

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4564918号
(P4564918)

(45) 発行日 平成22年10月20日 (2010. 10. 20)

(24) 登録日 平成22年8月6日 (2010. 8. 6)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 F 9/09 (2006. 01)
A 6 1 K 31/661 (2006. 01)
A 6 1 K 31/662 (2006. 01)
A 6 1 P 1/04 (2006. 01)
A 6 1 P 1/16 (2006. 01)

C O 7 F 9/09 C S P U
A 6 1 K 31/661
A 6 1 K 31/662
A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 1/16

請求項の数 10 (全 89 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2005-502730 (P2005-502730)
(86) (22) 出願日 平成16年2月18日 (2004. 2. 18)
(86) 国際出願番号 PCT/JP2004/001783
(87) 国際公開番号 W02004/074297
(87) 国際公開日 平成16年9月2日 (2004. 9. 2)
審査請求日 平成19年1月24日 (2007. 1. 24)
(31) 優先権主張番号 特願2003-39269 (P2003-39269)
(32) 優先日 平成15年2月18日 (2003. 2. 18)
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000001395
杏林製薬株式会社
東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地
(74) 代理人 100067541
弁理士 岸田 正行
(74) 代理人 100087398
弁理士 水野 勝文
(74) 代理人 100103506
弁理士 高野 弘晋
(72) 発明者 河野 靖志
栃木県小山市西城南5-30-8
(72) 発明者 田中 清照
栃木県下都賀郡野木町友沼5932 B1
O2

最終頁に続く

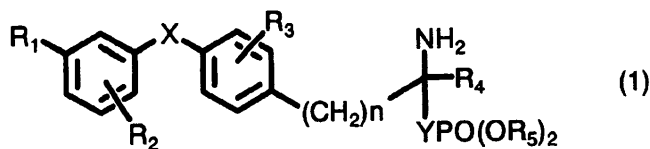
(54) 【発明の名称】 アミノホスホン酸誘導体とその付加塩及びS1P受容体調節剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(1)

【化1】



[式中、R₁ は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン置換しても良い炭素数1～4の低級アルキル基、ヒドロキシ基、フェニル基、アラルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、ベンゼン環上の任意の位置にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～4の低級アルキル基または炭素数1～4の低級アルコキシ基を有しても良いフェノキシ基、シクロヘキシルメチルオキシ基、ベンゼン環上の任意の位置にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～4の低級アルキル基または炭素数1～4の低級アルコキシ基を有しても良いアラルキルオキシ基、ピリジルメチルオキシ基、シンナミルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、フェノキシメチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、炭素数1～4の低級アルキルチオ基、炭素数1～4の低級アルキルスルフィニル基、炭素数1～4の低級アルキルスルホニル基、ベンジルチオ基、アセチル基、ニトロ基、また

10

20

はシアノ基を示し、

R_2 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン置換しても良い炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 1～4 の低級アルコキシ基、アラルキル基、またはアラルキルオキシ基を示し、

R_3 は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 1～4 の低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル基、炭素数 1～4 の低級アルコキシメチル基、または炭素数 1～4 の低級アルキルチオ基を示し、

R_4 は水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 1～4 の低級アルコキシメチル基、炭素数 1～4 の低級アルキルチオメチル基、ヒドロキシメチル基、フェニル基、またはアラルキル基を示し、

R_5 は水素原子、または炭素数 1～4 の低級アルキル基を示し、

X は O、S、SO、または SO₂ を示し、

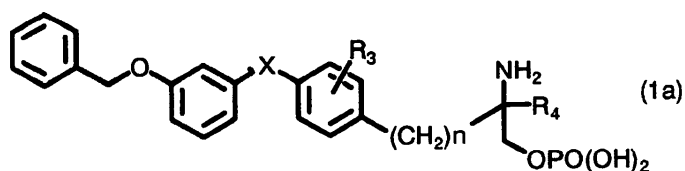
Y は -CH₂O-、-CH₂-、-CH=CH-、-CH=CF-、-CH₂CH₂-、-CH₂CHF-、-CH₂CF₂-、または -CH(OH)CF₂- を示し、n は 1～4 の整数を示す]

で表されることを特徴とするアミノホスホン酸誘導体、その光学異性体若しくはそれらの薬理学的に許容しうる塩またはその水和物。

【請求項 2】

前記一般式 (1) で表される化合物が、一般式 (1a)

【化 2】



[式中、X、 R_3 、 R_4 、n は前記定義に同じ]

で表される化合物であることを特徴とする請求項 1 記載の 2-アミノホスホン酸モノエステル誘導体、その光学異性体若しくはそれらの薬理学的に許容しうる塩またはその水和物。

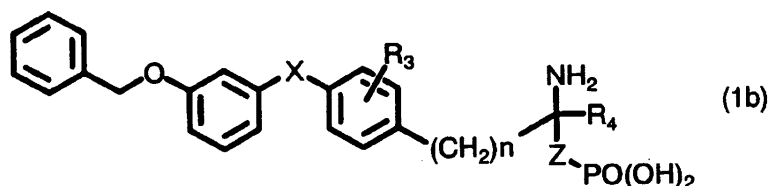
【請求項 3】

前記 R_3 が塩素原子であることを特徴とする請求項 2 に記載の 2-アミノホスホン酸モノエステル誘導体、その光学異性体若しくはそれらの薬理学的に許容しうる塩またはその水和物。

【請求項 4】

前記一般式 (1) で表される化合物が、一般式 (1b)

