

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4460205号  
(P4460205)

(45) 発行日 平成22年5月12日(2010.5.12)

(24) 登録日 平成22年2月19日(2010.2.19)

(51) Int. Cl. F I  
**C O 7 D 209/52 (2006.01)** C O 7 D 209/52 C S P  
 A 6 1 K 31/403 (2006.01) A 6 1 K 31/403  
 A 6 1 P 1/00 (2006.01) A 6 1 P 1/00  
 A 6 1 P 1/04 (2006.01) A 6 1 P 1/04  
 A 6 1 P 3/00 (2006.01) A 6 1 P 3/00

請求項の数 2 (全 91 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-567699 (P2001-567699)  
 (86) (22) 出願日 平成13年3月5日(2001.3.5)  
 (65) 公表番号 特表2003-531118 (P2003-531118A)  
 (43) 公表日 平成15年10月21日(2003.10.21)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/007151  
 (87) 国際公開番号 W02001/068603  
 (87) 国際公開日 平成13年9月20日(2001.9.20)  
 審査請求日 平成19年12月20日(2007.12.20)  
 (31) 優先権主張番号 60/188,555  
 (32) 優先日 平成12年3月10日(2000.3.10)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 391015708  
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン  
 パニー  
 BRISTOL-MYERS SQUIB  
 B COMPANY  
 アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015  
 4 ニューヨーク パーク アベニュー  
 345  
 (74) 代理人 100062144  
 弁理士 青山 稔  
 (74) 代理人 100068526  
 弁理士 田村 恭生

最終頁に続く

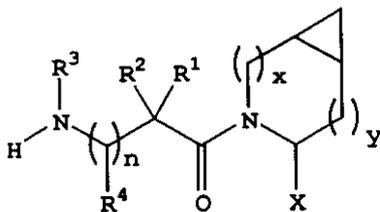
(54) 【発明の名称】 シクロプロピル縮合ピロリジン骨格を有するジペプチジルペプチダーゼ I V の阻害剤及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



〔式中、

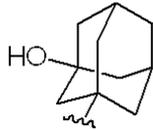
x は 0 であり、y は 1 であり；

n は 0 であり；

X はシアノ基であり；

R<sup>1</sup> 及び R<sup>3</sup> は、水素原子であり；R<sup>2</sup> は、

## 【化 2】



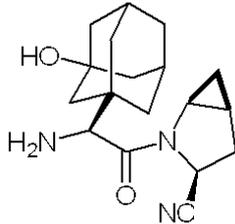
である]

の構造を有する化合物、医薬的に許容できるその塩、又はその立体異性体。

## 【請求項 2】

構造：

## 【化 3】



を有する請求項 1 に記載の化合物、又は医薬的に許容できるその塩。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

(技術分野)

本発明はシクロプロピル縮合ピロリジン骨格を有するジペプチジルペプチダーゼ IV (DP-4) の阻害剤に関するものであり、糖尿病、特にタイプ I の糖尿病の治療方法に関するもので、高血糖、X 症候群、糖尿病合併症、高インスリン血症、肥満症、アテローム性動脈硬化症、及び様々な免疫調節性の疾病及び慢性炎症性腸疾患と同様関連する疾病も同様に含まれる。そのようなシクロプロピル縮合ピロリジンは単独又は別の種類の抗糖尿病薬及び / 又は他の種類の治療剤との組合わせで使用される。

## 【0002】

(背景技術)

ジペプチジルペプチダーゼ IV (DP-4) は、T リンパ球 (そこで、酵素は CD-26 として知られている) が循環しているのと同様に、様々な組織 (腸、肝臓、肺、腎臓) に存在する非古典的なセリンアミノジペプチダーゼに結合した膜である。それは、ある内在性のタンパク質 (GLP-1 (7-36)、グルカゴン) をインビボで代謝性開裂する原因であり、様々な他のタンパク質 (GHRH、NPY、GLP-2、VIP) に対してインビトロでタンパク質分解活性を示す。

## 【0003】

GLP-1 (7-36) は、小腸においてプログルカゴンの翻訳後の工程によって得られる 29 アミノ酸のタンパク質である。GLP-1 (7-36) は、インビボで、インスリン分泌の刺激、グルカゴン分泌の阻害、満腹促進及び胃排出の遅延を含む多数の活性を有する。生理学的なプロフィールに基づき、GLP-1 (7-36) の活性は、タイプ I の糖尿病及び潜在的な肥満症の治療及び予防に有効であると期待されている。この主張を支持して、GLP-1 (7-36) の糖尿病患者への外的な投与 (連続的な注入) がこの患者群に効果を示す。不幸にして、GLP-1 (7-36) はインビボで素早く分解し、インビボで短い半減期 ( $t_{1/2} = 1.5$  分) であることが示されている。遺伝的交系な (genetically bred) DP-4 ノックアウトマウスの研究及び選択的な DP-4 阻害剤によるインビボ / インビトロの研究に基づき、DP-4 はインビボにおいて GLP-1 (7-36) の初期分解酵素であることが示唆されている。GLP-1 (7-36) は DP-4 によって効果的に GLP-1 (9-36) 分解され、生理学的なアンタゴニストとして GLP-1 (7-36) へ作用すると推測されている。従って、DP-4 のインビボでの阻害は、GLP-1 (7-36) の内因性のレベルを増強し、そのアンタゴニスト GL

10

20

30

40

50

P - 1 ( 9 - 3 6 ) の形成を減弱し、そして糖尿病の状態を回復させるのに役立つと考える。

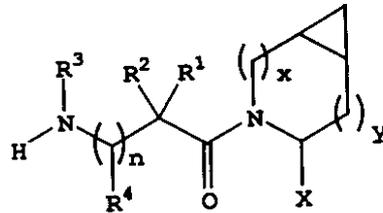
【 0 0 0 4 】

( 発明の開示 )

本発明によれば、シクロプロピル縮合ピロリジン骨格を有する化合物は、DP - 4 を阻害し、式：

【 化 1 2 】

I



10

[ 式中、

x は 0 又は 1 であり、y は 0 又は 1 であるが、

y が 0 のとき x は 1 であり、

y が 1 のとき x は 0 であり；

n は 0 又は 1 であり；

X は水素又は CN ( すなわち、シアノ基 ) であり；

20

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は、同一又は異なって、水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ビスシクロアルキル、トリシクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルキルシクロアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシビスシクロアルキル、ヒドロキシトリシクロアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、シクロアルケニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル又はシクロヘテロアルキルアルキルの中から独立して選択されるものであり、これらすべての基は、適宜、有効な炭素原子に、水素原子、ハロ、アルキル、ポリハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ポリハロアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ポリシクロアルキル、ヘテロアリールアミノ、アリールアミノ、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、置換されたアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルキルカルボニル、アシル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルスルフィニル、スルホンアミド又はスルホニルの中から選択される 1、2、3、4 又は 5 基で置換されていてもよく；

30

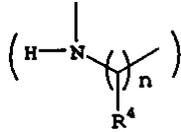
R<sup>1</sup> 及び R<sup>3</sup> は一緒になって - ( C R<sup>5</sup> R<sup>6</sup> )<sub>m</sub> - を形成していてもよく、ここで m は 2 ~ 6、R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は、同一又は異なって、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル、ハロ、アミノ、置換されたアミノ、シクロヘテロアルキルアルキル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル又はアルキルアミノカルボニルアミノの中から独立して選択されるものである。また、R<sup>1</sup> 及び R<sup>4</sup> は一緒になって - ( C R<sup>7</sup> R<sup>8</sup> )<sub>p</sub> - を形成していてもよく、ここで p は 2 ~ 6、R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> は、同一又は異なって、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、水素元素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シ

40

50

クロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル、八口、アミノ、置換されたアミノ、シクロヘテロアルキルアルキル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル又はアルキルアミノカルボニルアミノの中から独立して選択されるものである。また、 $R^1$ 及び $R^3$ は

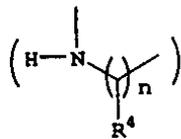
【化13】



10

と共に、窒素原子、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル(SO)又はスルホニル(SO<sub>2</sub>)の中から選択される全部で2~4のヘテロ原子を含んだ5~7員環を形成してもよく；また、 $R^1$ 及び $R^3$ は

【化14】



20

と共に、4~8員シクロヘテロアルキル環を形成してもよい。その中で、シクロヘテロアルキル環はアリール環と縮合していてもよく、また3~7員シクロアルキル環と縮合していてもよい]

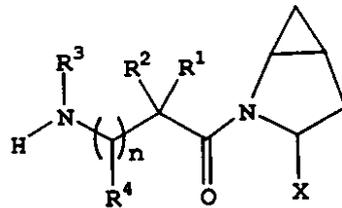
の構造を持つ化合物で、医薬的に許容できるそれらの塩、又はそのプロドラッグエステル、及びその全立体異性体を含む。

【0005】

ここで、本発明の式Iの化合物は以下の構造式を有するものが含まれる。

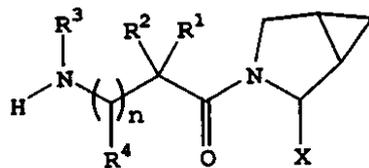
【化15】

IA



30

IB



40

【0006】

さらに、本発明によれば、糖尿病、特にタイプIIの糖尿病、並びに、障害性グルコースホメオスタシス、障害性グルコース耐性、不妊治療剤、多嚢胞性卵巣症候群、成長障害、薄弱、関節炎、移植における同種移植拒絶、自己免疫疾患(例えば、強皮症及び多発性硬化症)、様々な免疫調節性疾患(例えば、紅斑性狼瘡又は乾癬)、AIDS、腸疾患(例えば、壊死性の腸炎、微絨毛封入症又は腹腔症)、炎症性腸症候群、化学療法誘導型腸粘膜萎縮症又は傷害、拒食症、骨粗鬆症、X症候群、代謝障害症候群、糖尿病合併症、高インスリン血症、肥満症、アテローム性動脈硬化症、及び炎症性腸疾患(例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎)等の治療方法が提供される。その治療においては、構造式Iの化合

50

物の治療上効果的な（DP4を阻害するための）量を、治療が必要なヒトの患者に投与する。

【0007】

「X症候群」又は代謝性症候群における状態、病気及び疾患については、Johannsson J. Clin. Endocrinol. Metab., 82, 727-734 (1997)に詳述されている。

【0008】

また、本発明は、上述及び後述する糖尿病及びその関連疾患、並びに上述の他のいずれの疾病に対する治療法も提供するものであり、その治療においては、構造式Iの化合物と、他のタイプの抗糖尿病薬（糖尿病及びその関連疾患の治療に用いられる）の1、2、3種又はそれ以上の、及び/又は他のタイプの療法剤の1、2、3種又はそれ以上との組合わせを治療上効果的な量で、治療が必要なヒトの患者に投与する。

10

【0009】

用語「糖尿病及びその関連疾患」とは、タイプIIの糖尿病、タイプIの糖尿病、障害性グルコース耐性、肥満症、高血糖症、X症候群、代謝障害症候群、糖尿病合併症、代謝障害症候群、及び高インスリン血症をいう。

【0010】

「糖尿病合併症」の状態、病気及び疾患には、網膜症、神経障害、腎障害及び他に知られている糖尿病の合併症を含む。

【0011】

ここで用いられる用語「他のタイプの療法剤」とは、1又はそれ以上の抗糖尿病薬（式IのDP4阻害剤と異なる）、1又はそれ以上の抗肥満薬、及び/又は1又はそれ以上の脂質調節剤（抗アテローム性動脈硬化症薬を含む）、及び/又は1又はそれ以上の不妊治療剤、1又はそれ以上の多嚢胞性卵巣症候群の治療剤、1又はそれ以上の成長障害の治療剤、1又はそれ以上の薄弱の治療剤、1又はそれ以上の関節炎の治療剤、1又はそれ以上の移植における同種移植拒絶の予防、1又はそれ以上の自己免疫疾患の治療剤、1又はそれ以上の抗AIDS剤、1又はそれ以上の抗骨粗鬆症薬、1又はそれ以上の免疫調節性疾患の治療剤、1又はそれ以上の慢性炎症性腸疾患又は症候群、及び/又は1又はそれ以上の拒食症治療剤をいう。

20

【0012】

ここで用いられる用語「脂質調節」剤とは、LDLを下げ、及び/又はHDLを上げ、及び/又はトリグリセリドを下げ、及び/又は総コレステロールを下げる薬剤、及び/又は脂質障害を療法的に治療する他に知られているメカニズムをいう。

30

【0013】

本発明の上述の方法において、構造式Iの化合物は、抗糖尿病薬又は他のタイプの療法剤（処置方法によっても変わるが）に対して重量比で約0.01:1から約500:1、好ましくは約0.1:1から約100:1、より好ましくは約0.2:1から約10:1の範囲内で用いられる。

【0014】

式Iの好ましい化合物は、式中、

R<sup>3</sup>は水素又はアルキルであり；

40

R<sup>1</sup>は水素、アルキル、シクロアルキル、ビスシクロアルキル、トリシクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシトリシクロアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシビスシクロアルキル、又はヒドロキシアルキルシクロアルキルであり；

R<sup>2</sup>は水素又はアルキルであり；

nは0であり；

Xはシアノであり；

xは0又は1であり；

yは0又は1である、

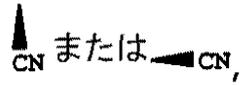
化合物である。

50

【 0 0 1 5 】

式 I の最も好ましい化合物は、式中、X が

【化 1 6】



であり；及び/又は、縮合シクロプロピル基が

【化 1 7】



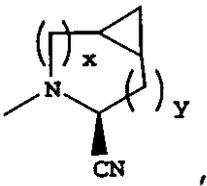
10

の化合物である。

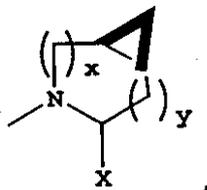
【 0 0 1 6 】

従って、本発明の式 I の好ましい化合物は、下部部分：

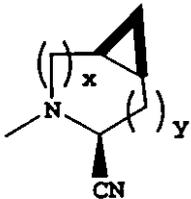
【化 1 8】



20



または



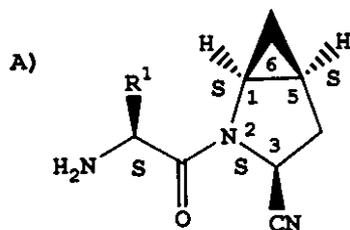
30

を含む。

【 0 0 1 7 】

特に好ましい化合物は、以下の式：

【化 1 9】



40

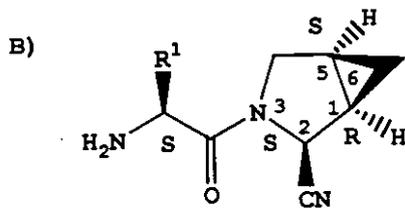
[ 1 S , 2 ( 2 S ) , 3 S , 5 S ]

[ 式中、

R<sup>1</sup> はアルキル、シクロアルキル、ビスシクロアルキル、トリシクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシアルキルシ

50

クロアルキル、ヒドロキシビシクロアルキル、又はヒドロキシトリシクロアルキル] ;  
【化20】



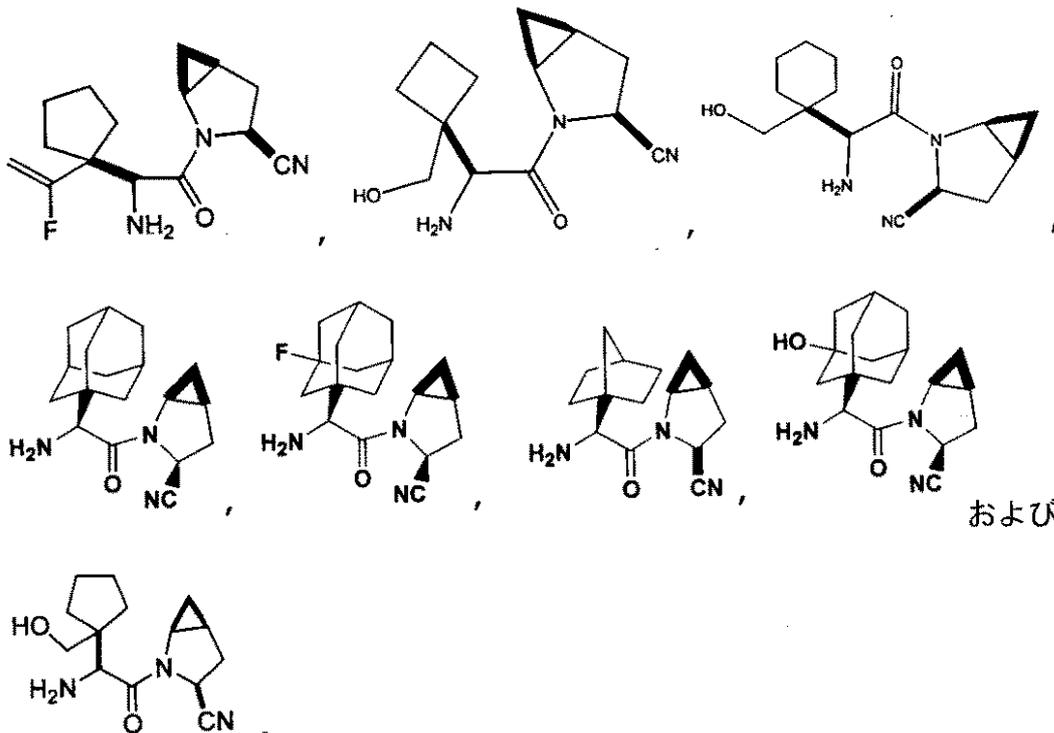
[ 1 R , 2 S , 3 ( 2 S ) , 5 S ]

10

[ 式中、

R<sup>1</sup> はアルキル、シクロアルキル、ビシクロアルキル、トリシクロアルキル、ヒドロキシ  
ビシクロアルキル、ヒドロキシトリシクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヒドロキシ  
シアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、又はヒドロキシアルキルシクロアルキル] ;  
並びに、下記式 :

【化21】



20

30

のものである。

【0018】

構造Iの化合物は、以下の反応式及び説明で示される方法で合成することができる。

【0019】

40

反応式1に示されるように、化合物1 (式中、PG<sub>1</sub> はBoc、Cbz、又はFMOCの  
ような一般的なアミンの保護基であり、X<sup>1</sup> は水素又は以下で述べるところのCO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>  
である) は、本明細書に記載の方法、又は文献 (例えば、Sagnardら、Tet-Lett.、1995、  
36、pp. 3148 3152、Tvezovskiyら、Tetrahedron、1997、53、pp. 14773 14792、Hane  
ssianら、Bioorg. Med. Chem. Lett.、1998、8、p. 2123 2128) の方法により合成する  
ことができる。常法によるPG<sub>1</sub>基の除去 [例えば、(1) PG<sub>1</sub> がBocの場合は、T  
FA又はHCl、(2) PG<sub>1</sub> がCbzの場合は、H<sub>2</sub>/Pd/C、TMSI、(3) P  
G<sub>1</sub> がFMOCの場合は、Et<sub>2</sub>NH] により、フリーのアミン体2が得られる。アミン  
体2は、標準的なペプチド結合条件 (例えば、EDAC/HOAT、i-BuCOCl / TEA、PyBop / NMM) を用い、3 (式中、PG<sub>2</sub> は保護基PG<sub>1</sub>のいずれで

50

も可)のような様々な保護されたアミノ酸と結合して、対応するジペプチド4が得られる。アミン保護基PG<sub>2</sub>を除去して本発明(式中、Xが水素)の化合物Iaが得られる。

【0020】

式中、X<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>(式中、R<sup>9</sup>は、メチル、エチル、t-ブチル、又はベンジルのようなアルキル基又はアラルキル基である)の場合、エステル体は様々な条件下、例えばメタノール、THF、又はジオキサンといった安定な溶媒中水酸化ナトリウム水溶液で、加水分解され、酸5が得られる。酸性基から第1カルボキサミドへの変換して6を得るのは、酸性基の活性化(例えばi-BuOCOC1/TEA又はEDACを用いて)、それに続くジオキサン、エーテル、又はメタノールといった溶媒中のアンモニア又はアンモニアと等価なもので処理することで遂行される。アミド官能基性は、様々な標準的な条件で(例えば、オキシ塩化リン/ピリジン/イミダゾール又はシアヌル酸クロリド/DMF又は無水トリフルオロ酢酸, THF, ピリジン)、ニトリル基に変換され、7が得られる。最終的に、上記と同様のPG<sub>2</sub>保護基の除去で、本発明Ibの化合物が得られる。

10

【0021】

別の手順(反応式2)において、化合物1(式中X<sup>1</sup>がCO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>である)は酸にけん化され、続いて上述のとおりアミド化されてアミド体8が得られる。PG<sub>1</sub>基の除去、それに続く3とのペプチド結合により、Ibの合成中間体である化合物6を得る。

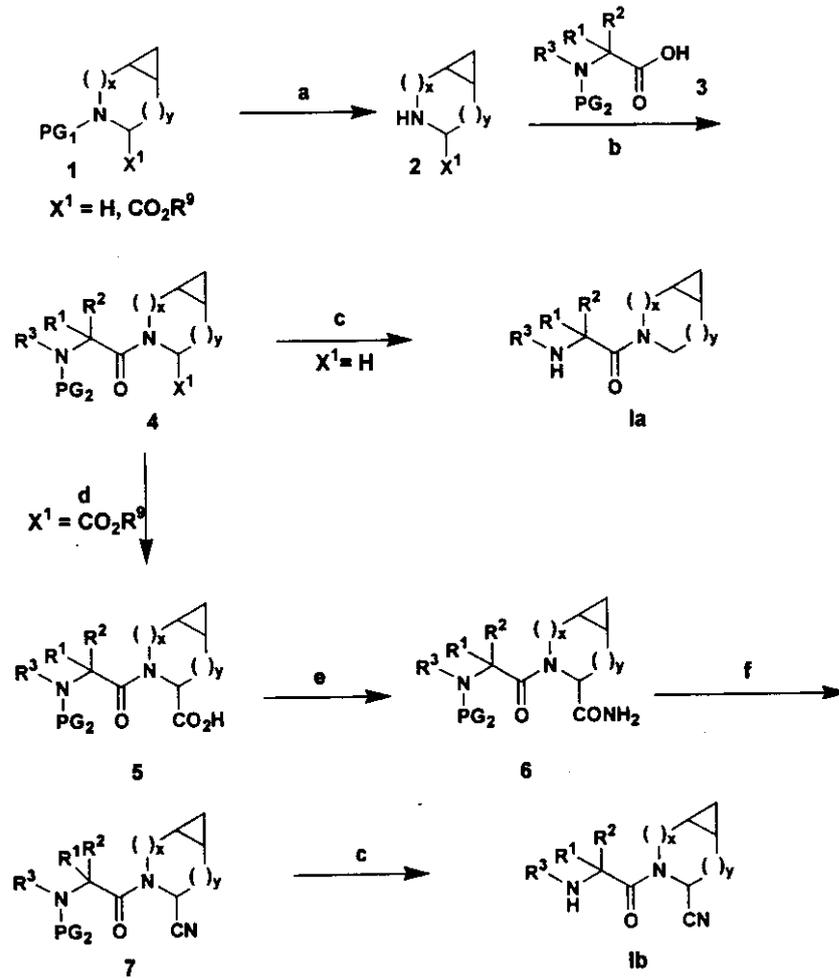
【0022】

別法として、8のカルボキサミド基を上述のようにニトリル体に変換して化合物9を得ることができる。PG<sub>1</sub>の脱保護で、10が得られ、これを標準的なペプチド結合条件におくことで、Ibの合成中間体である7が得られる。化合物10はまた、アミン体2の酸化(例えばNCS)、これに続く加水分解とその後のシアン化物処理により、合成される。化合物10は、立体異性体の混合物として得られるか、(常法により)エピマー化して立体異性体の混合物となり得る単一の異性体/ジアステレオマーとして得られる。

20

反応式1

【化22】



10

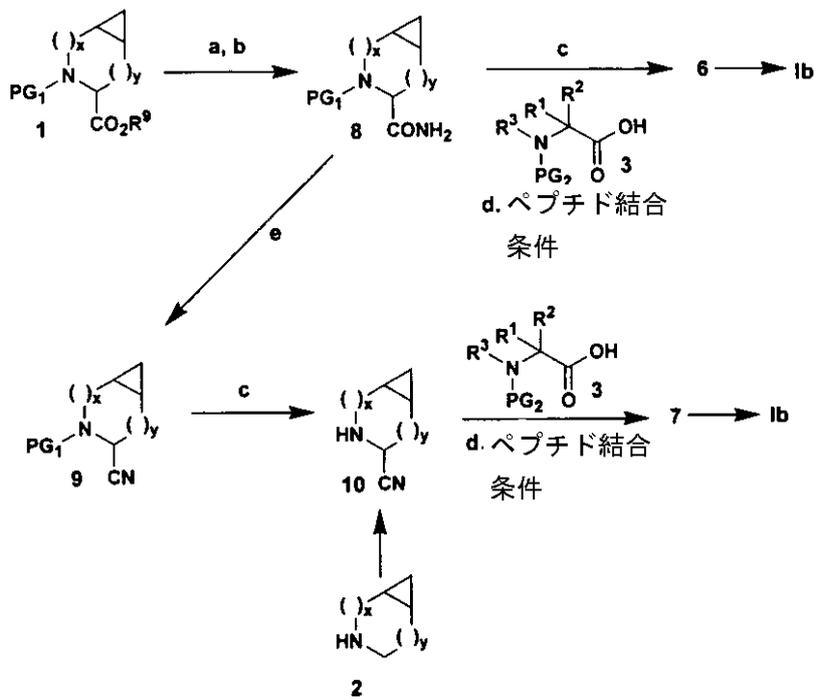
20

a.  $\text{PG}_1 = \text{Boc}$ , TFA 又は HCl ;  $\text{PG}_1 = \text{Cbz}$ ,  $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$  又は TMSI ;  $\text{PG}_1 = \text{Fmoc}$ ,  $\text{Et}_2\text{NH}$  b.  
 EDAC, HOBT, DMF 又は  $i\text{-BuOCOCi}/\text{TEA}$  又は PyBop, NMM c.  $\text{PG}_2 = \text{PG}_1$ , (aの条件参照)  
 d. LiOH 又は NaOH MeOH 又は THF/ $\text{H}_2\text{O}$  又は ジオキサン e.  $i\text{-BuOCOCi}/\text{NMM}$  又は  $i\text{-BuOCOCi}/\text{TEA}$  又は EDAC, その後ジオキサン又は $\text{Et}_2\text{O}$ 中  $\text{NH}_3$  f.  $\text{POCl}_3$ , ピリジン, イミダゾール又は塩化シアヌル, DMF 又は TFAA, THF, ピリジン.

30

反応式 2

【化 2 3】



10

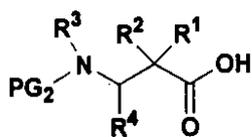
a. MeOH 又は THF/H<sub>2</sub>O 又はジオキサン中 LiOH 又は NaOH b. *i*-BuOCOCI/NMM 又は *i*-BuO  
COCl/TEA 又は EDAC, その後 ジオキサン又はEt<sub>2</sub>O中 NH<sub>3</sub> c. PG<sub>1</sub> = Boc, TFA 又は HCl ;  
PG<sub>1</sub> = Cbz, H<sub>2</sub>/Pd/C 又は TMSI ; PG<sub>1</sub> = Fmoc, Et<sub>2</sub>NH d. EDAC, HOBT, DMF 又は *i*-BuOC  
OCI/TEA 又は PyBop, NMM e. POCl<sub>3</sub>, ピリジン, イミダゾール 又は 塩化シアヌル, DMF.

