



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

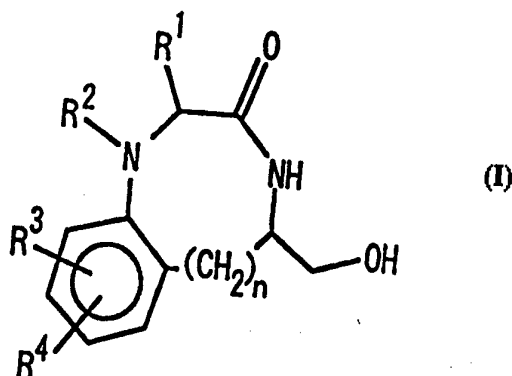
(51) 国際特許分類 6 C07D 245/06, A61K 31/395		A1	(11) 国際公開番号 WO 95/09160
		(43) 国際公開日 1995年4月6日 (06.04.95)	
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/01561 (22) 国際出願日 1994年9月22日 (22. 09. 94) (30) 優先権データ 特願平5/268074 1993年9月30日 (30. 09. 93) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町三丁目1番8号 Osaka, (JP) (71) 出願人; および (72) 発明者 首藤 紘一 (SHUDO, Koichi) [JP/JP] 〒153 東京都目黒区東山二丁目25番6-102号 公務員宿舍 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 遠藤 泰之 (ENDO, Yasuyuki) [JP/JP] 〒263 千葉県千葉市稲毛区弥生町1-170-2-205 Chiba, (JP) 藤原 民雄 (FUJIIWARA, Tamio) [JP/JP] 〒658 兵庫県神戸市東灘区青木2-2-1-1017 Hyogo, (JP) 佐藤 彰彦 (SATO, Akihiko) [JP/JP] 〒567 大阪府茨木市南耳原2-3-21 Osaka, (JP) (74) 代理人 弁理士 今村正純, 外 (IMAMURA, Masazumi et al.) 〒103 東京都中央区八重洲一丁目8番12号 藤和八重洲一丁目ビル7階 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 CA, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : BENZOLACTAM DERIVATIVE

(54) 発明の名称 ベンゾラクタム誘導体

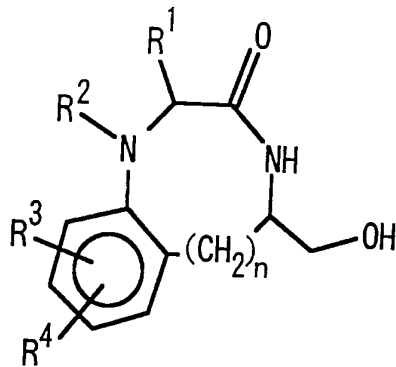
(57) Abstract

A benzolactam derivative represented by general formula (I) and an antiretroviral drug containing the same as the active ingredient, wherein n represents an integer of 1 to 3; R¹ represents linear or branched alkyl, or aralkyl; R² represents linear or branched alkyl; and R³ and R⁴ represent each independently hydrogen or linear or branched alkyl, provided when R³ and R⁴ are bonded respectively to the adjacent carbon atoms of the benzene ring, they may be combined together with the ring carbon atoms to form a cycloalkane ring which may be substituted.



(57) 要約

以下の式：



(式中、nは1～3の整数を示し；R¹は直鎖または分枝鎖状のアルキル基、若しくはアラルキル基を示し；R²は直鎖または分枝鎖状のアルキル基を示し；R³およびR⁴は、それぞれ独立に水素原子若しくは直鎖または分枝鎖状のアルキル基を示し、R³およびR⁴がフェニル基上の隣接する位置に置換している場合には両者が一緒になってR³およびR⁴が置換するフェニル基上の2個の炭素原子とともにシクロアルキル環を形成していてもよく、該シクロアルキル環は置換基を有していてもよい)で示されるベンゾラクタム誘導体、及び該化合物を有効成分として含む抗レトロウイルス剤。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
BB	バルバドス	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BE	ベルギー	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BF	ブルキナ・ファソ	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BG	ブルガリア	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BJ	ベナン	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BR	ブラジル	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャード
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NL	オランダ	US	米国
CN	中国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	VN	ヴェトナム
DE	ドイツ			PL	ポーランド		

明 細 書

ベンゾラクタム誘導体

技術分野

この発明は、ベンゾラクタム誘導体に関する。さらに詳しくは、この発明は、抗ヒト後天性免疫不全症ウイルス活性を有し、エイズの予防および治療に有用なベンゾラクタム誘導体に関するものである。

背景技術

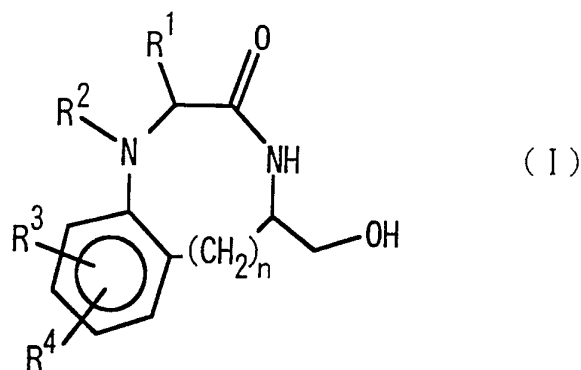
エイズ（AIDS：後天性免疫不全症候群）はレトロウイルスの1種であるヒト後天性免疫不全症ウイルス（HIV）の感染により発症する疾患である。ヒト後天性免疫不全症ウイルスの感染に対して有効な治療方法は未だ開発されておらず、エイズの蔓延が世界的に深刻な問題となっている。従来、レトロウイルスの逆転写を阻害する作用を有する抗レトロウイルス薬として、アジドデオキシチミン（AZT）、ダイデオキシイノシン（DDI）、およびダイデオキシシトシン（DDC）が開発され、エイズの治療に供されている。しかしながら、これらの薬剤は細胞毒性等の副作用が強いので臨床上の使用に制限があった。また、これらの薬剤に対して耐性を示す耐性株の出現も問題となっていた。このため、抗レトロウイルス活性が高く、副作用の少ない薬剤の開発が切望されている。

従って本発明は、レトロウイルスに対して優れた阻害活性を有し、細胞毒性等の副作用の少ない抗レトロウイルス剤として有用な新規物質を提供することを目的としている。

発明の開示

本発明者は、上記の課題を解決すべく鋭意努力した結果、本発明の新規ベンゾラクタム誘導体がレトロウイルスに対して優れた阻害活性を有し、かつ、細胞毒性等の副作用が少ないことを見出した。また、この誘導体がエイズ等の治療・予防に有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明によれば、下記の一般式（I）：



で示されるベンゾラクタム誘導体が提供される。

本発明の別の態様によれば、上記の一般式（I）で示されるベンゾラクタム誘導体を有効成分として含む抗レトロウイルス剤が提供される。

なお、本発明のベンゾラクタム誘導体は、フェニル環に直接結合した窒素原子（ベンゾラクタム環内の1位窒素）を環状構造中に含む点でジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ（J. Am. Chem. Soc., 115, pp. 3957-3965, 1993年）に開示された化合物4a-c及び化合物14aとは構造的に異なっている。また、上記の刊行物には、化合物4a-c及び化合物14aが抗レトロウイルス作用を有することは開示されていない。

発明を実施するための最良の形態

上記一般式（I）中、nは1～3の整数を示し、好ましくは1または2の整数を示す。R¹は直鎖または分枝鎖状のアルキル基、若しくはアラルキル基を示す。アルキル基としては、例えば、炭素数1～12の直鎖または分枝鎖状アルキル基を挙げることができ、好ましくは、イソプロピル基、イソブチル基、またはt-ブチル基等の低級アルキル基、あるいは炭素数8～10のアルキル基、例えば、n-オクチル基、n-ノニル基、またはn-デカニル基を用いることができる。アラルキル基の例としては、例えばベンジル基またはフェネチル基等の低級アラルキル基を挙げることができる。R¹が結合する炭素原子（ベンゾラクタム環内の2位炭素）は不斉炭素であり、R¹は2種の立体配置をとりうる。上記一般式（I）で示される構造式において8～10員の環構造を平面としてみた場合に、R¹は紙面に対して上向き又は下向きの立体配置のいずれの配置をとっていてもよく、このような立体

異性体はいずれも本発明の範囲に包含される。同様に、8～10員環を構成するアミド基(-NH-CO-)の窒素原子に隣接し、かつ、ヒドロキシメチル基(-CH₂OH)により置換された炭素原子(ベンゾラクタム環内の5位炭素)も不斉炭素である。従って、このヒドロキシメチル基は、上記一般式(I)で示される構造式において8～10員の環構造を平面としてみた場合に、紙面に対して上向き又は下向きの立体配置のいずれの配置をとっていてもよく、このような異性体はいずれも本発明の範囲に包含される。また、このような異性体のいかなる混合物も本発明の範囲に包含される。なお、上記一般式(I)で示される構造式において、8～10員の環構造を平面としてみた場合に、R¹および5位炭素に結合した上記ヒドロキシメチル基が同一平面上にある化合物を *epi*-体ということがある。

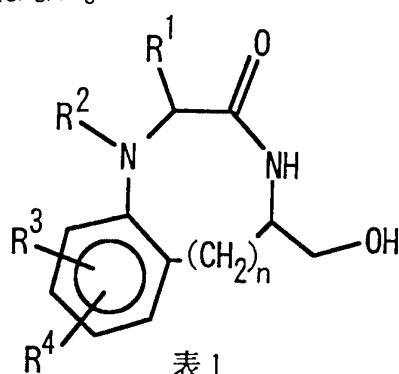
R²は直鎖または分枝鎖状のアルキル基を示す。例えば、炭素数1～12の直鎖あるいは分枝鎖状アルキル基を用いることができる。好ましくは、メチル基またはエチル基等の低級アルキル基であり、特に好ましくはメチル基である。また、R¹がイソプロピル基、イソブチル基、または t -ブチル基等の低級アルキル基であって、かつ、R³およびR⁴で示される置換基が共に水素原子であるか、あるいはそのいずれか又は両者が低級アルキル基である場合には、R²は、例えば炭素数8～12のアルキル基であることが好ましい。このような基としては、例えば、*n*-オクチル基、*n*-ノニル基、または*n*-デカニル基を挙げることができる。

R³およびR⁴は、それぞれ独立に、水素原子または直鎖あるいは分枝鎖状のアルキル基を示す。アルキル基としては、例えば、炭素数1～12の直鎖または分枝鎖状アルキル基を挙げることができ、炭素数8～12のアルキル基であることが好ましい。特に好ましくは、*n*-デカニル基である。R³が炭素数8～12のアルキル基である場合には、R⁴は水素原子であることが好ましい。この場合、R³が示す炭素数8～12のアルキル基の置換位置は特に限定されないが、例えば、ベンゾラクタム環の1位窒素原子をフェニル環上のアミノ基としてみた場合に、該アミノ基に対して*m*-位および*p*-位にR³が置換していることが好ましい。また、R³およびR⁴が共に水素原子である化合物も好ましい化合物である。

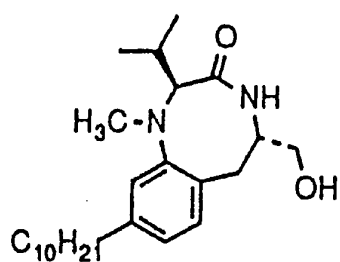
さらに、R³およびR⁴がフェニル基上の隣接する位置に置換している場合には、両者が一緒になってR³およびR⁴が置換するフェニル基上の2個の炭素原子とともに

にシクロアルキル環を形成していてもよい。該シクロアルキル環は、5～7員環であることが好ましく、6員環であることが特に好ましい。また、該シクロアルキル環は1またはそれ以上の低級アルキル基によって置換されていてもよい。このような低級アルキル基としてはメチル基等を挙げることができる。例えば、シクロアルキル環を構成する炭素原子のうちフェニル環に隣接する2個の炭素原子上に4個のメチル基が置換していてもよい。

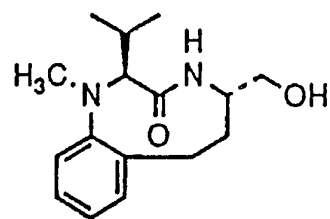
一般式（I）で示される本発明の化合物のうち、好ましい化合物としては、以下の表1および化学式に示す化合物を挙げることができるが、本発明はこれらの化合物に限定されることはない。