【化 3】



[式中、Z は -CH₂-、-CH=CH-、-CH=CF-、-CH₂CH₂-、-CH₂CHF-、-CH₂CF₂-、-CH(OH)CF₂- を示し、X、 R_3 、 R_4 、n は前記定義に同じ]

で表される化合物であることを特徴とする請求項 1 記載の 3-アミノホスホン酸誘導体、その光学異性体若しくはそれらの薬理学的に許容しうる塩またはその水和物。

【請求項 5】

前記 R_3 が塩素原子であることを特徴とする請求項 4 に記載の 3-アミノホスホン酸誘導体、その光学異性体若しくはそれらの薬理学的に許容しうる塩またはその水和物。

【請求項 6】

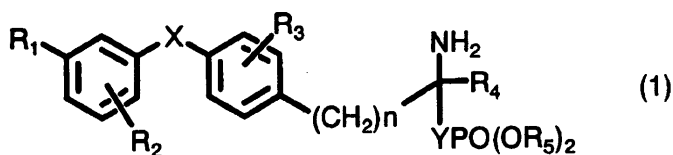
前記一般式(1)で示される化合物が、

- 1) 2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルペンチルホスホン酸モノエステル、
- 2) 2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルブチルホスホン酸モノエステル、
- 3) 2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-ヒドロキシメチルペンチルホスホン酸モノエステル、
- 4) 2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-ヒドロキシメチルブチルホスホン酸モノエステル、
- 5) 3-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-ヒドロキシメチルペンチルホスホン酸、または
- 6) 3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-ヒドロキシメチルヘキシルホスホン酸、である請求項1記載のアミノホスホン酸エステル誘導体若しくはそれらの薬理的に許容しうる塩またはその水和物。

【請求項7】

一般式(1)

【化4】



[式中、 R_1 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン置換しても良い炭素数1～4の低級アルキル基、ヒドロキシ基、フェニル基、アラルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、ベンゼン環上の任意の位置にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～4の低級アルキル基または炭素数1～4の低級アルコキシ基を有しても良いフェノキシ基、シクロヘキシルメチルオキシ基、ベンゼン環上の任意の位置にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～4の低級アルキル基または炭素数1～4の低級アルコキシ基を有しても良いアラルキルオキシ基、ピリジルメチルオキシ基、シンナミルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、フェノキシメチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、炭素数1～4の低級アルキルチオ基、炭素数1～4の低級アルキルスルフィニル基、炭素数1～4の低級アルキルスルホニル基、ベンジルチオ基、アセチル基、ニトロ基、またはシアノ基を示し、

R_2 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン置換しても良い炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、アラルキル基、またはアラルキルオキシ基を示し、

R_3 は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル基、炭素数1～4の低級アルコキシメチル基、または炭素数1～4の低級アルキルチオ基を示し、

R_4 は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシメチル基、炭素数1～4の低級アルキルチオメチル基、ヒドロキシメチル基、フェニル基、またはアラルキル基を示し、

R_5 は水素原子、または炭素数1～4の低級アルキル基を示し、

XはO、S、SO、またはSO₂を示し、

Yは-CH₂O-、-CH₂-、-CH=CH-、-CH=CF-、-CH₂CH₂-、-CH₂CFH-、-CH₂CF₂-、または-CH(OH)CF₂-を示し、

nは1～4の整数を示す]

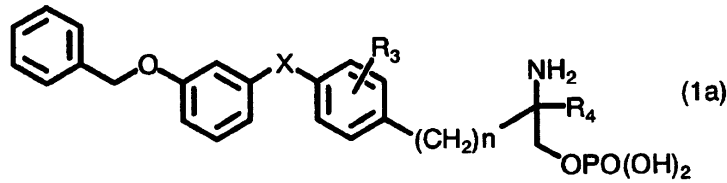
で表されることを特徴とするアミノホスホン酸エステル誘導体、その光学異性体若しくはそれらの薬理的に許容しうる塩またはその水和物の少なくとも一種以上を有効成分と

するS1P受容体調節剤。

【請求項 8】

前記一般式 (1) で示される化合物が、一般式 (1a)

【化 5】



10

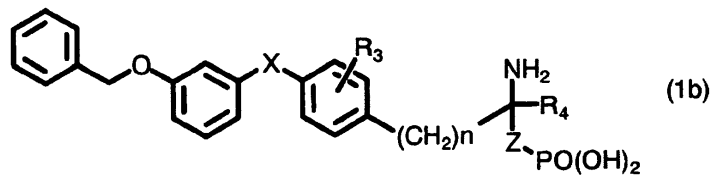
[式中、R₃、R₄、X及びnは前記定義に同じ]

で表される2-アミノホスホン酸モノエステル誘導体、その光学異性体若しくはそれらの薬理的に許容しうる塩またはその水和物の少なくとも一種類以上を有効成分とすることを特徴とする請求項7に記載のS1P受容体調節剤。

【請求項 9】

前記一般式 (1) で示される化合物が、一般式 (1b)

【化 6】



20

[式中、R₃、R₄、X、Z及びnは前記定義に同じ]

で表される3-アミノホスホン酸誘導体、その光学異性体若しくはそれらの薬理的に許容しうる塩またはその水和物の少なくとも一種類以上を有効成分とすることを特徴とする請求項7に記載のS1P受容体調節剤。

【請求項 10】

請求項1～9のいずれか1項に記載されたアミノホスホン酸誘導体、その光学異性体若しくは薬理学的に許容しうる塩またはその水和物の少なくとも一種類以上を有効成分として含有する医薬。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