20

【0023】

類似の方法により、

【化24】



30

のような -アミノ酸は、8のフリーアミン体である2又は10と結合し、同じ化学手法  
によって、化合物Ia又はIbの -アミノ酸誘導体に変換し得る対応するアミド体を得  
ることができる。

【0024】

特に定義しなければ、用語「低級アルキル」、「アルキル」又は「アルカ(alk)」とは  
、単独又は他の置換基の一部として用いられ、直鎖及び分枝の炭化水素で、1~20個の  
炭素、好ましくは1~10個の炭素、より好ましくは1~8個の炭素で通常の鎖状として  
含み、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、イソブ  
チル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、オク  
チル、2,2,4-トリメチル-ペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、そ  
れらの様々な分枝鎖の異性体、及びそれらと同様のもの、例えば、ハロ(例えば、フッ素  
、臭素、塩素又はヨウ素、又はトリフルオロメチル)、アルキル、アルコキシ、アリー  
ル、アリーロキシ、アリール(アリール)又はジアリール、アリールアルキル、アリー  
ルアルキルオキシ、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアル  
キルアルキルオキシ、アミノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アシル、ヘテロアリー  
ル、ヘテロアリーロキシ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリー  
ロキシアルキル、アルキルチオ、アリールアルキルチオ、アリーロキシアリール、ア  
ルキルアミド、アルカノイルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオ  
ール、ハロアルキル、トリハロアルキル、及び/又はアルキルチオの置換基を1~4個含

40

50

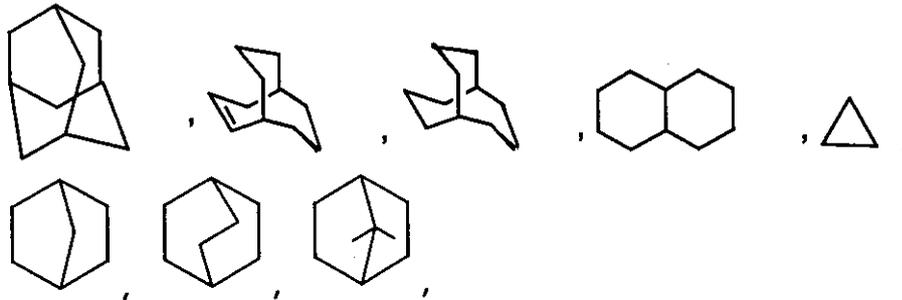
んだ同様の官能基が挙げられる。

【0025】

特に定義しなければ、用語「シクロアルキル」とは、ここで単独又は他の置換基の一部として用いられ、飽和又は(1又は2個の二重結合を含む)部分的に不飽和な1~3個の環からなる環状炭化水素基を含み、単環式アルキル、二環式アルキル(又はビスシクロアルキル)及び三環式アルキル(トリシクロアルキル)を含み、合計3~20個の炭素で環を形成し、好ましくは3~10個の炭素で形成した環を含み、それらはアリールとして記述した1又は2個の芳香族環と縮合していてもよく、それらには、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、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル及びシクロドデシル、シクロヘキセニル、アダマンチル、

10

【化25】



20

が含まれ、それらの置換基のいずれについても、1~4個の置換基で置換されていてもよい。その置換基としては、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキルアミド、アルカノイルアミノ、オキソ、アシル、アリールカルボニルアミノ、アミノ、ニトロ、シアノ、チオール、及び/又はアルキルチオ、及び/又はアルキルとして述べたいずれの置換基が挙げられる。

【0026】

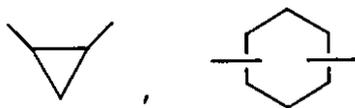
用語「シクロアルケニル」とは、ここで単独又は他の置換基の一部として用いられ、3~12個の炭素、好ましくは5~10個の炭素、及び1又は2個の二重結合を含む環状炭化水素をいう。典型的なシクロアルケニル基には、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロヘキサジエニル及びシクロヘプタジエニルが含まれ、それらはシクロアルキルで定義されたように置換されていてもよい。

30

【0027】

ここで使われる用語「シクロアルキレン」とは、遊離結合を含んだ「シクロアルキル」基をいい、例えば、

【化26】



40

及びその類似する結合基であり、「シクロアルキル」として上記で定義したように置換されていてもよい。

【0028】

用語「アルカノイル」とは、ここで単独又は他の置換基の一部として用いられ、カルボニル基に結合したアルキルをいう。

【0029】

特に定義しなければ、用語「低級アルケニル」又は「アルケニル」とは、単独又は他の置換基の一部として用いられ、直鎖及び分枝の鎖状基で、2~20個の炭素、好ましくは2~12個の炭素、より好ましくは1~8個の炭素で通常の鎖状として含み、通常の鎖状において1~6の二重結合を含む。これらの例として、ビニル、2-プロペニル、3-ブテ

50

ニル、2 - ブテニル、4 - ペンテニル、3 - ペンテニル、2 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、2 - ヘプテニル、3 - ヘプテニル、4 - ヘプテニル、3 - オクテニル、3 - ノネニル、4 - デセニル、3 - ウンデセニル、4 - ドデセニル、4, 8, 12 - テトラデカトリエニル、及びこれらの類似体が挙げられ、これらには、1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよい。ここで置換基としては、すなわち、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、アミノ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、アルカノイルアミノ、アルキルアミド、アリールカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオール、アルキルチオ、及び/又はここで述べたいずれのアルキル置換基が挙げられる。

【0030】

特に定義しなければ、用語「低級アルキニル」又は「アルキニル」とは、単独又は他の置換基の一部として用いられ、直鎖及び分枝の鎖状基で、2 ~ 20 個の炭素、好ましくは2 ~ 12 個の炭素、より好ましくは2 ~ 8 個の炭素で通常の鎖状として含み、通常の鎖状において1 個の三重結合を含む。これらの例として、2 - プロピニル、3 - ブチニル、2 - ブチニル、4 - ペンチニル、3 - ペンチニル、2 - ヘキシニル、3 - ヘキシニル、2 - ヘプチニル、3 - ヘプチニル、4 - ヘプチニル、3 - オクチニル、3 - ノニニル、4 - デシニル、3 - ウンデシニル、4 - ドデシニル、及びその類似体が挙げられ、これらには、1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよい。ここで置換基としては、すなわち、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、アミノ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヒドロキシ、アルカノイルアミノ、アルキルアミド、アリールカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオール、及び/又はアルキルチオ、及び/又は本明細書で述べたいずれのアルキル置換基が挙げられる。

【0031】

用語「アリールアルケニル」及び「アリールアルキニル」とは、ここで単独又は他の置換基の一部として用いられ、アリール基を有する上述のアルケニル及びアルキニル基をいう。

【0032】

上記で定義されたアルキル基が2 つの異なる炭素原子で、他の基と結合する一重結合を持つ場合、それらは「アルキレン」基と呼ばれ、「アルキル」として上記で定義されるように置換されてもよい。

【0033】

上記で定義されたアルケニル基及び上記で定義されたアルキニル基が、それぞれ2 つの異なる炭素原子で結合する一重結合を持つ場合、それらは「アルケニレン基」及び「アルキニレン基」とそれぞれ呼ばれ、「アルケニル」及び「アルキニル」として上記で定義されるように置換されてもよい。

【0034】

用語「ハロゲン」又は「ハロ」とは、ここで単独又は他の置換基の一部として用いられ、塩素、臭素、フッ素及びヨウ素、同様にトリフルオロメチルをいい、好ましくは塩素又はフッ素をいう。

【0035】

用語「金属イオン」とは、ナトリウム、カリウム、リチウムといったアルカリ金属及びマグネシウム、カルシウムといったアルカリ土類金属をいい、亜鉛やアルミニウムも同様である。

【0036】

特に定義しなければ、用語「アリール」とは、ここで単独又は他の置換基の一部として用いられ、環の部位に6 ~ 10 個の炭素を含む単環式及び二環式の芳香族基（例えば、フェニル、1 - ナフチル及び2 - ナフチルを含むナフチル）をいい、炭素環又はヘテロ環（例えば、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール又はシクロヘテロアルキル環）と縮合した1 ~ 3 個付加した環が含まれていてもよい。その例として、

10

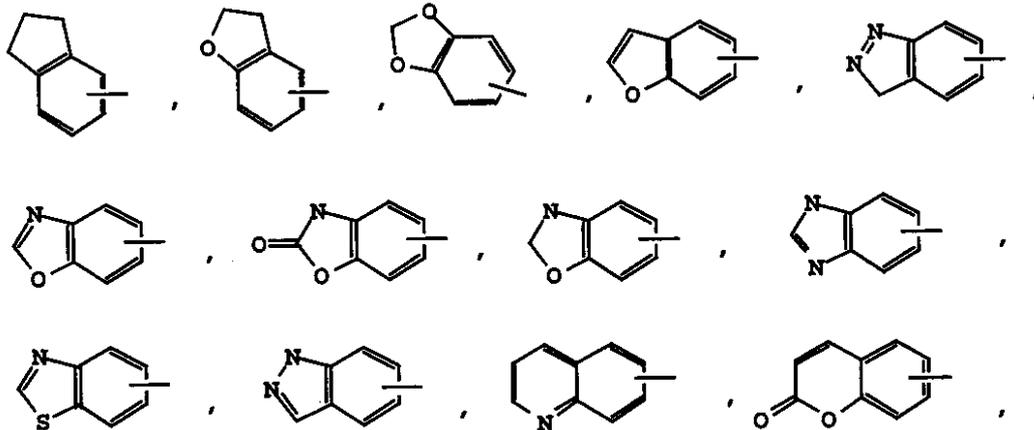
20

30

40

50

## 【化 27】



があり、有効炭素を通じて、1、2又は3個の基と置換していてもよい。その置換基としては、水素原子、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールアルコキシ、アリールチオ、アリールアゾ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、1又は2個の置換基（置換基としてはアルキル、アリール又は定義で述べたいずれの他のアリール化合物のである）を含む置換されたアミノ、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アリールチオアルキル、アルコキシアリールチオ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニルアミノ、又はアリールスルホン - アミノカルボニル、及び/又はここで述べたいずれのアルキル置換基が挙げられる。

## 【0037】

特に定義しなければ、用語「低級アルコキシ」、「アルコキシ」、「アリールオキシ」又は「アラルコキシ」とは、ここで単独又は他の置換基の一部として用いられ、酸素原子に結合する上述のアルキル、アラルキル又はアリール基のいずれも含まれる。

## 【0038】

特に定義しなければ、用語「置換されたアミノ」とは、ここで単独又は他の置換基の一部として用いられ、1又は2個の同一又は異なった置換基をいう。置換基の例としては、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、又はチオアルキルが挙げられる。これらの置換基は、上述の  $R^1$  基又は  $R^1$  についての置換基のいずれでも、更に置換してもよい。また、アミノ置換基は、窒素原子上で2つの置換基がいっしょにつながって、1 - ピロリジニル、1 - ピペリジニル、1 - アゼピニル、4 - モルホリニル、4 - チアモルホリニル、1 - ピペラジニル、4 - アルキル - 1 - ピペラジニル、4 - アリールアルキル - 1 - ピペラジニル、4 - ジアリールアルキル - 1 - ピペラジニル、1 - ピロリジニル、1 - ピペリジニル、又は1 - アゼピニルを形成していてもよい。また、これらの置換基は、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロ、トリフルオロメチル、又はヒドロキシで置換されていてもよい。

## 【0039】

特に定義しなければ、用語「低級アルキルチオ」、「アルキルチオ」、「アリールチオ」又は「アラルキルチオ」とは、ここで単独又は他の置換基の一部として用いられ、硫黄原

10

20

30

40

50

子に結合した上述のアルキル、アラルキル又はアリール基のいずれをも含む。

【0040】

特に定義しなければ、用語「低級アルキルアミノ」、「アルキルアミノ」、「アリールアミノ」又は「アリールアルキルアミノ」とは、ここで単独又は他の置換基の一部として用いられ、窒素原子に結合した上述のアルキル、アリール又はアリールアルキル基のいずれをも含む。

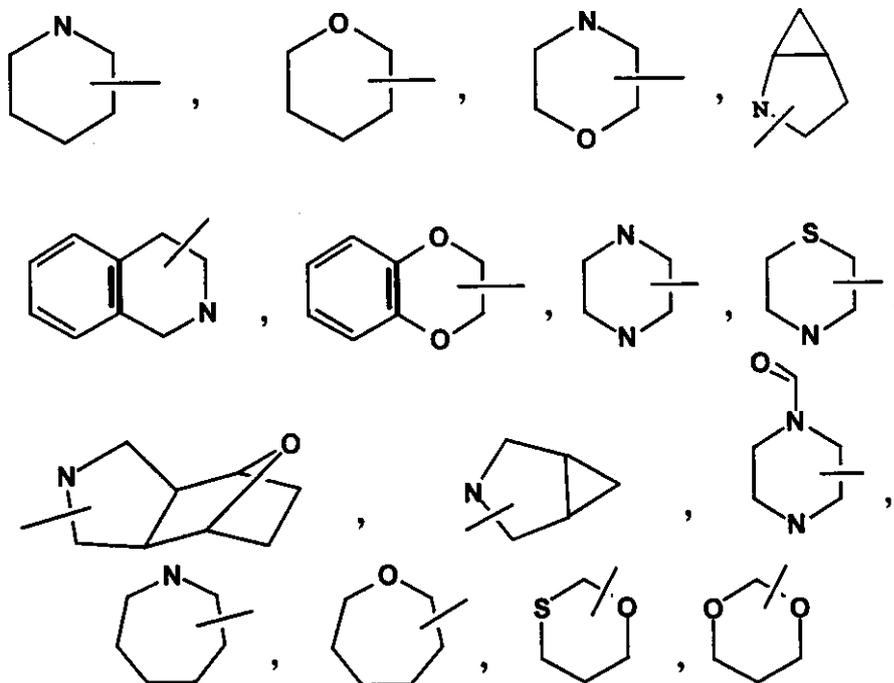
【0041】

特に定義しなければ、用語「アシル」とは、ここで単独又は他の置換基の一部として用いられ、本明細書で定義されているように、カルボニル(C=O)基に結合している有機置換基をいう。アシル基の例には、カルボニルに結合したR<sup>1</sup>基のいずれも含まれ、例えばアルカノイル、アルケノイル、アロイル、アラルカノイル、ヘテロアロイル、シクロアルカノイル、シクロヘテロアルカノイル、及びそれらの類似体が挙げられる。

【0042】

特に定義しなければ、用語「シクロヘテロアルキル」とは、ここで単独又は他の置換基の一部として用いられ、5、6又は7員環の飽和環又は部分的に不飽和な環で、炭素原子又はヘテロ原子と結合するところの、窒素、酸素及びノ又は硫黄のような1~2個のヘテロ原子が含まれる。ここで可能なら、リンカー(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> (ここでrは1、2又は3)を介していてもよく、これらの例は、

【化28】

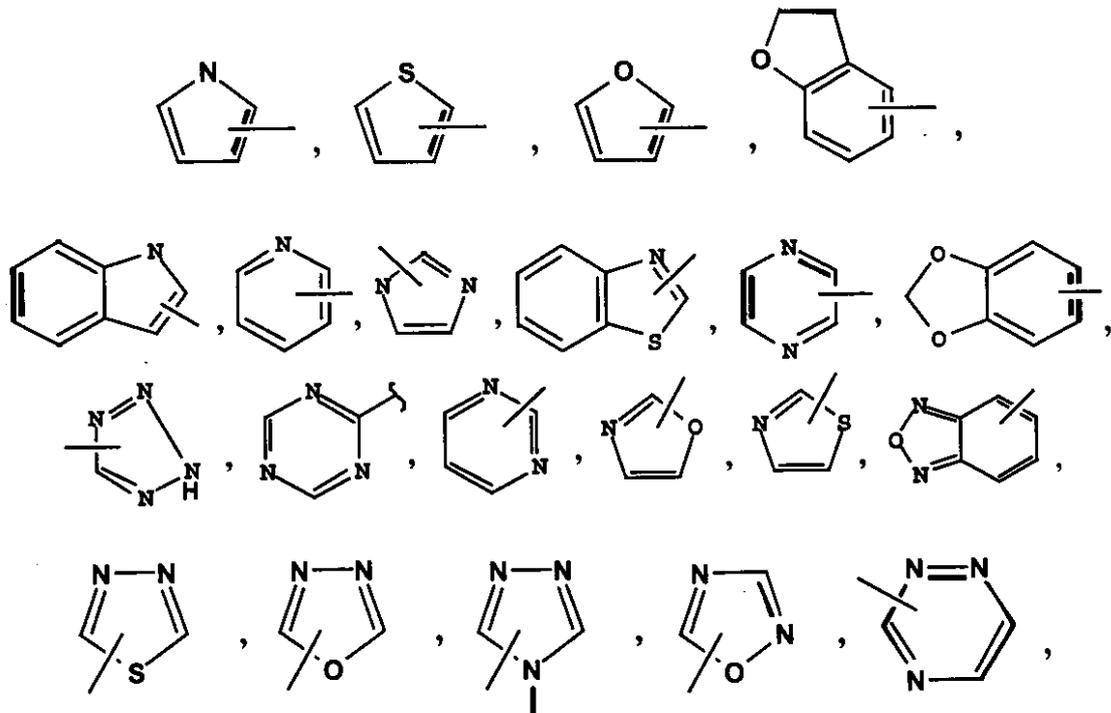


に挙げるもの及びその類似体がある。上記の置換基には、アルキル、ハロ、オキソ及びノ又はここで述べたいずれのアルキル置換基のような1~4個の置換基が含まれていてもよい。また、シクロヘテロアルキル環は、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はシクロヘテロアルキル環と縮合することができる。

【0043】

特に定義しなければ、用語「ヘテロアリール」とは、ここで単独又は他の置換基の一部として用いられ、窒素、酸素又は硫黄のような1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む5又は6員環の芳香環をいい、そしてアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール又はシクロヘテロアルキル環と縮合したような環(例えば、ベンゾチオフェニル、インドリル)をいい、可能ならN-オキシド体を含む。ヘテロアリール基は、アルキルとして上述された置換基のいずれもの置換基が、1~4個含まれていてもよい。ヘテロアリール基の例は、下式：

【化 29】



10

20

とその類似体が含まれる。

【0044】

用語「シクロヘテロアルキルアルキル」とは、ここで単独又は他の置換基の一部として用いられ、上記で定義されているようなシクロヘテロアルキル基に、炭素原子又はヘテロ原子を介して $(CH_2)_r$ 鎖と結合しているものをいう。

【0045】

用語「ヘテロアリールアルキル」又は「ヘテロアリールアルケニル」とは、ここで単独又は他の置換基の一部として用いられ、上記で定義されているようなヘテロアリール基に、炭素原子又はヘテロ原子を介して $(CH_2)_r$ 鎖、上述のアルキレン又はアルケニレンと結合しているものをいう。

30

【0046】

ここで用いられる用語「ポリハロアルキル」とは、2～9個、好ましくは2～5個のハロ置換基（フッ素、塩素、好ましくはフッ素）を含む上記で定義されている「アルキル」基をいい、例として $CF_2CH_2$ 、 $CF_3$ 又は $CF_3CF_2CH_2$ が挙げられる。

【0047】

ここで用いられる用語「ポリハロアルコキシ」とは、2～9個、好ましくは2～5個のハロ置換基（フッ素、塩素、好ましくはフッ素）を含む上記で定義されている「アルコキシ」基又は「アルキルオキシ」をいい、例として $CF_2CH_2O$ 、 $CF_3O$ 又は $CF_3CF_2CH_2O$ が挙げられる。

40

【0048】

本発明の化合物の全立体異性体は、混合物、又は純粹若しくはほぼ純粹な形態のいずれかと考えられる。本発明の化合物は、R置換基のいずれを含め、いずれの炭素原子においても不斉中心があり得る。従って、式Iの化合物はエナンチオマー体又はジアステレオマー体、若しくはそれらの混合物として存在し得る。製造工程は出発物質として、ラセミ体、エナンチオマー体又はジアステレオマー体を用いることができる。ジアステレオマー生成物又はエナンチオマー生成物を調製した場合、常法、例えばクロマトグラフィー分離又は分別結晶により、分割することができる。

【0049】

ここで望むなら、構造式Iの化合物は、1又はそれ以上の他のタイプの（糖尿病又は関連

50

する疾患に用いる)抗糖尿病薬、及び/又は1又はそれ以上の治療剤との合剤で用いてよく、一つの製剤で経口投与されるか、分けて経口投与されるか又は注射によって投与される。

【0050】

式IのDP4阻害剤と組合わせて用いてもよい他のタイプの抗糖尿病薬は、1、2、3種又はそれ以上の抗糖尿病薬又は抗高血糖薬で、インスリン分泌促進物質又はインスリン増感剤、若しくは他の抗糖尿病薬が含まれ、好ましくはDP4阻害剤と異なる活性メカニズムを持ち、ピグアニド、スルホニルウレア、グルコシダーゼ阻害剤、PPAR アゴニストを含んでもよく、例としてチアゾリジンジオン、SGLT2阻害剤、PPAR / 両アゴニスト、aP2阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、高度グルコシル化末端(AGE)生成物阻害剤、及び/又はメグリチニドが挙げられ、同様にインスリン及び/又はグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)又はそれらの擬似体も含まれる。

10

【0051】

1、2、3種又はそれ以上の他の抗糖尿病薬と組合わされる構造式Iの化合物の使用は、これらの薬物それぞれ単独より強く抗高血糖性の結果を示し、これらの薬物によって示される抗高血糖性を相加した効果より強く抗高血糖性の結果を示すと考えられる。

【0052】

その他の抗糖尿病薬は、経口抗高血糖症薬であり、好ましくはメトホルミン又はフェンホルミンのようなピグアニド、又はその塩、好ましくは塩酸メトホルミンであり得る。

【0053】

その他の抗糖尿病薬がピグアニドである場合、構造式Iの化合物は、ピグアニドに対して重量比で約0.01:1から約100:1の範囲、好ましくは約0.1:1から約5:1の範囲内で用いられる。

20

【0054】

その他の抗糖尿病薬は、また好ましくは(グリベンクラミドとしても知られる)グリブリド、(米国特許第4,379,785号に開示の)グリメピリド、グリピジド、グリクラジド又はクロルプロパミドのようなスルホニルウレア、細胞のATP感受性チャンネルに作用する他に知られたスルホニルウレア、又は他の抗高血糖症薬がある。ここで好適には、グリブリド及びグリピジドが用いられ、これらは1つ又は何回かに分けた経口製剤で投与され得る。

30

【0055】

構造式Iの化合物は、スルホニルウレアに対して重量比で約0.01:1から約100:1の範囲、好ましくは約0.05:1から約5:1の範囲で用いられる。

【0056】

経口抗糖尿病薬は、また(米国特許第4,904,769号に開示の)アカルボース又は(米国特許第4,639,436号に開示の)ミグリトールのようなグルコシダーゼ阻害剤でもよい。これらは1つ又は何回かに分けた経口製剤で投与され得る。

【0057】

構造式Iの化合物は、グルコシダーゼ阻害剤に対して重量比で約0.01:1から約100:1の範囲、好ましくは約0.2:1から約50:1の範囲内で用いられる。

40

【0058】

構造式Iの化合物は、チアゾリジンジオン経口抗糖尿病薬又は(NIDDM患者にインスリン感受性効果がある)他のインスリン増感剤であるような、PPAR アゴニストとの組合わせで用いることができる。ここで、これらの薬剤の例としては、トログリタゾン(ワーナーランバードのRezulin(登録商標)、米国特許第4,572,912号で開示)、ロシグリタゾン(SKB)、ピオグリタゾン(武田)、三菱のMCC-555(米国特許第5,594,016号で開示)、グラクソ・ウェルカムのGL-262570、エングリタゾン(CP-68722、ファイザー)、ダーグリタゾン(CP-86325、ファイザー)、イサグリタゾン(MIT/J&J)、JTT-501(JPNT/P&U)、L-895645(メルク)、R-119702(三共/WL)、NN-23

50

44 (Dr. Reddy / NN)、又はYM - 440 (山之内)、好適には、ロシグリタゾン及びピオグリタゾンが挙げられる。

【0059】

構造式Iの化合物は、チアゾリジンジオンに対して重量比で約0.01:1から約100:1の範囲、好ましくは約0.1:1から約10:1の範囲内の量で用いられる。

【0060】

約150 mgの経口抗糖尿病薬より少ない量でのスルホニルウレアとチアゾリジンジオンを、構造式Iの化合物と混合して単一錠剤としてもよい。

【0061】

構造式Iの化合物はまた、インスリンのような抗高血糖症薬との組合わせで用いられ、又はグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)との組合わせで用いられ得る。これの例としては、GLP-1 (1-36)アミド、GLP-1 (7-36)アミド、GLP-1 (7-37) (Habenerの米国特許第5,614,492号に開示。引用文献として本明細書に入れる)、又はGLP-1擬似体、例えば、AC2993又はエクセンディン-4 (Amylin)、及びLY-315902又はLY-307167 (リリー)、及びNN2211 (Novo-Nordisk)が挙げられる。これらは、注射、鼻腔内、経皮又はバツカル用器具により投与され得る。

10

【0062】

本発明において、メトホルミン、スルホニルウレア (例えば、グリブリド、グリメピリド、グリピリド、グリピジド、クロルプロパミド及びグリクラジド) グルコシダーゼ阻害剤のアカルボース又はミグリトール、又はインスリン (注射での、肺での、バツカルでの、又は経口での投与) は、上述の処方及びフィジシャンズ デスク リファレンス (Physician's Desk Reference) (PDR) に示された量及び用量で用いることができる。

20

【0063】

本発明において、メトホルミン又はその塩は、単回又は1日1~4回に分けて、1日約500から約2000 mgの範囲の量で用いられ得る。

【0064】

本発明において、チアゾリジンジオン抗糖尿病薬は、単回又は1日1~4回に分けて、1日約0.01から約2000 mgの範囲の量で用いられ得る。

【0065】

本発明において、インスリンは、フィジシャンズ デスク リファレンス (Physician's Desk Reference) に示された投与、量及び用量で用いられ得る。

30

【0066】

本発明において、GLP-1ペプチドは経口バツカル投与されるか、経鼻投与 (例えば、吸入スプレー)、又は米国特許第5,346,701号 (TheraTech)、第5,614,492号及び第5,631,224号に記載 (これらは引用文献として本明細書に入れる) の非経口によって投与され得る。

【0067】

その他の抗糖尿病薬はまた、PPAR / 両アゴニストでもよい。これらの例として、AR-HO39242 (アストラ/ゼネカ)、GW-409544 (グラクソ-ウェルカム)、KRP297 (キヨーリン メルク) があり、同様にムラカミらの文献 (Diabetes 47, 1841-1847 (1998)、"A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation - Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats") で開示しているものが挙げられ、2000年9月18日に出願の米国特許出願09/664,598 (代理人ファイル番号 LA29NP、本明細書に引用文献として入れる) に記載の用量にて用いられ、好適にデザインされた化合物は、好適に用いられる。

40

【0068】

その他の抗糖尿病薬は、SGLT2阻害剤であってもよい。SGLT2阻害剤としては、

50

2000年10月4日に出願の米国特許出願 09/679,027 (代理人ファイル番号 LA49NP、本明細書に引用文献として入れる)に記載の用量にて用いられる。好ましくは、上述の出願書類で好適にデザインされた化合物である。

【0069】

式IのDP4阻害剤と組合わせて用いられてもよいその他の抗糖尿病薬は、aP2阻害剤であってもよい。aP2阻害剤としては、1999年9月7日に出願の米国特許出願 09/391,053と2000年3月6日に出願の米国特許出願 09/519,079 (代理人ファイル番号 LA27NP、本明細書に引用文献として入れる)に記載の用量にて用いられる。好ましくは、上述の出願書類で好適にデザインされた化合物である。

【0070】

式IのDP4阻害剤と組合わせて用いられてもよいその他の抗糖尿病薬は、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤を挙げることができる。これらは、WO96/39384、WO96/39385、EP978279、WO2000/47206、WO99/43663、米国特許第5,952,322号及び第5,998,463号、WO99/26659及びEP1041068で開示されている。

【0071】

本発明の式Iの化合物と組合わせて用いられてもよいメグリチニドは、レバグリニド、ナテグリニド(ノバルティス)又はKAD1229(PF/キッセイ)であり得る。好ましくは、レバグリニドである。

【0072】

式IのDP4阻害剤は、メグリチニド、PPAR アゴニスト、PPAR / 両アゴニスト、SGLT2阻害剤、aP2阻害剤又はグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤に対して重量比で約0.01:1から約100:1の範囲、好ましくは約0.1:1から約10:1の範囲内の量で用いられる。

【0073】

本発明の式Iの化合物と組合わせて用いてもよい脂質低下薬又は脂質調節剤は、MTP阻害剤、HMG CoAリダクターゼ阻害剤、スクアレン合成酵素、フィブリン酸誘導体、ACAT阻害剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、回腸Na<sup>+</sup>/胆汁酸共輸送体阻害剤、LDLレセプター活性亢進制御剤、ATPクエン酸リアーゼ阻害剤、コレステリルエステル転移タンパク阻害剤、胆汁酸封鎖剤、及び/又はニコチン酸、及びそれらの誘導体の1、2、3種又はそれ以上である。

【0074】

ここで用いられるMTP阻害剤は、米国特許第5,595,872号、米国特許第5,739,135号、米国特許第5,712,279号、米国特許第5,760,246号、米国特許第5,827,875号、米国特許第5,885,983号及び1998年10月20日出願の米国特許出願09/175,180で現在米国特許第5,962,440号に開示されている。好ましくは、上述の特許及び出願のそれぞれで開示した好適のMTP阻害剤である。

【0075】

上述の米国特許及び出願のすべては、本明細書に引用文献として入れられる。

【0076】

本発明で用いられる最も好ましいMTP阻害剤は、米国特許第5,739,135号、第5,712,279号、及び米国特許第5,760,246号に記載の好ましいMTP阻害剤、並びにインプリタピド(バイエル)である。

【0077】

最も好ましいMTP阻害剤は、9-[4-[4-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゾイル]アミノ]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9H-フルオレン-9-カルボキサミド

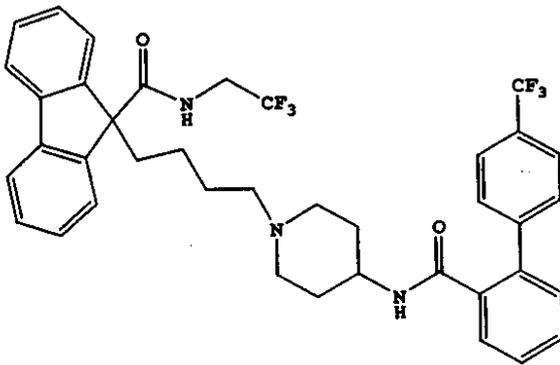
【化30】

10

20

30

40



である。

【 0 0 7 8 】

脂質低下薬は、HMG CoAリダクターゼ阻害剤であってもよい。これには米国特許第 3, 983, 140号に開示されているメバスタチン及び関連化合物、米国特許第 4, 231, 938号に開示されているロバスタチン(メピノリン)及び関連化合物、米国特許第 4, 346, 227号に開示されているプラバスタチン及び関連化合物、米国特許第 4, 448, 784号及び第 4, 450, 171号に開示されているシンバスタチン及び関連化合物を含む。ただし、これらに限られない。ここで用いられ得る他のHMG CoAリダクターゼ阻害剤は、米国特許第 5, 354, 772号に開示されているフルバスタチン及び関連化合物、米国特許第 5, 006, 530号及び第 5, 177, 080号に開示されているセリバスタチン及び関連化合物、米国特許第 4, 681, 893号、第 5, 273, 995号、第 5, 385, 929号及び第 5, 686, 104号に開示されているアトルバスタチン及び関連化合物、米国特許第 5, 011, 930号に開示されているアタバスタチン(ニッサン/三共のニスバスタチン(NK-104))、米国特許第 5, 260, 440号に開示されている塩野義-アストラ/ゼネカのピサスタチン(ZD-4522)を含む。ただし、これらに限られない。

【 0 0 7 9 】

使用に適したスクアレン合成酵素阻害剤としては、それらに限られないが、米国特許第 5, 712, 396号に開示されているホスホノスルホネート、ピラーらの文献[Biller et al, J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, No. 10, pp 1869-1871]に開示のもの、イソプレノイド(ホスフィニルメチル)ホスホン酸塩、並びに他の知られたスクアレン合成酵素阻害剤、例えば米国特許第 4, 871, 721号及び第 4, 924, 024号に開示のもの、及びピラーらの文献[Biller, S. A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M. M., 及び Poulter, C. D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996)]に開示されているものを含む。

