

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2007-204495
(P2007-204495A)

(43) 公開日 平成19年8月16日(2007.8.16)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 231/02 (2006.01)	C07C 231/02	4C054
C07C 233/36 (2006.01)	C07C 233/36	4C069
C07D 295/12 (2006.01)	C07D 295/12 Z	4H006
C07D 207/08 (2006.01)	C07D 295/12 A	
C07D 211/46 (2006.01)	C07D 207/08	

審査請求 有 請求項の数 4 O L (全 28 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-118032 (P2007-118032)	(71) 出願人	000195524 生化学工業株式会社 東京都千代田区丸の内一丁目6番1号
(22) 出願日	平成19年4月27日(2007.4.27)	(74) 代理人	110000257 特許業務法人志成特許事務所
(62) 分割の表示	特願平8-342385の分割	(72) 発明者	神保 雅之 東京都中野区鷺宮5丁目2-1 ツインテラス鷺宮B101
原出願日	平成8年12月9日(1996.12.9)	(72) 発明者	小山田 秀和 埼玉県上尾市弁財1丁目4-24
(31) 優先権主張番号	特願平7-345080	(72) 発明者	井ノ口 仁一 東京都小平市上水新町1丁目6番9号
(32) 優先日	平成7年12月8日(1995.12.8)	Fターム(参考)	4C054 AA02 CC03 DD01 EE01 FF24 4C069 AA05 BB02 BB15 4H006 AA02 AC52 AC80 BD70 BJ20 BJ50 BN10 BN20 BU42 BV22
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		

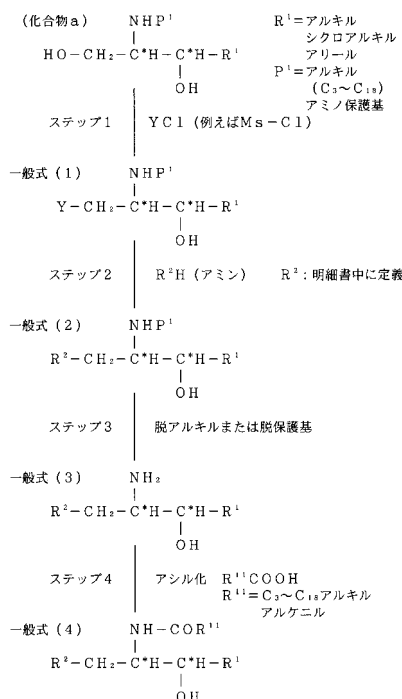
(54) 【発明の名称】 アミノアルコール誘導体の製造方法

(57) 【要約】

【課題】アミノ基が保護された2-アミノプロパノール誘導体より、数工程を経て立体選択的に2-アシルアミノ基を有するプロパノール誘導体を製造する方法を提供する。

【解決手段】アミノ基が保護された2-アミノプロパノール類をメシル化し、次いでアミン類と反応させ、得られた2-アミノプロパノール類からアミノ保護基を脱離させた後、アシル化剤またはカルボン酸とアミンの縮合剤を反応させることにより2-アシルアミノプロパノール類を製造する方法。

【選択図】 図1

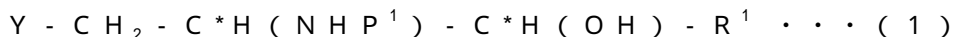


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (1)

[化 1]



(式中、*は不斉炭素を表し、 P^1 はニトロ、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルコキシフェニルアゾもしくはフェニルアゾ基で置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基、フルオレニルもしくはメチルスルホニル基で置換されていてもよい直鎖、分枝鎖状もしくは環状のアルキル基を含むアルコキシカルボニル基及びベンゼンスルホニル基から選ばれるアミノ保護基またはアルキル基を表し、 R^1 はアルキル基、シクロアルキル基またはアリール基を表し、 Y はメタンスルホニル基、トリハロゲノメタンスルホニル基、 p -トルエンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、および p -プロモベンゼンスルホニル基から選ばれる脱離基を表す。)で示されるアミノプロパノール誘導体を、 R^2H (式中、 R^2 は下記式 (I) ~ (VI) で表される基である。) で示されるアミンと反応させて一般式 (2)

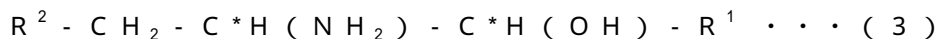
10

[化 2]



(式中、 P^1 、 R^1 および R^2 は前記と同義)で示されるアミノアルコール誘導体を合成し、該化合物より P^1 を脱離させて、一般式 (3)

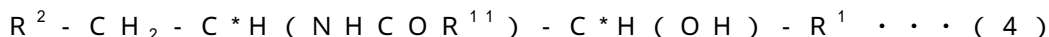
[化 3]



(式中、 R^1 および R^2 は前記と同義)で示されるアミノアルコール誘導体を合成し、次いで $R^{11}COOH$ (式中、 R^{11} は水酸基を有していてもよい炭素数 3 から 18 のアルキル基またはアルケニル基を表す。)で示されるカルボン酸またはその反応性誘導体を反応させて一般式 (4)

20

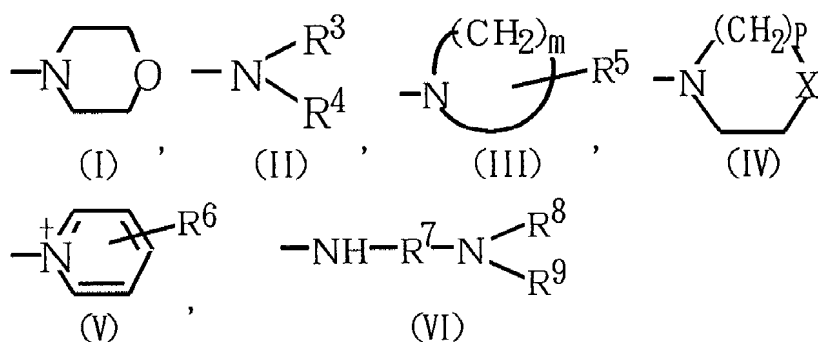
[化 4]



(式中、 R^1 、 R^2 および R^{11} は前記と同義)で示される 2-アシルアミノアルコール誘導体を得ることを特徴とする 2-アシルアミノアルコール誘導体の製造方法。

【化 5】

30



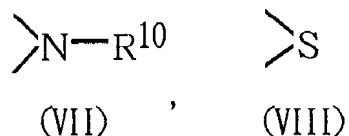
40

(式中、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なり、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、アミノ低級アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、アラルキル基又は低級アルキル基が置換されていてもよいピペラジノ基を表し(但し、 R^3 及び R^4 は、同時に水素原子であることはない。)、 R^5 は水素原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキル基、ピペリジノ基、アシルオキシ基、アミノ基及びアミノ低級アルキル基から選ばれる 1 又は 2 以上の同一又は異なる置換基を表し、 R^6 は水素原子又は R^5 と同一の 1 又は 2 以上の同一又は異なる置換基を表し、 R^7 は酸素で中断されていてもよい低級アルキレン基を表し、

50

R⁸及びR⁹は同一又は異なり、水素原子、低級アルキル基又はヒドロキシ低級アルキル基を表すか、或いはR⁸とR⁹はそれらが結合している窒素原子と共に低級アルキル基が置換していてもよいピペリジノ基又はモルホリノ基を表し、mは2～6の整数を表し、pは2又は3を表し、Xは下記式(VII)又は(VIII)を表す。

【化6】



10

(式中、R¹⁰は水素原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルコキシカルボニル基又はピリジル基を表す)。

【請求項2】

請求項1の製造方法において、一般式(1)で示される化合物のR¹がアルキル基、シクロアルキル基、又は低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ低級アルキルおよびニトロから選択される同一または異なる1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基であり、P¹がニトロ、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルコキシフェニルアゾもしくはフェニルアゾ基で置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基またはフルオレニルもしくはメチルスルホニル基で置換されていてもよい直鎖、分枝鎖状もしくは環状のアルキル基を含むアルコキシカルボニル基から選ばれるアミノ保護基または炭素数3～18のアルキル基であることを特徴とする2-アシルアミノアルコール誘導体の製造方法。

20

【請求項3】

請求項1の製造方法において、一般式(1)で示される化合物のR¹がフェニル、ジメトキシフェニルまたはジヒドロキシフェニルであり、R²Hで示されるアミンがモルホリンであることを特徴とする2-アシルアミノアルコール誘導体の製造方法。

【請求項4】

請求項1の製造方法において、一般式(1)で示される化合物のR¹が炭素数6～15のアルキル基、シクロヘキシル基又はフェニル基であり、R²Hで示されるアミンが低級アルキルアミン；モルホリノ低級アルキルアミン；ヒドロキシ基で置換されていてもよいシクロアルキルアミン；ヒドロキシ基またはヒドロキシ低級アルキル基で置換されていてもよいピロリジン；低級アルキル基で置換されていてもよいピペラジン；ビス(ヒドロキシ低級アルキル)アミン；及びヒドロキシ基またはヒドロキシ低級アルキル基で置換されていてもよいピペリジンから選ばれることを特徴とする2-アシルアミノアルコール誘導体の製造方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、糖脂質の生合成を促進または抑制する作用及び抗ウィルス、抗腫瘍、ガン転移抑制及び神経細胞成長促進作用を有する2-アシルアミノアルコール誘導体の製造方法に関する。

40

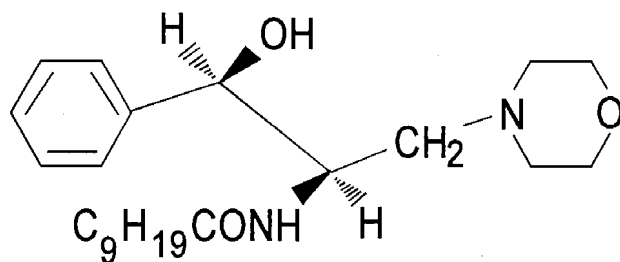
【背景技術】

【0002】

2-アシルアミノアルコール誘導体である下式で示される2-デカノイルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール(以下、PDMPと略称する。)

【0003】

【化 7】



D-トレオ-PDMP

10

は糖脂質の生合成制御活性を有するが、その活性は4種類存在する立体異性体間で大きく異なる。そのため、光学活性な異性体の分離はデカノイルアミノアセトフェノンをマンニヒ反応でホルホルンと縮合させた後、水素化ホウ素ナトリウムで還元してPDMPを4種類の立体異性体の混合物として得た後、結晶化法によりジアステレオマーを分割し、さらに、ラセミ体を結晶化法にて光学分割することにより行われている（非特許文献1及び2）。

【非特許文献1】J. Lipid. Res., 28, 565-571, 1987

【非特許文献2】Advances in Lipid Research, 26, 183-213, 1993

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明は、キラル化合物を原料として複数の不斉中心を有するPDMPおよびその類縁体の光学活性体を高効率的に得る為の方法の提供を目的とし、特に煩雑な光学分割の段階を必要としない立体選択的合成法を提供するものである。

【0005】

本願発明者等は、PDMP及びその類縁体のより簡便かつ一般性のある立体選択的な製造法を開発すべく研究を重ねた結果、分子内に予め不斉中心を2個有し、ペプチド合成用の試薬として安価に供給されているウレタン型保護基でアミノ基が保護されたN-保護-2-アミノプロパンジオールを主な出発原料及び不斉源とし、立体保持で進行する反応からなる合成経路を確立することにより、PDMPまたはその類縁体の4種類の立体異性体全てを立体選択的に合成しうることを見出し、本発明を完成させた。

30

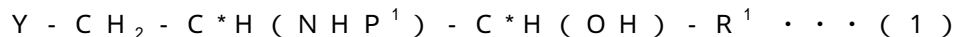
【0006】

即ち、本発明の要旨は次の通りである。

【0007】

一般式(1)

[化1]



(式中、*は不斉炭素を表し、 P^1 はニトロ、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルコキシフェニルアゾもしくはフェニルアゾ基で置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基、フルオレニルもしくはメチルスルホニル基で置換されていてもよい直鎖、分枝鎖状もしくは環状のアルキル基を含むアルコキシカルボニル基及びベンゼンスルホニル基から選ばれるアミノ保護基またはアルキル基を表し、 R^1 はアルキル基、シクロアルキル基またはアリール基を表し、Yはメタンスルホニル基、トリハロゲノメタンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、およびp-プロモベンゼンスルホニル基から選ばれる脱離基を表す。)で示されるアミノプロパノール誘導体を、 R^2H (式中、 R^2 は下記式(1)~(VI)で表される基である。)で示されるアミンと反応させて一般式(2)

40

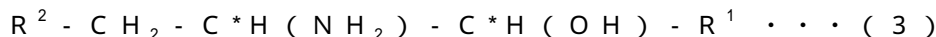
[化2]

50



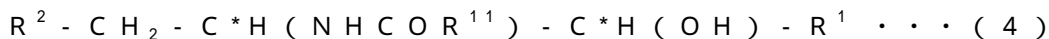
(式中、 P^1 、 R^1 および R^2 は前記と同義)で示されるアミノアルコール誘導体を合成し、該化合物より P^1 を脱離させて、一般式(3)

[化3]