本発明は、S1P（スフィンゴシン-1-リン酸）受容体調節剤として有用なアミノホスホン酸誘導体とその付加塩並びにその水和物に関する。

【背景技術】

- 特許文献1 WO0198301号パンフレット
- 特許文献2 WO03020313号パンフレット
- 特許文献3 WO02092068号パンフレット
- 特許文献4 WO0218395号パンフレット
- 特許文献5 WO02076995号パンフレット
- 特許文献6 特開平2003-137894号公報
- 特許文献7 WO03040097号パンフレット
- 特許文献8 WO02064616号パンフレット
- 特許文献9 WO02062389号パンフレット
- 特許文献10 WO03051876号パンフレット
- 特許文献11 WO03061567号パンフレット
- 特許文献12 WO03062248号パンフレット
- 特許文献13 WO03062252号パンフレット
- 特許文献14 WO03073986号パンフレット
- 非特許文献1 Y. Takuma et al., Mol. Cell. Endocri

40

50

n o l . , 1 7 7 , 3 (2 0 0 1)

非特許文献2 Y. Igarashi, Ann, N. Y. Acad. Sci. , 8 4 5
, 1 9 (1 9 9 8)

非特許文献3 H. Okazaki et al. , Biochem. Biophys.
Res. Commun. , 1 9 0 , 1 1 0 4 (1 9 9 3)

非特許文献4 S. Mandala et al. , Science , 2 9 6 , 3 4 6
(2 0 0 2)

非特許文献5 V. Brinkmann et al. , J. Biol. Chem. , 2 7 7 , 2 1 4 5 3 (2 0 0 2)

スフィンゴシン-1-リン酸（以下S1Pと略記）は、スフィンゴシン代謝における中間代謝物にすぎないとみなされていたが、細胞増殖促進作用や細胞運動機能の制御作用を有することが報告されるに至り、アポトーシス作用、細胞形態調節作用、血管収縮などの多彩な生理作用を発揮する新しい脂質メディエーターであることが明らかとなってきている（非特許文献1、非特許文献2）。この脂質は細胞内セカンドメッセンジャーとしての作用と、細胞間メディエーターとしての二つの作用を併せ持つが、特に細胞間メディエーターとして作用に関する研究が活発に行なわれており、細胞膜表面上に存在する複数のG蛋白質共役型受容体（Endothelial Differentiation Gene , EDG）を介して情報伝達がなされていることが報告されている（非特許文献1、非特許文献3）。現在S1P受容体にはEdg-1、Edg-3、Edg-5、Edg-6及びEdg-8の5つのサブタイプが知られており、各々S1P₁、S1P₃、S1P₂、S1P₄、S1P₅とも呼ばれている。

これらS1P受容体に対する様々な研究から、この受容体へのアゴニスト活性あるいはアンタゴニスト活性を示す、いわゆるS1P受容体調節剤が多岐にわたる疾患に対し有効性を発揮する報告がなされるようになった。例えばEdg-5に作用する化合物が動脈硬化症、腎線維症、肺線維症、肝線維症に有効であることが（特許文献1）に開示されている。又、Edg-1、Edg-3又はEdg-5へ作用する化合物が、慢性気管支喘息、びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症、成人呼吸促迫症候群（ARDS）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、間質性肺炎、特発性間質性肺炎、肺癌、過敏性肺臓炎などの呼吸器疾患の治療及び予防剤として有効であることが（特許文献2）に開示されている。さらにEdg-1アゴニスト作用を有する化合物が閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、バージャー病、糖尿病性ニューロパチーの末梢動脈疾患、敗血症、血管炎、腎炎、肺炎、脳梗塞、心筋梗塞症、浮腫性疾患、動脈硬化症、痔核、裂肛、痔ろうなどの静脈瘤、解離性大動脈瘤、狭心症、DIC、胸膜炎、うっ血性心不全、多臓器不全、とこずれ、火傷、潰瘍性大腸炎、クローン病、心移植、腎移植、皮膚移植、肝移植、骨髄移植、骨粗しょう、慢性肝炎、肝硬変、慢性腎不全、腎糸球体硬化症の治療及び予防剤として有効であることが（特許文献3）に開示されている。さらに、S1P受容体アゴニスト活性を有する化合物が白血球の遊走を調節することが（非特許文献4、非特許文献5）に報告され、又前述の非特許文献に紹介された一連の誘導体が各種臓器移植、GVHDに対する有効性以外に関節リウマチ、ループス腎炎、全身性エリテマトーデス、橋本病、多発性硬化症、重症筋無力症、I及びII型糖尿病、クローン病などの自己免疫疾患、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アレルギー性接触皮膚炎などのアレルギー性疾患、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎などの炎症性疾患に有効であることが（特許文献4、特許文献5）に開示されている。又、上記（特許文献4）ならびに（特許文献5）に類似したリン酸誘導体がS1P受容体拮抗薬として（特許文献6）にも開示されている。その他、（特許文献7）、（特許文献8）、（特許文献9）及び（特許文献10）といった特許文献にもS1P受容体調節剤が開示されている。

本発明者らは様々な疾患に関与するS1P受容体に対して調節作用を有する化合物の開発を目的に鋭意研究を行った結果、従来の化合物とは構造を事にするアミノホスホン酸誘導体に着目し、新しいタイプのS1P受容体調節剤の探索を行った。なお、ごく最近になってアミノ基とホスホン酸ユニットを同時に有する化合物がS1P受容体アゴニストとし