【 0 0 8 0 】

さらに、使用に適した他のスクアレン合成酵素阻害剤は、P. オルティズ・ドゥ・モンテラノらの文献[P. Ortiz de Montellano et al, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249]に開示のテルペノイドピロリン酸、コレイらの文献[Corey 及び Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293]に開示のファルネシルニリン酸類似体A及びプレスクアレニピロリン酸(PSQ-PP)類似体、マッククラードらの文献[McClard, R. W. et al, J. A. C. S., 1987, 109, 5544]で報告されているホスフィニルホスホネート、及びカプソンの文献[Capson, T. L., 博士論文, June, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, pp 16, 17, 40-43, 48-51, Summary]で報告されているシクロプロパンを含む。

【 0 0 8 1 】

ここで適当に用いられる他の脂質低下薬は、フィブリン酸誘導体(例えばフェノフィブラート、ゲムフィプロジル、クロフィブラート、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート及び類似体、プロブコール、及び米国特許第 3, 674, 836号に開示された関連化合物で、好ましくはプロブコール及びゲムフィプロジル)、胆汁酸金属

10

20

30

40

50

イオン封鎖剤（例えば、コレステラミン、コレステポール及びDEAE-Sephadex (Sechalex (登録商標)、Policeoxide (登録商標))、並びにリポスタビル (lipostabil) (Rhône-Poulenc)、エーザイのE-5050 (N-置換エタノールアミン誘導体)、イマニキシル (imanixil) (HOE-402)、テトラヒドロリプスタチン (tetrahydrolipstatin) (THL)、イスチグマスタニル ホスホリルクロリド (istigmastanylphosphorylcholine) (SPC, Roche)、アミノシクロデキストリン (田辺製薬)、味の素のAJ-814 (アズレン誘導体)、メリナミド (住友)、サンド社の58-035、アメリカン シアナミドのCL-277, 082及びCL-283, 546 (ジ置換尿素誘導体)、ニコチン酸、アシピモックス、アシフラン、ネオマイシン、p-アミノサリチル酸、アスピリン、ポリ (ジアリルメチルアミン) 誘導体 (例えば、米国特許第4,759,923号に開示)、四級アミン ポリ (ジアリルジメチルアンモニウム クロリド)、及びイオネン (米国特許第4,027,009号に開示)、並びに他の公知の血清コレステロール低下剤が含まれる。ただし、これらに限られない。

#### 【0082】

他の脂質低下薬は、以下の文献の開示のようなACAT阻害剤でもよい。例えば、文献 [Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); 「The ACAT inhibitor, C1-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters」]、ニコロシらの文献 [Nicolosi et al, Atherosclerosis (Shannon, Ire). (1998), 137 (1), 77-85; 「The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein」]、ギセリらの文献 [Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16 (1), 16-30; 「RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor」]、スミスらの文献 [Smith, C. et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6 (1), 47-50; 「ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals」]、クラウスらの文献 [Krause et al, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; 「ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents」]、スリスコヴィツクらの文献 [Sliskovic et al, Curr. Med. Chem. (1994), 1 (3), 204-25; 「Inhibitors of acyl-CoA: cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted Nphenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl) methyl] ureas with enhanced hypocholesterolemic activity」]、ストウトらの文献 [Stout et al, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8 (6), 359-62, 又は TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd)] が挙げられる。

#### 【0083】

脂質低下薬は、MD-700 (大正製薬) 及びLY295427 (イーライ リリー) のようなLD2レセプター活性亢進調節剤でもよい。

#### 【0084】

脂質低下薬はコレステロール吸収阻害剤、好ましくはシェーリング - プラウのSCH48461、並びに文献 [Atherosclerosis 115, 45-63 (1995) 及び J. Med. Chem. 41, 973 (1998)] に開示されているものでもよい。

#### 【0085】

脂質低下薬は、文献 [Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999)] に開示されているような回腸Na<sup>+</sup>/胆汁酸共輸送体阻害剤でもよい。

#### 【0086】

脂質調節剤は、ファイザーのCP529,414 (WO/0038722 及びEP 818448) 及びファルマシアのSC-744 及びSC-795のようなコレステリルエス

10

20

30

40

50

テル転移タンパク ( C E T P ) 阻害剤でもよい。

【 0 0 8 7 】

本発明の合剤に用いられ得る A T P クエン酸リアーゼ阻害剤は、例えば、米国特許第 5 , 4 4 7 , 9 5 4 号に開示されているものを含んでもよい。

【 0 0 8 8 】

好ましい脂質低下薬は、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アタバスタチン及び Z D - 4 5 2 2 である。

【 0 0 8 9 】

上述の米国特許類は、引用文献として本明細書に入れられている。用いられる量及び用量は、フィジシャンズ デスク リファレンス ( Physician's Desk Reference ) 及び / 又は上述の特許に示されている。

10

【 0 0 9 0 】

本発明の式 I の化合物は、脂質低下薬 ( 存在する場合 ) に対して重量比で約 5 0 0 : 1 から約 1 : 5 0 0 の範囲、好ましくは約 1 0 0 : 1 から約 1 : 1 0 0 の範囲内の量で用いられる。

【 0 0 9 1 】

投与される投薬量は、患者の年齢、体重及び状態、並びに投与経路、製剤形、摂生、及び所望の効果に応じて注意深く調整しなければならない。

【 0 0 9 2 】

脂質低下薬の用量及び処方は、様々な上述の特許及び出願に開示されている。

20

【 0 0 9 3 】

用いられる他の脂質低下薬の用量及び処方は、フィジシャンズ デスク リファレンス ( Physician's Desk Reference ) の最新版に記載されている。

【 0 0 9 4 】

経口投与では、M T P 阻害剤を、1 回量約 0 . 0 1 m g / k g から約 5 0 0 m g の範囲内、好ましくは約 0 . 1 m g から約 1 0 0 m g の範囲内の量で、1 日 1 ~ 4 回で用いて、十分な結果を得ることができる。

【 0 0 9 5 】

錠剤又はカプセルといった好適な経口製剤としては、M T P 阻害剤が 1 日 1 ~ 4 回として、1 回量で約 1 から約 5 0 0 m g 、好ましくは約 2 から約 4 0 0 m g 、より好ましくは約 5 から約 2 5 0 m g 含まれる。

30

【 0 0 9 6 】

経口投与では、H M G C o A 還元酵素阻害剤、例えばプラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン又はセリバスタチンを用いて、フィジシャンズ デスク リファレンス ( Physician's Desk Reference ) に示されたような用量、例えば 1 回量約 1 から 2 0 0 0 m g 、好ましくは約 4 から約 2 0 0 m g の範囲で用いることで、十分な結果を得ることができる。

【 0 0 9 7 】

スクアレン合成酵素阻害剤は、1 回量約 1 0 m g から約 2 0 0 0 m g 、好ましくは約 2 5 m g から約 2 0 0 m g の範囲の用量で用いることができる。

40

【 0 0 9 8 】

錠剤又はカプセルといった好適な経口製剤としては、H M G C o A 還元酵素阻害剤が、1 回量で約 0 . 1 から約 1 0 0 m g 、好ましくは約 5 から約 8 0 m g 、より好ましくは約 1 0 から約 4 0 m g 含まれる。

【 0 0 9 9 】

錠剤又はカプセルといった好適な経口製剤としては、スクアレン合成酵素阻害剤が、1 回量で約 1 0 から約 5 0 0 m g 、好ましくは約 2 5 から約 2 0 0 m g 含まれる。

【 0 1 0 0 】

他の脂質低下薬はまた、1 5 - リポキシゲナーゼ ( 1 5 - L O ) 阻害剤を含むリポキシゲナーゼ阻害剤でもよい。その例として、W O 9 7 / 1 2 6 1 5 に開示されているベンゾイ

50

ミダゾール誘導体、WO 97 / 1 2 6 1 3 に開示されている 15 - LO 阻害剤、WO 96 / 3 8 1 4 4 に開示されているイソチアゾロン、センドブリイらの文献 [ Sendobry et al 「Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties」, Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206 ]、及びコーニセリらの文献 [ Cornicelli et al 「15-Lipoxygenase and its Inhibition : A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease」, Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20. ] で開示されている 15 - LO 阻害剤が挙げられる。

【 0 1 0 1 】

式 I の化合物及び脂質低下薬は、同一の経口製剤で用いてもよく、また別個の経口製剤で同時に服用してもよい。

10

【 0 1 0 2 】

上述の組成は、上述の製剤で、単回又は 1 日 1 ~ 4 回に分けて、投与してよい。低用量の組成の患者から着手し、徐々に高用量の組成に引き上げるのが望ましいと考え得る。

【 0 1 0 3 】

好適な脂質低下薬は、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン又は セリバスタチンである。

【 0 1 0 4 】

式 I の DP 4 阻害剤と用いられることもあり得る他の種類の治療剤は、ベータ 3 アドレナリン作動性アゴニスト、リパーゼ阻害剤、セロトニン ( 及びドパミン ) 再取り込み阻害剤、甲状腺レセプターベータ薬、食欲低下薬、及び / 又は脂肪酸酸化亢進制御剤を含む 1、2、3 種又はそれ以上の抗肥満症薬でもよい。

20

【 0 1 0 5 】

式 I の化合物と組合わせて用いられてもよいベータ 3 アドレナリン作動性アゴニストには、AJ 9677 ( 武田 / 大日本 )、L 750355 ( メルク ) 又は CP 331648 ( ファイザー )、若しくは米国特許第 5, 541, 204 号、第 5, 770, 615 号、第 5, 491, 134 号、第 5, 776, 983 号及び第 5, 488, 064 号に開示された他に知られたベータ 3 アゴニストがあり、好ましくは AJ 9677、L 750, 355 及び CP 331648 である。

【 0 1 0 6 】

式 I の化合物と組合わせて用いられてもよいリパーゼ阻害剤は、オーリスタット又は ATL - 962 ( Alizyme ) で、好ましくはオーリスタットである。

30

【 0 1 0 7 】

式 I の化合物と組合わせて用いられてもよいセロトニン ( 及びドパミン ) 再取り込み阻害剤は、シブトラミン、トピラマート ( ジョンソン & ジョンソン ) 又はアキソキン ( Regenon ) である。好ましくは、シブトラミン及びトピラマートである。

【 0 1 0 8 】

式 I の化合物と組合わせて用いられてもよい甲状腺レセプターベータ化合物は、WO 97 / 21993 ( U. Cal SF )、WO 99 / 00353 ( KaroBio ) 及び GB 98 / 284425 ( KaroBio ) で開示されている甲状腺レセプターリガンドであり、好ましくは、KaroBio の出願の化合物である。

40

【 0 1 0 9 】

式 I の化合物と組合わせて用いられてもよい食欲低下薬は、デキサンフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミン又はマジンドールであり、好ましくはデキサンフェタミンである。

【 0 1 1 0 】

式 I の化合物と組合わせて用いられてもよい脂肪酸酸化亢進制御剤は、ファミキシン ( Genset ) でよい。

【 0 1 1 1 】

上述の様々な抗肥満症薬は、式 I の化合物と同一の製剤で用いても又は異なる製剤で用い

50

てもよく、技術書又はPDRで一般的に知られた用量及びレジメで用いてよい。

【0112】

本発明のDP4阻害剤と組合わせて用いられてもよい不妊治療剤は、1種又は2種以上のクエン酸クロミフェン(Clomid(登録商標)、アバンティス)、メシル酸プロモクリプチン(Parlodel(登録商標)、ノバルティス)、LHRH類似体、Lupron(TAP Pharm)、ダナゾール、ダノクリン(Sanofi)、プロゲステロン又は糖質コルチコイドであり、PDRで特定されている量で用いられる。

【0113】

本発明のDP4阻害剤と組合わせて用いられてもよい多嚢胞性卵巣症候群は、1種又は2種以上のゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)、ロイプロリド(Lupron(登録商標))、Clomid(登録商標)、Parlodel(登録商標)、経口避妊薬又はPPARアゴニストのようなインスリン増感剤、若しくは他の通常の薬剤でよく、それらはPDRで特定された量で用いられる。

10

【0114】

本発明のDP4阻害剤と組合わせて用いられてもよい成長障害及び/又は薄弱の治療薬は、1種又は2種以上の成長ホルモン又は成長ホルモン分泌促進物質である。これらの例は、MK-677(メルク)、CP-424,391(ファイザー)及び2000年2月18日出願の米国出願番号09/506,749(代理人ファイル番号LA26)に開示された化合物、同様に選択的アンドロゲンレセプター修飾物質(SARM)が挙げられ、これらはここで引用文献に組み入れられ、PDRで特定されている適切な量で用いられる。

20

【0115】

本発明のDP4阻害剤と組合わせて用いられてもよい関節炎の治療薬は、1種又は2種以上のアスピリン、インドメタシン、イブプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、ナプロキセン、ナブメトン(Relafen(登録商標)、スミス クライン ビーチャム)、トルメチンナトリウム(Tolectin(登録商標)、Ortho-McNeil)、ピロキシカム(Feldene(登録商標)、ファイザー)、ケトロラック トロメタミン(Toradol(登録商標)、ロッシュ)、セレコキシブ(セレブレックス(登録商標)、Searle)、ロフェコキシブ(ピオックス(登録商標)、メルク)及びその類似体であり、これらはPDRに特定された量で用いることができる。

30

【0116】

移植における同種移植拒絶に通常用いられる薬剤、例えばシクロスポリン、サンドイムン(ノバルティス)、アザチオプリン、イムラン(Faro)又はメトトレキセートは、本発明のDP4阻害剤と組合わせて用いられてもよく、PDRに特定された量で用いることができる。

【0117】

多発性硬化症といった自己免疫疾患、及び紅斑性狼蒼、乾癬といった免疫調節性疾患に通常用いられる薬剤、例えばアザチオプリン、イムラン、シクロホスファミド、イブプロフェンといったNSAIDS、ピオックス及びセレブレックスといったcox-2阻害剤、糖質コルチコイド及びヒドロキシクロロキンは、本発明のDP4阻害剤と組合わせて用い

40

【0118】

本発明のDP4阻害剤と組合わせて用いられてもよいAIDS薬は、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、及び/又は非感染性AIDS補助剤であり、1、2又はそれ以上のドロナビノール(Marinol(登録商標)、Roxane Labs)、ジダノシン(Videx(登録商標)、プリストル-マイヤーズ スクイブ)、酢酸メゲストロール(Megace(登録商標)、プリストル-マイヤーズ スクイブ)、スタブジン(Zerit(登録商標)、プリストル-マイヤーズ スクイブ)、メシル酸デラビルジン(Rescriptor(登録商標)、ファルマシア)、ラミブジン/ジドブジン(Combivir<sup>TM</sup>、グラクソ)、ラミブジン

50

(E p i v i r <sup>T M</sup>、グラクソ)、ザルシタピン(H i v i d (登録商標)、ロッシュ)、ジドブジン(R e t r o v i r (登録商標)、グラクソ)、硫酸インジナビル(C r i x i v a n (登録商標)、メルク)、サキナビル(F o r t o v a s e <sup>T M</sup>、ロッシュ)、メシル酸サキナビル(I n v i r a s e (登録商標)、ロッシュ)、リトナビル(N o r v i r (登録商標)、アボット)、ネルフィナビル(V i r a c e p t (登録商標)、A g o u r o n)でよい。

【0119】

上記の抗AIDS薬はPDRに特定された量で用いることができる。

【0120】

本発明のDP4阻害剤と組合わせて用いられてもよい炎症性腸疾患又は症候群の治療薬は、1種又は2種以上のスルファサラジン、アセチルサリチル酸塩、メサラミン(A s a c o l (登録商標)、P & G)又はチェルマック(登録商標)(プリストル-マイヤーズスクイブ)であり、PDR又は技術書で知られている他の方法で特定された量で用いることができる。

10

【0121】

本発明のDP4阻害剤と組合わせて用いられてもよい骨粗鬆症の治療薬は、1種又は2種以上のアレンドロン酸ナトリウム(F o s a m a x (登録商標)、メルク)、チルドロン酸塩(S k e l i d (登録商標)、S a n o f i)、エチドロロン酸二ナトリウム(D i d r o n e l (登録商標)、P & G)、塩酸ラロキシフェン(E v i s t a (登録商標)、リリー)であり、PDRで特定された量で用いることができる。

20

【0122】

本発明の方法を実施するにあたり、薬学的な配合、すなわち、構造式Iの化合物を含み、他の抗糖尿病薬及び/又は他の種類の治療剤と共に又は含まずに、また薬学的な賦形剤又は希釈剤と関連しつつ、用いられる。薬学的な配合は、通常の固形物又は液体の賦形剤又は希釈剤、及び目的の投与方法に適したタイプの薬学的な添加剤を用いて処方されることができる。これらの化合物は、ヒト、サル、イヌなどの哺乳類に経口で、例えば錠剤、カプセル、顆粒又は粉末で投与することができ、また注射剤の形態で非経口で投与することができる。成人の用量は、好適には1日10~1000mgであり、単回で投与するか又は、1日1~4回の個々の用量の形態で投与することができる。

【0123】

典型的な経口投与のカプセルは、構造式Iの化合物(250mg)、乳糖(75mg)及びステアリン酸マグネシウム(15mg)を含む。その混合物は、60メッシュのふるいを通して、1号ゼラチンカプセルに詰められる。

30

【0124】

典型的な注射剤は構造式Iの化合物250mgを無菌状態でバイアルに詰め、無菌状態で凍結乾燥し、封をして調製する。使用にあたっては、バイアルの内容物を生理食塩水2mLに混ぜ、注射剤を調製する。

【0125】

本発明の化合物のDP4阻害活性は、DP4の阻害増強を測定するインビトロ測定システムの使用で測定することができる。本発明のDP4阻害の阻害定数(K<sub>i</sub>値)は、後述の方法で測定することができる。

40

【0126】

#### ブタジペプチジルペプチダーゼIVの精製

ブタの酵素は、いくらかの改良を加えつつ、あらかじめ引用文献(1)に記載してあるように精製した。腎臓を15~20頭から取り、皮部を取り除き、-80℃で凍結した。凍結組織(2000~2500g)を0.25Mのショ糖12Lでワーリングブレンダーを用いてホモジナイズした。それから、そのホモジネートを37℃で18時間放置することで、細胞膜からDP-4の切断を容易にした。切断工程後、ホモジネートを遠心分離(7000×g、20分、4℃)して浄化し、上清を集めた。固形の硫酸アンモニウムを60%飽和液に加え、遠心分離(10,000×g)で沈殿物を集め、除去した。追加の硫

50

酸アンモニウムを上清に加えて80%飽和液にし、80%ペレットを集めて、20 mMの $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (pH 7.4)に溶かした。

【0127】

20 mMの $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (pH 7.4)への透析後、調製物を遠心分離(10,000 × g)により浄化した。その後、浄化した調製物は、同一緩衝液で平衡化したConAセファロス300 mLに入れた。緩衝液で洗浄して一定の $\text{A}_{280}$ にした後、5% (w/v)メチル-D-マンノピラノシドで、カラム抽出した。活性な分画をプールし、濃縮し、5 mM酢酸ナトリウム(pH 5.0)で透析した。透析した物質を、同一緩衝液で平衡化したファルマシア レソースSカラム(Pharmacia Resource S column) 100 mLに流した。流れ出た物質は集められ、これらには酵素活性の大部分が含まれていた。活性物質は再び濃縮し、20 mMの $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (pH 7.4)で透析した。最後に、濃縮した酵素は、ファルマシア S-200ゲルろ過カラム(Pharmacia S-200 gel filtration column)でクロマトグラフィーし、低分子量の汚染物質を除いた。カラム分画の純度は、SDS-PAGEの換算によって測定し、最も純度の高い分画を集めて濃縮した。精製された酵素は-80℃で20%グリセロール中で保存した。

【0128】

ブタジペプチジルペプチダーゼIVの定量

酵素は、以下の改良を加えつつ、基質としてgly-pro-p-ニトロアニリドを用いて、あらかじめ引用文献(2)に記載してある安定状態の条件下定量した。反応液は最終的な量が100 μlで、100 mMのAcet, 52 mMのTRIS, 52 mMのエタノールアミン、500 μMのgly-pro-p-ニトロアニリド、0.2%のDMSO及び4.5 nMの酵素が25℃、pH 7.4で含まれていた。10 μMのテスト化合物での単回の定量にあたっては、緩衝液、化合物及び酵素を96穴のマイクロタイタープレートに加え、室温で5分間インキュベートした。反応は基質の添加によって開始した。p-ニトロアニリンの連続的な生成を、モレキュラデバイスTmaxプレートリーダー(Molecular Devices Tmax plate reader)を用いて、15分間405 nMで、9秒毎に読み取って測定した。p-ニトロアニリン生成の直線的安全性は、各プログラム曲線の直線的部分を通して得た。p-ニトロアニリン吸収の標準的曲線は、各実験の初期段階に得られ、p-ニトロアニリンの生成を触媒化する酵素を、標準曲線から定量した。50%よりおおきな阻害があった化合物は更なる分析するのに選別した。

【0129】

ポジティブな化合物の分析のため、安定状態の速度論的阻害定数を、基質と阻害剤の濃度の両方合わせた作用として測定した。基質の飽和曲線は、gly-pro-p-ニトロアニリドの60 μMから3600 μMの濃度で得られた。付加的な飽和曲線もまた、阻害剤の存在下得られた。すべての阻害実験は、11基質と7阻害剤の濃度が含まれ、プレートにクロスして3倍の定量で行った。20 nMより低い $K_i$ sで強い結合阻害剤では、酵素濃度は0.5 nMに減少し、反応時間は120分に延びた。3枚のプレートからプールされたデータセットは、競合的、非競合的又は反競合的な阻害剤のいずれかと、よく一致していた。

【0130】

引用文献(1)ラーフェルドら[Rahfeld, J. Schutkowski, M., Faust, J., Neubert., Barth, A., 及び Heins, J. (1991) Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 372, 313-318.]

【0131】

引用文献(2)ナガツら[Nagatsu, T., Hino, M., Fuyamada, H., Hayakawa, T., Sakakibara, S., Nakagawa, Y., and Takemoto, T. (1976) Anal. Biochem., 74, 466-476.]

【0132】

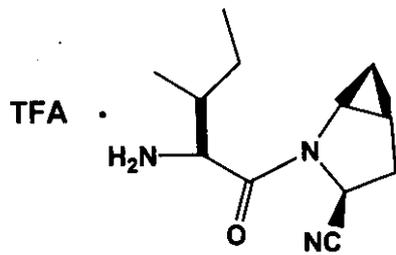
以下の略号は、実施例及びこの明細書の他の箇所で用いる。

Ph = フェニル

Bn = ベンジル

i-Bu = イソブチル

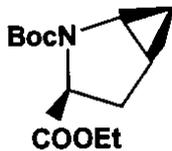
Me = メチル	
Et = エチル	
Pr = プロピル	
Bu = ブチル	
TMS = トリメチルシリル	
Fmoc = フルオレニルメトキシカルボニル	
Boc 又は BOC = tert - ブトキシカルボニル	
Cbz = カルボベンジルオキシ又はカルボベンゾキシ又はベンジルオキシカルボニル	
HOAc 又は AcOH = 酢酸	
DMF = N, N - ジメチルホルムアミド	10
EtOAc = 酢酸エチル	
THF = テトラヒドロフラン	
TFA = トリフルオロ酢酸	
Et <sub>2</sub> NH = ジエチルアミン	
NMM = N - メチルモルホリン	
n - BuLi = n - ブチルリチウム	
Pd/C = パラジウム炭素	
PtO <sub>2</sub> = 酸化白金 (IV)	
TEA = トリエチルアミン	
EDAC = 3 - エチル - 3' - (ジメチルアミノ) プロピル - カルボジイミド塩酸塩 (又は 1 - [(3 - (ジメチル) アミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩)	20
HOBT 又は HOBT · H <sub>2</sub> O = 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール - 水和物	
HOAT = 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール	
PyBOP 試薬 = ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ - トリピロリジノ ホスホニウム 6 フッ化リン酸塩	
min = 分	
h 又は hr = 時	
L = リットル	
mL = ミリリットル	
μL = マイクロリットル	30
g = グラム	
mg = ミリグラム	
mol = モル	
mmol = ミリモル	
meq = ミリ当量	
rt = 室温	
sat 又は sat' d = 飽和の	
aq. = 水性の	
TLC = 薄層クロマトグラフィー	
HPLC = 高速液体クロマトグラフィー	40
LC/MS = 高速液体クロマトグラフィー / マススペクトロメトリー	
MS 又は Mass Spec = マススペクトロメトリー	
NMR = 核磁気共鳴	
mp = 融点	
【0133】	
次に挙げる実施例は、本発明の好ましい具体例である。	
【0134】	
<u>実施例 1</u>	
【化 3 1】	



工程 1

【化 3 2】

10



工程 1 の標題化合物は、ステフェンらの文献 [Stephen Hanessian, Ulrich Reinhold, Michel Saulnier, Stephen Claridge; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 8 (1998) 2123-2128] に従うか、又は以下の改良法に従い合成された。L-ピログルタミン酸エチルエステルは、カルバミン酸 t-ブチル (Boc<sub>2</sub>O、DMAP 又は NaH) として、窒素原子が保護され、そしてワンポットでカルボニルの還元 (水素化トリエチルボラン、トルエン、-78) とそれに続く脱水 (TFAA、ルチジン) することで、4,5-デヒドロプロリンエチルエステルへと脱水させた。標題化合物は 4,5-デヒドロプロリンエチルエステルのシクロプロパン化 (Et<sub>2</sub>Zn、ClCH<sub>2</sub>I、1,2-ジクロロエタン、-15) によって得られた。更に詳細な記録は以下のとおりである。

20

【0135】

4,5-デヒドロ-L-プロリンエチルエステルの合成: L-ピログルタミン酸エチルエステル (200 g、1.27 mol) を 1.2 リットルの塩化メチレンに溶かし、ジ炭酸ジ-tert-ブチル (297 g、1.36 mol) と触媒量の DMAP (1.55 g、0.013 mol) により周囲温度で引き続き処理した。6 時間後反応混合物を飽和食塩水でクエンチし、有機相を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、短いシリカゲルカラムでろ過して、N-Boc-L-ピログルタミン酸エチルエステル 323 g (100%) を得た。N-Boc-L-ピログルタミン酸エチルエステル (160 g、0.62 mol) をトルエン 1 リットルに溶かし、-78 に冷却し、リチウムトリエチルボランヒドライド (1.0 M の THF 溶液 666 mL) を 90 分間かけて滴下して加えることで処理した。3 時間後、2,6-ルチジン (423 mL、3.73 mol) を滴下して加え、続いて DMAP を加えた。この反応混合物に TFAA (157 g、0.74 mol) を加え、反応を 2 時間かけて周囲温度まで昇温した。反応混合物を酢酸エチルと水で希釈し、有機相を 3 N 塩酸、水、炭酸水素水及び食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸ナトリウム) し、シリカゲルプラグでろ過して粗生成物の 4,5-デヒドロプロリンエチルエステル 165 g を得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル:ヘキサン = 1:5) で精製したところ、120 g (オレフィンの 75%) を得た。

30

40

【0136】

4,5-デヒドロ-L-プロリンエチルエステルのシクロプロパン化: 4,5-デヒドロ-L-プロリンエチルエステル (35.0 g、0.145 mol) を、-15 で 1,2-ジクロロエタン 1 リットルのニートの Et<sub>2</sub>Zn (35.8 g、0.209 mol) の溶液に加えた。この反応混合物に ClCH<sub>2</sub>I (102 g、0.58 mol) を 1 時間かけて滴下し、18 時間 -15 で攪拌した。反応液は飽和炭酸水素水でクエンチし、溶媒を蒸発させ、反応液を酢酸エチルに取り食塩水で洗浄し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより段階的に酢酸エチル/ヘキサンを 20% から 50% に勾配する手法を用いて精製して、ジアステレオマー純粋な工程 1 の標題化合物を得た (17.5 g、5

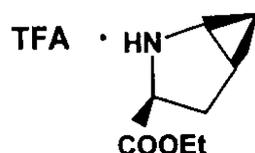
50

0%)。

【0137】

工程2

【化33】



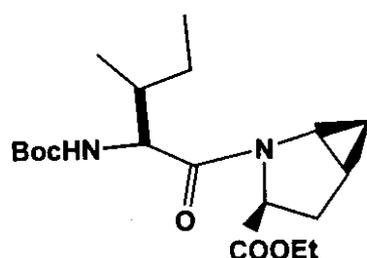
10

工程1の化合物(411 mg、1.61 mmol)の塩化メチレン(1.5 mL)攪拌溶液に、室温でTFA(1.5 mL)を加えた。反応混合物を2時間室温で攪拌し、蒸発させた。残渣を塩化メチレンで希釈して蒸発させ、3回再蒸発させることで、無色油状物として標題化合物を得た(433 mg、収率100%)。

【0138】

工程3

【化34】



20

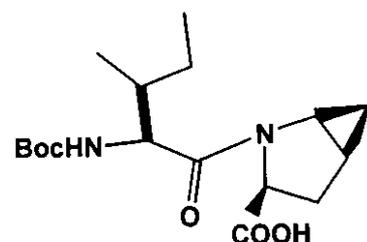
(S)-N-tert-ブトキシカルボニルイソロイシン(372.6 mg、1.61 mmol)とベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウム6フッ化リン酸塩(1.25 g、2.42 mmol)との塩化メチレン(6 mL)攪拌溶液に窒素雰囲気下室温で、4-メチルモルホリン(NMM)(0.36 mL、3.2 mmol)を加えた。5分後、工程2の化合物(433 mg、1.61 mmol)及びNMM(0.27 mL、2.4 mmol)の塩化メチレン溶液(1 mL)を加えた。加えた後、反応混合物を室温で窒素雰囲気下、終夜攪拌した。反応混合物を塩化メチレン(40 mL)で希釈し、4%硫酸水素カリウム(10 mL)、重曹水(10 mL)及び食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸ナトリウム)し、蒸発させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1:4)で精製し、無色油状物として標題化合物を得た(530 mg、収率89%)。

30

【0139】

工程4

【化35】



40

工程3の化合物(530 mg、1.44 mmol)のメタノール(4 mL)と水(4 mL)の攪拌溶液に、室温下LiOH·H<sub>2</sub>O(91 mg、2.16 mmol)を加えた。反応混合物は室温で終夜攪拌し、蒸発させた。水(10 mL)を残渣に加えて、エーテル(10 mL、2回)で抽出した。水層を4%硫酸水素カリウムを滴下して加えて