(式中、 R^1 および R^2 は前記と同義)で示されるアミノアルコール誘導体を合成し、次いで $R^{11}COOH$ (式中、 R^{11} は水酸基を有していてもよい炭素数3から18のアルキル基またはアルケニル基を表す。)で示されるカルボン酸またはその反応性誘導体を反応させて一般式(4)

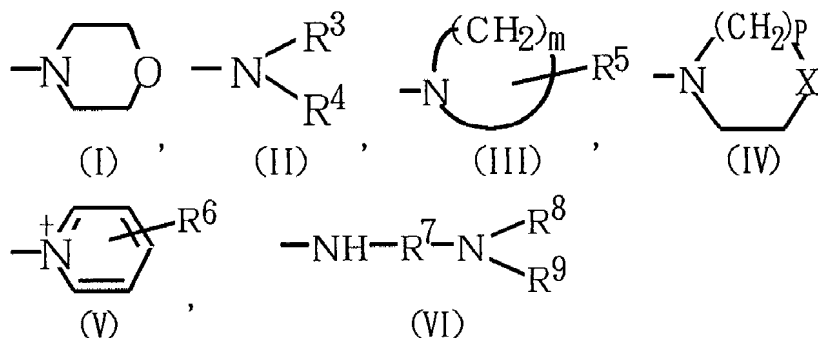
[化4]



(式中、 R^1 、 R^2 および R^{11} は前記と同義)で示される2-アシルアミノアルコール誘導体を得ることを特徴とする2-アシルアミノアルコール誘導体の製造方法に存する。

【0008】

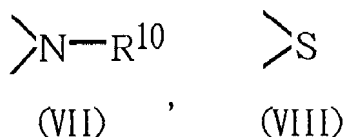
[化5]



(式中、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なり、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、アミノ低級アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシシクロアルキル基、アラルキル基又は低級アルキル基が置換されていてもよいピペラジノ基を表し(但し、 R^3 及び R^4 は、同時に水素原子であることはない。)、 R^5 は水素原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキル基、ピペリジノ基、アシルオキシ基、アミノ基及びアミノ低級アルキル基から選ばれる1又は2以上の同一又は異なる置換基を表し、 R^6 は水素原子又は R^5 と同一の1又は2以上の同一又は異なる置換基を表し、 R^7 は酸素で中断されていてもよい低級アルキレン基を表し、 R^8 及び R^9 は同一又は異なり、水素原子、低級アルキル基又はヒドロキシ低級アルキル基を表すか、或いは R^8 と R^9 はそれらが結合している窒素原子と共に低級アルキル基が置換されていてもよいピペリジノ基又はモルホリノ基を表し、 m は2~6の整数を表し、 p は2又は3を表し、 X は下記式(VII)又は(VIII)を表す。

【0009】

[化6]



(式中、 R^{10} は水素原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルコキシカルボニル基又はピリジル基を表す)。

【発明の効果】

10

20

30

40

50

【0010】

本発明方法によれば、N-保護-2-アミノプロパノール誘導体を原料として、複数の不斉中心を有するPDMP及びその類縁体の光学活性体を効率的に、特に煩雑な光学分割を必要とせずに合成できる。つまり、PDMP類縁体の4種類の立体異性体すべてを立体選択的に合成しうるので、本発明方法は極めて有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

以下、本発明を詳細に説明する。

糖脂質の生合成制御物質として見いだされたPDMP及びその類縁体は、それ以外にも抗ウィルス、抗腫瘍、ガン転移抑制及び神経細胞成長促進作用等の生理作用を有する興味深い化合物群である。これらは構造的には2-アミノアルコールを基本骨格とし、分子内に少なくとも2カ所の不斉炭素を有するが、それから生じる4種の立体異性体はそれぞれ作用が異なるため、PDMP及びその類縁体の構造と活性との相関性の研究及び高活性アナログの開発にはこれら4種の異性体を立体選択的に合成する手法の開発が不可欠であった。

10

【0012】

本発明は前記のように、分子内に不斉炭素原子を2個有し、アミノ基がウレタン型保護基で保護された2-アミノプロパンジオール誘導体を主たる出発原料として、PDMP類縁体の4種類の立体異性体を立体選択的に合成する方法に関わるものであるが、これは以下に示す新規な知見に基づくものである。

20

1) 出発物質として分子内に不斉炭素原子を2個有するキラルな化合物を用いること、2) 1級及び2級水酸基の中から1級水酸基のみに脱離基(メシル基等)の導入を行った後に、メシル基を第1又は第2アミンと置換させること、3) 立体保持で全ての反応ステップを構成したことによりPDMPの立体選択的合成を可能にしたのである。

【0013】

以下本発明を図1に図示した合成経路に従って説明する。なお、本発明において、低級とは炭素数が1から6であることを示す。本発明方法においては、前記一般式(1)で示される光学活性なアミノプロパノール誘導体が出発物質として用いられる。式中R¹は炭素数6から15のアルキル基、シクロアルキル基、またはフェニル等のアリール基を表すが、好ましくは低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ低級アルキルおよびニトロから選択される同一または異なる1~3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、例えばフェニル基、ジメトキシフェニル基、ジヒドロキシフェニル基等であり、更に好ましくはフェニル基である。

30

【0014】

また、P¹は炭素数3から18のアルキル基、例えばデシル基、またはニトロ、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルコキシフェニルアゾもしくはフェニルアゾ基で置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基、またはフルオレニルもしくはメチルスルホニル基で置換されていてもよい直鎖、分枝鎖状もしくは環状の炭素数1から15のアルキル基を含むアルコキシカルボニル基等のアミノ保護基であり、具体的にはベンジルオキシカルボニル基または置換ベンジルオキシカルボニル基、例えばp-ニトロベンジルオキシカルボニル基、p-プロモベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシフェニルアゾベンジルオキシカルボニル基等；アルコキシカルボニル基、例えばt-ブトキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、オクチルオキシカルボニル基等、または置換アルコキシカルボニル基、例えば9-フルオレニルメトキシカルボニル基、メチルスルホニルエトキシカルボニル基；その他ベンゼンスルホニル基等のアミノ保護基を表す。

40

【0015】

Yは、脱離基を表し、具体的にはメタンスルホニル(メシル)、トリハロゲノメタンスルホニル、例えばトリフルオロメタンスルホニル、p-トルエンスルホニル、ベンゼンスルホニル、p-プロモベンゼンスルホニル基から選ばれる脱離基を表す。

50

【0016】

該アミノプロパノール誘導体は、図1中(化合物a)で示される光学活性なN-保護-2-アミノプロパノールをピリジン等の溶媒中、またはジクロルメタン等の無水溶媒中ピリジンの存在下、氷冷から室温下にて、例えば塩化メタンスルホニル(Ms-Cl)で処理することによりジオールの1級の水酸基だけをメタンスルホニル化(メシル化)することにより生成することができる(ステップ1)。この生成物を単離後、場合によっては単離せずにそのまま出発物質としてエチルアルコール又はN,N-ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中、式 R^2H で示されるアミンで処理することにより一般式(2)に示される化合物に導くことができる(ステップ2)。

【0017】

このアミンは R^2H で示され、式中 R^2 は前記式(I)~(VI)を表し、式(I)~(VI)中、シクロアルキル基またはヒドロキシシクロアルキル基の炭素数は3~8であり、アラルキル基の炭素数は6~20である。前記 R^2 は好ましくはモルホリノ基;低級アルキルアミノ基;モルホリノ低級アルキル基;ヒドロキシ基で置換されていてもよいシクロアルキルアミノ基;ヒドロキシ基またはヒドロキシ低級アルキル基で置換されていてもよいピロリジノ基;低級アルキル基で置換されていてもよいピペラジノ基、ピス(ヒドロキシ低級アルキル)アミノ基;及びヒドロキシ基またはヒドロキシ低級アルキル基で置換されていてもよいピペリジノ基であり、より好ましくは、モルホリノ基またはピロリジノ基である。

前記一般式(1)で示される化合物において、 R^1 がフェニル、ジメトキシフェニル、またはジヒドロキシフェニルであり、 R^2H で示されるアミンがモルホリンであるのが好ましい。

【0018】

ステップ3では、接触還元、酸処理、塩基処理等の常法によりアミノ基を保護しているアルキル基あるいはアミノ保護基を除去し、一般式(3)で示される化合物へと導く。次いで生成したアミノ基を式 $R^{11}COOH$ で示されるカルボン酸またはその反応性誘導体、例えばカルボン酸の酸ハロゲン化物、酸無水物等によりアシル化することで、目的とする一般式(4)で示される2-アシルアミノアルコール誘導体へと導くことができる(ステップ4)。この式中、 R^{11} は炭素数3から18のアルキル基またはアルケニル基を示し、その2または3位に水酸基を有していてもよい。導入するアシル基($R^{11}CO-$)が炭素数10の場合、具体的には、上記アシル化剤としてデカノイルクロライドまたは無水デカン酸が用いられる。

【0019】

あるいは、一般式(3)で示される化合物を炭素数8から16のカルボン酸($R^{11}COOH$)およびアミド結合反応に通常使用される縮合剤と反応させて、目的とする一般式(4)で示される2-アシルアミノアルコール誘導体へと導くこともできる(ステップ4)。具体的にはカルボン酸としてはオクタン酸、2-ヒドロキシオクタン酸、デカン酸、2-ヒドロキシデカン酸、ドデカン酸、2-ヒドロキシドデカン酸、ミリスチン酸、2-ヒドロキシミリスチン酸、パルミチン酸、2-ヒドロキシパルミチン酸等の脂肪酸及びヒドロキシ置換脂肪酸が用いられ、上記の縮合剤としてはジシクロヘキシルカルボジイミド、水溶性カルボジイミド等公知のものが用いられる。水溶性カルボジイミドは具体的には1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(EDC)が例示される。

【0020】

上記製造工程において一般式(1)及び一般式(2)で示されるアミノアルコール誘導体の好ましい一態様は、一般式(1)及び一般式(2)において、 R^1 がアルキル基、シクロアルキル基、または低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ低級アルキルおよびニトロから選択される同一または異なる1~3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基であり、 P^1 がニトロ、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルコキシフェニルアゾもしくはフェニルアゾ基で置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基およびフルオレニルもしくはメチルスルホニル基で置換されていてもよい直鎖、分枝鎖状

10

20

30

40

50

もしくは環状のアルキル基を含むアルコキシカルボニル基から選ばれるアミノ保護基または炭素数3～18のアルキル基であり、 R^2 は請求項1における定義と同義であることよりなるアミノアルコール誘導体である。

【0021】

また、好ましい他の態様は、一般式(1)及び一般式(2)において、 R^1 が炭素数6～15のアルキル基、シクロヘキシル基またはフェニル基であり、 P^1 がベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基およびオクチルオキシカルボニル基から選ばれるアミノ保護基またはデシル基であり、 R^2 は、モルホリノ基；低級アルキルアミノ基；モルホリノ低級アルキルアミノ基；ヒドロキシ基で置換されていてもよいシクロアルキルアミノ基；ヒドロキシ基またはヒドロキシ低級アルキル基で置換されていてもよいピロリジノ基；低級アルキル基で置換されていてもよいピペラジノ基；ビス(ヒドロキシ低級アルキル)アミノ基；及びヒドロキシ基またはヒドロキシ低級アルキル基で置換されていてもよいピペリジノ基から選ばれるアミノ基であることよりなるアミノアルコール誘導体である。

10

【0022】

更なる好ましい態様は、一般式(2)において、 R^1 がフェニル基であり、 P^1 がベンジルオキシカルボニル基であり、 R^2 はモルホリノ基、ピロリジノ基、ヒドロキシピロリジノ基、ヒドロキシピペリジノ基、*N*-メチルピペラジノ基、ビス(ヒドロキシエチル)アミノ基、またはヒドロキシシクロヘキシルアミノ基であり、その立体配置が(1*S*, 2*S*)であることよりなるアミノアルコール誘導体、或いは一般式(2)において、 R^1 がフェニル基であり、 P^1 がベンジルオキシカルボニル基であり、 R^2 はモルホリノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、シクロヘキシルアミノ基またはシクロペンチルアミノ基であり、その立体配置が(1*R*, 2*R*)であることよりなるアミノアルコール誘導体である。

20

【0023】

上記製造工程において取得される前記一般式(3)で示されるアミノアルコール誘導体の好ましい態様は、一般式(3)において、 R^1 が炭素数6～15のアルキル基、シクロヘキシル基またはフェニル基であり、 R^2 は、モルホリノ基；低級アルキルアミノ基；モルホリノ低級アルキルアミノ基；ヒドロキシ基で置換されていてもよいシクロアルキルアミノ基；ヒドロキシ基またはヒドロキシ低級アルキル基で置換されていてもよいピロリジノ基；低級アルキル基で置換されていてもよいピペラジノ基；ビス(ヒドロキシ低級アルキル)アミノ基；及びヒドロキシ基またはヒドロキシ低級アルキル基で置換されていてもよいピペリジノ基から選ばれるアミノ基であることよりなるアミノアルコール誘導体である。

30

【0024】

本発明方法では、その製造工程の各工程で生成物を単離してもよいが、場合により一般式(1)の原料物質である光学活性なジオール体を出発物質として、生成物を単離することなく、上記のような段階的反応を漸次行うことにより、目的とする一般式(4)で示される2-アシルアミノアルコール誘導体へと導くこともできる。

