

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成19年12月20日(2007.12.20)

【公表番号】特表2005-506292(P2005-506292A)

【公表日】平成17年3月3日(2005.3.3)

【年通号数】公開・登録公報2005-009

【出願番号】特願2002-571458(P2002-571458)

【国際特許分類】

C 0 7 C 217/34	(2006.01)
A 6 1 K 31/136	(2006.01)
A 6 1 K 31/138	(2006.01)
A 6 1 K 31/18	(2006.01)
A 6 1 K 31/222	(2006.01)
A 6 1 K 31/417	(2006.01)
A 6 1 K 31/4178	(2006.01)
A 6 1 K 31/421	(2006.01)
A 6 1 K 31/438	(2006.01)
A 6 1 K 31/4433	(2006.01)
A 6 1 K 31/445	(2006.01)
A 6 1 K 31/4515	(2006.01)
A 6 1 K 31/4745	(2006.01)
A 6 1 K 31/495	(2006.01)
A 6 1 K 31/496	(2006.01)
A 6 1 P 7/00	(2006.01)
A 6 1 P 25/02	(2006.01)
A 6 1 P 25/04	(2006.01)
A 6 1 P 25/08	(2006.01)
A 6 1 P 25/28	(2006.01)
A 6 1 P 29/00	(2006.01)
A 6 1 P 35/00	(2006.01)
A 6 1 P 43/00	(2006.01)
C 0 7 C 213/02	(2006.01)
C 0 7 C 303/40	(2006.01)
C 0 7 C 311/08	(2006.01)
C 0 7 C 311/21	(2006.01)
C 0 7 D 263/24	(2006.01)
C 0 7 B 53/00	(2006.01)

【F I】

C 0 7 C 217/34
A 6 1 K 31/136
A 6 1 K 31/138
A 6 1 K 31/18
A 6 1 K 31/222
A 6 1 K 31/417
A 6 1 K 31/4178
A 6 1 K 31/421
A 6 1 K 31/438
A 6 1 K 31/4433
A 6 1 K 31/445

A 6 1 K 31/4515
A 6 1 K 31/4745
A 6 1 K 31/495
A 6 1 K 31/496
A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 25/02 1 0 1
A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 C 213/02
C 0 7 C 303/40
C 0 7 C 311/08
C 0 7 C 311/21
C 0 7 D 263/24
C 0 7 B 53/00 C
C 0 7 M 7:00

【誤訳訂正書】

【提出日】平成19年10月31日(2007.10.31)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【書類名】明細書

【発明の名称】pHに依存するNMDAレセプターアンタゴニスト

【技術分野】

関連出願についてのクロスリファレンス

本出願は、2001年3月8日に出願の米国特許出願第60/274,205号に対して優先権を主張する。本明細書と矛盾していない範囲に本願明細書において参考として引用する。

【背景技術】

NMDAレセプターは、中枢神経系の神経単位の間で興奮させるシナプス伝達を媒介するグルタメートゲート(glutamate-gated)イオンチャネルの亜類型である(Dingley, R.ほか、[1999]「The glutamate receptor ion channels」,(Pharmacological Reviews 51:7-61)。NMDAレセプターは、脳の最も広範囲にわたる興奮させる神経伝達物質レセプターの亜類型である。NMDAレセプターの過剰な活性化は神経単位を殺し、そして、現在の証拠はNMDAレセプター活性化を癲癇、虚血性脳損傷、外傷性脳/脊髄損傷およびアルツハイマー病、ハンティングトン舞蹈病およびAmyotrophic Lateral Sclerosis(ALS)を含む様々な神経学的障害を意味する。

【0003】

発作および脳外傷の動物のモデルにおいて、影響を受ける神経単位から放出されるグルタミン酸塩はNMDAレセプターを過剰刺激し得、そして、それは順番にニューロン死を引き起こす。NMDAレセプターの過剰活性化が神経毒であるので、NMDAレセプターをブロックする化合物は発作または頭部損傷の処置の候補と考えられた。多数の動物実験

は、発作、脳および脊髄外傷の神経保護のターゲットとしてNMDAレセプターを確認して、脳虚血を含む設定を関連づけた。NMDAレセプターブロッカーは、発作および外傷性脳損傷の実験的なモデルの損害を受ける脳組織の量を制限することに効果的である。(Choi, D.、「Antagonizing excitotoxicity: A therapeutic strategy for stroke」、Mount Sinai J. Med. 65:133-138(1998); Dirnagl, U.ら(1999)「Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view」Tr. Neurosci. 22:391-397; Obrenovitch, T. P.、およびUrenjak, J. (1997)「Is high extracellular glutamate the key to excitotoxicity in traumatic brain injury」, J. Neurotrauma 14:677-698)。加えて、NMDAレセプターアンタゴニストは、癲癇の多くの実験的なモデルにおいて痙攣を抑制することは公知である(Bradford, H. R. [1995]「Glutamate, GABA and Epilepsy」(Progress in Neurobiology 47:477-511; McNamara, J. O. [2001] Drug effective in the therapy of the epilepsies. In Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics [Eds. J. G. Hardman and L. E. Limbird] McGraw Hill, New York)。しかし、服用を制限する副作用は、ここまでこれらの神経学的状況のためのNMDAレセプターアンタゴニストの臨床用途を妨げた(Muir, K. W. およびLees, K. R. [1995]「Clinical experience with excitatory amino acid antagonist drugs」, Stroke 26:503-513; Herrling, P. L.、編集[1997]「Excitatory amino acid-clinical results with antagonists」Academic Press; Parsons, C. G. ら[1998]「Glutamate in CNS disorders as a target for drug development: an update」Drug News Perspective 11:523-569)、そして、従って、薬物ターゲットとしてのこのレセプタタンパク質に対する熱意は、製薬産業の中で減弱した。NMDAレセプターブロッカーも、パーキンソン症候群の徵候を取り除くためにL-DOPAによって相乗作用で行動する。加えて、この種の化合物は、慢性的な神経障害痛みおよび双極性障害を治療することに役立つ。しかし、NMDAレセプターアンタゴニスト(チャネルブロッカー、グルタミン酸塩またはグリシンアゴニストサイトの競争的ブロッカーおよび非競争的なアロステリックなアンタゴニスト)の最初の3世代は、臨床的に役立つと判明しなかった。

【0004】

最近のいくつかの論文は、その急速に増殖する脳に神経膠腫がグルタミン酸塩を分泌して、NMDAレセプターを過剰活性化することにより隣接した神経単位を殺し得ることを示唆した。瀕死の神経単位が増殖する腫瘍のための空間を作り、腫瘍増殖を刺激する細胞構成要素を放出し得る。これらの研究は、NMDAレセプターアンタゴニストが、インビボおよびいくつかのインビトロモデルの腫瘍増殖の速度を減らすことができることを明らかにした。(Takano, T.、その他(2001)、「Glutamate release promotes growth of malignant glioma」, Nature Medicine 7:1010-1015; Rothstein, J. D.、およびBren, H. (2001)「Excitotoxic destruction facilitate brain tumor growth」Nature Medicine 7:994-995; Rzeszki, W.、ほか(2001)、「Glutamate antagonists limit tumor gr

rowth」 Proc. Nat'l Acad. Sci. 98 : 6372 - 6377)。

【0005】

1980年代後期に、アゴニスト結合サイトに結合しなかった新たな種類のNMDAレセプター・アンタゴニスト(フェニルエタノールアミン)が、発見された。このクラス(化合物イフェンプロジル(ifenprodil)によって例示される)は、NR2Bサブユニットを含んでいるNMDAレセプターと選択的に相互に作用する。これらの化合物は、臨床前モデルの神経保護特性を呈した。このクラスのアンタゴニストは、他の種類のNMDAアンタゴニストの重大な副作用責任を負っている(例えば、PCPのような精神病の徴候、そして、心血管効果)。

【0005】

NR2Bサブユニットを含むNMDAレセプターの最も一般的な亜類型のうちの1つは、生理的pHで約50%プロトンによって通常阻害される変わった特性を有する(Traynelis, S. F. および Cull-Candy, S. G. [1990]「Proton inhibition of N-methyl-D-aspartate receptors in cerebellar neurons」、Nature 345 : 347 - 350)。本発明者らは、フェニルエタノールアミン(イフェンプロジル(ifenprodil)およびCP101,606によって代表される)は、プロトンによって媒介されるアロステリックな阻害を強化して、NMDAレセプターの活性化を阻害する。次に、生理的範囲のpHの小さい減少は、NMDAレセプター・アンタゴニストとして若干のフェニルエタノールアミンの効力を増やす。NR2Bサブユニットを含む組換えNMDAレセプターの阻害のためのイフェンプロジルの効力は、pH 7.5と比較してpH 6.8で強化される。(Mottlら、[1998]「Phenylethanolamines inhibit NMDA receptors by enhancing proton inhibition」、Nature Neuroscience 1 (8) : 659 - 667)。虚血脳組織および癲癇の発作生成のサイトは、脳組織で見つかってあるより、低いpHによって特徴づけられる。

【0006】

前述の病理のための治療的な化合物は、毒性副作用を有し得る。これらの病理に特徴的な低いpH条件において高い活性を有し、健常な脳組織の正常なpH条件においてあまり活性ではない化合物を提供することが本発明の目的である。

【0007】

多くの特許は、NMDAレセプター・アンタゴニストを議論する。これには、以下が挙げられる: Acklinその他に対する米国特許6,080,743号; Abou-Gharbiaその他に対する同第4,924,008号および同第4,957,909号; Alanineその他に対する同第5,889,026号、同第5,952,344号、同第6,071,929号、同第6,265,426号および同第6,339,093号; Allgeierに対する同第5,633,379号; Aloupその他に対する同第5,922,716号、同第5,753,657号および同第5,777,114号; Baudyその他に対する同第5,124,319号; Biggeその他に対する同第5,179,085号; Boursonその他に対する同第5,962,472号; Carusoその他に対する同第5,919,826号、同第6,007,841号、同第6,054,451号および同第6,187,338号; Chenardその他に対する同第5,498,610号、同第5,594,007号、同第5,710,168号および同第6,258,827号; Farbに対する同第5,888,996号および同第6,083,941号; Garrその他に対する同第5,981,553号; Fogelに対する同第5,866,585号、同第6,057,373号および同第6,294,583号; Franksその他に対する同第6,274,633号; Gode1その他に対する同第5,385,947号; Goldその他に対する同第6,034,134号および同第6,071,966号; Griffithその他に対する同第5,714,500号; Harrisonその他に対する同第5,563,157号および同第5,606,063号。

; Izumi その他に対する同第 5, 395, 822 号; Jirkovsky その他に対する同第 5, 118, 675 号; Kopke その他に対する同第 6, 177, 434 号; Kozikowski その他に対する同第 5, 132, 313 号; Mayer その他に対する同第 5, 321, 012 号, 同第 5, 502, 058 号, 同第 5, 556, 838 号, 同第 5, 654, 281 号, 同第 5, 834, 479 号, 同第 5, 840, 731 号, 同第 5, 863, 922 号および同第 5, 869, 498 号; McDonald その他に対する同第 5, 318, 985 号, 同第 5, 441, 963 号および同第 5, 489, 579 号; Melitzer に対する同第 6, 284, 776 号; Metz, Jr. に対する同第 6, 180, 786 号; Mowbray その他に対する同第 5, 783, 572 号; Namil その他に対する同第 6, 200, 990 号; Nichols その他に対する同第 5, 783, 700 号; 同第 5, 034, 400 号, 同第 5, 039, 528 号, 同第 5, 474, 990 号, 同第 5, 605, 911 号, 同第 5, 616, 580 号、同第 5, 629, 307 号, 同第 5, 767, 130 号, 同第 5, 834, 465 号, 同第 5, 902, 815 号, 同第 5, 925, 634 号および Olney その他に対する同第 5, 958, 919 号; Park その他に対する同第 5, 990, 126 号; Redburn に対する同第 5, 013, 540 号; Rosenquist その他に対する同第 6, 025, 369 号; 同第 5, 106, 847 号、同第 5, 189, 054 号, 同第 5, 491, 153 号, 同第 5, 519, 048 号, 同第 5, 675, 018 号および Salituro その他に対する同第 5, 703, 107 号; Shishikura その他に対する同第 6, 096, 743 号; Shuster その他に対する同第 6, 242, 456 号; Smith その他に対する同第 6, 194, 00 号; Sontheimer その他に対する同第 6, 197, 820 号; Steppuhn その他に対する同第 5, 385, 903 号; Swahn に対する同第 5, 710, 139 号; Thor に対する同第 5, 192, 751 号; Turski その他に対する同第 5, 614, 509 号; 同第 4, 906, 779 号, 同第 5, 093, 525 号, 同第 5, 190, 976 号, 同第 5, 262, 568 号, 同第 5, 336, 689 号, 同第 5, 559, 154 号、同第 5, 637, 622 号, 同第 5, 767, 162 号, 同第 5, 798, 390 号および Weber その他に対する同第 6, 251, 948 号; 同第 5, 095, 009 号、同第 5, 194, 430 号、同第 5, 326, 756 号, 同第 5, 470, 844 号および Whitten に対する同第 5, 538, 958 号; Wright その他に対する同第 6, 284, 774 号; Zhang その他に対する同第 5, 587, 384 号および Re 36, 397 号; そして、Zimmermann に対する同第 4, 994, 467 号。しかし、この種の病理状態の処置のための特定の病理状態の低い pH 特徴で向上する NMDA レセプターブロッカーが、必要である。

【0008】

本願明細書において参照される全ての刊行物は、これと共に矛盾していない範囲で参考として援用される。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0009】

概要

本発明は、発作、外傷性脳損傷、癲癇および脳または脊髄組織の酸性化を含む他の神経学的イベントに役立つ神経保護薬物として、NMDA レセプターブロッカー (pH に敏感な NMDA レセプターブロッカーを含む) を提供する。本発明の組成物および方法が、NMDA レセプター活性化から生じている神経変性を処置するために使われる。本願明細書において記載されている化合物は病理状態（例えば、発作から生じている低酸素症、外傷性脳損傷、心臓手術の間に起こり得る全虚血 (global ischemia)、呼吸停止後の低酸素症、ブレ子癇 (pre-eclampsia)、脊髄外傷、癲癇、てんかん重積持続状態、神経障害または炎症性の痛み、慢性的な痛み、脈管痴呆および神経膠腫腫瘍）に起因する正常より低い pH を有する脳組織において増強された活性を有する。腫

癌が酸性の環境を生じるので、低いpHによって活性化する薬物は、腫瘍のサイトだけで増強した活性を有するので、腫瘍増殖を減速することに役立つ。本願明細書において記載されている化合物はまた、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンティングトン舞踏病、ALSおよびNMDAレセプターブロッカーを使用する処置に応答する当該分野で公知の他の神経変性状態の患者の神経変性を妨げることに役立つ。好ましくは、本願明細書において提供される化合物は、アロステリックなNMDA抑制剤である。

【0010】

また、好ましくは、本願明細書において提供される化合物は、選択的なNMDAレセプターブロッカーであり、すなわち、それらは治療的な濃度で他のレセプターまたはイオンチャネルと相互作用しない。脳の全体にわたるNMDAレセプターの全体的なブロッキングによって、副作用（例えば運動失調、記憶障害、幻覚および他の神経学的問題）が生じる。

【0011】

本願明細書において提供される化合物は、NR2Bを含むNMDAレセプターをブロックし、NR2AまたはNR2Dを含んでいるレセプターに対して種々の活性を有し、NMDAレセプターファミリー（NR2C、NR3AおよびNR3B）の他のメンバーに対して選択的であり得る。

【0012】

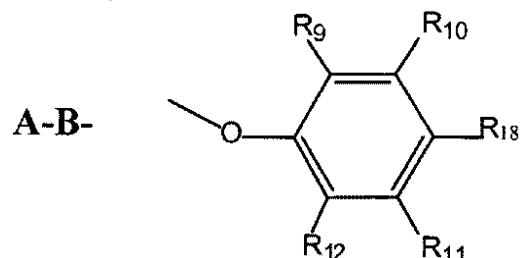
本発明の新しい小分子NMDAレセプターアンタゴニストは、救急室設定の発作および頭部外傷の処置において、そして、危険患者での予防薬品としての用途のための両方ともに役立つ。発作の間、虚血性組織によって発生する酸は、本願明細書において記載されている神経保護的な因子を活性化させるためにスイッチとして利用される。このように、これらの部位における薬物は、あまり活性ではないので、副作用は罹患していない組織において最小化される。これらの化合物は、発作および頭部外傷に伴うニューロン死の量を減らす。これらの化合物はまた、戦場頭部外傷のための神経保護としての軍の用途を有する。それは、癲癇をもつ個体に慢性的に与えられることができ、または、術前に高い危険性のある心臓／脳手術、その他において発作または頭部外傷の危険がある個体に、次の治療の機会のウインドウを長くするために与えられることができる。

【0013】

本発明は、低下した脳・組織pHによって特徴づけられる状態を処置することに役立つ、以下の式：

【0014】

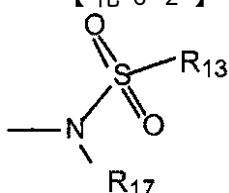
【化61】



の化合物の(R)および(S)-鏡像異性体ならびにそれらの混合物からなる群から選択したものを作成し、そこにおいて、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂およびR₁₈のうちの1つが以下

【0015】

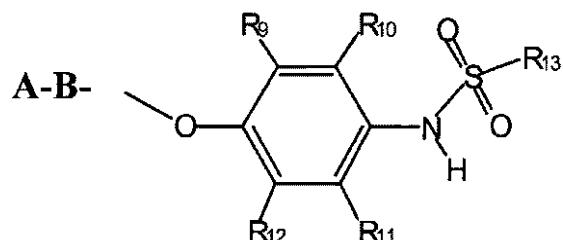
【化62】



である。ここで $R_{1\sim 3}$ はアルキル、アラルキルまたはアリールである； $R_{1\sim 7}$ がHまたは低級アルキルである；そして、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} および $R_{1\sim 8}$ の他のものはH、F、Cl、Br、IまたはR（Rが低級アルキルである）である；または：

【0016】

【化63】

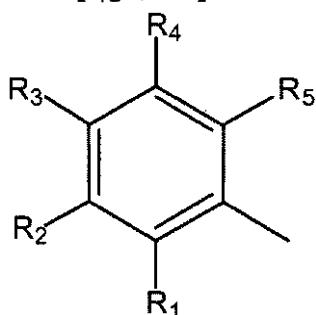


R_9 、 $R_{1\sim 3}$ および $R_{1\sim 2}$ は独立してH、F、Cl、Br、IおよびRからなる群から選択され、Rが低級アルキルであり、そして、 $R_{1\sim 3}$ はアルキル、アラルキルまたはアリールである；

そこにおいて、Aは以下：

【0017】

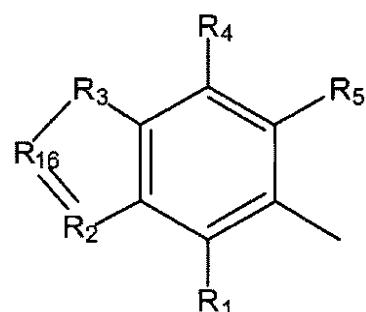
【化64】



からなる群より選択され、そこにおいて、 R_1 および R_5 は、独立してHまたはFである； R_2 、 R_3 および R_4 は、独立してH、F、Cl、Br、IおよびORからなる群から選択され、そして、Rは、低級アルキルであるか、または、 R_2 および R_3 は一緒になって、 $O-CH_2-O$ である；

【0018】

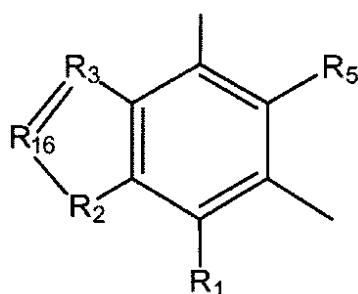
【化65】



そこにおいて、 R_1 、 R_4 、および R_5 は、H、F、Cl、Br、IおよびORからなる群から、独立して選択され、Rは低級アルキルであり、 R_3 は独立してO、S、NHまたはNRであり、 R_2 はNであり、 $R_{1\sim 6}$ は、C-アルキル、C-アラルキルまたはC-アリールである；

【0019】

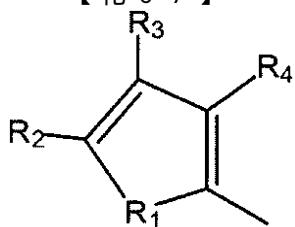
【化66】



そこにおいて、R₁、R₄、およびR₅は、H、F、Cl、Br、IおよびORからなる群から、独立して選択され、Rが低級アルキルであり、R₂は独立してO、S、NHまたはNRであり、R₃はNである；そして、R_{1~6}はC-アルキル、C-アラルキルまたはC-アリールである；

【0020】

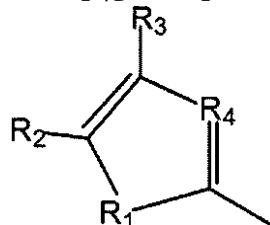
【化67】



そこにおいて、R₁～R₄は、独立してH、F、Cl、Br、IおよびORからなる群から選ばれ、そして、Rは低級アルキルであり、または、R₂およびR₃は一緒になってO-CH₂-Oである；

【0021】

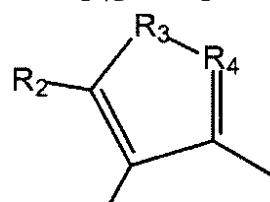
【化68】



そこにおいて、R₁、R₂およびR₃は独立してO、S、NHまたはNRからなる群から選択され、Rが低級アルキルであるか、または、R₂およびR₃は一緒になってO-CH₂-Oであり、そして、R₄はNである；

【0022】

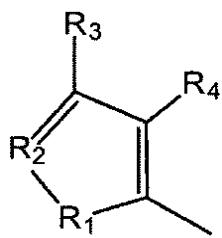
【化69】



そこにおいて、R₂およびR₃は、独立してH、F、Cl、Br、IおよびOR（Rが低級アルキルである）からなる群から選択される；そして、R₄はNである；

【0023】

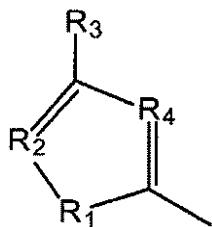
【化70】



そこにおいて、R₁ はO、S、NH およびNR からなる群から選択され、R が低級アルキルであり；R₂ はNであり、そして、R₃ およびR₄ は独立してH、F、Cl、Br、I およびOR (R が低級アルキルである) からなる群から選択される；

【0024】

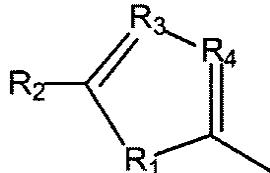
【化71】



そこにおいて、R₁ はO、S、NH およびNR からなる群から選択され、R が低級アルキルであり；R₂ およびR₄ はNであり、そして、R₃ は独立してH、F、Cl、Br、I およびOR (R が低級アルキルである) からなる群から選択される；

【0025】

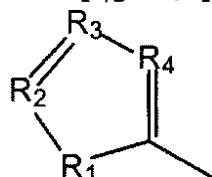
【化72】



そこにおいて、R₁ はO、S、NH およびNR からなる群から選択され、R が低級アルキルである；R₂ は、H、F、Cl、Br、I およびOR (R が低級アルキルである) からなる群から選択される；そして、R₃ およびR₄ は、Nである；

【0026】

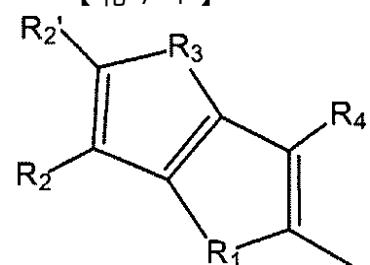
【化73】



そこにおいて、R₁ はO、S、NH およびNR からなる群から選択され、R が低級アルキルである；そして、R₂、R₃ およびR₄ は、Nである；

【0027】

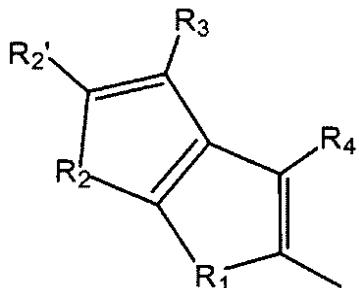
【化74】



そこにおいて、 R_1 および R_3 は、独立して O、S、NH および NR からなる群から選択され、R が低級アルキルである；そして、 R_2 、 R_2' および R_4 は、独立して H、F、Cl、Br、I および OR (R が低級アルキルである) からなる群から選択される；