10

20

30

40

50

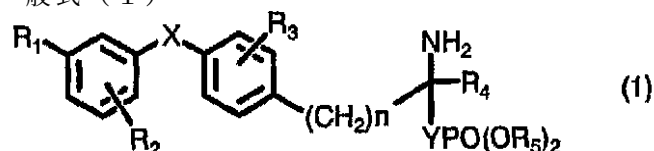
て（特許文献 1 1）、（特許文献 1 2）及び（特許文献 1 3）に開示されたが、これらはアミノ基を連結鎖内に組み込んだ構造を特徴としており、アミノ基を連結鎖上に導入したβ-アミノホスホン酸、又はγ-アミノホスホン酸構造を特徴とする本願の化合物とは構造を異にするものである。さらに（特許文献 1 4）に類似の構造を有する化合物が開示されているが本出願化合物は含まれない。

【発明の開示】

本発明は、S 1 P 受容体に対し優れた調節作用を有し、かつ副作用の少ないアミノホスホン酸誘導体を提供することにある。

本発明者らは、S 1 P 受容体調節作用を有し、かつ安全性の高い化合物を創製すべく鋭意研究を重ねた結果、これまでに知られている S 1 P 受容体調節剤とは構造を異にした新規なジアリールスルフィド基またはジアリールエーテル基を有するアミノホスホン酸誘導体が強力な S 1 P 受容体調節作用を有することを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は一般式（1）



[式中、R₁ は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン置換しても良い炭素数 1～4 の低級アルキル基、ヒドロキシ基、フェニル基、アラルキル基、炭素数 1～4 の低級アルコキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、置換基を有しても良いフェノキシ基、シクロヘキシルメチルオキシ基、置換基を有しても良いアラルキルオキシ基、ピリジルメチルオキシ基、シンナミルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、フェノキシメチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、炭素数 1～4 の低級アルキルチオ基、炭素数 1～4 の低級アルキルスルフィニル基、炭素数 1～4 の低級アルキルスルホニル基、ベンジルチオ基、アセチル基、ニトロ基、シアノ基を示し、

R₂ は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン置換しても良い炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 1～4 の低級アルコキシ基、アラルキル基、アラルキルオキシ基を示し、

R₃ は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 1～4 の低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル基、炭素数 1～4 の低級アルコキシメチル基、炭素数 1～4 の低級アルキルチオ基を示し、

R₄ は水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 1～4 の低級アルコキシメチル基、炭素数 1～4 の低級アルキルチオメチル基、ヒドロキシメチル基、フェニル基、アラルキル基を示し、

R₅ は水素原子、炭素数 1～4 の低級アルキル基を示し、

X は O、S、SO、SO₂ を示し、

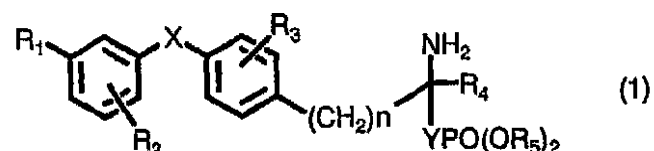
Y は -CH₂O-、-CH₂-、-CH=CH-、-CH=CF-、-CH₂CH₂-、-CH₂CFH-、-CH₂CF₂-、-CH(OH)CF₂- を示し、

n は 1～4 の整数を示す]

で表されることを特徴とするアミノホスホン酸誘導体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物の少なくとも一種以上を有効成分とする S 1 P 受容体調節剤である。

さらに詳しくは

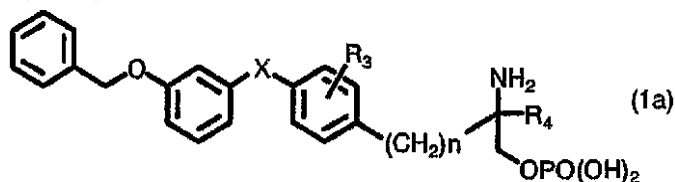
(I) 本発明は一般式（1）



[式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、Y、n は前記定義に同じ]

で表されることを特徴とするアミノホスホン酸誘導体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物、

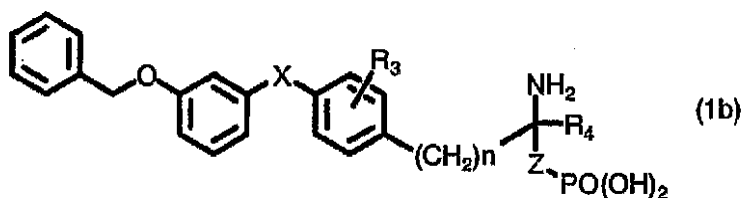
(I I) 一般式 (1 a)



[式中、R₃、R₄、X及びnは前記定義に同じ] で表されることを特徴とする2-アミノホスホン酸モノエステル誘導体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物、

(I I I) 一般式 (1 a) において、R₃が塩素原子である2-アミノホスホン酸モノエステル誘導体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物、

(I V) 一般式 (1 b)



[式中、Zは-CH₂-, -CH=CH-, -CH=CF-, -CH₂CH₂-, -CH₂CHF-, -CH₂CF₂-, -CH(OH)CF₂-を示し、R₃、R₄、X及びnは前記定義に同じ、] で表されることを特徴とする3-アミノホスホン酸誘導体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物、

(V) 一般式 (1 b) において、R₃が塩素原子である3-アミノホスホン酸誘導体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物、および

(V I) (I) ~ (V) 記載の化合物の少なくとも一種以上を有効成分とするS1P受容体調節剤である。

本発明における上記一般式 (1)、一般式 (1 a) 及び一般式 (1 b) は新規化合物である。

本発明の好ましい化合物として、

- 1) 2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルペンチルホスホン酸モノエステル、
- 2) 2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルブチルホスホン酸モノエステル、
- 3) 2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-ヒドロキシメチルペンチルホスホン酸モノエステル、
- 4) 2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-ヒドロキシメチルブチルホスホン酸モノエステル、
- 5) 3-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-ヒドロキシメチルペンチルホスホン酸、または
- 6) 3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-ヒドロキシメチルヘキシルホスホン酸、である請求項1記載のアミノホスホン酸エステル誘導体及びそれらの薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物が挙げられる。