【0025】

本発明の出発物質である一般式(1)のアミノアルコール誘導体の原料物質である*N*-保護-2-アミノプロパンジオール類の合成法としては、アミノケトン類を還元する方法(J. Org. Chem., 54, 1866(1989))、*N*-(ジフェニルメチレン)アミノ酸エステルを水素化ジイソブチルアルミニウム、続いてグリニャール試薬で処理する方法(J. Org. Chem., 57, 5469(1992))、*N*-保護-アミノアルデヒドや*N*-保護-アミノ酸の酸塩化物に有機金属試薬を反応させる方法(J. Am. Chem. Soc., 95, 4098(1973))、2-オキサゾリジノンとアルデヒドの不斉アルドール反応(J. Am. Chem. Soc., 108, 6757(1986))(エバンス法)、キラルなイミダゾリジノンおよびオキサゾリジノンとアルデヒドの不斉アルドール反応(Helv. Chem. Acta, 70, 237(1987))等が知られている。一方、*N*-保護-2-アミノプロパンジオール類の原料となる*N*-保護-アミノケトン類の合成法としては、*N*-保護-アミノ酸を出発原料としてアミノ酸のカルボキシル基を酸塩化物に

40

50

変換後、ベンゼンとフリーデル-クラフツ反応させる方法 (J. Am. Chem. Soc., 103, 6157 (1981))、該アミノ酸のカルボキシル基をアルキルリチウム試薬で処理してリチウム塩とした後、グリニャール試薬と反応させる方法等が知られている (J. Org. Chem., 54, 1866 (1989))。

【実施例 1】

【0026】

次に本発明を実施例により更に詳細に説明するが、本発明は、その要旨を越えない限り以下の実施例に限定されるものではない。以下の実施例において MeOH、AcOEt、AcOH、DMF はそれぞれ、メタノール、酢酸エチル、酢酸、N, N - ジメチルホルムアミドを示す。

10

【0027】

実施例 1 (1S, 2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1, 3 - プロパンジオール - 3 - メタンシルホニルエステルの合成

(1S, 2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1, 3 - プロパンジオール (21.2 g, 70.3 mmol) をピリジン (350 ml) に溶かし、氷浴上でメタンシルホニルクロリド (5.6 ml, 72.3 mmol) を 5 分間かけて滴下した。氷浴上で 30 分間攪拌した後、室温で一晩攪拌した。反応が終了していることを TLC (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で確認した後、溶媒を留去し、酢酸エチル (500 ml) を加え、1N - HCl (250 ml × 3)、飽和食塩水 (250 ml) で洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を留去した。析出した結晶を酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1 で洗浄し、白色結晶の標記物質 (25.3 g, 収率 95.0%) を得た。

20

TLC Rf 0.55 (CHCl₃ : MeOH = 20 : 1), 0.83 (AcOEt), 0.62 (Hexane : AcOEt = 1 : 2)

¹H-NMR (CDCl₃) : 7.35-7.26 (10H, m, aromatic), 5.30 (1H, d, J=7.81 Hz, NH), 5.02 (2H, s, CH₂-O-CO), 4.99 (1H, d, J=3.91 Hz, CH-OH), 4.43-4.39, 4.22-4.12 (3H, m, N-CH-CH₂), 2.98 (3H, s, SO₃CH₃)

【0028】

実施例 2 (1S, 2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1, 3 - プロパンジオール - 3 - メタンシルホニルエステルの合成

(1S, 2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1, 3 - プロパンジオール (15.4 g, 51.0 mmol) を塩化メチレン (150 ml) に溶かし、ピリジン (12.1 ml, 149.6 mmol) を加えた後、氷浴上でメタンシルホニルクロリド (4.5 ml, 58.1 mmol) を 5 分間かけて滴下した。氷浴上で 30 分間攪拌した後、室温で一晩攪拌した。反応が終了していることを TLC (クロロホルム : メタノール = 20 : 1, ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で確認した後、水 (100 ml)、クロロホルム (50 ml) を加え、有機層を 1N - 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水それぞれ 100 ml で順次洗浄した後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過した。溶媒を留去し、ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 (100 ml) を加え、一夜放置した。析出した結晶をろ取し、ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 で洗浄して白色結晶の標記物質 (16.56 g, 収率 85.7%) を得た。

30

【0029】

実施例 3 (1S, 2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - モルホリノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

(1S, 2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1, 3 - プロパンジオール - 3 - メタンシルホニルエステル (9.68 g, 25.5 mmol) をエタノール (50 ml) に溶かし、室温下、モルホリン (9.8 ml, 112.6 mmol) を加え、40 °C で 3 日間攪拌した。反応が終了していることを TLC (クロロホルム : メタノール = 20 : 1, ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2, 酢酸エチル) で確認した後、溶媒を留去し、水 (50 ml)、酢酸エチル (150 ml) を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2

40

50

)で精製し、無色油状の標記物質(3.61g, 収率38.1%)を得た。

TLC Rf 0.32(CHCl₃:MeOH=20:1)、0.12(Hexane:AcOEt=1:2)

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.38-7.26(10H, m, aromatic), 5.04(2H, s, CH₂O-CO), 5.00(1H, d, J=3.41 Hz, H-1), 4.11(1H, m, H-2), 3.72(4H, m, (CH₂)₂O), 2.68-2.47(6H, m, (CH₂)₃N)

【0030】

実施例4 (1R, 2R)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

(1R, 2R)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-フェニル-1,3-プロパンジオール-3-メタンシルホニルエステル(1.21g, 3.19mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(6ml)に溶かし、室温下、モルホリン(1.11g, 12.8mmol)を加え、40℃で24時間攪拌した。反応がほぼ終了していることをTLC(クロロホルム:メタノール=20:1, ヘキサン:酢酸エチル=1:2, 酢酸エチル)で確認した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(70ml)、酢酸エチル(100ml)を加え、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し、無色油状の標記物質(507.5mg, 収率43.0%)を得た。

【0031】

実施例5 (1S, 2S)-2-アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

(1S, 2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール(438.8mg, 1.19mmol)をメタノール(10ml)に溶かし、10%パラジウム炭素(126.5mg, 10.0mol%)を加え、水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。TLC(クロロホルム:メタノール=9:1および7:3)で反応が終了していることを確認した後、パラジウム炭素をろ過除去した。ろ液を濃縮して、無色油状の標記物質(275.6mg, 収率98.5%)を得た。

TLC Rf 0.48, 0.24(CHCl₃:MeOH=7:3)(tailing)、0.68(CHCl₃:MeOH:aqNH₃=4:1:trace)

¹H-NMR(CD₃OD) : 7.36-7.26(5H, m, aromatic), 4.47(1H, d, J=6.60Hz, H-1), 3.65(4H, m, (CH₂)₂O), 3.21-3.14(1H, m, H-2), 2.51-2.43, 2.32-2.24, 2.11-2.05(6H, m, (CH₂)₃N)

【0032】

実施例6 (1S, 2S)-2-アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

(1S, 2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール(3.82g, 10.3mmol)をメタノール(10ml)に溶かし、ギ酸アンモニウム(2.6g, 41.3mmol)、10%パラジウム炭素(888.5mg, 8.09mol%)を加え、室温下、一夜攪拌した。TLC(クロロホルム:メタノール=9:1および7:3)で反応が終了していることを確認した後、パラジウム炭素をろ過除去した。ろ液を濃縮して、無色油状の標記物質(2.34g, 収率99.0%)を得た。

【0033】

実施例7 (1S, 2S)-2-デカノイルアミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノールの合成

(1S, 2S)-2-アミノ-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール(1.33g, 4.0mmol)をメタノール(4ml)に溶かし、トリエチルアミン(668.0μl, 4.8mmol)の存在下、氷冷下にてデカノイルクロリド(0.82ml, 4.0mmol)を加えた。30分後、TLC(酢酸エチル、クロロホルム:メタノール=20:1, クロロホルム:メタノール=7:3)で反応がほとんど終了していることを確認した後、メタノール(30ml)を加え、90分間放置した。反応溶液を減圧濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(20ml)を加え、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を水(20ml)、飽和食塩水(20ml)で洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、減圧濃縮して、油状物(853.5mg)を得た。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、無色油状の標記物

質 (930.5 mg、収率 59.6%) を得た。

TLC Rf 0.62(CHCl₃:MeOH=9:1)、 0.26(AcOEt)

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.38-7.26(5H,m,aromatic), 5.87(1H,d,J=7.26Hz,NH), 4.95(1H,d,J=3.63Hz,H-1), 4.28(1H,m,H-2), 3.72(4H,m,(CH₂)₂O), 2.63-2.44(6H,m,(CH₂)₃N), 2.09(2H,m,CO-CH₂-CH₂), 1.50(2H,m,CO-CH₂-CH₂), 1.24(12H,brs,(CH₂)₆CH₃), 0.88(3H,t,CH₃)

【 0 0 3 4 】

実施例 8 (1 S , 2 S) - 2 - デカノイルアミノ - 3 - モルホリノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

(1 S , 2 S) - 2 - アミノ - 3 - モルホリノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノール (84.9 mg , 0.270 mmol) をテトラヒドロフラン (4 ml) に溶かし、トリエチルアミン (80.0 μl , 0.575 mmol) の存在下、氷冷下にて無水デカン酸 (109.2 mg , 0.334 mmol) を加え、室温下で一日攪拌した。TLC (酢酸エチル、クロロホルム：メタノール = 20 : 1 , クロロホルム：メタノール = 7 : 3) で反応がほとんど終了していることを確認した後、酢酸エチル (30 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 ml) を加え、有機層を水 (20 ml)、飽和食塩水 (20 ml) で洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、減圧濃縮して、油状物 (130.8 mg) を得た。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、無色油状の標記物質 (37.2 mg、収率 40.5%) を得た。

10

【 0 0 3 5 】

実施例 9 (1 S , 2 S) - 2 - デカノイルアミノ - 3 - モルホリノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

(1 S , 2 S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1 , 3 - プロパンジオール - 3 - メタンシルホニルエステル (9.5 g , 25.1 mmol) を油浴上 (40) でエタノール (50 ml) に溶かし、モルホリン (8.7 ml , 100 mmol) を加え、40 で3日間攪拌した。TLC (n - ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 2) で反応がほとんど終了していることを確認した後、溶媒を減圧留去した。反応残渣に酢酸エチル (100 ml) を加え、析出する結晶をろ過除去した。ろ液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50 ml)、水 (50 ml × 2)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧留去し、油状物 (13.7 g) を得た。この油状物にメタノール (50 ml)、10%パラジウム炭素 (2.3 g、8.6 mol%) を加え、水素雰囲気下、一夜激しく攪拌した。反応が終了していることをTLC (酢酸エチル、クロロホルム：メタノール = 9 : 1 , クロロホルム：メタノール = 7 : 3) で確認した後、パラジウム炭素をろ過除去した。ろ液を濃縮して、油状物 (9.33 g) を得た。この油状物をメタノール (25 ml) に溶かし、トリエチルアミン (4.2 ml , 30 mmol) を加え、氷冷下にてデカノイルクロリド (5.15 ml , 25 mmol) を滴下した。30分後、TLC (酢酸エチル、クロロホルム：メタノール = 20 : 1 , クロロホルム：メタノール = 7 : 3) で反応がほとんど終了していることを確認した後、メタノール (20 ml) を加え、30分間放置した。反応溶液を減圧濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50 ml) を加え、酢酸エチル (150 ml) で抽出した。有機層を水 (40 ml × 3)、飽和食塩水 (40 ml) で洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、減圧濃縮して、油状物 (9.73 g) を得た。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、無色油状の標記物質 (4.35 g、収率 44.6%) を得た。

20

30

40

【 0 0 3 6 】

実施例 10 (1 S , 2 S , 2 ' S) - 2 - (2 ' - ヒドロキシデカノイルアミノ) - 3 - モルホリノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノールおよび (1 S , 2 S , 2 ' R) - 2 - (2 ' - ヒドロキシデカノイルアミノ) - 3 - モルホリノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

(1 S , 2 S) - 2 - アミノ - 3 - モルホリノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノール (141.5 mg , 0.600 mmol) を塩化メチレン (6 ml) に溶かし、2 - ヒドロキシデカン酸 (100 mg , 0.531 mmol)、N - ヒドロキシスクシンイミド (15

50

0.8 mg, 1.131 mmol) を加えて室温下、15 分間攪拌した後、氷浴上で 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(134.0 mg, 0.699 mmol) を加え、一夜攪拌した。TLC(酢酸エチル、クロロホルム:メタノール=20:1) で反応がほとんど終了していることを確認した後、酢酸エチル(30 ml) を加え、有機層を 5%クエン酸水溶液(15 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(15 ml)、水(15 ml) で順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル、クロロホルム:メタノール=20:1) で精製し、無色油状の標記物質((1S, 2S, 2'S) 体を 15.6 mg、(1S, 2S, 2'R) 体を 20.0 mg) を得た。なお、標記化合物の絶対配置は、(2R)-2-ヒドロキシデカン酸を原料に用い、同様に合成を行うことで同定した。

