

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6164610号
(P6164610)

(45) 発行日 平成29年7月19日(2017.7.19)

(24) 登録日 平成29年6月30日(2017.6.30)

(51) Int.Cl.	F I
AO1N 47/40 (2006.01)	AO1N 47/40 A
AO1P 17/00 (2006.01)	AO1P 17/00
CO7C 291/10 (2006.01)	CO7C 291/10 CSP
CO9D 5/16 (2006.01)	CO9D 5/16
CO9D 7/12 (2006.01)	CO9D 7/12

請求項の数 10 (全 41 頁)

(21) 出願番号 特願2013-174653 (P2013-174653)	(73) 特許権者 504132881 国立大学法人東京農工大学 東京都府中市晴見町3-8-1
(22) 出願日 平成25年8月26日(2013.8.26)	
(65) 公開番号 特開2015-42622 (P2015-42622A)	(73) 特許権者 000173809 一般財団法人電力中央研究所 東京都千代田区大手町1丁目6番1号
(43) 公開日 平成27年3月5日(2015.3.5)	(74) 代理人 100091096 弁理士 平木 祐輔
審査請求日 平成28年6月7日(2016.6.7)	(74) 代理人 100118773 弁理士 藤田 節
(出願人による申告)平成23年度 独立行政法人科学技術振興機構 研究成果展開事業研究成果最適展開支援プログラム、産業技術力強化法第19条の適用を受ける特許出願	(74) 代理人 100180862 弁理士 花井 秀俊
	(72) 発明者 北野 克和 東京都府中市晴見町3-8-1 国立大学法人東京農工大学内

最終頁に続く

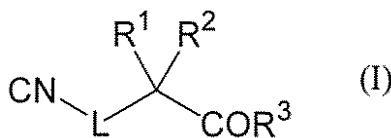
(54) 【発明の名称】 アミノ酸イソニトリル骨格を有する水中付着生物の防汚剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)：

【化1】



[式中、

R¹及びR²は、それぞれ独立して、水素、置換若しくは非置換のメチル、置換若しくは非置換のエチル、置換若しくは非置換のブチル、置換ベンジル、又は非置換のインドール-3-イルメチルであるか、或いは

R¹及びR²は、いずれも置換若しくは非置換のベンジルであるか、

R¹及びR²は、一緒になって非置換のエチリデンを形成し、

R³は、水素、ヒドロキシル、又は非置換のメトキシ、イソプロピルオキシ若しくはベンジルオキシであり、

Lは、単結合、又はメチレン、エタン-1,2-ジイル若しくはエタン-1,1-ジイルであり、

R¹及びR²が置換基を有する場合、該置換基は、シアノ、イソシアノ、-NH-C(=O)CH₃、-O-C(=O)CH₃、-SCH₃、-OH、-O-ベンジル、又は-C(=O)-O-ベンジルである。]

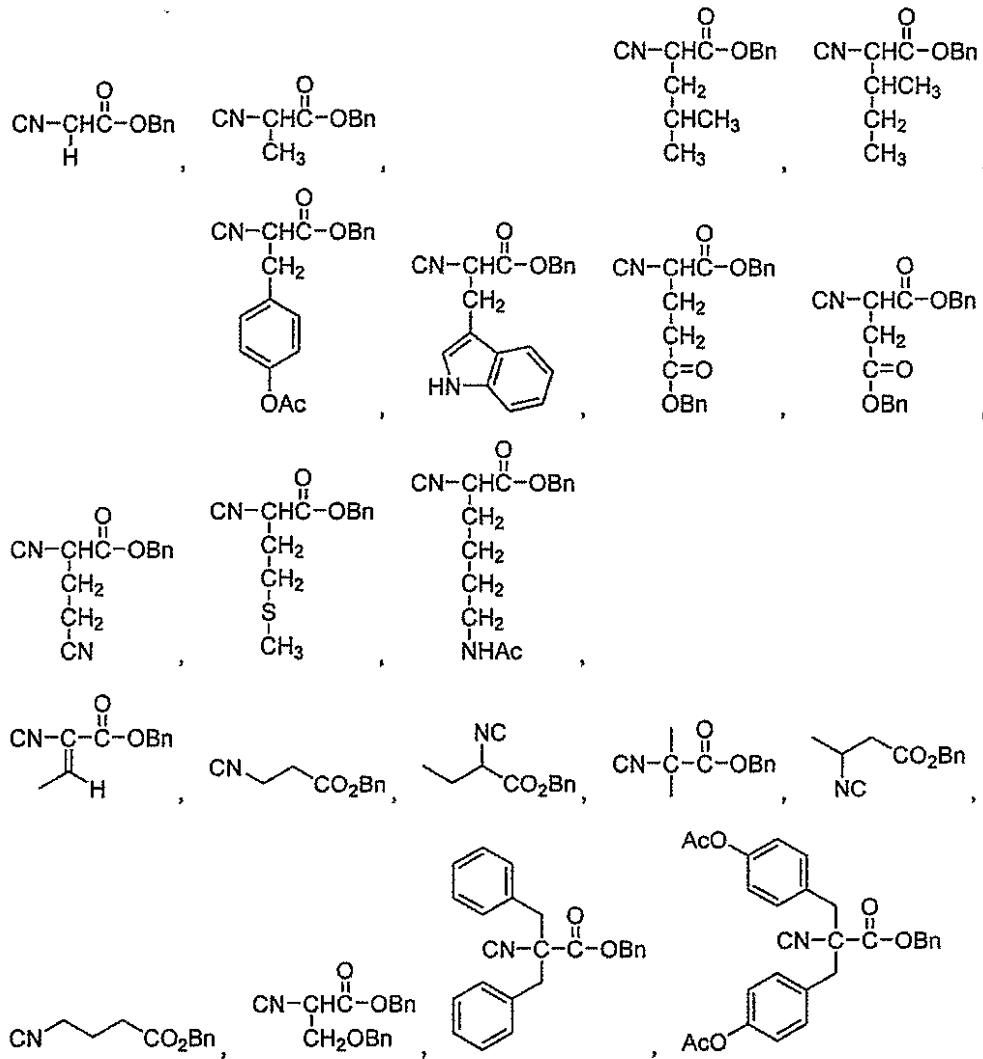
で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する水中

付着生物の防汚剤。

【請求項 2】

式(1)で表される化合物が、以下：

【化 2】



10

20

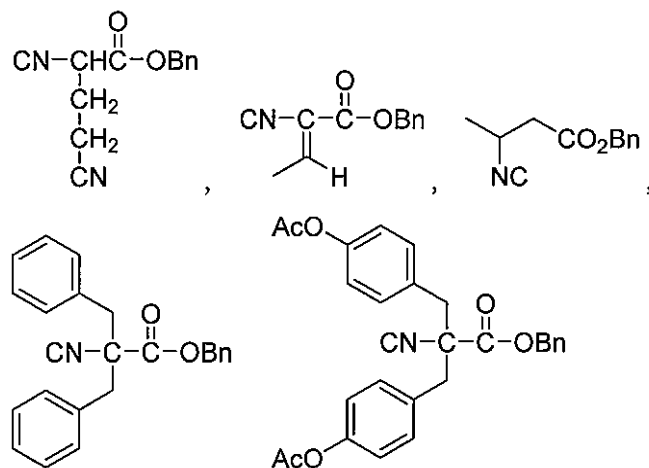
30

からなる群より選択される、請求項1に記載の水中付着生物の防汚剤。

【請求項 3】

式(1)で表される化合物が、以下：

【化 3】



40

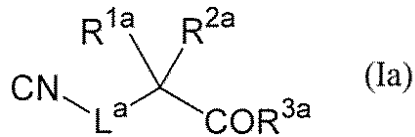
50

からなる群より選択される、請求項2に記載の水中付着生物の防汚剤。

【請求項4】

式(1a)：

【化4】



[式中、 L^a 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 及び R^{5a} は、以下の[i]～[iii]のいずれかを満たす：

10

[i]

L^a は、単結合であり、

R^{1a} は、水素であり、

R^{2a} は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CN}$ であるか、或いは

R^{1a} 及び R^{2a} は、一緒になってエチリデンを形成し、

R^{3a} は、ヒドロキシル又は非置換のアリールアルキルオキシである。

[ii]

L^a は、エタン-1,1-ジイルであり、

R^{1a} 及び R^{2a} は、水素であり、

R^{3a} は、ヒドロキシル又は非置換のアリールアルキルオキシである。

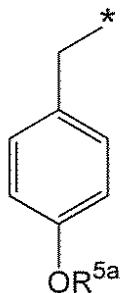
20

[iii]

L^a は、単結合であり、

R^{1a} 及び R^{2a} は、ベンジル、又は

【化5】



30

(式中、*は、炭素原子との結合点を示す)であり、

R^{3a} は、ヒドロキシル又は非置換のアリールアルキルオキシであり、

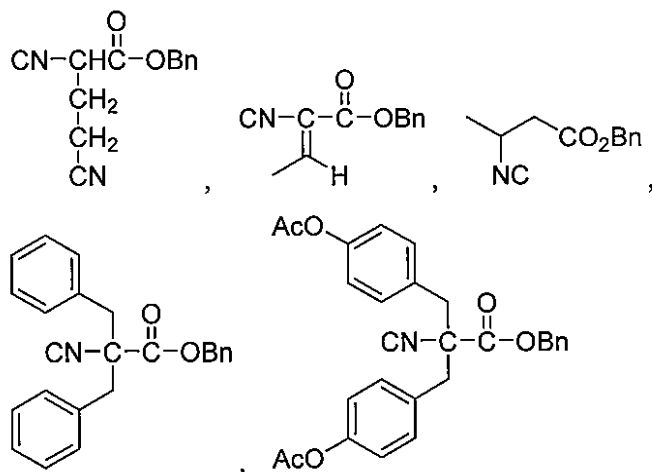
R^{5a} は、水素又は非置換のアシルである。]

で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

【請求項5】

式(1a)で表される化合物が、以下：

【化6】



10

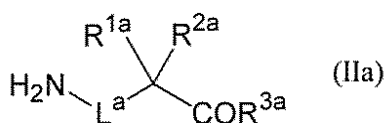
からなる群より選択される、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

請求項4又は5に記載の式Iaで表される化合物を製造する方法であって、以下の工程：

式(IIa)：

【化7】

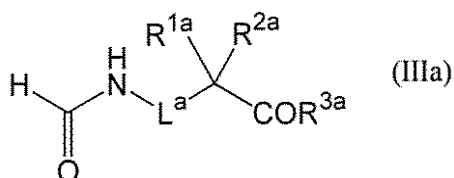


20

[式中、 L^a 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、及び R^{5a} は、請求項4と同義である。]

で表される化合物とギ酸又はそのアルキルエステルとを反応させて、式(IIIa)：

【化6】



30

[式中、 L^a 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、及び R^{5a} は、請求項4と同義である。]

で表されるホルムアミド化合物を得る、ホルムアミド形成工程；

ホルムアミド形成工程で得られる式(IIIa)で表されるホルムアミド化合物と酸ハロゲン化合物とを塩基存在下で反応させて、式(Ia)で表される化合物を得る、イソシアノ基形成工程；

を含む、前記方法。

【請求項7】

請求項1~3のいずれか1項に記載の水中付着生物の防汚剤で水中付着生物及び付着対象物の少なくともいずれかを処理することを含む、水中付着生物を防除する方法。

40

【請求項8】

請求項1~3のいずれか1項に記載の水中付着生物の防汚剤と、塗膜形成成分とを含有する塗料。

【請求項9】

式Iで表される化合物を、該化合物とアミノ酸、ペプチド又は固相担体とがアミド結合及びエステル結合からなる群より選択される1又は複数の結合で連結された構造を有する連結体の形態で含有する、請求項1~3のいずれか1項に記載の水中付着生物の防汚剤。

【請求項10】

請求項4又は5に記載の式Iaで表される化合物と、アミノ酸、ペプチド又は固相担体とがアミド結合及びエステル結合からなる群より選択される1又は複数の結合で連結された

50

構造を有する連結体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アミノ酸イソニトリル骨格を有する化合物を有効成分として含有する水中付着生物の防汚剤に関する。本発明はまた、水中付着生物の防汚活性を有する新規化合物及び該化合物の製造方法、並びに前記水中付着生物の防汚剤の使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

海洋生物の中で、フジツボ類、イガイ類及びコケムシ類等は、水中付着生物として知られている。水中付着生物は、船舶、漁網又はブイのような漁業施設又は資材、火力発電所若しくは原子力発電所等の冷却水取水施設、又は水族館等の海水取水施設等の表面及び/又は内部に付着する。水中付着生物がこれらの施設又は資材に付着すると、例えば、船舶の航行性能低下、冷却水取水量の減少による発電能力の低下のような影響が生じ得る。

【0003】

水中付着生物を防除するために、船舶等の付着対象物に塗布することで水中付着生物の付着を実質的に抑制する防汚剤が使用されてきた。従来、トリブチルスズオキシド(tributyltin oxide, TBT)のような有機スズ化合物又は亜酸化銅等の重金属化合物を有効成分として含有する水中付着生物の防汚剤が使用された。特に、有機スズ化合物を有効成分として含有する防汚剤は、優れた防汚効果を有することから、船舶の底部を塗装するための塗料の形態で広く使用されてきた。しかしながら、有機スズ化合物は、巻き貝の不妊化のように、他の海洋生物に対しても影響を及ぼすことが明らかとなった。このため、現在、我が国では、有機スズ化合物を有効成分として含有する防汚剤の製造及び使用は禁止されている。

【0004】

現在では、亜酸化銅又は特定の農薬を有効成分として含有する水中付着生物の防汚剤が使用されている。しかしながら、これらの化合物は、水中付着生物に対する殺生物活性によってその防汚活性を発現すると考えられている。このため、これらの化合物も、海洋への拡散によって海洋環境汚染を引き起こすことが懸念される。

【0005】

そこで、近年では、水中付着生物に対する忌避活性を有する天然生理活性物質をリード化合物として、新規な水中付着生物の防汚剤を開発する試みが進められている。

【0006】

例えば、特許文献1は、イソシアノ基を有するセスキテルペンである、式(1)で示される化合物及び該化合物を有効成分として含有する防汚剤を記載する。当該文献に記載の式(1)で示される化合物は、ウミウシより単離・構造決定されたイソニトリル基を有する新規セスキテルペンをリード化合物として開発された化合物である。

【0007】

特許文献2は、イソシアノ基、アミド基又はアミノ基を有する化学式Iで表される化合物からなる水中有害付着生物に対する防汚剤を記載する。

【0008】

特許文献3は、イソシアノ基又はホルムアミド基を有するシクロヘキサン骨格を有する化学式Iで表される化合物、及びイソシアノ基、ホルムアミド基又はN-メチルホルムアミド基を有するベンゼン骨格を有する化学式Iで表される化合物から選択される化合物からなる水中有害付着生物に対する防汚剤を記載する。

【0009】

特許文献4は、イソシアノ基を有するアルキル骨格を有する一般式(1)で表されるイソニトリル化合物、及び該イソニトリル化合物を含有する水中有害付着生物防汚剤を記載する。

【0010】

10

20

30

40

50

特許文献5は、イソシアノ基及びアシル基を有するシクロヘキサン骨格を有する一般式(1)で表される二級イソニトリル化合物を含む水中有害付着生物に対する防汚剤を記載する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】特開平10-95754号公報

【特許文献2】特許第4152092号公報

【特許文献3】特許第4920002号公報

【特許文献4】特許第4933261号公報

10

【特許文献5】国際公開第2010/109855号パンフレット

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

前記のように、様々な構造を有する化合物を有効成分とする水中付着生物の防汚剤が知られている。しかしながら、これらの防汚剤には、防汚活性のレベル、製造コスト及び/又は安全性の観点から、さらなる改良の余地が存在した。

【0013】

それ故、本発明は、公知の防汚剤と比較して優れた特性を備える新規水中付着生物の防汚剤を提供することを目的とする。

20

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明者らは、前記課題を解決するための手段を種々検討した結果、アミノ酸のアミノ基をイソシアノ基に変換したアミノ酸イソニトリル誘導体が、フジツボのキブリス幼生に対して高い付着阻害活性を有するだけでなく、毒性が低いことを見出した。また、本発明者らは、前記アミノ酸イソニトリル誘導体が、アミノ酸を出発物質として数段階の工程で効率的に製造できることを見出した。本発明者らは、前記知見に基づき本発明を完成した。