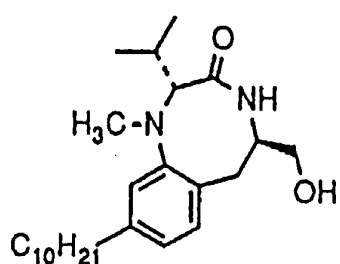
化合物名	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
BL-V8	1	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	-n-C ₁₀ H ₂₁	H
BL-V8-310	1	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	H	H
BL-V8-23T	1	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	
BL-V9	2	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	-n-C ₁₀ H ₂₁	H
BL-V9-310	2	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	H	H
BL-V9-23T	2	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	
BL-V10	3	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	-n-C ₁₀ H ₂₁	H
BL-V10-310	3	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	H	H
BL-V10-23T	3	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	
BL-V8-C10	1	-n-C ₁₀ H ₂₁	-CH ₃	H	H
BL-V8-N10	1	-CH(CH ₃) ₂	-n-C ₁₀ H ₂₁	H	H



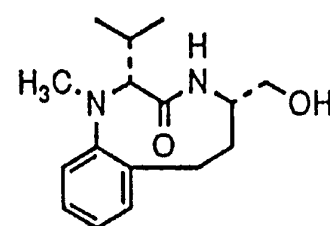
(-)-BL-V8-310



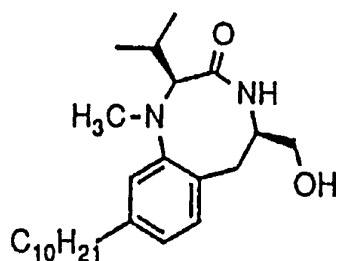
BL-V9



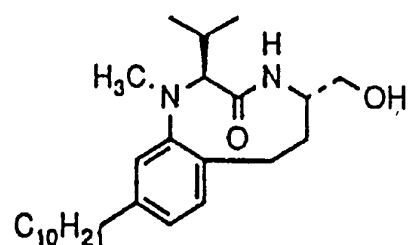
(+) -BL-V8-310



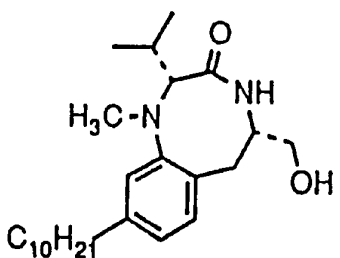
epi-BL-V9



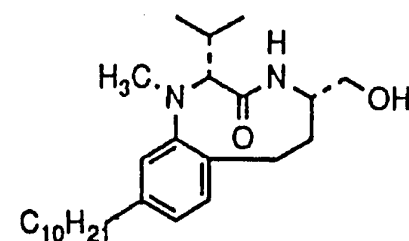
(-)-epi-BL-V8-310



BL-V9-310



(+) -epi-BL-V8-310

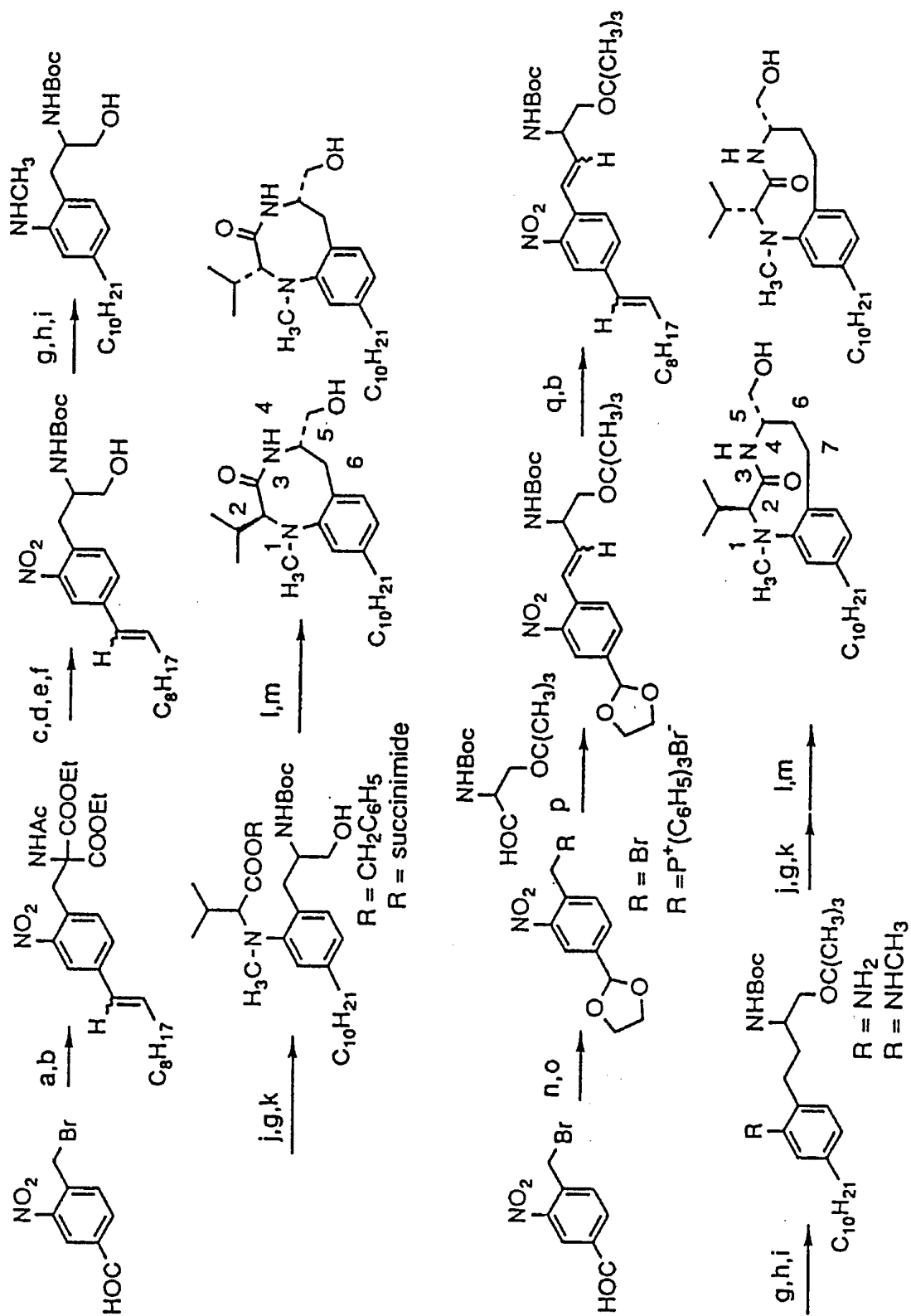


epi-BL-V9-310

本発明のベンゾラクタム誘導体の製造方法の1例を、上記一般式において $n=1$;
 $R^1=-CH(CH_3)_2$; $R^2=-CH_3$; $R^3=-n-C_{10}H_{21}$; $R^4=H$ (BL-V8-310) の化合物、及び $n=2$;
 $R^1=-CH(CH_3)_2$; $R^2=-CH_3$; $R^3=-n-C_{10}H_{21}$; $R^4=H$ (BL-V9-310) の化合物についてスキームで示すが、本発明の化合物およびその製造方法はこれらの製造方法に限定されることはない。また、この化合物および他の化合物の製造方法は、実施例に詳細に説明されている。

スキーム中の反応条件は以下の通りである。

- a) $CH_3CONHCH(COOC_2H_5)_2$, NaH/DMF;
- b) $C_9H_9P^+ Ph_3Br^-$, $n-BuLi$ /THF;
- c) HCl /AcOH; d) $SOCl_2$ /EtOH; e) Boc_2O / CH_2Cl_2 ; f) $LiBH_4$ /THF;
- g) H_2 , Pd-C/EtOH; h) $HCOOH$, AcOH; i) BH_3 /THF;
- j) ベンジル DL- α -ヒドロキシイソバレリレートのトリフレート,
2,6-ルチジン/ CH_2Cl_2 ;
- k) N-ヒドロキシコハク酸イミド, DCC/ CH_3CN ;
- l) CF_3COOH / CH_2Cl_2 ; m) aq. $NaHCO_3$ / CH_3COOEt ;
- n) $OHCH_2CH_2OH$, TsOH/トルエン; o) PPh_3 /トルエン; p) K_2CO_3 /DMF;
- q) ピリジニウム p-トルエンスルホネート/アセトン, H_2O



本発明のベンゾラクタム誘導体は優れた抗レトロウイルス作用を有しており、かつ、細胞毒性等の副作用が低減されている。従って、本発明のベンゾラクタム誘導体を有効成分として含む抗レトロウイルス剤は、レトロウイルス感染症、例えばエイズの治療や予防に有用である。

本発明の抗レトロウイルス剤には、有効成分である式（I）の化合物をそのまま用いてもよいが、本発明の抗レトロウイルス剤をエイズ等の疾患の治療及び／又は予防の目的でヒト等の哺乳類動物に経口的あるいは非経口的に投与する場合には、有効成分である式（I）の化合物に対して薬理的、製剤学的に許容しうる添加物を加えて製造された医薬組成物を投与することが好適である。このような医薬組成物は目的および用途に応じて当業者に適宜選択されるが、例えば、経口投与可能な医薬組成物の例としては、散剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、液剤、シロップ等を挙げることができ、非経口投与に適する医薬組成物の例としては、注射剤、点滴剤、外用剤、座剤、点鼻剤、点耳剤等を挙げることができる。

経口投与、あるいは経皮又は経粘膜投与に適する医薬組成物には、薬理的、製剤学的に許容しうる添加物として、例えばブドウ糖、乳糖、D-マンニトール、デンプン、又は結晶セルロース等の賦形剤；カルボキシメチルセルロース、デンプン、又はカルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤又は崩壊補助剤；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、又はゼラチン等の結合剤；ステアリン酸マグネシウム又はタルク等の滑沢剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、ポリエチレングリコール又は酸化チタン等のコーティング剤；ワセリン、流動パラフィン、ポリエチレングリコール、ゼラチン、カオリン、グリセリン、精製水、又はハードファット等の基剤；フロン、ジエチルエーテル、又は圧縮ガス等の噴射剤；ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、ポリイソブチレン、ポリブテン等の粘着剤；木綿布又はプラスチックシート等の基布等の製剤用添加物を用いることができる。

注射あるいは点滴用に適する医薬組成物には、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等の水性あるいは用時溶解型注射剤を構成しうる溶解剤又は溶解補助剤；ブドウ糖、塩化ナトリウム、D-マンニトール、グリセリン等の等張

化剤；無機酸、有機酸、無機塩基又は有機塩基等のpH調節剤等の製剤用添加物を用いることができる。

本発明の抗レトロウイルス剤の投与量は、予防および治療の目的となるレトロウイルス感染症の種類や患者の年齢および症状等に応じて、当業者により適宜選択されうるが、一般には、成人1日あたり、0.1～100 mg 程度である。

実施例

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されることはない。

実施例1 (±)-BL-V8-310、(±)-epi-BL-V8-310 の合成

テレフタルアルデヒド 25.0 g を、水 20 ml 及びエタノール 80 ml に懸濁し、Pd/C 220 mg を加えて水素(4.3ℓ)を導入した。触媒を濾去し、濾液を濃縮してp-ヒドロキシメチルベンズアルデヒド 25.2 g を得た。生成物をトルエン100 ml 及び 48% HBr 50 ml に溶解して2時間還流した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和塩水で順次洗浄し、乾燥した後、溶媒を減圧留去した。n-ヘキサンから再結晶して、無色針状晶 37.5 g を得た(収率：82%)。mp 97.5-98.0°C。

元素分析：C ₈ H ₇ OBr	理論値	N: 0.00%;	C: 48.27%;	H: 3.54%
	実測値	N: 0.00%;	C: 48.19%;	H: 3.49%

11.65 g の KNO₃ を濃硫酸 200 ml に 0°C で加え、1 時間攪拌した。この溶液に上記のブロム体 22.29 g を 0°C で加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を多量の氷水中に徐々に注ぎ塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和重曹水、水、飽和食塩水の順に洗浄して乾燥した後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して、無色針状晶 20.14 g を得た(収率：74%)。mp 77.5-78.0°C。

元素分析：C ₈ H ₄ NOBr	理論値	N: 5.74%	C: 39.37%	H: 2.48%
	実測値	N: 5.46%	C: 39.53%	H: 2.44%