10

【0037】

(1S, 2S, 2'S)-2-(2'-ヒドロキシデカノイルアミノ)-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール

TLC Rf 0.38(AcOEt)

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.36-7.25(5H, m, aromatic), 6.82(1H, d, J=7.81Hz, NH), 4.96(1H, d, J=3.41Hz, H-1), 4.3(1H, m, H-2), 3.99(1H, dd, J=3.90, 3.91Hz, H-2'), 3.71(4H, t, (CH₂)₂O), 2.64-2.49(6H, m, (CH₂)₃N), 1.70-1.65(1H, m, CH(OH)-CH₂(A)), 1.50-1.43(1H, m, CH(OH)-CH₂(B)), 1.31-1.20(12H, m, (CH₂)₆-CH₃), 0.88(3H, t, CH₃)

¹³C-NMR(CDCl₃) : 174.3, 140.8, 128.4, 127.7, 126.0, 75.2, 72.0, 66.9, 59.9, 54.4, 51.0, 34.8, 31.8, 29.4, 29.2, 24.8, 22.6, 14.1

20

(1S, 2S, 2'R)-2-(2'-ヒドロキシデカノイルアミノ)-3-モルホリノ-1-フェニル-1-プロパノール

TLC Rf 0.20(AcOEt)

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.37-7.25(5H, m, aromatic), 6.88(1H, d, J=8.3Hz, NH), 5.00(1H, d, J=3.41Hz, H-1), 4.3(1H, m, H-2), 4.03(1H, dd, J=3.90, 3.42Hz, H-2'), 3.72(4H, t, (CH₂)₂O), 2.67-2.53(6H, m, (CH₂)₃N), 1.66-1.61(1H, m, CH(OH)-CH₂(A)), 1.50-1.45(1H, m, CH(OH)-CH₂(B)), 1.32-1.20(12H, m, (CH₂)₆CH₃), 0.88(3H, t, CH₃)

¹³C-NMR(CDCl₃) : 174.0, 140.8, 128.4, 127.7, 126.0, 75.2, 72.2, 66.9, 60.1, 54.4, 50.8, 34.8, 31.8, 29.4, 29.3, 29.2, 24.6, 22.6, 14.1

30

【0038】

実施例 11 (1S, 2S)-2-デカノイルアミノ-3-(N-メチルピペラジノ)-1-フェニル-1-プロパノールの合成

(1S, 2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-フェニル-1,3-プロパンジオール-3-メタンシルホニルエステル(1.81 g, 4.78 mmol) をエタノールに溶かし、N-メチルピペラジン(1.92 g, 19.2 mmol) を加え、40

で3日間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥後、ろ過し、溶媒を留去した。次に、抽出物をメタノールに溶かし、10%パラジウム炭素を加え、激しく攪拌しながら水素ガスを導入した。反応終了後、パラジウム炭素をろ過除去し、溶媒を減圧留去後、反応残渣にメタノールを加え、氷浴上トリエチルアミンの存在下、デカノイルクロリドを加えた。反応終了後、溶媒を減圧留去し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥後、ろ過し、溶媒を留去した。次に、抽出物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=9:1) で精製し、無色油状物の標記物質(10.0 mg) を得た。

40

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.37-7.25(5H, m, aromatic), 5.91(1H, d, J=7.3Hz, NH), 4.95(1H, d, J=3.4Hz, H-1), 4.29(1H, m, H-2), 2.78-2.36(10H, m, H-3, H-2', H-3', H-4', H-5'), 2.32(3H, t, N-CH₃), 2.30-2.27(1H, m, COCH₂(A)), 2.11-2.08(1H, m, COCH₂(B)), 1.63-1.60(1H, m, CO-CH₂-CH₂(A)), 1.53-1.48(1H, m, CO-CH₂-CH₂(B)), 1.25(12H, brs, (CH₂)₆CH₃), 0.88(3H, t, CH₃)

50

【 0 0 3 9 】

実施例 1 2 (1 S , 2 S) - 2 - デカノイルアミノ - 3 - ((2 S) - 2 - ヒドロキシメチルピロリジノ) - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成実施例 1 1 の方法に準じ、N - メチルピペラジンの代わりに、(2 S) - 2 - ヒドロキシメチルピロリジンをを用い、同様に合成を行って無色油状物の標記物質 (8 9 . 6 m g) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.35-7.23(5H, m, aromatic)、6.13(1H, d, J=6.3Hz, NH)、4.99(1H, d, J=3.4Hz, H-1)、4.14(1H, m, H-2)、3.71-3.67(1H, m, H-6'A)、3.57-3.53(1H, m, H-6'B)、3.29-3.24(1H, m, H-5'A)、3.14-3.09(1H, m, H-3A)、2.83-2.78(1H, m, H-3B)、2.76(1H, m, H-2')、2.38-2.32(1H, m, H-5'B)、2.14-2.03(2H, m, COCH₂)、1.92-1.83(1H, m, H-3'A)、1.80-1.73(2H, m, H-4')、1.70-1.62(1H, m, H-3'B)、1.50-1.43(2H, m, CO-CH₂-CH₂)、1.22(12H, brs, (CH₂)₆CH₃)、0.88(3H, t, CH₃)

¹³C-NMR(CDCl₃) : 174.1, 141.1, 128.3, 127.5, 125.7, 75.6, 66.4, 63.6, 57.6, 56.1, 54.1, 36.7, 31.8, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 27.0, 25.6, 23.9, 22.6, 14.1

【 0 0 4 0 】

実施例 1 3 (1 S , 2 S) - 2 - デカノイルアミノ - 3 - (3 - ヒドロキシピロリジノ) - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

実施例 1 1 の方法に準じ、N - メチルピペラジンの代わりに、3 - ヒドロキシピロリジンをを用い、同様に合成を行って無色油状物の標記物質 (ジアステレオマ - 比 1 : 1 の混合物、8 8 . 3 m g) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.36-7.24(5H, m, aromatic)、5.91(0.5H, d, J=7.3Hz, NH)、5.88(0.5H, d, J=7.3Hz, NH)、5.0(1H, H-1)、4.40(1H, m, H-3')、4.23(1H, m, H-2)、3.06-3.01(1H, m, H-5'A)、3.00-2.70(3H, m, H-3, H-2'A)、2.67-2.63(1H, m, H-2'B)、2.54-2.45(1H, m, H-5'B)、2.21-2.12(1H, m, H-4'A)、2.11-2.00(2H, m, COCH₂)、1.79-1.74(1H, m, H-4'B)、1.50-1.44(2H, m, CO-CH₂-CH₂)、1.22(12H, brs, (CH₂)₆CH₃)、0.88(3H, t, CH₃)

¹³C-NMR(CDCl₃) : 173.6, 141.0, 140.9, 128.3, 127.5, 127.4, 125.9, 75.3, 75.1, 71.1, 71.0, 63.7, 57.6, 53.6, 53.5, 52.6, 36.7, 34.7, 31.8, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 25.6, 22.6, 14.0

【 0 0 4 1 】

実施例 1 4 (1 S , 2 S) - 2 - デカノイルアミノ - 3 - ピロリジノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

実施例 1 1 の方法に準じ、N - メチルピペラジンの代わりに、ピロリジンをを用い、同様に合成を行って無色油状物の標記物質 (9 2 . 2 m g) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.36-7.23(5H, m, aromatic)、5.91(1H, d, J=7.8Hz, NH)、5.05(1H, d, J=3.4Hz, H-1)、4.26(1H, m, H-2)、2.86(2H, d, J=5.4Hz, H-3)、2.70(4H, m, H-2', H-5')、2.07(2H, m, COCH₂)、1.81(4H, m, H-3', H-4')、1.47(2H, m, CO-CH₂-CH₂)、1.3-1.1(12H, m, (CH₂)₆CH₃)、0.88(3H, t, CH₃)

¹³C-NMR(CDCl₃) : 173.5, 141.0, 128.2, 127.4, 125.9, 75.4, 57.9, 55.2, 52.3, 36.7, 31.8, 29.3, 29.2, 29.0, 25.6, 23.6, 22.6, 14.0

【 0 0 4 2 】

実施例 1 5 (1 S , 2 S) - 2 - デカノイルアミノ - 3 - (3 - ヒドロキシメチルピペリジノ) - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

実施例 1 1 の方法に準じ、N - メチルピペラジンの代わりに、3 - ヒドロキシメチルピペリジンをを用い、同様に合成を行って無色油状物の標記物質 (ジアステレオマー比 1 : 1 の混合物、2 4 6 . 5 m g) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.36-7.24(5H, m, aromatic)、5.96(0.5H, d, J=7.8Hz, NH)、5.94(0.5H, d, J=7.8Hz, NH)、4.96(0.5H, d, J=3.4Hz, H-1)、4.94(0.5H, d, J=3.4Hz, H-1)、4.33-4.26(1H, m, H-2)、3.59-3.51(1H, m)、3.50-3.42(1H, m)、3.00-2.83(2H, m)、2.59(1H, dd, H-3A)、2.48(1H, dd, H-3B)、2.3-2.0(2H, m)、2.07(2H, m, COCH₂)、1.9-1.5(4H, m)、1.48(2H, m, CO-CH₂-CH₂)、1.4-1.1(12H, m, (CH₂)₆CH₃)、1.10-1.00(1H, m)、0.88

(3H, t, CH₃)

【 0 0 4 3 】

実施例 1 6 (1 S , 2 S) - 3 - シクロヘキシルアミノ - 2 - デカノイルアミノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

実施例 1 1 の方法に準じ、N - メチルピペラジンの代わりに、シクロヘキシルアミンを用い、同様に合成を行って無色油状物の標記物質 (4 0 . 6 m g) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.4-7.2(5H, m, aromatic), 6.64(1H, d, J=7.3Hz, NH), 5.14(1H, d, J=2.5Hz, H-1), 4.37(1H, m, H-2), 3.34(1H, dd, J=4.9, 12.7Hz, H-3A), 3.13(1H, dd, J=5.4, 16.3Hz, H-3B), 2.77(1H, m, (CH₂)₂CHNH), 2.2-2.0(4H, m), 1.76(2H, d, J=12.7Hz), 1.63(1H, d, J=10.7 Hz), 1.5-1.0(19H, m), 0.88(3H, t, J=6.8Hz, CH₃)

10

¹³C-NMR(CDCl₃) : 173.7, 141.1, 128.3, 127.3, 125.5, 75.9, 57.0, 53.2, 49.1, 36.8, 33.2, 33.0, 31.8, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 25.8, 25.7, 24.8, 22.6, 14.1

【 0 0 4 4 】

実施例 1 7 (1 S , 2 S) - 2 - デカノイルアミノ - 3 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

実施例 1 1 の方法に準じ、N - メチルピペラジンの代わりに、4 - ヒドロキシシクロヘキシルアミンを用い、同様に合成を行って無色油状物の標記物質 (1 2 . 0 m g) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.4-7.2(5H, m, aromatic), 6.36(1H, d, J=6.8Hz, NH), 5.13(1H, d, J=2.0Hz, H-1), 4.31(1H, m, H-2), 3.61(1H, m, CH₂CHOH), 3.34(1H, dd, J=4.4, 12.7Hz, H-3A), 3.06(1 H, dd, J=4.9, 12.7Hz, H-3B), 2.73(1H, m, CH₂CHNH), 2.2-1.9(6H, m), 1.5-1.0(18H, m), 0.88 (3H, t, J=6.8Hz, CH₃)

20

【 0 0 4 5 】

実施例 1 8 (1 S , 2 S) - 2 - デカノイルアミノ - 3 - (2 - (N - モルホリノ) エチルアミノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

実施例 1 1 の方法に準じ、N - メチルピペラジンの代わりに、2 - (N - モルホリノ) エチルアミンを用い、同様に合成を行って無色油状物の標記物質 (9 1 . 7 m g) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.4-7.2(5H, m, aromatic), 6.02(1H, d, J=7.3Hz, NH), 4.64(1H, d, J=2.4Hz, H-1), 4.28(1H, m, H-2), 3.80(1H, dd, J=9.8, 14.2Hz), 3.68(4H, t, J=4.4Hz, CH₂-O-CH₂), 3.50(2H, m), 3.30(1H, dd, J=5.9, 14.2Hz), 2.7-2.5(2H, m), 2.48(4H, t, J=4.4Hz, CH₂NCH₂), 2.4-2.3(2H, m), 2.00(2H, m, COCH₂), 1.65(2H, m), 1.5-1.0(14H, m, (CH₂)₇CH₃), 0.88(3H, t, J=6.8Hz, CH₃)

30

【 0 0 4 6 】

実施例 1 9 (1 S , 2 S) - 2 - (2 - ヒドロキシ - n - オクタノイルアミノ) - 3 - モルホリノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