【0015】

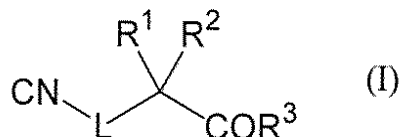
すなわち、本発明の要旨は以下の通りである。

30

【0016】

(1) 式(1)：

【化1】



[式中、

R¹及びR²は、それぞれ独立して、水素、又は置換若しくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリール縮合シクロアルキル若しくはアリール縮合ヘテロシクロアルキルであるか、或いは

40

R¹及びR²は、それらが結合する炭素原子と一緒に置換若しくは非置換のシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル又はヘテロシクロアルキルを形成し、或いは

R¹及びR²は、一緒に置換若しくは非置換のアルキリデンを形成し、

R³は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、置換若しくは非置換のアミノ、又は置換若しくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、

50

アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アリールアルケニルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アリール縮合シクロアルキル、アリール縮合ヘテロシクロアルキル若しくはアシルオキシであり、

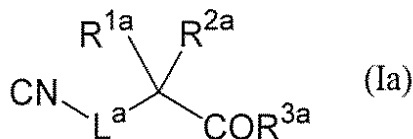
Lは、単結合、又は置換若しくは非置換のアルキレン、アルケニレン若しくはアルキニレン（前記2価基は、=N-、-O-及び-S-から選択される1個以上のヘテロ原子、又はエポキシ、-N(R^{N1})-、-CO-、-COO-、-SO-及び-SO₂-から選択される1個以上のヘテロ原子基、或いはシクロアルキレン、シクロアルケニレン、シクロアルキニレン、アリーレン及びヘテロアリーレンから選択される1個以上の置換若しくは非置換の基をその鎖中に含んでいてもよい）であり、

R^{N1}は、水素、ヒドロキシル、又は置換若しくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アリールアルケニルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アリール縮合シクロアルキル若しくはアリール縮合ヘテロシクロアルキルである。]で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する水中付着生物の防汚剤。

【0017】

(2) 式(1a) :

【化2】



[式中、L^a、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}及びR^{5a}は、以下の[i]～[iii]のいずれかを満たす：

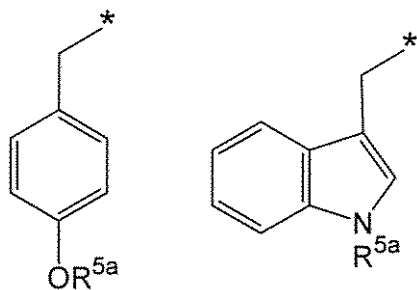
[i]

L^aは、単結合であり、

R^{1a}は、水素であり、

R^{2a}は、-CH₂CH₂-S-CH₃、-CH₂CH₂-CN、-CH₂CH₂CH₂CH₂-NHR^{5a}、-CH₂CH₃、-CH₂-OR^{4a}、又は

【化3】



(式中、*は、炭素原子との結合点を示す)であるか、或いは

R^{1a}及びR^{2a}は、一緒になってエチリデンを形成し、

R^{3a}は、ヒドロキシル又は非置換のアリールアルキルオキシであり、

R^{4a}は、水素又は非置換のアリールアルキルであり、

R^{5a}は、水素又は非置換のアシルである。

[ii]

L^aは、エタン-1,1-ジイルであり、

R^{1a}及びR^{2a}は、水素であり、

R^{3a}は、ヒドロキシル又は非置換のアリールアルキルオキシである。

[iii]

10

20

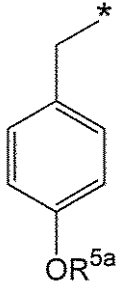
30

40

50

L^a は、単結合であり、
 R^{1a} 及び R^{2a} は、ベンジル、又は

【化4】



10

(式中、*は、炭素原子との結合点を示す)であり、
 R^{3a} は、ヒドロキシル又は非置換のアリールアルキルオキシであり、
 R^{5a} は、水素又は非置換のアシルである。]

で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

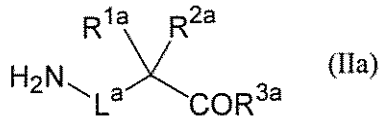
【0018】

(3) 前記(2)に記載の式Iaで表される化合物を製造する方法であって、以下の工程

:

式(IIa):

【化5】

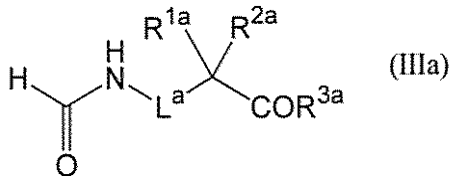


20

[式中、 L^a 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 及び R^{5a} は、前記(2)と同義である。]

で表される化合物とギ酸又はそのアルキルエステルとを反応させて、式(IIIa):

【化6】



30

[式中、 L^a 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 及び R^{5a} は、前記(2)と同義である。]

で表されるホルムアミド化合物を得る、ホルムアミド形成工程;

ホルムアミド形成工程で得られる式(IIIa)で表されるホルムアミド化合物と酸ハロゲン化物とを塩基存在下で反応させて、式(Ia)で表される化合物を得る、イソシアノ基形成工程;

を含む、前記方法。

【0019】

(4) 前記(1)に記載の水中付着生物の防汚剤で水中付着生物及び付着対象物の少なくともいずれかを処理することを含む、水中付着生物を防除する方法。

40

【0020】

(5) 前記(1)に記載の水中付着生物の防汚剤と、塗膜形成成分とを含有する塗料。

【0021】

(6) 式Iで表される化合物を、該化合物とアミノ酸、ペプチド又は固相担体との連結体の形態で含有する、前記(1)に記載の水中付着生物の防汚剤。

【0022】

(7) 前記(2)に記載の式Iaで表される化合物と、アミノ酸、ペプチド又は固相担体との連結体。

【発明の効果】

50

【0023】

本発明により、公知の防汚剤と比較して優れた特性を備える新規水中付着生物の防汚剤を提供することが可能となる。

【発明を実施するための形態】

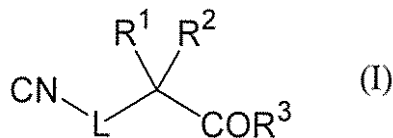
【0024】

<1. 水中付着生物の防汚剤>

本発明は、式(1)：

【0025】

【化7】



で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する水中付着生物の防汚剤に関する。

【0026】

本明細書において、「アルキル」は、特定の数の炭素原子を含む、直鎖又は分枝鎖の飽和脂肪族炭化水素基を意味する。例えば、「 $C_1 \sim C_5$ アルキル」は、少なくとも1個且つ多くても5個の炭素原子を含む、直鎖又は分枝鎖の飽和脂肪族炭化水素基を意味する。好適なアルキルは、限定するものではないが、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル及び*n*-ペンチル等の直鎖又は分枝鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキルを挙げることができる。また、本明細書において、「アルキレン」は、前記アルキルの1個の水素原子が取り除かれた2価の基を意味する。好適なアルキレンとしては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソブチレン、*t*-ブチレン及びペンチレン等の直鎖又は分枝鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレンを挙げることができる。

【0027】

本明細書において、「アルケニル」は、前記アルキルの1個以上のC-C単結合が二重結合に置換された基を意味する。好適なアルケニルは、限定するものではないが、例えばビニル、1-プロペニル、アリル、1-メチルエテニル(イソプロペニル)、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル及び1-ペンテニル等の直鎖又は分枝鎖の $C_2 \sim C_5$ アルケニルを挙げることができる。また、本明細書において、「アルケニレン」は、前記アルケニルの1個の水素原子が取り除かれた2価の基を意味する。好適なアルケニレンとしては、例えば、ビニレン、プロペニレン、イソプロペニレン、2-メチル-1-プロペニレン、3-ブテニレン及び4-ペンテニレン等の直鎖又は分枝鎖の $C_2 \sim C_5$ アルケニレンを挙げることができる。

【0028】

本明細書において、「アルキニル」は、前記アルキルの1個以上のC-C単結合が三重結合に置換された基を意味する。好適なアルキニルは、限定するものではないが、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル及び1-ペンチニル等の直鎖又は分枝鎖の $C_2 \sim C_5$ アルキニルを挙げることができる。また、本明細書において、「アルキニレン」は、前記アルキニルの1個の水素原子が取り除かれた2価の基を意味する。

【0029】

本明細書において、「アルキリデン」は、前記アルキルの結合末端に位置するC-C単結合が二重結合に置換された二価の基を意味する。好適なアルキリデンは、限定するものではないが、例えばエチリデン、ビニリデン及びプロパン-2-イリデン等の直鎖又は分枝鎖の $C_2 \sim C_5$ アルキリデンを挙げることができる。

【0030】

10

20

30

40

50

本明細書において、「シクロアルキル」は、特定の数の炭素原子を含む、脂環式アルキルを意味する。例えば、「C₃~C₆シクロアルキル」は、少なくとも3個且つ多くても6個の炭素原子を含む、環式の炭化水素基を意味する。好適なシクロアルキルは、限定するものではないが、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシル等のC₃~C₆シクロアルキルを挙げることができる。

【0031】

本明細書において、「シクロアルケニル」は、前記シクロアルキルの1個以上のC-C単結合が二重結合に置換された基を意味する。好適なシクロアルケニルは、限定するものではないが、例えばシクロブテニル、シクロペンテニル及びシクロヘキセニル等のC₃~C₆シクロアルケニルを挙げることができる。

10

【0032】

本明細書において、「シクロアルキニル」は、前記シクロアルキルの1個以上のC-C単結合が三重結合に置換された基を意味する。好適なシクロアルキニルは、限定するものではないが、例えばシクロブチニル、シクロペンチニル及びシクロヘキシニル等のC₃~C₆シクロアルキニルを挙げることができる。

【0033】

本明細書において、「ヘテロシクロアルキル」は、前記シクロアルキル、シクロアルケニル又はシクロアルキニルの1個以上の炭素原子が、それぞれ独立して窒素(N)、硫黄(S)及び酸素(O)から選択されるヘテロ原子に置換された基を意味する。この場合において、N又はSによる置換は、それぞれN-オキシド又はSのオキシド若しくはジオキシドによる置換を包含する。好適なヘテロシクロアルキルは、限定するものではないが、例えばピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル及びピペラジニル等を挙げることができる。

20

【0034】

本明細書において、「アルコキシ」は、ヒドロキシルの水素原子が、前記アルキル、アルケニル又はアルキニルに置換された基を意味する。好適なアルコキシは、限定するものではないが、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ及びペントキシ等のC₁~C₅アルコキシを挙げることができる。

【0035】

本明細書において、「シクロアルコキシ」は、ヒドロキシルの水素原子が、前記シクロアルキル、シクロアルケニル又はシクロアルキニルに置換された基を意味する。好適なアルコキシは、限定するものではないが、例えばシクロプロポキシ、シクロブトキシ及びシクロペントキシ等のC₃~C₆シクロアルコキシを挙げることができる。

30

【0036】

本明細書において、「ヘテロシクロアルコキシ」は、ヒドロキシルの水素原子が、前記ヘテロシクロアルキルに置換された基を意味する。

【0037】

本明細書において、「アリール」は、6~15の炭素原子数を有する芳香環基を意味する。好適なアリールは、限定するものではないが、例えばフェニル、ビフェニル、ナフチル及びアントラセニル等のC₆~C₁₅アリールを挙げることができる。

40

【0038】

本明細書において、「アリールアルキル」は、前記アルキルの水素原子の1個が前記アリールに置換された基を意味する。好適なアリールアルキルは、限定するものではないが、例えばベンジル、1-フェネチル及び2-フェネチル等のC₇~C₁₆アリールアルキルを挙げることができる。

【0039】

本明細書において、「アリールアルケニル」は、前記アルケニルの水素原子の1個が前記アリールに置換された基を意味する。好適なアリールアルケニルは、限定するものではないが、例えばスチリル等のC₈~C₁₇アリールアルケニルを挙げることができる。

50

【0040】

本明細書において、「ヘテロアリール」は、前記アリールの1個以上の炭素原子が、それぞれ独立して窒素(N)、硫黄(S)及び酸素(O)から選択されるヘテロ原子に置換された基を意味する。この場合において、N又はSによる置換は、それぞれN-オキシド又はSのオキシド若しくはジオキシドによる置換を包含する。好適なヘテロアリールは、限定するものではないが、例えばフラニル、チエニル(チオフェニル)、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル及びインドリル等を挙げることができる。

10

【0041】

本明細書において、「ヘテロアリールアルキル」は、前記アルキルの水素原子の1個が前記ヘテロアリールに置換された基を意味する。好適なヘテロアリールアルキルは、限定するものではないが、例えばインドール-3-イルメチルを挙げることができる。

【0042】

本明細書において、「アリールオキシ」は、ヒドロキシルの水素原子が、前記アリールに置換された基を意味する。好適なアリールオキシは、限定するものではないが、例えばフェノキシ、ピフェニルオキシ、ナフチルオキシ及びアントリルオキシ(アントラセニルオキシ)等のC₆~C₁₅アリールオキシを挙げることができる。

20

【0043】

本明細書において、「アリールアルキルオキシ」は、ヒドロキシルの水素原子が、前記アリールアルキルに置換された基を意味する。好適なアリールアルキルオキシは、限定するものではないが、例えばベンジルオキシ、1-フェネチルオキシ及び2-フェネチルオキシ等のC₇~C₁₆アリールアルキルオキシを挙げることができる。

【0044】

本明細書において、「アリールアルケニルオキシ」は、ヒドロキシルの水素原子が、前記アリールアルケニルに置換された基を意味する。好適なアリールアルケニルオキシは、限定するものではないが、例えばスチリルオキシ等のC₈~C₁₇アリールアルケニルオキシを挙げることができる。

30

【0045】

本明細書において、「ヘテロアリールオキシ」は、ヒドロキシルの水素原子が、前記ヘテロアリールに置換された基を意味する。好適なヘテロアリールオキシは、限定するものではないが、例えばフラニルオキシ、チエニルオキシ(チオフェニルオキシ)、ピロリルオキシ、イミダゾリルオキシ、ピラゾリルオキシ、トリアゾリルオキシ、テトラゾリルオキシ、チアゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、イソオキサゾリルオキシ、オキサジアゾリルオキシ、チアジアゾリルオキシ、イソチアゾリルオキシ、ピリジルオキシ、ピリダジニルオキシ、ピラジニルオキシ、ピリミジニルオキシ、キノリニルオキシ、イソキノリニルオキシ及びインドリルオキシ等を挙げることができる。

【0046】

本明細書において、「ヘテロアリールアルキルオキシ」は、ヒドロキシルの水素原子が、前記ヘテロアリールアルキルに置換された基を意味する。

40

【0047】

本明細書において、「アリール縮合シクロアルキル」は、前記アリールとシクロアルキルとが縮合することによって形成される縮合環基を意味する。好適なアリール縮合シクロアルキルは、限定するものではないが、例えばベンゾシクロブテニル、インダニル及びテトラヒドロナフチル等を挙げることができる。

【0048】

本明細書において、「アリール縮合ヘテロシクロアルキル」は、前記アリールとヘテロシクロアルキルとが縮合することによって形成される縮合環基を意味する。好適なアリール縮合シクロアルキルは、限定するものではないが、例えば2,3-ジヒドロインドリル及び

50

1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル等を挙げることができる。

【0049】

本明細書において、「アシル」は、前記で説明した基から選択される1価基とカルボニルとが連結した基を意味する。好適なアシルは、限定するものではないが、例えばホルミル、アセチル及びプロピオニル等の $C_1 \sim C_5$ 脂肪族アシル、並びにベンゾイル等の $C_7 \sim C_{16}$ 芳香族アシルを挙げることができる。

【0050】

前記で説明した基は、それぞれ独立して、非置換であるか、或いは1個若しくは複数の1価基又は2価基によってさらに置換することもできる。

【0051】

なお、本明細書において、「ハロゲン」又は「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味する。

【0052】

本発明者らは、高い水中付着生物の防汚活性を有する化合物として、式(1)で表される化合物を見出した。

【0053】

式(1)で表される化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、L、 R^{N1} 、 Z^1 及び Z^2 は、以下の定義を満たすことが必要である。

【0054】

R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、水素、又は置換若しくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリール縮合シクロアルキル若しくはアリール縮合ヘテロシクロアルキルであるか、或いは

R^1 及び R^2 は、それらが結合する炭素原子と一緒に置換若しくは非置換のシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル又はヘテロシクロアルキルを形成し、或いは

R^1 及び R^2 は、一緒に置換若しくは非置換のアルキリデンを形成し、

R^3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、置換若しくは非置換のアミノ、又は置換若しくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アリールアルケニルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アリール縮合シクロアルキル、アリール縮合ヘテロシクロアルキル若しくはアシルオキシであり、