【発明を実施するための最良の形態】

本発明における一般式 (1) で表される化合物の薬理学的に許容されるアルカリ付加塩には、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩のようなアルカリ付加塩が挙げられる。また一般式 (1) で表される化合物の酸付加塩には、塩酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩のような酸付加塩が挙げられる。

また、本発明の一般式 (1) において、「ハロゲン原子」とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を表し、「炭素数1~4の低級アルキル基」、「炭素数1~4の低

10

20

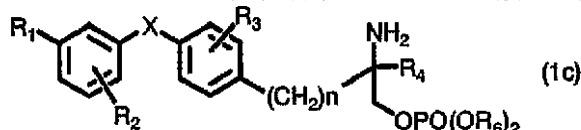
30

40

50

級アルコキシ基」、「炭素数1～4の低級アルキルチオ基」、「炭素数1～4の低級アルキルスルフィニル基」、「炭素数1～4の低級アルキルスルホニル基」、「炭素数1～4の低級アルコキシメチル基」などの「低級アルキル基」とは、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*n*-ブチルなどの直鎖もしくは分岐した炭素数1～4の炭化水素が挙げられる。「置換基を有しても良いフェノキシ基」、「置換基を有しても良いアラルキル基」とは、ベンゼン環上の任意の位置にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基を有するものが挙げられる。「アラルキル基」、「アラルキルオキシ基」の「アラルキル基」とはベンジル基、ジフェニルメチル基、フェネチル基、フェニルプロピル基が挙げられる。

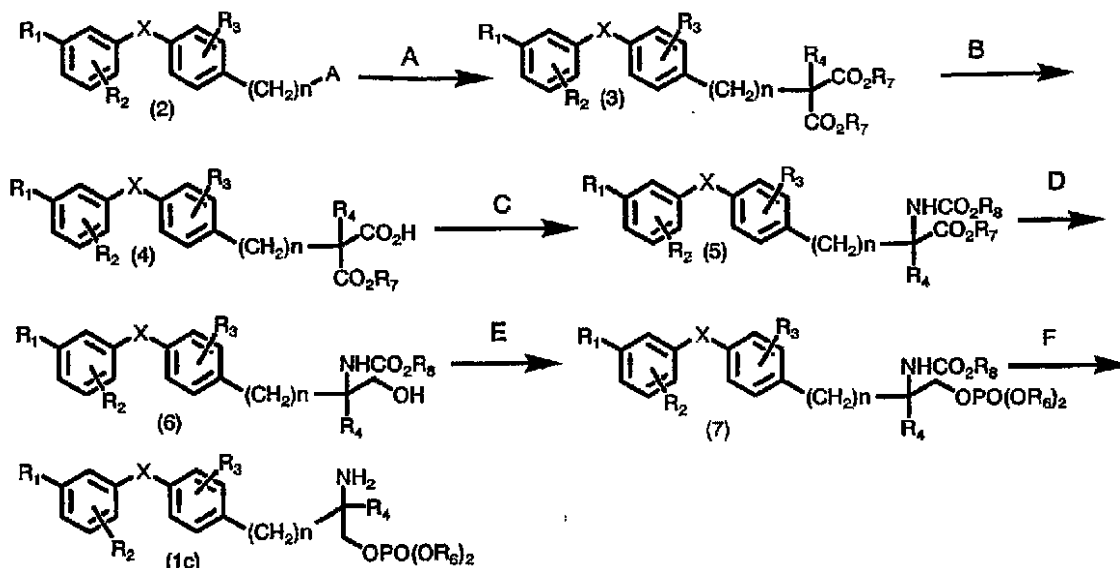
本発明によれば、上記一般式(1)で表される化合物のうちYが $-\text{CH}_2\text{O}-$ で R_5 が炭素数1～4の低級アルキル基である化合物、すなわち一般式(1c)



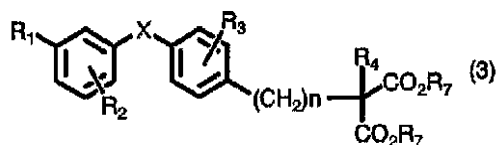
[式中、 R_6 は炭素数1～4の低級アルキル基を示し、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、X及びnは前述の通り]

で表される化合物は、例えば以下に示すような経路により製造することができる。

<合成経路1>

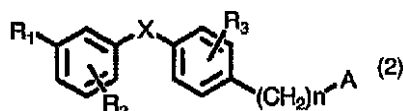


合成経路1で一般式(3)



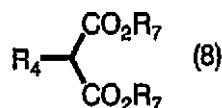
[式中、 R_7 は炭素数1～4の低級アルキル基を示し、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、X及びnは前述の通り]

で表される化合物は、一般式(2)



[式中、Aは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示し、 R_1 、 R_2 、 R_3 、X及びnは前述の通り]

で表される化合物と一般式(8)



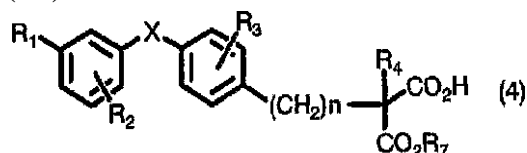
[式中、 R_4 及び R_7 は前述の通り]