500 mlの三径フラスコに 1.61 g の NaHを入れ、n-ヘキサンで三回洗浄した。ヘキサンを減圧除去し、アルゴンで置換した後、DMF 50 ml を加えて NaHを懸濁させた。マロン酸ジエチルアセトアミド 9.00 g を DMF 40 mlに溶解して 0℃で加えた。気泡発生が終息した後、上記のニトロ体 9.93 g を DMF 50 mlに溶解して加え、室温で 2.5時間攪拌した。DMFを減圧留去した後、残渣に 2N HCl を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色粉末 14.95 g を得た（収率：98%）。

高分解能マスペクトル：C₁₇H₂₀N₂O₈ 理論値 380.1219

実測値 380.1217

n-ノニルトリフェニルホスホニウムブロミド 4.47 g を THF 30 mlに溶解し、アルゴンで置換した三径フラスコに入れた。溶液を0℃に冷却し、9.5 mmolのn-ブチルリチウムを加えた。0℃で90分間攪拌した後、溶液を -78℃に冷却した。この溶液に上記の生成物 2.18 g の THF溶液(10 ml)を滴下混合した。該反応混合物を-78℃で90分間、さらに 0℃で2時間反応させた後、少量の 2N HCl を加えて反応を停止させた。THFを減圧留去した後、残渣に 2N HCl を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させた後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し（溶媒：酢酸エチル／n-ヘキサン=1：1）、目的物 1.07 g を得た（収率：56%）。

上記のオレフィン体 4.42 g を酢酸 20 ml及び濃塩酸 10 mlの混合物に溶解し7時間穏やかに還流した。溶媒を留去してタール状のアミノ酸を得た。エタノール 50 mlをドライアイス-アセトンで冷却し、-20℃以下に保ちながら塩化チオニル 12 g を徐々に滴下した。この反応液に上記のアミノ酸を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に飽和重曹水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、MgSO₄ で乾燥した後溶媒を留去した。残渣を塩化メチレン 100mlに溶解し、過剰の Boc₂Oを加えて一

晩放置した。この反応液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1：1）。

得られた化合物を THF 90 ml に溶解して、 LiBH_4 1.42 g を加えて室温で攪拌した。該反応溶液を減圧濃縮した後、氷水中に注意深く加えて抽出した。有機層を 10% クエン酸水溶液、水、飽和食塩水の順で洗浄した後、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し（溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1：1）、無色油状物 2.32 g を得た（収率：59%）。

上記ヒドロキシル体 2.32 g をエタノール 20 ml に溶解し、10% Pd/C 200 mg を加えて水素気流下で 7 時間攪拌した。触媒を濾去した後、濾液を濃縮した。残渣を *n*-ヘキサンから再結晶して無色柱状晶 2.04 g を得た（収率：94%）。mp 72-73°C。

高分解能マスペクトル： $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_3$	理論値	406.3195
	実測値	406.3179

蟻酸 1.21 g 及び無水酢酸 2.60 g の混合物を 60-70°C で 2 時間加熱した。この反応液を 0°C に冷却し、上記の還元生成物 2.04 g の THF 溶液（30 ml）を加えて、室温で 6 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に飽和重曹水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄して MgSO_4 で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し（溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1：1）、淡黄色油状物の蟻酸エステル 1.75 g を得た（収率：90%）。

上記で得られた蟻酸エステル 1.61 g を THF 100 ml に溶解した。この溶液に 1.0M BH_3 の THF 溶液 16 ml を加えて、0°C で 4 時間攪拌した。少量の 10% クエン酸水溶液を加えて過剰の BH_3 を分解した後、反応液を減圧濃縮した。残渣に 10% クエン酸水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1：2）により精製し、酢酸エチル／*n*-ヘキサンから再結晶して、無色柱状晶 1.30 g を得た（収率：89%）。

mp 72-73°C。

高分解能マスペクトル : $C_{25}H_{44}N_2O_3$	理論値	420.3352
	実測値	420.3315

(±)-ベンジル 3-メチル-2-トリフルオロメチルスルホニル-オキソブタノエートを、コーガン (Kogan) らの方法に従って (DL)-Val から合成した (Kogan, T.P., Somers, T.C., Venuti, M.C., Tetrahedron, 1990, 6623)。上記の還元体 1.27 g をジクロロエタン 30 ml 及び 2,6-ルチジン 1.05 g の混合物に溶解し、トリフレート 1.84 g を加えて 24 時間還流した。得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=20:3) で精製して、無色油状物 1.62 g を得た (収率: 80%)。

上記の生成物 949 mg をメタノール 120 ml に溶解し、Pd/C 145 mg を加えて水素気流下で 5 時間攪拌した。Pd/C を濾去した後、濾液を濃縮した。得られたカルボン酸及び N-ヒドロキシスクシンイミド 400 mg をアセトニトリル 20 ml に溶解した。336 mg の DCC のアセトニトリル溶液 5 ml をこの溶液に加え室温で攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルに懸濁した。不溶物を濾取して濾液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し (溶媒: 酢酸エチル/塩化メチレン=1:5)、無色油状物 917 mg を得た (収率: 96%)。

上記の化合物 1.28 g を CH_2Cl_2 35 ml に溶解し、TFA 18 ml を 0°C で加えて、さらに室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を 2 l の酢酸エチルに溶解した。飽和重曹水 120 ml を加えて 6 時間還流した後、反応溶液を室温まで冷却して水層を除去した。有機層を少量の飽和食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: 酢酸エチル) により精製し、(±)-BL-V8-310 394 mg (収率: 48%)、及び (±)-epi-BL-V8-310 359 mg (収率: 45%) を得た。

(±)-BL-V8-310 : 無色針状晶、mp 107-108°C。

元素分析 : $C_{25}H_{42}N_2O_2$	理論値	N: 6.96%	C: 74.58%	H: 10.51%
-----------------------------	-----	----------	-----------	-----------

実測値 N: 7.14% C: 74.57% H: 10.68%

(±)-epi-BL-V8-310 : 無色フレーク、mp 117-118°C。

元素分析: $C_{25}H_{42}N_2O_2$ 理論値 N: 6.96% C: 74.58% H: 10.51%

実測値 N: 7.11% C: 74.33% H: 10.68%

実施例2 (−)-BL-V8-310、(−)-epi-BL-V8-310の合成

(+)-ベンジル 3-メチル-2-トリフルオロメチルスルホニル-オキソブタンエートを、上記のコーガンらの方法に従って (D)-Val から合成した。実施例1と同様の方法によって還元体 ($C_{25}H_{44}N_2O_3$) 154 mg からベンジル体 205 mg を製造し (収率: 90%)、さらに (−)-BL-V8-310 55 mg (収率: 42%) 及び (−)-epi-BL-V8-310 43 mg を得た。

(−)-BL-V8-310 : 無色油状物、 $[\alpha]_D^{22} = -278.2^\circ$ (c=0.64, $CHCl_3$)

(−)-epi-BL-V8-310 : 無色油状物、 $[\alpha]_D^{22} = -140.3^\circ$ (c=0.75, $CHCl_3$)

実施例3 (+)-BL-V8-310、(+)-epi-BL-V8-310の合成

(−)-ベンジル 3-メチル-2-トリフルオロメチルスルホニル-オキソブタンエートを、上記のコーガンらの方法に従って (L)-Val から合成した。実施例1と同様の方法によって還元体 ($C_{25}H_{44}N_2O_3$) 168 mg からベンジル体 184 mg を製造し (収率: 75%)、さらに (+)-BL-V8-310 52 mg (収率: 49%) 及び (+)-epi-BL-V8-310 51 mg (収率: 48%) を得た。

(+)-BL-V8-310 : 無色油状物、 $[\alpha]_D^{22} = +280.3^\circ$ (c=0.61, $CHCl_3$)

(+)-epi-BL-V8-310 : 無色油状物、 $[\alpha]_D^{22} = +137.1^\circ$ (c=0.70, $CHCl_3$)

実施例4 (±)-BL-V9-310、(±)-epi-BL-V9-310の合成

実施例1と同様の方法によって製造したニトロ体 (C_8H_4NOBr) 10.19 g、1,2-エタンジオール 7.41 g 及び p-トルエンスルホン酸 10 mg をトルエン 100 ml に溶解し、ディーン・スターク・トラップにより水を共沸除去しながら 3.5時間還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈して、飽和重曹水、水、飽和食塩水の順で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させた後に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: 塩化メチレン) により精製し、アセター

ル体 11.64 g (収率 : 97%)を得た。

このアセタール体 6.90 g をトルエン 60 mlに溶解し、トリフェニルホスフィン 6.90 g を加えて2日間加熱還流した。生成した沈澱を濾取し、少量のトルエンで洗浄して、白色粉末 8.35 g (収率 : 63%)を得た。mp 230-235°C (分解)。

元素分析 : $C_{28}H_{25}NO_4PBr$	理論値	N: 2.58%	C: 61.10%	H: 4.58%
	実測値	N: 2.40%	C: 61.30%	H: 4.57%

N-Boc-0-t-ブチルセリンメチルエステル 2.96 g を無水トルエン 140 ml に溶解して -60°Cに冷却した。1.5 M ジイソブチルアルミニウムヒドリド 16 mlを徐々に滴下し、-60°Cで1時間攪拌した。10%クエン酸水溶液 30 mlを加えた後、室温まで加温し、10%クエン酸水溶液 100 ml と混合した。水層を除去し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 : 酢酸エチル/n-ヘキサン=1:1) により精製し、無色油状物 2.03 g を得た (収率 : 77%)。

上記の化合物 7.49 g を DMF 50 mlに溶解し、炭酸カリウム 1.80 g を加えて室温で 1.5時間攪拌した。2.99 gの $OHC-CH(NHBoc)CH_2OC(CH_3)_3$ を DMF 20 mlに溶解して加え、95°Cで7時間反応させた。溶媒を減圧留去し、残渣に 10%クエン酸水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を $MgSO_4$ で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 : 酢酸エチル/n-ヘキサン=1 : 3) に付して精製し、cis-体 1.91 g及び trans- 体 3.00 g を得た (総収率 : 92%)。

cis-体 : 淡黄色針状晶、mp 71-72°C

元素分析 : $C_{22}H_{32}N_2O_7$	理論値	N: 6.42%	C: 60.54%	H: 6.42%
	実測値	N: 6.33%	C: 60.32%	H: 6.33%

trans-体 : 淡黄色油状物

高分解能マススペクトル : $C_{22}H_{32}N_2O_7$	理論値	436.2210
	実測値	436.2254

上記のケタール体 (cis-体) 2.85 g 及びピリジニウム p-トルエンスルホネート 0.98 g をアセトン 40 ml 及び水 3 ml に溶解して15時間還流した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣を水、飽和食塩水で順次洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン=1:2) に付して精製し、ベンズアルデヒド体の淡黄色柱状晶 (cis-体) 2.03 g を得た (収率: 79%)。mp 103-104°C。

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$	理論値	N: 7.19%	C: 61.21%	H: 7.19%
	実測値	N: 7.07%	C: 61.22%	H: 7.29%

上記と同様の方法によって、ケタール体 (trans-体) 3.00 g からベンズアルデヒド体の淡黄色油状物 (trans-体) 1.78 g を得た (収率: 66%)。

高分解能マスペクトル: $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$	理論値	392.1947
	実測値	392.1956

実施例 1 と同様の方法によって、n-ノニルトリフェニルホスホニウムブロミド 1.97 g 及び上記のベンズアルデヒド体 (cis-体) 589 mg から、デセニル体の淡黄色油状物 [-CH=CH-CH(NHBoc)- が cis-配置の化合物] 758 mg を得た (収率: 48%)。同様に、n-ノニルトリフェニルホスホニウムブロミド 2.95 g 及び上記のベンズアルデヒド体 (trans-体) 1.78 g を用いて、デセニル体の淡黄色油状物 [-CH=CH-CH(NHBoc)- が trans-配置の化合物] 1.10 g を得た (収率: 48%)。

実施例 1 と同様の方法によって、上記ノネニル体 [-CH=CH-CH(NHBoc)- が cis-配置の化合物] 758 mg から側鎖の 2 つの二重結合が還元された還元体の無色油状物 613 mg を得た (収率: 84%)。

高分解能マスペクトル: $\text{C}_{30}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_3$	理論値	490.4134
	実測値	490.4120

実施例 1 と同様の方法によって、上記還元体 913 mg からベンジル体の無色油状物 1.20 g を得た (収率: 95%)。さらに、実施例 1 と同様の方法によって、上

記ベンジル体 1.40 g からサクシニルイミド体の淡黄色油状物 1.11 g を製造し (収率: 78%)、引き続き実施例 1 と同様の方法により、1.11 g の上記サクシニルイミド体から (±)-BL-V9-310 134 mg (収率: 20%) 及び (±)-epi-BL-V9-310 112 mg (収率: 17%) を得た。