Lは、単結合、又は置換若しくは非置換のアルキレン、アルケニレン若しくはアルキニレン(前記2価基は、=N-、-O-及び-S-から選択される1個以上のヘテロ原子、又はエポキシ、-N(R^{N1})-、-CO-、-COO-、-SO-及び-SO₂-から選択される1個以上のヘテロ原子基、或いはシクロアルキレン、シクロアルケニレン、シクロアルキニレン、アリーレン及びヘテロアリーレンから選択される1個以上の置換若しくは非置換の基をその鎖中に含んでいてもよい)であり、

R^{N1} は、水素、ヒドロキシル、又は置換若しくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アリールアルケニルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アリール縮合シクロアルキル若しくはアリール縮合ヘテロシクロアルキルである。

【0055】

R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、水素、又は置換若しくは非置換の $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_2 \sim C_5$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{15}$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{15}$ シクロアルケニル、 $C_4 \sim C_{15}$ シクロアルキニル、 $C_6 \sim C_{15}$ アリール、 $C_6 \sim C_{15}$ ヘテロアリール、 $C_5 \sim C_{15}$ ヘテロ

10

20

30

40

50

シクロアルキル、 $C_7 \sim C_{16}$ アリアルアルキル、 $C_7 \sim C_{16}$ ヘテロアリアルアルキル、 $C_8 \sim C_{18}$ アリアル縮合シクロアルキル若しくはアリアル縮合 $C_8 \sim C_{18}$ ヘテロシクロアルキルであるか、或いは、 R^1 及び R^2 が、一緒になって置換若しくは非置換の $C_1 \sim C_5$ アルキリデンを形成することが好ましく、水素、又は置換若しくは非置換の $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_7 \sim C_{16}$ アリアルアルキル若しくは $C_7 \sim C_{16}$ ヘテロアリアルアルキルであるか、或いは、 R^1 及び R^2 が、一緒になって置換若しくは非置換の $C_1 \sim C_5$ アルキリデンを形成することがより好ましく、水素、又は置換若しくは非置換のメチル、エチル、プロピル（例えばイソプロピル）、ブチル（例えばn-ブチル若しくはsec-ブチル）、ベンジル若しくはインドール-3-イルメチルであるか、或いは、 R^1 及び R^2 が、一緒になって置換若しくは非置換のエチリデンを形成することが特に好ましい。

10

【0056】

R^3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、置換若しくは非置換のアミノ、又は置換若しくは非置換の $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_2 \sim C_5$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{15}$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{15}$ シクロアルケニル、 $C_4 \sim C_{15}$ シクロアルキニル、 $C_5 \sim C_{15}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_{15}$ シクロアルコキシ、 $C_5 \sim C_{15}$ ヘテロシクロアルコキシ、 $C_6 \sim C_{15}$ アリアル、 $C_6 \sim C_{15}$ ヘテロアリアル、 $C_7 \sim C_{16}$ アリアルアルキル、 $C_7 \sim C_{16}$ ヘテロアリアルアルキル、 $C_6 \sim C_{15}$ アリアルオキシ、 $C_7 \sim C_{16}$ アリアルアルキルオキシ、 $C_7 \sim C_{16}$ アリアルアルケニルオキシ、 $C_6 \sim C_{15}$ ヘテロアリアルオキシ、 $C_7 \sim C_{16}$ ヘテロアリアルアルキルオキシ、 $C_8 \sim C_{18}$ アリアル縮合シクロアルキル、 $C_8 \sim C_{18}$ アリアル縮合ヘテロシクロアルキル若しくは $C_1 \sim C_5$ アシルオキシであることが好ましく、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、置換若しくは非置換のアミノ、又は置換若しくは非置換の $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_{15}$ シクロアルコキシ、 $C_5 \sim C_{15}$ ヘテロシクロアルコキシ、 $C_6 \sim C_{15}$ アリアルオキシ、 $C_7 \sim C_{16}$ アリアルアルキルオキシ、 $C_7 \sim C_{16}$ アリアルアルケニルオキシ、 $C_6 \sim C_{15}$ ヘテロアリアルオキシ、 $C_7 \sim C_{16}$ ヘテロアリアルアルキルオキシ若しくは $C_1 \sim C_5$ アシルオキシであることがより好ましく、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、又は置換若しくは非置換の $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、 $C_7 \sim C_{16}$ アリアルアルキルオキシ若しくは $C_7 \sim C_{16}$ ヘテロアリアルアルキルオキシであることがより好ましく、水素、ヒドロキシル、又は置換若しくは非置換のメトキシ、イソプロピルオキシ若しくはベンジルオキシであることが特に好ましい。

20

【0057】

Lは、単結合、又は置換若しくは非置換の $C_1 \sim C_5$ アルキレン、 $C_2 \sim C_5$ アルケニレン若しくは $C_2 \sim C_5$ アルキニレンであることが好ましく、単結合、又は置換若しくは非置換の $C_1 \sim C_5$ アルキレンであることがより好ましく、単結合、又は置換若しくは非置換のメチレン若しくはエチレン（例えばエタン-1,2-ジイル若しくはエタン-1,1-ジイル）であることが特に好ましい。

30

【0058】

前記2個基Lは、=N-、-O-及び-S-から選択される1個以上のヘテロ原子、又はエポキシ、-N(R^{N1})-、-CO-、-COO-、-SO-及び-SO₂-から選択される1個以上のヘテロ原子基、或いは $C_3 \sim C_{15}$ シクロアルキレン、 $C_4 \sim C_{15}$ シクロアルケニレン、 $C_4 \sim C_{15}$ シクロアルキニレン、 $C_6 \sim C_{15}$ アリアルレン及び $C_6 \sim C_{15}$ ヘテロアリアルレンから選択される1個以上の置換若しくは非置換の基をその鎖中に含んでもよい。

40

【0059】

R^{N1} は、水素、ヒドロキシル、又は置換若しくは非置換の $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_2 \sim C_5$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{15}$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{15}$ シクロアルケニル、 $C_4 \sim C_{15}$ シクロアルキニル、 $C_5 \sim C_{15}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_{15}$ シクロアルコキシ、 $C_5 \sim C_{15}$ ヘテロシクロアルコキシ、 $C_6 \sim C_{15}$ アリアル、 $C_6 \sim C_{15}$ ヘテロアリアル、 $C_7 \sim C_{16}$ アリアルアルキル、 $C_7 \sim C_{16}$ ヘテロアリアルアルキル、 $C_6 \sim C_{15}$ アリアルオキシ、 $C_7 \sim C_{16}$ アリアルアルキルオキシ、 $C_7 \sim C_{16}$ アリアルアルケニルオキシ、 $C_6 \sim C_{15}$ ヘテロアリアルオキシ、 $C_7 \sim C_{16}$ ヘテロアリアルアルキルオキシ、 $C_8 \sim C_{18}$ アリアル縮合シクロアルキル若しくは $C_8 \sim C_{18}$ アリアル縮合ヘテロシクロアルキルであることが好ましく、水素、又は置換若しくは非置換の $C_1 \sim C_5$ アルキルであることがより好ましく、水素であるこ

50

とが特に好ましい。

【0060】

R¹、R²、R³、L及びR^{N1}が置換基を有する場合、該置換基は、ハロゲン、シアノ、イソシアノ、-NZ¹Z²、-OZ¹、-SZ¹、-C(=O)-Z¹、-C(=NH)-Z¹ (Z¹及びZ²は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシル、又は置換若しくは非置換のアミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、アリアル、ヘテロアリアル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、アリアルオキシ、アリアルアルキルオキシ、アリアルアルケニルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロアリアルアルキルオキシ、アリアル縮合シクロアルキル、アリアル縮合ヘテロシクロアルキル若しくはアシルである)、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、アリアル縮合シクロアルキル及びアリアル縮合ヘテロシクロアルキルからなる群より選択される1個若しくは複数の1価基(前記置換基は、該置換基から選択される1価基によってさらに置換されていてよい)である。

10

【0061】

前記置換基は、ハロゲン、シアノ、イソシアノ、-NZ¹Z²、-OZ¹、-SZ¹、-C(=O)-Z¹、-C(=NH)-Z¹、又は置換若しくは非置換のC₁~C₅アルキル、C₂~C₅アルケニル、C₂~C₅アルキニル、C₃~C₁₅シクロアルキル、C₄~C₁₅シクロアルケニル、C₄~C₁₅シクロアルキニル、C₆~C₁₅アリアル、C₆~C₁₅ヘテロアリアル、C₅~C₁₅ヘテロシクロアルキル、C₇~C₁₆アリアルアルキル、C₇~C₁₆ヘテロアリアルアルキル、C₈~C₁₈アリアル縮合シクロアルキル若しくはC₈~C₁₈アリアル縮合ヘテロシクロアルキルであることが好ましく、シアノ、イソシアノ、-NZ¹Z²、-OZ¹、-SZ¹、又は-C(=O)-Z¹であることがより好ましく、シアノ、イソシアノ、-NH-C(=O)CH₃、-O-C(=O)CH₃、-SCH₃、-OH(ヒドロキシル)、-O-ベンジル、又は-C(=O)-O-ベンジルであることが特に好ましい。

20

【0062】

Z¹及びZ²は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシル、置換若しくは非置換のアミノ、又は置換若しくは非置換のC₁~C₅アルキル、C₂~C₅アルケニル、C₂~C₅アルキニル、C₃~C₁₅シクロアルキル、C₄~C₁₅シクロアルケニル、C₄~C₁₅シクロアルキニル、C₅~C₁₅ヘテロシクロアルキル、C₁~C₅アルコキシ、C₃~C₁₅シクロアルコキシ、C₅~C₁₅ヘテロシクロアルコキシ、C₆~C₁₅アリアル、C₆~C₁₅ヘテロアリアル、C₇~C₁₆アリアルアルキル、C₇~C₁₆ヘテロアリアルアルキル、C₆~C₁₅アリアルオキシ、C₇~C₁₆アリアルアルキルオキシ、C₇~C₁₆アリアルアルケニルオキシ、C₆~C₁₅ヘテロアリアルオキシ、C₇~C₁₆ヘテロアリアルアルキルオキシ、C₈~C₁₈アリアル縮合シクロアルキル、C₈~C₁₈アリアル縮合ヘテロシクロアルキル若しくはC₁~C₅アシルであることが好ましく、水素、ヒドロキシル、又は置換若しくは非置換のC₁~C₅アルキル、C₇~C₁₆アリアルアルキルオキシ若しくはC₁~C₅アシルであることがより好ましく、水素、又は置換若しくは非置換のメチル、エチル、プロピル(例えばイソプロピル)若しくはブチル(例えばn-ブチル若しくはsec-ブチル)、ベンジル、ベンジルオキシ若しくはアセチルであることが特に好ましい。

30

【0063】

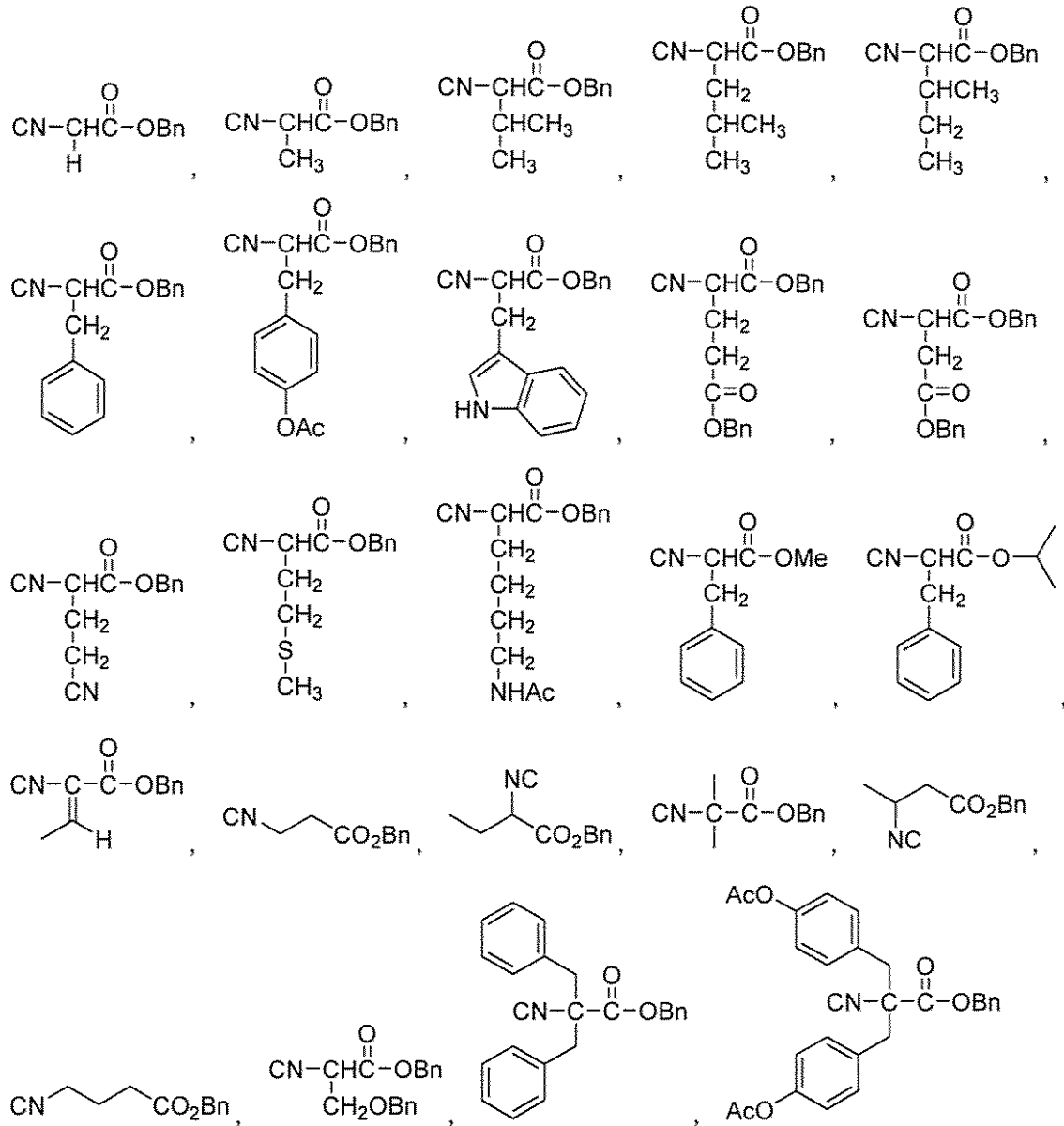
好ましい式(1)で表される化合物は、R¹、R²、R³、L、R^{N1}、Z¹及びZ²について前記で説明した定義を任意の組み合わせで包含する。

40

【0064】

特に好ましい式(1)で表される化合物は、以下：

【化8】



10

20

30

からなる群より選択される。

【0065】

本発明において、式(1)で表される化合物、並びに以下で説明する式(1a)、(11a)及び(111a)で表される化合物は、該化合物自体だけでなく、その塩も包含する。本発明の化合物の塩の対イオンとしては、限定するものではないが、例えば、ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオン、マグネシウムイオン、若しくは置換若しくは非置換のアンモニウムイオンのようなカチオン、又は塩化物イオン、臭化物イオン、ギ酸イオン、酢酸イオン、マレイン酸イオン、フマル酸イオン、安息香酸イオン、アスコルビン酸イオン、パモ酸イオン、コハク酸イオン、ビスメチレンサリチル酸イオン、メタンスルホン酸イオン、エタンジスルホン酸イオン、プロピオン酸イオン、酒石酸イオン、サリチル酸イオン、クエン酸イオン、グルコン酸イオン、アスパラギン酸イオン、ステアリン酸イオン、パルミチン酸イオン、イタコン酸イオン、グリコール酸イオン、p-アミノ安息香酸イオン、グルタミン酸イオン、ベンゼンスルホン酸イオン、シクロヘキシルスルファミン酸イオン、メタンスルホン酸イオン、エタンスルホン酸イオン、イセチオン酸イオン、ベンゼンスルホン酸イオン、p-トルエンスルホン酸イオン、ナフタレンスルホン酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、硫酸イオン、炭酸イオン、炭酸水素イオン若しくは過塩素酸イオンのようなアニオンが好ましい。式(1)又は式(1a)で表される化合物が前記の対

40

50

イオンとの塩の形態である場合、水中付着生物の防汚活性を実質的に低下させることなく、該化合物を使用することができる。

【0066】

式(1)で表される化合物、並びに以下で説明する式(1a)、(11a)及び(111a)で表される化合物は、前記又は下記の化合物自体だけでなく、該化合物又はその塩の溶媒和物も包含する。前記化合物又はその塩と溶媒和物を形成し得る溶媒としては、限定するものではないが、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール(イソプロピルアルコール)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、酢酸、エタノールアミン若しくは酢酸エチルのような有機溶媒、又は水が好ましい。式(1)又は式(1a)で表される化合物又はその塩が前記の溶媒との溶媒和物の形態である場合、水中付着生物の防汚活性を実質的に低下させ