【0028】

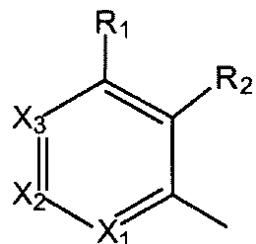
【化75】



そこにおいて、 R_1 および R_2 は、独立して O、S、NH および NR からなる群から選択され、R が低級アルキルである；そして、 R_2' 、および、 R_3 、そして、 R_4 は独立して H、F、Cl、Br、I および OR (R が低級アルキルである) からなる群から選択される；

【0029】

【化76】

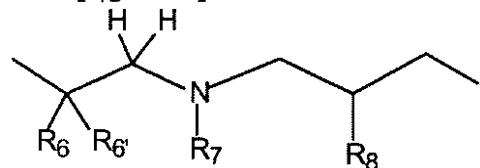


そこにおいて、 X_1 は C - R_3 または N であり、 X_2 は C - R_4 または N であり、 X_3 が C - R_4' または N であり、ここで、 R_1 - R_4' は、独立して、O、S、NH および NR からなる群から選択され、R が低級アルキルであるか、または、 R_1 および R_2 が一緒になって、O - CH₂ - O である；

そして、B は以下からなる群から選択される：

【0030】

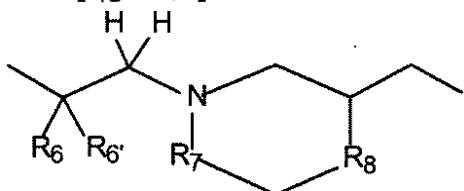
【化77】



ここで、 R_6 および R_6' は、H または F である；そして、 R_7 は、H、低級 n - アルキル、CH₂Ar、CH₂CH₂Ar、CH₂CH₂CH₂Ar または CH₂CH₂CH₂CH₂Ar である；そして、 R_8 は OH、OR であり、ここで、R は低級アルキルまたは F である；

【0031】

【化78】

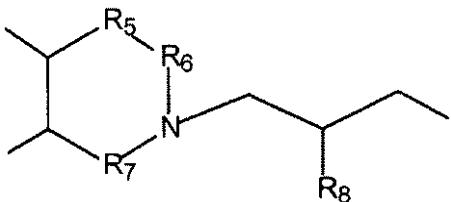


ここで、 R_6 および R_6' は、独立して、H または F であり； R_7 は CH₂ であり、そし

て、R₈ はOである；

【0032】

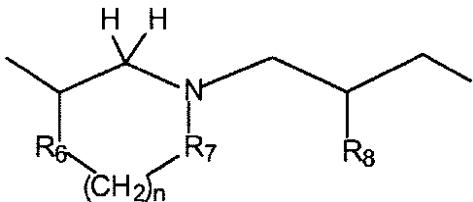
【化79】



ここで、R₅、R₆ およびR₇ は独立してCH₂、CHRまたはCR₂であり、Rが低級アルキルである；そして、R₈ はOH、ORであり、ここで、Rは低級アルキルまたはFである；

【0033】

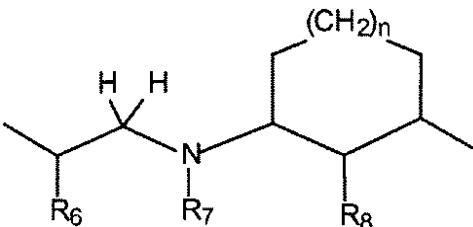
【化80】



ここで、R₆ およびR₇ は独立してCH₂、CHRまたはCR₂であり、Rが低級アルキルである；そして、R₈ はOH、ORであり、ここで、Rは低級アルキルまたはFである；

【0034】

【化81】



ここで、R₆ およびR₇ は独立してCH₂、CHRまたはCR₂であり、Rが低級アルキルである；R₈ は、OHまたはFである；そして、n = 1 ~ 3；

そして、薬学的に受け入れられる塩、鏡像異性体、鏡像異性体の混合物および前述の混合物。

【0035】

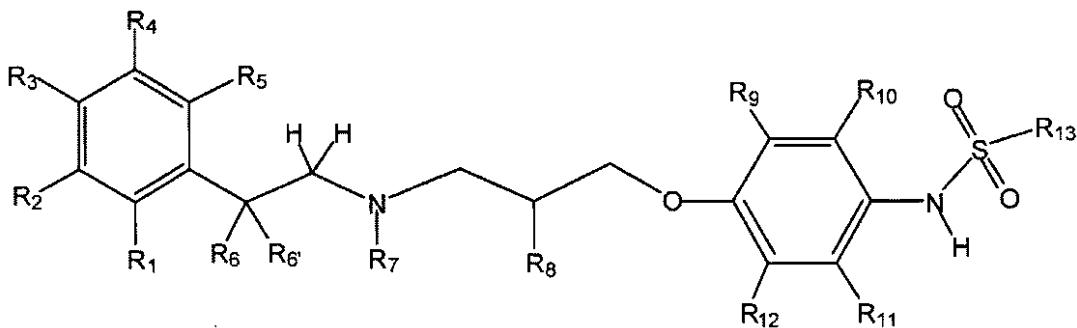
これらの化合物は、好ましくは適切な薬学的キャリアと組み合わせて提供される。

【0036】

本発明の好適な化合物は、以下からなる群より選択される(R)-および(S)-鏡像異性体、ならびにそれらの混合物が挙げられる：

【0037】

【化82】

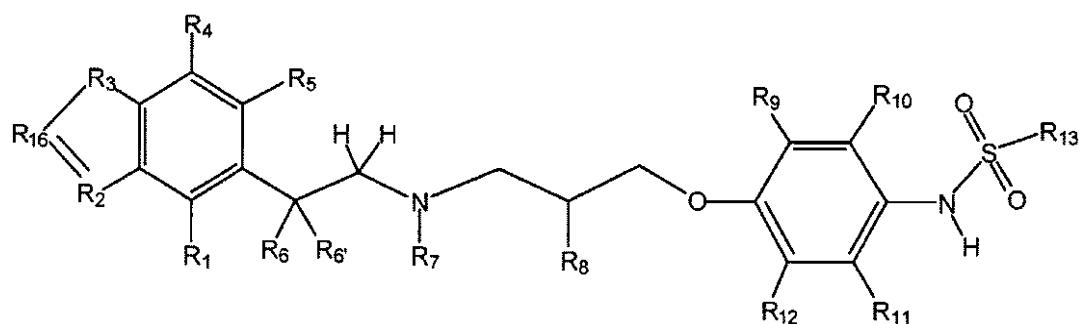


そこにおいて、R₁ および R₅ は、独立して H または F である；そして、R₁ および R₅ が H である場合、R₂、R₃ および R₄ が独立して、H、F、C1、Br、I および OR (R が低級アルキルである) からなる群より選択され、そして、R₂ および R₃ は、一緒にになって、O - CH₂ - O である；R₆ および R_{6'} は、独立して H または F であり；R₇ は低級 n - アルキル、CH₂ Ar、CH₂ CH₂ Ar、CH₂ CH₂ FAr および CH₂ CF₂ Ar からなる群から選択され、ここで、Ar はアリール、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、2, 6 - ジフルオロフェニル、2, 3, 4 - トリフルオロフェニルまたは 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェニルである；R₈ は、OH、OR であり、ここで、R は低級アルキルまたは F である；R₉、R₁₀、R₁₁ および R₁₂ は、独立して H、F、C1、Br、I および低級アルキルからなる群から選択され；そして、R₁₃ はアルキル、アラルキルまたはアリールである；そして、

R₁ または R₅ のうちの 1 つが F であり、他方が、H または F である場合、R₂、R₃ および R₄ は、H、F、C1、Br、I および OR からなる群より選択され、R が低級アルキルであり、R₂ および R₃ は一緒にになって O - CH₂ - O である；R₆ および R_{6'} は、独立して H または F であり；R₇ は H、低級 n - アルキル、CH₂ Ar、CH₂ CH₂ Ar、CH₂ CH₂ FAr および CH₂ CF₂ Ar からなる群から選択され、ここで、Ar はアリール、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、2, 6 - ジフルオロフェニル、2, 3, 4 - トリフルオロフェニルまたは 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェニルである；R₈ は OH、OR であり、ここで、R は低級アルキルまたは F である；R₉、R₁₀、R₁₁ および R₁₂ は、独立して、H、F、C1、Br、I および低級アルキルからなる群から選択され；そして、R₁₃ はアルキル、アラルキルまたはアリールである；

【0038】

【化83】

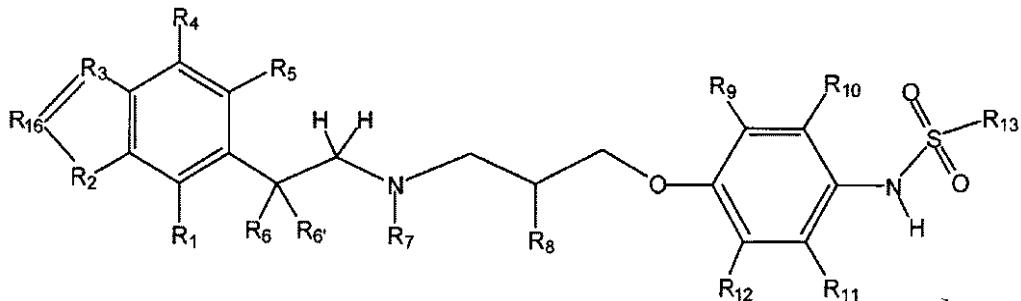


ここで、R₁ および R₅ は、独立して H または F である；R₂ は、N である；R₃ は O、S、NH または NR であり、R が低級アルキルである；R₄ は H、F、C1、Br、I および OR からなる群から選択され、R が低級アルキルであり、R₆ および R_{6'} は、独立して、H または F であり；R₇ は H、低級 n - アルキル、CH₂ Ar、CH₂ CH₂ Ar、CH₂ CH₂ FAr および CH₂ CF₂ Ar からなる群から選択され、ここで、Ar はアリール、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、2, 6 - ジフルオロフェニル、2, 3, 4 - トリフルオロフェニル、または 2, 3, 4, 5,

6 - ペンタフルオロフェニルである；R₈ はOH、ORであり、ここで、Rは低級アルキルまたはFである；R₉、R₁₀、R₁₁およびR₁₂は、独立して、H、F、Cl、Br、Iおよび低級アルキルからなる群から選択され；R₁₃は、アルキル、アラルキルまたはアリールである；そして、R₁₆はC-アルキル、C-アラルキルまたはC-アリールである；

【0039】

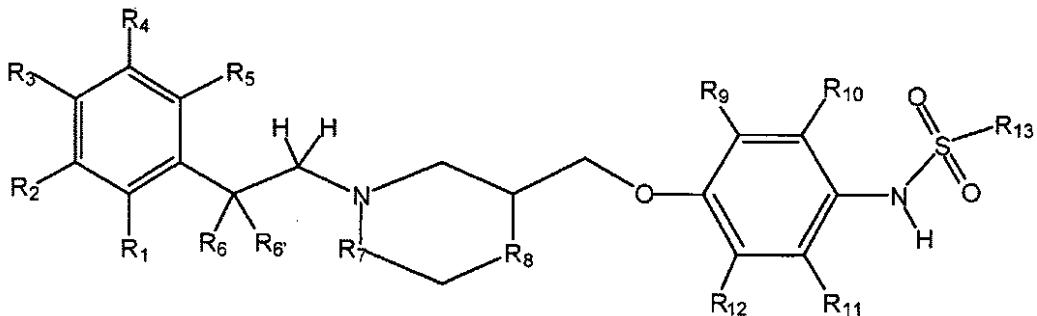
【化84】



ここで、R₁およびR₅は、独立して、HまたはFである；R₂は独立してO、S、NHまたはNRであり、Rが低級アルキルである；R₃は、Nである；R₄はH、F、Cl、Br、IおよびORからなる群から選択され、Rが低級アルキルであり、R₆およびR_{6'}は、独立して、HまたはFである；R₇はH、低級n-アルキル、CH₂Ar、CH₂CH₂Ar、CH₂CH₂CF₃ArおよびCH₂CF₂Arからなる群から選択され、ここで、Arはアリール、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2,3,4-トリフルオロフェニルまたは2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニルである；R₈はOH、ORであり、ここで、Rは低級アルキルまたはFである；R₉、R₁₀、R₁₁およびR₁₂は、独立して、H、F、Cl、Br、I、および低級アルキルからなる群から選択される；R₁₃はアルキル、アラルキルまたはアリールである；そして、R₁₆はC-アルキル、C-アラルキルまたはC-アリールである；

【0040】

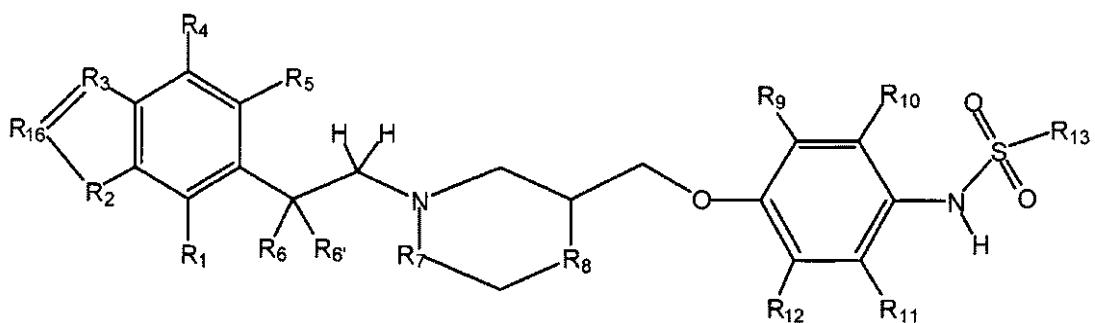
【化85】



ここで、R₁～R₅は独立してH、F、Cl、Br、I、およびOR₁₄からなる群から選ばれ、そして、R₂およびR₃は一緒にになってO-CH₂-Oである；R₆およびR_{6'}は、独立してHまたはFである；R₇はCH₂であり、R₈はOである；R₉、R₁₀、R₁₁およびR₁₂は、独立してH、F、Cl、Br、Iおよび低級アルキルからなる群から選択される；R₁₃はアルキル、アラルキルまたはアリールである；R₁₄はC-アルキル、C-アラルキルまたはC-アリールである；そして、R₁₅は低級アルキルである；

【0041】

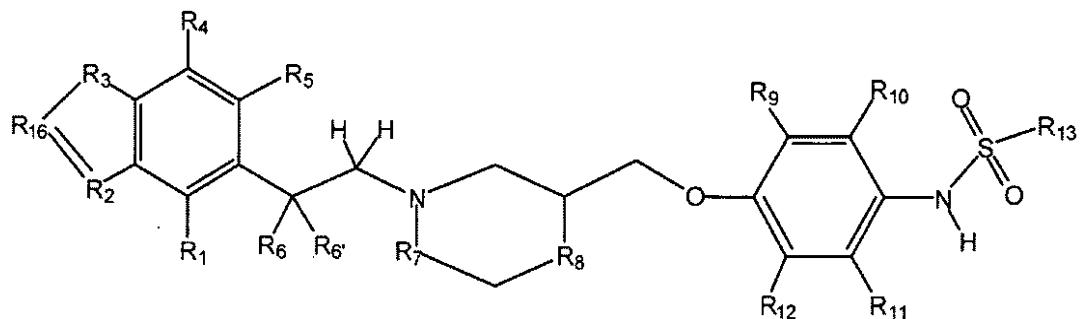
【化86】



ここで、 R_1 、 R_4 および R_5 は、独立して H、F、C₁、Br、I および OR (R が低級アルキルである) からなる群から選択される； R_2 は、O、S、NH または NR₁₋₅ である； R_3 は、N である； R_6 および R_6' は、独立して H または F である； R_7 は、CH₂ である； R_8 は、O である； R_9 、 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は、独立して H、F、C₁、Br、I および低級アルキルからなる群から選択される； R_{13} はアルキル、アラルキルまたはアリールである； R_{15} は、低級アルキルである；そして、 R_{16} は C-アルキル、C-アラルキルまたは C-アリールである；

〔 0 0 4 2 〕

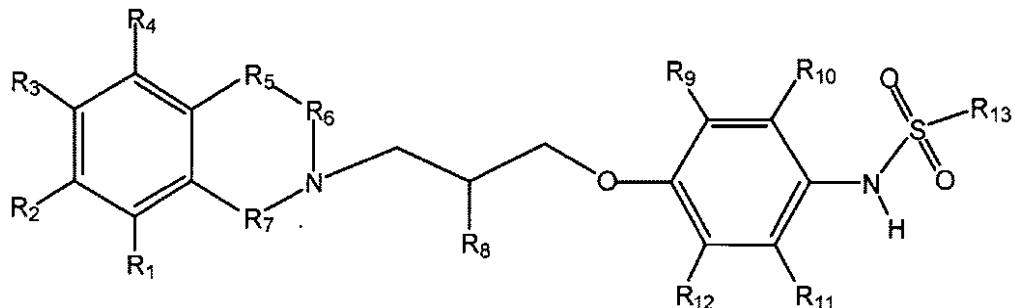
【化 8 7】



ここで、 R_1 、 R_4 および R_5 は、独立して H、F、Cl、Br、I および OR (R が低級アルキルである) からなる群から選択される; R_2 は、N である; R_3 は、O、S、NH または NR_{1-5} である; R_6 および R_6' は、独立して H または F である; R_7 は CH₂ であり、 R_8 は O、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は独立して H、F、Cl、Br、I、および低級アルキルからなる群から選択され、 R_{13} はアルキル、アラルキルまたはアリールである; R_{15} は、低級アルキルである; そして、 R_{16} は C-アルキル、C-アラルキルまたは C-アリールである;

【 0 0 4 3 】

【化 8 8】

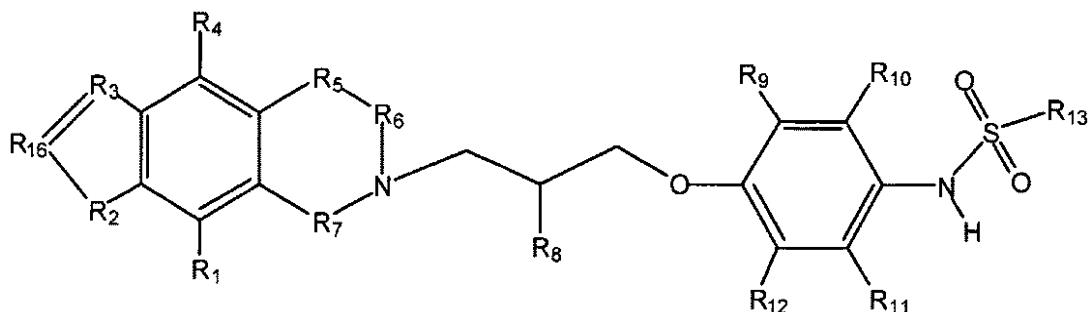


ここで、 R_1 および R_4 は、独立して H 、 F 、 C_1 、 Br 、 I および OR_{1-4} からなる群から選択される； R_2 および R_3 は独立して F 、 C_1 、 Br 、 I 、および OR_{1-4} からなる群から選択され、 R_2 および R_3 は、一緒にになって、 $O-C_2H_5-O$ である； R_5 、 R_6 および R_7 は、独立して CH_2 、 CHR_{1-5} または $C(R_{1-5})_2$ である； R_8 は OH 、 OR であり、ここで、 R は低級アルキルまたは F である； R_9 、 R_{10} 、 R_{11} および

$R_{1\sim 2}$ は、独立して H、F、Cl、Br、I または低級アルキルからなる群から選択される； $R_{1\sim 3}$ はアルキル、アラルキルまたはアリールである；そして、 $R_{1\sim 4}$ は C - アルキル、C - アラルキルまたは C - アリールである；

【0044】

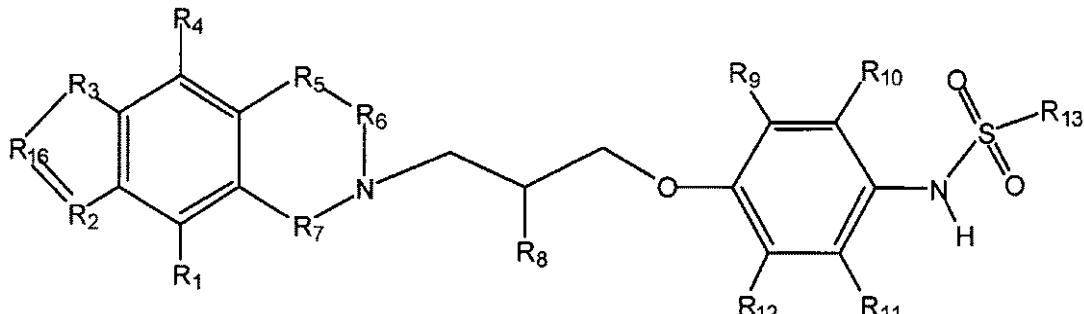
【化89】



R_1 および R_4 は、独立して H、F、Cl、Br、I および OR_{1~4} からなる群から選択される； R_2 は、O、S、NH または NR_{1~5} からなる群から選択される； R_3 は、N である； R_5 、 R_6 および R_7 は、独立して CH₂、CHR_{1~5} または C(R_{1~5})₂ である； R_8 は OH、OR であり、ここで、R は低級アルキルまたは F である； R_9 、 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は独立して H、F、Cl、Br、I、および低級アルキルからなる群から選択され、 R_{13} はアルキル、アラルキルまたはアリールである； R_{14} は C - アルキル、C - アラルキルまたは C - アリールである； R_{15} は低級アルキルである；そして、 R_{16} は C - アルキル、C - アラルキルまたは C - アリールである；

【0045】

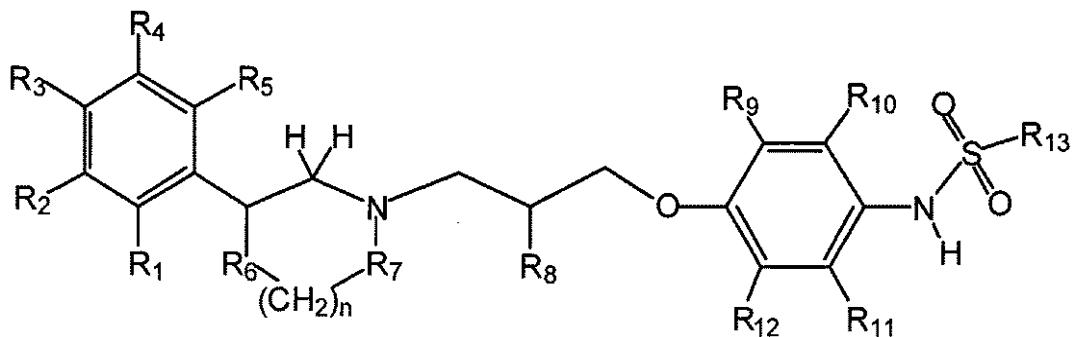
【化90】



ここで、 R_1 および R_4 は、独立して H、F、Cl、Br、I および OR_{1~4} からなる群から選択される； R_2 は、N である； R_3 は、O、S、NH および NR_{1~5} からなる群から選択される； R_5 、 R_6 および R_7 は、独立して CH₂、CHR_{1~5} または C(R_{1~5})₂ である； R_8 は OH、OR であり、ここで、R は低級アルキルまたは F である； R_9 、 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は独立して H、F、Cl、Br、I、および低級アルキルからなる群から選択され、 R_{13} はアルキル、アラルキルまたはアリールである； R_{14} は C - アルキル、C - アラルキルまたは C - アリールであり、 R_{15} は低級アルキルである；そして、 R_{16} は C - アルキル、C - アラルキルまたは C - アリールである；