(±)-BL-V9-310 : 無色油状物。

高分解能マスペクトル: $C_{30}H_{52}N_2O_2$	理論値	416.3402
	実測値	416.3442

(±)-epi-BL-V9-310 : 無色針状晶、mp 146.5°C。

元素分析: $C_{30}H_{52}N_2O_2$	理論値	N: 6.72%	C: 74.95%	H: 10.64%
	実測値	N: 6.87%	C: 75.02%	H: 10.87%

実施例 5 (±)-BL-V8、(±)-epi-BL-V8 の合成

NaH 5 g を n-ヘキサンで洗浄して DMF 100 ml を加え、さらに、マロン酸ジエチルアセトアミド 27 g の DMF 溶液 (50 ml) を加えた。さらに、o-ニトロベンジルブロミド 27 g の DMF 溶液 (50 ml) を 0°C で加えて室温で一晩放置した。反応液を氷水中に注ぎ、沈澱を濾取して塩化メチレンに溶解した。脱水後、溶媒を留去し、残渣を塩化メチレン-ヘキサンから再結晶して、淡黄色針状晶 31.1 g を得た (収率: 71%)。mp 103-104°C。

元素分析: $C_{16}H_{20}N_2O_7$	理論値	N: 7.95%	C: 54.54%	H: 5.72%
	実測値	N: 8.06%	C: 54.66%	H: 5.64%

上記の化合物 30.5 g を 17.3g (5 当量) NaOH の水溶液 150ml 中で 70 分間還流した後、冷却した。反応液に濃硫酸を加えて酸性とし、沈澱を濾取した。この沈澱物を少量の飽和食塩水で洗浄し、80°C で 4 時間減圧乾燥した。得られた脱エステル体を水 100 ml に懸濁して 3 時間還流した。その後、沈澱を濾取して飽和食塩水で洗浄し、80°C で 6 時間にわたり P_2O_5 上で減圧乾燥した。無水エタノール 100 ml に $SOCl_2$ 23 ml を -10°C で徐々に加え -10°C でさらに 10 分間放置した後、この溶液に上記のアミノ酸を固体のまま加えた。反応液を室温で 1 時間、さらに 60°C で 3 時間攪拌した後、エタノールを 60°C で減圧留去し、炭酸ナトリウ

ムと水を加えて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルを留去して得られた残渣をエタノールに溶解し、活性炭で処理した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：塩化メチレン／酢酸エチル＝8：1）により精製してエステル体 14.8 g を得た（収率：61%）。mp 72-74°C。

元素分析：C₁₃H₁₆N₂O₅ 理論値 N: 9.99% C: 55.71% H: 5.75%

実測値 N: 9.99% C: 55.83% H: 5.70%

上記のエステル体 14.5 g を塩酸飽和エタノール 200 ml に溶解し、48時間還流した。エーテルを加えて冷却した後、生成した沈澱を濾取し、エーテルでよく洗浄して、アミノ脱保護体の無色針状晶（塩酸塩）12.3 gを得た（収率：86%）。mp~204 °C（分解）。

上記の塩酸塩 12 g を水 100 ml に懸濁し、過剰量の炭酸水素ナトリウムを加えて、酢酸エチルで抽出した。MgSO₄ で乾燥した後40°C以下で留去し、遊離のアミノ体 9.8 gを得た。得られた生成物 9.06 g を水 40ml 及びジオキサン 40ml の混合物に溶解し、炭酸水素ナトリウム 8 g（2.5 当量）を加えた後、Boc-N₃ 10.9 g（2 当量）を加え、空冷管を取り付けて 45-50°Cで 40 時間攪拌した。この後、Boc-N₃ 5.4 g（1 当量）及び炭酸水素ナトリウム 4 g（1 当量）を追加して反応を 24 時間継続した。反応液を減圧でほぼ乾固させ、水 200 ml を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を0.5 M 炭酸水素ナトリウム水溶液、0.5 M クエン酸水溶液、水の順で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をベンゼンから再結晶して、アミノ基が Boc基で保護された化合物の淡黄色針状晶10.73 g を得た（収率：83%）。mp 97.5-99°C。

元素分析：C₁₆H₂₂N₂O₆ 理論値 N: 8.28% C: 56.80% H: 6.55%

実測値 N: 8.40% C: 56.60% H: 6.56%

上記の Boc体 10.5 g をTHF 150 mlに溶解し、LiBH₄ 1.5 g を0°Cで加えて、0°Cで1時間、さらに室温で3時間攪拌した。その後、水 200 ml を注意深く加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した後、溶媒を

留去してヒドロキシメチル体 8.73 g を得た (収率 : 96%)。mp 105-106.5°C。

元素分析 : $C_{14}H_{20}N_2O_5$	理論値	N: 9.45%	C: 56.75%	H: 6.80%
	実測値	N: 9.24%	C: 56.72%	H: 6.80%

上記の化合物 4.5 g を酢酸エチル-1% H_2O 400 ml に溶解して 10% Pd/C 2.5 g を加え、水素を 1 気圧で添加して室温で 2 時間接触還元した。Pd/C を濾去し、濾液を濃縮した。残渣をベンゼンから再結晶してアニリン体の無色葉状晶 3.9 g を得た (収率 : 96%)。mp 130.5-131.5°C。

元素分析 : $C_{14}H_{22}N_2O_3$	理論値	N: 10.52%	C: 63.14%	H: 8.33%
	実測値	N: 10.34%	C: 63.44%	H: 8.17%

上記化合物 3.6 g をベンゼン 80 ml に溶解し、メチル 2- オキシソバレレート 4.4 g (2.5 当量) を加えて、アルゴン下で 24 時間共沸還流した。メチル 2- オキシソバレレート 1.76 g を追加して、さらに 18 時間還流した。ベンゼン及びメチル 2- オキシソバレレートを減圧留去し、残渣を THF 120 ml に溶解した。この溶液に $NaBH_3CN$ 1.7 g (2 当量) を加えて、室温で一晩放置した。反応液を室温で 20 ml まで減圧濃縮し、水を加えた後、クエン酸酸性として 2 時間攪拌した。該溶液を塩化メチレンで抽出し、溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 : 酢酸エチル/ヘキサン=1:3) で精製した。得られたイミノ体とエナミン体の混合物をメタノール 300 ml に溶解した。この溶液に 10% Pd/C 4 g を加え、水素を 1 気圧で添加して室温で 5 時間接触還元した。ほぼ単一の還元生成物が得られたので、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 : 酢酸エチル/ヘキサン=1:4) で精製し、無色液体 4.13 g を得た (収率 : 80%)。

上記還元体 4.05 g をメタノール 50 ml に溶解し、2 N 水酸化カリウム 25 ml (5 当量) を加えて室温で 24 時間放置した。TLC で原料消失を確認し、メタノールを 40°C で留去した。この溶液に 10% クエン酸水溶液を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出して脱エステル体を得た。この生成物を直ちに CH_3CN 30 ml に溶解して N-ヒドロキシスクシンイミド 2.45 g (2 当量) を加え、溶液を 0°C 以下に冷却

した。この溶液に、DCC 3.29 g(1.5当量)の CH_3CN 溶液(10 ml)を加え、 0°C で1時間、さらに室温で2時間放置した。 CH_3CN を留去して、残渣を酢酸エチルに溶解し、不溶のジシクロヘキシルウレアを濾去した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1：1)で精製して無色液体 4.09 g を得た(収率：81%)。

上記化合物 4.05 g を塩化メチレン 30 ml に溶解し、 0°C に冷却して CF_3COOH 30 ml を加え、反応液をアルゴン置換して1時間放置した。 CF_3COOH を室温で減圧留去し、水 80 ml を加えて、過剰量(飽和程度)の炭酸水素ナトリウムを加えた。さらに、酢酸エチル 80 ml を加えて二層のまま攪拌し、1時間還流した。酢酸エチル層を分離し、水層をさらに2回酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒：酢酸エチル／塩化メチレン＝4：1)で精製して、閉環したベンゾラクタム体の2種の異性体を得た(総収率：61%)。

異性体A：644 mg、無色柱状晶、mp $191\text{--}193^\circ\text{C}$ 。

元素分析： $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$	理論値	N: 11.28%	C: 67.72%	H: 8.12%
	実測値	N: 11.22%	C: 67.81%	H: 8.15%

異性体B(epi-体)：676 mg、無色柱状晶、mp $187.5\text{--}188.5^\circ\text{C}$ 。

元素分析： $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$	理論値	N: 11.28%	C: 67.72%	H: 8.12%
	実測値	N: 11.22%	C: 67.81%	H: 8.15%

上記の各異性体 300 mg をそれぞれメタノール 10 ml に溶解し、炭酸水素ナトリウム 500 mg を加え、さらに CH_3I 12 ml を加えて85時間還流した。メタノール及び CH_3I を留去した後、残渣を水－クロロホルムに分配し、有機層を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒：酢酸エチル／n-ヘキサン＝3：1)で精製した。

(±)-BL-V8：206 mg(収率：65%)、無色柱状晶、mp $133\text{--}134^\circ\text{C}$ 。

元素分析： $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$	理論値	N: 10.68%	C: 68.67%	H: 8.45%
	実測値	N: 10.72%	C: 68.61%	H: 8.57%

(±)-*epi*-BL-V8 : 174 mg (収率 : 55%)、無色針状晶、mp 155-157°C。

元素分析 : $C_{15}H_{22}N_2O_2$	理論値	N: 10.68%	C: 68.67%	H: 8.45%
	実測値	N: 10.62%	C: 68.68%	H: 8.69%

実施例 6 (±)-BL-V9、(±)-*epi*-BL-V9 の合成

メチル *o*-ニトロフェニルアセテート 11.3 g を THF 30 ml に溶解した。この溶液に $LiBH_4$ 3.0 g の THF 懸濁液 (20 ml) を氷冷下で加えた。0 °C で 40 分間、さらに室温で 3 時間攪拌した後、溶媒を留去して濃縮した。残渣を氷水中に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。有機層を 10% クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥した後、溶媒を留去して黄色油状物 8.09 g を得た (収率 : 84%)。

上記の化合物 8.09 g を塩化メチレン 10 ml に溶解し、-40 °C に冷却した。この溶液に PBr_3 5.8 g を徐々に加えた後、室温で 1 時間攪拌した。この反応液を氷水 600 ml に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和重曹水、水、飽和食塩水の順に洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色油状物 5.52 g を得た (収率 : 41%)。

NaH 7.3 g を *n*-ヘキサンで洗浄して減圧乾燥した。アルゴンで置換した後、DMF 150 ml を加えて攪拌し、ジエチルアセトアミドマロネート 40.1 g の DMF 溶液 (150 ml) を徐々に加えて室温で 30 分間攪拌した。上記のブロム体 39.1 g の DMF 溶液 (50 ml) をこの溶液に加え室温で 20 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に 2N HCl を加えて塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した後、塩化メチレン-*n*-ヘキサンから再結晶して、無色針状晶 50.4 g を得た (収率 : 81%)。mp 75-76°C。

元素分析 : $C_{17}H_{22}NO_7$	理論値	N: 7.57%	C: 55.60%	H: 6.06%
	実測値	N: 7.65%	C: 55.73%	H: 6.05%

上記の化合物 5.16 g を酢酸 12 ml 及び濃塩酸 10 ml に溶解し、9 時間還流した。反応液を氷水 200 ml 中に注ぎ、塩化メチレン 50 ml で 2 回洗浄した。水層を減圧濃縮し、少量のエタノールで共沸して水分を除去した後、減圧乾燥した。無水エタノール 15 ml を -20°C に冷却し、液温を -20°C 以下に保ちながら塩化チオニル 6 ml を滴下混合した。この溶液に上記のアミノ酸を加えて、室温で 6 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に飽和重曹水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣を塩化メチレン 50 ml に溶解し、 Boc_2O 5.14 g を加えて室温で 36 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色油状物 4.83 g を得た (収率: 97%)。

高分解能マススペクトル: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$	理論値	352.1634
	実測値	352.1624

LiBH_4 1.0 g を THF 30 ml に懸濁して 0°C に冷却し、上記の Boc 体 4.83 g の THF 溶液 (20 ml) を加えた。 0°C で 1 時間、さらに室温で 48 時間攪拌した後、溶媒を留去した。残渣を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% クエン酸水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶して、ヒドロキシメチル体の淡黄色針状晶 2.67 g を得た (収率: 63%)。mp 109°C 。

元素分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$	理論値	N: 9.03%	C: 58.05%	H: 7.14%
	実測値	N: 8.97%	C: 58.27%	H: 7.11%