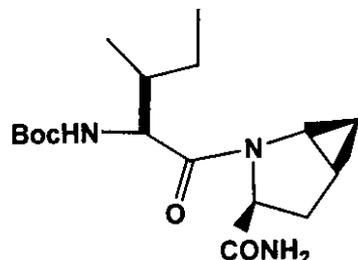
50

、pHを～4まで酸性にした。乳白状の溶液を酢酸エチル（15 mL、3回）で抽出した。酢酸エチル層を合わせて食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させて、標題化合物を白色固形物として得た（440 mg、収率90%）。

【0140】

工程5

【化36】



10

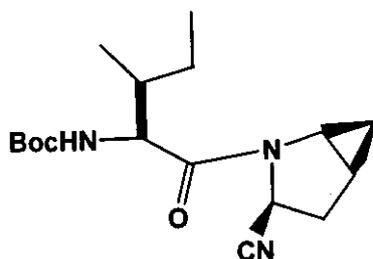
工程4の化合物（300 mg、0.88 mmol）のTHF（6 mL）攪拌溶液に、  
-15 窒素雰囲気下、4-メチルモルホリン（0.12 mL、1.06 mmol）、  
続いてクロロギ酸イソブチル（0.13 mL、0.97 mmol）を2分間かけて加えた。白色の沈殿物を形成した。反応混合物は-15 窒素雰囲気下25分間攪拌し、アンモニアのジオキサン溶液（8.8 mL、4.4 mmol）を加えた。反応混合物は-15 で30分間攪拌し、室温に昇温し、室温で終夜攪拌した。反応混合物は4%硫酸水素カリウムでpHを～4までしてクエンチし、酢酸エチル（20 mL、3回）で抽出した。抽出物を合わせて、食塩水（10 mL）で洗浄し、乾燥し（無水硫酸ナトリウム）、蒸発した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン=1:1）で精製することで、白色泡状物として標題化合物を得た（268 mg、収率90%）。

20

【0141】

工程6

【化37】



30

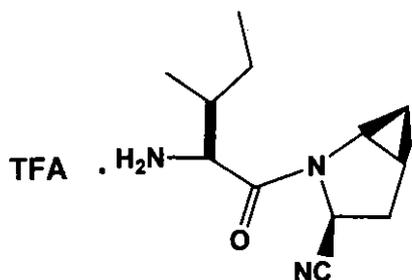
工程5の化合物（248 mg、1.38 mmol）とイミダゾール（94 mg、1.38 mmol）の乾燥ピリジン（12 mL）攪拌溶液に、-35 窒素雰囲気下、オキシ塩化リン（0.26 mL、2.76 mmol）を滴下して加えた。反応混合物を-35 から-20 で1時間攪拌し、蒸発させた。塩化メチレン（10 mL）を加えて白色の沈殿物を形成させた。ろ過後、ろ液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン=2:5）で精製し、無色油状物として標題化合物を得た（196 mg、収率88%）。

40

【0142】

工程7

【化38】

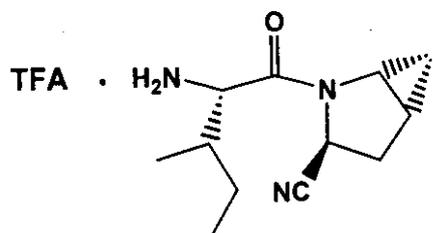


工程 6 の化合物 ( 130 mg、0.4 mmol ) の塩化メチレン ( 2 mL ) 攪拌溶液に、室温下 TFA ( 2 mL ) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を、あらかじめ冷却しておいた水中 ( 3 mL ) の重曹 ( 3.8 g ) スラリーにゆっくり加えた。反応混合物を塩化メチレン ( 6 mL、5 回 ) で抽出し、合わせた塩化メチレン層を蒸発させ、プレパラティブ HPLC で精製し、白色粉末として標題化合物を得た ( 77 mg、収率 57% )。融点：141 - 143 。LC / MS は目的化合物の分子イオン [ ( M + H ) <sup>+</sup> = 222 ] と合致した。

【 0143 】

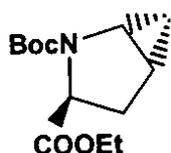
#### 実施例 2

【 化 39 】



#### 工程 1

【 化 40 】

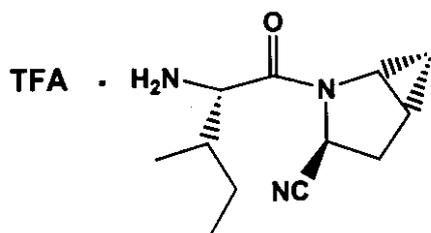


工程 1 の標題化合物は、ステファンらの文献 [ Stephen Hanessian, Ulrich Reinhold, Michel Saulnier, Stephen Claridge; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 8 (1998) 2123 - 2128 ] に従い合成した。

【 0144 】

#### 工程 2

【 化 41 】

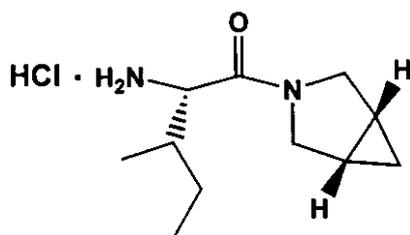


標題化合物は、実施例 1 の工程 2 から工程 6 に記載と同様の方法に従い、工程 1 の化合物から調製した。LC / MS は目的化合物の分子イオン [ ( M + H ) <sup>+</sup> = 222 ] と合致した。

【 0145 】

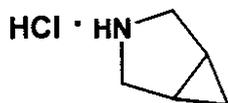
## 実施例 3

## 【化 4 2】



## 工程 1

## 【化 4 3】

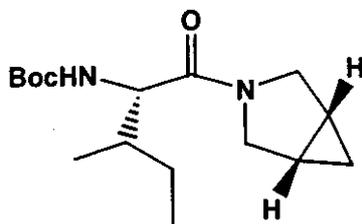


工程 1 の標題化合物は、ウィリイらの文献 [Willy D. Kollmeyer, 米国特許第4, 183, 85 7号] に従い合成した。

## 【0 1 4 6】

## 工程 2

## 【化 4 4】

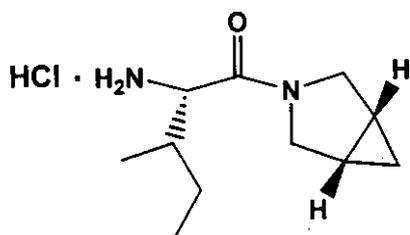


(S)-N-tert-ブトキシカルボニル-イソロイシン (231 mg、1 mmol) とベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウム 6 フッ化リン酸塩 (780 mg、1.5 mmol) の塩化メチレン (6 mL) の攪拌溶液に室温素雰 30 囲気下、4-メチルモルホリン (0.33 mL、3 mmol) を加えた。5分後、工程 1 の化合物 (120 mg、1 mmol) を1回で加えた。反応混合物を室温素雰 囲気下終夜攪拌して、その後塩化メチレン (30 mL) で希釈し、4.1% 硫酸水素カリウム (10 mL)、重曹水 (10 mL)、食塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥し (無水 硫酸ナトリウム)、蒸発させた。シリカゲル (2.4 x 20 cmカラム、酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 3) のフラッシュクロマトグラフィーで精製し、無色油状物として標題化合物を得た (290 mg、収率90%)。LC/MSは目的化合物の分子イオン [(M + H)<sup>+</sup> = 297] と合致した。

## 【0 1 4 7】

## 工程 3

## 【化 4 5】



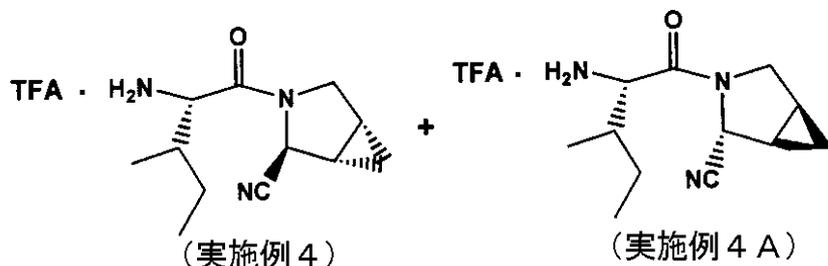
工程 2 の化合物 (220 mg、0.74 mmol) と 4 M 塩酸とのジオキサン (1.5 mL、6 mmol) 中の反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、減圧下蒸発させた。エーテ 50

ルを残渣に加えて、沈殿物を形成させた。エーテルをデカントして、これを3回繰り返した。沈殿物を減圧乾燥し、白色の粉末として標題化合物を得た(130 mg、収率76%)。融点: 205 - 206。LC/MSは目的化合物の分子イオン $[(M+H)^+ = 197]$ と合致した。

【0148】

実施例4-4A

【化46】



10

工程1

【化47】



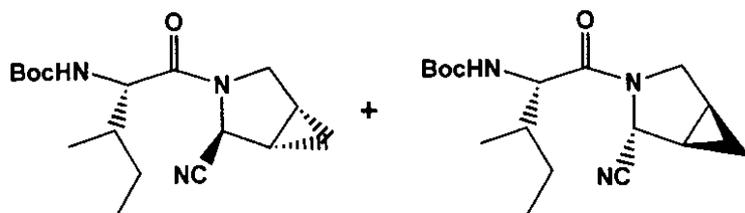
20

工程1の標題化合物は、ウィリイらの文献[Willy D. Kollmeyer, 米国特許第4,183,857号]に従い、1:1のエナンチオマー比として合成された。

【0149】

工程2

【化48】



30

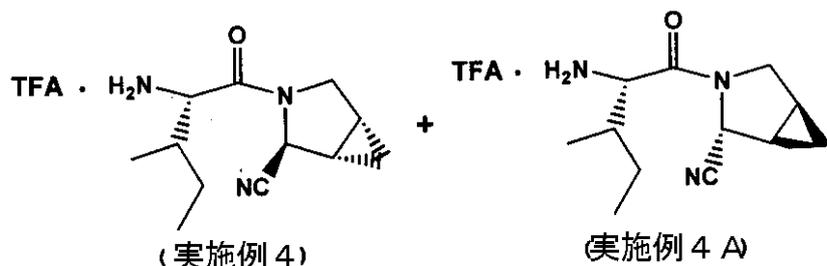
(S)-N-tert-ブトキシカルボニル-イソロイシン(92.5 mg、0.4 mmol)、1-[(3-(ジメチル)アミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド(77 mg、0.4 mmol)とHOAT(54.4 mg、0.4 mmol)の1,2-ジクロロエタン(0.3 mL)中のスラリーを室温窒素雰囲気下1時間攪拌し、その後工程1の化合物(22 mg、0.2 mmol)を加え、続いてトリエチルアミン(0.015 mL、0.1 mmol)を加えた。反応混合物を室温窒素雰囲気下、終夜攪拌した後、塩化メチレン(3 mL)で希釈し、水(1 mL)、重曹水(1 mL)及び食塩水(1 mL)で洗浄し、乾燥(無水硫酸ナトリウム)、蒸発させた。シリカゲル(2.4 x 12 cmカラム、酢酸エチル/ヘキサン=2:7)のフラッシュクロマトグラフィーで精製し、無色油状物として標題化合物を得た(33 mg、収率51%)。LC/MSは目的化合物の分子イオン $[(M+H)^+ = 322]$ と合致した。

40

【0150】

工程3

【化49】



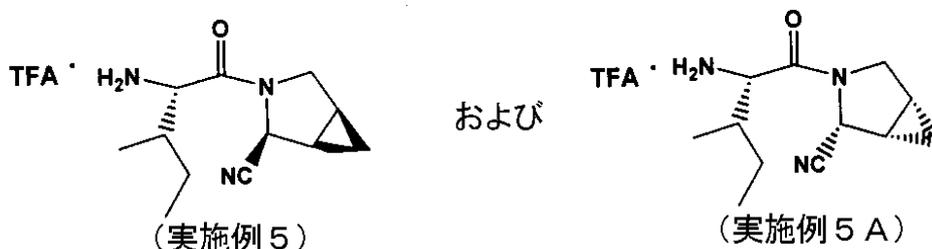
工程 2 の化合物 ( 3 0 m g 、 0 . 4 m m o l ) の塩化メチレン ( 0 . 5 m L ) 攪拌溶液に、室温下 T F A ( 0 . 5 m L ) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を、あらかじめ冷却しておいた水中 ( 1 m L ) の重曹 ( 0 . 8 g ) スラリーにゆっくり加えた。反応混合物を塩化メチレン ( 2 m L 、 5 回 ) で抽出し、合わせた塩化メチレン層を蒸発させ、プレパラティブ H P L C で精製し、1 : 1 のジアステレオマー比で標題化合物を得た ( 2 2 m g 、 収率 7 3 % ) 。 L C / M S は目的化合物の分子イオン [ ( M + H ) <sup>+</sup> = 2 2 2 ] と合致した。

10

【 0 1 5 1 】

実施例 5 - 5 A

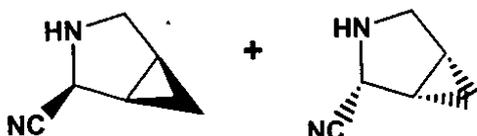
【 化 5 0 】



20

工程 1

【 化 5 1 】



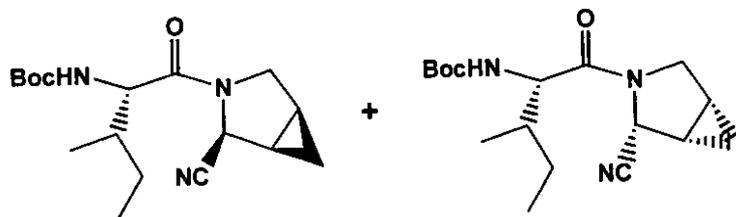
30

実施例 4 の工程 1 の化合物 ( 1 5 0 m g 、 1 . 3 9 m m o l ) を 2 - プロパノール ( 0 . 8 m L ) に溶かした溶液に、シアン化ナトリウム ( 4 0 m g 、 1 . 0 m m o l ) を加えた。反応混合物を 3 時間加熱還流した。室温に冷却後、反応混合物を蒸発させ、続いてエーテル ( 5 m L ) でスラリー化した。ろ過後、ろ液を蒸発させることで、実施例 4 工程 1 の化合物と実施例 5 工程 1 の化合物を 2 : 1 のジアステレオマー比でそれぞれラセミ混合物として得た ( 1 4 0 m g 、 9 3 % ) 。

【 0 1 5 2 】

工程 2

【 化 5 2 】



40

( S ) - N - tert - ブトキシカルボニル - イソロイシン ( 5 9 5 m g 、 2 . 5 7 m m o l ) 、 1 - [ ( 3 - ( ジメチル ) アミノ ) プロピル ] - 3 - エチルカルボジイミド (

50

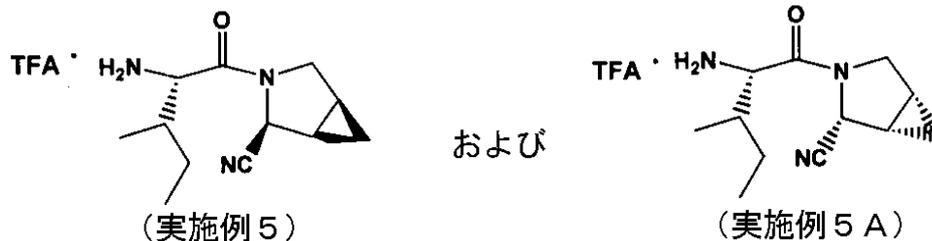
493 mg、2.57 mmol) 及び 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (350 mg、2.57 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (2 mL) 中のスラリーを室温素雰囲気下 1 時間攪拌し、その後工程 1 の化合物の混合物 (139 mg、1.28 mmol) を加えた。反応混合物は室温素雰囲気下終夜で攪拌し、塩化メチレン (30 mL) で希釈し、水 (10 mL)、飽和重曹水 (10 mL) 及び食塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥し (無水硫酸ナトリウム)、蒸発させた。シリカゲル (2.4 × 20 cm カラム、酢酸エチル/ヘキサン = 1 : 3) のフラッシュクロマトグラフィーで精製し、実施例 4 工程 2 の化合物 (260 mg) と標題化合物 (105 mg) を 1 : 1 のジアステレオマー比で得た。LC/MS は目的化合物の分子イオン  $[(M+H)^+ = 322]$  と合致した。

10

【0153】

工程 3

【化53】



20

工程 2 の化合物 (104 mg、0.32 mmol) の塩化メチレン (1 mL) 攪拌溶液に、室温下 TFA (1 mL) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を、あらかじめ冷却しておいた水中 (2 mL) の重曹 (2 g) スラリーにゆっくり加えた。反応混合物を塩化メチレン (4 mL、4 回) で抽出し、合わせた塩化メチレン層を蒸発させ、プレパラティブ HPLC で精製し、実施例 5 の標題化合物 (36 mg) と実施例 5A の標題化合物 (36 mg) を得た。LC/MS は目的化合物の分子イオン  $[(M+H)^+ = 222]$  と合致した。

【0154】

実施例 6

一般法 A :

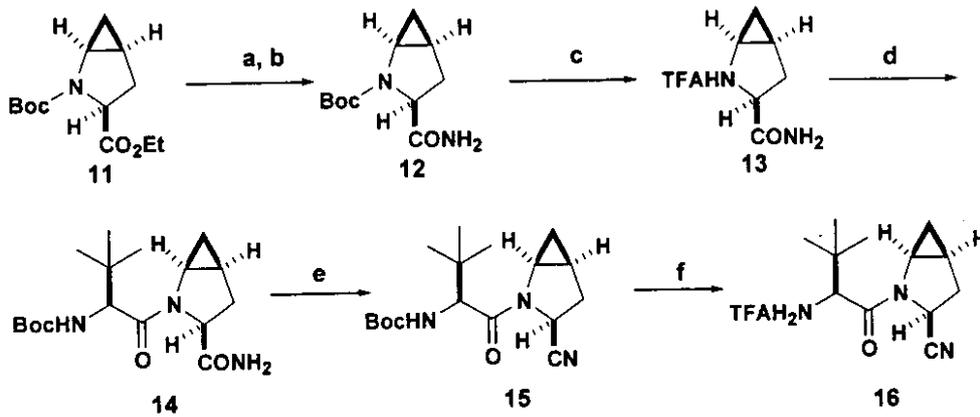
商業的に有用なアミノ酸から阻害剤を調製のためのパラレルアレイ (Parallel array) 合成方法。反応式 3 に示すように、実施例 1 工程 1 に記載したエステル 11 は、THF/水中の水酸化リチウムにより酸性物質にけん化され、クロロギ酸イソブチル/NMM による処理、それに続くジオキサン中のアンモニアの処理により、アミド 12 へと変換した。Boc 保護基は塩化メチレン中 TFA による酸性条件下除去されて、13 を得た。その TFA 塩は EDAC/HOBT/DMF 又は EDAC/DMAP/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> のいずれかを用いて Boc-t-ブチルグリシンと結合し、14 を得た。そのアミド体はオキシ塩化リン/イミダゾールを用いて -20 °C ピリジン中ニトリル体 15 へと脱水反応し、最後に周囲温度で塩化メチレン中 TFA で脱保護して標的化合物 16 を得た。

30

反応式 3 一般法 A (実施例 6 - 27)

【化54】

40

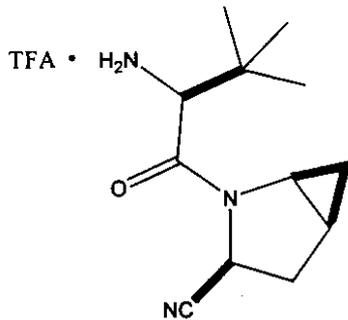


10

a. THF/H<sub>2</sub>O中LiOH又はMeOH/H<sub>2</sub>O中LiOH b. *i*-BuOCOCi/TEA又は-30 で*i*-BuOCOCi/TEA又はEDAC、その後室温下ジオキサン又はEt<sub>2</sub>O中NH<sub>3</sub> c. TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 室温 d. Boc-*t*-ブチルグリシン及びPyBop/NMM又はEDAC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e. POCl<sub>3</sub>, ピリジン, イミダゾール, -20 f. TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 室温

【0155】

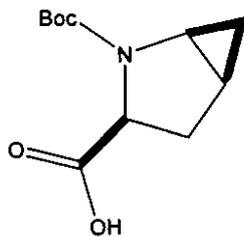
【化55】



20

工程 1

【化56】



30

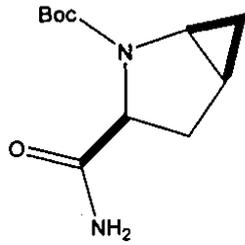
メタノール/水(1:1)の溶液40 mL中、実施例1工程1の化合物(1.40 g、5.49 mmol)を室温下攪拌した溶液に、水酸化リチウム(0.20 g、8.30 mmol)を加えた。反応混合物は室温で18時間攪拌して、その後50 で2時間加熱した。反応混合物を等量のエーテルと水(50 mL)で希釈し、硫酸水素カリウムでpH 3に酸性にした。乳白色の溶液をエーテルで抽出した(20 mL、3回)。エーテル層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。残渣をトルエンでストリップして(10 mL、2回)、減圧乾燥することで、濃厚なシロップとして標題化合物を得た(1.20 g、96%)。

40

【0156】

工程 2

【化57】



工程 1 の化合物 ( 1 . 2 0 g 、 5 . 2 8 m m o l ) の T H F ( 2 0 m L ) 攪拌溶液に、 - 1 5 窒素雰囲気下、 4 - メチルモルホリン ( 0 . 7 1 m L 、 6 . 5 0 m m o l ) 、 続いてクロロギ酸イソブチル ( 0 . 7 8 m L 、 6 . 0 0 m m o l ) を 5 分間かけて加えた。反応液は - 1 5 で 3 0 分間攪拌し、 - 3 0 に冷却してアンモニアのジオキサン溶液 ( 5 0 m L 、 2 5 m m o l ) で処理した。反応混合物は - 3 0 で 3 0 分間攪拌し、室温に昇温し、終夜攪拌した。反応混合物はクエン酸溶液 ( p H 4 ) でクエンチし、エーテル ( 5 0 m L 、 3 回 ) で抽出した。有機相の分画を合わせて、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。酢酸エチルを用いたシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製し、工程 2 の化合物を得た ( 1 . 0 0 g 、 8 4 % ) 。

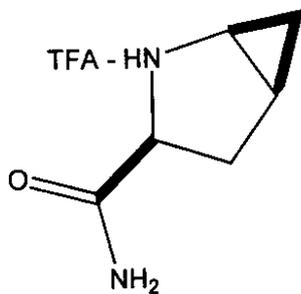
10

【 0 1 5 7 】

工程 3

【 化 5 8 】

20



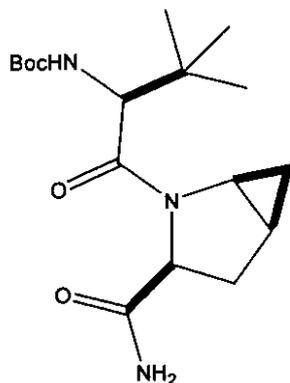
工程 2 の化合物 ( 0 . 9 0 g 、 4 . 0 0 m m o l ) の塩化メチレン ( 3 m L ) 攪拌溶液に、 0 で T F A ( 3 m L ) を加えた。反応混合物を 0 で 1 8 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮することで、濃厚な油状物の形成として標題化合物を生成した ( 0 . 9 8 g 、 1 0 0 % ) 。その油状物は時間をおくことで徐々に凝固した。

30

【 0 1 5 8 】

工程 4

【 化 5 9 】



40

乾燥器で乾燥した 1 5 m L 容の試験管に工程 3 の化合物 ( 5 6 m g 、 0 . 2 2 m m o l ) 、 N - t e r t - ブトキシカルボニル - ( L ) - t e r t - ロイシン ( 5 3 m g 、 0 . 2 3 m m o l ) 、 ジメチルアミノピリジン ( 0 . 1 1 g 、 0 . 8 8 m m o l ) 及び塩

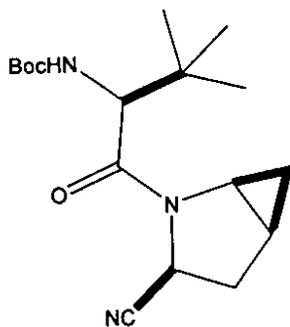
50

化メチレン ( 4 mL ) を充填した。試験管を窒素雰囲気下封じて、1 - [ ( 3 - ( ジメチル ) アミノ ) プロピル ] - 3 - エチルカルボジイミド ( 84 mg、0.44 mmol ) で処理した。反応混合物を攪拌器に置き、終夜で渦巻いた。生成物はユナイテッド テクノロジー SCX カラム ( United Technology SCX column ) ( 6 mL のカラムに 2 g の吸着剤 ) を用いて、物質を SCX イオン交換カラムに充填し、続いて塩化メチレン ( 5 mL )、30 % メタノールの塩化メチレン溶液 ( 5 mL )、50 % メタノールの塩化メチレン溶液 ( 5 mL ) 及びメタノール ( 10 mL ) で連続して洗浄することで、固相抽出によって精製した。分画の中の生成物は減圧濃縮し、目的のアミド体を得た。逆相プレパラティブカラムクロマトグラフィー ( YMC S5 ODS 20 x 250 mm カラム ) により更に精製し、標題化合物を得た ( 50 mg、収率 68 % )。精製条件：30 % メタノール / 水 / 0.1 TFA から 90 % メタノール / 水 / 0.1 TFA へ 15 分間かけた勾配溶離。5 分間 90 % メタノール / 水 / 0.1 TFA を維持する。流速：毎分 20 mL。検出波長：220。溶出時間：14 分。

【 0159 】

工程 5

【 化 60 】

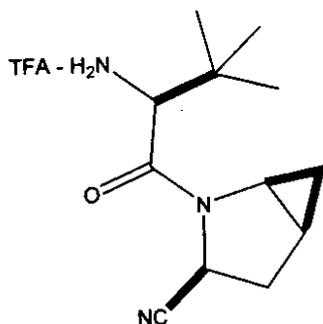


乾燥器で乾燥した 15 mL 容の試験管に工程 4 の化合物 ( 50 mg、0.15 mmol )、イミダゾール ( 31 mg、0.46 mmol ) 及びピリジン ( 1 mL ) を充填した。試験管を窒素雰囲気下封じて、-30 に冷却した。オキシ塩化リン ( 141 mg、88  $\mu$ L、0.92 mmol ) をゆっくり加えることで、混合後濃厚なスラリーが得られた。試験管を -30 で 3 時間混ぜ合わせ、揮発性物質を蒸発させた。生成物はユナイテッド テクノロジー ( United Technology ) シリカ抽出カラム ( 6 mL のカラムに 2 g の吸着剤 ) を用いて、物質をシリカカラムに充填し、続いて塩化メチレン ( 5 mL )、5 % メタノールの塩化メチレン溶液 ( 5 mL )、7 % メタノールの塩化メチレン溶液 ( 5 mL ) 及び 12 % メタノールの塩化メチレン溶液 ( 10 mL ) で連続して洗浄することで、固相抽出によって精製した。分画の中の生成物をプールし、減圧濃縮して、標題化合物を得た ( 46 mg、96 % )。

【 0160 】

工程 6

【 化 61 】



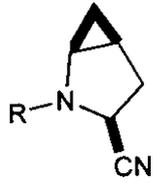
乾燥器で乾燥した 15 mL 容の試験管に工程 5 の化合物 ( 0.45 mg、0.14 mmol )

mol)、塩化メチレン(1 mL)及びTFA(1 mL)を充填した。反応混合物を室温で40分間渦巻き、トルエン(4 mL)で希釈し、濃厚な油状物が得られるまで減圧濃縮した。生成物は逆相プレパラティブカラムクロマトグラフィー(YMC S5 ODS 20×250 mmカラム)により精製して、実施例6の化合物を得た(14 mg、35%)。精製条件：10%メタノール/水/0.1 TFAから90%メタノール/水/0.1 TFAへ18分間かけた勾配溶離。5分間90%メタノール/水/0.1 TFAを維持する。流速：毎分20 mL。検出波長：220。溶出時間：10分。

【0161】

実施例7～27は、実施例6の手順により購入可能なアミノ酸から調製した。

【表1】



実施例	R	[M + H]
7		302
8		295
9		240
10		222
11		222
12		222
13		208
14		270

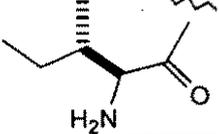
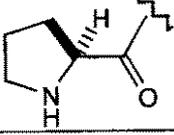
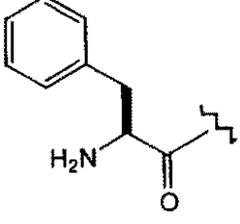
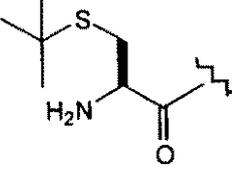
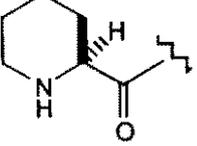
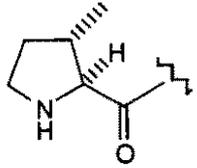
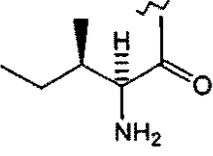
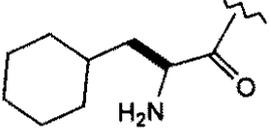
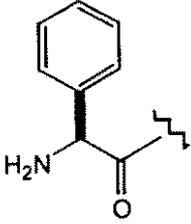
10

20

30

40

【表 2】

15		222
16		206
17		256
18		268
19		220
20		220
21		210
22		262
23		242

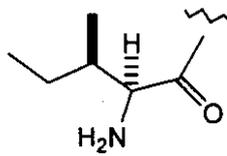
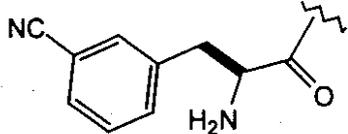
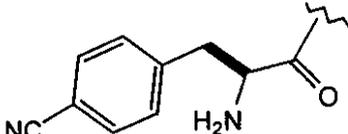
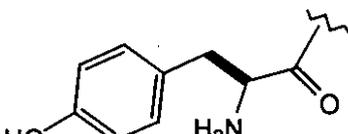
【表 3】