10

【0067】

式(1)で表される化合物、並びに以下で説明する式(1a)、(11a)及び(111a)で表される化合物は、前記又は下記の化合物自体だけでなく、その保護形態も包含する。本発明において、「保護形態」は、1個又は複数の官能基(例えばカルボン酸基)に保護基が導入された形態を意味する。また、本発明において、「保護基」は、望ましくない反応の進行を防止するために、特定の官能基に導入される基であって、特定の反応条件において定量的に除去され、且つそれ以外の反応条件においては実質的に安定、即ち反応不活性である基を意味する。前記化合物の保護形態を形成し得る保護基としては、限定するものではないが、例えば、カルボン酸基の保護基の場合、アリアルアルキルエステル(例えばベンジルエステル)、又はアルキルエステル(例えばメチル、エチル若しくはイソプロピルエステル)が好ましい。式(1)又は式(1a)で表される化合物が前記の保護基による保護形態である場合、水中付着生物の防汚活性を実質的に低下させることなく、該化合物を使用することができる。

20

【0068】

また、式(1)で表される化合物、並びに以下で説明する式(1a)、(11a)及び(111a)で表される化合物が1又は複数の立体中心(キラル中心)を有する場合、前記化合物は、該化合物の個々のエナンチオマー及びジアステレオマー、並びにラセミ体のようなそれらの混合物も包含する。

【0069】

式(1)で表される化合物、並びに以下で説明する式(1a)、(11a)及び(111a)で表される化合物は、前記又は下記の化合物自体だけでなく、該化合物と、アミノ酸、ペプチド又は固相担体との連結体の形態も包含する。連結体の形態の場合、前記化合物に含まれる反応性基(例えば、アミノ基、カルボキシル基又はヒドロキシル基等)を介して、アミノ酸、ペプチド又は固相担体との間に形成された1又は複数の結合(例えば、アミド結合、エステル結合又はエーテル等)を有し得る。前記アミノ酸としては、天然型及び非天然型の各種アミノ酸を挙げることができる。前記ペプチドとしては、当該技術分野で公知の各種機能性ペプチド及び生理活性ペプチドを挙げることができる。前記固相担体としては、ヒドロゲル及びシリコンのような有機又は無機担体を挙げることができる。式(1)又は式(1a)で表される化合物又はその塩が連結体の形態である場合、水中付着生物の防汚

30

40

【0070】

本発明の式(1)で表される化合物は、高い防汚活性(例えば付着阻害活性)を発現し、且つ/又は、高い安全性を発現することができる。本発明において、「防汚活性」は、付着対象物に対する水中付着生物の付着を阻害又は抑制する、付着阻害活性を意味する。本発明において、「高い安全性」は、限定するものではないが、例えば、低い毒性、及び/又は高い生分解性を意味する。本発明の水中付着生物の防汚剤が前記のような特性を有する理由は、以下のように説明することができる。なお、本発明は、以下の作用・原理に限定されるものではない。

50

【0071】

本発明の式(1)で表される化合物の付着阻害活性は、通常、忌避、及び生育阻害の少なくともいずれかの態様で、典型的には、忌避の態様で発現することができる。前記の態様で水中付着生物の付着阻害活性を発現することにより、本発明の式(1)で表される化合物は、殺生物活性に基づく防汚剤と比較して、低い毒性で且つ高い防汚活性を発現することができる。

【0072】

本発明の式(1)で表される化合物は、アミノ酸のアミノ基がイソシアノ基に変換された骨格を有する。このため、本発明の水中付着生物の防汚剤を、例えば塗料の形態で、船舶等の付着対象物に適用する場合、該防汚剤に含有される式(1)で表される化合物は、イソシアノ基が迅速に加水分解されてホルムアミド基を形成することにより、アミノ酸骨格を有する化合物に再度変換される。アミノ酸骨格を有する化合物は、付着対象物が存在する周囲環境に生息する生物(例えば魚介類等)によって代謝され、生分解され得る。それ故、本発明の式(1)で表される化合物は、高い生分解性を有する。また、本発明の式(1)で表される化合物は、付着対象物が存在する周囲環境に生息する生物に対する毒性が低い。

【0073】

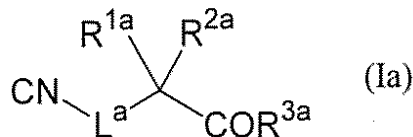
前記特徴を有することにより、式(1)で表される化合物は、高い防汚活性及び/又は高い安全性を発現することが可能となる。

【0074】

<2. 新規化合物>

本発明はまた、式(1a)：

【化9】



で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物に関する。

【0075】

式(1a)で表される化合物は、本発明者らが見出した新規化合物である。

【0076】

式(1a)で表される化合物において、 L^a 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 及び R^{5a} は、以下の[i]~[iii]のいずれかを満たすことが必要である。

【0077】

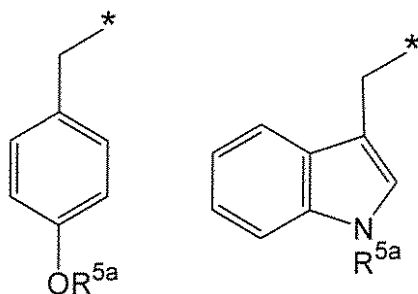
[i]

L^a は、単結合であり、

R^{1a} は、水素であり、

R^{2a} は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHR}^{5a}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OR}^{4a}$ 、又は

【化10】



(式中、*は、炭素原子との結合点を示す)であるか、或いは

R^{1a} 及び R^{2a} は、一緒になってエチリデンを形成し、

10

20

30

40

50

R^{3a} は、ヒドロキシル又は非置換のアリールアルキルオキシであり、
 R^{4a} は、水素又は非置換のアリールアルキルであり、
 R^{5a} は、水素又は非置換のアシルである。

【0078】

[ii]

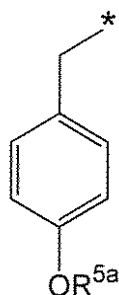
L^a は、エタン-1,1-ジイルであり、
 R^{1a} 及び R^{2a} は、水素であり、
 R^{3a} は、ヒドロキシル又は非置換のアリールアルキルオキシである。

【0079】

[iii]

L^a は、単結合であり、
 R^{1a} 及び R^{2a} は、ベンジル、又は

【化11】



(式中、*は、炭素原子との結合点を示す)であり、
 R^{3a} は、ヒドロキシル又は非置換のアリールアルキルオキシであり、
 R^{5a} は、水素又は非置換のアシルである。

【0080】

[i]の場合、 R^{3a} は、ヒドロキシル、又はベンジルオキシであることが好ましく、ベンジルオキシであることがより好ましい。 R^{4a} は、水素又はベンジルであることが好ましく、ベンジルであることがより好ましい。 R^{5a} は、水素又はアセチルであることが好ましい。

【0081】

[ii]の場合、 R^{3a} は、ヒドロキシル、又はベンジルオキシであることが好ましく、ベンジルオキシであることがより好ましい。

【0082】

[iii]の場合、 R^{1a} 及び R^{2a} は、同一の基であることが好ましい。 R^{3a} は、ヒドロキシル、又はベンジルオキシであることが好ましく、ベンジルオキシであることがより好ましい。 R^{5a} は、水素又はアセチルであることが好ましく、アセチルであることがより好ましい。

【0083】

好ましい式(1a)で表される化合物は、[i]~[iii]のそれぞれにおいて、 L^a 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 及び R^{5a} について前記で説明した定義を任意の組み合わせで包含する。

【0084】

特に好ましい式(1a)で表される化合物は、以下：

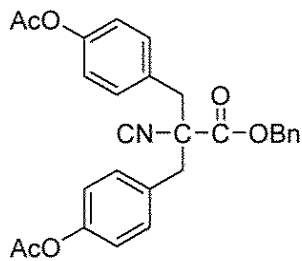
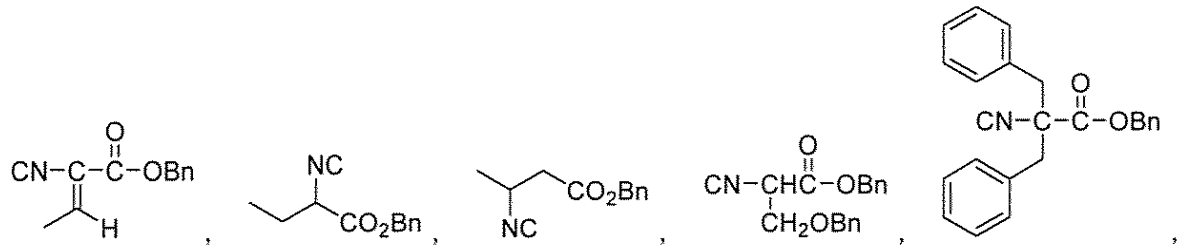
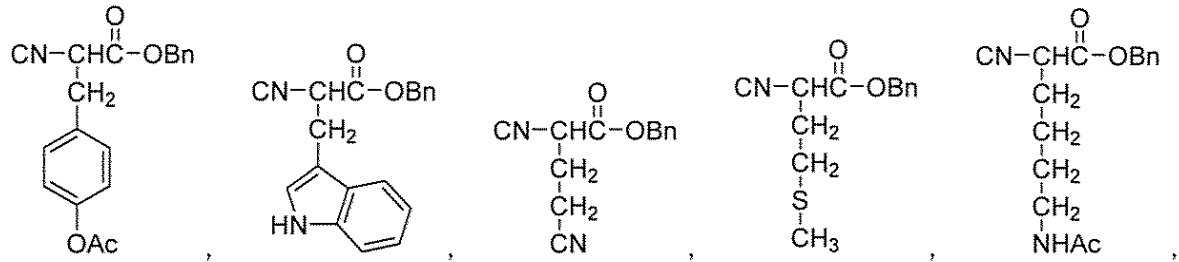
10

20

30

40

【化12】



10

20

からなる群より選択される。

【0085】

<3. 製造方法>

本発明はまた、式(1)又は式(1a)で表される化合物の製造方法に関する。

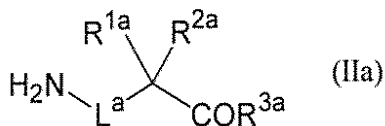
【0086】

[3-1. ホルムアミド形成工程]

本発明の式(1)又は式(1a)で表される化合物を製造する方法は、式(IIa)：

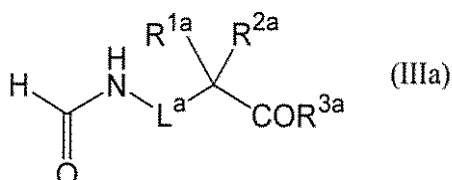
30

【化13】



で表される化合物とギ酸又はそのアルキルエステルとを反応させて、式(IIIa)：

【化14】



40

で表されるホルムアミド化合物を得る、ホルムアミド形成工程を含むことが必要である。

【0087】

前記式(IIa)及び(IIIa)において、 L^a 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 及び R^{5a} は、前記と同義である。

【0088】

本工程において使用されるギ酸又はそのアルキルエステルは、ギ酸若しくはギ酸エチル又はそれらの組合せであることが好ましい。前記のギ酸又はそのアルキルエステルは、式(IIa)で表される化合物に対して5~200当量の範囲で使用することが好ましく、10~30

50

当量の範囲で使用することがより好ましい。前記の反応剤を用いることにより、式(IIa)で表される化合物のアミノ基をホルミル化して、ホルムアミド基を有する式(IIIa)で表される化合物を形成させることができる。

【0089】

本工程において、式(IIa)で表される化合物とギ酸又はそのアルキルエステルとを、無水酢酸若しくはp-トルエンスルホン酸(p-TsOH)又はそれらの組合せの存在下で反応させることが好ましい。前記の反応剤は、式(IIa)で表される化合物に対して5~200当量の範囲で使用することが好ましく、10~30当量の範囲で使用することがより好ましい。前記の反応剤の存在下で反応させることにより、ホルムアミド基の形成を促進させることができる。

10

【0090】

本工程は、溶媒の非存在下で実施してもよく、溶媒存在下で実施してもよい。溶媒存在下で実施する場合、前記溶媒は、四塩化炭素若しくはアセトニトリル又はそれらの組合せであることが好ましい。前記の溶媒を用いることにより、結果として得られる式(IIIa)で表されるホルムアミド化合物の収量を向上させることができる。しかしながら、前記で説明した反応剤のいずれかが反応条件下で液体の場合、本工程は、溶媒の非存在下で実施することが好ましい。溶媒の非存在下で本工程を実施することにより、製造コストを削減することができる。

【0091】

本工程において、式(IIa)で表される化合物とギ酸又はそのアルキルエステルとを反応させる温度は、0~80の範囲であることが好ましく、20~60の範囲であることがより好ましい。また、反応時間は、10分以上(例えば10分~48時間の範囲)であることが好ましく、30分~24時間の範囲であることがより好ましく、30分~6時間の範囲であることが特に好ましい。前記の条件で本工程を実施することにより、結果として得られる式(IIa)で表されるホルムアミド化合物の収量を向上させることができる。

20

【0092】

なお、本工程において使用される式(IIa)で表される化合物は、自ら調製することによって準備してもよく、対応するアミノ酸又はその誘導体を購入等し、必要に応じてさらに保護基の導入等を実施することによって準備してもよい。いずれの場合も、本工程の実施形態に包含される。

30

【0093】

[3-2. イソシアノ基形成工程]

本発明の式(I)又は式(Ia)で表される化合物を製造する方法は、ホルムアミド形成工程で得られる式(IIIa)で表されるホルムアミド化合物と酸ハロゲン化物とを塩基存在下で反応させて、式(Ia)で表される化合物を得る、イソシアノ基形成工程を含むことが必要である。

【0094】

本工程は、例えば、特許第5212945号公報に記載されている方法を参照することにより、実施することができる。

【0095】

本工程において使用される酸ハロゲン化物は、リン酸ハロゲン化物又はスルホン酸ハロゲン化物であることが好ましく、リン酸ハロゲン化物であることがより好ましい。

40

【0096】

リン酸ハロゲン化物は、正リン酸(H_3PO_4)のリン原子に結合した3個のヒドロキシル基のうち、1~3個がハロゲンによって置換された構造を有する化合物であることがより好ましく、2又は3個のヒドロキシル基がハロゲンによって置換された構造を有する化合物であることがより好ましい。ヒドロキシル基が存在する場合、該ヒドロキシル基のうち、1又は2個がさらなる基で置換されていることが好ましい。前記さらなる基は、置換若しくは非置換の $C_6 \sim C_{15}$ アリールオキシ、置換若しくは非置換の $C_1 \sim C_{20}$ アルコキシ、又は置換若しくは非置換の $C_1 \sim C_{20}$ ジアルキルアミノであることが好ましく、置換若しくは非置換のC

50

$C_6 \sim C_{15}$ アリールオキシであることがより好ましく、非置換の $C_6 \sim C_{15}$ アリールオキシ（例えばフェノキシ）であることが特に好ましい。前記ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素であることが好ましく、塩素であることがより好ましい。特に好ましいリン酸ハロゲン化物は、クロロリン酸ジフェニル（ $(PhO)_2POCl$ ）、ジクロロリン酸フェニル（ $PhOPOCl_2$ ）、クロロリン酸ジエチル、ジクロロリン酸エチル（ $EtOPOCl_2$ ）、ジメチルアミノホスホリルジクロリド（ Me_2NPOCl_2 ）、ビス（ジメチルアミノ）クロロホスフィンオキシド（ $(Me_2N)_2POCl$ ）、又は塩化ホスホリル（ $POCl_3$ ）である。

【0097】

本工程において使用されるスルホン酸ハロゲン化物は、トシル酸（p-トルエンスルホン酸）のハロゲン化物であることが好ましい。前記ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素であることが好ましく、塩素であることがより好ましい。特に好ましいスルホン酸ハロゲン化物は、トシル酸クロリド（p-TsCl）である。

10

【0098】

本工程において、酸ハロゲン化物は、式（IIIa）で表されるホルムアミド化合物に対して1.0～5.0当量の範囲で使用することが好ましく、1.2～1.8当量の範囲で使用することがより好ましい。

【0099】

前記の酸ハロゲン化物を用いて本工程を実施することにより、結果として得られる式（Ia）で表される化合物の収量を向上させることができる。

20

【0100】

本工程において使用される塩基は、限定するものではないが、例えば、脂肪族及び芳香族アミン、並びに複素環化合物等を挙げることができる。前記塩基は、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン又はピリジンであることが好ましく、ピリジンであることがより好ましい。