【0046】

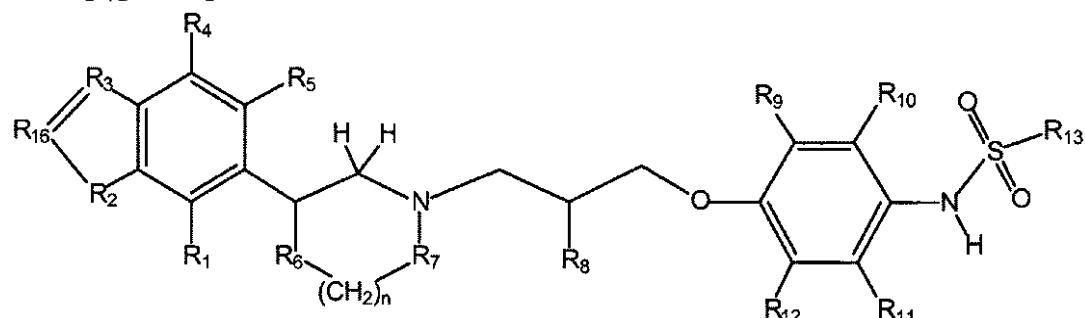
【化91】



ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は、独立して、H、F、Cl、Br、I、およびOR_{1~4} からなる群から選択され、そして、 R_2 および R_3 が一緒になってO-CH₂-O である； R_6 および R_7 は独立してCH₂、CHR_{1~5} またはC(R_{1~5})₂ であり、 R_8 はOH、OR であり、R が低級アルキルまたはF である； R_9 、 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は独立してH、F、Cl、Br、I、および低級アルキルからなる群から選択され、 R_{13} はアルキル、アラルキルまたはアリールである； R_{14} はC-アルキル、C-アラルキルまたはC-アリールであり、 R_{15} は低級アルキルである；そして、n = 1 ~ 3；

【0047】

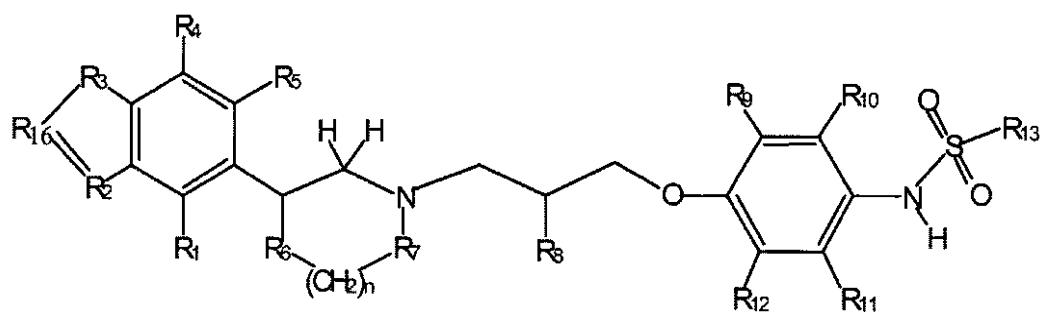
【化92】



) ここで、 R_1 、 R_4 および R_5 は、独立して、H、F、Cl、Br、I および OR (R が低級アルキルである) からなる群から選択される； R_2 は、O、S、NH または NR_{1~5} である； R_3 は、N である； R_6 および R_7 は、独立してCH₂、CHR_{1~5} またはC(R_{1~5})₂ である； R_8 はOH、OR であり、ここで、R が低級アルキルまたはF である； R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、および R_{12} は独立してH、F、Cl、Br、I、および低級アルキルからなる群から選択され、 R_{13} はアルキル、アラルキルまたはアリールである； R_{15} は、低級アルキルである； R_{16} は、C-アルキル、C-アラルキルまたはC-アリールである；そして、n = 1 ~ 3；

【0048】

【化93】

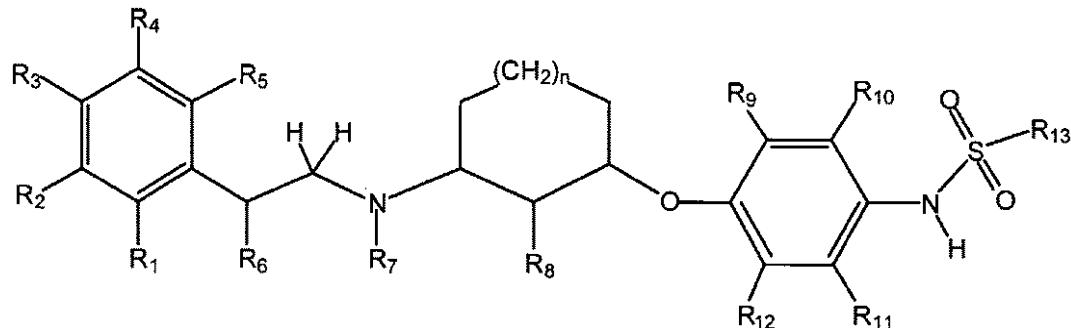


ここで、 R_1 、 R_4 および R_5 は、独立して、H、F、Cl、Br、I および OR (R が低級アルキルである) からなる群より選択される； R_2 は、N である； R_3 は、O、S、NH または NR_{1~5} である； R_6 および R_7 は、独立してCH₂、CHR_{1~5} またはC(R_{1~5})₂ である； R_8 はOH、OR であり、ここで、R が低級アルキルまたはF である； R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、および R_{12} は独立してH、F、Cl、Br、I、および低級アルキルからなる群から選択され、 R_{13} はアルキル、アラルキルまたはアリールである； R_{15} は、低級アルキルである； R_{16} は、C-アルキル、C-アラルキルまたはC-アリールである；そして、n = 1 ~ 3；

$R_{1 \sim 5}$)₂ である ; R_8 は、OH、OR であり、R が低級アルキルまたはF である ; R_9 、 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は独立してH、F、Cl、Br、I、および低級アルキルからなる群から選択され、 R_{13} はアルキル、アラルキルまたはアリールである ; R_{15} は低級アルキルである ; R_{16} は、C-アルキル、C-アラルキルまたはC-アリールである ; そして、n = 1 ~ 3 ;

【0049】

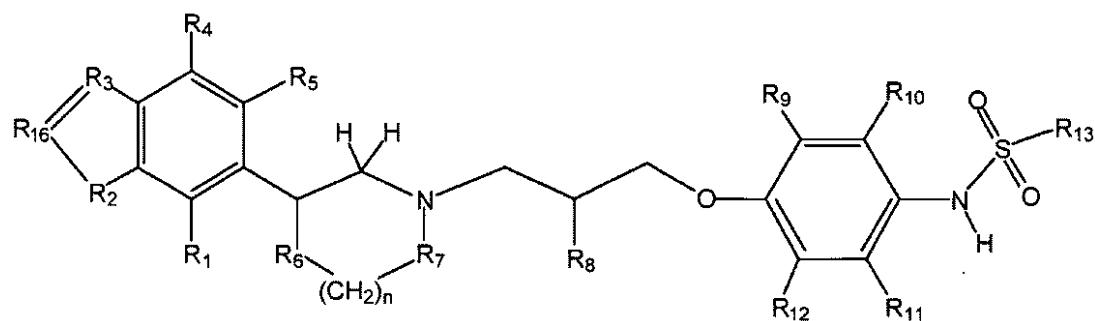
【化94】



ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は、独立してH、F、Cl、Br、I および OR からなる群から選択され、R が低級アルキルであり、そして、 R_2 および R_3 が一緒になって $O-CH_2-O$ である ; R_6 および R_7 は、独立して CH_2 、 $CHR_{1 \sim 5}$ または $C(R_{1 \sim 5})_2$ であり、 R_8 はOH、OR であり、R が低級アルキルまたはF である ; R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、および R_{12} は独立してH、F、Cl、Br、I または低級アルキルからなる群から選択され、 R_{13} はアルキル、アラルキルまたはアリールである ; R_{15} は低級アルキルである ; そして、n = 1 ~ 3 ;

【0050】

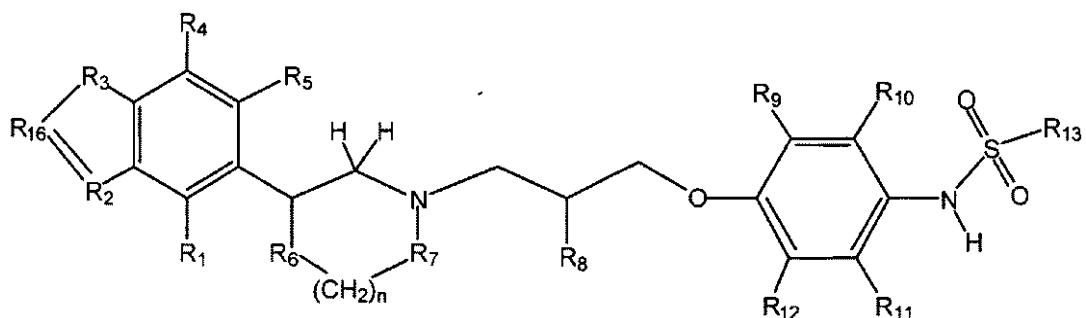
【化95】



ここで、 R_1 、 R_4 および R_5 は、独立して、H、F、Cl、Br、I および OR (R が低級アルキルである) からなる群から選択され ; R_2 は、O、S、NH または $NR_{1 \sim 5}$ である ; R_3 は、N である ; R_6 および R_7 は、独立して CH_2 、 $CHR_{1 \sim 5}$ または $C(R_{1 \sim 5})_2$ である ; R_8 はOH、OR であり、ここで、R は低級アルキルまたはF である ; R_9 、 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は独立してH、F、Cl、Br、I、および低級アルキルからなる群から選択され、 R_{13} はアルキル、アラルキルまたはアリールである ; R_{15} は低級アルキルである ; R_{16} はC-アルキル、C-アラルキルまたはC-アリールである ; R_{16} はC-アルキル、C-アラルキルまたはC-アリールである ; そして、n = 1 ~ 3 ;

【0051】

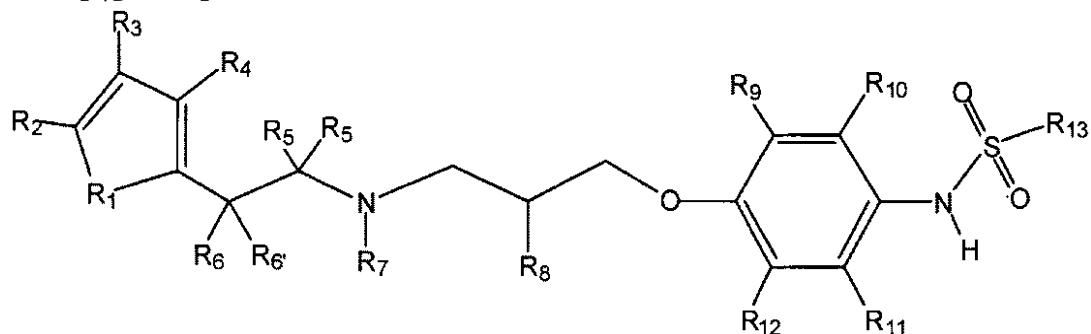
【化96】



R_1 、 R_4 および R_5 は、独立して、H、F、Cl、Br、I からなる群から選択され、そして、または R が低級アルキルである； R_2 は、N である； R_3 は、O、S、NH または NR_{1~5} である； R_6 および R_7 は、独立して CH₂、CHR_{1~5} または C(R_{1~5})₂ である； R_8 は OH、OR であり、ここで、R は低級アルキルまたは F である； R_9 、 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は独立して H、F、Cl、Br、I、および低級アルキルからなる群から選択され、 R_{13} はアルキル、アラルキルまたはアリールである； R_{15} は低級アルキルである； R_{16} は C-アルキル、C-アラルキルまたは C-アリールである、そして、n = 1 ~ 3；

【0052】

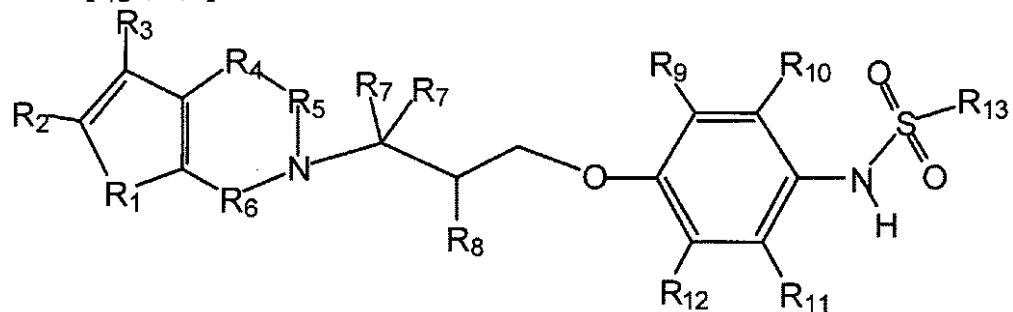
【化97】



ここで、 R_1 は O、S、NH および NR_{1~5} からなる群から選択される； R_2 、 R_3 および R_4 は、独立して H、F、Cl、Br、I および OR (R が低級アルキルである) からなる群から選択される； R_5 は、H である； R_6 および R_6' は、独立して、H または F である； R_7 は H、低級アルキル、CH₂Ar、CH₂CH₂Ar、CH₂CH₂FAr または CH₂CF₂Ar であり、ここで、Ar はアリール、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、2, 3, 4-トリフルオロフェニルまたは 2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニルである； R_8 は OH、OR であり、ここで、R は低級アルキルまたは F である； R_9 、 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は独立して H、F、Cl、Br、I および低級アルキルからなる群から選択される； R_{13} はアルキル、アラルキルまたはアリールである；そして、 R_{15} は低級アルキルである；

【0053】

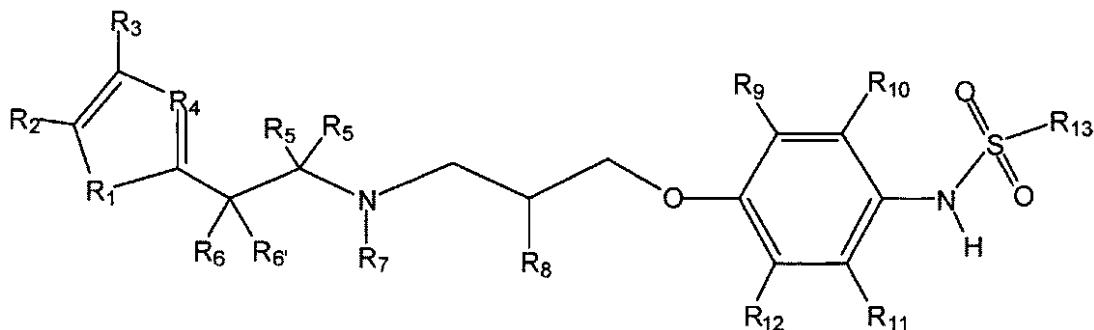
【化98】



ここで、R₁ はO、S、NH およびNR_{1~5} からなる群から選択される；R₂ およびR₃ は独立して、H、F、Cl、Br、I およびOR からなる群から選択され、そして、R が低級アルキルであり、そして、R₂ およびR₃ は一緒になってO-CH₂-O である；R₄、R₅ およびR₆ は、独立してCH₂、CHR_{1~5} またはC(R_{1~5})₂ である；R₇ はH であり、R₈ はOH、OR であり、ここで、R は低級アルキルまたはF である；R₉、R₁₀、R₁₁ およびR₁₂ は独立してH、F、Cl、Br、I および低級アルキルからなる群から選択される；R₁₃ はアルキル、アラルキルまたはアリールである；そして、R₁₅ は低級アルキルである；

【0054】

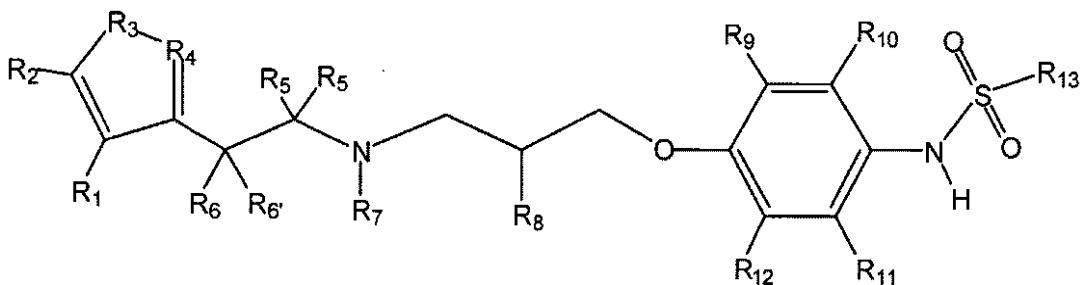
【化99】



ここで、R₁ はO、S、NH およびNR_{1~5} からなる群から選択される；R₂ およびR₃ は独立してH、F、Cl、Br、I およびOR からなる群から選択され、R が低級アルキルであり、そして、R₂ およびR₃ は一緒になってO-CH₂-O である；R₄ は、N である；R₅ は、H である；R₆ およびR_{6'} は、独立してH またはF である；R₇ はH、低級アルキル、CH₂Ar、CH₂CH₂Ar、CH₂CH₂FAr またはCH₂CF₂Ar であり、ここで、Ar はアリール、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2,3,4-トリフルオロフェニルまたは2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニルである；R₈ はOH、OR であり、ここで、R は低級アルキルまたはF である；R₉、R₁₀、R₁₁ およびR₁₂ は、独立してH、F、Cl、Br、I および低級アルキルからなる群から選択される；R₁₃ は、アルキル、アラルキルまたはアリールである；そして、R₁₅ は低級アルキルである；

【0055】

【化100】

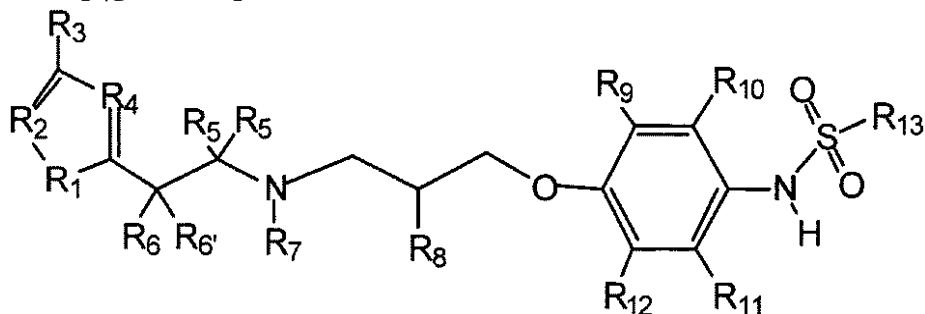


ここで、R₁ およびR₂ は、独立してH、F、Cl、Br、I およびOR (R が低級アルキルである) からなる群から選択される；R₃ は、O、S、NH およびNR_{1~5} からなる群から選択される；R₄ は、N である；R₅ は、H である；R₆ およびR_{6'} は、独立してH またはF である；R₇ はH、低級アルキル、CH₂Ar、CH₂CH₂Ar、CH₂CH₂FAr またはCH₂CF₂Ar であり、ここで、Ar はアリール、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2,3,4-トリフルオロフェニルまたは2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニルである；R₈ はOH、OR であり、ここで、R は低級アルキルまたはF である；R₉、R₁₀、R₁₁ およびR₁₂ は、独立してH、F、Cl、Br、I および低級アルキルからなる群から選択される；R₁₃ はアルキル、アラルキルまたはアリールである；そして、R

_{1~5} は低級アルキルである；

【0056】

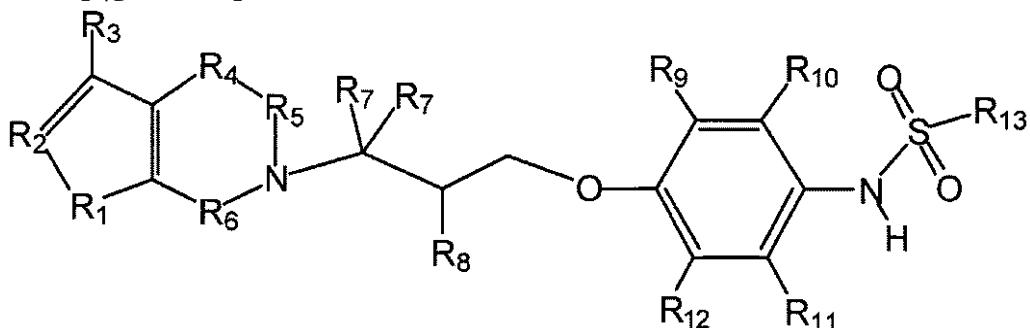
【化101】



ここで、R₁ は O、S、NH および NR_{1~5} からなる群から選択される；R₂ は、N である；R₃ および R₄ は、H、F、Cl、Br、I および OR (R が低級アルキルである) からなる群から選択される；R₅ は、H であり、R₆ および R_{6'} は、独立して H または F である；R₇ は H、低級アルキル、CH₂Ar、CH₂CH₂Ar、CH₂CHFAr または CH₂CF₂Ar であり、ここで、Ar はアリール、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2,3,4-トリフルオロフェニルまたは 2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニルである；R₈ は OH、OR であり、ここで、R は低級アルキルまたは F である；R₉、R₁₀、R₁₁ および R₁₂ は、独立して、H、F、Cl、Br、I および低級アルキルからなる群から選択される；R₁₃ はアルキル、アラルキルまたはアリールである；そして、R_{1~5} は低級アルキルである；

【0057】

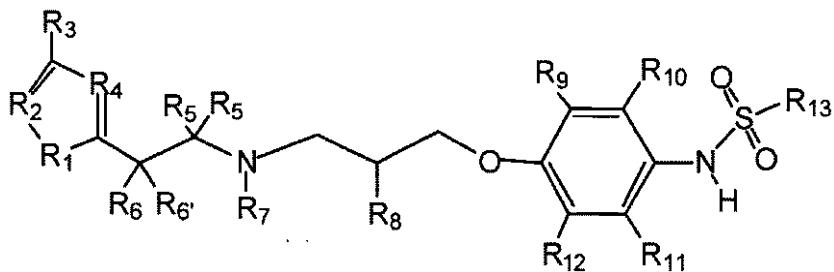
【化102】



ここで、R₁ は O、S、NH および NR_{1~5} からなる群から選択される；R₂ は、N である；R₃ は、H、F、Cl、Br、I および OR (R が低級アルキルである) からなる群から選択される；R₄、R₅ および R₆ は、独立して CH₂、CHR_{1~5} または C(R_{1~5})₂ である；R₇ は、H である；R₈ は OH、OR であり、ここで、R は低級アルキルまたは F である；R₉、R₁₀、R₁₁ および R₁₂ は、独立して H、F、Cl、Br、I または低級アルキルからなる群から選択される；R₁₃ はアルキル、アラルキルまたはアリールである；そして、R_{1~5} は低級アルキルである；

【0058】

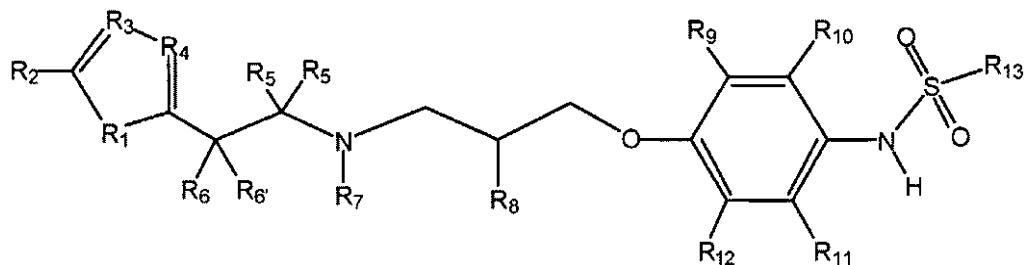
【化103】



ここで、R₁ は O、S、NH および N R_{1~5} からなる群から選択される；R₃ は、H、F、Cl、Br、I および OR (R が低級アルキルである) からなる群から選択される；R₂ および R₄ は、N である；R₅ は、H である；R₆ および R_{6'} は、独立して H または F である；R₇ は H、低級アルキル、CH₂Ar、CH₂CH₂Ar、CH₂CH₂CH₂Ar または CH₂CF₂Ar であり、ここで、Ar はアリール、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2,3,4-トリフルオロフェニルまたは 2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニルである；R₈ は OH、OR であり、ここで、R は低級アルキルまたは F である；R₉、R₁₀、R₁₁ および R₁₂ は、独立して、H、F、Cl、Br、I および低級アルキルからなる群から選択される；R₁₃ はアルキル、アラルキルまたはアリールである；そして、R_{1~5} は低級アルキルである；