上記の化合物 2.9 g をエタノール 300 ml に溶解し、Pd/C 300 mg を加えた。水素気流下で 3 時間攪拌した後、Pd/C を濾去し、濾液を濃縮した。残渣をベンゼンから再結晶してアニリン体の無色針状晶 2.57 g を得た (収率: 98%)。mp $79-80^{\circ}\text{C}$ 。

高分解能マススペクトル: $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$	理論値	280.1787
	実測値	280.1760

上記の化合物 2.57 g 及びメチル 2- オキシソバレレート 2.49 g をベンゼン

ン 30 ml に溶解した。ディーン・スターク・トラップにより水を共沸留去しながら 24 時間還流した。溶媒を減圧留去し残渣を THF 30 ml に溶解した。この溶液に NaBH_3CH 1.22 g を加えて室温で 14 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を氷水中に注いで塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した後、溶媒を留去して油状物を得た。この生成物をエタノール 150 ml に溶解し、Pd/C 230 mg を加えて水素気流下で 4 時間攪拌した。Pd/C を濾去し濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、縮合体 1.92 g を得た（収率：52%）。

上記の化合物 1.72 g をメタノール 25 ml に溶解し、2 N KOH 水溶液 10 ml を加えて室温で 10 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に 10% クエン酸水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水 50 ml で二回洗浄した後、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を留去してカルボン酸化合物を得た。N-ヒドロキシスクシンイミド 1.03 g と上記のカルボン酸をアセトニトリル 15 ml に溶解し、0 °C に冷却した。該溶液に DCC 1.39 g のアセトニトリル溶液 (10 ml) を加え、該反応混合物を 0 °C で 20 分間、さらに室温で 2 時間攪拌した。アセトニトリルを減圧留去し、残渣を酢酸エチルに溶解して不溶のジシクロヘキシルウレアを濾去した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製してスクシンイミド体 1.61 g を得た（収率：77%）。

上記の化合物 1.61 g を塩化メチレン 30 ml に溶解しトリフルオロ酢酸 5 ml を加えた。この溶液を室温で 50 分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル 1 l で希釈し、飽和重曹水 300 ml を加えて 68 時間還流した。反応液を室温に冷却した後水層を除去した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー、及びプレパラティブ薄層クロマトグラフィーにより精製して、2 種類の閉環体：異性体 A 108 mg（収率：12%）及び異性体 B 158 mg（収率：18%）を得た。

異性体 A：無色柱状晶、mp 147-148 °C。

元素分析： $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ 理論値 N: 10.68% C: 68.67% H: 8.45%

実測値 N: 10.98% C: 68.96% H: 8.50%

異性体B(epi-体) : 無色針状晶、mp 130-131°C。

元素分析 : $C_{15}H_{22}N_2O_2$ 理論値 N: 10.68% C: 68.67% H: 8.45%

実測値 N: 10.87% C: 68.37% H: 8.43%

上記の異性体A 84 mg、炭酸水素ナトリウム 50 mg、メタノール 3 ml、および CH_3I 5 ml の混合物を7日間還流した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色油状物の (±)-BL-V9 65 mg を得た (収率 : 74%)。

高分解能マスペクトル : $C_{16}H_{24}N_2O_2$ 理論値 276.1838

実測値 276.1825

(±)-BL-V9 の合成と同様の方法によって、上記異性体B (epi- 体) 70 mg から無色針状晶の (±)-epi-BL-V9 69 mg (収率 : 93%)を得た。mp 164-165 °C。

元素分析 : $C_{16}H_{24}N_2O_2$ 理論値 N: 9.84% C: 69.27% H: 8.83%

実測値 N: 10.14% C: 69.53% H: 8.75%

実施例7 (±)-BL-V10、(±)-epi-BL-V10の合成

$LiBH_4$ 6.1 g をTHF 350 mlに溶解し、2-ニトロ桂皮酸メチルエステル 27.3 g の THF溶液 (100 ml) を加えて室温で22時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に氷水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥した後、溶媒を留去して、二重結合とエステルが還元された無色油状物質 15.2 g を得た (収率 : 63.5%)。さらに、実施例6のブロム化工程と同様の方法によって、上記の還元体 15.2 g からブロム体の淡黄色油状物 9.2 g (収率 : 45%)を得、このブロム体 9.23 g から、マロン酸エステル付加物の淡黄色油状物 9.99 g (収率 : 69%)を得た。

高分解能マスペクトル : $C_{18}H_{24}N_2O_7$ 理論値 380.1584

実測値 380.1546

実施例 6 と同様の方法によって脱炭酸およびBoc 化を行い、上記のマロン酸エステル付加物 9.99 g からアミノ基がBoc で保護されたアミノエステル体の淡黄色油状物 7.7 g (収率: 80%)を得た。

高分解能マススペクトル: $C_{18}H_{26}N_2O_6$	理論値	366.1791
	実測値	366.1762

上記の化合物 4.71 g をエタノール 200 ml に溶解し、Pd/C 620 mg を加え、水素気流下で 4 時間攪拌した。Pd/Cを濾去し濾液を濃縮した。残渣を THF 10 ml に溶解した溶液を、無水酢酸 5.52 g 及び蟻酸 3.16 g を 50-60°Cで 2 時間加熱して製造した混合酸無水物に加えた。反応液を室温で 4.5時間攪拌し、溶媒を減圧留去した。残渣に飽和重曹水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製してホルムアニリド体の無色油状物 4.05 g を得た (収率: 87%)。

高分解能マススペクトル: $C_{19}H_{28}N_2O_5$	理論値	364.1998
	実測値	364.1955

上記の化合物 3.55 g をTHF 100 mlに溶解して 0 °Cに冷却し、1.0M BH_3 のTHF 溶液 20 mlを加えて 0 °Cで2 時間攪拌した。反応液に 10%クエン酸水溶液 10 ml を加えた後、溶媒を留去した。残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチルアニリン体の無色針状晶 3.00 g を得た (収率: 88%)。

元素分析: $C_{19}H_{30}N_2O_4$	理論値	N: 7.99%	C: 65.12%	H: 8.63%
	実測値	N: 7.99%	C: 65.17%	H: 8.65%

$LiBH_4$ 1.50 gを THF 150 ml に溶解して 0 °Cに冷却し、上記の化合物 6.84 g のTHF 溶液(50 ml) を加えて、0 °Cで1 時間、さらに室温で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を氷水中に注いで塩化メチレンで抽出した。有機層を 10%

クエン酸水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、ヒドロキシメチル体の無色針状晶 5.99 g を得た。mp 100°C。

元素分析 : $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$	理論値	N: 9.08%	C: 66.20%	H: 9.15%
	実測値	N: 8.99%	C: 66.34%	H: 9.25%

(±)-ベンジル 3-メチル-2-トリフルオロメチルスルホニル-オキシブタノエートをコーガン(Kogan)らの方法に従って (DL)-Val から合成し(Kogan, T.P., Somers, T.C., Venuti, M.C., Tetrahedron, 1990, 6623)、実施例 1 と同様にして上記の化合物 3.37 g に反応させて、淡黄色油状物質 2.91 g (収率: 53%) を得た。さらに実施例 1 と同様の方法によって、接触還元とスクシンイミド化を行い、上記の化合物 2.91 g から、無色油状物 2.05 g (収率: 77%) を得た。

上記の化合物 2.05 g を塩化メチレン 10 ml に溶解した後、トリフルオロ酢酸 15 ml を加えて、0°C で 30 分間、さらに室温で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチル 1 l で希釈し、飽和重曹水 100 ml を加えて、2 日間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、水層を除去した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、BL-V10 及び epi-BL-V10 の混合物 436 mg を得た。二つの異性体は以下の方法によりアセチル化を行って分離した。上記の混合物 436 mg をピリジン 10 ml 及び無水酢酸 2 ml に溶解し、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に 2 N HCl を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー、及びプレパラティブ薄層クロマトグラフィーにより精製して、異性体 A 206 mg (収率: 41%)、及び異性体 B (epi-体) 205 mg (収率: 41%) を得た。

異性体 A : 無色柱状晶、mp 130.5–131.5°C。

元素分析 : $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$	理論値	N: 8.43%	C: 68.65%	H: 8.49%
	実測値	N: 8.33%	C: 68.47%	H: 8.57%

異性体B(epi-体) : 無色板状晶、mp 102-102.5°C。

元素分析 : $C_{19}H_{28}N_2O_3$	理論値	N: 8.43%	C: 68.65%	H: 8.49%
	実測値	N: 8.62%	C: 68.39%	H: 8.70%

上記の異性体A 53 mg をメタノール 6 ml に溶解し、4 N KOH を数滴加え、室温で 100分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に 2 N塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、 $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して、無色板状晶の (±)-BL-V10 38 mgを得た (収率 : 83%)。mp 124-126°C。

元素分析 : $C_{17}H_{26}N_2O_2$	理論値	N: 9.65%	C: 70.31%	H: 9.02%
	実測値	N: 9.54%	C: 70.20%	H: 9.01%

(±)-BL-V10の合成と同様の方法によって、上記異性体B 32 mg から、無色針状晶の (±)-epi-BL-V10 21 mg (収率 : 83%)を得た。mp 157-158 °C。

元素分析 : $C_{17}H_{26}N_2O_2$	理論値	N: 9.65%	C: 70.31%	H: 9.02%
	実測値	N: 9.61%	C: 70.22%	H: 9.31%

実施例 8 (−)-BL-V8-210、(−)-epi-BL-V8-210 の合成

2-ニトロ-5-メチル安息香酸 20.2 g を、塩化チオニル 17.0 g 及び無水ベンゼン 50 mlに溶解し、加熱還流した。溶媒を減圧留去し、無水メタノールを加えて、8時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に 2 N HClを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和重曹水、水、飽和食塩水の順に洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶して、メチルエステル体の無色板状晶 17.9 g を得た (収率 : 82%)。mp 75-77°C。

元素分析 : $C_9H_9NO_4$	理論値	N: 7.18%	C: 55.39%	H: 4.65%
	実測値	N: 7.41%	C: 55.20%	H: 4.43%

上記のエステル体 20.1 g を酢酸 120 ml 及び無水酢酸 120 ml の混合物に溶

解し、 -20°C に冷却した。 -20°C に保ちながら、この溶液に濃硫酸 40 mlを滴下し、無水クロム酸 30.4 g を約 2 gずつ加えた。反応液を 0°C で2時間、さらに室温で14時間攪拌した後、氷水中に注いだ。この混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して、無色板状晶 18.2 g を得た（収率：78%）。mp $196-199^{\circ}\text{C}$ 。

元素分析： $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_6$	理論値	N: 6.22%	C: 48.01%	H: 3.13%
	実測値	N: 6.24%	C: 47.89%	H: 2.96%

上記の化合物 22.6 g をTHF 450 mlに溶解して 0°C に冷却し、10.0 M BH_3SMe 16.0 ml を加えて室温で30分間攪拌した後、さらに 5 時間加熱還流した。反応溶液に少量のメタノールを加えて 10 分間還流した後、溶媒を留去した。残渣に飽和重曹水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶してベンジルアルコール体の無色針状晶 19.2 g を得た（収率：91%）。mp $52.5-53^{\circ}\text{C}$ 。

元素分析： $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_5$	理論値	N: 6.63%	C: 51.19%	H: 4.30%
	実測値	N: 6.68%	C: 51.34%	H: 4.19%

上記の化合物 15.5 g を無水塩化メチレン 250 ml に溶解し、ピリジニウムクロクロメート 16.8 g 及びアルミナ 21.1 g を加えて 18 時間攪拌した。反応液を後処理した後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製してベンズアルデヒド体の淡黄色板状晶 14.4 g を得た（収率：94%）。mp $74.5-75^{\circ}\text{C}$ 。

元素分析： $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_5$	理論値	N: 6.70%	C: 51.68%	H: 3.37%
	実測値	N: 6.74%	C: 51.66%	H: 3.25%

n-ノニルトリフェニルホスホニウムブロミド 45.8 g をTHF 800 mlに溶解して 0°C に冷却し、1.6 M n-BuLi 30 mlを滴下混合して、 0°C で40分間攪拌した。上

記の化合物 8.83 g を加えて 0 °C で 30 分間、さらに室温で 3.5 時間攪拌した。少量の 2 N HCl を加えた後、溶媒を減圧留去した。残渣に 2 N HCl を加えて塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：塩化メチレン／*n*-ヘキサン = 1 : 1）で精製し、デセニル体の淡黄色油状物 11.3 g を得た（収率：84%）。