【0101】

本工程において、塩基は、式（IIIa）で表されるホルムアミド化合物に対して1.0～10.0当量の範囲で使用することが好ましく、2.0～5.0当量の範囲で使用することがより好ましい。

【0102】

前記の酸ハロゲン化物を用いて本工程を実施することにより、結果として得られる式（Ia）で表される化合物の収量を向上させることができる。

30

【0103】

本工程において、式（IIIa）で表されるホルムアミド化合物と酸ハロゲン化物とを塩基存在下で反応させる温度は、0～80 の範囲であることが好ましく、20～30 の範囲であることがより好ましい。また、反応時間は、10分以上（例えば10分～48時間の範囲）であることが好ましく、30分～24時間の範囲であることがより好ましく、30分～6時間の範囲であることが特に好ましい。前記の条件で本工程を実施することにより、結果として得られる式（Ia）で表される化合物の収量を向上させることができる。

【0104】

[3-3. 保護基導入工程及び脱保護工程]

40

本発明の式（I）又は式（Ia）で表される化合物を製造する方法は、所望により、式（I）、（Ia）、（IIa）及び/若しくは（IIIa）で表される化合物に保護基を導入する保護基導入工程と、且つ/又は該保護基を除去する脱保護工程とを含んでもよい。保護基導入工程を実施することにより、式（I）、（Ia）、（IIa）及び/又は（IIIa）で表される化合物の保護形態を形成させることができる。また、脱保護工程を実施することにより、式（I）、（Ia）、（IIa）及び/又は（IIIa）で表される化合物の保護形態から、式（I）、（Ia）、（IIa）及び/又は（IIIa）で表される化合物を再度形成させることができる。

【0105】

保護基導入工程において形成される式（I）、（Ia）、（IIa）及び/又は（IIIa）で表

50

される化合物の保護形態は、前記で説明した該化合物の保護形態（例えばカルボン酸基の保護形態）であることが好ましい。

【0106】

本発明の方法において、保護基導入工程及び脱保護工程は、当該技術分野で公知の保護基導入反応及び脱保護反応を適用することにより、実施することができる。

【0107】

本発明の方法において、保護基導入工程及び脱保護工程は、所望の段階で適宜実施することができる。例えば、ホルムアミド形成工程の後に保護基導入工程を実施して、カルボン酸基が保護された式(IIIa)で表される化合物の保護形態を形成させてもよく、ホルムアミド形成工程の前に保護基導入工程を実施して、カルボン酸基が保護された式(IIa)で表される化合物の保護形態を形成させてもよい。同様に、イソシアノ基形成工程の後に脱保護工程を実施して、保護基が除去された式(Ia)で表される化合物を形成させてもよく、イソシアノ基形成工程の前に脱保護工程を実施して、保護基が除去された式(IIIa)で表される化合物を形成させてもよい。或いは、保護基導入工程を実施するが脱保護工程を実施せず、式(Ia)で表される化合物を、その保護形態として得てもよい。いずれの場合も本発明の方法の実施形態に包含される。

10

【0108】

<4. 使用方法>

本発明の水中付着生物の防汚剤は、有効成分である式(I)又は式(Ia)で表される化合物に加えて、場合により1種以上のさらなる成分を含有してもよい。この場合、本発明の水中付着生物の防汚剤は、有効成分である式(I)又は式(Ia)で表される化合物と、場合により1種以上のさらなる成分とを含有する組成物として提供される。

20

【0109】

本発明の水中付着生物の防汚剤を含有する組成物において、有効成分である式(I)又は式(Ia)で表される化合物は、組成物の総質量に対して、0.1~50質量%の範囲で含有されることが好ましく、0.1~30質量%の範囲で含有されることがより好ましい。前記の範囲で式(I)又は式(Ia)で表される化合物を含有することにより、水中付着生物の防汚効果を発現することができる。

【0110】

前記1種以上のさらなる成分としては、限定するものではないが、例えば、塗膜形成成分、溶媒及び界面活性剤等を挙げることができる。それ故、本発明の水中付着生物の防汚剤は、以下の形態：有効成分である式(I)又は式(Ia)で表される化合物と、1種以上の塗膜形成成分とを含有する塗料の形態；有効成分である式(I)又は式(Ia)で表される化合物と、1種以上の溶媒とを含有する溶液の形態；或いは、有効成分である式(I)又は式(Ia)で表される化合物と、1種以上の界面活性剤とを含有する乳剤の形態；として提供することができる。

30

【0111】

塗膜形成成分としては、塗料分野で通常使用される基体樹脂及び硬化剤のような各種成分を使用することができる。前記基体樹脂は、限定するものではないが、例えば、アクリル樹脂、ポリエステル樹脂、ポリエーテル樹脂、ポリカーボネート樹脂、フタル酸樹脂、ビニル樹脂、エポキシ樹脂及びウレタン樹脂等を挙げることができる。前記硬化剤は、限定するものではないが、例えば、ポリイソシアネート樹脂等を挙げることができる。

40

【0112】

溶媒としては、塗料分野で通常使用される水又は有機溶媒のような各種成分を使用することができる。前記有機溶媒としては、例えば、キシレン及びトルエンのような芳香族炭化水素、シクロヘキサン及びエチルシクロヘキサンのような脂環式炭化水素、並びにn-ヘキサンのような飽和脂肪族炭化水素を挙げることができる。

【0113】

界面活性剤としては、塗料分野で通常使用されるアニオン系界面活性剤（例えばアルキルベンゼンスルホン酸塩若しくは脂肪酸塩）、カチオン系界面活性剤（有機アンモニウム

50

塩)又はノニオン系界面活性剤(例えばポリオキシエチレンアルキルエーテル)を使用することができる。

【0114】

本発明の水中付着生物の防汚剤を含有する組成物は、所望により、可塑剤、溶媒、乾燥剤、反応促進剤及び反応遅延剤、又は着色顔料等の塗料分野で通常使用される追加の成分をさらに含有してもよい。これらの追加の成分の配合量は、前記で説明した本発明の水中付着生物の防汚剤の効果を阻害しない範囲で、所望の目的に応じて適宜設定すればよい。

【0115】

本発明の水中付着生物の防汚剤を含有する組成物(例えば塗料、溶液又は乳剤)は、有効成分である式(1)又は式(1a)で表される化合物に加えて、場合により1種以上のさらなる活性成分を含有してもよい。さらなる活性成分としては、例えば、硫酸銅、亜酸化銅、ビス-2-ピリジンジチオール銅塩、ピリジントリフェニルボロン、トリフェニル(オクタデシルボロン)、ビスジメチルジチオカルバモイルジンクエチレンビスジチオカーバメイト又はテトラエチルチウラムジスルフィドのような、公知の水中付着生物の防汚剤に加えて、特許第4933261号公報、特許第4152092号公報又は特許第492002号公報に記載のような、公知の水中付着生物の防汚剤を挙げることができる。前記のようなさらなる活性成分を含有することにより、本発明の組成物による防汚効果をさらに向上させることができる。

【0116】

本発明の水中付着生物の防汚剤は、様々な水中付着生物に対して適用することができる。本発明の防汚剤を適用し得る水中付着生物としては、限定するものではないが、例えば、フジツボ類(例えばそのキブリス幼生)、イガイ類、コケムシ類及びヒドロ虫類を挙げることができる。前記のような水中付着生物に本発明の水中付着生物の防汚剤を適用することにより、付着対象物に対する該水中付着生物の付着を効果的に阻害することができる。

【0117】

本発明の水中付着生物の防汚剤は、前記の水中付着生物が付着し得る様々な付着対象物に対して適用することにより、効果的に防汚活性を発現することができる。本発明の防汚剤を適用し得る付着対象物としては、限定するものではないが、例えば、船舶、漁網若しくはブイのような漁業施設及び資材、カキ若しくはホタテのような魚介類の養殖施設及び資材、火力発電所若しくは原子力発電所等の冷却水取水施設、水族館等の海水取水施設等の表面及び/若しくは内部、海苔の養殖に用いる網及び支柱、並びに海水の塩濃度センサーを挙げることができる。前記で説明したように、本発明の水中付着生物の防汚剤は、低い毒性及び/又は高い生分解性を有することから、安全性が高い。このため、本発明の水中付着生物の防汚剤は、養殖施設及び資材のような、薬剤の残留性が大きな問題となる付着対象物に対しても、適用することができる。前記のような付着対象物に本発明の水中付着生物の防汚剤を適用することにより、水中付着生物の付着を効果的に阻害することができる。

【0118】

式(1)又は式(1a)で表される化合物は、様々な水中付着生物に対して高い付着阻害活性を有する。それ故、本発明はまた、本発明の水中付着生物の防汚剤で水中付着生物及び付着対象物の少なくともいずれかを処理することを含む、水中付着生物を防除する方法に関する。本発明の方法において、前記防汚剤で処理する水中付着生物及び付着対象物は、前記で挙げた水中付着生物及び付着対象物であることが好ましい。

【0119】

本発明の方法は、所望により、本発明の水中付着生物の防汚剤に加えて、さらなる薬剤で水中付着生物を処理することをさらに含んでもよい。さらなる薬剤としては、前記で説明したさらなる活性成分であることが好ましい。この場合、本発明の水中付着生物の防汚剤及びさらなる薬剤で水中付着生物及び付着対象物の少なくともいずれかを処理する順序は特に限定されない。例えば、本発明の水中付着生物の防汚剤とさらなる薬剤とを同時に

10

20

30

40

50

(単一の若しくは別々の製剤として)用いて処理してもよく、又は逐次的に用いて処理してもよい。本発明の水中付着生物の防汚剤に加えて、さらなる薬剤で水中付着生物を処理することにより、付着対象物に対する水中付着生物の付着をより顕著に阻害することができる。

【0120】

なお、本発明の式(1)若しくは式(1a)で表される化合物、及び/又はさらなる薬剤の防汚効果は、特許第4933261号公報又はNogataらの文献(Nogataら, Biofouling, 2004年, 第20巻, p87-91)を参照して、該化合物の付着阻害活性を測定することにより、評価することができる。

【0121】

本発明の水中付着生物の防汚剤で水中付着生物及び付着対象物の少なくともいずれかを処理する場合、前記で説明した組成物(例えば塗料、溶液又は乳剤)の形態で使用方法(例えば塗装方法)を用いることができる。

【0122】

以上のように、本発明の水中付着生物の防汚剤は、水中付着生物の付着を特異的に阻害することによって防汚効果を発現することができる。また、本発明の水中付着生物の防汚剤は、付着対象物が存在する周囲環境の生態系において迅速に生分解されることができる。加えて、本発明の水中付着生物の防汚剤は、アミノ酸のような安価な化合物を出発材料として、少ない工程で製造することができる。それ故、本発明により、防汚効果が高く、安全性が高く、且つ/又は製造コストの低い水中付着生物の防汚剤を提供することが可能となる。

【実施例】

【0123】

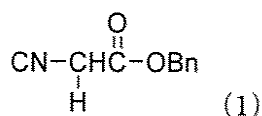
以下、実施例を用いて本発明をさらに具体的に説明する。但し、本発明の技術的範囲はこれら実施例に限定されるものではない。

【0124】

<1: 化合物の調製>

[1-1: グリシン誘導体]

【化15】



グリシン(5.20 g, 69.23 mmol)を、ギ酸(25 mL)中に溶解し、無水酢酸(3.0 eq, 2.1.3 mL)を加えて、室温にて24時間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物を減圧下濃縮し、メタノール及び酢酸エチルを加えて再結晶化し、対応するホルムアミド(1a)(4.81 g, 46.66 mmol, 67%)を得た。化合物1a(0.95 g, 9.18 mmol)を、DMF(20 mL)中にて、臭化ベンジル(1.5 eq, 1.64 mL)及び炭酸カリウム(3.2 eq, 3.99 g)と、室温で48時間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物に水を加え失活させて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1 1:9)により精製し、対応するベンジルエステル(1b)(400 mg, 2.02 mmol, 22%)を得た。化合物1b(514.8 mg, 2.66 mmol)をDCM(10 mL)に加え、得られた混合物に(PhO)₂POCl(1.5 eq, 582 µL)及びピリジン(5.0 eq, 1.88 mL)を加え、2.5時間攪拌し反応を行った。反応終了後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、塩酸、炭酸水素ナトリウム、水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、さらに硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により精製し、イソニトリル(1)(59.1 mg, 0.31 mmol, 12%)を得た。黄色油状物。

10

20

30

40

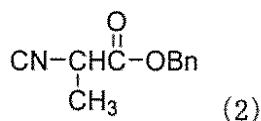
50

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.44-7.31 (5H, m), 5.24 (2H, s), 4.25 (2H, s).
 ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 163.9, 161.5, 134.5, 129.0, 128.9, 128.7, 68.4, 43.7.
 IR (neat) 3091, 3066, 3035, 2973, 2942, 2163, 1758, 1456, 1195, 752, 698 cm^{-1} .
 MS (ESI) 計算値: 193.0977 ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2^+$ [$\text{M}+\text{NH}_3$] $^+$); 測定値: 193.0979.

【0 1 2 5】

[I-2: アラニン誘導体]

【化 1 6】



10

アラニン (5.11 g, 57.36 mmol) を、ギ酸 (25 mL) 中に溶解し、無水酢酸 (3.0 eq, 17.6 mL) を加えて、室温にて91時間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物を減圧下濃縮し、メタノール及び酢酸エチルを加えて再結晶化し、対応するホルムアミド (2a) (2.26 g, 19.31 mmol, 34%) を得た。化合物2a (1.31 g, 11.17 mmol) を、DMF (20 mL) 中にて、臭化ベンジル (1.5 eq, 2.0 mL) 及び炭酸カリウム (3.5 eq, 5.41 g) と、室温で72時間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物に水を加え失活させて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) により精製し、対応するベンジルエステル (2b) (1.81 g, 8.76 mmol, 78%) を得た。化合物2b (236.8 mg, 1.14 mmol) をDCM (2 mL) 中に加え、得られた混合物に PhOPOCl_2 (1.8 eq, 310 μL) 及びピリジン (5.0 eq, 0.46 mL) を加え、2.5時間攪拌し反応を行った。反応終了後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、塩酸、炭酸水素ナトリウム、水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、さらに硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) により精製し、イソニトリル (2) (95.6 mg, 0.55 mmol, 48%) を得た。黄色油状物。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.43-7.31 (5H, m), 5.23 (2H, s), 4.42-4.29 (1H, m), 1.64 (3H, d, $J = 7.6$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 167.1, 159.8, 134.7, 128.9, 128.8, 128.4, 68.3, 51.9, 19.5.

30

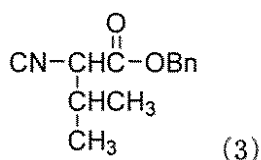
IR (neat) 3066, 3035, 2989, 2946, 2144, 1753, 1456, 1197, 752, 698 cm^{-1} .

MS (ESI) 計算値: 207.1134 ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2^+$ [$\text{M}+\text{NH}_3$] $^+$); 測定値: 207.1135.

【0 1 2 6】

[I-3: バリン誘導体]

【化 1 7】



40

バリン (5.11 g, 43.60 mmol) を、ギ酸 (25 mL) 中に溶解し、無水酢酸 (2.9 eq, 13 mL) を加えて、室温にて24時間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物を減圧下濃縮し、メタノールを加えて再結晶化し、対応するホルムアミド (3a) (4.27 g, 29.21 mmol, 67%) を得た。化合物3a (1.02 g, 7.03 mmol) を、DMF (20 mL) 中にて、臭化ベンジル (1.5 eq, 1.25 mL) 及び炭酸カリウム (3.0 eq, 2.92 g) と、室温で20時間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物に水を加え失活させて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) により精製し、対応するベンジルエステル (3b) (1.54 g, 6.56 mmol, 93%) を得た。化合物3b (228.4 mg, 0.

50

97 mmol) を DCM (1 mL) 中に加え、得られた混合物に PhOPOCl_2 (1.2 eq, 175 μL) 及びピリジン (5.0 eq, 0.39 mL) を加え、2時間攪拌し反応を行った。反応終了後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、塩酸、炭酸水素ナトリウム、水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、さらに硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) により精製し、イソニトリル (3) (104.4 mg, 0.48 mmol, 50%) を得た。黄色油状物。

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.40-7.33 (5H, m), 5.24-5.23 (2H, m), 4.20-4.19 (1H, m), 2.37-2.30 (1H, m), 1.08 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 0.96 (3H, d, $J = 7.2$ Hz).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 166.2, 160.5, 134.6, 128.7, 128.6, 128.4, 67.9, 62.9, 31.2, 19.2, 16.5.