10

20

30

40

24		210
25		281
26		281
27		272

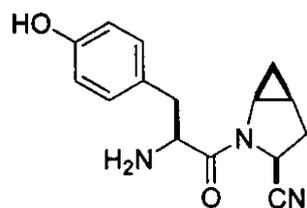
10

20

【0162】

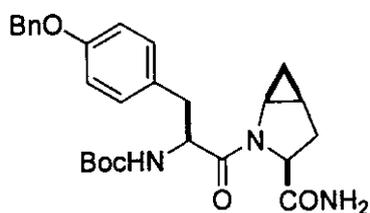
実施例 27

【化62】



工程 1

【化63】



30

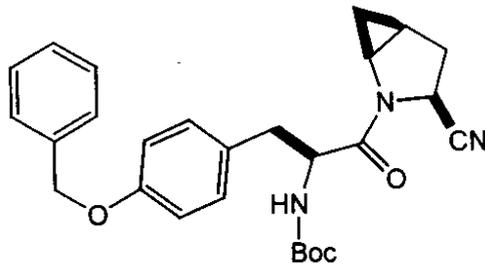
(2S,4S,5S)-4,5-メタノ-L-プロリンカルボキシルアミドのTFA塩(53 mg、0.22 mmol)は、4 mLの塩化メチレンに溶かしたPyBop(172 mg、0.33 mmol)とN-メチルモルホリン(67 mg、0.66 mmol)を用いて、N-Boc-L-チロシン-ベンジルエーテル(82 mg、0.22 mmol)と結合した。反応は16時間攪拌し、酢酸エチルに取り、水、1N塩酸水、食塩水で洗浄し、その後蒸発させてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、結合した生成物を得た(FAB MH+ 480)。

40

【0163】

工程 2

【化64】

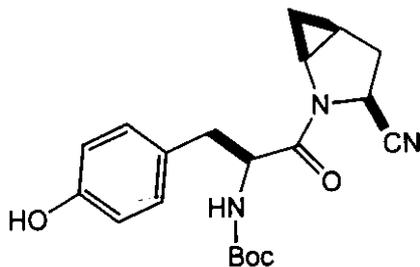


工程 1 のアミド体を、（実施例 29 に従う）一般法 C を用いてニトリル体へ脱水反応した。  
。（FAB MH+ 462）

【0164】

工程 3

【化65】

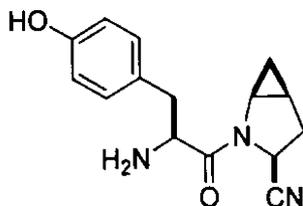


工程 2 のベンジルエーテルは、メタノール中室温で 1.5 時間、10%パラジウム炭素と 1 気圧の水素ガスを用いて接触水素添加を行うことで除いた。反応液はセライトでろ過して、油状物になるまで濃縮し、更に精製することなく取り出した。（FAB MH+ 372）

【0165】

工程 4

【化66】

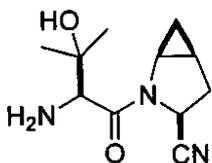


工程 3 の N - [ N - Boc - L - チロシン ] - ( 2 S , 4 S , 5 S ) - 2 - シアノ - 4 , 5 - メタノ - L - プロリルアミドを塩化メチレンに溶かし、室温下 TFA を加えた。反応液を 1 時間攪拌し、蒸発し、一般法 B（続く実施例 29 に述べる。）に記載のプレパラティブ HPLC によって精製して、標題化合物を得た。（FAB MH+ 272）

【0166】

実施例 28

【化67】



標題化合物は、実施例 6 工程 3 の化合物で記載した ( 2 S , 4 S , 5 S ) - 4 , 5 - メタノ - L - プロリンカルボキシルアミドの TFA 塩と、N - ( tert - ブチルオキシ - カルボニルヒドロキシバリンとの結合により調製した。トリエチルシリルクロリドによる水酸基の保護と、ピリジン中のオキシ塩化リン / イミダゾールによるアミド体の脱水反応

10

20

30

40

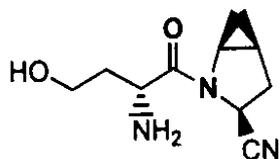
50

と、一般法Cで用いるTFAによる脱保護（N末端とバリン水酸基）の後、標題化合物を得た。（FAB MH+ 224）

【0167】

実施例29

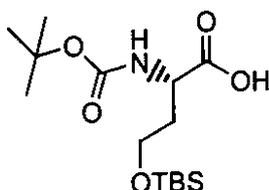
【化68】



10

工程1

【化69】



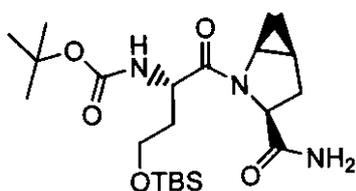
N-Boc-L-ホモセリン（1.20 g、5.47 mmol）を、THF（17 mL）に溶かしたtert-ブチルジメチルクロロシラン（1.67 g、11.04 mmol）とイミダゾール（938 mg、13.8 mmol）で処理して、窒素雰囲気下48時間濃厚なスラリーで攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗物質をメタノール（10 mL）に溶かした。生じた溶液を2時間室温で攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗物質を塩化メチレン（50 mL）で希釈し、0.1 N塩酸（10 mL、2回）で処理した。塩化メチレン層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。揮発性物質を除去することで油状物として標題化合物を得た（1.8 g）。これらは更に精製することなく用いた。（LC/Mass, +イオン）：334（M+H）

20

【0168】

工程2

【化70】



30

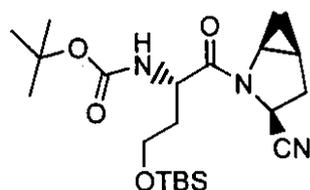
塩化メチレン6 mLに溶かした工程1（333 mg、1.0 mmol）の攪拌溶液に、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（256 mg、1.32 mmol）を加えた。そしてその溶液を室温で30分間攪拌し、続いて実施例6工程3のアミンTFA塩（160 mg、0.66 mmol）と4-(ジメチルアミノ)ピリジン（244 mg、2.0 mmol）を加えた。その後その溶液を室温下終夜で攪拌した。反応混合物を塩化メチレン（5 mL）で希釈し、引き続いて水、10%クエン酸、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させて、標題化合物を得た（350 mg）。更に精製することなく用いた。（LC/Mass, +イオン）：442（M+H）

40

【0169】

工程3

【化71】



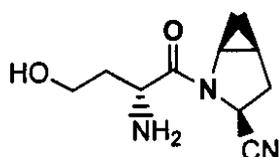
乾燥器で乾燥した10 mL容の丸底フラスコに、工程2の化合物(350 mg、0.79 mmol)、イミダゾール(108 mg、1.58 mmol)、ピリジン(3 mL)を充填した。フラスコをアルゴン雰囲気下-30 に冷却した。オキシ塩化リン(0.30 mL、3.16 mmol)をゆっくり加えて攪拌後濃厚なスラリーを得た。そのスラリーを3時間-30 で混ぜ合わせ、揮発性物質を蒸発させた。塩化メチレン(5 mL)を加えて、不要な固形物をろ過して除去した。有機層を水、10%クエン酸、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去することで、目的の粗ニトリル体を得た(330 mg)。(LC/Mass, +イオン): 424 (M+H)

10

【0170】

工程4

【化72】



20

トリフルオロ酢酸(3.3 mL)を、3.3 mLの塩化メチレンに溶かした工程3の化合物(330 mg、0.58 mmol)の攪拌溶液に加えた。その後室温で30分間攪拌し、水を数滴加え、反応混合物を0.5時間攪拌した。反応混合物を塩化メチレン(5 mL)で希釈し、減圧濃縮して、濃厚な油状物を得た。生成物を逆相プレパラティブカラムクロマトグラフィー(YMC S5 ODS 20 x 100 mmカラム)により精製し、標題化合物を得た(59 mg、17%)。精製条件: 10%メタノール/水/0.1 TFAから90%メタノール/水/0.1 TFAへ15分間かけた勾配溶離。5分間90%メタノール/水/0.1 TFAを維持する。流速: 毎分20 mL。検出波長: 220。溶出時間: 10分。(LC/Mass, +イオン): 210 (M+H)

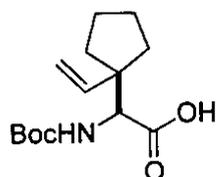
30

【0171】

一般法B:

Bocで保護されたアミノ酸へのクライゼン(Claisen)転位の経路。

【化73】



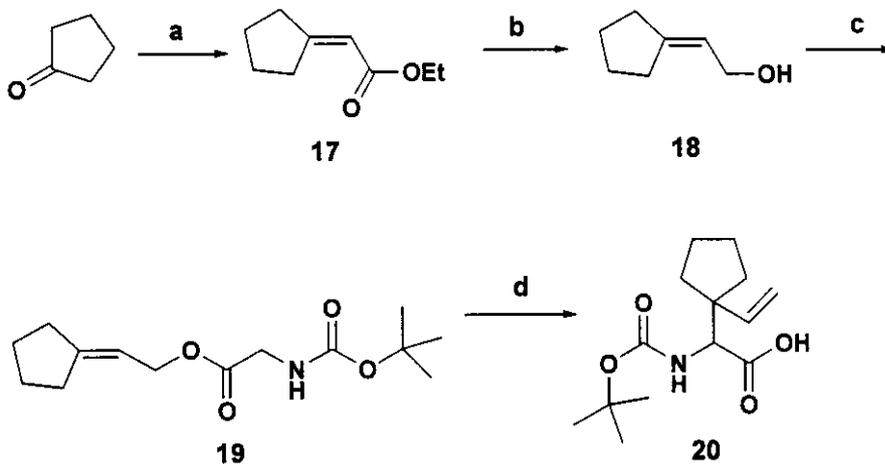
40

一般法BはBocで保護された四級アミノ酸を供給する。実施例30~47は、化合物20に代表されるように、反応式4でのアミノ酸の結合によるビニル側鎖を含んでいる。シクロペンタノンにはホーナー・エモンズ(Horner Emmons)の条件下でオレフィン化して17を得て、トルエン中-78 から室温でDIBAL-Hを用いてアリルアルコール18へと還元した。アリルアルコール18に塩化メチレン中DCC/DMAPを用いて、N-Bocグリシンとエステル化して19を得た。無水塩化亜鉛と錯体形成し、-78 でリチウムジイソプロピルアミドで脱水素化し、それに続いて周囲温度に加温することで、グリシンエステル19をルイス酸を介したクライゼン(Claisen)転位をすることにより20を得た。

50

## 反応式 4 一般法 B (実施例 30 - 47)

【化 7 4】



a. ホスホノ酢酸トリエチル, NaH, THF, 0 ~ 室温 b. DIBAL-H, トルエン, -78 ~ 室温  
 c. N-Bocグリシン, DCC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 室温 d. ZnCl<sub>2</sub>, THF, LDA, -78 ~ 室温

【0172】

## 工程 1

シクロペンチリデン酢酸エチルエステル

火炎乾燥した 500 mL 容の丸底フラスコに、120 mL の無水 THF に水素化ナトリウム (鉱油に 60% 分散した 5.10 g、128 mmol、1.10 当量) を投入し、0 アルゴン雰囲気下ホスホノ酢酸トリエチル (25.6 mL、128 mmol、1.10 当量) を滴下ロートを用いて滴下して加えた。反応混合物を更に 1 時間攪拌しながら、室温まで加温した。10 mL の無水 THF に溶かしたシクロペンタノン (10.3 mL、116 mmol) 溶液を、滴下ロートを用いて 20 分間かけて滴下して加え、反応混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。その後エーテル (200 mL) と水 (100 mL) を加え、液層を分離した。有機相を水 (100 mL)、食塩水 (100 mL) で連続して洗浄し、乾燥し (無水硫酸ナトリウム)、減圧濃縮して、無色の油状物として目的のエステル体を得た (17.5 g、98%)。

【0173】

## 工程 2

2 - シクロペンチリデンエタノール

火炎乾燥した 500 mL 容の丸底フラスコに、100 mL の無水トルエンにシクロペンチリデン酢酸エチルエステル (17.5 g、113 mmol) を投入し、-78 アルゴン雰囲気下 DIBAL-H (1.5 M のトルエン溶液の 189 mL、284 mmol、2.50 当量) を滴下ロートを用いて 30 分間掛けて滴下して加え、その後反応混合物を 18 時間攪拌しつつ、室温まで加温した。その後反応混合物を -78 まで再冷却し、無水メタノール 30 mL を注意深く加えてクエンチした。室温まで昇温して、1 N のロッシェル塩 (Rochelle's salt) (100 mL) を加えて、反応混合物を 90 分間攪拌した。その後二相の反応混合物をエーテル (200 mL) で分液ロートに希釈し、分液した。有機層を食塩水 (100 mL) で洗浄し、乾燥し (無水硫酸ナトリウム)、減圧濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、塩化メチレン / 酢酸エチル、10 : 1) で精製し、無色油状物として目的のアリル型アルコールを得た (11.6 g、92%)。

【0174】

## 工程 3

N - (tert - ブチルオキシカルボニル) グリシン - (2 - シクロペンチリデンエチル)

【化 7 5】

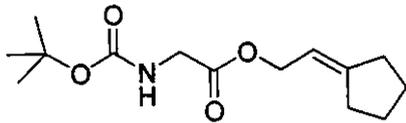
10

20

30

40

50



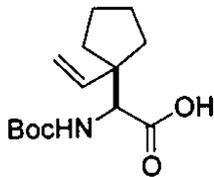
火炎乾燥した500 mL容の丸底フラスコに、100 mLの塩化メチレンにN-(tert-ブチルオキシカルボニル)グリシン(13.45 g、76.75 mmol)を投入し、室温下塩化メチレン20 mLに溶かした工程2の化合物(8.61 g、76.75 mmol、1.00当量)を加え、引き続き塩化メチレン80 mLに溶かしたジシクロヘキシルカルボジイミド(16.63 g、mmol、1.05当量)を加えた。その後この反応混合物に4-ジメチルアミノピリジン(0.94 mg、mmol、0.10当量)を加え、反応混合物を終夜で攪拌した。反応混合物を中半融ガラスオートでろ過して、100 mLの塩化メチレンですすぎ、減圧濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル、20:1から1:1への勾配)で精製し、無色油状物として目的のグリシンエステル体を得た(19.43 g、94%)。

【0175】

工程4

N-(tert-ブチルオキシカルボニル)(1'-ビニルシクロペンチル)-グリシン

【化76】



火炎乾燥した500 mL容の丸底フラスコに、アルゴン雰囲気下、塩化亜鉛(11.8 g、mmol、1.20当量)と20 mLのトルエンを投入した。反応混合物を減圧下激しく攪拌しながら加熱し、蒸留したトルエンで残存する水分を共沸させた。この操作を繰り返した(2回)。それからフラスコをアルゴン雰囲気下室温まで冷却し、N-(tert-ブチルオキシカルボニル)グリシン-(2-シクロペンチリデンエチル)(19.36 g、71.88 mmol)を180 mLのTHF溶液としてカニューレで加え、その後反応混合物を-78℃まで冷却した。90 mLのTHFに溶かしたジイソプロピルアミン(26.3 mL、mmol、2.60当量)を含んだ別の火炎乾燥した200 mL容の丸底フラスコに、-78℃でn-ブチルリチウム(2.5 Mのヘキサン溶液の71.89 mL、mmol、2.5当量)を加え、反応混合物を30分間0℃に加温し、-78℃に再冷却した。このようにして生成したりチウムジイソプロピルアミンを塩化亜鉛エステル混合物に、カニューレで40分間かけて一定の速度で滴下して加え、生じた反応混合物を室温までゆっくり加温して、終夜で攪拌した。それから黄色い反応混合物を別のフラスコに注ぎ、エーテル300 mLで希釈し、生じた有機溶液を1 N塩酸300 mLと食塩水300 mLで連続して洗浄し、乾燥し(無水硫酸ナトリウム)、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸0.5%を含んだ3%メタノールの塩化メチレン溶液)で精製し、白色固形物として目的のアミノ酸生成物を得た(17.8 g、92%)。(FAB MH+ 270)

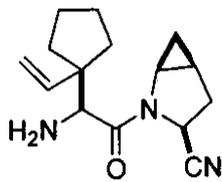
【0176】

実施例30

一般法C:

4,5-メタノ-プロリンアミドへのペプチド結合、アミド体の脱水反応及び最終的な脱保護。

【化77】

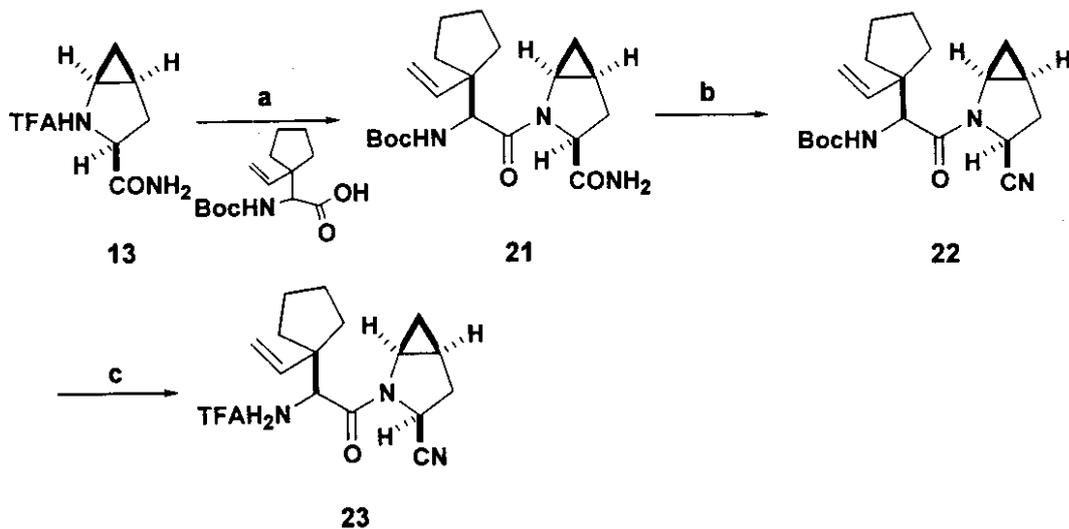


アミド体 13 の TFA 塩は、室温下 DMF 中 HOBt / EDC を用いて、様々なラセミ体である保護された四級アミノ酸へ結合され、N 末端アミノ酸でジアステレオマーの D / L 混合物を与えた。目的の L 体のジアステレオマーは、アミド体 21 として又はニトリル体 22 としていずれかによりクロマトグラフィー的に単離された。ニトリル体 22 は、-20

10

反応式 5 一般法 C

【化 7 8】



20

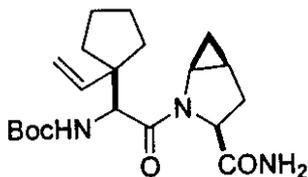
30

a. EDAC, HOBt, DMF b. POCl<sub>3</sub>, ピリジン, イミダゾール, -20 c. TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 室温

【0177】

工程 1

【化 7 9】



40

実施例 6 工程 3 の化合物 (877 mg, 3.65 mmol) と N-Boc-シクロペンチルビニルアミノ酸 (1.13 g, 4.20 mmol) は、一般法 B の工程 4 に記述したように、無水 DMF 20 mL に溶かして、0 に冷却し、この反応混合物に EDAC (1.62 g, 8.4 mmol)、HOBt 水和物 (2.54 g, 12.6 mmol) 及び TEA (1.27 g, 12.6 mmol) を加え、反応液を室温まで加温し、24 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) に取り、水で洗浄し (20 mL、3 回)、乾燥し (無水硫酸ナトリウム)、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル 100%) で精製し、工程 1 の化合物を得た (1.38 g, 86%)。 (MH<sup>+</sup>, 378)

50

【 0 1 7 8 】

工程 2

【 化 8 0 】



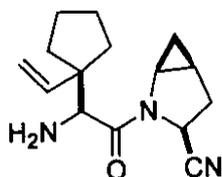
工程 1 の化合物 ( 1 . 3 8 g、3 . 6 5 m m o l ) とイミダゾール ( 4 9 7 m g、7 . 3 0 m m o l ) をトルエン共沸 ( 5 m L、2 回 ) で乾燥し、無水ピリジン 1 0 m L に溶かして、窒素気流下 - 3 0 に冷却し、シリンジでオキシ塩化リン ( 2 . 2 3 g、1 4 . 6 0 m m o l ) を加えた。反応は 1 時間後に完了し、乾燥するまで蒸発させ、残渣をシリカゲルによる 2 つの別々のフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製した。第一のカラム ( 酢酸エチル 1 0 0 % ) は、反応の副生成物からジアステレオマーの混合物 ( 1 . 1 5 g、8 8 % ) を単離するのに使われた。第二のカラム ( 2 5 % 酢酸エチル / ヘキサンから 5 0 % 酢酸エチル / ヘキサンへの勾配 ) は、ジアステレオマーの混合物を分割するのに効力を発揮し、目的の工程 2 のニトリル体 5 0 4 m g を得た。 ( M H + 3 6 0 )

10

【 0 1 7 9 】

工程 3

【 化 8 1 】



工程 2 の化合物 ( 3 2 m g、0 . 0 9 m m o l ) を塩化メチレン 1 m L に溶かし、T F A を 1 m L 加えて、反応液を室温で 3 0 分間攪拌し、乾燥するまで蒸発させた。生成物を逆相プレパラティブカラムクロマトグラフィー ( Y M C S 5 O D S 2 0 × 2 5 0 m m カラム ) で精製し、標題化合物である T F A 塩 1 2 m g を得た ( 水から凍結乾燥するか、又は溶離液を蒸発してエーテルでトリチュレートした後単離した ) 。精製条件 : 1 0 % メタノール / 水 / 0 . 1 T F A から 9 0 % メタノール / 水 / 0 . 1 T F A へ 1 8 分間かけた勾配溶離。5 分間 9 0 % メタノール / 水 / 0 . 1 T F A を維持する。流速 : 毎分 2 0 m L 。検出波長 : 2 2 0 。

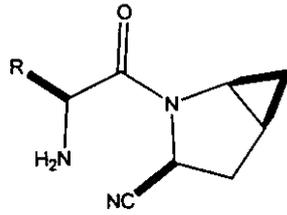
30

【 0 1 8 0 】

実施例 3 0 ~ 3 9 は、それぞれシクロペンタノン、シクロブタノン、シクロヘキサノン、シクロヘプタノン、シクロオクタノン、シス - 3 , 4 - ジメチルシクロペンタノン、4 - ピラノン、シクロプロパンエチルヘミアセタール、アセトン及び 3 - ペンタノンから出発して一般法 B と一般法 C に概説した方法によって調製された。

40

【 表 4 】



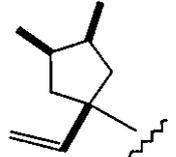
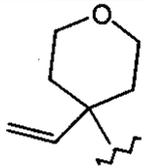
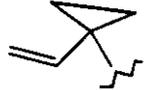
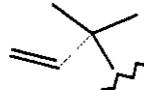
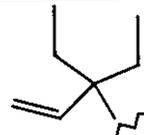
実施例	R	MS [M + H]
30		260
31		246
32		274
33		288

【表 5】

10

20

30

34		302
35		288
36		276
37*		232
38		234
39		262

10

20

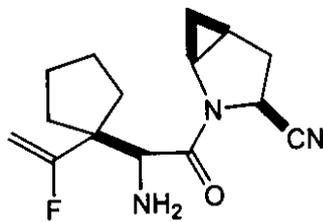
\*工程 3 の化合物はTetrahedron Letters 1986, 1281-1284に記載の方法によって調製した。

【0181】

30

実施例 40

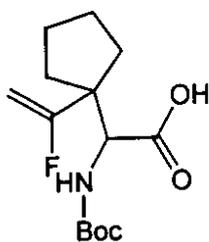
【化 8 2】



工程 1

40

【化 8 3】



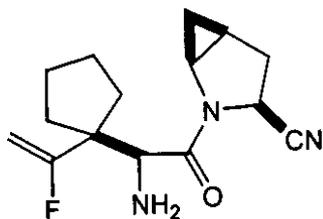
工程 1 の化合物はホスホノ酢酸トリエチルの代わりに、シクロペンタノンと 2 - フルオロ - ホスホノ酢酸トリエチルから出発して一般法 B によって調製した。

50

【 0 1 8 2 】

工程 2

【 化 8 4 】



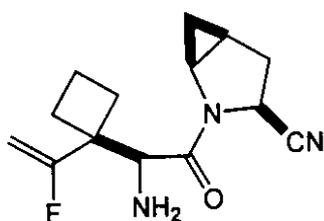
10

標題化合物は一般法 C に記載のように、工程 1 の酸のペプチド結合、それに続く脱水反応、最終的な脱保護によって調製された。[ MS ( M + H ) 2 7 8 ]

【 0 1 8 3 】

実施例 4 1

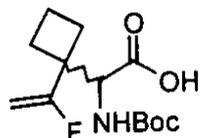
【 化 8 5 】



20

工程 1

【 化 8 6 】



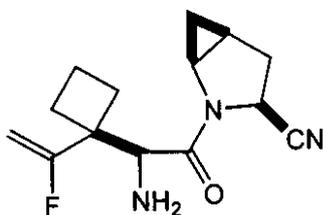
工程 1 の化合物はホスホノ酢酸トリエチルの代わりに、シクロブタノンと 2 - フルオロ - ホスホノ酢酸トリエチルから出発して一般法 B によって調製した。

【 0 1 8 4 】

30

工程 2

【 化 8 7 】



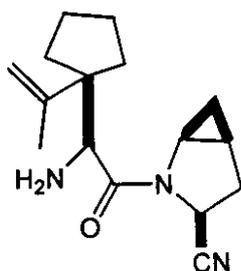
標題化合物は一般法 C に記載のように、工程 1 の酸のペプチド結合、それに続く脱水反応、最終的な脱保護によって調製された。[ MS ( M + H ) 2 6 4 ]

40

【 0 1 8 5 】

実施例 4 2

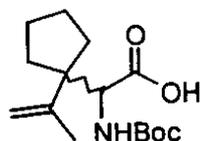
【 化 8 8 】



工程 1

【化 8 9】

10



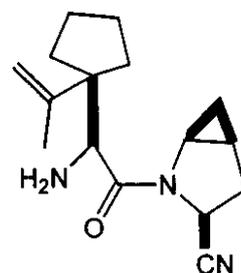
工程 1 の化合物はホスホノ酢酸トリエチルの代わりに、シクロペンタノンとホスホノプロピオン酸トリエチルから出発して一般法 B によって調製した。

【0186】

工程 2

【化 9 0】

20



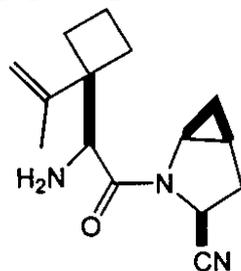
標題化合物は一般法 C に記載のように、工程 1 の酸のペプチド結合、それに続く脱水反応、最終的な脱保護によって調製された。[MS (M + H) 274]

30

【0187】

実施例 4 3

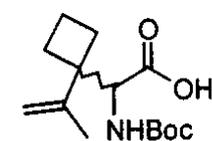
【化 9 1】



40

工程 1

【化 9 2】



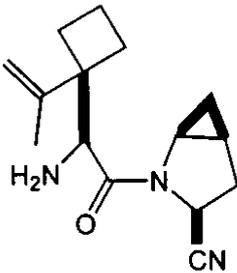
工程 1 の化合物はホスホノ酢酸トリエチルの代わりに、シクロブタノンとホスホノプロピオン酸トリエチルから出発して一般法 B によって調製した。

50

【 0 1 8 8 】

工程 2

【 化 9 3 】



10

標題化合物は一般法 C に記載のように、工程 1 の酸のペプチド結合、それに続く脱水反応、最終的な脱保護によって調製された。[ MS ( M + H ) 2 6 0 ]

【 0 1 8 9 】

実施例 4 4

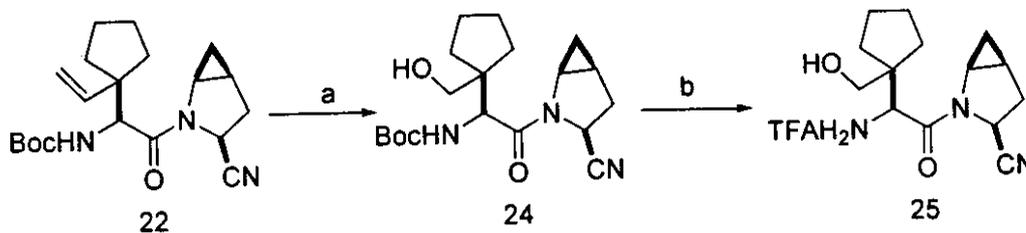
一般法 D :

オゾン分解によるビニル置換基の酸化的開裂。保護されたシクロペンチルビニルニトリル体 2 2 をオゾンによる 6 ~ 8 分の処理して、水素化ホウ素ナトリウムによる還元的なクエンチをして、直接的にヒドロキシメチル類似体 2 4 を得た。この化合物を、0 で T F A の塩化メチレン溶液による酸性条件下脱保護して、目的化合物 2 5 を得た。

20

反応式 6 一般法 D ( 実施例 4 4 , 4 6 , 4 8 )

【 化 9 4 】



a . O<sub>3</sub> , MeOH : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 10 : 4 ) , -78 ; その後 NaBH<sub>4</sub> , -78 から 0 , 79% b . TFA : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 1 : 2 ) , 0

30

【 0 1 9 0 】

工程 1

【 化 9 5 】



一般法 C の工程 2 で調製されたシクロペンチルビニル化合物 ( 1 . 2 8 g , 3 . 6 0 m m o l ) を塩化メチレン / メタノールの混液 ( 2 : 5 ) の 5 6 m L に溶かし、-78 に冷却し、反応混合物が青色を帯びるまでオゾンの蒸気で処理し、それから水素化ホウ素ナトリウム ( 5 6 6 m g , 1 5 . 0 m m o l , 4 . 2 当量 ) を加え、反応液を 0 に加温した。30 分後、反応液を飽和重曹水 2 m L でクエンチし、そして室温に加温した。反応混合物を蒸発乾固し、酢酸エチルに溶解した。無機物を溶かすために少量の水を加え、分液した。酢酸エチル層を乾燥し ( 無水硫酸ナトリウム ) 、ろ過して油状物になるまで蒸発させた。そして酢酸エチルを用いたシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、工程 1 の化合物を得た ( 9 2 2 m g , 7 1 % ) 。 MS ( M + H ) 3 6 4