LiBH₄ 2.7 g を THF 500 ml に溶解し、上記の化合物 11.2 g を加えて室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、10% クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、MgSO₄ で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：塩化メチレン／酢酸エチル = 10 : 1）により精製して、メチルエステルが還元されたヒドロキシメチル体の淡黄色油状物 7.64 g を得た（収率：82%）。

NaH 1.20 g を *n*-ヘキサンで洗浄して減圧乾燥し、アルゴンで置換した後、トルエン 40 ml を加えて懸濁させた。この懸濁液に上記の化合物 0.64 g のトルエン溶液（80 ml）を加えた。さらに、*p*-トルエンスルホンクロライド 5.75 g のトルエン溶液（50 ml）を加え、0 °C で 2 時間攪拌した。反応液を 10% クエン酸水溶液に注ぎ、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、MgSO₄ で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：塩化メチレン／*n*-ヘキサン = 1 : 1）により精製して、水酸基がトシル化された化合物の淡赤色油状物 10.77 g を得た（収率：92%）。

NaH 1.15 g を *n*-ヘキサンで洗浄して減圧乾燥した。アルゴンで置換した後、DMF 150 ml を加えて懸濁し、ジエチルアセトアミノマロネート 6.67 g を加えて室温で 30 分間攪拌した。上記のトシル体 10.77 g の DMF 溶液（100 ml）を加えて室温で 15.5 時間攪拌した。反応液に少量の 2 N HCl を加えた後、溶媒を減圧留去した。残渣に 2 N HCl を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（溶媒：塩化メチレン／酢酸エチル＝10：1）により精製して、マロン酸エステル付加物の淡黄色柱状晶 9.12 g を得た（収率：77%）。

元素分析：C ₂₆ H ₃₈ N ₂ O ₇	理論値	N: 5.71%	C: 63.65%	H: 7.81%
	実測値	N: 5.74%	C: 63.44%	H: 7.90%

上記化合物 9.12 g を酢酸 20 ml 及び濃塩酸 50 ml の混合物に溶解し、24時間還流した後に溶媒を減圧留去してアミノ酸化合物を得た。無水エタノール 100 ml を -40℃ に冷却し、-20℃ 以下に保ちながら塩化チオニル 20.86 g を滴下混合した。この混合物に上記のアミノ酸の無水エタノール溶液 (40 ml) を -40℃ で加えた。反応液を -40℃ で 1 時間、さらに室温で 30 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に飽和重曹水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、MgSO₄ で乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣を塩化メチレン 200 ml に溶解し、Boc₂O 5.04 g を加えて室温で 18 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：塩化メチレン）により精製して、アミノ基が Boc 基で保護されたエチルエステル体の淡黄色油状物 8.10 g を得た（収率：91%）。

LiBH₄ 1.28 g を THF 150 ml に懸濁して 0℃ に冷却し、上記の化合物 8.10 g の THF 溶液 (50 ml) を加えて 0℃ で 1 時間、さらに室温で 17.5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加えて塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヒドロキシメチル体の無色針状晶 3.93 g を得た（収率：49%）。mp 91-93℃。

元素分析：C ₂₄ H ₃₈ N ₂ O ₅	理論値	N: 6.45%	C: 66.33%	H: 8.81%
	実測値	N: 6.49%	C: 66.20%	H: 8.76%

上記の化合物 2.44 g をメタノール 200 ml に溶解し、Pd/C 240 mg を加えて水素気流下で 10 時間攪拌した。Pd/C を濾去し、濾液を濃縮した。残渣を酢酸エチ

ル-n-ヘキサンから再結晶して、側鎖の二重結合とニトロ基とが還元された還元体の無色柱状晶 2.09 g を得た (収率 : 92%)。mp 115°C。

元素分析 : $C_{24}H_{42}N_2O_3$	理論値	N: 6.89%	C: 70.89%	H: 10.41%
	実測値	N: 6.82%	C: 70.69%	H: 10.19%

蟻酸 1.22 g 及び無水酢酸 2.66 g の混合物を 75-80°C で 3 時間攪拌した後、THF 5 ml を加えて 0°C に冷却した。この混合酸無水物に上記の還元体 1.99 g の THF 溶液 (30 ml) を加えて、0°C で 30 分間、さらに室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に飽和重曹水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 : 酢酸エチル/n-ヘキサン=1:1) により精製して、ホルムアニリド体の無色針状晶 1.97 g を得た (収率 : 93%)。mp 93 °C。

元素分析 : $C_{25}H_{42}N_2O_4$	理論値	N: 6.45%	C: 69.09%	H: 9.74%
	実測値	N: 6.47%	C: 68.81%	H: 9.57%

上記化合物 1.89 g を THF 300 ml に溶解して 0°C に冷却し、1.0 M BH_3 の THF 溶液 19.0 ml を加えて 0°C で 2.5 時間攪拌した。反応液に 10% クエン酸水溶液を加えた後、溶媒を減圧留去した。残渣に飽和重曹水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 : 酢酸エチル/n-ヘキサン=1:1) により精製してメチルアニリン体の無色柱状晶 1.82 g を得た (収率 : 99%)。mp 53-55°C

元素分析 : $C_{25}H_{44}N_2O_3$	理論値	N: 6.66%	C: 71.39%	H: 10.54%
	実測値	N: 6.67%	C: 71.12%	H: 10.45%

実施例 1 と同様にして (+)-ベンジル 3-メチル-2-トリフルオロメチルスルホニル-オキソブタノエート 808 mg を上記の化合物 878 mg に反応させて、無色油状物質 1.095 g を得た (収率 : 86%)。さらに、実施例 1 と同様の方法によって接触還元とスクシンイミド化を行い、上記の化合物 1.09 g から無色油状物質

930 mgを得た（収率：84%）。

実施例 1 と同様の方法により、上記の化合物 930 mg から、(–)-BL-V8-210 240 mg（収率：40%）及び (–)-epi-BL-V8-210 231 mg（収率：38%）を得た。

(–)-BL-V8-210 : 無色油状物質、 $[\alpha]_D^{22} = -231.9^\circ$ (c=1.16, CHCl₃)

(–)-epi-BL-V8-210 : 無色油状物質、 $[\alpha]_D^{22} = -145.9^\circ$ (c=0.92, CHCl₃)

実施例 1 と同様の方法により (–)-ベンジル 3-メチル-2-トリフルオロメチルスルホニル-オキシブタノエート 515 mg を上記のメチルアニリン体 701 mg に反応させて無色油状物質 849 mg を得た（収率：83%）。さらに、実施例 1 と同様の方法によって接触還元とスクシンイミド化を行い、上記の化合物 849 mg から無色油状物 688 mg を得た（収率：80%）。

実施例 1 と同様の方法により、上記の化合物 688 mg から、(+)-BL-V8-210 209 mg（収率：47%）及び (+)-epi-BL-V8-210 193 mg（収率：43%）を得た。

(+)-BL-V8-210 : 無色油状物質、 $[\alpha]_D^{22} = +239.8^\circ$ (c=0.95, CHCl₃)

(+)-epi-BL-V8-210 : 無色油状物質、 $[\alpha]_D^{22} = +147.4^\circ$ (c=1.00, CHCl₃)

実施例 9 (–)-BL-V8-N10、(+)-epi-BL-V8-N10 の合成

実施例 5 で製造したアニリン体 (C₁₄H₂₂N₂O₃, mp 130.5-131.5°C) 1.37 g を無水メタノール 35 ml に溶解した。この溶液に n-カプリナルデヒド 1.22 g 及び NaBH₃CN 0.55 g を加えて、室温で 3 日間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に 10% クエン酸水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、MgSO₄ で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：酢酸エチル/n-ヘキサン=1:2）により精製して N-デカニル体の無色針状晶 977 mg を得た（収率：47%）。mp 52-54°C

上記の化合物 590 mg を 2,6-ルチジン 3.0 ml に溶解し、(+)-ベンジル 3-メチル-2-トリフルオロメチルスルホニル-オキシブタノエート 550 mg を加えて、110 °C で 5 日間攪拌した。反応液を後処理した後、粗生成物をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィーにより精製して無色油状物質 80 mgを得 (収率: 10%)、さらに実施例 1 と同様の方法によって、上記の化合物 160 mg から無色油状物の (−)-epi-BL-V8-N10 53 mg (収率: 49%)を得た。: $[\alpha]_D^{22} = -114.5^\circ$ (c=1.21, CHCl₃)

同様に、(−)-ベンジル 3-メチル-2-トリフルオロメチルスルホニル-オキシソブタノエート 260 mg 及び上記のN-デカニル体 605 mg から無色油状物 75 mgを得 (収率: 9%)、実施例 1 と同様の方法により、上記の化合物 132 mg から、無色油状物の (+)-epi-BL-V8-N10 36 mg (収率: 41%)を得た。: $[\alpha]_D^{22} = +112.6^\circ$ (c=0.95, CHCl₃)

実施例 10 (−)-BL-V8-C10、(−)-epi-BL-V8-C10 の合成

実施例 8 のホルムアニリド体の製造方法に従って、実施例 5 で製造したアニリン体 (C₁₄H₂₂N₂O₃、mp 130.5-131.5°C) 1.50 g からホルムアニリド体の淡黄色油状物 1.26 g を得 (収率: 76%)、さらに実施例 8 の方法に従ってBH₃により還元して、上記の化合物 1.26 g からメチルアニリン体の無色柱状晶 950 mg を得た (収率: 79%)。mp 102-104°C

元素分析: C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₃	理論値	N: 9.99%	C: 64.26%	H: 8.63%
	実測値	N: 9.75%	C: 64.22%	H: 8.71%

金属ナトリウム 6.70 g を無水エタノール 350 ml に溶解し、ジエチルアセトアミノマロネート 66.0 g を加えた。この溶液を室温で30分間攪拌した後、n-デシルブロミド 68.95 gを加えて室温で1時間攪拌した後、さらに1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残渣に 2 N塩酸を加えて塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、マロン酸エステル付加物の無色不定形結晶 99.1 g を得た (収率: 95%)。mp 45-46°C。

元素分析: C ₁₉ H ₃₅ N ₂ O ₅	理論値	N: 3.92%	C: 63.84%	H: 9.87%
	実測値	N: 4.10%	C: 64.07%	H: 9.97%

上記の化合物 99.1 g を酢酸 120 ml 及び濃塩酸 100 ml に溶解し、6.5 時間加熱還流した。反応液に水 1 ℓ を加えて、4 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和した。該溶液を十分に冷却した後、沈殿を濾取した。得られた沈殿物を少量の水、メタノール、エーテルで洗浄し、減圧乾燥して、無色粉末の (±)-n-デカニルグリシン 53.8 g を得た (収率 : 90%)。mp 220°C (分解)

上記化合物 51.1 g を 2N 水酸化ナトリウム水溶液 120 ml に溶解し 0°C に冷却した。クロロアセチルクロライド 62 g を 2N 水酸化ナトリウム水溶液 200 ml に溶解して、上記の溶液に 0°C で 2 時間かけて滴下混合した。反応液に濃塩酸を加えて pH=1~2 に調整し、沈殿を濾取した。得られた沈殿物を酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をアセトン-n-ヘキサンから再結晶してアシルアミノ体の無色針状晶 20.5 g を得た (収率 : 63%)。mp 91 °C。

元素分析 : C ₁₄ H ₂₆ NO ₃ Cl	理論値	N: 4.84%	C: 57.62%	H: 8.98%
	実測値	N: 4.68%	C: 57.91%	H: 8.79%

上記アシルアミノ体 22.56 g 及び水酸化ナトリウム 3.44 g を精製水 800 ml に溶解した。この溶液に 3 N 塩酸を加えて pH 7.27 に調整し、さらに精製水 2 ℓ を加えた。アスパルギラス・アミノ・アシラーゼ (*Aspergillus amino acylase*) (東京化成株式会社、日本国) 3.58 g 及び塩化コバルト 15 mg をこの溶液に加えて、37°C で 19 時間静置した。反応液から沈殿を濾取し、減圧乾燥して、無色粉末の (S)-n-デカニルグリシン 8.22 g を得た (収率 : 49%)。mp 220°C。

上記の濾液を 37°C でさらに 22 時間静置した後に濾過し、濾液を濃塩酸で pH 1 に調整して生じた沈殿を濾取した。沈殿を酢酸エチルに溶解し、2N 塩酸、水、飽和食塩水の順に洗浄し、MgSO₄ で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をアセトン-n-ヘキサンから再結晶して、無色板状晶の (R)-n-デカニルグリシンのアミノアシル体 7.92 g を得た (収率 : 35%)。mp 79-80.5°C。