【0059】

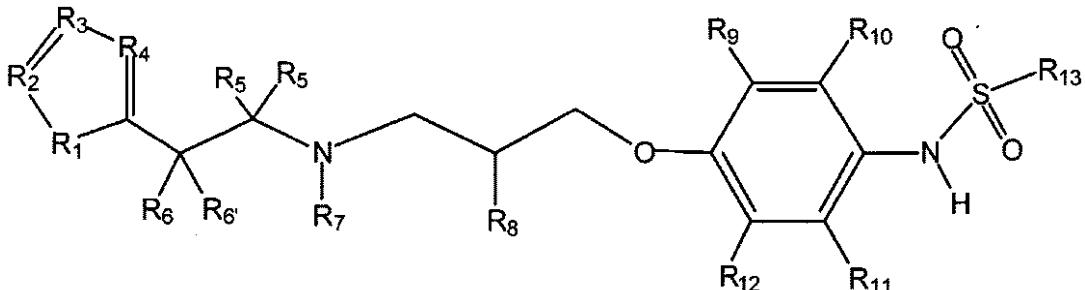
【化104】



ここで、R₁ は O、S、NH および N R_{1~5} からなる群から選択される；R₂ は、H、F、Cl、Br、I および OR (R が低級アルキルである) からなる群から選択される；R₃ および R₄ は、N である；R₅ は、H である；R₆ および R_{6'} は、H または F である；R₇ は H、低級アルキル、CH₂Ar、CH₂CH₂Ar、CH₂CH₂CH₂Ar または CH₂CF₂Ar であり、ここで、Ar はアリール、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2,3,4-トリフルオロフェニルまたは 2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニルである；R₈ は OH、OR であり、ここで、R は低級アルキルまたは F である；R₉、R₁₀、R₁₁ および R₁₂ は、独立して、H、F、Cl、Br、I および低級アルキルからなる群から選択される；R₁₃ はアルキル、アラルキルまたはアリールである；そして、R_{1~5} は低級アルキルである；

【0060】

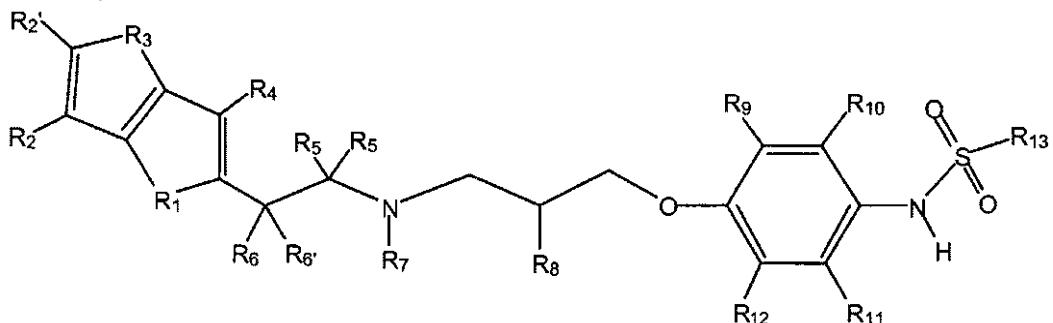
【化105】



ここで、R₁ はO、S、NH またはNR_{1~5} からなる群から選択される；R₂、R₃ およびR₄ は、Nである；R₅ は、Hであり、R₆ およびR_{6'} は、HまたはFである；R₇ はH、低級アルキル、CH₂Ar、CH₂CH₂Ar、CH₂CH₂CF₃Ar またはCH₂CF₂Ar からなる群から選択されり、ここで、Ar はアリール、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2,3,4-トリフルオロフェニルまたは2,3,4,5,6-ペントフルオロフェニルである；R₈ はOH、OR であり、ここで、R は低級アルキルまたはFである；R₉、R₁₀、R₁₁ およびR₁₂ は、独立して、H、F、Cl、Br、I および低級アルキルからなる群から選択される；R₁₃ はアルキル、アラルキルまたはアリールである；そして、R₁₅ は低級アルキルである；

【0061】

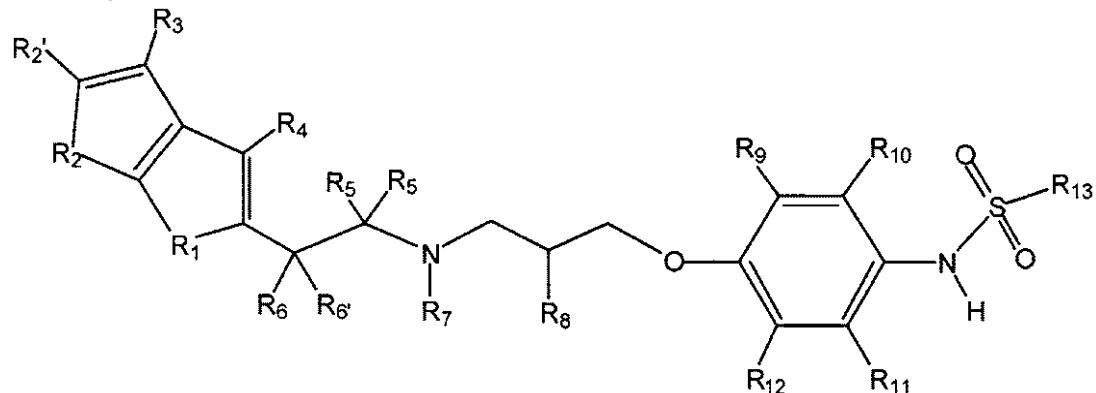
【化106】



ここで、R₁ およびR₃ は、独立してO、S、NH およびNR_{1~5} からなる群から選択される；R₂、R_{2'} およびR₄ は、独立してH、F、Cl、Br、I およびOR (R が低級アルキルである) からなる群から選択される；R₅ は、Hである；R₆ およびR_{6'} は、独立してHまたはFである；R₇ はH、低級アルキル、CH₂Ar、CH₂CH₂Ar、CH₂CH₂CF₃Ar またはCH₂CF₂Ar であり、ここで、Ar はアリール、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2,3,4-トリフルオロフェニルまたは2,3,4,5,6-ペントフルオロフェニルである；R₈ はOH、OR であり、ここで、R は低級アルキルまたはFである；R₉、R₁₀、R₁₁ およびR₁₂ は、独立してH、F、Cl、Br、I または低級アルキルからなる群から選択される；R₁₃ はアルキル、アラルキルまたはアリールである；そして、R₁₅ は低級アルキルである；

【0062】

【化107】

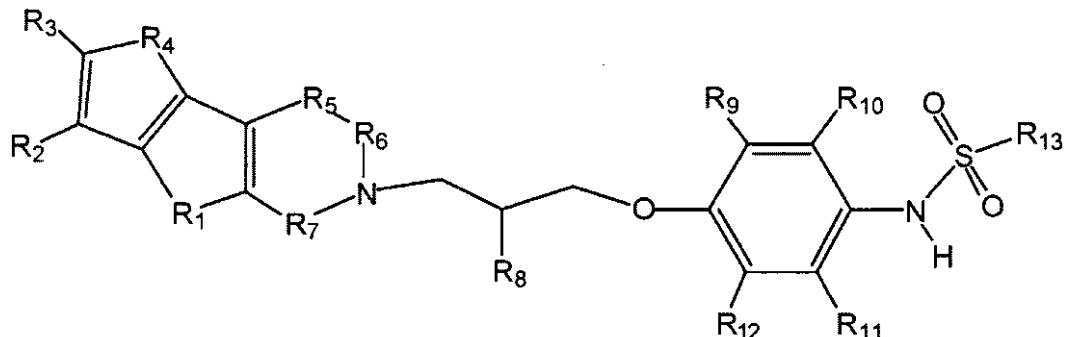


ここで、R₁ およびR₂ は、独立して、O、S、NH およびNR_{1~5} からなる群から選択される；R_{2'}、R₃ およびR₄ は、独立して、H、F、Cl、Br、I およびOR (R が低級アルキルである) からなる群から選択される；R₅ は、Hである；R₆ およびR_{6'} は、独立して、HまたはFである；R₇ はH、低級アルキル、CH₂Ar、CH₂CH₂Ar、CH₂CH₂CF₃Ar またはCH₂CF₂Ar であり、ここで、Ar はアリール、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2,3,4-トリフルオロフェニルまたは2,3,4,5,6-ペントフルオロフェニルである；R₈ はOH、OR であり、ここで、R は低級アルキルまたはFである；R₉-R₁₃ は、独立してH、F、Cl、Br、I または低級アルキルからなる群から選択される；R₁₃ はアルキル、アラルキルまたはアリールである；そして、R₁₅ は低級アルキルである；

- フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、2 , 6 - ジフルオロフェニル、2 , 3 , 4 トリフルオロフェニルまたは2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェニルである；R₈ はO H、O R であり、ここで、R は低級アルキルまたはF である；R₉、R₁₀、R₁₁ およびR₁₂ は、独立して、H、F、C l、Br、I および低級アルキルからなる群から選択される；R₁₃ はアルキル、アラルキルまたはアリールである；そして、R₁₅ は低級アルキルである；

【0063】

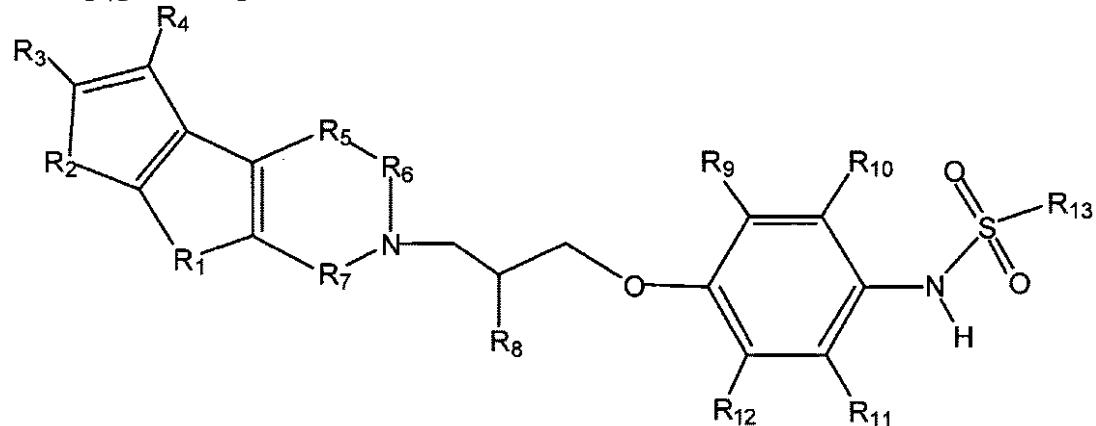
【化108】



ここで、R₁ およびR₄ は、独立して、O、S、N H およびN R₁₅ からなる群から選択される；R₂ およびR₃ は、独立して、H、F、C l、Br、I およびO R からなる群から選択され、R₁₄、ならびにR₂ およびR₃ は、一緒になってO - C H₂ - O である；R₅、R₆ およびR₇ は、独立して、C H₂、C H R₁₅ またはC (R₁₅)₂ である；R₈ はO H、O R であり、ここで、R は低級アルキルまたはF である；R₉、R₁₀、R₁₁ およびR₁₂ は、独立して、H、F、C l、Br、I および低級アルキルからなる群から選択される；R₁₃ は、アルキル、アラルキルまたはアリールである；R₁₄ はC - アルキル、C - アラルキルまたはC - アリールであり、そしてR₁₅ は低級アルキルである；

【0064】

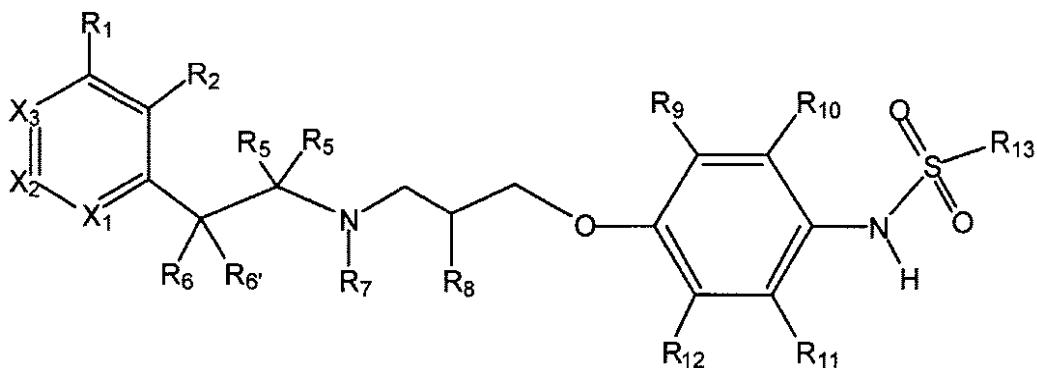
【化109】



ここで、R₁ およびR₂ は、独立して、O、S、N H およびN R₁₅ からなる群から選択される；R₂ '、R₃ およびR₄ は独立して、H、F、C l、Br、I およびO R₁₄ からなる群から選択され、そして、R₃ およびR₄ は一緒になってO - C H₂ - O である；R₅、R₆ およびR₇ は、独立して、C H₂、C H R₁₅ またはC (R₁₅)₂ である；R₈ はO H、O R であり、ここで、R は低級アルキルまたはF である；R₉、R₁₀、R₁₁ およびR₁₂ は、独立して、H、F、C l、Br、I および低級アルキルからなる群から選択される；R₁₃ はアルキル、アラルキルまたはアリールである；R₁₄ はC - アルキル、C - アラルキルまたはC - アリールおよびR₁₅ は低級アルキルである；

【0065】

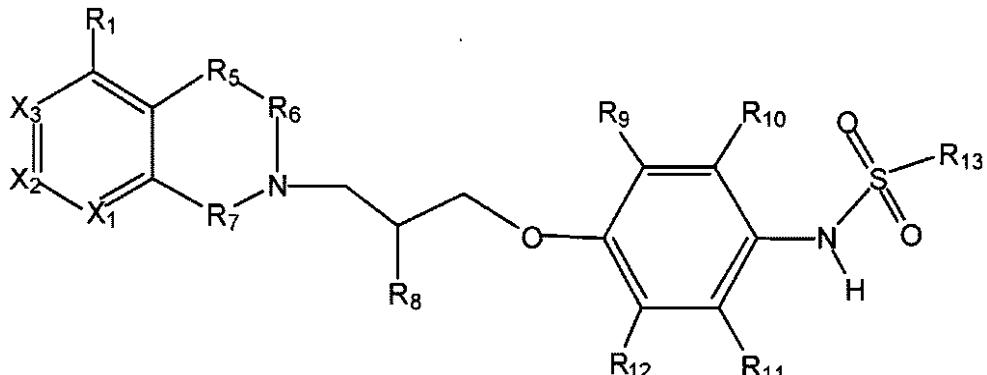
【化110】



ここで、R₁、R₂、R₃ および R₄ は、独立して、H、F、Cl、Br、I および OR (R が低級アルキルである) からなる群から選択される；そして、R₁ および R₂ は、一緒になって O - CH₂ - O である；R₅ は、H であり、R₆ および R_{6'} は、独立して、H または F である；R₇ は、H または低級アルキル、CH₂Ar、CH₂CH₂Ar、CH₂CH₂FAr または CH₂CF₂Ar であり、Ar がアリール、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、2, 3, 4-トリフルオロフェニルまたは 2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニルである；R₈ は OH、OR であり、ここで、R は低級アルキルまたは F である；R₉、R₁₀、R₁₁ および R₁₂ は、独立して、H、F、Cl、Br、I および低級アルキルからなる群から選択される；R₁₃ はアルキル、アラルキルまたはアリールである；R₁₄ は低級アルキルである；そして、X₁ は C - R₃ または N である；X₂ は、C - R₄ または N である；そして、X₃ は C - R₄' または N である；

【0066】

【化111】



ここで、R₁、R₂、R₃ および R₄ は、独立して、H、F、Cl、Br、I、および OR₁₄ からなる群から選択され、そして、R₁ および R₂ は、一緒になって、O - CH₂ - O であり；R₅、R₆ および R₇ は、独立して、CH₂、CHR₁₅ または C(R₁₅)₂ である；R₈ は OH、OR であり、ここで、R は低級アルキルまたは F である；R₉、R₁₀、R₁₁ および R₁₂ は、独立して、H、F、Cl、Br、I または低級アルキルからなる群から選択される；R₁₃ は、アルキル、アラルキルまたはアリールである；R₁₄ は C - アルキル、C - アラルキルまたは C - アリールである；R₁₅ は低級アルキルである；そして、X₁ は C - R₂ または N である；X₂ は、C - R₃ または N である；そして、X₃ は C - R₄ または N である。

【0067】

5員環がO、SまたはNヘテロ原子を含み、そして6員環がNヘテロ原子を含む上記の化合物の誘導体は、本願明細書において提供される。上記化合物の(S)形態、(S)形態、そして、それらの混合物がまた、本願明細書において提供される。

【0068】

他の好適な化合物は、以下の(S)または(R)形態およびラセミ混合物からなる群から選択される：

1 - (4 - メタンスルホンアミドフェノキシ) 3 - (N - メチル - 3 , 4 - ジクロロフェニルエチルアミノ) - 2 - プロパノール ;

1 - (4 - メタンスルホンアミドフェノキシ) - 3 - (3 , 4 - ジクロロフェニルエチル - アミノ) - 2 - プロパノール ;

1 - (4 - メタンスルホンアミドフェノキシ) - 3 - (N - エチル - 3 , 4 - ジクロロフェニルエチルアミノ) プロパノール ;

1 - (4 - メタンスルホンアミドフェノキシ) - 3 - (N - プロピル - 3 , 4 - ジクロロフェニルエチルアミノ) プロパノール ;

1 - (4 - メタンスルホンアミドフェノキシ) - 3 - (N - ブチル - 3 , 4 - ジクロロフェニルエチルアミノ) プロパノール ;

1 - (4 - メタンスルホンアミドフェノキシ) - 3 - (N - ベンジル - 3 , 4 - ジクロロフェニルエチルアミノ) プロパノール ;

1 - (4 - メタンスルホンアミドフェノキシ) - 3 - (N - (2 - フルオロベンジル) - 3 , 4 - ジクロロフェニルエチルアミノ) - 2 - プロパノール ;

1 - (4 - メタンスルホンアミドフェノキシ) - 3 - (N - (3 - フルオロベンジル) - 3 , 4 - ジクロロフェニルエチルアミノ) - 2 - プロパノール ;

1 - (4 - メタンスルホンアミドフェノキシ) - 3 - (N - (3 - フルオロベンジル) - 3 , 4 - ジクロロフェニルエチルアミノ) - 2 - プロパノール ;

1 - (4 - メタンスルホンアミドフェノキシ) - 3 - (N - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 3 , 4 - ジクロロフェニルエチルアミノ) - 2 - プロパノール ;

1 - (4 - メタンスルホンアミドフェノキシ) - 3 - (N - (2 , 3 , 4 - トリフルオロベンジル) - 3 , 4 - ジクロロフェニル - エチルアミノ) - 2 - プロパノール ;

1 - (4 - メタンスルホンアミドフェノキシ) - 3 - (N - (2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロ - ベンジル) - 3 , 4 - ジクロロフェニルエチルアミノ) - 2 - プロパノール ;

1 - (4 - メタンスルホンアミドフェノキシ) - 3 - (N - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 , 4 - ジクロロフェニルエチルアミノ) - 2 - プロパノール ;

1 - (3 - メタンスルホンアミドフェノキシ) 3 - (3 , 4 - ジクロロフェニルエチル - アミノ) - 2 - プロパノール ;

1 - (2 - メタンスルホンアミドフェノキシ) - 3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル - エチルアミノ) - 2 - プロパノール ;

1 - (4 - メタンスルホンアミドフェノキシ) - 3 - (N - アセチル - 3 , 4 - ジクロロフェニルエチルアミノ) - 2 - プロピルアセテート ;

N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル - 5 - (4 - メタンスルホンアミドフェノキシ) メチルオキサゾリジン - 2 - オン ;

1 - (4 - N - メチル - メタンスルホンアミドフェノキシ) - 3 - (3 , 4 - ジクロロフェニルエチルアミノ) - 2 - プロパノール ;

1 - (4 - ベンゼンスルホンアミドフェノキシ) - 3 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニルエチル - アミノ) - 2 - プロパノール ;

1 - (4 - ニトロフェノキシ) 3 - (3 , 4 - ジクロロフェニルエチルアミノ) - 2 - プロパノール ;

その混合物およびその薬学的に受け入れられる塩。

【0069】

本発明はまた、低下した脳 - 組織 pH によって特徴づけられる病理状態に関連する神経変性を処置する方法を提供し、この方法は、この種の処置を必要とする患者に、通常の脳 - 組織 pH におけるよりも低下した脳 - 組織 pH において、向上した NMDA レセプター ブロック活性を有する化合物の薬学的有効量を投与する工程を包含し、この化合物が上記化合物からなる群から選択される。

【0070】

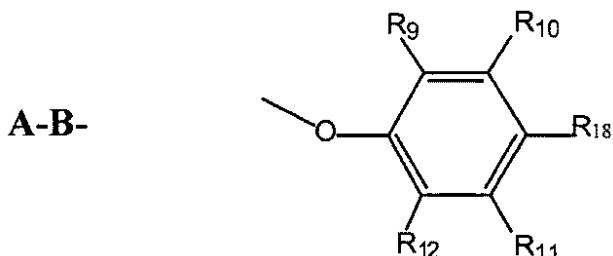
本発明の方法はまた、低下した脳 - 組織 pH によって特徴付けられる病理状態と関連す

る神経変性を処置する工程を包含し、この方法は、この種の処置を必要とする患者に、通常の脳・組織pHにおけるよりも低下した脳・組織pHにおいて、向上したNMDAレセプターブロック活性を有する化合物の薬学的有効量を投与する工程を包含し、この化合物は、以下からなる群から選択される：ゾランチジン（zolantidine）ジマレート；2-(4-クロロアニリノ)-4-(4-フェニルピペラジノ)シクロペント-2-エン-1-オン；ハロペリドール；シラゾリン（cirazoline）；1,10-フェナントロリン；6-[2-(4-イミダゾリル)エチルアミノ]-N-(4トリフルオロメチルフェニル)ヘプタンカルボキシアミド；(R,S)1-(4-メタンスルホニアミドフェノキシ)-3-(N-メチル-3,4-ジクロロフェニルエチルアミン)-2-プロパノール塩酸塩(AM92016、化合物93)；3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン；8-[2-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメチルアミノ)エチル]-8-アザスピロ[4.5]デカン-7,9-ジオン；(±)-8-ヒドロキシ-2-ジプロピルアミノテトラリン臭化水素酸塩；(±)-7-ヒドロキシ-2-ジプロピルアミノテトラリン臭化水素酸塩；8-[3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]-1-フェニル-1,3,8-トリアゾスピロ[4.5]デカン-4-オン(AMI 193)；PPHT；4-(4-フルオロベンゾイル)-1-(4-フェニルブチル)ピペリジン；2-(2-ベンゾフラニル)-2-イミダゾリン塩酸塩(2-BFI)；ベネクストラミン(benextramine)；トリフルロロペリドール；クロベンプロピット(clobenpropit)；およびベノキサチアン(benoxathian)。

本発明はまた、低下した脳・組織pHによって特徴付けられる病理状態と関連する神経変性を処置する方法を提供し、この方法は、この種の処置を必要とする患者に、通常の脳・組織pHにおいてよりも低下した脳・組織pHにおいて、向上したNMDAレセプターブロック活性を有する化合物の薬学的有効量を投与する工程を包含し、この化合物は、以下の式の化合物の(R)または(S)-鏡像異性体またはそれらの混合物からなる群より選択される：