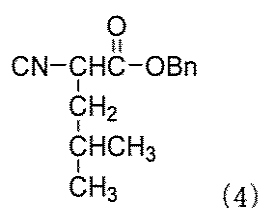
IR (neat) 3091, 3066, 3033, 2969, 2935, 2148, 1753, 1456, 1261, 752, 698 cm^{-1} .

MS (ESI) 計算値 : 240.1000 ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NNaO}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$) ; 測定値 : 240.0997.

【 0 1 2 7 】

[1-4 : ロイシン誘導體]

【 化 1 8 】



ロイシン (2.18 g, 16.63 mmol) を、ギ酸 (10 mL) 中に溶解し、無水酢酸 (3.0 eq, 5.11 mL) を加えて、室温にて91時間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物を減圧下濃縮し、メタノール及び酢酸エチルを加えて再結晶化し、対応するホルムアミド (4a) (1.43 g, 8.96 mmol, 54%) を得た。化合物4a (1.43 g, 8.99 mmol) を、DMF (20 mL) 中にて、臭化ベンジル (1.5 eq, 1.70 mL) 及び炭酸カリウム (3.2 eq, 3.96 g) と、室温で22時間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物に水を加え失活させて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) により精製し、対応するベンジルエステル (4b) (1.40 g, 5.62 mmol, 63%) を得た。化合物4b (825.3 mg, 3.31 mmol) を DCM (4 mL) 中に加え、得られた混合物に PhOPOCl_2 (1.8 eq, 890 μL) 及びピリジン (5.0 eq, 1.34 mL) を加え、2時間攪拌し反応を行った。反応終了後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、塩酸、炭酸水素ナトリウム、水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、さらに硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) により精製し、イソニトリル (4) (426.0 mg, 1.84 mmol, 56%) を得た。黄色油状物。

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.41-7.33 (5H, m), 5.26-5.19 (2H, m), 4.32-4.28 (1H, m), 1.93-1.82 (2H, m), 1.73-1.66 (1H, m), 0.97 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 0.95 (3H, d, $J = 7.2$ Hz).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 166.9, 160.2, 134.6, 128.7, 128.6, 128.3, 68.0, 55.2, 41.6, 24.7, 22.5, 20.8.

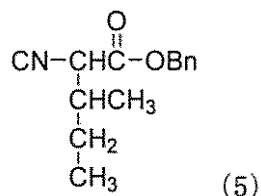
IR (neat) 3091, 3066, 3035, 2960, 2873, 2146, 1754, 1454, 1270, 750, 698 cm^{-1} .

MS (ESI) 計算値 : 254.1157 ($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$) ; 測定値 : 254.1156.

【 0 1 2 8 】

[1-5 : イソロイシン誘導體]

【化19】



イソロイシン (4.99 g, 38.06 mmol) を、ギ酸 (25 mL) 中に溶解し、無水酢酸 (3.0 eq, 10.8 mL) を加えて、室温にて20時間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物を減圧下濃縮し、メタノールを加えて再結晶化し、対応するホルムアミド (5a) (4.67 g, 29.26 mmol, 77%) を得た。化合物5a (1.81 g, 11.40 mmol) を、DMF (25 mL) 中にて、臭化ベンジル (1.5 eq, 2.03 mL) 及び炭酸カリウム (3.1 eq, 4.85 g) と、室温で24時間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物に水を加え失活させて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) により精製し、対応するベンジルエステル (4b) (3.10 g, quant) を得た。化合物5b (520.1 mg, 2.09 mmol) をDCM (2 mL) 中に加え、得られた混合物にPhOPOCl₂ (1.5 eq, 470 μL) 及びピリジン (5.0 eq, 0.84 mL) を加え、1.5時間攪拌し反応を行った。反応終了後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、塩酸、炭酸水素ナトリウム、水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、さらに硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) により精製し、イソニトリル (5) (230.0 mg, 0.99 mmol, 48%) を得た。黄色油状物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 7.41-7.33 (5H, m), 5.26-5.19 (2H, m), 4.36-4.19 (1H, m), 2.12-2.02 (1H, m), 1.53-1.26 (2H, m), 1.07-0.84 (6H, m).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 166.4, 166.0, 160.5, 160.4, 134.5, 134.5, 128.5, 128.5, 128.2, 67.7, 67.7, 62.0, 60.7, 37.5, 37.2, 26.2, 23.9, 05.7, 13.8, 11.2, 10.9

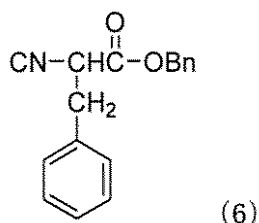
IR (neat) 3091, 3066, 3035, 2967, 2935, 2148, 1754, 1384, 1255, 1193, 752, 698 cm⁻¹.

MS (ESI) 計算値 : 254.1157 (C₁₄H₁₇NNaO₂⁺ [M+Na]⁺) ; 測定値 : 254.1158.

【0129】

[1-6 : フェニルアラニン誘導体]

【化20】



フェニルアラニン (3.45 g, 20.89 mmol) を、ギ酸 (25 mL) 中に溶解し、無水酢酸 (3.0 eq, 6.0 mL) を加えて、室温にて19時間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物を減圧下濃縮し、メタノールを加えて再結晶化し、対応するホルムアミド (6a) (3.50 g, 18.13 mmol, 87%) を得た。化合物6a (1.12 g, 5.81 mmol) を、DMF (20 mL) 中にて、臭化ベンジル (1.4 eq, 1.04 mL) 及び炭酸カリウム (3.1 eq, 2.52 g) と、室温で21時間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物に水を加え失活させて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) により精製し、対応するベンジルエステル (6b) (1.36 g, 4.81 mmol, 83%) を得た。化合物6b (700.1 mg, 2.47 mmol) をDCM (2 mL) 中に加え、得られた混合物にPhOPOCl₂ (1.8 eq, 66

5 μL) 及びピリジン (5.0 eq, 1.00 mL) を加え、1.5時間攪拌し反応を行った。反応終了後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、塩酸、炭酸水素ナトリウム、水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、さらに硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 2) により精製し、イソニトリル (6) (370.8 mg, 1.40 mmol, 57%) を得た。黄色油状物。

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.40-7.14 (10H, m), 5.20 (2H, s), 4.50-4.46 (1H, m), 3.29-3.10 (2H, m).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 165.9, 161.1, 134.4, 134.2, 129.3, 128.8, 128.7, 128.7, 128.5, 127.8, 68.2, 58.1, 38.9.

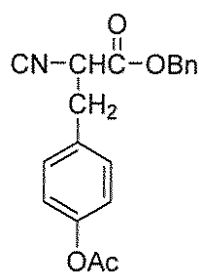
IR (neat) 3098, 3064, 3035, 2958, 2937, 2150, 1754, 1498, 1456, 1270, 750, 700 cm^{-1} .

MS (ESI) 計算値 : 288.1000 ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NNaO}_2^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$) ; 測定値 : 288.0999.

【 0 1 3 0 】

[1-7 : チロシン誘導体]

【 化 2 1 】



チロシン (3.56 g, 19.63 mmol) を、ギ酸 (20 mL) 中に溶解し、無水酢酸 (3.0 eq, 5.6 mL) を加えて、室温にて24時間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物を減圧下濃縮し、メタノール及び酢酸エチルを加えて再結晶化し、対応するホルムアミド (7a) (985.3 mg, 4.71 mmol, 24 %) を得た。化合物7a (968.1 mg, 4.62 mmol) を、DMF (20 mL) 中にて、臭化ベンジル (1.5 eq, 0.82 mL) 及び炭酸カリウム (3.0 eq, 1.91 g) と、70 $^\circ\text{C}$ で47時間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物に水を加え失活させて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 2 : 3) により精製し、対応するベンジルエステル (7b) (290.2 mg, 0.97 mmol, 21%) を得た。化合物7b (287.9 mg, 0.96 mmol) を、無水酢酸 (2 mL) 中に溶解し、ピリジン (1.5 eq, 116.2 μL) を加えて、室温にて18時間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物を飽和食塩水及び酢酸エチルで抽出した。有機層を、塩酸、炭酸水素ナトリウム、水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) により精製し、対応するアセチル化物 (7c) (321.1 mg, 0.94 mmol, quant) を得た。化合物7c (138.4 mg, 0.41 mmol) を、DCM (5 mL) 中に加え、得られた混合物に PhOPOCl_2 (1.2 eq, 73 μL) 及びピリジン (5.0 eq, 0.16 mL) を加え、4時間攪拌し反応を行った。反応終了後、反応混合物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、塩酸、炭酸水素ナトリウム、及び飽和食塩水で順次洗浄し、さらに硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) により精製し、イソニトリル (7) (16.2 mg, 0.05 mmol, 12 %) を得た。黄色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.44-7.28 (5H, m), 7.22-6.98 (4H, m), 5.20 (2H, s), 4.50-4.43 (1H, m), 3.27-3.09 (2H, m), 2.29 (3H, s).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 169.4, 165.9, 1661.3, 150.4, 134.4, 131.8, 130.5, 128.9, 128.8, 128.7, 122.1, 68.5, 58.0, 38.3, 21.3.

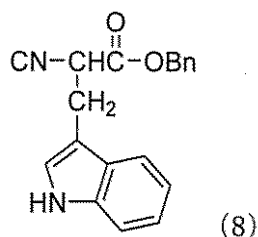
IR (neat) 3091, 3066, 3035, 2939, 2148, 1756, 1454, 1220, 752, 700 cm^{-1}

MS (ESI) 計算値: 346.1055 ($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$) ; 測定値: 346.1055.

【 0 1 3 1 】

[1-8 : トリプトファン誘導体]

【 化 2 2 】



10

トリプトファン (4.01 g, 19.6 mmol) を、ベンジルアルコール (4 mL) 中に溶解し、CSA (1.1 eq, 5.00 g) を加えて、60 °C にて3日間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 3 : 1 1 : 1 1 : 2 1 : 4) により精製し、対応するベンジルエステル (8a) (600.2 mg, 2.04 mmol, 10 %) を得た。化合物8a (546.5 mg, 1.86 mmol) を、ギ酸エチル (30 mL) 中に溶解し、p-TsOH (0.1 eq, 35.3 mg) を加えて、60 °C にて2日間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 1 : 2) により精製し、対応するホルムアミド (8b) (491.7 mg, 1.53 mmol, 82 %) を得た。化合物8b (462.9 mg, 1.43 mmol) をDCM (5 mL) 中に加え、得られた混合物に PhOPOCl_2 (1.5 eq, 322 μL) 及びピリジン (5.0 eq, 0.10 mL) を加え、室温にて2時間攪拌し反応を行った。反応終了後、反応混合物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、塩酸、炭酸水素ナトリウム、及び飽和食塩水で順次洗浄し、さらに硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 3 : 1) により精製し、イソニトリル (8) (113.2 mg, 0.37 mmol, 26 %) を得た。赤色油状物。

20

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.07 (1H, s), 7.58-7.53 (1H, m), 7.46-7.30 (5H, m), 7.24-7.10 (4H, m), 5.18-5.10 (2H, m), 4.60-4.54 (1H, m), 3.51-3.32 (2H, m).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 166.5, 160.4, 136.2, 134.7, 128.8, 128.8, 128.5, 126.9, 123.8, 122.6, 120.0, 118.3, 111.6, 108.6, 68.3, 57.6, 29.7.

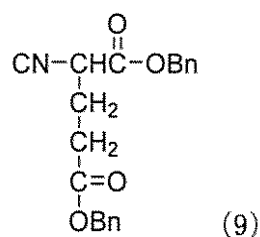
IR (neat) 3417, 3062, 3035, 2954, 2929, 2150, 1749, 1457, 1213, 744, 698 cm^{-1} .

MS (ESI) 計算値: 327.1110 ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$) ; 測定値: 327.1107.

【 0 1 3 2 】

[1-9 : グルタミン酸誘導体]

【 化 2 3 】



40

グルタミン酸 (376.5 mg, 2.56 mmol) を、ベンジルアルコール (2 mL) 中に溶解し、CSA (2.0 eq, 1.18 g) を加えて、60 °C にて4日間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカ

50

ゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1 3 : 1 1 : 1 1 : 2 1 : 4）により精製し、対応するベンジルエステル（9a）（286.1 mg, 0.87 mmol, 33 %）を得た。化合物9a（713.3 mg, 2.18 mmol）を、ギ酸エチル（30 mL）中に溶解し、p-TsOH（0.1 eq, 41.4 mg）を加えて、60 °Cにて2日間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1）により精製し、対応するホルムアミド（9b）（557.4 mg, 1.56 mmol, 72 %）を得た。化合物9b（259.1 mg, 0.79 mmol）をDCM（5 mL）中に加え、得られた混合物にPhOPOCl₂（1.5 eq, 178 μL）及びピリジン（5.0 eq, 0.5 mL）を加え、室温にて2.5時間攪拌し反応を行った。反応終了後、反応混合物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、塩酸、炭酸水素ナトリウム、及び飽和食塩水で順次洗浄し、さらに硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1）により精製し、イソニトリアル（9）（91 mg, 0.28 mmol, 35%）を得た。黄色油状物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.42-7.29 (10H, m), 5.22 (2H, s), 5.12 (2H, s), 4.50-4.44 (1H, m), 2.66-2.49 (2H, m), 2.37-2.26 (1H, m), 2.24-2.13 (1H, m).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 171.5, 166.0, 135.5, 134.5, 128.9, 128.8, 128.7, 128.7, 128.5, 128.4, 68.5, 66.9, 55.6, 29.5, 27.8.

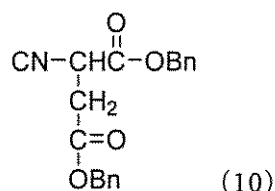
IR (neat) 3091, 3068, 3033, 2952, 2927, 2148, 1737, 1454, 1184, 1166, 750, 698 cm⁻¹.

MS (ESI) 計算値：360.1212 (C₂₀H₁₉NNaO₄⁺ [M+Na]⁺) ; 測定値：360.1211.

【 0 1 3 3 】

[1-10 : アスパラギン酸誘導体]

【 化 2 4 】



アスパラギン酸（303.1 mg, 2.28 mmol）を、ベンジルアルコール（1 mL）中に溶解し、CSA（2.0 eq, 1.05 g）を加えて、60 °Cにて24時間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 1 : 1 1 : 2 1 : 4）により精製し、対応するベンジルエステル（10a）（391.0 mg, 1.25 mmol, 55 %）を得た。化合物10a（391.0 mg, 1.25 mmol）を、ギ酸エチル（20 mL）中に溶解し、p-TsOH（0.1 eq, 3.7 mg）を加えて、60 °Cにて41時間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1）により精製し、対応するホルムアミド（10b）（277.4 mg, 0.71 mmol, 57 %）を得た。化合物10b（277.4 mg, 0.81 mmol）をDCM（5 mL）中に加え、得られた混合物にPhOPOCl₂（1.5 eq, 182 μL）及びピリジン（5.0 eq, 0.56 mL）を加え、室温にて2時間攪拌し反応を行った。反応終了後、反応混合物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、塩酸、炭酸水素ナトリウム、及び飽和食塩水で順次洗浄し、さらに硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1 4 : 1）により精製し、イソニトリアル（10）（11.8 mg, 0.036 mmol, 5 %）を得た。黄色油状物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.43-7.31 (10H, m), 5.22 (2H, s), 5.16 (2H, s), 4.75-4.67 (1H, m), 3.14-2.95 (2H, m).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 168.1, 165.3, 161.7, 135.0, 134.4, 128.9, 128.8, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 68.8, 67.6, 52.4, 37.5.

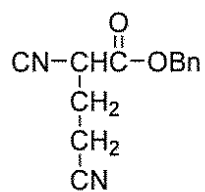
IR (neat) 3114, 3091, 3066, 2952, 2896, 2150, 1739, 1456, 1270, 1168, 748, 698 cm^{-1} .

MS (ESI) 計算値: 346.1055 ($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4^+$ [M+Na] $^+$); 測定値: 346.1056.