元素分析 : $C_{14}H_{26}NO_3Cl$	理論値	N: 4.84%	C: 57.62%	H: 8.98%
	実測値	N: 4.79%	C: 57.84%	H: 9.15%

上記の(R)-アミノアシル体 5.60 g を 3N 塩酸 100 ml に懸濁し、4.5 時間還流した。該反応液をアンモニア水で中和し、沈殿を濾取した。得られた沈殿物を少量の水、メタノール、酢酸エチルで洗浄し、減圧乾燥して、無色粉末の(R)-n-デカニルグリシン 4.74 g を得た (収率: 99%)。mp 205°C (分解)。

(R)-n-デカニルグリシン 2.69 g を 2N 硫酸 100 ml に溶解し、95°C に加熱した。これに、亜硝酸ナトリウム 2.00 g の水溶液 (23 ml) を約 1 時間かけて滴下混合し、さらに 95°C で 2.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥した後溶媒を留去した。残渣を無水ベンゼン 50 ml 及びベンジルアルコール 8.5 ml に溶解し、塩化チオニル 1.0 ml を加えて、ディーン・スターク・トラップにより水を共沸留去しながら 10 時間還流した。さらに塩化チオニル 1.0 ml を加えて 16 時間還流した。溶媒を減圧留去し得られた残渣に飽和重曹水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、10% クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(R)-ヒドロキシベンジルエステル体の無色油状物 2.04 g を得た (収率: 53%): $[\alpha]_D^{22} = +10.46^\circ$ ($c=1.09$, $CHCl_3$)。

上記の化合物 1.17 g を無水塩化メチレン 20 ml 及び 2,6-ルチジン 0.95 g に溶解して -40 °C に冷却し、無水トリフレート 1.92 g を加えて -40 °C で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えて塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン = 1 : 5) により精製して、(R)-トリフレート体の無色液体 1.24 g を得た (収率: 74%): $[\alpha]_D^{22} = +27.5^\circ$ ($c=1.16$, $CHCl_3$)。

実施例 1 の方法に準じて上記メチルアニリン体 (mp 102-104°C, $C_{15}H_{24}N_2O_3$)

640 mg及び上記(R)-トリフレート体 978 mg から無色油状物 1.01 g を得(収率: 80%)、さらに実施例 1 と同様の方法により、上記の化合物 1.01 g から、(-)-BL-V8-C10 171 mg (収率: 27%)及び(-)-epi-BL-V8-C10 151 mg (収率: 24%)を得た。(-)-BL-V8-C10 は N-トシル-L-バリンのエステル体に導いて光学的に純粋にした。(-)-epi-BL-V8-C10 は同様な方法では光学的に純粋にすることができず、80%ee の光学純度であった。

(-)-BL-V8-C10 : 無色油状物、 $[\alpha]_D^{22} = -237.9^\circ$ (c=0.66, CHCl₃)

(-)-epi-BL-V8-C10 : 無色油状物、 $[\alpha]_D^{22} = -33.2^\circ$ (c=0.37, CHCl₃)

同様の方法により、(S)-n-デカニルグリシン 5.75 g からヒドロキシベンジルエステル体の無色油状物 1.96 g を得た(収率: 34%)： $[\alpha]_D^{22} = -12.3^\circ$ (c=1.04, CHCl₃)。さらにこの化合物 900 mg から無色油状物質の(S)-トリフレート体 991 mg を得た(収率: 77%)： $[\alpha]_D^{22} = -31.5^\circ$ (c=1.28, CHCl₃)。

実施例 1 に準じ、上記メチルアニリン体 (mp 102-104°C、C₁₅H₂₄N₂O₃) 435 mg 及び上記トリフレート体 770 mg から無色油状物質 651 mg を得(収率: 74%)、さらに実施例 1 と同様の方法によって上記化合物 651 mg から(+)-BL-V8-C10 124 mg (収率: 30%)、および(+)-epi-BL-V8-C10 110 mg (収率: 27%)を得た。

(+)-BL-V8-C10 は(-)-BL-V8-C10 と同様にして光学的に純粋にした。(+)-epi-BL-V8-C10 は 80%eeの光学純度であった。

(+)-BL-V8-C10 : 無色油状物質、 $[\alpha]_D^{22} = +239.7^\circ$ (c=0.66, CHCl₃)

(+)-epi-BL-V8-C10 : 無色油状物質、 $[\alpha]_D^{22} = +32.3^\circ$ (c=0.37, CHCl₃)

実施例 1 1 (±)-BL-V8-23T の合成

2,5-ジクロロ-2,5-ジメチルヘキサン 67.5 g (0.369 mol) を、乾燥トルエン 200 mlに溶解し、AlCl₃ 4.05 g(30.4 mmol) を砕いて少量ずつ加えた。2時間放置した後、該反応液を氷-5% HCl に注ぎ、ヘキサンで抽出した。有機層を水、重炭酸ナトリウム水溶液、水で各 2 回ずつ洗浄し、MgSO₄ で乾燥して、溶媒を留去した。残渣を蒸留して、5,6,7,8-テトラヒドロ-2,5,5,8,8-ペンタメチルナフタ

レン 70.42 gを得た（収率：90%）。bp 100°C（室温で固化）。

上記の化合物 60 g を酢酸 240 ml に溶解して氷冷し、硝酸 30 ml（2当量）及び硫酸 63 ml（4当量）を反応液温を 10-15°Cに保ちながら20分かけて加えた。反応液を室温に戻し、4時間攪拌した。氷冷下に冷水 500 ml を加え、析出した淡黄色沈殿を濾取して水でよく洗浄した。得られた沈殿物を塩化メチレンに溶解し、1 N NaOH水溶液、水で順次洗浄し、MgSO₄ で乾燥して溶媒を留去した。残渣をエタノールから再結晶して 3- ニトロ体の無色葉状晶 45.55 gを得た（収率：62.1%）。mp 150.5-152°C。

元素分析：C ₁₅ H ₂₁ NO ₂	理論値	N: 5.66%	C: 72.84%	H: 8.56%
	実測値	N: 5.86%	C: 73.08%	H: 8.56%

上記化合物 42 g を CCl₄ 400 mlに溶解し、N-ブロモスクシンイミド 33.3 g（1.10 当量）を加えて懸濁し、さらに AIBN 560 mg（0.02当量）を加えて還流した。1時間後、AIBN 560 mg（0.02当量）を加えてさらに3時間還流した。反応液を冷却してn-ヘキサン 600 ml を加え、濾過して不溶物を除去し、濾液を濃縮した。残渣に少量のn-ヘキサンを加え、冷却して固化させた。得られた固体をn-ペンタンから再結晶し、さらにn-ヘキサンから2回再結晶して、ベンジルブロミド体の淡黄色針状晶 23.2 g を得た（収率：41.9%）。mp 87.5-89°C。

元素分析：C ₁₅ H ₂₀ NO ₂ Br	理論値	N: 4.29%	C: 55.23%	H: 6.18%
	実測値	N: 4.16%	C: 55.23%	H: 6.29%

NaH 2.8 g（純度 60%, 1 当量）を n-ヘキサンで洗浄し、DMF 50 ml を加えて懸濁させた。この懸濁液にマロン酸ジエチルアセトアミド 15.3 g（1 当量）の DMF 溶液（25 ml）を加えた。続いて上記ベンジルブロミド体 23 g を DMF 25 ml に溶解して 0°Cで加え、室温で4時間攪拌した。反応液を氷水中に注いで塩化メチレンで抽出し、MgSO₄ で乾燥して、溶媒を留去した。塩化メチレン-ヘキサンから再結晶し、マロン酸ジエチルアセトアミド付加物の淡黄色柱状晶 23.37 gを得た（収率：71.9%）。mp 132-133°C。

元素分析 : $C_{24}H_{34}N_2O_7$	理論値	N: 6.06%	C: 62.32%	H: 7.41%
	実測値	N: 6.16%	C: 62.16%	H: 7.40%

上記の化合物 22.7 g を 10% NaOH 水溶液 100ml (5 当量) 中で 75 分間還流した後、氷冷した。反応液に濃塩酸を加えて酸性とし、十分に冷却して沈澱を濾取した。得られた沈澱物を少量の水で洗浄し、80°C で 2 時間にわたり減圧乾燥した。得られた脱エステル体を水 55 ml に懸濁し、3 時間還流した。その後、沈澱を濾取して冷水で洗浄し、80-90 °C で 4 時間減圧乾燥して脱炭酸体 12.4 g を得た。無水エタノール 60 ml 中に $SOCl_2$ 10 ml を -10°C で徐々に加え -10°C でさらに 10 分間攪拌した。この溶液に上記脱炭酸体 12.4 g を加え、室温で 1 時間、さらに 60°C で 3 時間攪拌した。エタノールを 60°C で減圧留去し、炭酸ナトリウムと水を加えて塩化メチレンで抽出した。有機層を濃縮し、得られた残渣をエタノールに溶解して活性炭で処理した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 : 塩化メチレン/酢酸エチル = 15:1) に付して精製した後、塩化メチレン-n-ヘキサンから再結晶してエチルエステル体の淡黄色葉状晶 10.01 g を得た (収率 : 52.2%)。mp 184.5-186°C。

元素分析 : $C_{21}H_{30}N_2O_5$	理論値	N: 7.17%	C: 64.60%	H: 7.74%
	実測値	N: 7.04%	C: 64.43%	H: 7.62%

上記の化合物 9.87 g を塩酸飽和エタノール 110 ml に溶解し、48時間還流した。塩酸-エタノールを減圧留去し、エタノール 50 ml を加えて留去し、さらにエタノール 50 ml を加えて留去した。残渣を水に溶解し、炭酸水素ナトリウムを加えて塩基性にした後、塩化メチレンで抽出した。 $MgSO_4$ で乾燥して、溶媒を留去し、残渣を n-ヘキサンから再結晶してアミノ脱保護体の淡黄色針状晶 7.44 g を得た (収率 : 84.5%)。mp 86-87°C。

元素分析 : $C_{19}H_{28}N_2O_4$	理論値	N: 8.04%	C: 65.49%	H: 8.10%
	実測値	N: 7.95%	C: 65.62%	H: 8.31%

上記のアミノエステル体 7.35 g をジオキサン 40 ml 及び水 20 ml の混合液に

溶解し、炭酸水素ナトリウム 4.44 g (2.5当量)を加えて攪拌した。この反応液に Boc-N₃ 6.04 g(2当量)を加え 45-50℃で 40 時間攪拌した。さらに、Boc-N₃ 3.02 g (1 当量) 及び炭酸水素ナトリウム 2.22 g (1.25 当量)を加えて、同温度で24時間攪拌を続けた。その後、反応液に水 50 mlを加え、減圧濃縮してジオキサンを除去した。残渣に水 50 mlを加えて油状の生成物を固化させた。生成物を濾取して水で十分に洗浄した後、塩化メチレンに溶解して、水、10% クエン酸水溶液、水で順次洗浄し、MgSO₄ で乾燥して溶媒を留去した。残渣を n-ヘキサンから再結晶し、N-Boc 体の無色板状晶 8.79 g を得た(収率: 92.9%)。mp 131-132 °C。

元素分析: C ₂₄ H ₃₆ N ₂ O ₆	理論値	N: 6.25%	C: 64.26%	H: 8.09%
	実測値	N: 6.23%	C: 64.305	H: 8.16%

上記の化合物 8.65 g をTHF 70 ml に溶解して 0 °Cで攪拌し、LiBH₄ 1.0 g の THF 溶液(30 ml)を加えて 0 °Cで 1 時間、さらに30℃で 2 時間攪拌した。反応液に水 200 ml を注意深く加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を10% クエン酸水溶液、水の順に洗浄し、MgSO₄ で乾燥して溶媒を留去し、ヒドロキシメチル体の油状物 6.60 g を得た (収率: 84.2%)。

上記の化合物 3.3 gを酢酸エチル-1% H₂O 500 mlに溶解し、10% Pd/C 2.0 gを加えて水素を 1 気圧、室温で添加して 4 時間接触還元した。Pd/Cを濾去し、濾液を濃縮した。得られた残渣を n-ヘキサンから再結晶し、アニリン体の無色柱状晶 2.77 g を得た (収率: 90.6%)。mp 112.5-114°C。

元素分析: C ₂₂ H ₃₆ N ₂ O ₃	理論値	N: 7.44%	C: 70.18%	H: 9.64%
	実測値	N: 7.28%	C: 70.26%	H: 9.93%