実施例 1 1 の方法に準じ、N - メチルピペラジンの代わりに、モルホリンを用い、同様に合成を進め、(1 S , 2 S) - 2 - アミノ - 3 - モルホリノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノールを得た。本化合物 (9 9 . 2 m g , 0 . 4 2 m m o l) を塩化メチレンに溶かし、室温下、2 - ヒドロキシ - n - オクタン酸 (8 0 . 0 m g , 0 . 5 0 m m o l) 、 N - ヒドロキシスクシイミド (1 0 2 . 1 m g , 0 . 4 2 m m o l) を加えた後、氷冷下、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (1 1 8 . 1 m g , 0 . 6 2 m m o l) を加え、そのまま攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加え、有機層を 5 % クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水で順次洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥後、ろ過し、溶媒を留去した。反応残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、無色油状物の標記物質 (1 5 . 4 m g) を片方のジアステレオマーとして、また、もう片方のジアステレオマー (1 6 . 9 m g) も得た。

40

【 0 0 4 7 】

{ 片方のジアステレオマー - }

TLC Rf 0.2(AcOEt)

50

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.37-7.26(5H, m, aromatic), 6.75(1H, d, J=7.3Hz, NH), 5.00(1H, d, J=3.4 Hz, H-1), 4.3(1H, m, H-2), 4.02, 4.01, 4.00, 3.99(1H, dd, CO-CH-OH), 3.74, 3.73, 3.72(4H, t, CH_2OCH_2), 2.69-2.52(6H, m, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 1.72-1.66(1H, m, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ (A)), 1.51-1.43(1 H, m, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ (B)), 1.30-1.20(8H, m, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 0.87(3H, t, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 174.1, 140.8, 128.4, 127.7, 126.0, 75.3, 72.0, 66.9, 60.0, 54.5, 51.1, 34.9, 31.6, 29.0, 24.7, 22.5, 14.0

{ もう一方のジアステレオマ - }

TLC Rf 0.1(AcOEt)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.37-7.26(5H, m, aromatic), 6.85(1H, d, J=7.8Hz, NH), 5.01(1H, d, J=3.4 Hz, H-1), 4.3(1H, m, H-2), 4.06, 4.05, 4.04, 4.03(1H, dd, CO-CH-OH), 3.74, 3.73, 3.72(4H, t, CH_2OCH_2), 2.68-2.51(6H, m, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 1.68-1.64(1H, m, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ (A)), 1.51-1.46(1 H, m, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ (B)), 1.30-1.20(8H, m, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 0.88(3H, t, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 173.9, 140.8, 128.4, 127.7, 126.0, 75.2, 72.2, 66.9, 60.1, 54.4, 50.8, 34.8, 31.6, 29.0, 24.5, 22.5, 14.0

【 0 0 4 8 】

実施例 2 0 (1 R , 2 S) - 2 - デカノイルアミノ - 3 - (4 - ヒドロキシピペリジノ) - 1 - フェニル - 1 - プロパノ - ルの合成

実施例 1 1 の方法に準じ、(1 S , 2 S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1 , 3 - プロパンジオ - ル - 3 - メタンスルホニルエステルの代わりに、(1 R , 2 S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1 , 3 - プロパンジオ - ル - 3 - メタンスルホニルエステルを用い、また、N - メチルピペラジンの代わりに、4 - ヒドロキシピペリジンをを用い、同様に合成を行って白色固体の標記物質 (2 0 4 . 2 m g) を得た。

TLC Rf 0.24(CHCl_3 :MeOH:AcOH=9:1:1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.37-7.26(5H, m, aromatic), 6.29(1H, d, J=4.3Hz, NH), 4.83(1H, d, J=5.0 Hz, H-1), 4.25(1H, m, H-2), 3.76(1H, m, H-4'), 2.90-2.78(2H, br, H-2'A), 2.70-2.56(2H, m, H-3), 2.38-2.35(2H, br, H-2'B), 2.01-1.91(2H, br, H-3'A), 2.16-2.10(2H, m, COCH_2), 1.67-1.57(4H, m, H-3'B, COCH_2CH_2), 1.24(12H, brs, $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$), 0.88(3H, t, CH_3)

MS (FAB) 405(M+H)+

【 0 0 4 9 】

実施例 2 1 (1 S , 2 R) - 2 - デカノイルアミノ - 3 - (4 - ヒドロキシピペリジノ) - 1 - フェニル - 1 - プロパノ - ルの合成

実施例 2 0 の方法に準じ、(1 R , 2 S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1 , 3 - プロパンジオ - ル - 3 - メタンスルホニルエステルの代わりに、(1 S , 2 R) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1 , 3 - プロパンジオ - ル - 3 - メタンスルホニルエステルを用い、同様に合成を行って無色油状物の標記物質 (1 6 0 . 5 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 実施例 2 0 のデータと一致した。

【 0 0 5 0 】

実施例 2 2 (1 R , 2 R) - 2 - デカノイルアミノ - 3 - (4 - ヒドロキシピペリジノ) - 1 - フェニル - 1 - プロパノ - ルの合成

実施例 2 0 の方法に準じ、(1 R , 2 S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1 , 3 - プロパンジオ - ル - 3 - メタンスルホニルエステルの代わりに、(1 R , 2 R) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1 , 3 - プロパンジオ - ル - 3 - メタンスルホニルエステルを用い、同様に合成を行って無色油状物の標記物質 (1 8 4 . 2 m g) を得た。

TLC Rf 0.20(CHCl_3 :MeOH:AcOH=9:1:1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.37-7.23(5H, m, aromatic), 6.77(1H, d, J=7.6Hz, NH), 4.95(1H, d, J=3.6 Hz, H-1), 4.41(1H, m, H-2), 3.78(1H, m, H-4'), 3.06-3.03(2H, br, H-2'A), 2.86(2H, m, H-3), 2.80-2.70(2H, br, H-2'B), 2.10-2.00(4H, m, H-3'A, COCH_2), 1.76(2H, m, H-3'B), 1.45(2H

10

20

30

40

50

, m, COCH₂CH₂), 1.24(12H, brs, (CH₂)₆CH₃), 0.88(3H, t, CH₃)

¹³C-NMR(CDCl₃) : 174.8, 141.0, 128.8, 128.1, 126.4, 74.5, 65.1, 58.2, 51.2, 50.9, 50.7, 36.9, 32.6, 32.3, 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, 26.0, 23.0, 14.6

MS (FAB) 405(M+H)⁺

【 0 0 5 1 】

実施例 2 3 (1 R , 2 S) - 2 - デカノイルアミノ - 3 - ジエチルアミノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノ - ルの合成

実施例 1 1 の方法に準じ、(1 S , 2 S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1 , 3 - プロパンジオ - ル - 3 - メタンスルホニルエステルの代わりに、(1 R , 2 S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1 , 3 - プロパンジオ - ル - 3 - メタンスルホニルエステルを使用し、N - メチルピペラジンの代わりにジエチルアミンを使用し、同様に合成を行って標記物質 (L - エリトロ体) を得た。

TLC R_f 0.59(CHCl₃:MeOH:AcOH=9:1:1), 0.32(CHCl₃:MeOH:AcOH=95:5:10)

¹H-NMR(CDCl₃) :7.38-7.23(5H, m, aromatic), 5.87(1H, d, J=4.0Hz, NH), 4.75(1H, d, J=6.3 Hz, H-1), 4.17(1H, m, H-2), 2.97-2.50(6H, m, CH₂N(CH₂)₂), 2.04(2H, m, COCH₂), 1.45(2H, COCH₂CH₂), 1.24(12H, brs, (CH₂)₆CH₃), 1.05(6H, brt, N(CH₂CH₃)₂), 0.88(3H, t, (CH₂)₆CH₃)

MS (FAB) 377(M+H)⁺

【 0 0 5 2 】

実施例 2 4 (1 S , 2 R) - 2 - デカノイルアミノ - 3 - ジエチルアミノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノ - ルの合成

実施例 1 1 の方法に準じ、(1 S , 2 S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1 , 3 - プロパンジオ - ル - 3 - メタンスルホニルエステルの代わりに、(1 S , 2 R) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1 , 3 - プロパンジオ - ル - 3 - メタンスルホニルエステルを使用し、N - メチルピペラジンの代わりにジエチルアミンを使用し、同様に合成を行って標記物質 (D - エリトロ体) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) :実施例 2 3 のデータと一致した。

【 0 0 5 3 】

実施例 2 5 (1 R , 2 S) - 2 - ヘキサノイルアミノ - 3 - (4 - ヒドロキシピペリジノ) - 1 - フェニル - 1 - プロパノ - ルの合成

実施例 2 0 の方法に準じ、デカノイルクロリドの代わりにヘキサノイルクロリドを用い、同様に合成を行って白色固体の標記物質 (2 5 0 . 5 m g) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) :7.36-7.26(5H, m, aromatic), 5.95(1H, d, J=4.3Hz, NH), 4.80(1H, d, J=5.0 Hz, H-1), 4.22(1H, m, H-2), 3.72(1H, m, H-4'), 2.90-2.78(2H, br, H-2'A), 2.70-2.56(2H, m, H-3), 2.38-2.35(2H, br, H-2'B), 2.01-1.91(2H, br, H-3'A), 2.16-2.10(2H, m, COCH₂), 1.67-1.57(4H, m, H-3'B, COCH₂CH₂), 1.24(4H, brs, (CH₂)₂CH₃), 0.88(3H, t, CH₃)

【 0 0 5 4 】

実施例 2 6 (1 R , 2 S) - 2 - オクタノイルアミノ - 3 - (4 - ヒドロキシピペリジノ) - 1 - フェニル - 1 - プロパノ - ルの合成実施例 2 0 の方法に準じ、デカノイルクロリドの代わりにオクタノイルクロリドを用い、同様に合成を行って白色固体の標記物質 (2 3 0 . 2 m g) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) :7.36-7.26(5H, m, aromatic), 6.09(1H, d, J=4.3Hz, NH), 4.80(1H, d, J=5.0 Hz, H-1), 4.21(1H, m, H-2), 3.70(1H, m, H-4'), 2.90-2.78(2H, br, H-2'A), 2.70-2.56(2H, m, H-3), 2.38-2.35(2H, br, H-2'B), 2.01-1.91(2H, br, H-3'A), 2.16-2.10(2H, m, COCH₂), 1.67-1.57(4H, m, H-3'B, COCH₂CH₂), 1.24(8H, brs, (CH₂)₄CH₃), 0.88(3H, t, CH₃)

【 0 0 5 5 】

実施例 2 7 (1 R , 2 S) - 2 - ドデカノイルアミノ - 3 - (4 - ヒドロキシピペリジノ) - 1 - フェニル - 1 - プロパノ - ルの合成

実施例 2 0 の方法に準じ、デカノイルクロリドの代わりにドデカノイルクロリドを用い、同様に合成を行って白色固体の標記物質 (2 6 5 . 0 m g) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) :7.36-7.26(5H, m, aromatic), 5.97(1H, d, J=4.3Hz, NH), 4.80(1H, d, J=5.0

10

20

30

40

50

Hz, H-1), 4.22(1H, m, H-2), 3.72(1H, m, H-4'), 2.90-2.78(2H, br, H-2'A), 2.70-2.56(2H, m, H-3), 2.38-2.35(2H, br, H-2'B), 2.01-1.91(2H, br, H-3'A), 2.16-2.10(2H, m, COCH₂), 1.67-1.57(4H, m, H-3'B, COCH₂CH₂), 1.24(16H, brs, (CH₂)₈CH₃), 0.88(3H, t, CH₃)

【0056】

実施例 28 ~ 30

実施例 25 ~ 27 と同様の方法で、以下の立体異性体を合成した。収量は以下のとおりである。

実施例 28 : (1S, 2R) - 2 - ヘキサノイルアミノ - 3 - (4 - ヒドロキシピペリジノ) - 1 - フェニル - 1 - プロパノール ; 収量 : 245.0 mg

実施例 29 : (1S, 2R) - 2 - オクタノイルアミノ - 3 - (4 - ヒドロキシピペリジノ) - 1 - フェニル - 1 - プロパノール ; 収量 : 233.5 mg 10

実施例 30 : (1S, 2R) - 2 - ドデカノイルアミノ - 3 - (4 - ヒドロキシピペリジノ) - 1 - フェニル - 1 - プロパノール ; 収量 : 215.0 mg

【0057】

実施例 31 (1R, 2R) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - ピロリジノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

(1R, 2R) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1, 3 - プロパンジオール - 3 - メタンスルホニルエステル (1.52 g, 4.01 mmol) を DMF (8 ml) に溶かし、ピロリジン (1.14 g, 16.03 mmol) を加え、40 ~ 50 で 18 時間攪拌した後、酢酸エチル (100 ml) を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (70 ml)、水 (70 ml)、飽和食塩水 (70 ml) で順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製し、無色油状の標記物質 (1.21 g, 収率 85.5%) を得た。 20

TLC Rf 0.20(CHCl₃:MeOH=20:1), 0.20(AcOEt)

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.39-7.24(10H, m, aromatic), 5.06-5.02(2H, m, CH₂-O-CO), 4.99(1H, d, J = 3.91 Hz, H-1), 4.07(1H, m, H-2), 2.9-2.6(6H, m, (CH₂)₃N), 1.83-1.74(4H, m, H-3', H-4')

¹³C-NMR(CDCl₃) : 156.0, 140.8, 136.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8, 127.4, 126.1, 75.7, 66.6, 58.1, 55.2, 53.4, 23.6

【0058】 30

実施例 32 (1R, 2R) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - シクロペンチルアミノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