【0071】

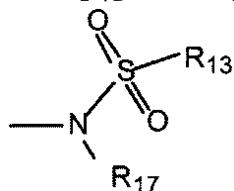
【化112】



R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ および R₁₈ のうちの 1 つは、以下

【0072】

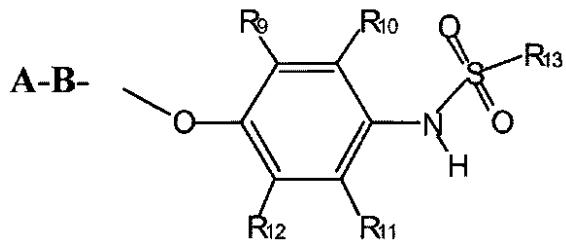
【化113】



であり、ここで、R₁₃ はアルキル、アラルキルまたはアリールである；ここで R₁₇ は H または低級アルキルである；そして、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、および R₁₈ の他のものは、H、F、C1、I または R (R が低級アルキルである) である；または：

【0073】

【化114】



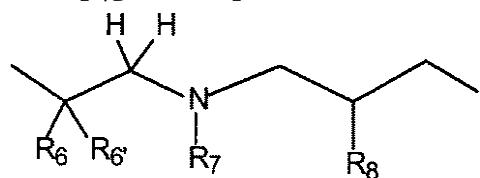
ここで、R₉、R₁₀、R₁₁およびR₁₂は、独立して、H、F、Cl、Br、IおよびRからなる群から選択され、Rが低級アルキルであり、そしてR₁₃は、低級アルキル、アラルキルまたはアリールである；

ここで、Aは嵩高い環を含む基である；

そして、Bは以下からなる群から選択される：

【0074】

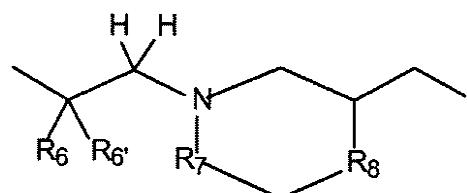
【化115】



ここで、R₆およびR_{6'}は、独立して、HまたはFである；R₇はH、低級n-アルキル、CH₂Ar、CH₂CH₂Ar、CH₂CH₂CF₃ArまたはCH₂CH₂CF₂Arである；そして、R₈はOH、ORであり、ここで、Rは低級アルキルまたはFである；

【0075】

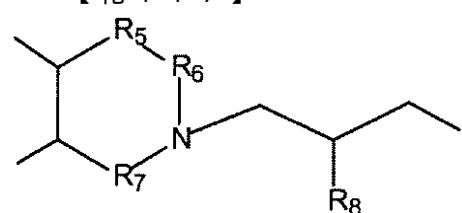
【化116】



R₆およびR_{6'}は、独立して、HまたはFである；R₇はCH₂であり、そして、R₈はOである；

【0076】

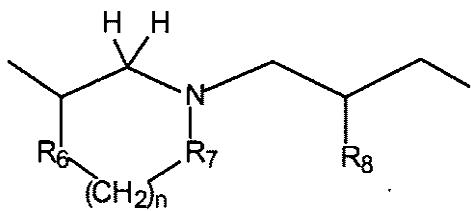
【化117】



ここで、R₅、R₆およびR₇は、独立して、CH₂、CHRまたはCR₂であり、Rが低級アルキルである；そして、R₈はOH、ORであり、ここで、Rは低級アルキルまたはFである；

【0077】

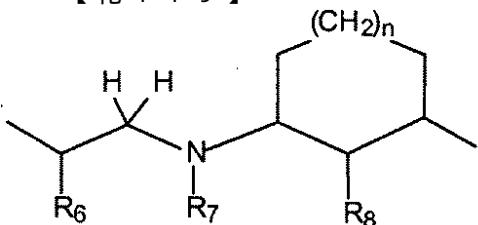
【化118】



ここで、R₆ および R₇ は、独立して、CH₂、CHR または CR₂ であり、R が低級アルキルである；そして、R₈ は OH、OR であり、ここで、R は低級アルキルまたは F である；

【0078】

【化119】



ここで、R₆ および R₇ は、独立して、CH₂、CHR または CR₂ であり、R が低級アルキルである；R₈ は、OH、OR であり、ここで、R は低級アルキルまたは F である；そして、n = 1 ~ 3；

そして、これらの薬学的に受け入れられる塩、鏡像異性体、鏡像異性体混合物および前述の混合物。

【0079】

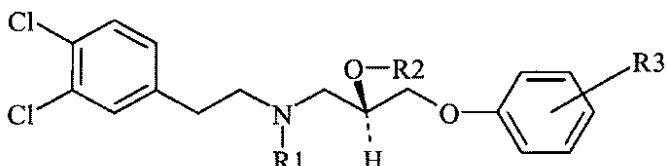
本願明細書において開示される新規な化合物は、低下した脳・組織 pH に関係しない病理状態および低下した pH に関係する病理状態を処置するために用いることができる。この種の状態としては、パーキンソン病、アルツハイマーおよび Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) が挙げられる。

【0080】

本発明はまた、本願明細書において記載されている化合物を作る方法を提供する：以下の式を有する化合物の(S)-、または、(R)-形態：

【0081】

【化120】



ここで、R₁ は CH₃ または H であり、R₂ は H であり、R₃ は、NH₂SO₂CH₃、N(CH₃)₂SO₂CH₃、NH₂SO₂Ph および NO₂ からなる群から選択され、前記方法は、(S) または (R) - グリシジル (R) - R₃ フェニルエーテルと、N - メチル - 3,4 - ジクロロフェニルエチルアミンとを反応させて、化合物を形成し、R₁ が CH₃ である化合物を形成するか；または 3,4 - ジクロロフェニルエチルアミンと反応させて、R が H である上記式の化合物を形成する工程を包含する。

【0082】

本発明はまた、上記式の更なる化合物を形成する方法を包含し、ここで、R₁ は C₂H₅、C₃H₇、C₄H₉、ベンジル、2 - フルオロベンジル、3 - フルオロベンジル、4 - フルオロベンジル、2,6 - ジフルオロベンジルおよび 2,3,4 - トリフルオロベンジルからなる群より選択され、この方法は、R₁ が H である上記方法の生成物を 1,2 - ジクロロエタンと反応させて、更なる化合物を形成する工程を包含する。

【0083】

上記式の更なる化合物を形成するための更なる方法が提供され、ここで、R₁がC₂H₄-OHであり、ここでこの方法は、R₁がHである上記式の生成物と、O-ブチリルグリコアルデヒドとを反応させて、第2の生成物を得る工程、およびさらに、この第2の反応生成物と、ナトリウムメトキシドとを反応させてこの更なる化合物を形成する工程を包含する。

【0084】

R₁がアセチルである、上記式の更なる化合物を形成する更なる方法が提供され、R₁がHである上記式の化合物とN,N-ジメチルアミノピリジンおよび無水酢酸とを反応させる工程を包含する。

【0085】

R₁およびR₂が一緒にになってCH₂-O-CH₂である上記式の更なる化合物を形成することを更に含む更なる方法が提供され、R₁がHである上記式の化合物と、ベンゼン中で1,1'-カルボニルジイミダゾールおよびN,N-ジメチルアミノピリジンとを反応させる工程を含む。

【0086】

R₃は、反応中間体、および、最終的な生成物においてメタ-置換でもパラ-置換であってもよい。中間体および対応する最終的な生成物が、(S)-形態、または(R)-形態であり得る。

【0087】

(S)-または(R)-1-(2-メタンスルホンアミドフェノキシ)-3-(3,4-ジクロロフェニルエチルアミノ)-2-プロパノールを作製するための方法が提供され、以下の工程を包含する：

(a) 2-ニトロフェノールと(S)-または(R)-グリシジルノシレートとを反応させ、(S)-または(R)-グリシジルO-ニトロフェニルエーテルを形成する工程；

(b) 工程(a)の生成物と3,4-ジクロロペンチルエチルアミンと反応させて、(S)または(R)-1-(2-ニトロフェノキシ)-3-(3,4-ジクロロフェニルエチルアミノ)-2-プロパノールを形成する工程；

(c) 工程(b)の生成物とp-トルエンスルホン酸およびベンズアルデヒドとを反応させて、2-フェニル-3(N-フェニルエチルアミノ)-5-(4-ニトロフェノキシメチル)オキサゾリジンを形成する工程；

(d) 工程(c)の生成物と、水酸化ナトリウムとを反応させて、2-フェニル-3(N-フェニルエチルアミノ)-5-(4-アミノフェノキシメチル)オキサゾリジンを形成する工程；および

(e) 工程(d)の生成物とジイソプロピルアミンおよびメタンスルホニルクロリドとを反応させて、1-(2-メタンスルホンアミドフェノキシ)-3-(3,4-ジクロロフェニルエチルアミノ)-2-プロパノールを形成する工程。

【0088】

(S)-または(R)-1-(4-N-メチル-メタンスルホンアミドフェノキシ)-3-(3,4-ジクロロフェニルエチルアミノ)-2-プロパノールを作製するための方法が提供され、以下の工程を包含する：

(a) (S)-または(R)-ブリシジル(b1yciday1)N-メチルスルホニル-p-アミノフェニルエーテルと、炭酸カリウムおよびヨウ化メチルとを反応させて、(S)-または(R)-グリシジルN-メチル-N-メタンスルホニル-p-アミノフェニルエーテルを形成する工程；

(b) 工程(a)の生成物と、3-(3,4-ジクロロフェニルエチルアミンとを反応させて、(S)-または(R)-1-(4-N-メチル-メタンスルホンアミドフェノキシ)-3-(3,4-ジクロロフェニルエチルアミノ)-2-プロパノールを形成する工程。

【0089】

(S)-または(R)-1-(4-ベンゼンスルホンアミド)フェノキシ)-3-(

3 , 4 - ジクロロフェニルエチルアミノ) - 2 - プロパノールを作製するための方法が提供され、(S) - または(R) - グリシジルN - メチルスルホニル - アミノフェニルエーテルと、N , N - デイソプロピル - N - エチルアミンとを反応させて、(S) - または(R) - グリシジルN - ベンゼンスルホニル - p - アミノフェニルエーテルを反応させる工程、および、このエーテルと3 , 4 - ジクロロフェニルエチルアミンを反応させて、上記(S) - または(R) - (1 - (4 - ベンゼンスルホニアミド)フェノキシ) - 3 - (3 , 4 - ジクロロフェニルエチルアミノ) - 2 - プロパノールを形成する工程を包含する。

【0090】

(S) - または(R) - 1 - (4 - ニトロフェノキシ)3 - (3 , 4 - ジクロロフェニルエチルアミノ) - 2 - プロパノールを作製するための方法はまた提供され、p - ニトロフェニルエーテルと3 , 4 - ジクロロフェニルエチルアミンとを反応させ、(S) - または(R) - 1 - (4 - ニトロフェノキシ)3 - (3 , 4 - ジクロロフェニルエチルアミノ) - 2 - プロパノールを形成する工程を包含する。

【0091】

上記化合物の誘導体および関連化合物であるNMDA - レセプターブロッカーは、当業者に理解されるように、本明細書中に記載される方法と類似の方法によって、合成されることができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0092】

詳細な説明

用語「アルキル」は、当該分野におけるその通常の意味を有し、そして、直鎖、分岐およびシクロアルキル基を含むことを意図する。この用語は、以下を包含するが、これらに限定されない：メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - プチル、sec - プチル、イソブチル、tert - プチル、n - ペンチル、ネオペンチル、2 - メチルブチル、1 - メチルブチル、1 - エチルプロピル、1 , 1 - ジメチルプロピル、n - ヘキシリル、1 - メチルペンチル、2 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、4 - メチルペンチル、3 , 3 - ジメチルブチル、2 , 2 - ジメチルブチル、1 , 1 - ジメチルブチル、2 - エチルブチル、1 - エチルブチル、1 , 3 - ジメチルブチル、n - ヘプチル、5 - メチルヘキシリル、4 - メチルヘキシリル、3 - メチルヘキシリル、2 - メチルヘキシリル、1 - メチルヘキシリル、3 - エチルペンチル、2 - エチルペンチル、1 - エチルペンチル、4 , 4 - ジメチルペンチル、3 , 3 - ジメチルペンチル、2 , 2 - ジメチルペンチル、1 , 1 - ジメチルペンチル、n - オクチル、6 - メチルヘプチル、5 - メチルヘプチル、4 - メチルヘプチル、3 - メチルヘプチル、2 - メチルヘプチル、1 - メチルヘプチル、1 - エチルヘキシリル、1 - プロピルペンチル、3 - エチルヘキシリル、5 , 5 - ジメチルヘキシリル、4 , 4 - ジメチルヘキシリル、2 , 2 - ジエチルブチル、3 , 3 - ジエチルブチル、および1 - メチル - 1 - プロピルブチル。アルキル基は、任意に置換される。低級アルキル基としては、特に、メチル、エチル、n - プロピルおよびイソプロフィル(isopropyl)基が挙げられる。本明細書中に参照される低級アルキルは、1 ~ 6 個の炭素原子を有する。

【0093】

用語「嵩高い環を含む基」とは、アリール環またはシクロアルキル環であり得る1つ以上の環構造を含んでいる基をいう。

【0094】

用語「シクロアルキル」とは、炭化水素間を有するアルキル基、特に、3 ~ 7 個の炭素原子の環をいう。シクロアルキル基は、環上にアルキル基置換を有する基を含む。シクロアルキル基は、直鎖部分および分枝鎖部分を含むことができる。シクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、シクロオクチルおよびシクロのニルが挙げられるが、これに限定されるものではない。シクロアルキル基は、任意に置換ができる。

【0095】

用語「アリール」は、一般に、共役 電子系を有する少なくとも1つの環を有する芳香

族基をいい、限定しないが、炭素環式アリール、アラルキル、複素環式アリール、ビアリール基および複素環式ビアリールが挙げられ、これらの全てが、任意に置換され得る。好ましいアリール基は、1つまたは2つの芳香族環を有する。

【0096】

アルキル基の置換は、ヘテロ原子を含んでいる部分による、基の一つ以上の炭素での置換を含む。これらの基のための適切な置換基としては、OH、SH、NH₂、COH、CO₂H、ORc、SRc、NRcRd、CONRcRd、およびハロゲン、特にフッ素が挙げられるが、これに限定されるものではな、RcおよびRdは、独立して、アルキル、不飽和アルキルまたはアリール基である。好適なアルキルおよび不飽和アルキル基は、低級アルキル基、アルケニル基またはアルキニル基（1～約3個の炭素原子を有する）である。

【0097】

「アラルキル」とは、アリール基で置換されたアルキル基をいう。適切なアラルキル基としては、特に、ベンジル、フェネチルおよびピコリルが挙げられ、任意に置換されることができる。アラルキル基は、複素環式および炭素環式の芳香族部分を有する基を含む。

【0098】

「複素環式アリール基」とは、環に少なくとも1～3個のヘテロ原子を有し、残りが炭素原子である少なくとも1つの複素環式芳香族環を有する基をいう。適切なヘテロ原子としては、限定されるものではないが、酸素、硫黄および窒素が挙げられる。複素環式アリール基としては、特に、フラニル、チエニル、ピリジル、ピロリル、N-アルキルピロロ、ピリミジル、ピラジニル、イミダゾリル、ベンゾフラニル、キノリニルおよびインドリルが挙げられ、そして、全て任意に置換される。

【0099】

「複素環式ビアリール」とは、フェニル基が、デカリンまたはシクロヘキサンへのフェニル環の結合点に対してオルト、メタまたはパラで、複素環式アリールによって置換されている、複素環式アリールをいう。パラまたはメタ置換が、好まれる。複素環式ビアリールとしては、特に、複素環式芳香族環で置換されるフェニル基を有する基が挙げられる。複素環式ビアリール基の芳香族環は、任意に置換ができる。

【0100】

「ビアリール」とは、フェニル基が、デカリンまたはシクロヘキサンへのフェニル環の結合点に対してオルト、メタまたはパラで、炭素環式アリールによって置換されている、炭素環式アリール基をいう。ビアリール基としては、特に、デカリンまたはシクロヘキサン構造への第1のフェニル環の結合点に対してオルト、メタまたはパラで、第2のフェニル環で置換されている第1のフェニル基が挙げられる。パラ置換が、好まれる。ビアリール基の芳香族環は、任意に置換ができる。

【0101】

アリール基置換は、アリール基の芳香族環中の一つ以上の炭素でまたは可能な場合1つ以上のヘテロ原子での非アリール基（Hを除外すること）による置換を含む。対照的に、非置換アリールとは、芳香族環炭素が全てHによって置換されるアリール基（例えば、非置換フェニル（-C₆H₅）、または、ナフチル（-C₁₀H₇））をいう。アリール基のための適切な置換基としては、特に、アルキル基、不飽和アルキル基、ハロゲン、OH、SH、NH₂、COH、CO₂H、ORE、SRe、NReRf、CONReRfが挙げられ、ここで、ReおよびRfは、独立して、アルキル基、不飽和アルキル基またはアリール基である。好適な置換基は、OH、SH、OREおよびSReであり、Reが低級アルキル、すなわち、1～約3個の炭素原子を有するアルキルである。他の好適な置換基は、ハロゲン（より好ましくは、フッ素）、および1～約3個の炭素原子を有する低級アルキルおよび不飽和のアルキル基である。置換基は、アリール基の芳香族環の間での架橋基を含み、例えば、-CO₂-、-CO-、-O-、-S-、-NH-、-CHCH-、そして--(CH₂)₁--で、1は、1～約5の整数であり、特に、--CH₂--である。架橋置換基を有するアリール基の例としては、フェ

ニルベンゾエートが挙げられる。置換基としてはまた、単一の芳香族環（例えば、1，2，3，4-テトラヒドロナフタレン基）の2つの環原子を架橋する部分について適切な場合、---(CH₂)₁---、---O---(CH₂)₁---、または---OCO---(CH₂)₁---（ここで、1は、2~7の整数である）のような部分が挙げられる。アリール基のアルキル置換基および不飽和アルキル置換基は、次いで、必要に応じて、置換アルキル基および不飽和アルキル基について以前に記載されているように、任意に置換することができます。

【0102】

本明細書中に記載のように、式Iの化合物およびそれらの塩は、例えば、水、ゼラチン、ラクトース澱粉、ステアリン酸マグネシウム、タルク、植物油、ゴム、ポリアルキレン-グリコールなどのような有機または無機不活性キャリア材料のような通常の薬学的アジュバント材料を用いて、傾向適用または非経口適用のための標準的な薬学的投薬形態に組み込まれ得る。水または水および緩衝液だから成らないキャリアもまた、本発明において考察される。製薬調製は、例えば、錠剤、坐薬、カプセルとしての固体の状態において、または、例えば、溶液、懸濁液またはエマルジョンとしての液体状態において使用されることができる。薬学的アジュバント材料は加えられることができて、防腐剤安定化剤、湿潤剤または乳化剤、浸透圧を変えるかまたは緩衝液として作用する塩が挙げられる。製薬調製はまた、他の治療活性物質を含むことができる。このように、本発明の一部は、式Iの化合物、特に上記の好適な化合物、またはその薬学的に受け入れられる塩、および不活性なキャリアを含む薬学的組成物である。

【0103】

本願明細書において参照される化合物の投薬量は、広い限度の範囲内で変化することができて、もちろん、各々の特定のケースに個々の望ましい要件にフィットする。経口投与の場合、投薬量は、上限が示されるように示される場合、この上限が超えられ得るもの、1日当たり式Iの化合物を約0.1mg~約1000mgの範囲である。神経変性を軽減するのに有効な量は、個人に依存するが、問題の状態が、徴候的改善または認められたアッセイによる改善のいずれかを示す場合、改善が生じる。正常より低いpHにおいて向上した活性を有する本明細書中の化合物について、正常より低い脳-組織pHを有する患者に投与することを含む本発明の方法における使用のためこれらの化合物の投薬量は、低下したpHにおいてこのような向上した活性を有さない類似の化合物の通常の投薬量よりも少ない。発作または他の外傷虚血性イベントを処置するために使用される場合、このイベントの前または直後に投与されるべきである。

【0104】

病理的状態に起因する低下したpHは、約6.4と約7.2との間であり、そして、一般に約6.9である。正常な脳-組織pHは、約7.2と約7.6との間であり、そして、一般に約7.4である。

【実施例】

【0105】

実施例

以下の実施例は、更に詳細に本発明を例示する。しかし、それらはいかなる方法でもその範囲を制限することを目的としない。

【0106】

実施例1：新しい化合物によるXenopus卵母細胞のNMDAレセプターブロック
NR1-1aおよびNR2B NMDAレセプターサブユニットをコードしているcRNAを注入したXenopus卵母細胞の2つの電極電圧クランプを使用して、電流記録を得た。2~3倍量のいずれかのNR2B cRNAとともにNR1-1aコードしているcRNAの5~15ngを細胞に注入した。注入された卵母細胞をペニシリン(10U/ml)およびストレプトマイシン(10μg/ml)を含んでいるBarths溶液中で2~6日の間の17℃で維持し、そしてその後、標準のカエルRingers溶液中で、連続的に注がれる卵母細胞から、室温で、記録した。この溶液は、以下から成了った(m

M) : 9.0 NaCl、1.0 KCl、1.0 HEPES および 0.5 BaCl₂。記録ピペットを、0.3 M の KCl で満たした。飽和濃度のグルタメートの濃度 (20 ~ 50 μM) およびグリシン (20 μM) を使用して、レセプターを活性化させた。薬物を、DMSO の冷凍された貯蔵液から毎日調製した。グルタメート / グリシン - 活性電流は、概して -20 ~ -40 mV の保持電位から誘発された。電流信号をデジタル化して、カスタム獲得ソフトウェアを使用して分析した。pH の効果を研究するために、引き続くアンタゴニストの適用の前に、安定したベースラインに達するまで、卵母細胞に、所望の pH においてリンガー溶液を注いた。

【0107】

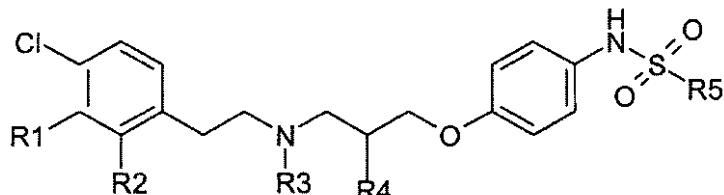
グルタメートおよびグリシンの適用は、大多数の卵母細胞の安定して、急速に上昇して感度を下げる (nondesensitizing) 電流を発生した。グルタメート / グリシン流が安定していなかった卵母細胞、または、基線保持電流がドリフトした卵母細胞を、廃棄した。薬物によるグルタメート / グリシン流の抑制は、各々の卵母細胞に 1 ~ 4 つの異なる濃度のアンタゴニストを適用することによって調べられた。アンタゴニストの各々の濃度のグルタメート / グリシン流の振幅は、アンタゴニストがない場合のコントロールグルタメート / グリシン流のパーセンテージとして表され、そして、IC50 を、ロジスティック方程式をデータ (1つの状態につき n = 3 ~ 46 卵母細胞) に当てはめることで測定した。平均して、記録は、1つの状態につき 14 個の卵母細胞からなされた。効力増加の倍数を、pH 7.6 および 6.9 で決定される実験的な IC50 値の比率 (pH 6.9 の IC50 / pH 7.6 の IC50) として算出された。

【0108】

表 A pH 7 から pH 6 までの変化について効力増加が > 5 を有する新規な NMDA レセプター抑制剤

【0109】

【化121】



立体化学が示されない場合、ラセミ混合物を研究した。NR1-1a / NR2B レセプターのアンタゴニストのための pH の関数としての IC50 の減少の倍数を、上記の通りに Xenopus 卵母細胞において測定した。全ての化合物は、pH 6.9 でより強力だった。