上記の化合物 3.05 g をベンゼン 40 mlに溶解し、メチル 2-オキシソバレレート 3.16 g (3 当量)を加えて、アルゴン下に 24 時間共沸還流した。ベンゼンおよびメチル 2- オキシソバレレートを減圧留去し、得られた残渣を THF 40 ml に溶解した。この溶液に NaBH₃CN 1.0 g (2 当量)を加えて、室温で 3 時

間放置した。40℃で反応液を10 mlまで減圧濃縮した後、10% クエン酸水溶液100 ml及び塩化メチレン 50 mlを加えて2時間攪拌した。この混合物を塩化メチレンで抽出し、有機層を MgSO_4 で乾燥して溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：塩化メチレン／酢酸エチル＝15：1）により精製してイミノ体とエナミン体の混合物を得た。この混合物をメタノール 300 mlに溶解し、10% Pd/C 3.05 gを加えて水素を1気圧、室温で添加して5時間接触還元した。Pd/Cを濾去した後、濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：塩化メチレン／酢酸エチル＝12：1）で精製して、異性体混合物 2.95 gを得た（収率：74.2%）。

上記の異性体混合物 2.85 gをメタノール 48 mlに溶解し、2 N 水酸化カリウム 14.5 ml(5当量)を加えて60℃で1時間攪拌した後、メタノールを40℃で減圧留去した。濃縮物に氷冷下で10% クエン酸水溶液を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した後、溶媒を留去して脱エステル体を得た。この脱エステル体を直ちに CH_3CN 16 mlに溶解し、N-ヒドロキシスクシニミド 1.34 g(2当量)を加えて、0℃に冷却した。この溶液にDCC 1.80 g(1.5当量)の CH_3CN 溶液(6 ml)を加えて、0℃で1時間、さらに室温で2時間放置した。溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、不溶物を濾過して除去した。濾液を濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：塩化メチレン／酢酸エチル＝40：7）で精製し、活性エステルの異性体混合物を無色液体として得た（2.35 g、収率：70.5%）。

上記の混合物 2.30 gを塩化メチレン 15 mlに溶解して0℃に冷却した後に、 CF_3COOH 15 mlを加え、アルゴン置換して1時間放置した。溶媒を室温で減圧留去し、残渣に水 50 mlを加えて、過剰量の炭酸水素ナトリウムを加えた。さらに酢酸エチル 70 mlを加えて1時間還流した。酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて MgSO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：塩化メチレン／酢酸エチル＝1：2）で精製して、2種の異性体を分離した（総収率：52.7%）。

異性体A : 393 mg、無色板状晶、mp 215-216°C。

異性体B (epi- 体) : 364 mg、無色板状晶、mp 265-268°C。

上記異性体B (epi-体) 150 mgをメタノール 5 ml に溶解し、炭酸水素ナトリウム 250 mg を加え、さらに CH₃I 7.5 ml を加えて44時間還流した。メタノール及び CH₃I を留去した後、残渣に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を乾燥した後に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 : 塩化メチレン/酢酸エチル=3:2) で精製し、無色針状晶の epi-BL-V8-23T 132.4 mg (収率 : 84.7%)を得た。mp 247-248 °C。

元素分析 : C ₂₃ H ₃₆ N ₂ O ₂	理論値	N: 7.52%	C: 74.15%	H: 9.74%
	実測値	N: 7.52%	C: 74.08%	H: 9.71%

上記異性体A 200 mgをメタノール 7 ml に溶解し、炭酸水素ナトリウム300 mgを加え、さらに CH₃I 11 mlを加えて、48時間還流した。メタノール及び CH₃I を留去した後、残渣に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を乾燥した後に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 : 塩化メチレン/酢酸エチル= 2 : 1) で精製し、無色針状晶のBL-V8-23T 135.0 mg (収率 : 65.0%)を得た。mp 255-256 °C。

元素分析 : C ₂₃ H ₃₆ N ₂ O ₂	理論値	N: 7.52%	C: 74.15%	H: 9.74%
	実測値	N: 7.41%	C: 74.43%	H: 9.70%

試験例

実施例で得た本発明のベンゾラクタム誘導体の抗レトロウイルス活性および細胞毒性試験を行った。

(1) 抗ウイルス活性

(A) HIV (HIV-1_{IIIB} 株) 持続感染ヒトT細胞株 MOLT-4 clone 8 を10% 牛胎児血清添加 RPMI-1640培地で培養した後、上清を濾過してウイルスの力価を測定し-80 °Cで保存した。他方、被検化合物を上記の培養培地で所定の濃度になるように希釈して、96穴マイクロプレートに 50 μl ずつ分注した。続いて、MT-4 細

胞浮遊液を100 μ l (3.5×10^4 細胞) ずつ分注し、さらに上記HIV 含有上清を上記の培地で希釈して50 μ l (60 plaque forming unit) ずつ加えた。

(B) この 96 穴マイクロプレートを 37°Cの炭酸ガス培養器内で5日間培養した後、全てのウェルに MTT [3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロマイド, 5 mg/ml, PBS] を30 μ l ずつ加え、さらに1時間培養した。この時点で、生存している細胞は MTTを還元してフォルマザンを析出させた。すべてのウェルから培養上清を150 μ l ずつ取り除き、代わりに150 μ l の溶解液 (10% トリトンX-100 および 0.4%(V/V) HCl添加イソプロパノール) を加え、プレートミキサーで振とうしてフォルマザンを溶出した。溶出したフォルマザンを 0.D. 540 nmで測定し、結果を対照と比較した。ウイルスによる細胞障害を50% 抑制する化合物濃度を EC_{50} (μ g/ml) とした。なお、いずれも溶媒として DMSO を用い、被検濃度を 0.0001-10 μ g/mlとした。

(2) 細胞毒性

上記の抗ウイルス活性試験の(A)において、HIV 含有上清 (ウイルス液) の代わりに各ウェルに培養培地を 50 μ l ずつ加え、(B)と同様に処理して被検化合物の MT-4 細胞に対する毒性を調べた。各被検化合物による細胞毒性が 50%である濃度を CC_{50} (μ g/ml) とした。結果を以下の表2に示す。

表 2

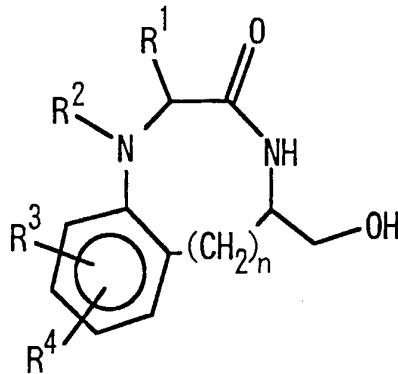
被検化合物	CC ₅₀ (μ g/ml)	EC ₅₀ (μ g/ml)
BL-V8	10	0.1-1
epi-BL-V8	10	2.5-5
BL-V8-23T	1-10	>CC ₅₀
epi-BL-V8-23T	1-10	>CC ₅₀
($\pm$)-BL-V8-310	1	0.001-0.01
($\pm$)-epi-BL-V8-310	1	0.13
(-)-BL-V8-310	5-10	0.003
(+)-BL-V8-310	5-10	0.05-0.1
(-)-epi-BL-V8-310	2.5-5	0.16
(+)-epi-BL-V8-310	5-10	0.1
BL-V9	>10	>10
epi-BL-V9	>10	>10
BL-V9-310	10	2.5-5
epi-BL-V9-310	5-10	0.3
BL-V10	>10	>10
epi-BL-V10	>10	>10

産業上の利用可能性

本発明のベンゾラクタム誘導体は、抗レトロウイルス作用を有しており、細胞毒性等の副作用が低減されているので、レトロウイルス感染症、例えばエイズの治療や予防に有用である。

請 求 の 範 囲

1. 下記の一般式：



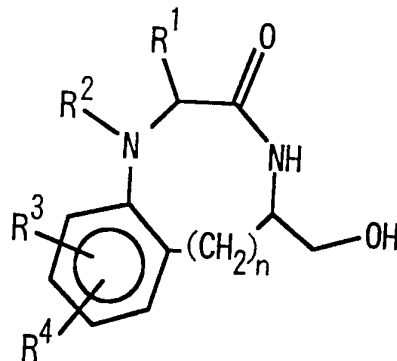
(式中、 n は1～3の整数を示し； R^1 は直鎖または分枝鎖状のアルキル基、若しくはアラルキル基を示し； R^2 は直鎖または分枝鎖状のアルキル基を示し； R^3 および R^4 は、それぞれ独立に水素原子若しくは直鎖または分枝鎖状のアルキル基を示し、 R^3 および R^4 がフェニル基上の隣接する位置に置換している場合には両者が一緒になって R^3 および R^4 が置換するフェニル基上の2個の炭素原子とともにシクロアルキル環を形成していてもよく、該シクロアルキル環は置換基を有していてもよい)で示されるベンゾラクタム誘導体。

2. R^1 が炭素数1～12の直鎖または分枝鎖状アルキル基、あるいは低級アラルキル基であり； R^2 が炭素数1～12の直鎖または分枝鎖状アルキル基であり； R^3 および R^4 が、それぞれ独立に水素原子、若しくは炭素数1～12の直鎖または分枝鎖状アルキル基であるか、あるいは両者が置換基を有することがある5～7員環シクロアルキル環を形成する請求の範囲第1項に記載のベンゾラクタム誘導体。

3. n が1または2であり、 R^1 がイソプロピル基、イソブチル基、 t -ブチル基、 n -オクチル基、 n -ノニル基、 n -デカニル基、及びベンジル基からなる群から選ばれる基であり； R^2 がメチル基、 n -オクチル基、 n -ノニル基、および n -デカニル基からなる群から選ばれる基であり、 R^3 および R^4 が、それぞれ独立に水素原子、若しくは炭素数1～12の直鎖または分枝鎖状アルキル基であるか、あるいは両者が1以上の低級アルキル基により置換されていてもよい6員環シクロアルキル環を形成する請求の範囲第2項に記載のベンゾラクタム誘導体。

4. R^1 がイソプロピル基、イソブチル基、または t -ブチル基であり； R^2 がメチル基であり； R^3 および R^4 が、それぞれ独立に水素原子、若しくは炭素数10の直鎖状アルキル基であるか、あるいは両者が1以上のメチル基により置換されていてもよい6員環シクロアルキル環を形成する請求の範囲第3項に記載のベンゾラクタム誘導体。

5. 下記の一般式：



(式中、 n は1～3の整数を示し； R^1 は直鎖または分枝鎖状のアルキル基、若しくはアラルキル基を示し； R^2 は直鎖または分枝鎖状のアルキル基を示し； R^3 および R^4 は、それぞれ独立に水素原子若しくは直鎖または分枝鎖状のアルキル基を示し、 R^3 および R^4 がフェニル基上の隣接する位置に置換している場合には両者が一緒になって R^3 および R^4 が置換するフェニル基上の2個の炭素原子とともにシクロアルキル環を形成していてもよく、該シクロアルキル環は置換基を有していてもよい)で示されるベンゾラクタム誘導体有効成分として含む抗レトロウイルス剤。

6. レトロウイルスがヒト後天性免疫不全症ウイルスである請求の範囲第5項に記載の抗レトロウイルス剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP94/01561

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D245/06, A61K31/395

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07D245/00-245/06, A61K31/395

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	J. Am. Chem. Soc., Vol. 115, No. 10, (1993), A.P. Kozikowski, et al "Synthesis, Molecular Modeling, 2-DNMR, and Biological Evaluation of ILV Mimic as Potential Modulators of Protein Kinase C", P. 3957-3965	1
A	JP, A, 4-275287 (F. Hoffmann-La Roche AG.), September 30, 1992 (30. 09. 92) & EP, A, 491218	5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 25, 1994 (25. 11. 94)

Date of mailing of the international search report

December 13, 1994 (13. 12. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl⁶ C07D245/06, A61K31/395

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl⁵ C07D245/00-245/06, A61K31/395

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J. Am. Chem. Soc., 第115巻, 第10号, (1993), A. P. Kozikowski, et al [Synthesis, Molecular Modeling, 2-DNMR, and Biological Evaluation of ILV Mimic as Potential Modulators of Protein Kinase C], p.3957-3965	1
A	JP, A, 4-275287 (エフ・ホフマン-ラ ロシュ アーゲ ー),	5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 11. 94

国際調査報告の発送日

13.12.94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

後 藤 圭 次

4 C 7 3 2 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	30. 9月. 1992 (30. 09. 92) & EP, A, 491218	