で表される化合物を塩基存在下に作用させることによって製造することができる（工程 A）。

反応はメタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、N, N-ジメチルホルムアミド（DMF）、テトラヒドロフラン（THF）などを反応溶媒として用い、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基の存在下、反応温度としては 0°C ~ 加熱還流下にて、好適には 80°C ~ 100°C にて行うことができる。

10

合成経路 1 で一般式（4）



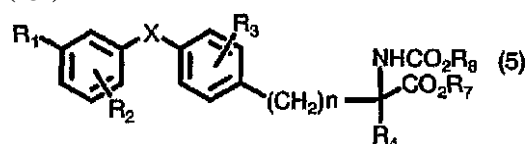
[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、X 及び n は前述の通り]

で表される化合物は、上記一般式（3）で表される化合物を加水分解することによって製造することができる（工程 B）。

反応は水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液などの塩基の存在下、反応溶媒としてはメタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、DMF、DMSO などを用い、反応温度は 0°C ~ 加熱還流下に行うことができる。また、好ましくは水酸化カリウムをエタノール溶媒中で 50°C にて作用させる方法が良い。

20

合成経路 1 で一般式（5）



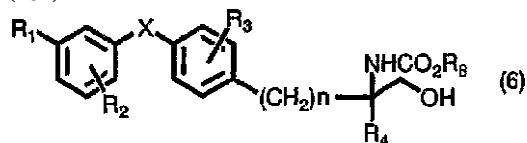
[式中、 R_8 は炭素数 1 ~ 4 の低級アルキル基を示し、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、X 及び n は前述の通り]

30

で表される化合物は、上記一般式（4）で表される化合物を Curtius 転位させることによって製造することができる（工程 C）。

反応は、カルボキシル基をカルバマートに変換する一般的手法を用いることができ、例えばクロル炭酸エチルと NaN_3 を用いる方法や、好ましくはジフェニルリンサンアジド（DPPA）をトリエチルアミンなどの塩基存在下、ベンゼンやトルエン溶媒中加熱撹拌した後にメタノール、エタノール、プロパーノール、イソプロパノール、ブタノール、t-ブタノールなどの低級アルコールを加えて加熱撹拌を継続するか、もしくは低級アルコールのみを反応溶媒として用い加熱撹拌下、好ましくは加熱還流下に行うことができる。

合成経路 1 で一般式（6）



40

[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_8 、X 及び n は前述の通り]

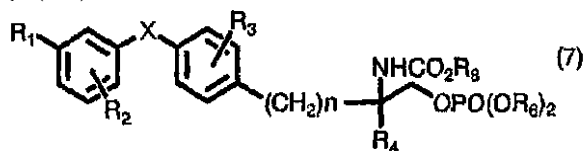
で表される化合物は、上記一般式（5）で表される化合物を還元することによって製造することができる（工程 D）。

反応は、ボラン（ BH_3 ）や 9-ボラビシクロ [3. 3. 1] ノナン（9-BBN）のようなアルキルボラン誘導体、ジイソブチルアルミニウムヒドリド（ $(i\text{Bu})_2\text{AlH}$ ）、水素化ホウ素ナトリウム（ NaBH_4 ）、水素化アルミニウムリチウム（ LiAlH_4 ）等の金属水素錯化合物、好ましくは水素化ホウ素リチウム（ LiBH_4 ）を用い、反

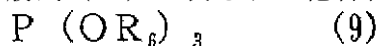
50

応溶媒としてはTHF、1,4-ジオキサンやエタノール、メタノールなどを用い、反応温度は0℃～加熱還流下、好適には常温下にて行うことができる。

合成経路1で一般式(7)



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_8 、 X 及び n は前述の通り]
で表される化合物は、上記一般式(6)で表される化合物を一般式(9)



[式中、 R_6 は前述の通り]

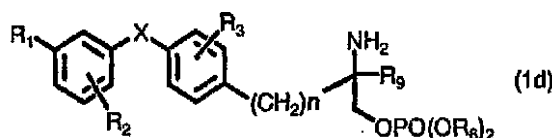
で表される化合物を反応させることによって製造することができる(工程E)。

反応は、四臭化炭素およびピリジンの存在下、無溶媒下もしくは塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、酢酸エチル、THF、エーテルなどを希釈溶媒として用い、0℃～常温下に行うことができる。

合成経路1で前述一般式(1c)で表される化合物は上記一般式(7)で表される化合物を酸分解するか加水分解することによって製造することができる(工程F)。

反応は、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は0℃～常温下に行うことができる。またはメタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液などの塩基の存在下、反応温度としては0℃～加熱還流下にて、好適には80℃～100℃にて行うことができる。

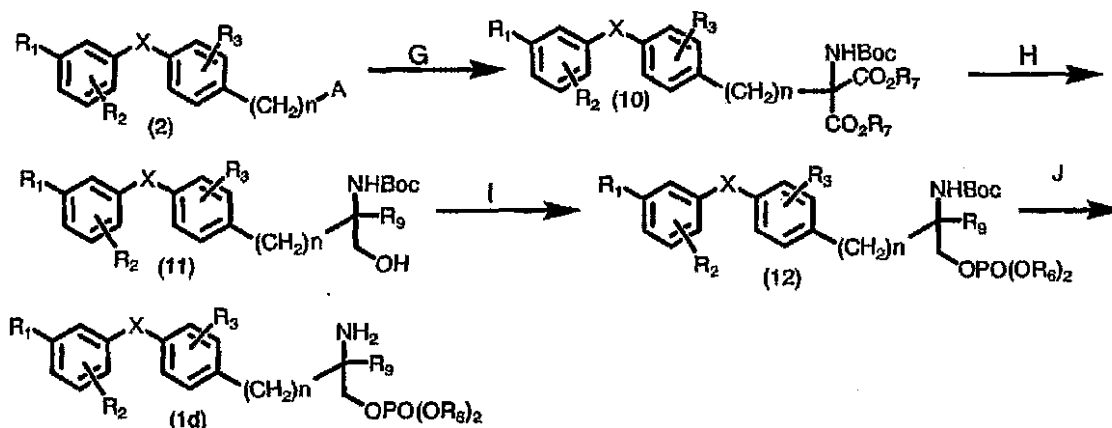
一般式(1)で表される化合物のうち R_4 が水素原子またはヒドロキシメチル基で、 R_5 が炭素数1～4の低級アルキル基であり、 Y が $-CH_2O-$ である化合物、すなわち一般式(1d)