【0110】

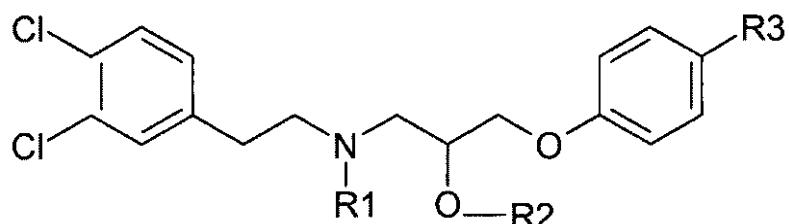
【表1】

新規化合物	R1	R2	R3	R4	R5	IC50 (pH 6.9) (μM)	pH 7.6 と 6.9 との間の 効力の増加の 倍数
93-31 (S)	Cl	H	n-ブチル	OH	Me	0.058	51.2
93-29 (S)	Cl	H	H	OH	フェニル	1.160	18.0
93-24	H	Cl	H	OH	Me	1.360	11.8
93-1 (R)	Cl	H	メチル	OH	Me	0.085	11.3
93-8 (S)	Cl	H	EtOH	OH	Me	0.029	11.3
93-28 (S)	Cl	H	COCH ₃	OCOCH ₃	Me	1.638	11.1
93-5 (S)	Cl	H	エチル	OH	Me	0.020	8.00
93-30 (S)	Cl	H	ベンジル	OH	Me	0.070	16.8
93-6 (S)	Cl	H	n-プロピル	OH	Me	0.111	6.54
93-2 (S)	Cl	H	メチル	OH	Me	0.063	5.87
公知の化合物							
ハロペリドール	-	-	-	-	-	0.81	16.5

表 B pH 7.6 から pH 6.9 までの変化について、pH 効力増加が < 5 倍を有する新規な NMDA レセプター抑制剤

【0111】

【化122】



立体化学が示されない場合、ラセミ混合物を研究した。NR1-1a / NR2B レセプターのアンタゴニストについての pH の関数としての IC50 の減少の倍数を、上記の通りに Xenopus 卵母細胞において測定した。

【0112】

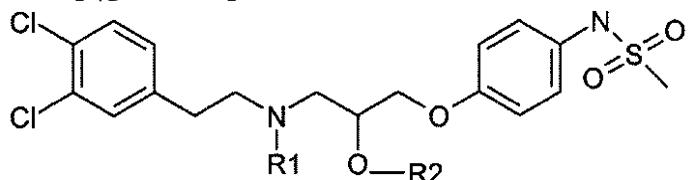
【表2】

新規化合物	R1	R2	R3	IC50 (pH 6.9) (μM)	pH 7.6 と 6.9 との間の 効力の増加の 倍数
93-34 (S)	メタ-F-ベンジル	H	NHSO ₂ Me	0.210	4.62
93-35 (S)	オルト-F-ベンジル	H	NHSO ₂ Me	0.048	3.60
93-4 (S)	H	H	NHSO ₂ Me	0.026	3.54
93-3 (R)	H	H	NHSO ₂ Me	0.099	3.26
93-14	H	H	OCH ₃	19.900	2.01
93-27 (S)		R1=R2	NHSO ₂ Me	0.338	0.95
93-33 (S)	パラ-F-ベンジル	H	NHSO ₂ Me	0.520	0.810
公知の化合物					
Ifenprodil	-	-	-	0.068	2.66
Ro256981	-	-	-	0.018	0.444

表C NMDAレセプター抑制剤に対する低いpHでの効力増加に対する鎖のNのイオン化の重要性

【0113】

【化123】



示される全ての化合物は、新規であるとみなされる。鎖中の窒素について9と5の間のpKa値を有する化合物は、試験されるpH値(6.9~7.6)の範囲にわたってイオン化された種の濃度の変化を被る。低いpKa値を有する化合物は、pH 7.6と比較してpH 6.9でイオン化のより大きい増加を示す。本発明者らは、以下の一連の化合物(分子の他の特徴が効力増加を支配するので、n-ブチルは省略された)について効力増加と鎖中の窒素のpKaと間に有意な相互関係(R=-0.98)を見つけた。この窒素のイオン化のない分子は、pH依存性の効力増加を示さなかった。

【0114】

各々の化合物についての、リンカー鎖のアミン基のpKaを、ACDLabs(www.acdlabs.com)からウェブに基づくpKa計算機によって算出した。NR1-lala/NR2BレセプターのアンタゴニストについてのpHの関数としてのIC50の減少の倍数を、上記の通りにXenopus卵母細胞において測定した。

【0115】

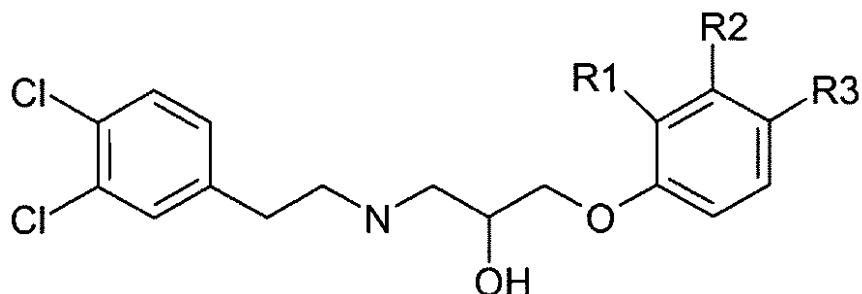
【表3】

Nのイオン化がpH 6.9と7.6との間で変化する化合物	R1	R2	鎖アミンのpKa	pH 7.6と6.9との間の効力の増加の倍数
93-4 (S)	H	H	8.36	3.54
93-6 (S)	n-プロピル	H	8.11	6.54
93-5 (S)	エチル	H	8.11	8.00
93-31 (S)	n-ブチル	H	8.11	51.2
93-2 (S)	Me	H	8.03	5.87
93-8 (S)	EtOH	H	7.57	11.3
93-30 (S)	ベンジル	H	7.08	16.8
pH 6.9と7.6との両方においてイオン化しない窒素を有する化合物				
93-27 (S)		R1=R2	<1	0.954

表D NMDAレセプター抑制剤のためのフェニル環上のNHSO₂-Me構成要素の重要性

【0116】

【化124】



示される全ての化合物は、新しいとみなされる。立体化学が示されないときに、ラセミ混合を研究した。決定されない値は、N.D.として示される。NR1-1a/NR2BレセプターのアンタゴニストについてのpHの関数としてのIC50の減少の倍数を、上記の通り、Xenopus卵母細胞において測定した。全ての化合物は、pH 6.9でより強力だった。

【0117】

【表4】

化合物	R1	R2	R3	IC50 (pH 6.9) (μM)	pH 7.6 と 6.9 との間の 効力の増加の 倍数
93-4 (S)	H	H	NHSO ₂ -Me	0.026	3.54
93-9 (S)	H	NHSO ₂ -Me	H	0.208	8.19
93-32 (S)	NHSO ₂ -Me	H	H	17.9	N.D.
93-7 (S)	H	H	N(CH ₃)SO ₂ -Me	2.33	5.51
93-29 (S)	H	H	NHSO ₂ -フェニル	1.16	18.02
93-10 (S)	H	H	NO ₂	12.1	1.60
93-14	H	H	OCH ₃	19.9	2.01
93-16	H	H	OCF ₃	11.2	4.82

表E . 抗痙攣効果

【0118】

【表5】

薬物	用量 (mg/kg)	薬物注入から 電気ショックまでの 遅延(分)	コントロールの 等張後肢伸長 (THE) 時間(秒)	薬物における THE(%) コントロール
ビヒクル	0	15	8.5 ± 0.3	102 ± 3.1
カルバマゼピン e	40	30	8.5 ± 0.3	0.0 ± 0.0
93	10	15	8.5 ± 0.4	78.2 ± 4.5
93	10	30	8.8 ± 0.2	58.5 ± 11.3 *
93	10	60	9.0 ± 0.2	62.4 ± 3.9 *
93	30	240	7.4 ± 0.3	96.2 ± 1.7
93-4	3	15	7.2 ± 0.2	91.1 ± 2.7
93-4	3	60	6.7 ± 0.6	109 ± 11.5
93-4	30	15	7.5 ± 0.2	66.6 ± 12.5 *
93-4	30	60	6.6 ± 0.6	30.8 ± 12.1 *
93-8	30	15	7.0 ± 0.4	91.9 ± 0.4
93-8	30	30	7.4 ± 0.2	85.7 ± 2.8
93-8	30	60	7.7 ± 0.4	59.3 ± 4.1 *
93-27	30	15	7.4 ± 0.31	97.0 ± 0.6
93-27	30	30	8.1 ± 0.5	95.6 ± 1.3
93-27	30	60	7.5 ± 0.2	89.7 ± 0.8

(R, S)-1-(4-メタンスルホンアミドフェノキシ)-3-(N-メチル3,4-ジクロロフェニルエチルアミン)-2-プロパノール塩酸塩(AM92016)【化合物93】、(S)-1-(4-メタンスルホンアミドフェノキシ)-3-(3,4-ジクロロフェニルエチルアミン)-2-プロパノール塩酸塩【合成93-4】、および(S)-1-(4-メタンスルホンアミドフェノキシ)-e-(N-(2-ヒドロキシエチル)-3,4-ジクロロフェニルエチルアミノ)-2-プロパノール【合成93-8】の痙攣を抑制する効果を示したが、(S)-1-(4メタンスルホンアミドフェノキシ)-3-(N-アセチル-3,4-ジクロロフェニルエチルアミノ)-2-プロピル酢酸塩【合成93-27】は、示されなかった。

【0119】

方法：体重150g未満の雄のスプラグ-ドーリーラットが、これらの実験のために使われた。最大限の電気ショック発作が、Wahlquist Constant Current Source(ソルトレークシティ(UT))を用いて、角膜電極を経た60Hzで200mAの200msの二相の矩形波パルスを分配することによって生じた。生理食塩水の0.9%のリドカインの滴下は、痛みを最小化するために刺激送出の30秒前に各々の角膜に適用された。自動タイマーは、刺激送出に連続的に続く、緊張性後肢屈曲、緊張性後肢拡張(THE)、間代性の痙攣および弛緩を記録した。THEの継続時間が、発作厳しさの指標として使われた。動物は、3つの連続日(「コントロール」、「テスト」、および「回復」と呼ばれる)に刺激された。4秒の最小限のコントロールTHE継続時間が、次のテストの包含の基準として使われた；スクリーニングされた90%動物は、4秒を超える、コントロールTHE持続時間を有した。「テスト」の日に、各々の動物は、刺激の前に間隔を変化させてビヒクルまたは薬物のいずれかを投与された。THEに対する薬物効果の可逆性は、「テスト」セッションの一日前に与えられた刺激への反応によって確認された。表に示される値は、コントロールおよび回復状況の平均のパーセンテージとして、テスト状態の平均(±sem)THE持続期間である。4匹のラットが、

各々の時点のために使われた。

* Dunnnettのpost hoc テストの一方向ANOVAによるビヒクルからの違いについて $P < 0.001$ 。全ての他の条件について、0.05。

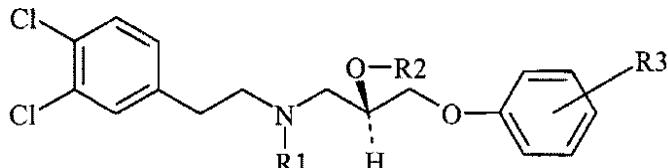
【0120】

実施例2：合成方法

以下の一般式および表1によって与えられる化合物は、代表である。

【0121】

【化125】



【0122】

【表6】

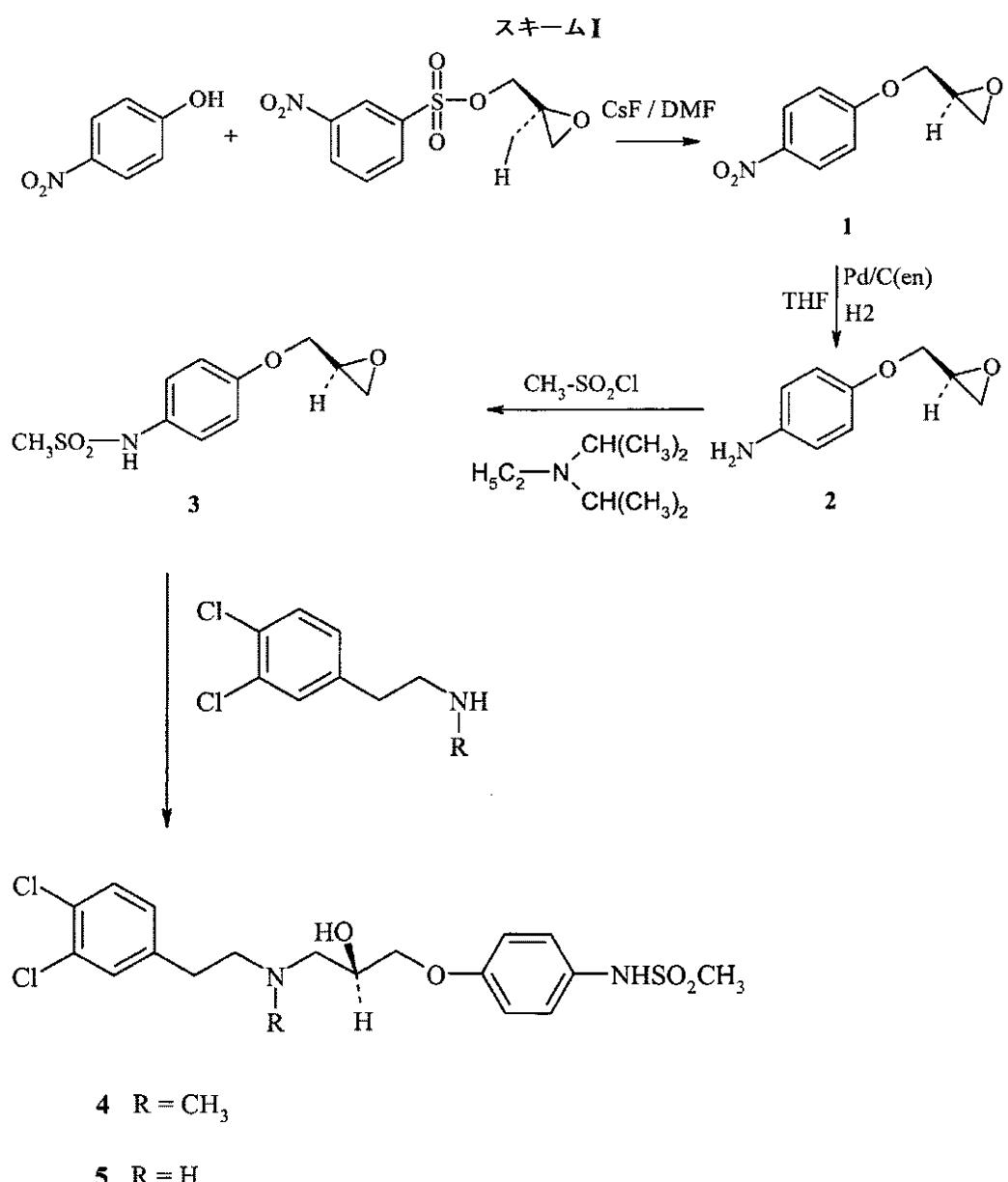
表1

化合物	R ₁	R ₂	R ₃
4	CH ₃	H	4-NHSO ₂ CH ₃
5	H	H	4-NHSO ₂ CH ₃
6	C ₂ H ₅	H	4-NHSO ₂ CH ₃
7	C ₂ H ₄ -OH	H	4-NHSO ₂ CH ₃
8	C ₃ H ₇	H	4-NHSO ₂ CH ₃
9	C ₄ H ₉	H	4-NHSO ₂ CH ₃
10	ベンジル	H	4-NHSO ₂ CH ₃
11	2-フルオロベンジル	H	4-NHSO ₂ CH ₃
12	3-フルオロベンジル	H	4-NHSO ₂ CH ₃
13	4-フルオロベンジル	H	4-NHSO ₂ CH ₃
14	2,6-ジフルオロベンジル	H	4-NHSO ₂ CH ₃
15	2,3,4-トリフルオロベンジル	H	4-NHSO ₂ CH ₃
16	H	H	3-NHSO ₂ CH ₃
17	H	H	2-NHSO ₂ CH ₃
18	アセチル	アセチル	4-NHSO ₂ CH ₃
19	R ₁ =R ₂ =		4-NHSO ₂ CH ₃
20	H	H	4-N(CH ₃)SO ₂ CH ₃
21	H	H	4-NHSO ₂ Ph
22	H	H	4-NO ₂

上記の連続の合成は、スキームIに示すように4および5によって例証される。

【0123】

【化126】



分光測定および純度測定。¹H - NMR および ¹³C - NMR スペクトルを、Varian Inova - 400 (400 MHz) 分光計で記録した。HPLC 分析を、SPD-10A UV 探知器を備えている Shimadzu LC-10A システムで実行した。エナンチオマー過剰を、ヘキサン - エタノール 90 : 10 溶媒システムを使用して Chiralcel OD カラムの HPLC で測定した。水素化処理を、二つ首フラスコのバルーン技術を使用して実行した。

【0124】

合成：全ての反応を、オープン乾燥したガラス製品の無水窒素雰囲気の下で実行した。

【0125】

(S)-グリシジル p-ニトロフェニルエーテル(1-S)の調製。

【0126】

p-ニトロフェノール(0.92 g, 6.6 mmol)を、5 ml の無水 DMF および フッ化セシウム(3.02 g, 19.9 mmol)において溶解した。反応混合を室温で、1時間攪拌し、そして、(S)-グリシジルノシレート(1.71 g, 6.6 mmol)を加えた。システムを、室温で、さらに 24 時間攪拌した。水(150 ml)を加え、そして、溶液を酢酸エチルによって抽出した。有機相を、MgSO₄ を通じて乾燥し、蒸

発させた。酢酸エチル：ヘキサン（50：50）溶媒系を使用するカラムクロマトグラフで、残りを生成し、(S)-グリシジルp-ニトロフェニルエーテルを黄色がかった固体（1.21g、93%収率）として得た（（Chiralcel ODを用いるキラルHPLCに基づいて、99.6%のee.m.p. 78-9）。NMR値は、ラセミ混合の文献値と同様である：¹H-NMR (CDCl₃) 2.78 (dd, 1H), 2.95 (t, 1H), 3.39 (m, 1H), 4.0 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 6.99 (dd, 2H), 8.2 (dd, 2H)。

【0127】

(R)-グリシジルノシレート(1R)から始めて、化合物1の(R)-鏡像異性体が同様に調製された：¹H-NMR (CDCl₃) 2.79 (dd, 1H), 2.95 (t, 1H), 3.4 (m, 1H), 4.0 (dd, 1H), 4.39 (dd, 1H), 7.00 (dd, 2H), 8.2 (dd, 2H)。

【0128】

還元剤としての炭素担持パラジウムエチレンジアミン複合体の調製。

【0129】

活性炭上のパラジウム（5%、w/w、0.2g）を、三つ口バルーンフラスコにおいて風袋を計った。それから、70mlの無水メタノール中のエチレンジアミン（0.42g、0.1M）を、アルゴン雰囲気下でPd/Cに加えた。反応混合物を、アルゴン下で32時間攪拌した。触媒を濾過し、メタノールおよびエーテルで洗浄し、そして、高真空ポンプで24時間乾燥させた。

【0130】

(S)-グリシジルp-アミノフェニルエーテル(2-S)の調製

5mlの無水THFの化合物1（0.5g、2.6mmol）および5%のPd/C(en)（材料を始める重量の10%）を、3~5時間の周囲圧力および温度で水素化した。反応混合物を、膜濾過器（13,0.22μm）でろ過し、そして、濾過液を真空内で濃縮させた。化合物を、ニトロ基還元およびエポキシド環の開環に起因している生成物の粗混合物として得た。シリカゲル上の混合物の構成要素の不安定性のため、所望の化合物の単離はむずかしかった。NO₂還元および環の開環からの生成物の比率（94:6）を、還元化合物のエポキシド環プロトンおよび開環化合物のメチルプロトンを積分することによって決定した（混合物について98%の合計収量）。2-SについてのNMRシグナルは、文献において報告された値と同じである。

¹H-NMR (CDCl₃) 2.69 (dd, 1H), 2.83 (t, 1H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.43 (brs, 2H), 3.83 (dd, 1H), 4.1 (dd, 1H), 6.59 (dd, 2H), 6.72 (dd, 2H)。

【0131】

化合物2(2-R)の(R)-鏡像異性体もまた、化合物1-Rから調製された。

¹H-NMR (CDCl₃) 2.69 (dd, 1H), 2.83 (t, 1H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.43 (brs, 2H), 3.83 (dd, 1H), 4.1 (dd, 1H), 6.59 (dd, 2H), 6.72 (dd, 2H)。

【0132】

(S)-グリシジルN-メチルスルホニル-p-アミノフェニルエーテル(3-S)の調製。

20mlの無水DCMに溶解された化合物2-S（0.4g、2.4mmol）およびN,N-エチルアミン（0.45ml、2.6mmol）を、0で混合した。15分間の後者の混合物の攪拌後、塩化メタンスルホニル（0.2ml、2.6mmol）を、0で滴下した。一晩の攪拌後、反応物を水で抽出し、ブライൻで洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムを通じて乾燥して、蒸発させた。不揮発性残留物を、酢酸エチル：DCM(30:70)溶媒を使用するフラッショクロマトグラフィによって精製して、白い固体を得た(m.p.: 106-108、70%収率)。

¹H-NMR (CDCl₃) 2.77 (dd, 1H), 2.92 (t, 1H), 2.