(1R, 2R) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1, 3 - プロパンジオール - 3 - メタンスルホニルエステル (1.21 g, 3.19 mmol) を DMF (6 ml) に溶かし、シクロペンチルアミン (1.09 g, 12.8 mmol) を加え、40 ~ 50 で 32 時間攪拌した後、さらにシクロペンチルアミン (0.51 g, 5.99 mmol) を加え、40 ~ 50 一晩攪拌した。反応がほぼ終了していることを TLC (酢酸エチル) で確認した後、酢酸エチル (100 ml) を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (70 ml)、水 (70 ml)、飽和食塩水 (70 ml) で順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製し、無色油状の標記物質 (534.4 mg, 収率 45.7%) を得た。 40

TLC Rf 0.17(CHCl₃:MeOH=20:1), 0.10(AcOEt)

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.35-7.23(10H, m, aromatic), 5.34(1H, d, CONH), 5.08(1H, s, H-1), 4.98(2H, m, CH₂-O-CO), 3.94(1H, m, H-2), 3.24(1H, m, H-3A), 3.08(1H, m, H-2'), 2.85(1H, dd, J = 2.93, 12.21 Hz, H-3B), 2.04-1.93, 1.87-1.79, 1.73-1.55, 1.51-1.30 (8H, m, H-3', H-4', H-5', H-6')

¹³C-NMR(CDCl₃) : 160.7, 141.0, 136.4, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8, 127.3, 125.6, 76.3, 66.6, 59.9, 54.7, 53.5, 49.9, 34.1, 33.2, 33.1, 32.7, 23.8, 23.6, 23.4

【0059】

実施例 33 (1R, 2R) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - ピペリジノ
- 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

(1R, 2R) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1, 3 - プロ
パンジオール - 3 - メタンシルホニルエステル (1.21g, 3.19mmol) を DM
F (6ml) に溶かし、ピペリジン (1.09g, 12.8mmol) を加え、40 ~ 5
0 で 24 時間攪拌した。反応がほぼ終了していることを TLC (酢酸エチル、クロロホル
ム：メタノール = 20 : 1) で確認した後、酢酸エチル (100ml) を加え、有機層
を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (70ml)、水 (70ml)、飽和食塩水 (70ml)
で順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシ
リカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、無色油状の標記物質 (79
5.4mg, 収率 68.0%) を得た。 10

TLC Rf 0.20(CHCl₃:MeOH=20:1), 0.17(AcOEt)

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.36-7.25(10H, m, aromatic), 5.04(2H, s, CH₂-O-CO), 5.01(1H, d, J=3.4
2Hz, H-1), 4.94(1H, d, J=7.33Hz, NH), 4.15(1H, m, H-2), 2.64-2.45(6H, m, (CH₂)₃N), 1.68-
1.54(4H, m, H-3', H-5'), 1.5-1.4(2H, m, H-4')

¹³C-NMR(CDCl₃) : 155.9, 140.8, 136.4, 128.5, 128.3, 128.1, 127.9, 127.4, 126.3
, 75.7, 66.7, 60.5, 55.8, 51.7, 26.1, 23.9

【0060】

実施例 34 (1R, 2R) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキ
シルアミノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成 20

(1R, 2R) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1, 3 - プロ
パンジオール - 3 - メタンシルホニルエステル (1.21g, 3.19mmol) を DM
F (6ml) に溶かし、シクロヘキシルアミン (1.29g, 13.0mmol) を加え
、40 ~ 50 で 2 日間攪拌した後、さらにシクロヘキシルアミン (0.62g, 6.2
5mmol) を加え 40 ~ 50 で一夜攪拌した。反応がほぼ終了していることを TLC
(酢酸エチル、クロロホルム：メタノール = 20 : 1) で確認した後、酢酸エチル (10
0ml) を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (70ml)、水 (70ml)、
飽和食塩水 (70ml) で順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を減圧留去した
。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、無
色油状の標記物質 (750.0mg, 収率 61.5%) を得た。 30

TLC Rf 0.19(CHCl₃:MeOH=20:1), 0.12(AcOEt)

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.35-7.22(10H, m, aromatic), 5.32(1H, d, J=7.32Hz, CONH), 5.07(1H, s, H
-1), 4.98(2H, m, CH₂-O-CO), 3.94(1H, m, H-2), 3.26(1H, m, H-3A), 2.88(1H, dd, J=2.44, 12.
69Hz, H-3B), 2.44(1H, m, H-2'), 1.95-1.86, 1.77-1.68, 1.63-1.60, 1.42-1.02(10H, m, H-
3', H-4', H-5', H-6', H-7')

¹³C-NMR(CDCl₃) : 156.2, 141.0, 136.4, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8, 127.3, 125.7
, 76.3, 66.6, 56.8, 54.7, 49.6, 47.0, 34.7, 33.5, 33.3, 33.0, 25.9, 25.4, 25.0,
24.8, 24.7

【0061】

実施例 35 (1S, 2S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - モルホリノ - 40
1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

実施例 1 の方法に従い (1S, 2S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - フェ
ニル - 1, 3 - プロパンジオールをメシル化した後、実施例 3 の方法に従ってモルホリン
置換反応を行った結果、無色油状の標記物質を収率 63% で得た。

TLC Rf 0.36(CHCl₃:MeOH=20:1)

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.38-7.26(5H, m, aromatic), 4.98(1H, d, J=3.91Hz, H-1), 4.05(1H, m, H
-2), 3.74(4H, m, (CH₂)₂O), 2.64-2.59(5H, m, H-2', H-6', H-3A), 2.46(1H, dd, J=4.89, 13.19
Hz, H-3B), 1.38(9H, s, (CH₃)₃)

【0062】

実施例 36 (1S, 2S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - モルホリノ - 50

1 - フェニル - 1 - プロパノールを原料とした (1S, 2S) - 2 - デカノイルアミノ - 3 - モルホリノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

(1S, 2S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - モルホリノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノール (49.9 mg, 0.149 mmol) を塩化メチレン (1 ml) に溶かし、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (1 ml) を加え攪拌した。30分後、反応が終了していることをTLC (クロロホルム：メタノール = 9 : 1) で確認した後、エーテル (3 ml) を加え、溶媒を減圧留去した。得られた無色油状物を実施例7に従ってアシル化し、無色油状の標記物質 (48.8 mg, 収率82.2%) を得た。

【0063】

実施例37 (1S, 2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - (N - メチルピペラジノ) - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

(1S, 2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1, 3 - プロパンジオール - 3 - メタンシルホニルエステル (1.81 g, 4.78 mmol) をエタノール (40 ml) に溶かし、ヨウ化ナトリウム (712.8 mg, 4.75 mmol)、N - メチルピペラジン (1.92 g, 19.2 mmol) を加え、50℃で5日間攪拌した。反応状況をTLC (クロロホルム：メタノール = 9 : 1) で確認した後、溶媒を留去し、水 (50 ml)、酢酸エチル (100 ml) を加え、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 20 : 1) で精製し、無色油状の標記物質 (242.2 mg, 収率13.2%) を得た。

TLC Rf 0.38 (CHCl₃:MeOH=9:1)

¹H-NMR (CDCl₃) : 7.36-7.26 (10H, m, aromatic), 5.04 (2H, s, CH₂-O-CO), 5.00 (1H, d, J=3.4 Hz, H-1), 4.97 (1H, d, NH), 4.12 (1H, m, H-2), 2.70-2.49 (10H, m, (CH₂)₃N, (CH₂)₂N), 2.28 (3H, s, CH₃-N)

¹³C-NMR (CDCl₃) : 156.0, 140.7, 136.4, 128.5, 128.3, 128.1, 127.9, 127.5, 126.2, 75.3, 66.8, 59.6, 55.1, 54.1, 52.1, 45.9

【0064】

実施例38 (1S, 2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - ((2S) - 2 - ヒドロキシメチルピロリジノ) - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

(2S) - 2 - ヒドロキシメチルピロリジン (323.3 mg, 3.20 mmol) をエタノール (12 ml) に溶かし、(1S, 2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1, 3 - プロパンジオール - 3 - p - プロモベンゼンシルホニルエステル (782 mg, 1.50 mmol) の塩化メチレン溶液 (3 ml) に滴下した。45℃で2日間攪拌し、反応状況をTLC (クロロホルム：メタノール = 9 : 1、酢酸エチル：2 - プロパノール = 2 : 1) で確認した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：2 - プロパノール = 7 : 3) で精製し、無色油状の標記物質 (79.5 mg, 収率13.8%) を得た。

TLC Rf 0.25 (CHCl₃:MeOH=9:1), 0.39 (AcOEt:(CH₃)₂CHOH=2:1)

¹H-NMR (CDCl₃) : 7.51-7.23 (10H, m, aromatic), 5.32 (1H, br, NH), 4.99 (3H, m, H-1, CH₂-O-CO), 3.93 (1H, m, H-2), 3.67, 3.66, 3.64, 3.63 (1H, dd, CH₂(A)-OH), 3.51 (1H, dd, J=4.40, 11.23 Hz, CH₂(B)-OH), 3.28-3.23 (1H, m, H-5'A), 3.08 (1H, dd, J=5.86, 13.19 Hz, H-3A), 2.81 (1H, dd, J=2.93, 13.18 Hz, H-3B), 2.71 (1H, m, H-2'), 2.34-2.28 (1H, m, H-5'B), 1.90-1.59 (4H, m, H-3', H-4')

¹³C-NMR (CDCl₃) : 156.5, 141.0, 136.5, 128.4, 128.3, 128.0, 127.8, 127.5, 125.8, 75.4, 66.6, 66.4, 63.7, 58.0, 56.2, 55.4, 27.0, 23.8

【0065】

実施例39 (1S, 2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - (3 - ヒドロキシピロリジノ) - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

(1S, 2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1, 3 - プロパンジオール - 3 - メタンシルホニルエステル (2.60 g, 6.86 mmol) をエタ

10

20

30

40

50

ノール (20 ml) に溶かし、3-ヒドロキシピロリジン (1.19 g, 13.68 mmol) を加え、45 で5日間攪拌した。反応状況をTLC (クロロホルム:メタノール = 9:1) で確認した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 9:1、酢酸エチル:メタノール = 9:1) で精製し、無色油状の標記物質 (527.1 mg, 収率20.8%) を得た。

TLC Rf 0.25(CHCl₃:MeOH=9:1), 0.35(AcOEt:MeOH=4:1)

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.41-7.24(10H, m, aromatic), 5.26(0.7H, d, J=7.82Hz, NH, 片方のジアステレオマー由来), 5.20(0.3H, d, NH, もう片方のジアステレオマー由来), 5.00(3H, s, H-1, CH₂-O-CO), 4.34(0.7H, m, H-3'), 片方のジアステレオマー由来), 4.28(0.3H, m, H-3', もう片方のジアステレオマー由来), 4.02(1H, m, H-2), 3.04-2.99, 2.89-2.42(6H, m, (CH₂)₃N), 2.20-2.07(1H, m, H-4'A), 1.80-1.68(1H, m, H-4'B)

¹³C-NMR(CDCl₃) : 156.5, 141.2, 141.1, 136.7, 128.8, 128.6, 128.3, 128.2, 127.8, 126.4, 75.4, 75.2, 71.3, 67.0, 64.0, 58.0, 54.2, 54.1, 53.8, 34.9

【0066】

実施例40 (1S, 2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - ピロリジノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

(1S, 2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1, 3 - プロパンジオール - 3 - メタンスルホニルエステル (1.21 g, 3.19 mmol) をDMF (6 ml) に溶かし、ピロリジン (0.91 g, 12.8 mmol) を加え、40 で24時間攪拌した後、酢酸エチル (100 ml) を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (70 ml)、水 (70 ml)、飽和食塩水 (70 ml) で順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 20:1) で精製し、無色油状の標記物質 (983.1 mg, 収率87.0%) を得た。

TLC Rf 0.20(CHCl₃:MeOH=20:1), 0.20(AcOEt)

¹H-NMR(CDCl₃) : 実施例31に示したデータと一致した。

¹³C-NMR(CDCl₃) : 実施例31に示したデータと一致した。

【0067】

実施例41 (1S, 2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - (3-ヒドロキシメチルピペリジノ) - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

(1S, 2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1, 3 - プロパンジオール - 3 - メタンスルホニルエステル (2.43 g, 6.41 mmol) をエタノール (20 ml) に溶かし、3-ヒドロキシメチルピペリジン (1.47 g, 12.78 mmol) を加え、45 で5日間攪拌した。反応状況をTLC (クロロホルム:メタノール = 9:1) で確認した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 20:1、酢酸エチル:メタノール = 20:1) で精製し、無色油状の標記物質 (293.3 mg, 11.5%) を得た。

TLC Rf 0.42(CHCl₃:MeOH=9:1), 0.16(AcOEt:MeOH=20:1)

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.35-7.26(10H, m, aromatic), 5.03(2H, s, CH₂-O-CO), 4.994(0.5H, d, J=7.81Hz, H-1, 片方のジアステレオマー由来), 4.986(0.5H, d, J=8.30Hz, H-1, もう片方のジアステレオマー由来), 4.15-4.09(1H, m, H-2), 3.56-3.45(2H, m, CH₂-OH), 3.00-2.91, 2.75, 2.25-2.00(4H, m, H-2', H-6'), 2.65-2.59(1H, m, H-3A), 2.49-2.45(1H, m, H-3B), 1.82(1H, m, H-3'), 1.75-1.65, 1.63-1.53, 1.09-1.04(4H, m, H-4', H-5')