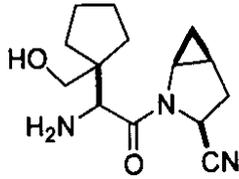
40

【 0 1 9 1 】

工程 2

50

## 【化 9 6】



工程 1 の化合物 ( 9 0 0 m g 、 2 . 4 8 m m o l ) 塩化メチレン 6 0 m L に溶かし、  
0 に冷却し、蒸留してすぐの T F A 2 0 m L で処理した。反応は 8 0 分で完了し、反  
応混合物を蒸発乾固して、プレパラティブ H P L C ( Y M C S 5 O D S 3 0 × 1 0 0  
m m 、 8 0 % 溶液 A : 溶液 B から 1 0 0 % 溶液 B への 1 8 分の濃度勾配、溶液 A = 1 0 %  
メタノール - 9 0 % 水 - 0 . 1 % T F A 、 溶液 B = 9 0 % メタノール - 1 0 % 水 - 0 . 1  
% T F A 、 5 . 1 ~ 6 . 5 分の分画を集めた生成物) で精製し、水による凍結乾燥後に標  
題化合物の T F A 塩を白色の凍結乾燥品として得た ( 6 6 0 m g 、 7 1 % ) 。 ( M H +  
2 6 4 )

10

## 【 0 1 9 2】

## 実施例 4 5

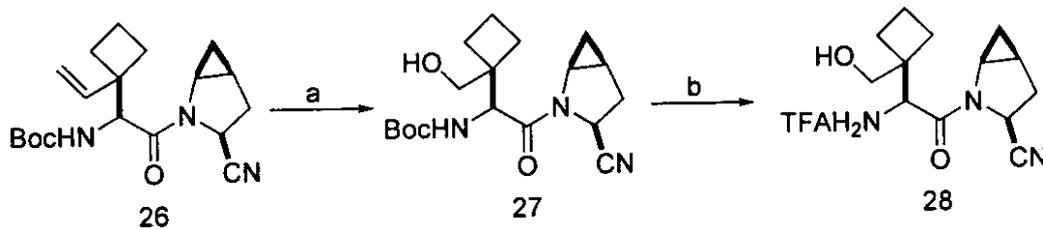
一般法 E :

四酸化オスmium - 過ヨウ素酸ナトリウムによるビニル置換基の酸化開裂、これに続く水  
素化ホウ素ナトリウムによるアルコールへの還元。シクロブチルオレフィン体 2 6 は T H  
F : 水 ( 1 : 1 ) の混液中四酸化オスmium と過ヨウ素酸ナトリウムで処理して、中間体  
のアルデヒドを粗生成物として単離し、すぐに水素化ホウ素ナトリウムで還元し、収率 5  
6 % で 2 7 を得た。T F A を用いた標準的な脱保護条件で目的化合物 2 8 を得た。

20

反応式 7 一般法 E ( 実施例 4 5 , 4 7 )

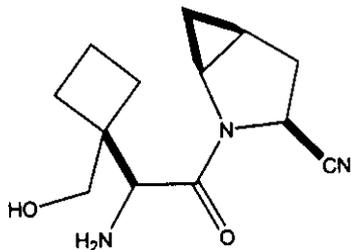
## 【化 9 7】



30

a . OsO<sub>4</sub> , THF : H<sub>2</sub>O , 1 : 1 ; NaIO<sub>4</sub> ; 後処理して NaBH<sub>4</sub> , MeOH , 室温 , 56 %    b . TFA : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
 , 1 : 2 , 0 から室温

## 【化 9 8】

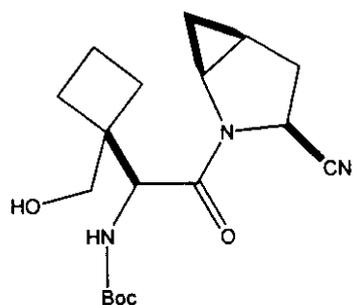


40

## 【 0 1 9 3】

工程 1

## 【化 9 9】



N - B o cで保護されたシクロブチルピニル化合物（一般法 Cで調製された実施例 3 1）  
 ( 0 . 1 6 g、0 . 4 6 m m o l )をT H F / 水の混液 ( 1 : 1 ) 1 0 m Lに溶かし、  
 四酸化オスmium ( 1 2 m g、触媒量)と過ヨウ素酸ナトリウム ( 0 . 5 9 g、2 .  
 7 6 m m o l、6 当量)で処理した。2 時間後、反応混合物をエーテル 5 0 m Lと水 1  
 0 m Lで希釈した。層を平衡化して、有機分画を重曹溶液で 1 度洗浄し、硫酸マグネシ  
 ウムで乾燥し、濃縮して、色の濃い油状物を得た。油状物はメタノール 1 0 m Lで希釈  
 し、水素化ホウ素ナトリウム ( 0 . 0 8 g、2 . 0 m m o l )で処理した。反応混合物  
 は非常に色が濃くなり、3 0 分後にエーテルで希釈し、反応液を重曹水溶液でクエンチし  
 た。反応混合物を平衡化し、分液した。有機分画を重曹溶液及び 0 . 1 M 塩酸で洗浄した  
 。有機相は乾燥し (硫酸マグネシウム)、濃縮して色の濃い油状物として工程 1 の化合物  
 を得た ( 9 0 m g、5 6 % )。

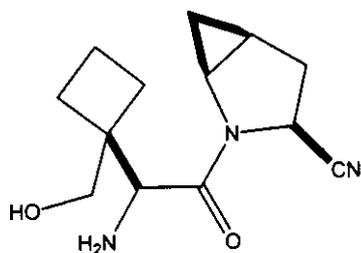
10

【 0 1 9 4 】

工程 2

【 化 1 0 0 】

20

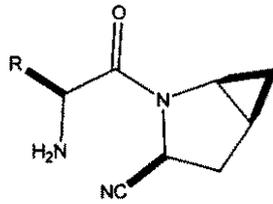


工程 1 の化合物 ( 9 0 m g、0 . 2 6 m m o l )を塩化メチレン 3 m Lに溶かし、0  
 に冷却し、蒸留してすぐの T F A 3 m Lで処理した。反応は 8 0 分で完了し、蒸発乾固  
 して、プレパラティブ H P L C ( Y M C S 5 O D S 3 0 x 1 0 0 m m、1 0 0 % 溶液  
 A から 1 0 0 % 溶液 B への 1 0 分の濃度勾配、溶液 A = 1 0 % メタノール - 9 0 % 水 - 0  
 . 1 % T F A、溶液 B = 9 0 % メタノール - 1 0 % 水 - 0 . 1 % T F A )で精製し、水を  
 除去して、標題化合物を得た ( 5 0 m g、6 0 % )。( M H + 2 5 0 )

30

【 0 1 9 5 】

【 表 6 】

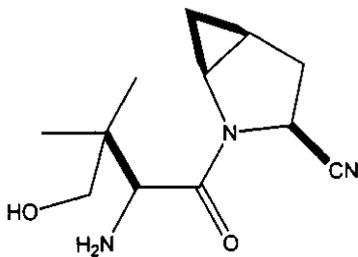


実施例	R	調製方法	[M + H]
44		オゾン分解/ ホウ水素化物	264
45		オスミウム/ 過ヨウ素酸塩/ ホウ水素化物	250
46		オゾン分解/ ホウ水素化物	278
47		オスミウム/ 過ヨウ素酸塩/ ホウ水素化物	292
48		オゾン分解/ ホウ水素化物	292

【 0 1 9 6 】

実施例 4 9

【 化 1 0 1 】



工程 1

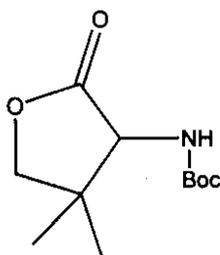
【 化 1 0 2 】

10

20

30

40



パート A .

50 mL 容のフラスコに、ジヒドロ - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 3 - フランジオン ( 5 . 0 g、39 . 0 mmol )、酢酸 ( 10 mL )、酢酸ナトリウム ( 3 . 82 g、39 . 0 mmol ) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 2 . 71 g、39 . 0 mmol ) を投入した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、減圧濃縮して、ほとんどの酢酸を留去した。残留物を水 ( 100 mL ) に注ぎ、水相を酢酸エチル ( 40 mL、3 回 ) で抽出した。有機相は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮することで、置いておくと凝固する無色の油状物を得た。

【 0197 】

パート B .

200 mL 容の丸底フラスコにパート A の固形物 ( 39 mmol ) を投入し、エタノール 80 mL と 2 N 塩酸 39 mL ( 78 mmol ) で希釈した。反応混合物を 5 % パラジウム炭素 1 . 0 g で処理し、反応混合物を脱気した。フラスコを水素雰囲気下 8 時間置いた。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を濃縮して灰白色の固形物を得た。

【 0198 】

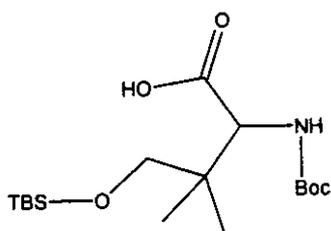
パート C .

250 mL 容の丸底フラスコにパート B の固形物を投入し、THF ( 50 mL ) と水 ( 15 mL ) で希釈した。ジ炭酸ジ - tert - ブチル ( 12 . 7 g、117 mmol ) と重炭酸ナトリウム ( 10 . 0 g、117 mmol ) で反応混合物を処理した。4 時間攪拌後、反応混合物をエーテル 50 mL と水 50 mL で希釈した。分液し、有機分画を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣を 30 % 酢酸エチル - ヘキサン溶液によるシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固形物として工程 1 の化合物を得た ( 2 . 00 g、全体で 22 % )。

【 0199 】

工程 2

【 化 103 】



室温素雰囲気下 THF ( 20 mL ) 中、工程 1 の化合物 ( 1 . 00 g、3 . 80 mmol ) の攪拌溶液に、水酸化リチウム水和物 ( 0 . 16 g、3 . 80 mmol ) を加え、その後水 ( 5 mL ) を加えた。反応液を 40 °C で 0 . 5 時間攪拌し、その後室温に冷却した。反応混合物を蒸発乾固し、残留物を THF ( 2 回 )、トルエン ( 2 回 )、THF ( 1 回 ) でストリップした。残存しているガラスを THF 5 mL で希釈し、イミダゾール ( 0 . 63 g、9 . 19 mmol ) で処理し、引き続き t - ブチル - ジメチルクロロシラン ( 1 . 26 g、8 . 36 mmol ) で処理した。反応液を終夜攪拌し、メタノール 10 mL でクエンチした。攪拌 1 時間後反応混合物を濃縮した。追加でメタノールを少し加え、反応混合物を濃縮した。油状物をエーテルと 0 . 1 N 塩酸 ( pH 2 ) で希釈

10

20

30

40

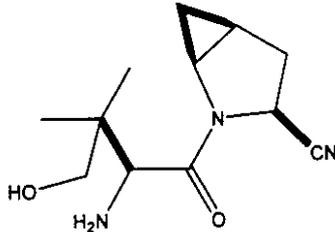
50

した。層を平衡化し、水層を除いた。有機分画は硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、無色のガラス状物として工程2の化合物を得た(1.25 g、83%)。

【0200】

工程3

【化104】



10

標題化合物は工程2のカルボン酸と実施例6工程3のアミンとのペプチド結合、それに続く一般法Cで概略を示した脱水反応と脱保護によって調製した。MS (M+H) 238

【0201】

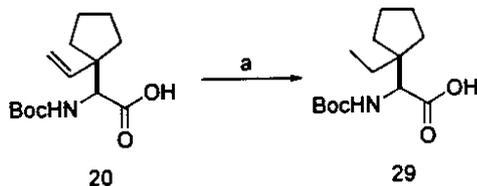
一般法F:

ビニル置換基の接触還元。反応式8に示すように、保護されているビニル基が置換されたアミノ酸20を、常圧下10%パラジウム炭素と水素を用いた接触還元により、相当する飽和類似体29へ変換した。

20

反応式8 一般法F(実施例50~56)

【化105】



a. 10% Pd/C, 1気圧の水素, MeOH, 12時間, 100%

【0202】

工程1

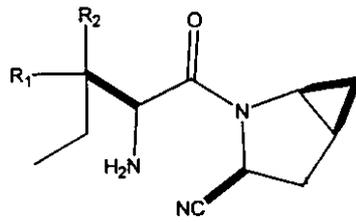
N-(tert-ブチルオキシカルボニル)(1'-ビニルシクロペンチル)グリシン(2.23 g、8.30 mmol)をメタノール50 mLに溶かし、アルゴンでパージした水素添加用の容器に投入した。この混合物に10%パラジウム炭素(224 mg、10% w/w)を加え、反応液を1気圧の水素雰囲気下、室温で12時間攪拌した。反応液をセライトでろ過して、濃縮し、メタノール:塩化メチレン(1:9)の混液によるシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、ガラス状物として工程1の化合物を得た。(FAB MH+ 272)

【0203】

実施例50~56は、(そこでのビニル置換基が一般法Fによる水素添加されているところの)アミノ酸のペプチド結合、それに続く一般法Cに記載された脱水反応及び脱保護によって得られた。

40

【表7】

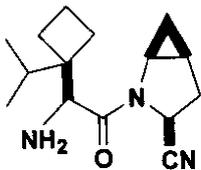


実施例	R1, R2	MS [M + H]
50	シクロペンチル	262
51	シクロブチル	248
52	シクロヘプチル	290
53	4-ピラニル	278
54	メチル、 メチル	236
55	エチル、エチル	264
56	メチル、エチル	250

【0204】

実施例 57

【化106】

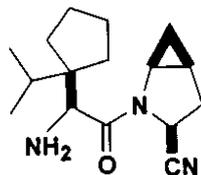


実施例 57 の標題化合物は、(そこでのオレフィン置換基が一般法 F による水素添加されているところの) イソプロピルシクロブタンアミノ酸のペプチド結合、それに続く一般法 C に記載された脱水反応及び脱保護によって得られた。

【0205】

実施例 58

【化107】



実施例 58 の標題化合物は、(そこでのオレフィン置換基が一般法 F による水素添加されているところの) イソプロピルシクロペンタンアミノ酸のペプチド結合、それに続く一般法 C に記載された脱水反応及び脱保護によって得られた。MS (M + H) 276

【0206】

一般法 G :

非対称なストレッカー (Strecker) 反応により合成された L - アミノ酸。商業上利用価値の高いアダマンチルカルボン酸を、メタノール中塩酸で還流するか、エーテル/メタノー

10

20

30

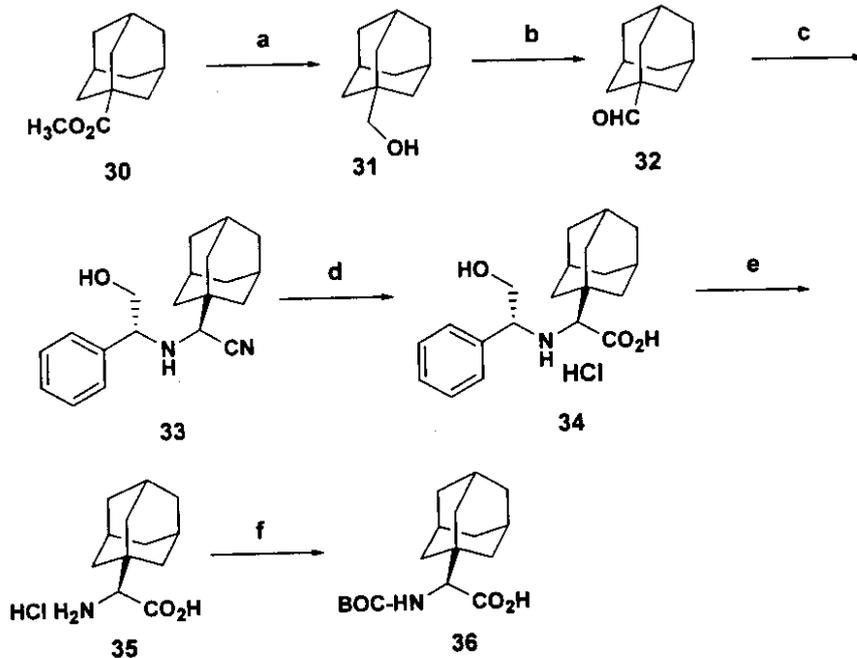
40

50

ル中トリメチルシリルジアゾメタンを用いるかでエステル化して、30を得た。そのエステル体を、THF中LAHを用いてアルコール31へと還元し、その後スワン(Swern)酸化して、アルデヒド体32を得た。アルデヒド体32は、シアン化カリウム、亜硫酸水素ナトリウム及びR-( )-2-フェニルグリシノールを用いて、非対称なストレッカー(Strecker)条件下33へ変換された。33のニトリル体を、酢酸中12Mの塩酸を用いた強い酸性条件下加水分解し、34を得た。キラル補助剤を、50 psiの水素下酸性メタノール中パールマン触媒(Pearlman's catalyst)を用いて接触還元して除いて、35を得た。そして生じたアミノ基をカルバミン酸t-ブチルとして保護し、36を得た。

反応式9 一般法G(実施例59~64)

【化108】

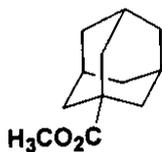


a. LAH, THF, 0 から室温, 96% b. ClCOCOCI, DMSO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78, 98% c. R-( )-2-フェニルグリシノール, NaHSO<sub>3</sub>, KCN d. 12M HCl, HOAc, 80, 16時間, 78% e. 20% Pd(OH)<sub>2</sub>, 50 psi H<sub>2</sub>, MeOH:HOAc, 5:1 f. (Boc)<sub>2</sub>O, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 92%, 2工程

【0207】

工程1

【化109】



アダマンタン-1-カルボン酸(10.0g、55mmol、1当量)をエーテル(160mL)とメタノール(40mL)の混液に溶かし、トリメチルシリルジアゾメタン(2.0Mのヘキサン溶液、30mL、60mmol、1.1当量)で処理して、室温で3時間攪拌した。その後揮発性物質はロータリーエバポレーターで除去し、生成物を40%塩化メチレン/ヘキサンによるシリカゲル(5×15cm)のフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、白色の結晶性の固形物として生成物を得た(10.7g、100%)。

【0208】

工程2

【化110】

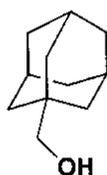
10

20

30

40

50



工程1の化合物(10.7 g、0.055 mmol、1当量)をアルゴン雰囲気下、無水THF(150 mL)に溶かし、水素化リチウムアルミニウム溶液(1MのTHF溶液、69 mL、69 mmol、1.25当量)で処理した。室温で1.5時間攪拌後、反応液を0 に冷却し、水(5.1 mL)、15%水酸化ナトリウム溶液(5.1 mL)及び水(10.2 mL)で連続してクエンチした。室温で15分間攪拌後、スラリーを減圧ろ過し、固形物を酢酸エチル(100 mL、2回)で洗浄した。ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、生じた固形物を、10%酢酸エチル/塩化メチレンを用いたシリカゲル(5×15 cm)のフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製した。これにより、白色の固形物として工程2の生成物を得た(8.74 g、96%)。

【0209】

工程3

【化111】

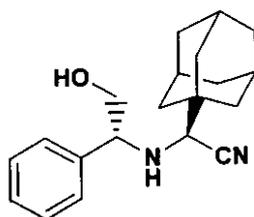


乾燥器で乾燥した三頸フラスコで、125 mL容の滴下ロートを備えたものに、アルゴン雰囲気下、無水塩化メチレン(150 mL)、無水DMSO(10.3 mL、0.145 mol、2.5当量)を投入し、-78 に冷却した。オキザリルクロリド(6.7 mL、0.0768 mmol、1.32当量)のゆっくりした滴下による添加と、これに続く15分間の攪拌によって、活性化されたDMSO付加体を得た。これを、工程2の化合物(9.67 g、58.2 mmol、1当量)の乾燥塩化メチレン(75 mL)溶液で処理して、反応液を1時間攪拌した。その後、生じた白色の混合物をトリエチルアミン(40.5 mL、0.291 mol、5当量)で滴下して処理した。30分後、冷浴を除き、反応を冷20%リン酸二水素カリウム水溶液(25 mL)、冷水(150 mL)で連続してクエンチした。室温で15分間攪拌後、反応混合物をエーテル(400 mL)で希釈し、分液した。有機相を冷10%リン酸二水素カリウム水溶液(150 mL、3回)及び飽和食塩水(100 mL)で洗浄した。有機相は乾燥し(無水硫酸ナトリウム)、ろ過し、濃縮した。残渣を塩化メチレンを用いたシリカゲル(5×10 cm)のフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、白色の固形物として工程3の生成物を得た(9.40 g、98%)。

【0210】

工程4

【化112】



工程3の化合物(9.40 g、57 mmol、1当量)を水(145 mL)で懸濁させ、0 に冷却した。反応液を亜硫酸水素ナトリウム(5.95 g、57 mmol、1当

10

20

30

40

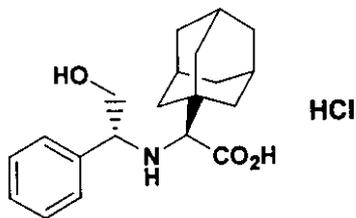
50

量)、シアン化カリウム(4.0 g、59 mmol、1.04当量)及びR-( )-フェニルグリシノール(8.01 g、57 mmol、1当量)のメタノール(55 mL)溶液で処理した。生じた反応混合物は室温で2時間攪拌を行い、その後16時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル200 mLを加えた。15分間混ぜた後分液した。水相分画を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルの抽出物を合わせて食塩水(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、ろ液を濃縮した。生成物を20%酢酸エチル/ヘキサンを用いたシリカゲル(6.4×20 cm)のフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、白色の固形物として目的の(R,S)生成物を得た(11.6 g、37.4 mmol、65%)。MS m/e 311 (M+H)<sup>+</sup>  
【0211】

10

工程5

【化113】



工程4のニトリル体(5.65 g、18 mmol)を、濃塩酸(120 mL)と酢酸(30 mL)中18時間80℃に加熱し、それから、反応液を氷浴で冷却した。生じた沈殿物を真空ろ過して、目的の生成物を白色の固形物として得た(5.21 g、14 mmol、78%)。MS m/e 330 (m+H)<sup>+</sup>

20

【0212】

工程6

【化114】



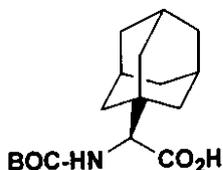
30

工程6の化合物(5.21 g、14 mmol)をメタノール(50 mL)及び酢酸(10 mL)に溶かし、水素(50 psi)とパールマン触媒(Pearlman's catalyst)(20% Pd(OH)<sub>2</sub>、1.04 g、20% w/w)を用いて、18時間水素添加を行った。反応液をPTFEメンブレンフィルターでろ過して、触媒をメタノール(25 mL、3回)で洗浄した。ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、白色の固形物を得た。生成物は更に精製することなく、工程7に用いた。

【0213】

工程7

【化115】



40

工程6の粗化合物(14 mmol)を無水DMF(50 mL)にアルゴン雰囲気下溶かし、室温アルゴン雰囲気下炭酸カリウム(5.90 g、42 mmol、3当量)とジ炭酸ジ-tert-ブチル(3.14 g、14 mmol、1当量)で処理した。19時間

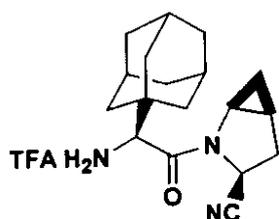
50

後、DMFはロータリーエバポレーター（ポンプ）で留去し、残渣を減圧下更に乾燥した。残渣を水（100 mL）とエーテル（100 mL）で混合し、分液して、アルカリ溶液からエーテル（100 mL、2回）により水素添加工程の副生成物を除いた。水相を0 に冷却し、酢酸エチル（200 mL）で希釈し、1 N塩酸水でpH 3になるよう水相を注意深く酸性にしなが、激しく攪拌した。分液して水相を酢酸エチル（100 mL）で抽出した。酢酸エチル抽出液の合わせたものを、食塩水（50 mL）で洗浄し、乾燥し（無水硫酸ナトリウム）、ろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣は5%メタノール/塩化メチレンに0.5%の酢酸を加えたものを用いて、シリカゲルフラッシュカラム（5×12 cm）で精製した。生成物はヘキサンでチェイスし、白色の泡状物として生成物を得た（4.07 g、1.3 mmol、92%）。MS m/e 310 (m+H)<sup>+</sup>

【0214】

#### 実施例 59

【化116】



10

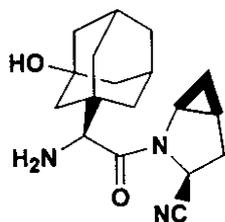
20

実施例 59 の標題化合物は、一般法 G における工程 7 の化合物とのペプチド結合と、それに続く一般法 C にて記載した脱水反応と脱保護反応によって調製した。MS m/e 300 (m+H)<sup>+</sup>

【0215】

#### 実施例 60

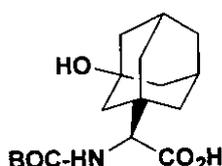
【化117】



30

#### 工程 1

【化118】



40

2%の水酸化カリウム水溶液（6 mL）中の過マンガン酸カリウム（337 mg、2.13 mmol、1.1当量）溶液を、60 に加温し、一般法 G 工程 7 の化合物（600 mg、1.94 mmol、1当量）を数回に分けて加え、90 に加温した。1.5時間後、反応液を0 に冷却し、酢酸エチル（50 mL）を加えて、1 N塩酸水でpH 3になるよう混合液を注意深く酸性にした。分液して水相を酢酸エチル（50 mL）で抽出した。有機相の抽出液の合わせたものを、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を2%のメタノール/塩化メチレンに0.5%の酢酸を加えた溶液（200 mL）、3%の同溶液（200 mL）、4%の同溶液（200

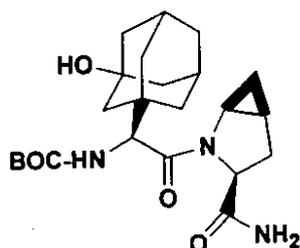
50

mL) 及び5%の同溶液(500 mL)を用いて、シリカゲル(3.8 × 15 cm)のフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製した。生成物を単離後、その物質をヘキサンでチェイスし、白色固形物を得た(324 mg、51%)。MS m/e 326 (m + H)<sup>+</sup>

【0216】

工程2

【化119】



10

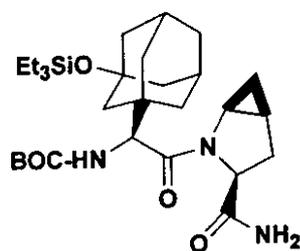
工程1の化合物(404 mg, 1.24 mmol, 1当量)を、アルゴン雰囲気下無水DMF(10 mL)に溶かして、0°Cに冷却した。そして以下のものを順に加えた。実施例6工程3の塩(328 mg, 1.37 mmol, 1.1当量)、HOBT(520 mg, 3.85 mmol, 3.1当量)、EDAC(510 mg, 2.61 mmol, 2.1当量)及びTEA(0.54 mL, 3.85 mmol, 3.1当量)。反応混合物を室温に加温して終夜置き、DMFをロータリーエバポレーター(ポンプ)で留去した。残留物を更に真空乾燥した。残渣を酢酸エチル(100 mL)に溶かし、飽和重曹水(50 mL)と飽和食塩水(25 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、ロータリーエバポレーターで濃縮した。生成物を6%のメタノール/塩化メチレン溶液(200 mL)、7%の同溶液(200 mL)及び8%の同溶液(500 mL)の濃度勾配法を用いて、シリカゲル(3.8 × 15 cm)のフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固形物として生成物を得た(460 mg, 1.06 mmol, 85%)。MS m/e 434 (m + H)<sup>+</sup>

20

【0217】

工程3

【化120】



30

工程2の化合物(95 mg, 0.22 mmol, 1当量)をアルゴン雰囲気下無水塩化メチレン(2.5 mL)に溶かし、-78°Cに冷却した。反応混合物をジイソプロピルエチルアミン(65 µL, 0.37 mmol, 1.7当量)とトリエチルシリルトリプレート(75 µL, 0.33 mmol, 1.5当量)で処理して、0°Cで1.5時間攪拌した。反応液をメタノール(0.5 mL)、シリカゲル(200 mg)及び水(2滴)と共に混合し、室温で18時間攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーターで留去し、4%メタノール/塩化メチレン溶液を用いて、残渣をシリカゲル(2.5 × 10 cm)のフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物を得た(92 mg, 0.17 mmol, 77%)。MS m/e 548 (m + H)<sup>+</sup>

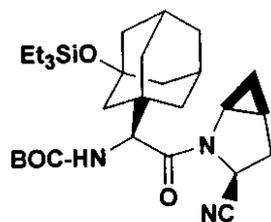
40

【0218】

工程4

50

## 【化 1 2 1】



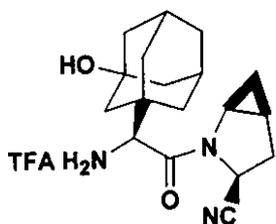
工程 3 の化合物 ( 9 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l 、 1 当量 ) をアルゴン雰囲気下無水ピリジン ( 2 m L ) に溶かし、 - 3 0 に冷却した。イミダゾール ( 2 4 m g 、 0 . 3 5 m m o l 、 2 . 1 当量 ) とオキシ塩化リン ( 6 6 μ L 、 0 . 6 7 m m o l 、 4 . 1 当量 ) による処理、続く - 3 0 で 4 5 分間の攪拌により、濃厚なスラリーが得られた。揮発性物質はロータリーエバポレーターで留去し、ケーキ状物は更に減圧乾燥した。生成物は 7 % 酢酸エチル / 塩化メチレン溶液を用いて、シリカゲル ( 2 . 5 × 1 0 c m ) のフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、白色泡状物として生成物を得た ( 7 6 m g 、 8 7 % ) 。 M S m / e 5 3 0 ( m + H ) <sup>+</sup>