9.5 (s, 3 H)、3.34 - 3.36 (1 H m)、3.92 (dd, 1 H)、4.24 (dd, 1 H)、6.34 (s, 1 H)、6.91 (dd, 2 H)、7.19 (dd, 2 H)。

【 0133】

化合物 3 (3 R) の (R) - 鏡像異性体もまた、化合物 2 - R から始めて調製した。¹
¹H - NMR (CDCl₃) 2.76 (dd, 1 H)、2.92 (t, 1 H)、2.95 (s, 3 H)、3.34 - 3.36 (m, 1 H)、3.92 (dd, 1 H)、4.24 (dd, 1 H)、6.36 (s, 1 H)、6.91 (dd, 2 H)、7.19 (dd, 2 H)。

(S) - 1 - (4 - メタンスルホンアミドフェノキシ) 3 - (N - メチル - 3 , 4 - ジクロロ - フェニルエチルアミノ) - 2 - プロパノール (4 - S) の調製。

【 0134】

化合物 3 - S (0.326 g, 1.34 mmol) および N - メチル - 3 , 4 - ジクロロペニルエチルアミン (0.276 g, 1.34 mmol) を、5 ml のエタノールに溶解し、20 時間還流した。次いで溶媒を蒸発させ、そして、残留物を、ジクロロメタン : メタノール (90 : 10) 溶媒を使用して、フラッシュクロマトグラフィによって精製し、生成物を無色の油状物 (30 % 収率) として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) 2.37 (s, 3 H) (2.52 - 2.78 (m, 6 H)) 2.93 (s, 3 H)、3.91 (dd, H , 1 H)、3.92 (s, H , !H)、3.98 - 4.04 (m, 1 H)、6.86 (dd, 2 H)、7.01 (dd, 1 H)、7.17 (dd, 2 H)、7.28 (d, 1 H)、7.33 (d, 1 H)。

【 0135】

化合物 4 - S を、エタノール中に溶解させ、HCl ガスで処理し、1 モルの水と錯体を形成する白い固体としての HCl 塩を得た。C₁₉H₂₄N₂O₄SCl₂ · HCl · 1 H₂O についての分析計算値 : C (45.47) ; H (5.42) ; N (5.58) 。実測値 : C (43.87) ; H (5.41) ; N (4.94) 。

【 0136】

化合物 4 (4 - R) の (R) - 鏡像異性体もまた、化合物 3 - R から調製された。

¹H - NMR (CDCl₃) 2.37 (s, 3 H)、2.52 - 2.78 (m, 6 H)) 2.93 (s, 3 H)、3.91 (dd, H , 1 H)、3.92 (s, H , !H)、3.98 - 4.04 (1 H, m)、6.86 (dd, 2 H)、7.01 (dd, 1 H)、7.17 (dd, 2 H)、7.28 (d, 1 H)、7.33 (d, 1 H)。

【 0137】

化合物 4 - R を、エタノール中に溶解させ、HCl ガスで処理し、1 モルの水と錯体を形成する白い固体としての HCl 塩を得る。C₁₉H₂₄N₂O₄SCl₂ · HCl · 1 H₂O の分析計算値 : C (45.47) ; H (5.42) ; N (5.58) 。実測値 : C (43.80) ; H (5.45) ; N (5.27) 。

【 0138】

(S) - 1 - (4 - メタンスルホンアミドフェノキシ) - 3 - (3 , 4 - ジクロロフェニルエチル - アミノ) - 2 - プロパノール (5 - S) の調製。

【 0139】

化合物 3 - S (0.364 g, 1.5 mmol) および 3 , 4 - ジクロロペニルエチルアミン (0.284 g, 0.11 ml, 1.5 mmol) を、5 ml のエタノールに溶解させ、5 時間還流させた。溶媒を蒸発させ、そして、不揮発性残留物を、ジクロロメタン : メタノール (90 : 10) 溶媒を使用するフラッシュクロマトグラフィによって精製し、無色の油状物 (80 % の収率) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) 2.75 - 2.93 (m, 6 H)、2.95 (s, 3 H)、3.94 (dd, H , 1 H) 3.96 (s, H , 1 H)、4.00 - 4.05 (m 1, H)、6.86 (dd, 2 H)、7.04 (dd, 1 H)、7.17 (dd, 2 H)、7.30 (d, 1 H)、7.35 (d, 1 H)。

【0140】

化合物5-Sを、エタノールに溶解させ、HClガスで処理し、白い固体としてのHCl塩を得た。C₁₈H₂₂N₂O₄SCl₂。HClについての分析計算値：C(46.02)；H(4.93)；N(5.96)。実測値：C(46.44)；H(4.95)；N(5.78)。

【0141】

化合物5-(R)-鏡像異性体もまた、化合物4-Rから調製した。

¹H-NMR(CDCl₃) 2.75-2.94(m, 6H)、2.95(s, 3H)、3.94(dd, H, 1H)、3.96(s, H, 1H)、3.99-4.05(m, 1H)、6.87(dd, 2H)、7.04(dd, 1H)、7.18(dd, 2H)、7.30(d, 1H)、7.35(d, 1H)。

化合物5-Rを、エタノールに溶解させ、HClガスで処理し、白い固体としてのHCl塩を得た。C₁₈H₂₂N₂O₄SCl₂。HClの分析計算値：C(46.02)；H(4.93)；N(5.96)。実測値：C(46.29)；H(5.06)；N(5.84)。

【0142】

代表的な化合物6および8-15の合成のための一般的な反応を、スキーム2に与える。対応する置換基を、表2にリストする。

【0143】

【化127】

スキーム2

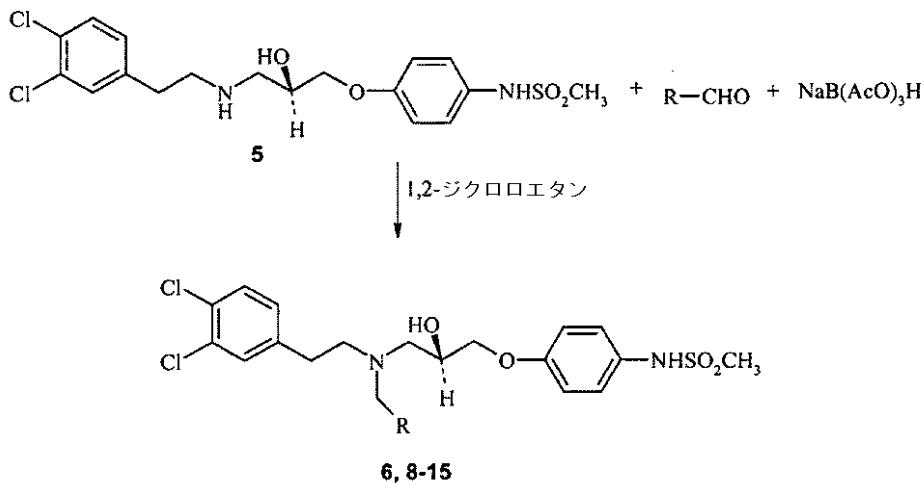


表2 S-鏡像異性体およびR-鏡像異性体を表している置換基

【0144】

【表7】

化合物	R
6	CH ₃
8	C ₂ H ₅
9	C ₃ H ₇
10	フェニル
11	2-フルオロフェニル
12	3-フルオロフェニル
13	4-フルオロフェニル
14	2,6-ジフルオロフェニル
15	2,3,4-トリフルオロフェニル

化合物 6 , 8 - 15 の調製のための一般的な方法。

【 0 1 4 5 】

化合物 5 (1 m m o l) および適当なアルデヒド (1 m m o l) を、 1 0 m l の 1 , 2 - ジクロロエタンに溶解し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1 . 4 m m o l) で処理した。一晩室温で、攪拌した後に、反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウムによってクエンチした。水相を、1 , 2 - ジクロロエタンによって抽出した；有機相を、MgSO₄を通じて乾燥して、蒸発させた。残留物を、ラッシュクロマトグラフィによって精製し、無色の油を得た。

【 0 1 4 6 】

(S) - 1 - (4 - メタンスルホンアミドフェノキシ) - 3 - (N - エチル - 3 , 4 - ジクロロ - フェニルエチルアミノ) - 2 - プロパノール (6 - S) の調製。

【 0 1 4 7 】

72 % の収率、フラッシュクロマトグラフィに対する溶媒、DCM : MeOH (90 : 10) 。¹H-NMR (CDCl₃) 1 . 03 (t , 3 H) , 2 . 58 - 2 . 80 (m , 8 H) , 2 . 91 (s , 3 H) , 3 . 88 (dd , H , 1 H) , 3 . 90 (s , H , 1 H) , 3 . 94 - 3 . 96 (m , 1 H) , 6 . 83 (dd , 2 H) , 6 . 99 (dd , 1 H) , 7 . 16 (dd , 2 H) , 7 . 25 (d , 1 H) , 7 . 31 (d , 1 H) 。

【 0 1 4 8 】

化合物 6 - S を、エタノールに溶解させ、HClガスで処理し、1モルの水と錯体を形成する白い固体としてのHCl塩を得た。

【 0 1 4 9 】

(S) - 1 - (4 - メタンスルホンアミドフェノキシ) 3 - (N - プロピル - 3 , 4 - ジクロロ - フェニルエチルアミノ) - 2 - プロパノール (8 - S) の調製。

【 0 1 5 0 】

80 % の収率、フラッシュクロマトグラフィの溶媒 DCM : MeOH (90 : 10) 。¹H-NMR (CDCl₃) 0 . 86 (t , 3 H) , 1 . 39 - 1 . 56 (m , 2 H) , 2 . 56 - 2 . 82 (m , 8 H) , 2 . 91 (s , 3 H) , 3 . 89 (dd , H , 1 H) , 3 . 90 (s , H , 1 H) , 3 . 92 - 3 . 96 (m , 1 H) , 6 . 84 (dd , 2 H) , 6 . 99 (dd , 1 H) , 7 . 16 (dd , 2 H) , 7 . 25 (d , 1 H) , 7 . 31 (d , 1 H) 。

【 0 1 5 1 】

化合物 8 - S を、エタノールに溶解し、HClガスで処理し、1モルの水と錯体を形成する白い固体としてのHCl塩を得た。

【 0 1 5 2 】

(S) - 1 - (4 - メタンスルホンアミドフェノキシ) - 3 - (N - ブチル - 3 , 4 -

ジクロロ - フェニルエチルアミノ) - 2 - プロパノール (9 - S) の調製。

【0153】

74 % の収率、フラッシュクロマトグラフィの溶媒 DCM : MeOH (90 : 10)。

¹H-NMR (CDCl₃) 0.88 (t, 3H)、1.22-1.30 (m, 2H)、1.36-1.45 (m, 2H)、2.44-2.80 (m, 8H)、2.89 (s, 3H)、3.88 (dd, H, 1H)、3.89 (s, H, 1H)、3.92-3.96 (m, 1H)、6.82 (dd, 2H)、6.98 (dd, 1H)、7.16 (dd, 2H)、7.24 (d, 1H)、7.29 (d, 1H)。

【0154】

化合物 9 - S を、エタノールに溶解させ、HCl ガスで処理し、白い固体としての HCl 塩を得た。

【0155】

(S)-1-(4-メタンスルホンアミドフェノキシ)-3-(N-ベンジル-3,4-ジクロロ - フェニルエチルアミノ) - 2 - プロパノール (10 - S) の調製。

【0156】

70 % の収率、フラッシュクロマトグラフィの溶媒 DCM : MeOH (90 : 10)。

¹H-NMR (CDCl₃) 2.62-2.84 (m, 6H)、2.91 (s, 3H)、3.57 (d, 1H)、3.79 (d, 1H)、3.84 (d, H, 1H) 3.86 (s, H, 1H)、3.92-4.08 (m, 1H)、6.80 (dd, 2H)、6.92 (dd, 1H)、7.15 (dd, 2H)、7.19 (d, 1H)、7.24-7.36 (m, 6H)。

【0157】

化合物 10 - S を、エタノールに溶解させ、HCl ガスで処理し、1モルの水と錯体を形成する白い固体としての HCl 塩を得た。

【0158】

(S)-1-(4-メタンスルホンアミドフェノキシ)-3-(N-(2-フルオロベンジル)-3,4-ジクロロフェニルエチルアミノ) - 2 - プロパノール (11 - S)。

【0159】

65 % の収率、フラッシュクロマトグラフィの溶媒 DCM : EtOAc (70 : 30)。¹H-NMR (CDCl₃) 2.69-2.88 (m, 6H)、2.93 (s, 3H)、3.68 (d, 1H)、3.81 (d, 1H)、3.88 (d, H, 1H) 3.89 (s, H, 1H)、4.01-4.06 (m, 1H)、6.83 (dd, 2H)、6.91 (dd, 1H)、7.08 (dd, 2H)、7.14-7.20 (m, 3H)、7.22-7.29 (m, 3H)。

【0160】

化合物 11 - S を、エタノールに溶解させ、HCl ガスで処理し、1モルの水と錯体を形成する白い固体としての HCl 塩を得た。

【0161】

(S)-1-(4-メタンスルホンアミドフェノキシ)-3-(N-(3-フルオロベンジル)-3,4-ジクロロフェニルエチルアミノ) - 2 - プロパノール (12 - S)。

【0162】

85 % の収率、フラッシュクロマトグラフィの溶媒 DCM : EtOAc (70 : 30)。¹H-NMR (CDCl₃) 2.69-2.88 (m, 6H)、2.94 (s, 3H)、3.59 (d, 1H)、3.78 (d, 1H)、3.86 (d, H, 1H)、3.88 (s, H, 1H)、3.98-4.03 (m, 1H)、6.83 (dd, 2H)、6.93 (dd, 1H)、7.17 (dd, 2H)、7.16-7.21 (m, 3H)、7.24-7.32 (m, 3H)。

【0163】

化合物 12 - S を、エタノールに溶解させ、HCl ガスで処理し、1モルの水と錯体を形成する白い固体としての HCl 塩を得た。

【0164】

(S)-1-(4-メタンスルホンアミドフェノキシ)-3-(N-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジクロロフェニルエチルアミノ)-2-プロパノール(13-S)の調製。

【0165】

80%の収率、フラッショクロマトグラフィの溶媒DCM:EtOAc(70:30)。¹H-NMR(CDC1₃) 2.67-2.86(m, 6H)、2.94(s, 3H)、3.55(d, 1H)、3.76(d, 1H)、3.85(d, H, 1H)、3.87(s, H, 1H)、3.97-4.03(m, 1H)、6.82(dd, 2H)、6.92(dd, 1H)、6.97(dd, 2H)、7.14-7.20(m, 5H)、7.29(d, 1H)。

【0166】

化合物13-Sを、エタノールに溶解させ、HClガスで処理し、1モルの水と錯体を形成する白い固体としてのHCl塩を得た。

【0167】

(S)-1-(4-メタンスルホンアミドフェノキシ)-3-(N-(2,6-ジフルオロベンジル)-3,4-ジクロロフェニルエチルアミノ)-2-プロパノール(14-S)。

【0168】

60%の収率、フラッショクロマトグラフィの溶媒系、DCM:EtOAc(70:30)。¹H-NMR(CDC1₃) 2.67-2.81(m, 6H)、2.94(s, 3H)、3.77(d, 1H)、3.85(d, 1H)、3.89(d, H, 1H)、3.90(s, H, 1H)、4.02-4.09(m, 1H)、6.85(dd, 2H)、6.86(s, 1H)、6.92(dd, 2H)、7.15(dd, 2H)、7.17(d, 1H)、7.25(dd, 2H)。

【0169】

化合物14-Sを、エタノールに溶解させ、HClガスで処理し、白い固体としてのHCl塩を得た。

【0170】

(S)-1-(4-メタンスルホンアミドフェノキシ)-3-(N-(2,3,4-トリフルオロベンジル)-3,4-ジクロロフェニルエチルアミノ)-2-プロパノール(15-S)の調製。

【0171】

65%の収率、フラッショクロマトグラフィの溶媒DCM:EtOAc(70:30)。¹H-NMR(CDC1₃) 2.65-2.80(m, 6H)、2.95(s, 3H)、3.68(d, 1H)、3.78(d, 1H)、3.87(d, H, 1H)、3.89(s, H, 1H)、4.00-4.04(m, 1H)、6.83(dd, 1H)、6.88-6.95(m, 3H)、7.16(dd, 2H)、7.18(dd, 2H)、7.30(dd, 1H)。

【0172】

化合物15-Sを、エタノールに溶解させ、HClガスで処理し、白い固体としてのHCl塩を得た。

【0173】

(S)-1-(4-メタンスルホンアミドフェノキシ)-3-(N-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジル)-3,4-ジクロロフェニルエチルアミノ)-2-プロパノール(16-S)の調製。

【0174】

40%の収率、フラッショクロマトグラフィの溶媒DCM:EtOAc(70:30)。¹H-NMR(CDC1₃) 2.58-2.79(m, 6H)、2.93(s, 3H)、3.41(dd, 1H)、3.61(dd, 1H)、4.08(d, 2H)、4.

5.0 - 4.60 (m, 1H)、6.87 - 6.93 (m, 3H)、7.00 (d, 1H)
、7.15 (d, 1H)、7.19 (dd, 2H)。

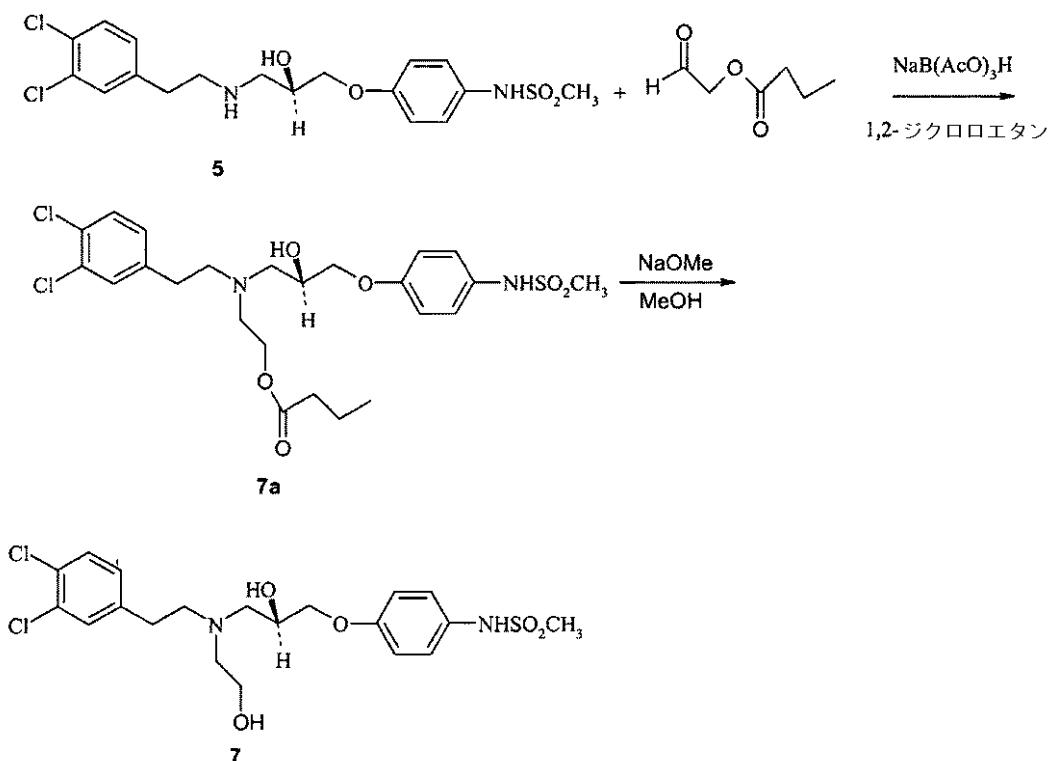
【0175】

化合物7を、スキーム3に示すように2つのステップで調製した。

【0176】

【化128】

スキーム3



(S)-1-(4-メタンスルホンアミドフェノキシ)-3-(N-(2-ブチロキシエチル)-3,4-ジクロロフェニルエチルアミノ)-2-プロパノール(7a-S)。

【0177】

一般的な方法を用いて、O-ブチリルグリコアルデヒドおよび化合物5は、(S)-1-(4-メタンスルホンアミドフェノキシ)-3-(N-(2-ブチロキシエチル)-3,4-ジクロロフェニルエチルアミノ)-2-プロパノールを、85%収率で、無色の油状物とし得る。この化合物を、DCM：酢酸エチル(70:30)溶媒を使用してフラッシュクロマトグラフィによって精製した。

¹H-NMR(CDC13): 0.89(t, 3H)、1.56 - 1.64(m, 2H)
、2.24(t, 2H)、2.64 - 2.87(m, 6H)、2.90(s, 3H)、3.87 - 4.13(m, 6H)、4.38 - 4.44(m, 1H)、6.83(dd, 2H)、6.99(dd, 1H)、7.16(dd, 2H)、7.25(dd, 1H)、7.31(d, 1H)。

【0178】

(S)-1-(4-メタンスルホンアミドフェノキシ)-3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-3,4-ジクロロフェニルエチルアミノ)-2-プロパノール(7-S)の調製。

【0179】

化合物7a-Sとナトリウムメトキシド(2当量)を反応させて、無色の油状物として75%の収量の化合物7-Sを得た。この化合物を、DCM：MeOH(90:10)溶媒を使用してフラッシュクロマトグラフィによって精製した。

[0 1 8 0]

¹ H - N M R (C D C l ₃) 2 . 7 2 - 2 . 8 6 (m , 8 H) , 2 . 9 4 (s , 3 H) , 3 . 6 4 (d t , 2 H) 3 . 8 7 (s , H , 1 H) , 3 . 8 9 (d d , H , 1 H) , 3 . 9 8 - 4 . 0 4 (m , 1 H) , 6 . 8 4 (d d , 2 H) , 7 . 0 3 (d d , 1 H) , 7 . 1 7 (d d , 2 H) , 7 . 2 9 (d , 1 H) , 7 . 3 3 (d , 1 H) .

[0 1 8 1]

化合物 7 - S を、エタノールに溶解させ、HCl ガスで処理し、白い固体としての HCl 塩を得た。

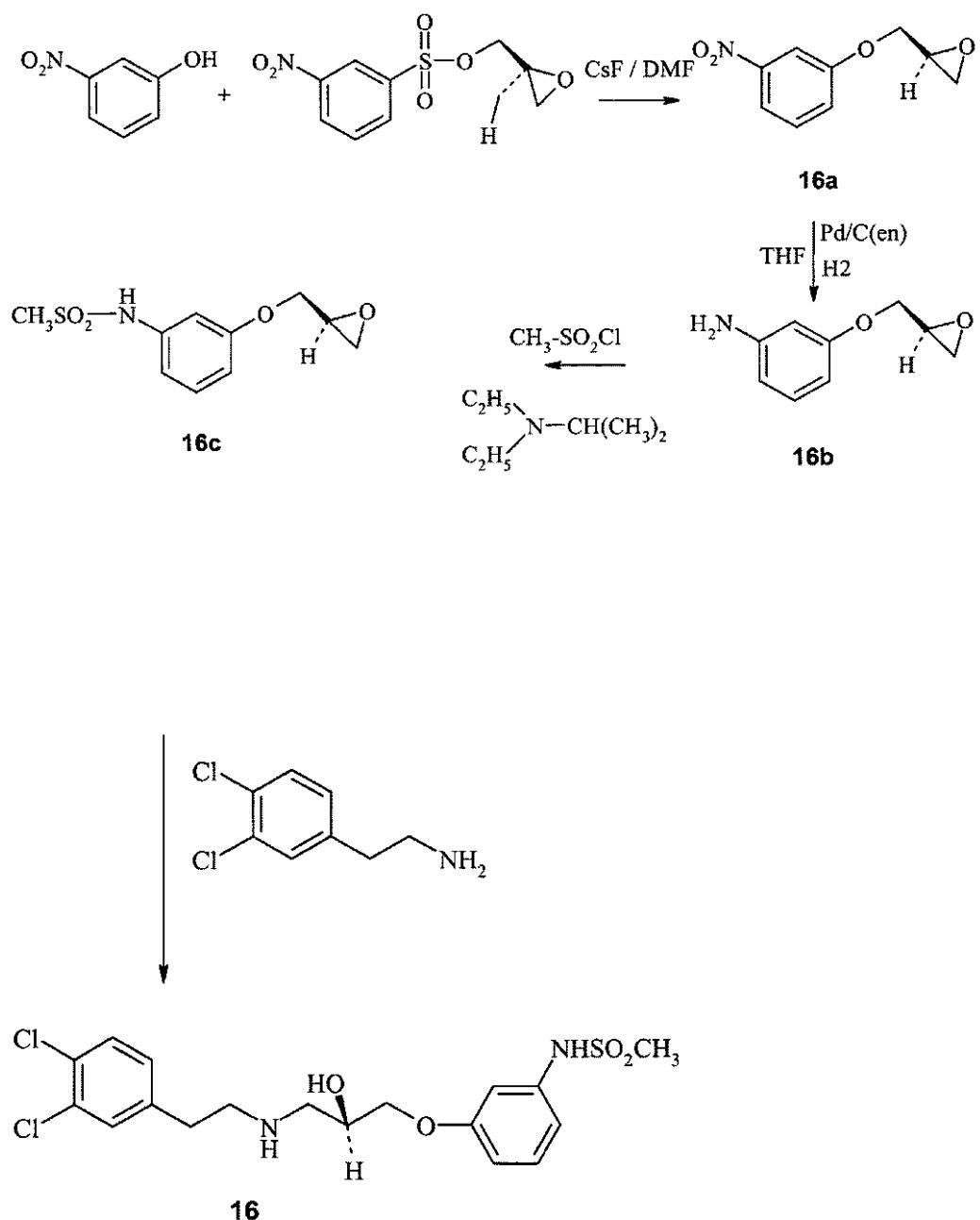
【 0 1 8 2 】

化合物 1-6 の合成を、スキーム 4 に示す。

[0 1 8 3]

【化 1 2 0】

スキーム4



(S) - グリシジル m - ニトロフェニルエーテル (1 6 a - S) の調製。

〔 0 1 8 4 〕

3-三トロフェノール(0.92g, 6.6mmol)を、5mlの無水DMEに溶解する。

し、そして、フッ化セシウム（3.02 g、19.9 mmol）を加えた。反応混合を室温で、1時間攪拌し、そして、(S)-グリシジルノシレート（1.71 g、6.6 mmol）を加えた。反応混合物を、室温で、20時間攪拌した。水（150 ml）を加え、そして、溶液を、酢酸エチルによって抽出した。有機相を、MgSO₄を通じて乾燥して、蒸発させた。酢酸エチル：ヘキサン（50:50）を使用するカラムクロマトグラフで、残留物を精製し、(S)-グリシジルm-ニトロフェニルエーテル（1.02 g 80%の収率、m.p. 44-50）を黄色がかった固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.78 (dd, 1H), 2.95 (t, 1H), 3.39 (m, 1H), 4.0 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.41 (q, 1H), 7.67 - 7.87 (m, 2H)。