【0134】

[1-11: グルタミン誘導体]

【化25】



10

グルタミン (2.08 g, 4.21 mmol) を、ギ酸 (20 mL) 中に溶解し、無水酢酸 (3.0 eq, 4.06 mL) を加えて、室温にて23時間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物を減圧下濃縮し、メタノール及び酢酸エチルを加えて再結晶化し、対応するホルムアミド (11a) (1.61 g, 9.26 mmol, 65%) を得た。化合物11a (1.60 g, 9.17 mmol) を、DMF (20 mL) 中にて、臭化ベンジル (1.5 eq, 1.63 mL) 及び炭酸カリウム (3.0 eq, 3.79 g) と、60 °C で3時間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物に水を加え失活させて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下濃縮し、酢酸エチルを加えて再結晶化し、対応するベンジルエステル (11b) (453.3 mg, 1.71 mmol, 19%) を得た。化合物11b (232.2 mg, 0.89 mmol) を、DCM (10 mL) 中に加え、 PhOPOCl_2 (1.5 eq, 197 μL) 及びピリジン (5.0 eq, 609 μL) を加え、室温にて2.5時間攪拌し反応を行った。反応終了後、反応混合物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、塩酸、炭酸水素ナトリウム、及び飽和食塩水で順次洗浄し、さらに硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) により精製し、イソニトリル (11) (53.8 mg, 0.22 mmol, 25%) を得た。黄色油状物。

20

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.43-7.32 (5H, m), 5.25 (2H, s), 4.49-4.42 (1H, m), 2.65-2.74 (2H, m), 2.38-2.17 (2H, m).

30

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 165.0, 162.9, 134.2, 129.2, 128.9, 128.7, 69.0, 55.0, 28.5, 13.7.

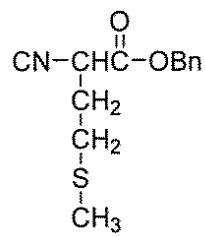
IR (neat) 3089, 3064, 3035, 2956, 2250, 2152, 1754, 1456, 1214, 750, 698 cm^{-1} .

MS (ESI) 計算値: 251.0797 ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{NaO}_2^+$ [M+Na] $^+$); 測定値: 251.0797.

【0135】

[1-12: メチオニン誘導体]

【化26】



40

メチオニン (5.23 g, 35.06 mmol) を、ギ酸 (25 mL) 中に溶解し、無水酢酸 (3.0 eq, 10.8 mL) を加えて、室温にて48時間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物を減圧下濃縮し、メタノール及び酢酸エチルを加えて再結晶化し、対応するホルムアミド (12a) (4.39 g, 24.76 mmol, 71%) を得た。化合物12a (2.34 g, 13.20 mmol) を、DMF (20 mL) 中にて、臭化ベンジル (1.5 eq, 2.35 mL) 及び炭酸カリウム (3.0 eq, 5.49 g) と

50

、室温で24時間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物に水を加え失活させて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：2：1）により精製し、対応するベンジルエステル（12b）（1.48 g, 5.54 mmol, 42%）を得た。化合物12b（735.3 mg, 2.75 mmol）をDCM（2 mL）中に加え、得られた混合物にPhOPOCl₂（1.8 eq, 740 μL）及びピリジン（5.0 eq, 1.11 mL）を加え、2.5時間攪拌し反応を行った。反応終了後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、塩酸、炭酸水素ナトリウム、水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、さらに硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=3：1）により精製し、イソニトリル12（173.7 mg, 0.6973 mmol, 25%）を得た。黄緑色油状物。

10

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 7.37-7.30 (5H, m), 5.23-5.17 (2H, m), 4.54-4.50 (1H, m), 2.65-2.57 (2H, m), 2.19-2.10 (2H, m), 2.03 (3H, s).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 166.1, 160.8, 134.4, 128.6, 1283.5, 128.3, 68.1, 55.0, 31.7, 29.4, 15.2.

IR (neat) 3089, 3066, 3033, 2969, 2917, 2148, 1756, 1456, 1440, 1272, 1211, 752, 698 cm⁻¹.

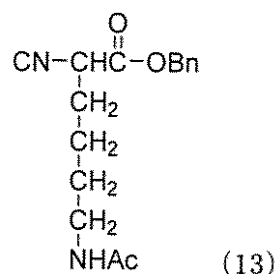
MS (ESI) 計算値：272.0712 (C₁₃H₁₅NNaO₂S⁺ [M+Na]⁺)；測定値：272.0721.

【0 1 3 6】

[1-13：N -アセチル-リジン誘導体]

【化27】

20



N -アセチル-リジン（703.4 mg, 3.74 mmol）を、ベンジルアルコール（2 mL）中に溶解し、CSA（3.0 eq, 2.59 g）を加えて、60 °Cにて4日間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5：1 3：1 1：1 1：2 1：4）により精製し、対応するベンジルエステル（13a）（249.7 mg, 0.90 mmol, 24%）を得た。化合物13a（250.3 mg, 0.90 mmol）を、ギ酸エチル（5 mL）中に溶解し、無水酢酸（6.0 eq, 0.51 mL）を加えて、室温にて7日間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：1 1：4）により精製し、対応するホルムアミド（13b）（160.8 mg, 0.53 mmol, 58%）を得た。化合物13b（84.3 mg, 0.28 mmol）をDCM（5 mL）中に加え、得られた混合物にPhOPOCl₂（1.5 eq, 62 μL）及びピリジン（5.0 eq, 108 μL）を加え、室温にて3時間攪拌し反応を行った。反応終了後、反応混合物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、塩酸、炭酸水素ナトリウム、及び飽和食塩水で順次洗浄し、さらに硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2：7 1：8）により精製し、イソニトリル13（23.5 mg, 0.082 mmol, 30%）を得た。無色油状物。

30

40

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 7.41-7.31 (5H, m), 5.22 (2H, s), 4.32-4.28 (1H, m), 3.26-3.15 (2H, m), 2.01-1.87 (5H, m), 1.57-1.41 (4H, m).

50

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 170.2, 166.5, 160.5, 134.7, 128.9, 128.8, 128.5, 68.3, 56.6, 39.2, 32.3, 28.7, 23.4, 22.6.

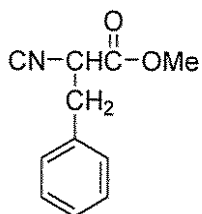
IR (neat) 3303, 3087, 3068, 3035, 2937, 2865, 2148, 1753, 1654, 1456, 1197, 750, 698 cm^{-1} .

MS (ESI) 計算値: 311.1372 ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_3^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$); 測定値: 311.1372.

【0137】

[I-14: フェニルアラニンメチルエステル誘導体]

【化28】



(14)

10

フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩 (3.03 g, 14.07 mmol) を、ギ酸エチル (10 mL) 中に溶解し、p-トルエンスルホン酸 (269.1 mg, 1.41 mmol, 0.1 eq) 及びトリエチルアミン (1.96 mL, 14.07 mmol, 1.0 eq) を加え、65、46 時間加熱還流した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル (50 mL) を加え、1 M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で順次洗浄し、さらに無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) により精製し、対応するホルムアミド (14a) (2.42 mg, 11.67 mmol, 83%) を得た。化合物14a (599.4 mg, 2.89 mmol) に、ピリジン (1.16 mL, 14.45 mmol, 5.0 eq) 及びジクロロリン酸フェニル (651 μL , 4.34 mmol, 1.5 eq) を加え、室温、1 時間撹拌した。反応終了後、反応混合物に飽和食塩水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (150 mL) で抽出した。有機層を、1 M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で順次洗浄し、さらに無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=6 : 1) により精製し、イソニトリル14 (154.6 mg, 0.82 mmol, 28%) を得た。黄色油状物。

20

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.35-7.24 (5H, m), 4.46 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz, 4.8 Hz), 3.77 (3H, d, $J = 2.1$ Hz), 3.24 (1H, dd, $J = 13.8$ Hz, 4.8 Hz), 3.12 (1H, dd, $J = 13.8$ Hz, 8.3 Hz).

30

^{13}C NMR (600 MHz, CDCl_3) 166.4, 160.8, 134.3, 129.1, 128.7, 127.7, 57.9, 53.3, 38.7.

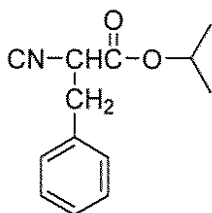
IR (neat) 3032, 2148, 1755, 1603, 1497, 1456, 1439, 1273, 1217, 1178, 748, 702 cm^{-1} .

MS (ESI) 計算値: 212.0688 ($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NNaO}_2$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$); 測定値: 212.0681.

【0138】

[I-15: フェニルアラニンイソプロピルエステル誘導体]

【化29】



(15)

40

フェニルアラニン (880.0 mg, 5.33 mmol) に、CSA (2.51 g, 10.66 mmol, 2.0 eq) 及びイソプロパノール (2.05 mL, 26.65 mmol, 5.0 eq) を加え、60、47時間撹拌した。反応終了後、反応混合物に飽和食塩水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (150 mL) で抽出し

50

た。有機層を、炭酸水素ナトリウム、及び飽和食塩水で順次洗浄し、さらに無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：1）により精製し、対応するイソプロピルエステル（15a）（517.6 mg, 2.50 mmol, 47%）を得た。化合物15a（645.5 mg, 3.11 mmol）をギ酸エチル（10 mL）中に溶解し、p-トルエンスルホン酸（61.7 mg, 0.32 mmol, 0.1 eq）を加え、65、62時間加熱還流した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル（50 mL）を加え、1 M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で順次洗浄し、さらに無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：1）により精製し、対応するホルムアミド15b（619.9 mg, 2.63 mmol, 85%）を得た。化合物15b（209.5 mg, 0.89 mmol）に、ピリジン（358 μ L, 4.45 mmol, 5.0 eq）及びジクロロリン酸フェニル（200 μ L, 1.34 mmol, 1.5 eq）を加え、室温、50分間撹拌した。反応終了後、反応混合物に飽和食塩水（50 mL）を加え、酢酸エチル（150 mL）で抽出した。有機層を、1 M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で順次洗浄し、さらに無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=8：1）により精製し、イソニトリル15（73.7 mg, 0.34 mmol, 38%）を得た。黄色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.36-7.27 (5H, m), 5.11-5.02 (1H, m), 4.40 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 5.5 Hz), 3.25 (1H, dd, $J = 13.7$ Hz, 5.5 Hz), 3.14 (1H, dd, $J = 13.7$ Hz, 8.7 Hz), 1.25 (6H, dd, $J = 5.5$ Hz, 2.7 Hz).

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) 165.6, 160.6, 134.4, 129.3, 128.7, 127.8, 70.9, 58.2, 38.9, 21.5.

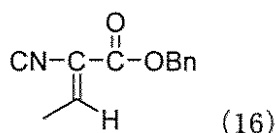
IR (neat) 3034, 2148, 1749, 1604, 1495, 1468, 1456, 1389, 1377, 1279, 1217, 1182, 918, 906, 748, 700 cm^{-1} .

MS (ESI) 計算値：204.1001 ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NNaO}_2$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$)；測定値：240.1004.

【 0 1 3 9 】

[1-16：スレオニン誘導体]

【 化 3 0 】



スレオニン（6.24 g, 52.34 mmol）を、ギ酸（25 mL）中に溶解し、無水酢酸（3.0 eq, 14.8 mL）を加えて、室温にて2日間撹拌し反応させた。反応終了後、反応混合物を減圧下濃縮し、メタノール及び酢酸エチルを加えて再結晶化し、対応するホルムアミド（16a）（2.62 mg, 17.80 mmol, 34%）を得た。化合物16a（2.63 g, 17.85 mmol）を、DMF（25 mL）中にて、臭化ベンジル（1.5 eq, 3.18 mL）及び炭酸カリウム（3.0 eq, 7.37 g）と、70 で5日間撹拌し反応させた。反応終了後、反応混合物に水を加え失活させて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：4）により精製し、対応するベンジルエステル（16b）（761.8 mg, 3.21 mmol, 18%）を得た。化合物16b（749.1 mg, 3.16 mmol）を無水酢酸（6 mL）中に溶解し、ピリジン（1.5 eq, 0.38 mL）を加えて、室温にて6時間撹拌し反応させた。反応終了後、反応混合物を飽和食塩水及び酢酸エチルで抽出した。有機層を塩酸、炭酸水素ナトリウム、水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、さらに硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：1）により精製し、対応するアセチル化物（16c）（785.0 mg, 2.81 mmol, 89%）を得た。化合物16c（131.8 mg, 0.47 mmol）をDCM（6 mL）中に加え、得られた混合物に PhOPOCl_2 （1.2 eq, 85 μ L）及びピリジン（5.0 eq, 0.33 mL）を加え、6時間撹拌し反応を行った。反応終了後、反応混合物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩酸、炭酸水素ナトリウム、及び飽和食塩水で順次洗浄し、さらに硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下

濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1）により精製し、イソニトリル16（56.3 mg, 0.28 mmol, 59 %）を得た。黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.62-7.31 (5H, m), 7.16-7.07 (1H, m), 5.27 (2H, s), 2.05 (3H, d, $J = 7.2$ Hz)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 170.3, 160.1, 141.9, 135.0, 128.8, 128.7, 128.4, 120.7, 67.9, 15.1.

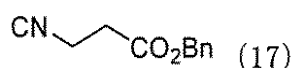
IR (neat) 3324, 2068, 2027, 2981, 2966, 2940, 2123, 1724, 1452, 1270, 1211, 754, 703 cm^{-1} .

MS (ESI) 計算値：219.1134 ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2^+ [\text{M}+\text{NH}_3]^+$) ; 測定値：219.1106.

【 0 1 4 0 】

[I-17 : -アラニン誘導体]

【化 3 1】



-アラニン（2.94 g, 33.05 mmol）を、ギ酸（25 mL）中に溶解し、無水酢酸（3.0 eq, 9.3 mL）を加えて、室温にて3日間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物を減圧下濃縮し、対応するホルムアミド（17a）を得た。化合物17aを、DMF（20 mL）中にて、臭化ベンジル（1.5 eq, 5.88 mL）及び炭酸カリウム（3.0 eq, 27.3 g）と、60 °Cにて6時間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物に水を加え失活させて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 1 : 1 1 : 2

1 : 4）により精製し、対応するベンジルエステル（17b）（673.3 mg, 3.25 mmol, 10%）を得た。化合物17b（672.7 mg, 3.25 mmol）をDCM（10 mL）中に加え、得られた混合物にp-TsCl（1.5 eq, 817.4 mg）及びピリジン（2.0 eq, 523 μL ）を加え、4.5時間攪拌し反応を行った。反応終了後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、塩酸、炭酸水素ナトリウム、水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、さらに硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 8 : 1）により精製し、イソニトリル17（300.6 mg, 1.59 mmol, 49%）を得た。無色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) 7.44-7.30 (5H, m), 5.17 (2H, s), 3.70 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.78 (2H, t, $J = 6.0$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) 169.3, 157.7, 135.3, 128.8, 128.7, 128.5, 67.2, 37.3 (t), 37.2 (t), 37.2 (t), 34.3.

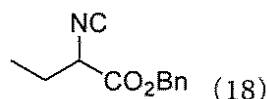
IR (neat) 3089, 3066, 3035, 2956, 2892, 2154, 1741, 1390, 1216, 752, 698 cm^{-1} .

MS (ESI) 計算値：207.1134 ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2^+ [\text{M}+\text{NH}_3]^+$) ; 測定値：207.1136.

【 0 1 4 1 】

[I-18 : 2-アミノ酪酸誘導体]

【化 3 2】



2-アミノ酪酸（3.06 g, 29.68 mmol）を、ギ酸（30 mL）中に溶解し、無水酢酸（3.0 eq, 8.4 mL）を加えて、室温にて7日間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物を減圧下濃縮し、対応するホルムアミド（18a）を得た。残留物を、DMF（30 mL）中にて、臭化ベンジル（1.5 eq, 5.28 mL）及び炭酸カリウム（4.0 eq, 16.3 g）を加え、60 °Cにて5時間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物に水を加え失活させて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 1 : 1 1 : 2）により精製し、対応するベンジルエステル（18b）（4.656 g, 21.01 mmol, 81%

10

20

30

40

50

を得た。化合物18b (527.8 mg, 2.39 mmol) を、DCM (5 mL) 中に加え、得られた混合物にPhOPOCl₂ (1.5 eq, 554 μL) 及びピリジン (5.0 eq, 961 μL) を加え、30分間攪拌し反応を行った。反応終了後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、塩酸、炭酸水素ナトリウム、水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、さらに硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1) により精製し、イソニトリル18 (322.0 mg, 1.59 mmol, 66%) を得た。無色油状物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 7.41-7.32 (5H, m), 5.25-5.20 (2H, m), 4.28-4.24 (1H, m), 2.04-1.90 (2H, m), 1.06 (3H, t, J = 7.8 Hz).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 166.6, 160.2, 134.8, 128.9, 128.8, 128.5, 68.2, 58.2, 26.5, 9.7.