10

## 【 0 2 1 9 】

工程 5

## 【化 1 2 2】



工程 4 の化合物 ( 7 6 m g 、 0 . 1 4 m m o l ) を無水塩化メチレン ( 1 m L ) に溶かし、 0 に冷却して T F A ( 1 m L ) と水 ( 2 滴 ) で処理して、 0 で 1 . 5 時間攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーターで留去し、残渣をトルエン ( 5 m L ) でチェイスし、減圧乾燥した。エーテルによるトリチュレートで白色固形物として標題化合物を得た ( 5 4 m g 、 8 8 % ) 。 M S m / e 3 1 6 ( m + H ) <sup>+</sup>

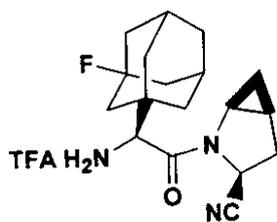
20

30

## 【 0 2 2 0 】

実施例 6 1

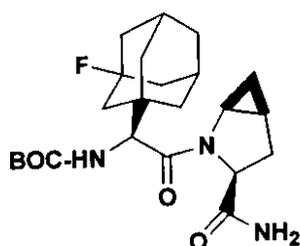
## 【化 1 2 3】



40

工程 1

## 【化 1 2 4】



50

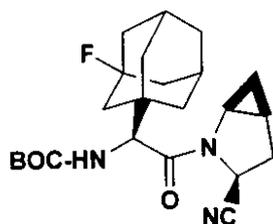
乾燥器で乾燥しアルゴンでパージしたフラスコに無水塩化メチレン (3 mL) を投入し、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却した。ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (DAST、60  $\mu\text{L}$ 、0.45 mmol、1.5 当量) で処理し、続いて実施例 60 工程 2 の化合物 (131 mg、0.30 mmol、1 当量) の乾燥塩化メチレン (3 mL) 溶液で処理した。15 分後、反応液を飽和重曹水 (25 mL) を含んだ別のフラスコに注いで、分液した。水相分画は塩化メチレン (25 mL) で抽出し、その後、有機相の抽出液の合わせたものを食塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥し (無水硫酸ナトリウム)、ろ過して、濃縮した。5%メタノール/塩化メチレン溶液を用いて、生成物をシリカゲル (2.5  $\times$  10 cm) のフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、工程 1 の化合物を得た (124 mg、0.29 mmol、94%)。MS  $m/e$  436 ( $m+H$ )<sup>+</sup>

10

【0221】

工程 2

【化125】



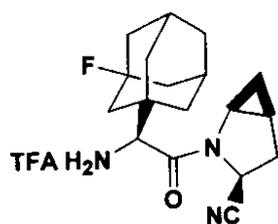
20

工程 1 からフッ素化したアミド体 (161 mg、0.37 mmol、1 当量) をアルゴン雰囲気下無水ピリジン (4 mL) に溶かし、 $-30^{\circ}\text{C}$  に冷却した。反応混合物をイミダゾール (54 mg、0.77 mmol、2.1 当量) とオキシ塩化リン (143  $\mu\text{L}$ 、1.52 mmol、4.1 当量) で処理して、 $-30^{\circ}\text{C}$  で 40 分間の攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーターで留去し、更に減圧乾燥した。生成物は 5%酢酸エチル/塩化メチレン溶液を用いて、シリカゲル (2.5  $\times$  10 cm) のフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、白色泡状物として工程 2 の化合物を得た (126 mg、82%)。MS  $m/e$  418 ( $m+H$ )<sup>+</sup>

【0222】

工程 3

【化126】



30

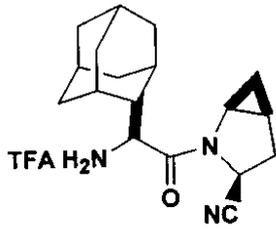
工程 2 の化合物 (125 mg、0.30 mmol) を TFA / 塩化メチレン (1 : 1 v/v、2 mL) に溶かし、室温で攪拌した。30 分後溶媒をロータリーエバポレーターで留去し、残留物をトルエン (5 mL、2 回) でチェイスして、固形物を減圧乾燥した。エーテルでトリチュレートして、白色固形物として標題化合物を得た (93 mg、0.21 mmol、72%)。MS  $m/e$  318 ( $m+H$ )<sup>+</sup>

40

【0223】

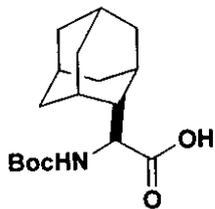
実施例 6 2

【化127】



工程 1

【化 1 2 8】



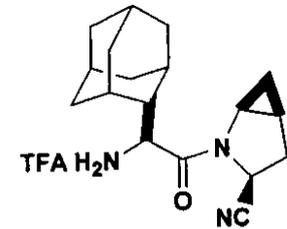
10

工程 1 の化合物は 2 - アダマンタナールから出発して調製し、一般法 G に従い、非対称なストレッカー (Strecker) 合成によってホモキラルな Boc - アミノ酸へと合成した。

【 0 2 2 4】

工程 2

【化 1 2 9】



20

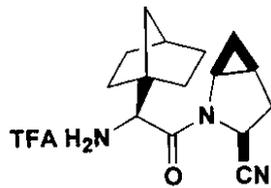
実施例 6 2 の標題化合物は、工程 1 に記載の 2 - アダマンチル アミノ酸のペプチド結合、これに続く一般法 C の記載のように脱水反応及び脱保護反応によって、調製した。MS (M + H) 300

【 0 2 2 5】

30

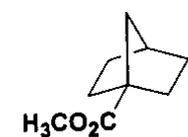
実施例 6 3

【化 1 3 0】



工程 1

【化 1 3 1】



40

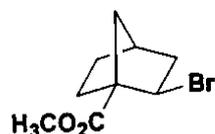
冷却管と乾燥管を備えた乾燥器で乾燥したフラスコに、ノルボルナン - 2 - カルボン酸 (4.92 g、35 mmol、1 当量) を投入し、臭素 (2.1 mL、41 mmol、1.15 当量) 及び三塩化リン (0.153 mL、1.8 mmol、0.05 当量) で処理した。反応混合物を遮光して 7 時間 85 で加熱した。臭素 (0.4 mL、7.8 mmol、0.22 当量) を追加して加え、1 時間加熱を続けた。反応混合物を室温に冷

50

却し、エーテル (100 mL) を加えた。混合物を 10% 重曹水 (50 mL)、水 (50 mL、2 回) 及び食塩水 (25 mL) で洗浄した。エーテル分画を乾燥し (無水硫酸ナトリウム)、ろ過して、ロータリーエバポレーターで濃縮した。0.5% 酢酸を含んだ 2% から 4% のメタノール / 塩化メチレン溶液を用いて、シリカゲル (5 × 15 cm) のフラッシュカラムクロマトグラフィーで、生成物を精製した。生成物をヘキサンでチェイスし、残留する酢酸を除いた。単離した物質は 2 つの分離できない物質 (4.7 g) からなり、更に精製することなく次の工程に用いた。

【0226】

【化132】



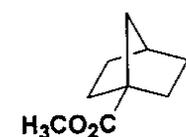
10

上記より得られた粗生成物であるエキソ - 2 - 臭化ノルボルナン - 1 - カルボン酸 (4.7 g、混ざり物) をエーテル (80 mL) とメタノール (20 mL) に溶かし、トリメチルシリルジアゾメタン (2.0 M ヘキサン溶液、11.8 mL、23.6 mmol) と共に混ぜ合わせ、室温で 1 時間攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、塩化メチレン / ヘキサン混液による濃度勾配 (20% 及び 30% についてそれぞれ 600 mL) とそれに続く塩化メチレンを用いたシリカゲル (5 × 18 cm) のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、油状物を精製して、白色固形物として生成物を得た (3.97 g、0.017 mol、2 工程で 79%)。MS m/e 233 / 235 (m + H)<sup>+</sup>

20

【0227】

【化133】



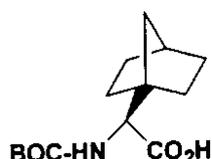
エキソ - 2 - 臭化ノルボルナン - 1 - カルボン酸メチル (2.0 g、8.58 mmol、1 当量) を、冷却管を備え乾燥器で乾燥した三頸のフラスコにおいて、無水 THF (50 mL) に溶かし、アルゴンでパージした。反応混合物を AIBN (288 mg、1.71 mmol、0.2 当量) 及び水素化トリブチルすず (3.6 mL、12.87 mmol、1.5 当量) で処理して、その後 2 時間加熱還流した。フラスコを室温に冷却し、THF をロータリーエバポレーターで除去して、粗生成物を得た。生成物を、5% 酢酸エチル / ヘキサン混液を用いて、シリカゲル (5 × 10 cm) のフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製した。残留物質は更に精製することなく次工程に用いた。

30

【0228】

工程 2

【化134】



40

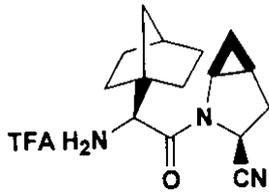
工程 1 の化合物は 1 - ノルボルニルカルボン酸メチルから出発して調製され、一般法 G に従い、非対称のストレッカー (Strecker) 合成によって、ホモキラルな Boc - アミノ酸へと合成した。

【0229】

工程 3

【化135】

50



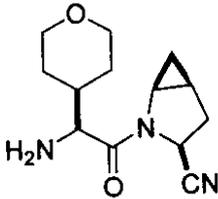
実施例 6 3 の標題化合物は、工程 2 に記載の 1 - ノルボニルアミノ酸のペプチド結合、それに続く一般法 C に記載の脱水反応と脱保護反応によって調製された。MS (M + H) 260

【0230】

10

実施例 6 4

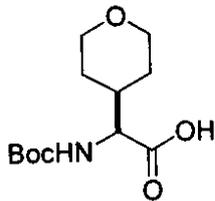
【化136】



工程 1

【化137】

20



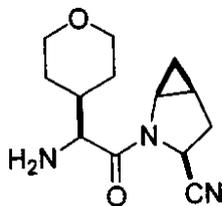
工程 1 の化合物は 4 - ホルミルピランから出発して調製し、一般法 G に従い、非対称のストレッカー (Strecker) 合成によって、ホモキラルな Boc - アミノ酸へと合成した。

【0231】

30

工程 2

【化138】



実施例 6 4 の標題化合物は工程 2 に記載の 4 - ピラニルアミノ酸のペプチド結合、それに続く一般法 C に記載のように脱水反応及び脱保護反応によって、調製した。MS (M + H) 250

40

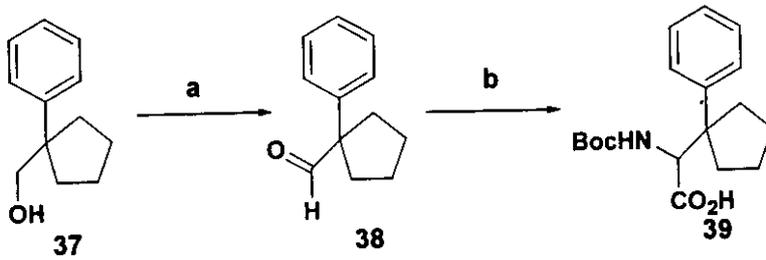
【0232】

一般法 H :

ラセミ体アミノ酸のストレッカー (Strecker) 合成

反応式 10 一般法 H (実施例 6 5 ~ 6 6)

【化139】



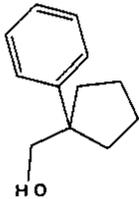
a. セライト、PCC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、室温、91%    b.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{NaCN}$ ,  $\text{MeOH}$ ; 12M  $\text{HCl}$ ,  $\text{HOAc}$ ; (Boc)  
 $_2\text{O}$ , TEA, DMF

10

【0233】

工程 1

【化140】



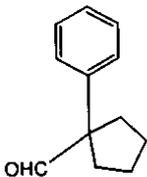
1-フェニルシクロ-1-ペンタン-カルボン酸 (5.00 g、26.3 mmol) の THF (25 mL) の攪拌溶液に、0 で LAH の THF 溶液 (52 mL、52 mmol、1 M) を加えた。反応混合物を室温までゆっくり昇温し、その後 18 時間還流した。反応液をフィーザー法 (Fieser procedure) (水 2 mL、15% 水酸化ナトリウム 6 mL 及び水 2 mL の注意深い添加) に従い、クエンチした。二相性の混合液をエーテル 100 mL で希釈し、顆粒状の白色固形物をろ別した。エーテル分画は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させて、工程 1 の化合物を得た (4.30 g、93%)。

20

【0234】

工程 2

【化141】



30

工程 1 の化合物 (0.80 g、4.50 mmol) の塩化メチレン (15 mL) の攪拌溶液に、室温でセライト (5 g) を加え、続いて PCC (1.95 g、5.00 mmol) を加えた。3 時間攪拌後、反応混合物を塩化メチレン 40 mL で希釈し、セライトでろ過した。ろ液を更にシリカゲルでろ過し、無色のろ液を得た。塩化メチレン分画は蒸発させて、無色の油状物としてアルデヒド体を得た (0.72 g、91%)。

40

【0235】

工程 3

【化142】



50

水 ( 8 mL ) 中の工程 2 の化合物 ( 0.72 g、4.2 mmol ) を含んだ 50 mL 容の丸底フラスコに、室温でシアン化ナトリウム ( 0.20 g、4.20 mmol )、続いて塩化アンモニウム ( 0.20 g、5.00 mmol ) を加えた。その後この反応混合物にメタノール ( 8 mL ) を加え、反応混合物を終夜で攪拌した。その後反応混合物をエーテル ( 15 mL、2 回 ) で抽出し、乾燥し ( 硫酸マグネシウム )、減圧濃縮して、粗のストレッカー ( Strecker ) 生成物を得た。

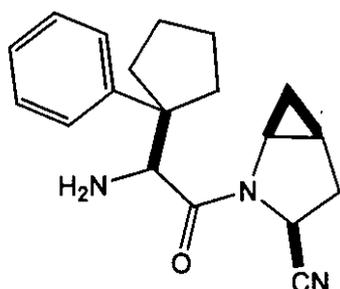
【 0 2 3 6 】

粗のストレッカー ( Strecker ) 生成物を含んだ 100 mL 丸底フラスコに、10 mL の酢酸と 10 mL の濃塩酸を加えた。反応混合物は終夜で還流した。反応混合物を減圧濃縮して、黄色い固形物を得た。その固形物をエーテルとヘキサンの混液 ( 1 : 1 ) の 5 mL でトリチュレートした。白色の固形物を、DMF ( 50 mL ) 中、トリエチルアミン ( 1.4 mL、9.99 mmol ) とジ炭酸ジ - tert - ブチル ( 1.00 g、4.60 mmol ) で処理した。4 時間後、反応混合液の pH を、飽和炭酸ナトリウム溶液で 9 に調整した。更に 3 時間攪拌を続け、反応混合物をエーテルとヘキサンの混液 ( 1 : 1 ) で抽出し、水相分画を 5 % 硫酸水素カリウム溶液で pH 2 まで酸性にした。水相をエーテルで洗浄し ( 40 mL、2 回 )、有機相を乾燥し ( 硫酸マグネシウム )、油状物になるまで蒸発させ、メタノール : 塩化メチレン ( 8 : 92 ) の混液を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、薄色の油状物として Boc で保護されたアミノ酸を得た ( 0.3 g、23 % )。 ( M - H, 318 )

【 0 2 3 7 】

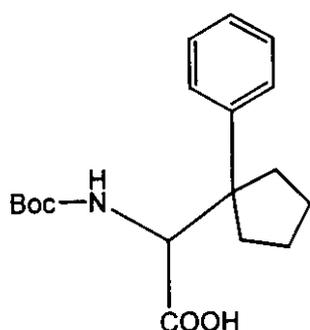
#### 実施例 6 5

【 化 1 4 3 】



工程 1

【 化 1 4 4 】

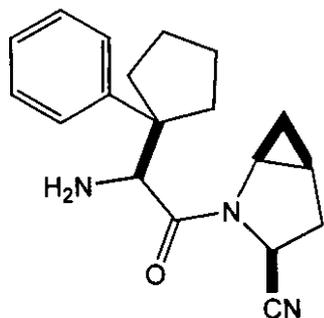


工程 1 の化合物の合成は、ラセミ体のアミノ酸のストレッカー ( Strecker ) 合成として一般法 H に記載されている。

【 0 2 3 8 】

工程 2

【 化 1 4 5 】



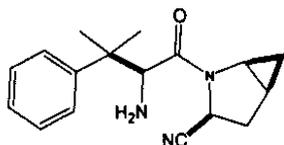
10

実施例 65 の標題化合物は、工程 1 及び一般法 H に記載のシクロペンチルフェニルアミノ酸のペプチド結合、それに続く一般法 C に記載の脱水反応と脱保護反応によって調製された。MS (M + H) 310

【0239】

実施例 66

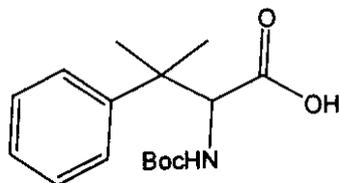
【化146】



20

工程 1

【化147】



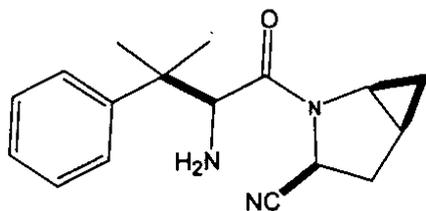
工程 1 の化合物は、2, 2 - ジメチル - フェニル酢酸から出発して、一般法 H に従い、ラセミ体のストレッカー (Strecker) 合成を用いて調製した。

30

【0240】

工程 2

【化148】



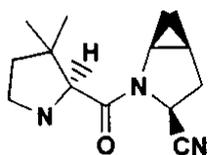
40

実施例 66 の標題化合物は、工程 1 に記載のジメチルフェニルアミノ酸のペプチド結合、それに続く一般法 C に記載の脱水反応と脱保護反応によって調製された。MS (M + H) 284

【0241】

実施例 67

【化149】



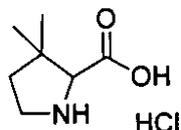
## 工程 1

N - (ベンジルオキシカルボニル)コハク酸イミド (5.6 g、22.4 mmol) を塩化メチレン (25 mL) に溶かし、その溶液をアミノマロン酸ジエチル塩酸塩 (5.0 g、23.6 mmol) とトリエチルアミン (13.4 mL、95 mmol) の冷却し (0 )、攪拌した塩化メチレン (125 mL) 溶液に加えた。生じた溶液を 0 10  
 で10分間攪拌し、続いて室温で1時間攪拌した。反応液を10%クエン酸 (50 mL、2回)、10%炭酸水素ナトリウム (50 mL、2回) 及び水 (50 mL) で洗浄して、乾燥し (無水硫酸ナトリウム)、蒸発させて無色の油状物として、N - ベンジルオキシカルボニルアミノマロン酸ジエチルを得て、0 で放置して結晶化させた (6.3 g)。(LC/Mass +イオン) : 310 (M+H)

【0242】

## 工程 2

【化150】



20

工程1の化合物 (6.18 g、20 mmol) を乾燥エタノール (30 mL) に溶解し、ナトリウムエトキシド溶液 (2.85 g、8.8 mmol ; 21% w/wエタノール溶液 (6 mL)) に加えた。3 - メチル - 2 - ブテナール (1.68 g、20 mL) のエタノール (12 mL) 溶液を加え、その溶液を25 で24時間攪拌した。それから酢酸 (0.56 mL) を加え、溶液を10%パラジウム炭素 (2.0 g) を触媒として用い、50 psiで24時間水素添加した。その溶液をろ過し、蒸発させて、残渣を塩化メチレン/酢酸エチル (9 : 1) でシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことにより、2, 2 - ジカルボエトキシ - 3, 3 - ジメチル - ピロリジンを得た (1.6 g)。(LC/Mass, +イオン) : 244 (M+H)

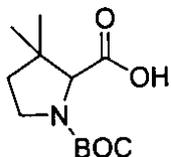
【0243】

このジエステル体 (850 mg) を5M塩酸 (10 mL) / TFA (1 mL) 中8時間還流させ、蒸発させて、粉末状の白色固形物を得た。メタノール/エタノールから結晶化して、白色結晶として3, 3 - ジメチル - dl - プロリン塩酸塩を得た (190 mg)。融点 : 110 - 112

【0244】

## 工程 3

【化151】



40

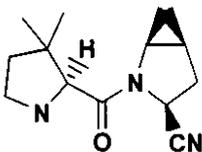
工程2の化合物 (173 mg、0.97 mmol) をDMF (3 mL) / 水 (3 mL) に溶かした。この透明な溶液に、トリエチルアミン (0.46 mL、3.18 mmol) とジ炭酸 - ジ - tert - ブチル (0.23 g、1.06 mmol) を加え、反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応液を蒸発させ、残渣を塩化メチレン/メタノール ( 50

9 : 1 ) を溶離液として用い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、油状物として *t*-ブチルオキシ-カルボニル-3,3-ジメチル-d1-プロリンを得た ( 2 0 0 mg ) 。 ( LC / Mass , +イオン ) : 2 4 4 ( M + H )

【 0 2 4 5 】

工程 4

【 化 1 5 2 】



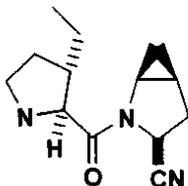
10

実施例 6 7 の標題化合物は、工程 3 に記載の *t*-ブチルオキシカルボニル-3,3-ジメチル-d1-プロリン アミノ酸のペプチド結合、それに続く一般法 C に記載の脱水反応と脱保護反応によって調製された。MS ( M + H ) 2 2 0

【 0 2 4 6 】

実施例 6 8

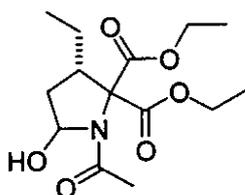
【 化 1 5 3 】



20

工程 1

【 化 1 5 4 】



30

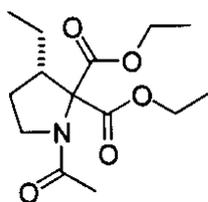
ナトリウムエトキシド ( 2 1 % w t % エタノール溶液の 9 4 0 mg 、 2 . 9 mmol ) をエタノール ( 2 mL ) を用いて、アルゴン雰囲気下室温で、アセトアミドマロン酸ジエチル ( 4 . 3 1 g 、 1 9 . 8 mmol ) の攪拌エタノール溶液 ( 2 3 mL ) に加えた。反応混合物を 0 °C に冷却し、トランス-2-ペンテナール ( 1 . 5 1 g 、 1 8 . 0 mmol ) を、反応温度を 5 °C 以下に保ちながら滴下して加えた。滴下後、反応液を室温に加熱して、4 時間攪拌し、その後酢酸 ( 4 6 0 μ l ) でクエンチした。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル ( 2 5 mL ) に溶かし、10% 重曹水 ( 5 mL 、 2 回 ) 、食塩水で洗浄し、乾燥した ( 硫酸マグネシウム ) 。溶液をろ過し、10 mL の容量まで濃縮し、加熱還流し、ヘキサン ( 2 0 mL ) で希釈した。室温に冷却後、標題化合物を沈殿させ、収集して工程 1 の化合物を得た ( 3 . 0 g 、 5 0 % ) 。融点 1 0 6 - 1 0 9 °C 、 ( LC / Mass : +イオン ) : 3 2 4 ( M + Na )

40

【 0 2 4 7 】

工程 2

【 化 1 5 5 】



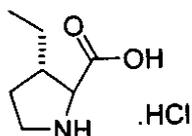
工程1の化合物(2.87 g、9.5 mmol)とトリエチルシラン(2.28 mL、14.3 mmol)の塩化メチレン(30 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、氷浴を用いて25℃に内温を保ちつつ攪拌しながら、TFA(7.35 mL、95.3 mmol)を滴下して加えた。4時間室温で攪拌した後、溶液を濃縮した。残渣を塩化メチレン(100 mL)で希釈し、水(50 mL)と固形の重曹で、激しく攪拌しながら混合液が塩基性になるまで処理した。有機層を分液分取し、乾燥し(無水硫酸ナトリウム)、ろ過し、濃縮して黄色の油状物として工程2の化合物を得た。これらは更に精製することなく用いた。(LC/Mass: +イオン): 308 (M+Na)

10

【0248】

工程3

【化156】



20

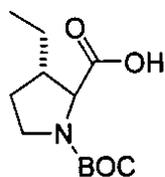
工程2の化合物(3.73 g、9.5 mmol)を6N塩酸(20 mL)と酢酸(5 mL)で懸濁させ、20時間加熱還流した。その後、反応混合物を冷却し、酢酸エチル(20 mL)で洗浄し、濃縮して油状物を得た。これをエーテルによるトリチュレートで結晶化し、標題化合物を得た(1.2 g、70.6%)。(LC/Mass, +イオン): 144 (M+H)

【0249】

工程4

【化157】

30



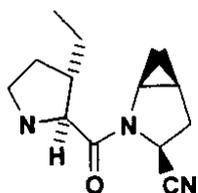
工程3の化合物(692 mg、3.76 mmol)をアセトン(12 mL)/水(12 mL)に溶かした。この透明溶液にトリエチルアミン(1.9 mL、12.8 mmol)とジ炭酸-ジ-t-ブチル(928 mg、4.24 mmol)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を、メタノール/塩化メチレン(1:9)を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、油状物として工程4の化合物を得た。(LC/Mass, +イオン): 266 (M+Na)

40

【0250】

工程5

【化158】



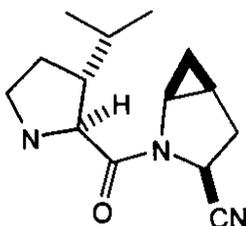
実施例 68 の化合物は工程 4 のアミノ酸のペプチド結合、それに続く一般法 C に記載の脱水反応と脱保護反応によって調製された。MS (M + H) 234

【0251】

実施例 69

【化159】

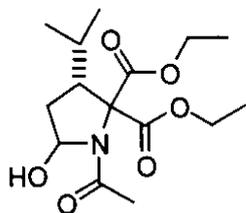
10



工程 1

【化160】

20



ナトリウムエトキシド (21% wt% エタノール溶液の 940 mg、2.9 mmol) をエタノール (2 mL) を用いて、アルゴン雰囲気下室温で、アセトアミドマロン酸ジエチル (4.31 g、19.8 mmol) の攪拌エタノール (23 mL) 溶液に加えた。反応混合物を 0 に冷却し、4-メチル-2-ペンテナール (1.77 g、18.0 mmol) を反応温度を 5 以下に保ちながら滴下して加えた。滴下後、反応液を室温に加熱して、4 時間攪拌し、その後酢酸 (460 μl) でクエンチした。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチル (25 mL) に溶かした。有機相を 10% 重曹水 (5 mL、2 回)、食塩水で洗浄し、乾燥した (硫酸マグネシウム)。溶液をろ過し、10 mL の容量まで濃縮し、加熱還流し、ヘキサン (20 mL) で処理した。冷却後、工程 1 の化合物を沈殿させ、収集した (3.3 g)。(LC/Mass: +イオン): 338 (M + Na)

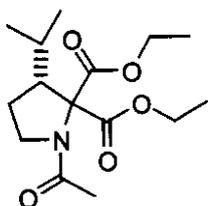
30

【0252】

工程 2

【化161】

40



工程 1 の化合物 (3.0 g、9.5 mmol) とトリエチルシラン (2.28 mL、14.3 mmol) の塩化メチレン (30 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、氷浴を用

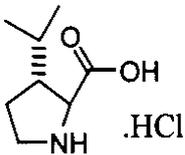
50

いて25 に内温を保ちつつ攪拌しながら、TFA (7.35 mL、95.3 mmol) を滴下して加えた。4時間室温で攪拌した後、溶液を濃縮し、残渣を塩化メチレン (100 mL) で希釈し、水 (50 mL) と固形の重曹で、激しく攪拌しながら混合液が塩基性になるまで処理した。有機層を分液分取し、乾燥し (無水硫酸ナトリウム)、ろ過し、濃縮して、油状物として標題化合物を得た。これらは更に精製することなく用いた。(LC/Mass: +イオン): 300 (M+H)

【0253】

工程3

【化162】



10

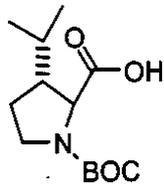
工程2の化合物 (3.8 g、9.5 mmol) を6N塩酸 (20 mL) と酢酸 (5 mL) で懸濁させ、20時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、酢酸エチル (20 mL) で洗浄し、濃縮して油状物を得た。これをエーテルによるトリチュレートで結晶化し、工程3の化合物を得た (1.4 g、76.0%)。(LC/Mass, +イオン): 158 (M+H)

【0254】

20

工程4

【化163】



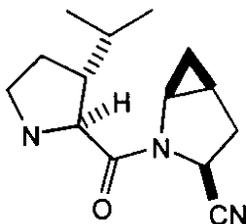
工程3の化合物 (728 mg、3.76 mmol) をアセトン/水の混液 (1:1, 24 mL) に溶かした。この透明溶液にトリエチルアミン (1.9 mL、12.8 mmol) とジ炭酸 - ジ - t - ブチル (928 mg、4.24 mmol) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応液を蒸発させ、残渣を溶離液として塩化メチレン/メタノール (9:1) を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、油状物として標題化合物を得た。(LC/Mass, +イオン): 258 (M+H)

【0255】

30

工程5

【化164】



40

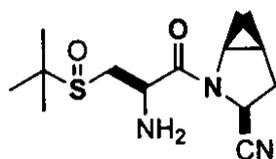
実施例69の化合物は工程4のアミノ酸のペプチド結合、それに続く一般法Cに記載の脱水反応と脱保護反応によって調製された。MS (M+H) 248

【0256】

実施例70

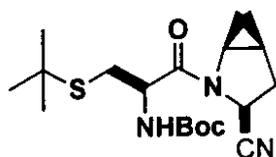
【化165】

50



## 工程 1

【化 1 6 6】



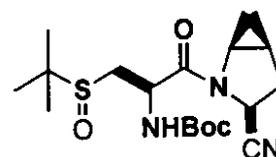
10

工程 1 の化合物は N - B o c - S - t - ブチルシステインから出発した一般法 C に記載の方法で調製した。

【 0 2 5 7】

## 工程 2

【化 1 6 7】



20

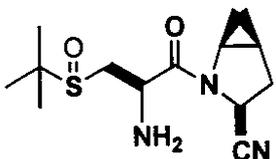
磁気攪拌子と窒素吸入口を備えた 25 mL の丸底フラスコに工程 1 の化合物 (78 mg、0.21 mmol) とクロロホルム (3 mL) を投入した。反応混合物を 0 に冷却し、m-クロロ過安息香酸 (85 mg、0.44 mmol) のクロロホルム (2 mL) 溶液で処理した。3 時間後その溶液をクロロホルム (7 mL) で希釈し、5% 重曹水 (5 mL、2 回)、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して、粗のスルホキシド体 (100 mg) を得た。これを更に精製することなく用いた。(LC / Mass, +イオン) : 384 (M+H)