¹³C-NMR(CDCl₃) : 156.2, 156.1, 140.7, 136.4, 128.5, 128.3, 128.1, 127.9, 127.5, 126.2, 75.4, 75.3, 66.7, 65.7, 65.6, 60.4, 60.3, 60.2, 58.2, 57.5, 55.7, 55.1, 52.0, 38.8, 38.7, 26.6, 24.7, 14.2

【0068】

実施例42 (1S, 2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - (4-ヒドロキシピペリジノ) - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

(1S, 2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1, 3 - プロ

パンジオール - 3 - メタンスルホニルエステル (273 . 6 mg , 0 . 722 mmol) をエタノール (3 ml) に溶かし、ヨウ化ナトリウム (119 . 2 mg , 0 . 795 mmol)、4 - ヒドロキシピペリジン (171 . 5 mg , 1 . 70 mmol) を加え、室温で4日間攪拌した。反応状況を TLC (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) で確認した後、4 - ヒドロキシピペリジン (157 . 0 mg , 1 . 55 mmol) を追加し、45 でさらに2日間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製し、無色油状の標記物質 (112 . 6 mg , 収率 40 . 6 %) を得た。

TLC Rf 0.24(CHCl₃:MeOH=9:1)

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.36-7.25(10H,m,aromatic), 5.03(3H,m,CH₂-O-CO,NH), 5.00(1H,d,J=2.93Hz,H-1), 4.11(1H,m,H-2), 3.71(1H,m,H-4'), 2.91, 2.82, 2.64, 2.48, 2.32(6H,m,(CH₂)₃N), 1.89(2H,m,H-3'A,H-5'A), 1.64-1.56(2H,m,H-3'B,H-5'B)

¹³C-NMR(CDCl₃) : 156.1, 140.7, 136.4, 128.5, 128.3, 128.1, 127.9, 127.5, 126.2, 75.4, 66.9, 66.8, 66.7, 59.5, 52.2, 51.9, 34.4

【 0069 】

実施例 43 (1S, 2R) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - (4 - ヒドロキシピペリジノ) - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

(1S, 2R) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1, 3 - プロパンジオール - 3 - メタンスルホニルエステル (270 . 0 mg , 0 . 712 mmol) をエタノール (3 ml) に溶かし、4 - ヒドロキシピペリジン (287 . 8 mg , 2 . 85 mmol) を加え、45 で2日間攪拌した。反応状況を TLC (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) で確認した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製し、無色油状の標記物質 (170 . 9 mg , 収率 62 . 5 %) を得た。

TLC Rf 0.24(CHCl₃:MeOH=9:1)

【 0070 】

実施例 44 (1R, 2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - (4 - ヒドロキシピペリジノ) - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

(1R, 2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1, 3 - プロパンジオール - 3 - メタンスルホニルエステル (273 . 6 mg , 0 . 722 mmol) をエタノール (3 ml) に溶かし、4 - ヒドロキシピペリジン (291 . 7 mg , 2 . 89 mmol) を加え、45 で2日間攪拌した。反応状況を TLC (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) で確認した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製し、無色油状の標記物質 (184 . 3 mg , 収率 66 . 5 %) を得た。

TLC Rf 0.24(CHCl₃:MeOH=9:1)

【 0071 】

実施例 45 (1R, 2R) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - (4 - ヒドロキシピペリジノ) - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

(1R, 2R) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1, 3 - プロパンジオール - 3 - メタンスルホニルエステル (295 . 6 mg , 0 . 780 mmol) をエタノール (3 ml) に溶かし、4 - ヒドロキシピペリジン (315 . 1 mg , 3 . 12 mmol) を加え、45 で2日間攪拌した。反応状況を TLC (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) で確認した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製し、無色油状の標記物質 (179 . 7 mg , 収率 60 . 0 %) を得た。

TLC Rf 0.24(CHCl₃:MeOH=9:1)

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.36-7.25(10H,m,aromatic), 5.03(3H,m,CH₂-O-CO,NH), 5.00(1H,d,J=2.93Hz,H-1), 4.11(1H,m,H-2), 3.71(1H,m,H-4'), 2.91, 2.82, 2.64, 2.48, 2.32(6H,m,(CH₂)₃N), 1.89(2H,m,H-3'A,H-5'A), 1.64-1.56(2H,m,H-3'B,H-5'B)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 156.1, 140.7, 136.4, 128.5, 128.3, 128.1, 127.9, 127.5, 126.2, 75.4, 66.9, 66.8, 66.7, 59.5, 52.2, 51.9, 34.4

【0072】

実施例46 (1S, 2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - ジエタノールアミノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

(1S, 2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1, 3 - プロパンジオール - 3 - メタンシルホニルエステル (1.50 g, 3.96 mmol) をエタノール (30 ml) に溶かし、ジエタノールアミン (1.69 g, 16.1 mmol) を加え、45 で5日間攪拌した。反応状況をTLC (クロロホルム：メタノール = 9 : 1) で確認した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 9 : 1) で精製し、無色油状の標記物質 (81.1 mg, 収率5.3%) を得た。

10

TLC Rf 0.38 (CHCl₃:MeOH=9:1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.31-7.21(10H, m, aromatic), 5.48(1H, d, J=8.79Hz, NH), 5.04(1H, d, J=2.44Hz, H-1), 4.95(2H, m, CH₂-O-CO), 3.89(1H, m, H-2), 3.64-3.54(4H, m, N(CH₂-CH₂-OH)₂), 2.79, 2.71-2.53(6H, m, (CH₂)₃N)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 156.9, 141.5, 136.4, 128.4, 128.3, 128.0, 127.8, 127.4, 125.9, 72.6, 66.7, 59.9, 57.5, 57.3, 55.5

【0073】

実施例47 (1S, 2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 (4 - ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

(1S, 2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1, 3 - プロパンジオール - 3 - メタンシルホニルエステル (1.21 g, 3.19 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (6 ml) に溶かし、trans - 4 - アミノシクロヘキサノール (1.47 g, 12.76 mmol) を加え、50 で3日間攪拌した。反応状況をTLC (クロロホルム：メタノール = 9 : 1) で確認した後、酢酸エチル (100 ml) を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (70 ml)、水 (70 ml)、飽和食塩水 (70 ml) で順次洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 9 : 1) で精製し、白色結晶の標記物質 (571.5 mg, 収率45.0%) を得た。

20

30

TLC Rf 0.18 (CHCl₃:MeOH=4:1), 0.16 (AcOEt:MeOH=4:1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.34-7.23(10H, m, aromatic), 5.33(1H, d, NH), 5.07(1H, s, H-1), 4.98(2H, m, CH₂-O-CO), 3.96(1H, m, H-2), 3.60(1H, m, H-4'), 3.25(1H, m, H-3A), 2.89(1H, m, H-3B), 2.48(1H, m, H-1'), 1.97(4H, m, H-2'A, H-3'A, H-5'A, H-6'A), 1.33-1.14(4H, m, H-2'B, H-3'B, H-5'B, H-6'B)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 156.2, 140.8, 136.3, 128.5, 128.3, 128.1, 127.8, 127.4, 125.6, 75.8, 70.0, 66.7, 56.2, 54.7, 49.7, 33.7, 30.9, 30.7

【0074】

実施例48 (1S, 2S) - 2 - オクチルオキシカルボニルアミノ - 3 - モルホリノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

(1S, 2S) - 2 - アミノ - 3 - モルホリノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノール (627.7 mg, 2.66 mmol) をメタノール (10 ml) に溶かし、室温下、トリエチルアミン (0.518 ml, 3.723 mmol) を加えた後、氷浴上にてクロロギ酸 n - オクチルエステル (0.625 ml, 3.192 mmol) を加え、室温下15時間攪拌した。反応終了後、メタノール (5 ml) を加え20分間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチル (100 ml) を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水、飽和食塩水それぞれ70 ml で順次洗浄し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムで精製し (溶出溶媒; ヘキサン:酢酸エチル = 1:2)、無色油状の標記物質 (814.5 mg, 収率78.1%) を得た。

40

50

TLC Rf 0.21(Hexane:AcOEt=1:2)、0.32(CHCl₃:MeOH=20:1)、0.36(AcOEt)

¹H-NMR(CDCl₃) :7.38-7.26(5H,m,aromatic), 4.99(1H,d,J=3.42Hz,H-1), 4.08(1H,m,H-2), 3.98(2H,m,COOCH₂), 3.73(4H,m,(CH₂)₂O), 2.66-2.45(6H,m,CH₂N(CH₂)₂), 1.54(2H,m,COOCH₂CH₂), 1.27(10H,m,(CH₂)₅CH₃), 0.88(3H,t,CH₂CH₃)

¹³C-NMR(CDCl₃) : 156.5, 140.7, 128.3, 127.6, 126.2, 75.4, 66.9, 65.3, 60.1, 54.4, 52.0, 31.7, 29.2, 29.0, 28.9, 25.7, 22.6, 14.0

【0075】

実施例49 (1R, 2R) - 2 - オクチルオキシカルボニルアミノ - 3 - ピロリジノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

(1R, 2R) - 2 - アミノ - 3 - ピロリジノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノール (250.2 mg, 1.11 mmol) をメタノール (5 ml) に溶かし、室温下、トリエチルアミン (0.186 ml, 1.337 mmol) を加えた後、氷浴上にてクロロギ酸 n - オクチルエステル (0.240 ml, 1.226 mmol) を加え、室温下攪拌した。90分後、トリエチルアミン (0.186 ml, 1.337 mmol)、クロロギ酸 n - オクチルエステル (0.240 ml, 1.226 mmol) 追加し、室温下攪拌した。20時間後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチル (100 ml) を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水、飽和食塩水それぞれ70 ml で順次洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (溶出溶媒; クロロホルム: メタノール = 20:1)、無色油状の標記物質 (99.5 mg、収率23.8%) を得た。

TLC Rf 0.28(AcOEt:MeOH=4:1)、0.30(CHCl₃:MeOH=9:1)

¹H-NMR(CDCl₃) :7.36-7.24(5H,m,aromatic), 5.05(1H,d,J=2.93Hz,H-1), 4.9(1H,d,NH), 4.04(1H,m,H-2), 3.96(2H,m,COOCH₂), 2.91-2.68(6H,m,CH₂N(CH₂)₂), 1.80(4H,m,H-3',H-4'), 1.52(2H,m,COOCH₂CH₂), 1.26(10H,m,(CH₂)₅CH₃), 0.88(3H,t,CH₂CH₃)

¹³C-NMR(CDCl₃) : 156.4, 140.9, 128.2, 127.3, 126.1, 75.6, 65.1, 58.1, 55.2, 53.3, 31.7, 29.1, 28.9, 25.7, 23.6, 22.6, 14.0

【0076】

実施例50 (1R, 2R) - 2 - デシルアミノ - 3 - ピロリジノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

(1R, 2R) - 2 - デカノイルアミノ - 3 - ピロリジノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノール (181.8 mg, 0.486 mmol) を塩化メチレン (5 ml) に溶かし、室温下、水素化リチウムアルミニウム (153.0 mg, 4.032 mmol) を加え、35-40℃で2.5時間還流後、氷浴上にて1N - 塩酸 (15 ml) を加え、30分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (70 ml)、クロロホルム (100 ml) を加え、有機層を水、飽和食塩水それぞれ70 ml で順次洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (溶出溶媒; クロロホルム: メタノール = 20:1、酢酸エチル: メタノール = 2:1)、無色油状の標記物質 (121.2 mg、収率69.3%) を得た。

TLC Rf 0.39(CHCl₃:MeOH=9:1)、0.19(AcOEt:MeOH=2:1)

¹H-NMR(CDCl₃) :7.37-7.22(5H,m,aromatic), 4.68(1H,d,J=3.90Hz,H-1), 2.99(1H,m,H-2), 2.63-2.42(8H,m,CH₂N(CH₂)₂,NHCH₂), 1.77(4H,m,H-3',H-4'), 1.41-1.24(16H,m,(CH₂)₈CH₃), 0.88(3H,t,CH₃)

¹³C-NMR(CDCl₃) : 143.1, 128.1, 127.0, 126.2, 73.9, 61.2, 57.6, 54.5, 48.5, 31.9, 30.2, 29.7, 29.6, 29.4, 29.3, 27.1, 23.6, 22.7, 14.1

【0077】

実施例51 (1S, 2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - モルホリノ - 1 - シクロヘキシル - 1 - プロパノールの合成

(1S, 2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - シクロヘキシル - 1, 3 - プロパンジオール - 3 - メタンシルホニルエステル (369.0 mg, 0.958 mmol) を塩化メチレン: メタノール混液 (2:1, 5 ml) に溶かし、室温下、モルホリ

ン(0.25 ml, 2.88 mmol)を加え、40 で攪拌した。20時間後、モルホリン(0.083 ml, 0.958 mmol)を追加し、さらに2日間、40 で攪拌した。反応が終了していることをTLC(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で確認した後、溶媒を減圧留去し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(20 ml)を加え、クロロホルム(30 ml x 3)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥後、ろ過した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し、無色油状の標記物質(61.1 mg, 収率17.0%)を得た。