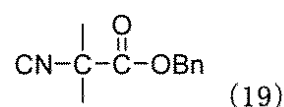
IR (neat) 3091, 3066, 3035, 2977, 2940, 2150, 1756, 1456, 1384, 1191, 752, 698 cm⁻¹.

MS (ESI) 計算値 : 226.0844 (C₁₂H₁₃NNaO₂⁺ [M+Na]⁺) ; 測定値 : 226.0847.

【 0 1 4 2 】

[1-19 : 2-アミノイソ酪酸誘導体]

【 化 3 3 】



2-アミノイソ酪酸 (3.48 g, 33.75 mmol) を、ギ酸 (30 mL) 中に溶解し、無水酢酸 (3.0 eq, 9.6 mL) を加えて、室温にて4日間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物を減圧下濃縮し、対応するホルムアミド (19a) を得た。化合物19aを、アセトニトリル (60 mL) 中にて、臭化ベンジル (1.5 eq, 6.0 mL) 及び炭酸カリウム (4.0 eq, 18.6 g) と、60 °Cにて7時間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物に水を加え失活させて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下濃縮を行った。残留物を、ヘキサン及び酢酸エチルを加えて再結晶化し、対応するベンジルエステル (19b) (5.51 g, 24.93 mmol, 74%) を得た。化合物19b (637.5 mg, 2.83 mmol) を、DCM (5 mL) 中に加え、得られた混合物にPhOPOCl₂ (1.5 eq, 669 μL) 及びピリジン (5.0 eq, 1.16 mL) を加え、1時間攪拌し反応を行った。反応終了後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、塩酸、炭酸水素ナトリウム、水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、さらに硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1) により精製し、イソニトリル19 (273.5 mg, 1.35 mmol, 48%) を得た。無色油状物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.41-7.30 (5H, m), 5.23 (2H, s), 1.67 (6H, s).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 169.4, 158.1, 135.0, 128.8, 128.7, 128.2, 68.3, 59.8, 27.6.

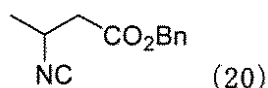
IR (neat) 3091, 3066, 3035, 2944, 2140, 1751, 1459, 1392, 1274, 1153, 750, 698 cm⁻¹.

MS (ESI) 計算値 : 226.0844 (C₁₂H₁₃NNaO₂⁺ [M+Na]⁺) ; 測定値 : 226.0841.

【 0 1 4 3 】

[1-20 : 3-アミノ酪酸誘導体]

【 化 3 4 】



3-アミノ酪酸 (1.15 g, 11.20 mmol) を、ギ酸 (10 mL) 中に溶解し、無水酢酸 (3.0 eq, 3.2 mL) を加えて、室温にて7日間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物を減圧下濃縮し、対応するホルムアミド (20a) を得た。化合物20aをアセトニトリル (20 mL) 中にて、臭化ベンジル (1.5 eq, 1.99 mL) 及び炭酸カリウム (4.0 eq, 6.17 g) と、60 °C

にて2日間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物に水を加え失活させて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:1 1:2）により精製し、対応するベンジルエステル（20b）（1.10 g, 4.97 mmol, 44%）を得た。化合物20b（547.7 mg, 2.48 mmol）をDCM（5 mL）中に加え、得られた混合物にP hOPOCl₂（1.5 eq, 575 μL）及びピリジン（5.0 eq, 997 μL）を加え、1時間半攪拌し反応を行った。反応終了後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、塩酸、炭酸水素ナトリウム、水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、さらに硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10:1）により精製し、イソニトリル20（218.5 mg, 1.08 mmol, 43%）を得た。無色油状物。

10

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 7.40-7.32 (5H, m), 5.17 (2H, s), 4.16-4.08 (1H, m), 2.84-2.76 (1H, m), 2.63-2.56 (1H, m), 1.46-1.42 (3H, m).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 169.1, 156.2, 135.2, 128.7, 128.5, 128.4, 67.1, 46.5 (t), 46.5 (t), 46.4 (t), 41.6, 21.5.

IR (neat) 3091, 3066, 3035, 2942, 2886, 2142, 1737, 1456, 1388, 1184, 750, 700 cm⁻¹.

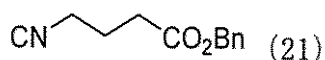
MS (ESI) 計算値：226.0844 (C₁₂H₁₃NNaO₂⁺ [M+Na]⁺) ; 測定値：226.0845.

【 0 1 4 4 】

[1-21 : 4-アミノ酪酸誘導体]

【 化 3 5 】

20



4-アミノ酪酸（3.22 g, 31.23 mmol）を、ギ酸（30 mL）中に溶解し、無水酢酸（3.0 eq, 8.9 mL）を加えて、室温にて7日間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物を減圧下濃縮し、対応するホルムアミド（21a）を得た。化合物21aを、DMF（30 mL）中にて、臭化ベンジル（1.5 eq, 5.55 mL）及び炭酸カリウム（4.0 eq, 17.2 g）と、60 °Cにて4日間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物に水を加え失活させて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:1 1:2 1:4）により精製し、対応するベンジルエステル（21b）（363.2 mg, 1.64 mmol, 5%）を得た。化合物21b（363.2 mg, 1.64 mmol）をDCM（5 mL）中に加え、得られた混合物にp-TsCl（1.5 eq, 413.3 mg）及びピリジン（2.0 eq, 265 μL）を加え、1.5時間攪拌し反応を行った。反応終了後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、塩酸、炭酸水素ナトリウム、水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、さらに硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=9:1）により精製し、イソニトリル21（160.8 mg, 0.79 mmol, 48%）を得た。無色油状物。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.45-7.30 (5H, m), 5.13 (2H, s), 3.56-3.42 (2H, m), 2.56 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.08-1.95 (2H, m).

40

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 172.1, 157.0 (t), 156.9 (t), 156.9 (t), 135.7, 128.7, 128.5, 128.4, 66.7, 41.0 (t), 40.9 (t), 40.8 (t), 30.6, 24.4.

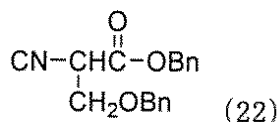
IR (neat) 3091, 3064, 3033, 2948, 2888, 2150, 1733, 1456, 1231, 1166, 750, 698 cm⁻¹.

MS (ESI) 計算値：226.0844 (C₁₂H₁₃NNaO₂⁺ [M+Na]⁺) ; 測定値：226.0847.

【 0 1 4 5 】

[1-22 : セリン誘導体]

【化36】



O-ベンジルセリン (350.8 mg, 1.80 mmol) を、ベンジルアルコール (2 mL) 中に溶解し、CSA (1.2 eq, 498.8 mg) を加えて、60 °C にて2日間攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 2 : 1 1 : 1 1 : 4) により精製し、対応するベンジルエステル (22a) (383.0 mg, 1.34 mmol, 75 %) を得た。化合物22a (979.4 mg, 3.43 mmol) をギ酸 (5 mL) 中に溶解し、無水酢酸 (3.0 eq, 0.97 mL) を加えて室温にて25時間攪拌し反応させた。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) により精製し、対応するホルムアミド (22b) (1.05 g, 3.35 mmol, 97 %) を得た。化合物22b (524.3 mg, 1.67 mmol) をDCM (5 mL) 中に加え、得られた混合物にPhOPOCl₂ (1.5 eq, 388 μL) 及びピリジン (5.0 eq, 674 μL) を加え、室温にて2時間攪拌し反応を行った。反応終了後、反応混合物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、塩酸、炭酸水素ナトリウム、及び飽和食塩水で順次洗浄し、さらに硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) により精製し、イソニトリル22 (18.3 mg, 0.062 mmol, 4 %) を得た。赤色油状物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.42-7.21 (10H, m), 5.29-5.20 (2H, m), 4.63-4.54 (2H, m), 4.51-4.40 (1H, m), 3.91-3.81 (2H, m).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 164.7, 161.5, 136.9, 134.6, 128.9, 128.8, 128.5, 128.2, 127.8, 73.7, 69.5, 68.5, 56.9.

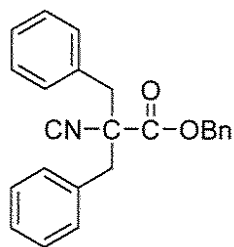
IR (neat) 3087, 3064, 3033, 2952, 2871, 2152, 1756, 1456, 1280, 1195, 1112, 738, 698 cm⁻¹.

MS (ESI) 計算値 : 318.1106 (C₁₈H₁₇NNaO₃⁺ [M+Na]⁺) ; 測定値 : 318.1104.

【0146】

[I-23 : フェニルアラニン類縁体]

【化37】



化合物1 (112.1 mg, 0.64 mmol) を、アセトニトリル (10 mL) に溶解し、水酸化カリウム (90.7 mg, 1.62 mmol, 2.5 eq)、及びベンジルプロミド (169 μL, 0.64 mmol, 2.2 eq) を加え、室温で72時間反応させた。反応終了後、反応混合物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) により精製し、イソニトリル23 (138.9 mg, 0.39 mmol, 61 %) を得た。無色油状物。

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) 7.33-7.17 (13H, m), 7.07 (2H, dd, J = 7.6, 1.4 Hz), 3.37 (2H, d, J = 13.7 Hz), 3.07 (2H, d, J = 13.7 Hz).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) 167.8, 161.4, 134.4, 133.4, 130.3, 128.6, 128.5, 128.

4, 128.3, 127.9, 70.4, 68.1, 45.0.

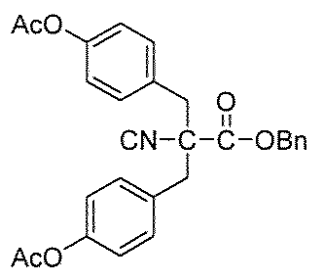
IR (neat) 3109, 3088, 3064, 3032, 3008, 2964, 2933, 2141, 1755, 1738, 1497, 1443, 1277, 1271, 1088, 1030, 746, 700 cm^{-1} .

MS (ESI) 計算値: 378.1470 $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2^+$ [M+Na] $^+$; 実測値: 378.1474.

【 0 1 4 7 】

[I-24 : チロシン類縁体]

【 化 3 8 】



10

化合物1 (125.7 mg, 0.72 mmol) を、トルエン/クロロホルム (7 mL / 3 mL) に溶解し、炭酸セシウム (513.5 mg, 1.58 mmol, 2.2 eq)、及び4-アセトキシベンジルブロミド (362.7 mg, 1.58 mmol, 2.2 eq) を加え、室温で48時間反応させた。反応終了後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮を行った。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) により精製し、イソニトリル24 (85.7 mg, 0.18 mmol, 25%) を得た。無色油状物。

20

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) 7.35-7.28 (3H, m), 7.25-7.19 (4H, m), 7.15-7.09 (2H, m), 7.02-6.97 (4H, m), 5.03 (2H, s), 3.35 (2H, d, $J = 13.7$ Hz), 3.07 (2H, d, $J = 13.7$ Hz), 2.30 (6H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) 169.3, 167.6, 161.8, 150.4, 134.3, 131.3, 130.8, 128.7, 128.6, 128.5, 121.7, 70.2, 68.3, 44.2, 21.2.

IR (neat) 3651, 3494, 3064, 3037, 3010, 2964, 2935, 2139, 1749, 1606, 1456, 1443, 1421, 1369, 1272, 1192, 1167, 1109, 912, 850, 754, 698 cm^{-1} .

MS (ESI) 計算値: 494.1580 $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{NNaO}_6^+$ [M+Na] $^+$; 実測値: 494.1584.

30

【 0 1 4 8 】

< II : 使用例 >

[II-1 : タテジマフジツボのキプリス幼生に対する活性測定試験]

特許第4933261号公報に記載の方法又はNogataらの文献に記載の方法 (Biofouling, 2004年, 第20巻, p 87-91) に従い、タテジマフジツボのキプリス幼生に対する実施例化合物の活性を測定した。

【 0 1 4 9 】

実施例化合物は、前記で調製した実施例化合物1~21を使用した。

【 0 1 5 0 】

比較例化合物1として、硫酸銅を使用した。

40

【 0 1 5 1 】

タテジマフジツボのキプリス幼生を、25 のインキュベーター内に静置した25 の天然海水中で生育させた。下記の試験には、孵化後5日目に得られたフジツボ幼生を、2日間4 で保存したものをを使用した。

【 0 1 5 2 】

24ウェルのポリスチレン製マルチウェルプレート (3.2 ml/ウェル、ウェル直径15.5 mm、ウェル高さ17.6 mm、コーニング社製) の各ウェルに、約2 mlの試験化合物のメタノール溶液を分注した後、該マルチウェルプレートを風乾させてメタノールを蒸発させた。試験化合物は、最終濃度が0.01、0.03、0.1、0.3、1、3及び10 $\mu\text{g/ml}$ となるように分注した。試験化合物の付着率及び/又は死亡率に応じて、最終濃度が0.001、0.003、30及び10

50

0 µg/mlとなるように、該試験化合物を追加的に分注した。その後、各ウェルに、予め濾過した2 mlの天然海水と共にそれぞれ6個体のフジツボキプリス幼生を移植した。前記マルチウェルプレート₂₅のインキュベーター内に静置し、25℃で5日間フジツボ幼生を生育させた。前記の手順において、試験化合物を含まないメタノール溶液を分注することによって、対照区の試験を実施した。各試験化合物の1濃度試験区及び対照区につき、4連（4ウェル）の試験を実施した。なお、前記試験の天然海水としては、千葉県御宿付近の沿岸部で採取した天然海水（塩分濃度36 g/kg）を蒸留水で希釈し、塩分濃度32 g/kgに調製したものを使用した。

【0153】

試験開始5日後に、各ウェルにおけるフジツボ幼生の付着個体数及び死亡個体数を、実体顕微鏡下で計数した。各試験区及び対照区について、4連（4ウェル）のフジツボ幼生の総個体数に対する前記計数値の合計値から、各ウェルにおけるフジツボ幼生の付着率（％）及び死亡率（％）をそれぞれ算出した。

【0154】

前記試験を3回反復し、その平均値から、各試験区及び対照区におけるフジツボ幼生の付着率（％）及び死亡率（％）をそれぞれ算出した。また、各試験化合物について、投与量 - 付着率応答曲線を作成し、フジツボ幼生の付着を50％阻害する濃度（以下、EC₅₀と記載する）を決定した。同様に、各試験化合物について、投与量 - 死亡率応答曲線を作成し、フジツボ幼生を50％死亡させる濃度（以下、LC₅₀と記載する）を決定した。結果を表1及び2に示す。

【0155】

【表1】

実施例	EC ₅₀ (µg/ml)	LC ₅₀ (µg/ml)
1	0.19	>100
2	0.81	>100
3	1.27	>100
4	0.79	43
5	0.03	66
6	0.02	>100
7	0.06	>100
8	0.12	>100
9	1.24	>100
10	0.05	48
11	0.07	>100
12	0.62	46

実施例	EC ₅₀ (µg/ml)	LC ₅₀ (µg/ml)
13	0.08	>100
14	< 0.1	>100
15	< 0.1	>100
16	0.02	49
17	2.26	>100
18	4.5	>100
19	0.01	>100
20	0.4	>100
21	1.65	>100
22	1.06	>100
23	0.001	>100
24	0.02	>100

【0156】

【表2】

比較例	EC ₅₀ (µg/ml)	LC ₅₀ (µg/ml)
1	0.30	2.95

10

20

30

40

フロントページの続き

(72)発明者 野方 靖行

千葉県我孫子市我孫子1646番地 一般財団法人電力中央研究所 環境科学研究所内

審査官 杉江 渉

- (56)参考文献 特開2008-208133(JP,A)
国際公開第2006/035891(WO,A1)
特開2010-209041(JP,A)
特開2002-370907(JP,A)
米国特許出願公開第2004/0127719(US,A1)
国際公開第2003/033547(WO,A1)
特開昭53-079866(JP,A)
特開昭47-025126(JP,A)
特表2001-510821(JP,A)
特開昭54-079230(JP,A)
国際公開第2010/109855(WO,A1)
特開平10-095754(JP,A)
特開2013-180983(JP,A)
国際公開第01/04103(WO,A1)
韓国登録特許第148029(KR,B1)
Tetrahedron Letters, 2009年, 50, 1523-1525
Tetrahedron, 1991年, 47, 26, 4763-4774
Agr. Biol. Chem., 1976年, 40(10), 2045~2050
Biosci. Biotech. Biochem., 1993年, 57(4), 659-661
SYNTHESIS, 1998年, 7, 991-998

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A01N 25/00 - 65/00
A01P 1/00 - 23/00
C09D 1/00 - 201/00
CAplus/REGISTRY(STN)