【 0 2 5 8】

30

## 工程 3

【化 1 6 8】



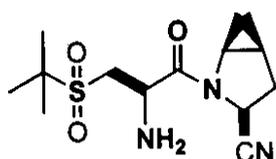
トリフルオロ酢酸 (1.5 mL) を、工程 2 の化合物 (100 mg、0.26 mmol) の塩化メチレン (5 mL) に溶かした冷溶液 (0 ) に加えた。その後、溶液を 0 で 1.5 時間攪拌し、塩化メチレン (5 mL) で希釈し、減圧濃縮して濃厚な油状物を得た。生成物を逆相プレパラティブカラムクロマトグラフィー (YMC S5 ODS 20 x 100 mm カラム) で精製し、実施例 70 の標題化合物を得た (17 mg、16%)。精製条件: 10% メタノール / 水 / 0.1 TFA から 90% メタノール / 水 / 0.1 TFA へ 15 分間かけた勾配溶離。5 分間 90% メタノール / 水 / 0.1 TFA を維持する。流速: 毎分 20 mL。検出波長: 220。溶出時間: 10 分。(LC / Mass, +イオン) : 284 (M+H)

40

【 0 2 5 9】

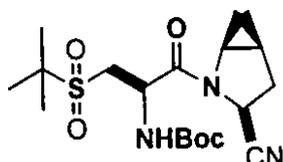
## 実施例 7 1

【化 1 6 9】



## 工程 1

【化 1 7 0】



10

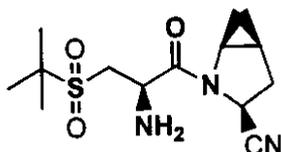
磁気攪拌子と窒素吸入口を備えた 25 mL の丸底フラスコに、クロロホルム (3 mL) 中の実施例 70 工程 1 の化合物 (78 mg、0.21 mmol) を投入した。反応混合物を 0 に冷却し、m-クロロ過安息香酸 (144 mg、0.84 mmol) のクロロホルム (2 mL) 溶液で処理した。30 分後室温にて、その溶液をクロロホルム (7 mL) で希釈し、5% 重曹水 (10 mL、2 回)、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して、粗のスルホン体 (100 mg) を得た。これを更に精製することなく用いた。(LC/Mass, +イオン): 344 (M+H-Bu)

20

【0 2 6 0】

## 工程 2

【化 1 7 1】



トリフルオロ酢酸 (1.5 mL) を、工程 1 の化合物 (100 mg、0.26 mmol) の塩化メチレン (5 mL) に溶かした攪拌冷溶液 (0 ) に加えた。その後、溶液を 0 で 30 分間攪拌し、塩化メチレン (5 mL) で希釈し、減圧濃縮して濃厚な油状物を得た。生成物を逆相プレパラティブカラムクロマトグラフィー (YMC S5 ODS 20 x 100 mm カラム) で精製し、標題化合物を得た (14 mg、17%)。精製条件: 10% メタノール/水/0.1 TFA から 90% メタノール/水/0.1 TFA へ 15 分間かけた勾配溶離。5 分間 90% メタノール/水/0.1 TFA を維持する。流速: 毎分 20 mL。検出波長: 220。溶出時間: 10 分。(LC/Mass, +イオン): 300 (M+H)

30

【0 2 6 1】

## 実施例 7 2

【化 1 7 2】



40

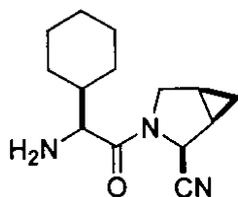
標題化合物は、(2S,3R,4S)-N-Boc-3,4-メタノ-L-プロリンカルボキシレートを合成するのに用いるササキらの公知の方法 [Sasaki et al, Tetrahedron Lett. 1995, 36, 3149; Sasaki et al, Tetrahedron 1994, 50, 7093] に従い調製した。対応するアミド体を一般法 A で調製し、TFA で脱保護し、一般法 A に記載のように TFA 塩を得た。

50

【 0 2 6 2 】

## 実施例 7 3

【 化 1 7 3 】



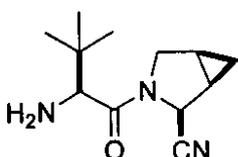
標題化合物は、実施例 7 2 に記載の ( 2 S , 3 R , 4 S ) 3 , 4 - メタノ - L - プロリンカルボキサミド - N - トリフルオロアセテートと L - シクロヘキシルグリシンとを結合し、オキシ塩化リン / イミダゾールでアミド体へ脱水し、一般法 C により T F A を用いて脱保護 ( N 末端窒素 ) することにより調製した。 F A B M H + 2 4 8

10

【 0 2 6 3 】

## 実施例 7 4

【 化 1 7 4 】



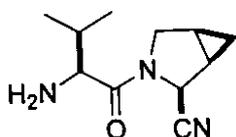
標題化合物は、実施例 7 2 に記載の ( 2 S , 3 R , 4 S ) - 3 , 4 - メタノ - L - プロリンカルボキサミド - N - トリフルオロアセテートと L - tert - ブチルグリシンとを結合し、オキシ塩化リン / イミダゾールでアミド体へ脱水し、一般法 C により T F A を用いて脱保護 ( N 末端窒素 ) することにより調製した。 F A B M H + 2 2 2

20

【 0 2 6 4 】

## 実施例 7 5

【 化 1 7 5 】



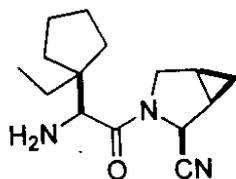
標題化合物は、実施例 7 2 に記載の ( 2 S , 3 R , 4 S ) - 3 , 4 - メタノ - L - プロリンカルボキサミド - N - トリフルオロアセテートと L - バリンとを結合し、オキシ塩化リン / イミダゾールでアミド体へ脱水し、一般法 C により T F A を用いて脱保護 ( N 末端窒素 ) することにより調製した。 F A B M H + 2 0 7

30

【 0 2 6 5 】

## 実施例 7 6

【 化 1 7 6 】



標題化合物は、実施例 7 2 に記載の ( 2 S , 3 R , 4 S ) - 3 , 4 - メタノ - L - プロリンカルボキサミド - N - トリフルオロアセテートと一般法 B に記載の N - ( tert - ブチルオキシカルボニル ) - ( 1 ' エチルシクロペンチル ) グリシンとを結合し、オキシ塩化リン / イミダゾールでアミド体へ脱水し、一般法 C により T F A を用いて脱保護 ( N 末端窒素 ) することにより調製した。 F A B M H + 2 6 2

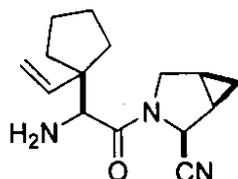
40

50

【 0 2 6 6 】

実施例 7 7

【 化 1 7 7 】



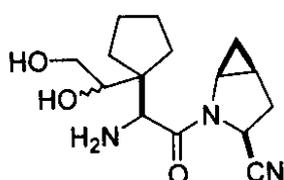
標題化合物は、実施例 7 2 に記載の ( 2 S , 3 R , 4 S ) - 3 , 4 - メタノ - L - プロリン カルボキサミド - N - トリフルオロアセテートと一般法 B に記載の N - ( tert - ブチルオキシカルボニル ) - ( 1 ' ビニルシクロペンチル ) グリシンとを結合し、オキシ塩化リン / イミダゾールでアミド体へ脱水し、一般法 C により T F A を用いて脱保護 ( N 末端窒素 ) することにより調製した。 F A B M H + 2 6 0

10

【 0 2 6 7 】

実施例 7 8

【 化 1 7 8 】



20

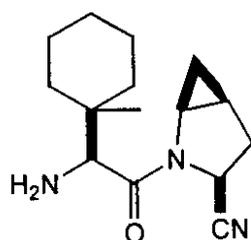
一般法 C 工程 2 に記載の N - [ ( ( S ) - シクロペンチルビニル ) - N - tert - ブトキシカルボニルグリシニル ] - ( 2 S , 4 S , 5 S ) - 2 - シアノ - 4 , 5 - メタノ - L - プロリルアミド ( 7 0 m g 、 0 . 1 9 m m o l ) を t - ブタノール ( 2 m L ) / T H F ( 3 m L ) の混液に溶かし、N - メチルモルホリン - N - オキシド ( 3 3 m g 、 0 . 2 8 m m o l ) を加え、続いて四酸化オスミウム ( 0 . 1 m m o l 、 5 0 m o l % ) を加えた。反応液を 1 0 % 亜硫酸ナトリウム水溶液 1 m L でクエンチし、酢酸エチルに取り、水 ( 5 m L ) で洗浄し、乾燥し ( 無水硫酸ナトリウム ) 、ろ過し、蒸発し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー ( 5 % メタノール / 塩化メチレン ) で精製し、油状物として保護されたジオール体を得た ( 4 1 m g 、 5 5 % ) 。 標題化合物は一般法 C に従い、T F A を用いたアミン官能基の脱保護により得られた。 ( F A B M H + 2 9 4 )

30

【 0 2 6 8 】

実施例 7 9

【 化 1 7 9 】



40

一般法 I :

マロン酸エステルへのマイケル ( Michael ) 付加、続く選択的な加水分解及びクルチウス ( Curtius ) 転位を経由する四級アミノ酸の合成。実施例 7 9 ~ 8 4 。

【 0 2 6 9 】

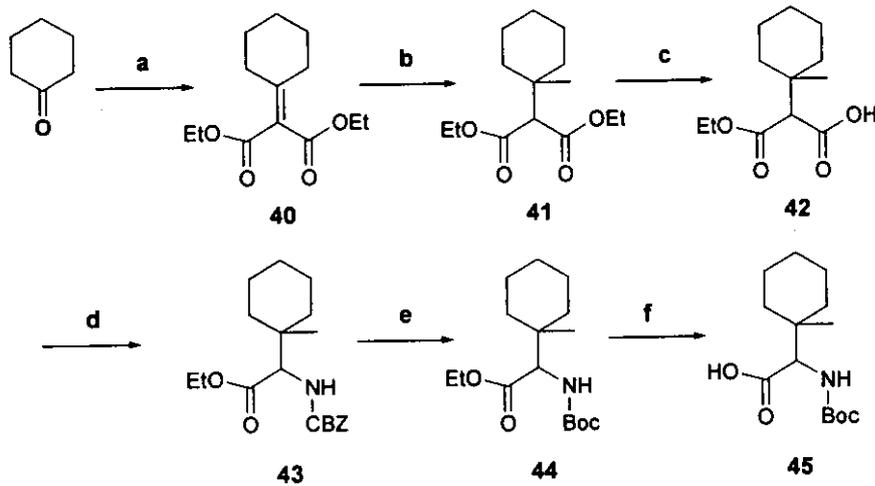
シクロヘキサノンとマロン酸ジエチルを T H F と四塩化炭素中の四塩化チタンを介したクネーフェナーゲル ( Knoevenagel ) 縮合を行い、4 0 を得た。メチルマグネシウムプロミドの銅を媒介したグリニャール ( Grignard ) 付加で 4 1 を得て、選択的にけん化して 4 2

50

を得た。ベンジルアルコールによるトラップを伴ったクルチウス (Curtius) 転位で 43 を得て、標準的な脱保護 - 保護プロトコルによって、44 へ変換した。エステル体 44 はけん化して、四級アミノ酸 45 を得た。

反応式 11 一般法 I

【化 180】



10

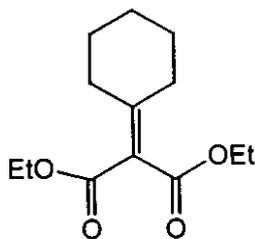
a. THF,  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{TiCl}_4$ , マロン酸ジエチル, 0 ; ピリジン, THF, 0 から室温 72時間 b.  $\text{MeMgBr}$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 0 c. 1N NaOH, EtOH, 室温 6日 d.  $\text{Ph}_2\text{PON}_3$ , TEA, 室温 - 還流 - 室温, BnOH e. 10%  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ , EtOAc;  $(\text{Boc})_2\text{O}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , THF f. 1N NaOH, ジオキサン

20

【0270】

工程 1

【化 181】



30

文献公知の方法 [Tetrahedron 1973, 29, 435] に従い、乾燥テトラヒドロフラン (400 mL) と乾燥四塩化炭素 (50 mL) の混液を 0 (氷 - 塩浴) に冷却し、四塩化チタン (22.0 mL, 0.2 mol) で処理した。生じた黄色い懸濁液を 0 で 5 分間攪拌し、シクロヘキサノン (10.3 mL, 0.1 mol) と蒸留したマロン酸ジエチル (15.2 mL, 0.1 mol) を続けて処理し、その後 0 で 30 分間攪拌した。そして反応混合物を乾燥ピリジン (32 mL, 0.40 mol) を乾燥 THF (60 mL) に溶かした溶液で処理し、0 で 1.0 時間攪拌し、そのあと室温で 72 時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) でクエンチし、5 分間攪拌して、エーテル (200 mL, 2 回) で抽出した。有機抽出相を合わせて飽和食塩水 (100 mL)、飽和重炭酸ナトリウム (100 mL) 及び食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。5% 酢酸エチル / ヘキサン溶液を用いたフラッシュクロマトグラフィーで、淡黄色の油状物として工程 1 の化合物を得た (5.25 g, 22%) MS (M + Na) 263

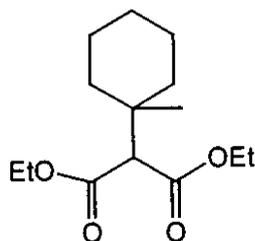
40

【0271】

工程 2

【化 182】

50

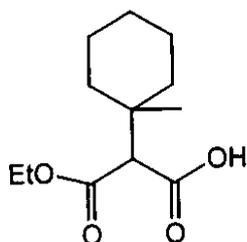


文献 [Org. Syn. VI, 442, 1988; Liebigs Ann. Chem. 1981, 748] に従い、3.0 M ヨ  
ウ化メチルマグネシウム (3.1 mL, 9.36 mmol) と塩化銅 (I) (9.0  
mg) の混合物を 0 (氷 - 塩水浴) 中で攪拌し、工程 1 の化合物 (1.5 g, 6.2  
4 mmol) の乾燥エーテル (1.8 mL) 溶液で 5 分間かけて処理して、0 で 1 時  
間攪拌し、その後室温で 40 分間攪拌した。反応混合物を氷と水のスラリー (15 mL  
) にゆっくり加えて、10% 塩酸 (3.7 mL) で滴下して処理し、酢酸エチル (25  
mL, 3 回) で抽出した。有機抽出相を合わせて 1% チオ硫酸ナトリウム (2.0 mL  
) と飽和食塩水 (2.0 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過して、  
濃縮した。5% エーテル / ヘキサン溶液 (1.0 L) を用いたシリカゲルのフラッシュ  
クロマトグラフィーで、透明のシロップとして工程 2 の化合物を得た (1.09 g, 6  
8%) MS (M + H) 257

【0272】

工程 3

【化183】



工程 2 の化合物 (1.09 g, 4.03 mmol) のメタノール (5.4 mL) と水  
(2.7 mL) の混液の溶液を、1 N 水酸化ナトリウム (4.84 mL, 4.84 m  
mol, 1.2 当量) で処理し、室温で 6 日間攪拌した。反応混合物になお出発物質が存  
在したので、THF (4.0 mL) を加えて、更に 2 日間そっくり反応混合物を攪拌し  
た。反応液を乾固するまで蒸発させ、生じたシロップを水 (8.0 mL) とエーテル (1  
5 mL) で分配した。水相を 1 N 塩酸 (4.8 mL) で酸性にし、pH を 2 ~ 3 に  
し、酢酸エチル (25 mL, 3 回) で抽出した。有機抽出相を食塩水 (10.0 mL)  
で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過して、濃縮して、濃厚なシロップとして  
工程 3 の化合物を得た (875 mg, 95.1%)。MS (M + H) 229

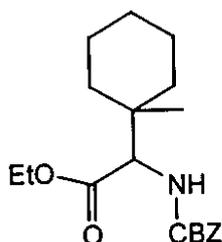
【0273】

別法：エタノール、THF、ジオキサン及び水の混合液中のジエステル溶液、又はこれら  
の混合物を水酸化ナトリウムで加水分解してもよい。

【0274】

工程 4

【化184】

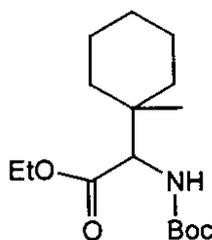


文献 [J. Org. Chem 1994, 59, 8215] に従い、工程 3 の化合物 (0.875 g、3.83 mmol) の乾燥ベンゼン (4.0 mL) 溶液を、トリエチルアミン (0.52 mL、3.83 mmol) とジフェニルホスホリルアジド (0.85 mL、3.83 mmol) で処理し、窒素雰囲気下 1 時間還流し、室温に冷却した。反応液をベンジルアルコール (0.60 mL、5.75 mmol、1.5 当量) で処理し、17 時間還流し、冷却して、エーテル (40 mL) で希釈した。その溶液を 10% クエン酸水溶液 (3 mL、2 回) で洗浄し、クエン酸洗液をエーテル (40 mL) で逆抽出した。有機抽出相を合わせて、5% 炭酸ナトリウム (3 mL、2 回) で洗浄し、乾燥し (硫酸マグネシウム)、ろ過し、濃縮した。10% 酢酸エチル/ヘキサン溶液 (1.0 L) を用いて、粗生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製し、透明濃厚シロップとして工程 4 の化合物を得た (1.15 g、90%)。MS (M+H) 334

【0275】

工程 5

【化185】



工程 4 の化合物 (1.15 g、3.46 mmol) の酢酸エチル (60 mL) 溶液を水酸化パラジウム/炭素 (298 mg) で処理して、室温で 20 時間水素添加した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、パッドを酢酸エチル (25 mL、3 回) でよく洗浄し、ろ液を濃縮してフリーのアミンを得た。そのアミンをテトラヒドロフラン (12 mL) と水 (12 mL) に溶かした溶液を、ジ炭酸ジ-t-ブチル (1.0 g、4.58 mmol、1.48 当量) と炭酸カリウム (854 mg、6.18 mmol、2.0 当量) で処理して、室温で 20 時間攪拌した。反応混合物を水 (8 mL) とジエチルエーテル (40 mL、3 回) で分液し、有機抽出相を合わせて食塩水 (8 mL) で洗浄し、乾燥し (硫酸マグネシウム)、ろ過し、濃縮した。粗生成物を 10% 酢酸エチル/ヘキサン溶液 (1 L) を用いてフラッシュクロマトグラフィーを行い、透明濃厚シロップとして工程 5 の化合物を得た (1.18 g、100%)。MS: (M+H) 300

【0276】

他の方法も用いることができる。例:

文献 [Tetrahedron Lett. 1988, 29, 2983] に従い、カルバミン酸ベンジルのエタノール溶液をトリエチルシラン (2 当量)、ジ炭酸ジ-t-ブチル (1.1 当量)、触媒量の酢酸パラジウム及びトリエチルアミン (0.3 当量) で処理して、「ワンポット」法で BOC 保護されたアミン体を得ることができる。

【0277】

別法: カルバミン酸ベンジルのメタノール溶液を、ジ炭酸ジ-t-ブチルの存在下水素添加をすることで、「ワンポット」法で BOC 保護されたアミン体を得ることができる。

【0278】

10

20

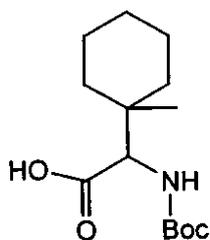
30

40

50

## 工程 6

## 【化 1 8 6】



10

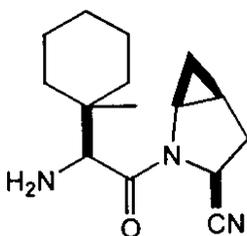
工程 5 の化合物 ( 1 . 1 8 g、3 . 0 9 m m o l ) のジオキサソ ( 8 . 0 m L ) 溶液を 1 N 水酸化ナトリウム ( 9 . 1 m L、9 . 1 m m o l、3 . 0 当量 ) で処理して、6 0 ( 油浴 ) で 2 8 時間攪拌した。反応混合物をシロップ状になるまで濃縮し、水 ( 1 5 m L ) で溶解し、エーテル ( 2 5 m L ) で抽出した。水相を 1 N 塩酸 ( 9 . 2 m L ) で pH が 2 ~ 3 になるように酸性にし、酢酸エチル ( 5 0 m L、3 回 ) で抽出した。有機抽出相を合わせて、飽和食塩水 ( 1 0 m L ) で洗浄し、乾燥し ( 硫酸マグネシウム )、ろ過し、濃縮して、灰白色の固形物として、工程 6 の化合物を得た ( 8 0 8 m g、9 6 % )。MS ( M + H ) 2 7 2

## 【 0 2 7 9】

## 工程 7

20

## 【化 1 8 7】



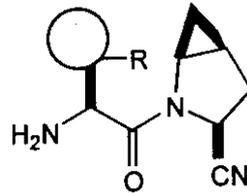
標題化合物は、アミノ酸を結合させ、アミド体を脱水反応して、保護基を除く一般法 C の方法に従い、工程 6 の化合物から調製し、標題化合物を得た。MS ( M + H ) 2 6 2

30

## 【 0 2 8 0】

化合物 9 0 ~ 1 0 0 は一般法 I と一般法 C に従い、シクロヘキサノン、シクロペンタノン及びシクロブタノンから出発し、メチル、エチル、アリル及びプロピルマグネシウムハライドをグリニャール ( Grignard ) 試薬として用いて、調製した。

## 【表 8】

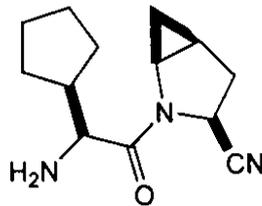


実施例 番号	シクロアルカン	R	MS データ M+H
79	シクロヘキサン	メチル	262
80	シクロヘキサン	エチル	276
81	シクロペンタン	メチル	248
82	シクロペンタン	アリル	274
83	シクロペンタン	プロピル	276
84	シクロブタン	メチル	234

【 0 2 8 1 】

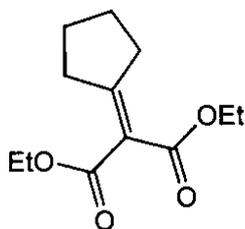
実施例 8 5

【 化 1 8 8 】



工程 1

【 化 1 8 9 】

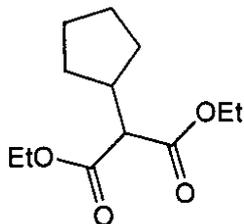


実施例 79 に従い、乾燥四塩化炭素 (50 mL) の混合物を 0 (氷 - 塩浴) で冷却し、四塩化チタン (11.0 mL、0.1 mmol) で処理した。生じた黄色い懸濁液を 0 で 5 分間攪拌し、シクロペンタノン (4.42 mL、0.05 mol) と蒸留マロン酸ジエチル (7.6 mL、0.05 mol) で続けて処理し、0 で 30 分間攪拌した。反応混合物を乾燥ピリジン (16 mL、0.20 mol) の乾燥 THF (30 mL) の溶液で処理して、0 で 1.0 時間攪拌し、その後室温で 20 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) でクエンチし、5 分間攪拌して、エーテル (100 mL、2 回) で抽出した。有機抽出相を合わせて、飽和食塩水 (50 mL)、飽和重炭酸ナトリウム (50 mL) 及び食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥し (硫酸マグネシウム)、ろ過し、濃縮した。5% 酢酸エチル / ヘキサン溶液を用いて、フラッシュクロマトグラフィーを行うことで、淡黄色の油状物として、工程 1 の化合物を得た (7.67 g、68%)。MS (M + H) 226

【 0 2 8 2 】

工程 2

【 化 1 9 0 】



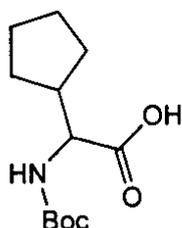
10

工程 1 の化合物 ( 1 . 0 0 g、4 . 4 2 m m o l ) のメタノール ( 5 0 m L ) 溶液を、1 0 % パラジウム炭素 ( 0 . 2 0 g、1 0 m o l % ) で処理し、室温で 2 0 時間水素添加 ( パルーン圧 ) した。反応混合物をメタノールで希釈し、セライトのパッドでろ過した。ろ液を濃縮し、7 % 酢酸エチル / ヘキサンを用いて、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、工程 2 の化合物を得た ( 0 . 8 4 g、9 1 % )。MS ( M + H ) 2 2 9

【 0 2 8 3 】

工程 3

【 化 1 9 1 】



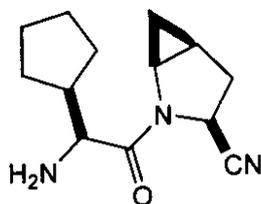
20

工程 3 の化合物を一般法 H に概説した方法、すなわちエステル体を加水分解し、クルチウス ( Curtius ) 転位し、保護基を変更し、再び最後にエステル加水分解する方法で調製した。

【 0 2 8 4 】

工程 4

【 化 1 9 2 】



30

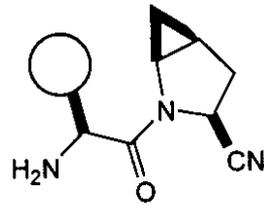
標題化合物は、工程 3 の化合物から一般法 C の方法、すなわちアミノ酸を結合させ、アミド体を加水分解し、保護基を除去する方法に従い、標題化合物を得た。MS ( M + H ) 2 3 4

40

【 0 2 8 5 】

実施例 8 6 と 8 7 は、実施例 8 5 の方法により、シクロヘキサノンとシクロブタノンからそれぞれ調製した。

【 表 9 】



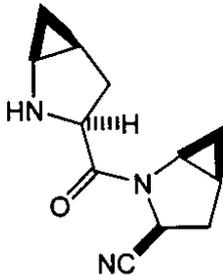
実施例 番号	シクロアルカン	Mass Spec M+H
85	シクロペンチル	234
86	シクロヘキシル	248
87	シクロブチル	220

10

【0286】

実施例 89

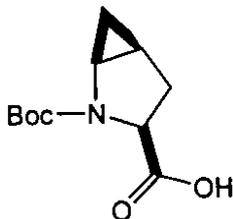
【化193】



20

工程 1

【化194】



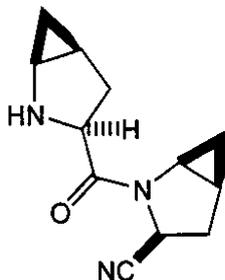
30

工程 1 の化合物は実施例 6 工程 1 で調製した。

【0287】

工程 2

【化195】



40

標題化合物は工程 1 の化合物から一般法 C、すなわちカルボン酸をペプチド結合させ、アミド体を脱水反応させ、保護基を除去する方法に従い、工程 1 の化合物から調製した。MS (M+H) 218

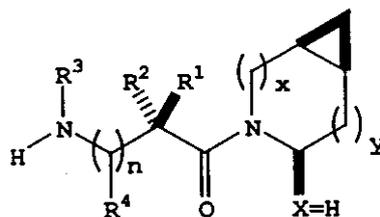
50

【0288】

実施例90～99

X = Hである化合物の実施例は、以下の化合物を含んでおり、上述の方法のより調製することができる。

【表10】



10

実施例番号	n	x	y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
90	0	0	1	t-Bu	H	H	-
91	0	0	1	アダマンチル	H	H	-
92	0	0	1		H	H	-
93	0	0	1		H	Me	-
94	0	1	0	t-Bu	H	H	-
95	0	1	0	アダマンチル	H	H	-
96	0	1	0		H	H	-
97	0	1	0		H	Me	-
98	1	0	1	H	H	H	t-Bu
99	1	1	0	Me	H	H	t-Bu

20

30

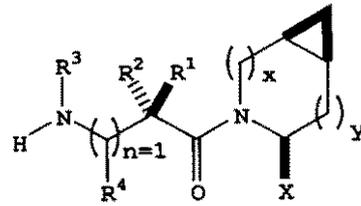
40

【0289】

実施例100～109

n = 1である化合物の実施例は、以下の化合物を含んでおり、上述の方法のより調製することができる。

【表11】



実施例番号	X	x	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
100	CN	0	1	H	H	H	t-Bu
101	CN	0	1	H	H	H	アダマンチル
102	CN	0	1	H	Me	H	
103	CN	0	1		H	Me	H
104	CN	1	0	t-Bu	H	H	H
105	CN	1	0	アダマンチル	H	H	Me
106	CN	1	0		Et	H	H
107	CN	1	0	H	H	Me	
108	H	0	1	t-Bu	H	H	H
109	H	1	0	Me	H	H	t-Bu

10

20

30

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	3/08	(2006.01)	A 6 1 P	3/08	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

- (72)発明者 ジェフリー・エイ・ローブル  
アメリカ合衆国 1 8 9 4 0 ペンシルベニア州ニュータウン、チューリップ・ドライブ 7 番
- (72)発明者 リチャード・ビー・サルスキー  
アメリカ合衆国 0 8 6 2 8 ニュージャージー州ウエスト・トレントン、コベントリー・スクエア 2 番
- (72)発明者 デイビッド・ジェイ・オージェリ  
アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州プリンストン、カーター・ロード 1 0 7 番
- (72)発明者 デイビッド・アール・マグニン  
アメリカ合衆国 0 8 6 9 0 ニュージャージー州ハミルトン、コティッジ・コート 4 0 番
- (72)発明者 ローレンス・ジー・ハマシ  
アメリカ合衆国 0 8 0 0 3 ニュージャージー州チェリー・ヒル、イースト・ライディング・ドライブ 2 4 番
- (72)発明者 デイビッド・エイ・ピテベナー  
アメリカ合衆国 0 8 6 4 8 ニュージャージー州ローレンスビル、イーストン・コート 3 番

審査官 富永 保

## (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D

A61K

CA/REGISTRY(STN)