[式中、 R_9 は水素原子、ヒドロキシメチル基を示し、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 X 及び n は前述の通り]

で表される化合物は、以下に示すような経路によっても製造することができる。

<合成経路2>



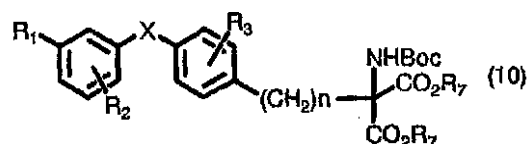
合成経路2で一般式(10)

10

20

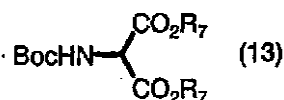
30

40



[式中、B o c は t-ブトキシカルボニル基を示し、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_7 、X 及び n は前述の通り]

で表される化合物は、前述一般式 (2) で表される化合物と一般式 (13)

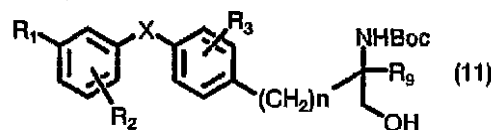


[式中、 R_7 及び B o c は前述の通り]

で表される化合物を塩基存在下に作用させることによって製造することができる (工程 G)。

反応はメタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基の存在下、反応温度としては0℃～加熱還流下にて、好適には80℃～100℃にて行うことができる。

合成経路2で一般式 (11)

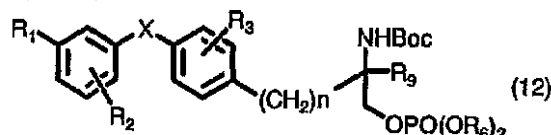


[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_9 、X、B o c 及び n は前述の通り]

で表される化合物は、上記一般式 (10) で表される化合物を還元することによって製造することができる (工程 H)。

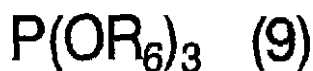
反応は、 BH_3 や 9-BBN のようなアルキルボラン誘導体、 $(iBu)_2AlH$ 、 $NaBH_4$ 、 $LiAlH_4$ 等の金属水素錯化合物、好ましくは $LiBH_4$ を用い、反応溶媒としては THF、1,4-ジオキサンやエタノール、メタノールなどを用い、反応温度は0℃～加熱還流下、好適には常温下にて行うことができる。

合成経路2で一般式 (12)



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_9 、X、B o c 及び n は前述の通り]

で表される化合物は、上記一般式 (11) で表される化合物を一般式 (9)



[式中、 R_6 は前述の通り]

で表される化合物と反応させることによって製造することができる (工程 I)。

反応は、四臭化炭素およびピリジンの存在下、無溶媒下もしくは塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、酢酸エチル、THF、エーテルなどを溶媒として用い、0℃～常温下に行うことができる。

合成経路2で前述一般式 (1d) で表される化合物は、上記一般式 (12) で表される化合物を酸分解することによって製造することができる (工程 J)。

反応は、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は0℃～常温下に行うことができる。

一般式 (1) で表される化合物のうち Y が $-CH=CH-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、で R_5

10

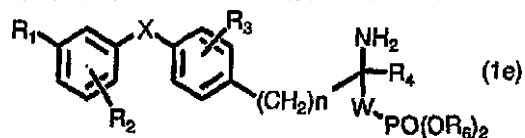
20

30

40

50

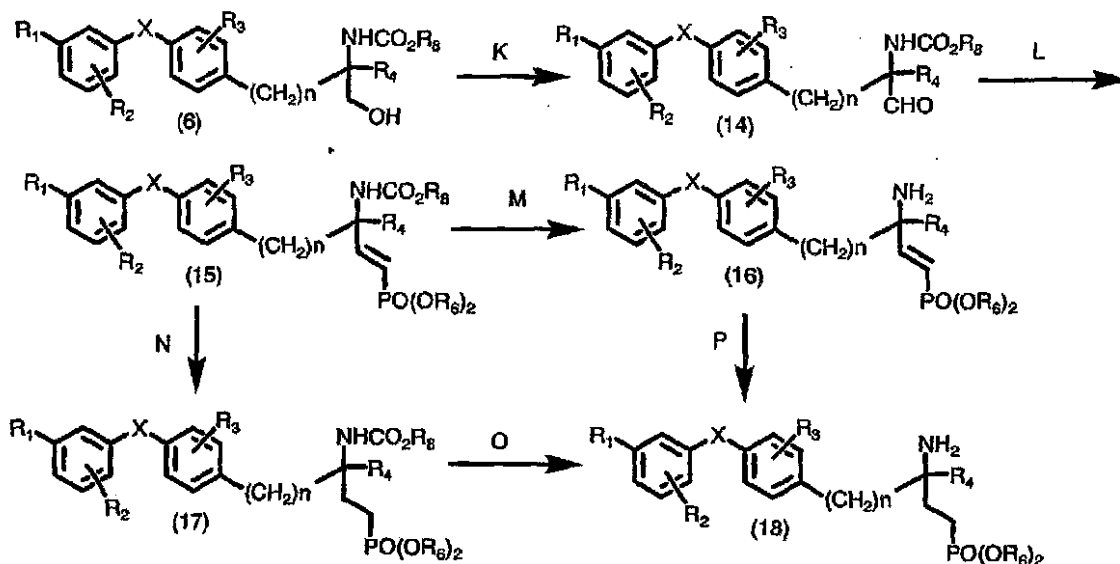
が低級アルキル基である化合物、すなわち一般式 (1 e)