TLC Rf 0.36(CHCl₃:MeOH=20:1)、0.18(Hexane:AcOEt=1:2)

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.39-7.26(5H, m, aromatic), 5.11(2H, m, CH₂O-CO), 4.98(1H, br, NH), 3.85(1H, m, H-2), 3.67(4H, m, (CH₂)₂O), 3.44(1H, m, H-1), 2.67-2.48(6H, m, (CH₂)₃N), 1.86, 1.75, 1.66, 1.53, 1.38, 1.29-1.11(11H, m)

¹³C-NMR(CDCl₃) : 155.8, 136.4, 128.5, 128.2, 128.0, 127.9, 79.6, 67.0, 66.8, 66.3, 60.9, 54.2, 47.9, 40.6, 29.5, 27.1, 26.4, 26.0, 25.8

【0078】

実施例52 (1S, 2S) - 2 - デカノイルアミノ - 3 - モルホリノ - 1 - シクロヘキシル - 1 - プロパノールの合成

(1S, 2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - モルホリノ - 1 - シクロヘキシル - 1 - プロパノール(62.9 mg, 0.167 mmol)をメタノール(2 ml)に溶かし、10%パラジウム炭素(17.5 mg, 9.83 mol%)を加え、水素雰囲気下、室温で一夜攪拌した。TLC(クロロホルム:メタノール=9:1およびヘキサン:酢酸エチル=1:3)で反応が終了していることを確認した後、パラジウム炭素をろ過除去し、ろ液を濃縮して、油状物(45.0 mg)を得た。この油状物をメタノール(1 ml)に溶かし、トリエチルアミン(34.8 μl, 0.250 mmol)を加え、氷冷下にてデカノイルクロリド(41.0 μl, 0.200 mmol)を滴下した。2時間後、TLC(酢酸エチル、酢酸エチル:メタノール=20:1)で反応が終了していることを確認した後、メタノール(5 ml)を加え、20分間放置した。反応溶液を減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=40:1)で精製し、無色油状の標記物質(25.3 mg, 収率38.3%)を得た。

TLC Rf 0.32(CHCl₃:MeOH=20:1)、0.28(Toluene:Acetone=3:1)

¹H-NMR(CDCl₃) : 5.63(1H, d, J=8.30Hz, NH), 4.13(1H, m, H-2), 3.69(4H, m, (CH₂)₂O), 3.44(1H, m, H-1), 2.66-2.49(6H, m, (CH₂)₃N), 2.20-2.14(2H, m, CO-CH₂), 1.88-1.56, 1.34-1.11(25H, m), 0.88(3H, t, CH₃)

¹³C-NMR(CDCl₃) : 172.7, 77.6, 66.9, 60.6, 54.3, 46.5, 40.9, 36.9, 31.8, 29.5, 29.4, 29.3, 26.4, 26.1, 25.8, 22.6, 14.1

【0079】

実施例53 (2S, 3S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - モルホリノ - 3 - オクタデカノールの合成

(2S, 3S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1, 3 - オクタデカンジオール - 1 - メタンスルホニルエステル(514.4 mg, 1.003 mmol)を塩化メチレン:メタノール混液(2:1, 5 ml)に溶かし、室温下、モルホリン(348 μl, 4.00 mmol)を加え、40 で攪拌した。3日後、モルホリン(100 μl, 1.15 mmol)を追加し、さらに3日間、40 で攪拌した後、反応溶媒を減圧留去し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(20 ml)を加え、クロロホルム(30 ml)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥後、ろ過した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:3)で精製し、無色油状の標記物質(50.7 mg, 収率10.1%)を得た。

TLC Rf 0.35(n-Hexane:AcOEt=1:3)

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.39-7.26(5H, m, aromatic), 5.11(2H, m, CH₂O-CO), 4.99(1H, br, NH), 4.46-4.11(1H, m, H-4A), 3.68(6H, m, (CH₂)₂O, H-4B, OH), 3.38(1H, m, H-3), 2.66-2.54(6H, m, (CH₂)₃N), 1.50, 1.25(26H, m, (CH₂)₁₃CH₃), 0.88(3H, t, CH₃)

【0080】

実施例54 (2S, 3S) - 2 - デカノイルアミノ - 1 - モルホリノ - 3 - オクタデカノールの合成

(2S, 3S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - モルホリノ - 3 - オクタデカノール (59.2 mg, 0.117 mmol) を塩化メチレン：メタノール混液 (1 : 1, 2 ml) に溶かし、10%パラジウム炭素 (21.3 mg, 17.0 mol%) を加え、水素雰囲気下、攪拌した。3時間後、パラジウム炭素をろ過除去し、ろ液を濃縮して、白色結晶 (39.7 mg) を得た。この白色結晶 (39.7 mg, 0.107 mmol) を塩化メチレン：メタノール混液 (1 : 1, 2 ml) に溶かし、トリエチルアミン (39.0 μ l, 0.280 mmol) を加え、氷冷下にてデカノイルクロリド (48.0 μ l, 0.234 mmol) を滴下した。室温下20時間攪拌後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール = 40 : 1) で精製し、無色油状の標記物質 (13.9 mg, 収率22.6%) を得た。

10

TLC Rf 0.44 (CHCl₃:MeOH=20:1)、0.36 (AcOEt:MeOH=40:1)

¹H-NMR (CDCl₃) : 5.80 (1H, d, J=6.84 Hz, NH), 3.95 (1H, m, H-2), 3.69 (4H, m, (CH₂)₂O), 3.58 (1H, m, H-3), 2.55 (6H, m, (CH₂)₃N), 2.19 (2H, m, CO-CH₂), 1.62, 1.41, 1.25 (42H, m), 0.88 (6H, m, CH₃)

¹³C-NMR (CDCl₃) : 173.5, 74.9, 66.8, 60.1, 54.0, 50.4, 36.8, 34.0, 31.9, 31.8, 29.7, 29.6, 29.4, 29.3, 29.2, 25.8, 22.7, 14.1

【0081】

20

実施例55 (2S, 3S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - モルホリノ - 3 - トリデカノールの合成

(2S, 3S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1, 3 - トリデカンジオール - 1 - メタンスルホニルエステル (556.2 mg, 1.256 mmol) をテトラヒドロフラン：エタノール混液 (1 : 1, 4 ml) に溶かし、室温下、モルホリン (330 μ l, 3.79 mmol) を加え、40 で攪拌した。3日後、モルホリン (165 μ l, 1.90 mmol) を追加し、さらに3日間、40 で攪拌した後、反応溶媒を減圧留去し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 ml) を加え、クロロホルム (30 ml \times 3) で抽出し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥後、ろ過した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 2) で精製し、無色油状の標記物質 (27.1 mg, 収率5.0%) を得た。

30

TLC Rf 0.29 (CHCl₃:MeOH=20:1)、0.28 (n-Hexane:AcOEt=1:2)

¹H-NMR (CDCl₃) : 7.39-7.25 (5H, m, aromatic), 5.11 (2H, m, CH₂O-CO), 4.95 (1H, br, NH), 4.47-4.16 (1H, m, H-4A), 3.85-3.62 (6H, m, (CH₂)₂O, H-4B, OH), 3.41 (1H, m, H-3), 2.63-2.41 (6H, m, (CH₂)₃N), 1.52-1.42, 1.26 (16H, m, (CH₂)₈CH₃), 0.88 (3H, t, CH₃)

【0082】

実施例56 (2S, 3S) - 2 - デカノイルアミノ - 1 - モルホリノ - 3 - トリデカノールの合成

(2S, 3S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - モルホリノ - 3 - トリデカノール (25.0 mg, 57.6 μ mol) をメタノール (1 ml) に溶かし、10%パラジウム炭素 (16.5 mg, 26.9 mol%) を加え、水素雰囲気下、攪拌した。2時間後、パラジウム炭素をろ過除去し、ろ液を濃縮して、白色結晶 (18.4 mg) を得た。この白色結晶 (17.3 mg, 57.6 μ mol) をメタノール (0.5 ml) に溶かし、トリエチルアミン (20.0 μ l, 0.143 mmol) を加え、氷冷下にてデカノイルクロリド (24.0 μ l, 0.117 mmol) を滴下した。1時間後、メタノールを加え、15時間放置した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、無色油状の標記物質 (10.4 mg, 収率39.8%) を得た。

40

TLC Rf 0.41 (CHCl₃:MeOH=20:1)、0.29 (AcOEt:MeOH=40:1)

¹H-NMR (CDCl₃) : 5.80 (1H, d, J=6.34 Hz, NH), 3.95 (1H, m, H-2), 3.69 (4H, m, (CH₂)₂O), 3.

50

58(1H, m, H-3), 2.60-2.55(6H, m, (CH₂)₃N), 2.19(2H, m, CO-CH₂), 1.62, 1.41, 1.26(32H, m), 0.88(6H, m, CH₃)

¹³C-NMR(CDCl₃) : 173.5, 74.9, 66.8, 60.1, 54.0, 50.4, 36.8, 34.0, 31.9, 31.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 25.8, 22.7, 14.1

【0083】

実施例57 (2S, 3S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - モルホリノ - 3 - ノナノールの合成

(2S, 3S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1, 3 - ノナンジオール - 1 - メタンシルホニルエステル (715.7 mg, 1.850 mmol) を塩化メチレン : メタノール混液 (2 : 1, 10 ml) に溶かし、室温下、モルホリン (480 μl, 5.51 mmol) を加え、40 で攪拌した。2日後、モルホリン (160 μl, 1.84 mmol) を追加し、さらに2日間、40 で攪拌した後、反応溶媒を減圧留去し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 ml) を加え、クロロホルム (30 ml × 3) で抽出し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥後、ろ過した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) で精製し、無色油状の標記物質 (76.1 mg, 収率 10.9%) を得た。

TLC Rf 0.53(CHCl₃:MeOH=20:1)、0.29(n-Hexane:AcOEt=1:2)

【0084】

実施例58 (2S, 3S) - 2 - デカノイルアミノ - 1 - モルホリノ - 3 - ノナノールの合成

(2S, 3S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - モルホリノ - 3 - ノナノール (68.1 mg, 0.180 mmol) をメタノール (2 ml) に溶かし、10%パラジウム炭素 (36.8 mg, 19.2 mol%) を加え、水素雰囲気下、攪拌した。15時間後、パラジウム炭素をろ過除去し、ろ液を濃縮して、無色油状物 (55.9 mg) を得た。この無色油状物 (43.9 mg, 0.180 mmol) をメタノール (1 ml) に溶かし、トリエチルアミン (37.6 μl, 0.270 mmol) を加え、氷冷下にてデカノイルクロリド (48.0 μl, 0.234 mmol) を滴下した。室温下18時間攪拌後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 20 : 1) で精製し、無色油状の標記物質 (6.0 mg, 収率 8.4%) を得た。

TLC Rf 0.42(CHCl₃:MeOH=20:1)、0.44(AcOEt:MeOH=20:1)

¹H-NMR(CDCl₃) : 5.80(1H, d, J=6.35Hz, NH), 3.95(1H, m, H-2), 3.69(4H, m, (CH₂)₂O), 3.59(1H, m, H-3), 2.55(6H, m, (CH₂)₃N), 2.19(2H, m, CO-CH₂), 1.62, 1.41, 1.29, 1.28, 1.26(24H, m), 0.88(6H, m, CH₃)

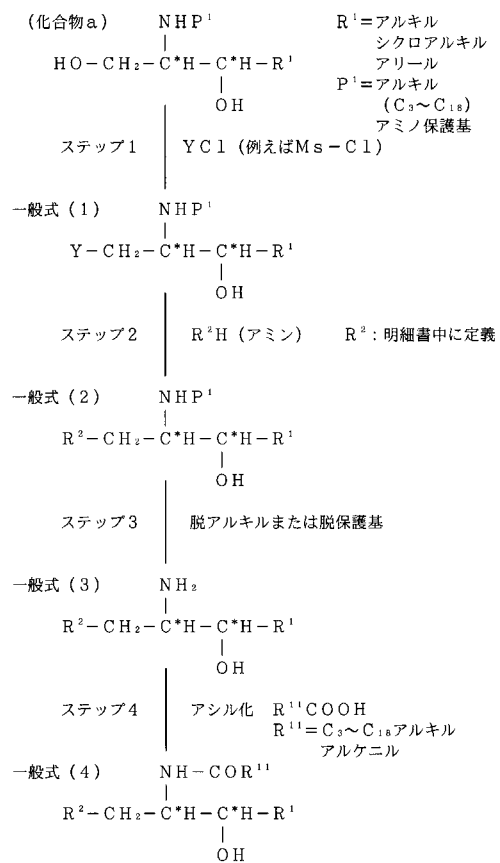
¹³C-NMR(CDCl₃) : 173.5, 74.9, 66.9, 60.1, 54.0, 50.4, 36.8, 34.0, 31.8, 29.5, 29.4, 29.3, 25.8, 25.7, 22.6, 14.1

【図面の簡単な説明】

【0085】

【図1】本発明方法の合成経路を示す概略図である。

【 図 1 】



フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

C 0 7 D 211/46