【0185】

(S)-グリシジルm-アミノフェニルエーテル（16b-S）の調製。

【0186】

5 ml の無水THF 中の化合物 16a-S (0.5 g、2.6 mmol) および % 5 Pd/C (en) (開始物質の重量の 10%) を、3-5 時間の周囲圧力および温度で水素化した。反応混合物を、膜濾過器（13,0.22 μm）を用いて濾過し、そして、濾液を真空内で濃縮した。生じた化合物は、ニトロ基還元およびエポキシド環の開環の粗混合物である。シリカゲル上の混合物の構成要素の不安定性のため、所望の化合物の単離はむずかしかった。NO₂還元および開環の生成物比率（80:20）を、ニトロ基還元からのエポキシド環プロトンおよび開環化合物のメチルプロトンの積分比に基づいて決定した（混合物について 98% の合計収率）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.69 (dd, 1H), 2.83 (dt, 1H), 3.27 - 3.32 (m, 1H), 3.43 (brs, 2H), 4.15 (dd, 1H), 4.27 (dd, 1H), 6.13 - 6.35 (m, 3H), 6.89 - 7.03 (m, 1H)。

【0187】

(S)-グリシジルN-メチルスルホニル-m-アミノフェニルエーテル（16c-S）の調製。

【0188】

20 ml の無水DCM 中の 16b-S (0.4 g、2.4 mmol) および N,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン（0.45 ml、2.6 mmol）を 0°で添加した。15 分攪拌後、塩化スルホニル（0.2 ml、2.6 mmol）を 0°で反応混合物に加えた。一晩攪拌後、反応混合物を、水で抽出し、ブライൻで洗浄した。有機相を、乾燥させ、蒸発させた。残留物を、酢酸エチル：DCM（30:70）を使用してフラッシュクロマトグラフィによって精製し、無色の油状物（45% の収率）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.75 (dd, 1H), 2.89 (t, 1H), 2.99 (s, 3H), 3.33 - 3.36 (m, 1H), 3.88 (dd, 1H), 4.24 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.81 (dt, 1H), 7.16 - 7.23 (m, 2H) (7.52 (s, 1H))。

【0189】

(S)-1-(3-メタンスルホニアミドフェノキシ)3-(3,4-ジクロロフェニルエチル-アミノ)-2-プロパノール（16-S）の調製。

【0190】

化合物 16c-S (0.364 g、1.5 mmol) および 3,4-ジクロロペニルエチルアミン（0.284 g、0.11 ml、1.5 mmol）を、5 ml のエタノールに溶解させ、10 時間還流した。それから、溶媒を蒸発させ、そして、残留物をジクロロメタン：メタノール（90:10）溶媒を使用してフラッシュクロマトグラフィによって精製し、生成物（55% の収率）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.75 - 2.95 (m, 6H), 3.01 (s, 3H), 3.96 (dd, H, 1H) 3.97 (s, H, 1H), 3.99 - 4.05 (

m、1H)、6.71(dd、1H)、6.75(dd、1H)、6.82(t、1H)、7.05(dd、1H)、7.24(d、1H)、7.30(d、1H)、7.36(d、1H)。

【0191】

化合物16-Sを、エタノールに溶解し、HClガスで処理して、白い固体としてのHCl塩を得た。

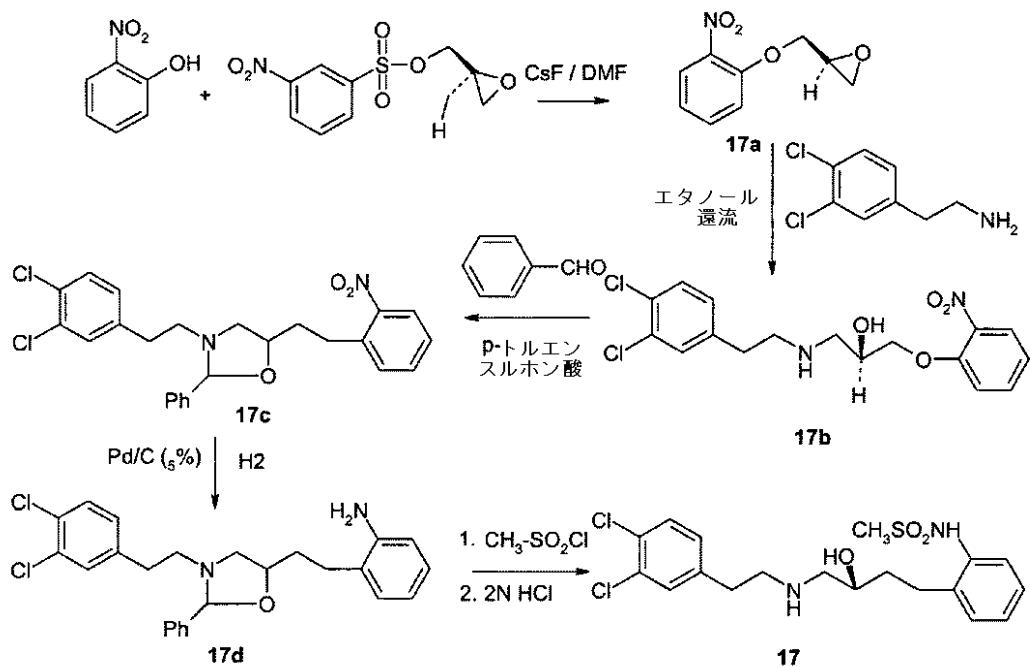
【0192】

化合物17-Sを、次のように調製した(スキーム5)。

【0193】

【化130】

スキーム5



(S)-グリシジルO-ニトロフェニルエーテル(17a-S)の調製

2-ニトロフェノール(0.92g、6.6mmol)を、5m1の無水DMFに溶解させた。フッ化セシウム(3.02g、19.9mmol)を、反応に加えた。反応混合物を室温で、1時間攪拌し、そして、(S)-グリシジルノシレート(1.71g、6.6mmol)を加えた。反応物を、室温で、16時間攪拌した。水(150m1)を加え、そして、溶液を酢酸エチルで抽出した。有機相を、MgSO₄を通じて乾燥させ、蒸発させた。酢酸エチル：ヘキサン(50:50)を使用するカラムクロマトグラフで、残留物を精製し、(S)-グリシジルO-ニトロフェニルエーテル(1.21g、90%収率、m.p.46-47)を、白い固体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) 2.87(dd、1H)、2.92(t、1H)、3.37-3.41(m、1H)、4.14(dd、1H)、4.40(dd、1H)、7.06(dt、1H)、7.12(d、1H)、7.53(dt、1H)、7.84(dd、1H)。

【0194】

(S)-1-(2-ニトロフェノキシ)-3-(3,4-ジクロロフェニルエチルアミノ)-2-プロパノール(17b-S)の調製。

【0195】

化合物17a-S(1.05g、5.4mmol)および3,4-ジクロロペニルエチルアミン(1.02g、0.8m1、5.4mmol)を、25m1のエタノールに溶解

させ、12時間還流した。それから、溶媒を蒸発させ、そして、残留物を酢酸エチル・石油エーテルから再結晶化させ、生成物(1.02g、99%の収率、m.p.73-74)を白い固体として得た。

¹H-NMR(CDC1₃) 2.75-2.94(m, 6H)、4.02-4.18(m, 3H)、7.05(dt, 3H)、7.33(dd, 2H)、7.53(dt, 1H)、7.87(dd, 1H)。

【0196】

2-フェニル-3-(N-フェニルエチルアミノ)-5-(4-ニトロフェノキシメチル)オキサゾリジン(17c-S)の調製。

【0197】

化合物17b-S(1.02g、2.6mmol)、ベンズアルデヒド(0.315g 0.3ml、2.96mmol)およびp-トルエンスルホン酸(触媒量)を、50mlのトルエンに溶解し、30時間、ディーンスターク装置において還流させ、冷却し、飽和重炭酸ナトリウムによって抽出した。有機層を、MgSO₄を通じて乾燥させ、蒸発させて、立体異性体の混合物として黄色の油状物を得た。この物質を、次のステップのために直接使った。

¹H-NMR(CDC1₃) 2.61-2.99(m, 10H)、3.56(dd, 1H)、3.61(dd, 1H)、3.83(t, 1H)、4.03(t, 1H)、4.20(2H, dd)、4.32(2H, dd)、4.54-4.58(1H, m)、4.64-4.69(m, 1H)、4.81(s, 1H)、4.94(s, 1H)、6.88(dd, 1H)、6.93(dd, 1H)、7.04-7.21(m, 6H)、7.26-7.43(m, 12H)、7.51(d, 1H)、7.55(d, 1H)、7.85(dd, 1H)、7.88(dd, 1H)。

【0198】

2-フェニル-3-(N-フェニルエチルアミノ)-5-(4-アミノフェノキシメチル)オキサゾリジン(17d-S)の調製。

【0199】

化合物17c-S(1.28g、2.7mmol)を、30mlのエタノールに溶解した。2N水酸化ナトリウム(1.28g)およびPd/C(%10)(0.128g、開始物質の重量の10%)を、溶液に加えた。反応物を、12時間の周囲圧力および温度で水素化した。反応混合物を膜濾過器(13, 0.22μm)を用いて濾過し、そして、濾過液を減圧濃縮し、黄色の油状物を残した。後者をDCMに溶かし、水によって抽出し、乾燥させ、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を蒸発させ、そして、無色の油状物(0.46g、39%収率)を残した。この物質を、次のステップで直接使した。

【0200】

1-(2-メタンスルホニアミドフェノキシ)-3-(3,4-ジクロロフェニルエチルアミノ)-2-プロパノール(17-S)の調製。

【0201】

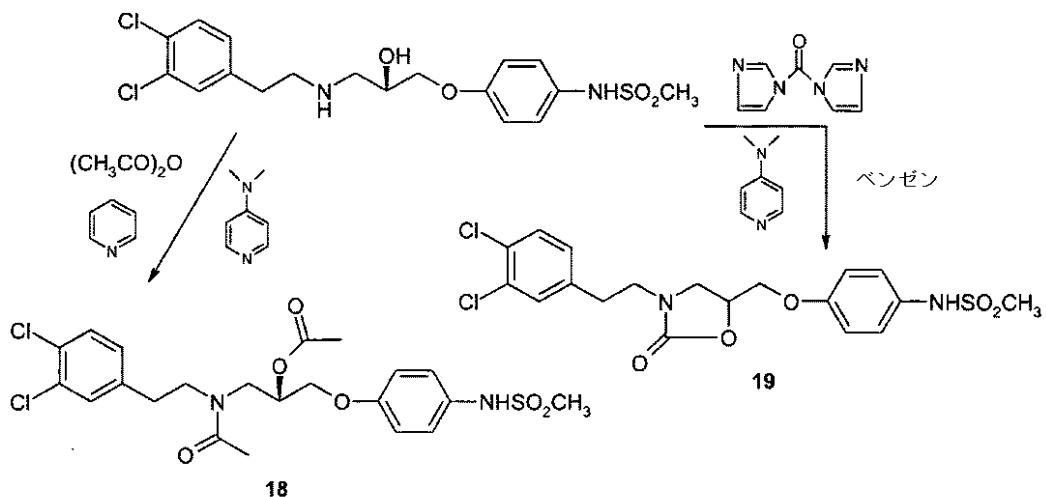
化合物17d-S(0.460g、1.05mmol)を、DCMに溶かし、0に冷却し、ジイソプロピルアミン(0.149g 0.2ml、1.15mmol)および塩化メタンスルホニル(0.132g 0.1ml、1.15mmol)を加えた。反応混合物を2時間の0で攪拌し、それからゆっくり室温に暖め、さらに16時間室温で、攪拌した。溶媒を蒸発させ、黄褐色の油を残した。後者を、50mlの1N HCl溶液に加え、4時間の室温で攪拌し、DCMによって抽出した。水層を減圧下で除去し、そして、生じた固体をエタノール/エーテルから再結晶化し、化合物17-Sの塩酸塩を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) 2.34(s, 3H)、2.93-3.39(m, 6H)、3.94-4.10(m, 2H)、4.15-4.30(m, 1H)、6.55-7.03(m, 2H)、7.24-7.60(m, 5H)、8.74(s, 1H)。

化合物18および19の合成を、スキーム6に示す。

【 0 2 0 2 】
【 化 1 3 1 】

スキーム6



1 - (4 - メタンスルホンアミドフェノキシ) - 3 - (N - アセチル - 3 , 4 - ジクロロ - フェニルエチルアミノ) - 2 - プロピルアセテート (18 - S) の調製。

〔 0 2 0 3 〕

化合物 5 - S (0.303 g, 0.7 mmol) および触媒量の 4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジンを、無水酢酸(1 ml)およびピリジン(1 ml)に溶解し、室温で、一晩攪拌した。反応物を、10 ml の氷水に注入し、DCMによって抽出した。有機層を、 $MgSO_4$ を通じて乾燥して、蒸発させた。残留物を、酢酸エチル: DCM (30:70) 溶媒を使用して、フラッシュクロマトグラフィによって無色の油状物(75%の収率)として得た。

¹ H - N M R (C D C 1₃) 1 . 9 6 (s , 3 H) , 2 . 0 8 (s , 3 H) , 2 . 8
 2 (d d , 2 H) , 3 . 3 9 (d d , 2 H) , 3 . 4 4 (s , 3 H) , 3 . 5 6 (d d ,
 2 H) , 4 . 0 7 (d d , H , 1 H) , 4 . 1 1 (d d , H , 1 H) , 5 . 2 3 - 5
 . 3 5 (m , 1 H) , 6 . 9 6 (d , 2 H) , 7 . 0 3 (d q , 1 H) , 7 . 2 0 (d q
 , 2 H) , 7 . 3 0 (d d , 1 H) , 7 . 3 7 (d d , 1 H) .

(0 2 0 4)

化合物 18-S を、エタノールに溶解させ、HCl ガスで処理し、白い固体として HCl 塩を得た。

〔 0 2 0 5 〕

N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル - 5 - (4 - メタンスルホンアミドフェノキシ) メチル - オキサゾリン - 2 - オン (19 - S) の調製。

(0 2 0 6)

化合物 5 - S (0.303 g、0.7 mmol)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(0.147 g、0.906 mmol)および触媒量の4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジンを、10 mlのベンゼンに溶解した。12時間還流後に、溶媒を蒸発させ、そして、残留物を、酢酸エチル:DCM(30:70)を使用するフラッシュクロマトグラフィによって精製し、無色の油状物(85%の収率)を得た。

¹ H - N M R (C D C l ₃) 2 . 8 8 (t , 2 H) , 2 . 9 5 (s , 3 H)) 3 . 4 2 - 3 . 6 2 (m , 4 H) , 4 . 0 2 (d d , 2 H) , 4 . 7 6 - 4 . 8 2 (m , 1 H) , 6 . 5 1 (s , 1 H) , 6 . 8 3 (d d , 2 H) , 7 . 0 9 (d d , 1 H) , 7 . 2 0 (d d , 2 H) , 7 . 3 2 (d , 1 H) , 7 . 3 5 (d , 1 H) .

【0207】

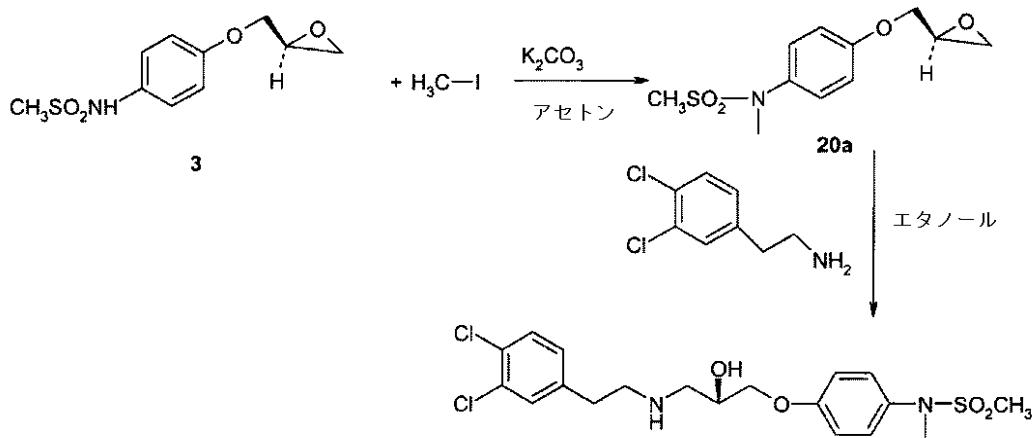
化合物19-Sを、エタノールに溶解させ、HClガスで処理し、白い固体としてHCl塩を得た。

化合物20の合成を、スキーム7に示す。

【0208】

【化132】

スキーム7



(S)-グリシジルN-メチル-N-メタンスルホニル-p-アミノフェニルエーテル(20a-S)の調製。

【0209】

20m1のアセトン中の化合物3-S(0.243g、1mmol)および炭酸カリウム(0.166g、1.2mmol)の溶液を、室温で、1時間攪拌し、次いで、ヨウ化メチル(0.142g 0.062m1、1mmol)を室温で滴下した。8時間攪拌した後に、反応物を濾過し、そして、溶媒を蒸発させ、白い固体を得、これを次のステップで、直接使用した(0.2g、78%収率)。

¹H-NMR(CDC1₃) 2.76(dd、1H)、2.83(s、3H)、2.92(t、1H)、3.28(s、3H)、3.33-3.39(m、1H)、3.93(dd、1H)、4.24(dd、1H)、6.92(dd、2H)、7.29(dd、2H)。

【0210】

(S)-1-(4-N-メチル-メタンスルホニアミドフェノキシ)-3-(3,4-ジクロロ-フェニルエチルアミノ)-2-プロパノール(20-S)の調製。

【0211】

化合物20a-S(0.2g、0.8mmol)および3,4-ジクロロペニルエチルアミン(0.147g 0.11m1、0.8mmol)を、5m1のエタノールに溶かし、5時間還流し、蒸発によって溶媒を軽減した。残留物を、ジクロロメタン：メタノール(90:10)溶媒を使用するフラッシュクロマトグラフィによって精製し、生成物を白い固体として得た(80%収率)。

¹H-NMR(CDC1₃) 2.72-2.78(m、2H)、2.80(s、3H)、2.83-2.93(m、4H)、3.24(s、3H)、3.93(d、2H) 4.00-4.04(m、1H)、6.85(dd、2H)、7.02(dd、1H)、7.24(dd、2H)、7.26(d、1H)、7.31(d、1H)。

【0212】

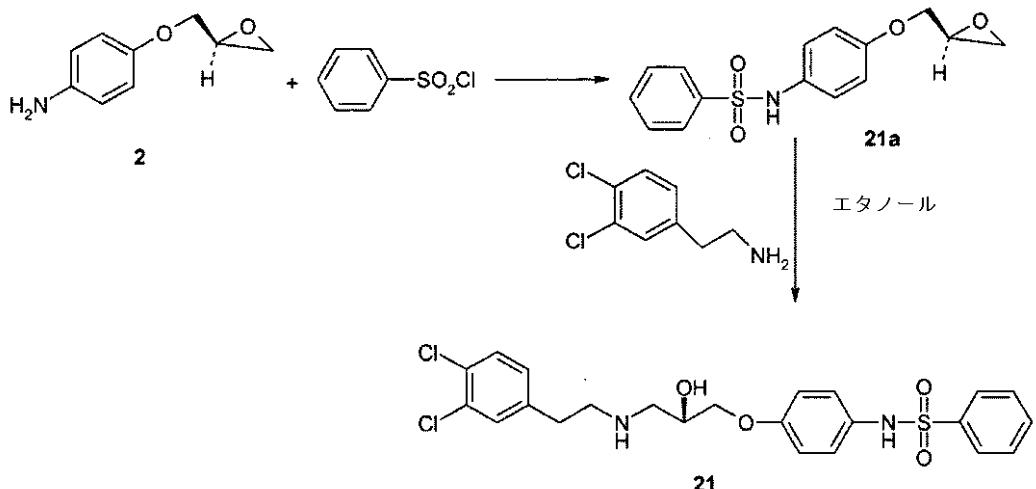
化合物20-Sを、エタノールに溶かし、HClガスで処理し、白い固体としてHCl塩を得た。

【0213】

化合物 21 は、化合物 5 と類似の様式で調製した（スキーム 8）

【 0 2 1 4 】
【 化 1 3 3 】

スキーム 8



(S) - グリシジル N - ベンゼンスルホニル - p - アミノフェニルエーテル (21 a - S) の調製。

(0 2 1 5)

0 の 20 ml の無水 DCM 中の化合物 2 - S (0.423 g, 2.56 mmol) を N, N - デイソプロピル - N - エチルアミン (0.364 g, 0.49 ml, 2.82 mmol) と合わせた。15 分間攪拌した後に、塩化ベンゼンスルホニル (0.497 g, 0.36 ml, 2.82 mmol) を 0 度で滴下し、3 時間、反応物を攪拌した。反応溶液を、水によって抽出し、ブラインによって洗浄した；有機相を、乾燥させ、蒸発させた。残留物を、酢酸エチル : DCM (30 : 70) 溶媒を使用してフラッシュクロマトグラフィによって精製し、白い固体 (75 % の収率) を得た。

¹ H - N M R (C D C l₃) 2 . 7 4 (d d , 1 H) , 2 . 9 0 (t , 1 H) , 3 . 3 1 - 3 . 3 6 (m , 1 H) , 3 . 8 6 (d d , 1 H) , 4 . 1 8 (d d , 1 H) , 6 . 6 6 (s , 1 H) , 6 . 7 7 (d d , 2 H) , 6 . 9 7 (d d , 2 H) , 7 . 4 2 (t , 2 H) , 7 . 5 2 (d d , 1 H) , 7 . 7 0 (d d , 2 H) .

(0 2 1 6)

化合物 21a-S (0.620 g, 2.0 mmol) および 3,4-ジクロロペニルエチルアミン (0.386 g, 0.30 ml, 2.0 mmol) を、25 ml のエタノールに溶かし、16 時間還流した。それから溶媒を蒸発させ、そして、残留物を、ジクロロメタン：メタノール (90 : 10) を使用してフラッシュクロマトグラフィによって精製し、生成物 (90 % の収率)を得た。

¹ H - N M R (C D C l ₃) 2 . 7 3 - 2 . 9 4 (m , 6 H) , 3 . 8 9) (d d , H , 1 H) , 3 . 9 1 (s , H , 1 H) , 3 . 9 7 - 4 . 0 1 (m , 1 H) , 6 . 7 4 (d d , 2 H) , 6 . 9 4 (d d , 2 H) , 7 . 0 3 (d d , 1 H) , 7 . 2 9 (d , 1 H) , 7 . 3 4 (d , 1 H) , 7 . 4 3 (t , 2 H) , 7 . 5 2 (d d , 1 H) , 7 . 6 7 (d d , 2 H) .

【 0 2 1 7 】

化合物 2-1-S を、エタノールに溶かし、HCl ガスで処理し、白い固体として HCl 塩を得た。

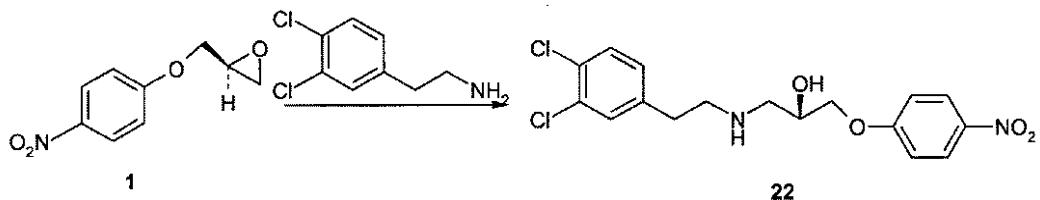
【 0 2 1 8 】

化合物 22 の合成を、単一のステップで達成した（スキーム 9）。

【 0 2 1 9 】

【化 1 3 4】

スキーム9



(S)-1-(4-ニトロフェノキシ)3-(3,4-ジクロロフェニルエチルアミノ)-2-プロパノール(22-S)の調製

化合物 1 - S (0.195 g、1 mmol) および 3,4-ジクロロペニルエチルアミン (0.190 g 0.15 ml、1 mmol) を、5 ml のエタノールにおいて溶かし、2 時間還流した。

[0 2 2 0]

2 時間後に、反応系から固体が沈殿した (0.296 g, 77% 収率)。それは、NMR および TLC によって純粋であると判明した。

¹H-NMR (CDC13) 2.74-2.80 (m, 3H), 2.86-2.97 (m, 3H), 4.02-4.08 (m, 3H), 6.96 (dd, 2H), 7.04 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 8.20 (dd, 2H)