適な医薬上許容される酸付加塩には、可能な場合、塩酸、臭化水素酸、フッ化水素酸、ホウ酸、フルオロホウ酸、リン酸、メタリン酸、硝酸、炭酸 (炭酸アニオンおよび炭酸水素アニオンを含む)、スルホン酸および硫酸のごとき無機酸、ならびに酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イソチオ酸、乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、コハク酸、トルエンスルホン酸、酒石酸およびトリフルオロ酢酸のごとき有機酸由来のものが含まれる。塩化物塩は、医療目的に特に好ましい。好適な医薬上許容される塩基性塩には、アンモニウム塩、ナトリウムおよびカリウム塩のごときアルカリ金属塩、ならびにマグネシウムおよびカルシウム塩のごときアルカリ土類塩が含まれる。これらの塩のすべては、各々、本発明の共役塩基または共役酸と適当な酸または塩基とを反応させることによって本発明の化合物の対応する共役塩基または共役酸から慣用的な手段によって調製し得る。

#### 【 0 6 9 5 】

1 の具体例において、本発明の方法に有用な i N O S 選択的阻害剤は、医薬結合物の形態で許容し得る担体と存在する。当該担体は、医薬結合物のほかの成分と和合性である意味において許容し得るものでなければならず、対象に対して有害であってはならない。担体に好適な形態には固体または液体またはその両方が含まれ、例示的な具体例において、担体はユニット投与結合物として、例えば、約 0 . 0 5 重量 % ないし約 9 5 重量 % の有効化合物を含有する錠剤として治療化合物と一緒に処方化する。別の具体例において、本発明の他の化合物を含む、他の薬理学的に有効な物質も存在する。本発明の医薬化合物は、実質的に成分を混合することからなるよく知られている調剤技術のいずれかによって調製する。

#### 【 0 6 9 6 】

好ましいユニット投与処方、本明細書中にて後記する有効用量またはその適当な画分の 1 またはそれを超える結合物の治療化合物を含有するものである。

#### 【 0 6 9 7 】

一般的に、i N O S 選択的阻害剤の合計日用量は、約 0 . 0 0 1 m g / k g 体重 / 日な

いし約 2500 mg / kg 体重 / 日の範囲である。成人のヒトに対する用量範囲は、一般的に約 0.005 mg / 日ないし約 10 g / 日である。別々のユニットで提供された存在の錠剤または他の形態は、簡便には、かかる投与量または複数の投与量において有効である量の治療化合物を含み得る。例えば、本発明に用いる選択的 i N O S 阻害化合物は、5 mg ないし 500 mg、典型的にはほぼ 10 mg ないし約 200 mg を含有するユニットで存在し得る。

【0698】

治療化合物の医薬上許容させる塩の場合、前記に言及した重量は、塩に由来する治療化合物の酸等価物または塩基等価物の重量をいう。

【0699】

本明細書中に記載した方法に関しては、目的の生物効果を達成するために必要である選択的 i N O S 阻害化合物の量は、選択した特定の個々の化合物または複数の化合物、特定の用途、投与経路、対象の臨床的症状、ならびに対象の年齢、体重、性別および食事を含む多くの要因に依存することは理解されるべきである。

【0700】

種々の治療化合物について先の段落で記載した日用量は、単一用量で、または比例した複数のサブ用量で投与する。サブ用量は一日当たり 2 ないし 6 回投与する。1 の具体例において、用量は目的の生物効果を得るために有効な徐放性形態で投与する。

【0701】

本発明の方法による経口送達には、当該技術分野でよく知られているように、多くの機構によって胃腸管に対して薬物の長期間のまたは持続した送達を提供する処方が含まれ得る。これらには、限定されるものではないが、小腸の変化する pH に基く投与量形態からの pH 感受性放出、錠剤またはカプセル剤の緩慢な腐食、処方の生理学的特性に基く胃内の停留、腸管の粘膜内層への投与量形態の生物付着、または投与量形態から有効薬剤の酵素放出が含まれる。

【0702】

本発明の方法による経口送達は、固体、半固体または液体の投与量形態を用いて達成し得る。好適な半固体および液体形態には、例えば、ゲルカプセルに含まれるシロップ剤または液剤が含まれる。

【0703】

本発明の方法を実施するために、経口投与に好適な医薬組成物は、各々が本発明の方法に有用な所定量の少なくとも 1 の治療化合物を含有するカプセル剤、カシェ剤、トローチ剤または錠剤のごとき分離したユニットに；粉剤としてまたは顆粒剤で；水性または非水性の液体中の液剤または懸濁剤として；あるいは、水中油型または油中水型エマルジョンとして、存在させ得る。

【0704】

d. 具体例の実施例

以下の非限定的な例は本発明の治療方法を実施するのに好適な種々の医薬組成物を説明するために供するものである。

【0705】

実施例 1 医薬組成物

表 I V に記載した組成の 100 mg 錠剤は、湿式造粒技術を用いて経口投与用に調製し得る：

【0706】

【表 5】

表 IV

成分	重量(mg)
化合物 A-1	25
ラクトース	54
マイクロクリスタリンセルロース	15
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3
クロスカルメロースナトリウム	2
ステアリン酸マグネシウム	1
総錠剤重量	100

【0707】

実施例 2 医薬組成物

表 V に記載した組成の 100 mg 錠剤は、直接圧縮技術を用いて調製し得る：

【0708】

【表 6】

表 V

成分	重量(mg)
化合物 A-1	25
マイクロクリスタリンセルロース	69.5
コロイド状二酸化ケイ素	0.5
タルク	2.5
クロスカルメロースナトリウム	0.5
ステアリン酸マグネシウム	1
総錠剤重量	100

【0709】

本明細書に記載した例は、先の例で使用したものの代わりに一般的または特異的に記載した治療化合物または不活性成分を用いることによっても行い得る。

本明細書中に示した説明および実例は当業者に発明、その原理およびその実際の適用を知らせることを意図している。当業者であれば、特定の使用の要件に最良に適し得るように、本発明をその膨大な形態に適応および適用し得る。したがって、記載した本発明の特定の具体例は本発明を網羅するまたは限定することを意図するものではない。