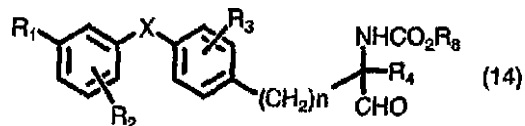
[式中、Wは $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を示し、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 X 及び n は前述の通り]

で表される化合物は、下記に示す合成経路3によって製造することができる。

<合成経路3>



合成経路3で一般式 (14)

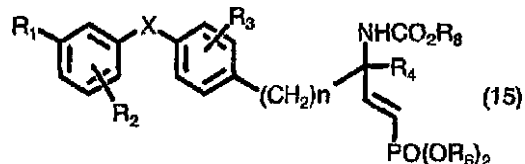


[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_8 、 X 及び n は前述の通り]

で表される化合物は、前述一般式 (6) で表される化合物を酸化することによって製造することができる (工程K)。

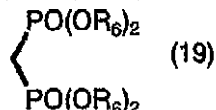
反応は、一般に用いられるアルコールのアルデヒドへの酸化手法を用いることができ、例えばクロロクロム酸ピリジニウム、二クロム酸ピリジニウムなどの酸化クロム-ピリジン錯体や酸化クロム、炭酸銀、二酸化マンガン等の金属酸化剤や、塩化オキザリル、無水トリフルオロ酢酸、無水酢酸、DCC、三酸化硫黄-ピリジン錯体等の各種DMSO活性化剤を用いたDMSO酸化が挙げられる。

合成経路3で一般式 (15)



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_8 、 X 及び n は前述の通り]

で表される化合物は、上記一般式 (14) で表される化合物と一般式 (19)



[式中、 R_6 は前述の通り]

で表される化合物を塩基存在下に反応させることによって製造することができる (工程L)

10

20

30

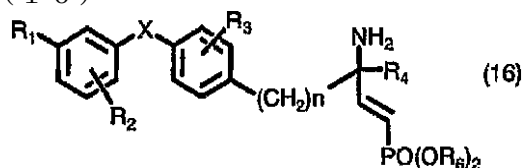
40

50

）。

反応は、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシド、好ましくは n -ブチルリチウムの存在下、反応溶媒としてはTHF、エーテル、1,4-ジオキサンなどを用い、反応温度は -78°C ～常温下にて行うことができる。

合成経路3で一般式(16)



10

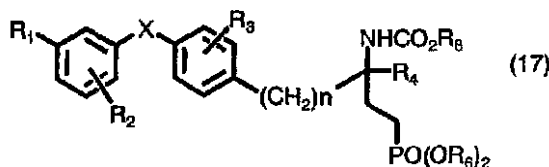
[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 X 及び n は前述の通り]

で表される化合物は、上記一般式(15)で表される化合物を酸分解するか加水分解することによって製造することができる(工程M)。

反応は、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は 0°C ～常温下に行うことができる。またはメタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液などの塩基の存在下、反応温度としては 0°C ～加熱還流下にて、好適には 80°C ～ 100°C にて行うことができる

20

合成経路3で一般式(17)



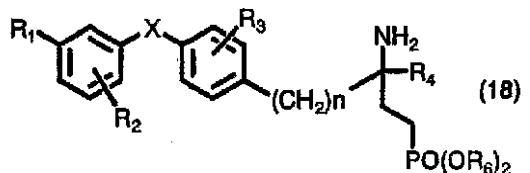
[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_8 、 X 及び n は前述の通り]

で表される化合物は、前記一般式(15)で表される化合物を還元することによって製造することができる(工程N)。

反応は、接触還元触媒であるパラジウム炭素、白金炭素、酸化白金、ロジウム炭素、ルテニウム炭素等の存在下、エタノール、メタノール、THF、DMF、酢酸エチル等の溶媒中、常圧～加圧下の水素圧下に常温にて実施することができる。

30

合成経路3で一般式(18)



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 X 及び n は前述の通り]

で表される化合物は、上記一般式(17)の化合物を酸分解するか加水分解することによって製造することができる(工程O)。

40

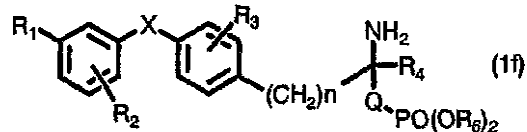
反応は、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は 0°C ～常温下に行うことができる。またはメタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液などの塩基の存在下、反応温度としては 0°C ～加熱還流下にて、好適には 80°C ～ 100°C にて行うことができる。

また、上記一般式(16)で表される化合物を還元することによっても製造することができる(工程P)。

50

反応は、接触還元触媒であるパラジウム炭素、白金炭素、酸化白金、ロジウム炭素、ルテニウム炭素等の存在下、エタノール、メタノール、THF、DMF、酢酸エチル等の溶媒中、常圧～加圧下の水素圧下に常温にて実施することができる。

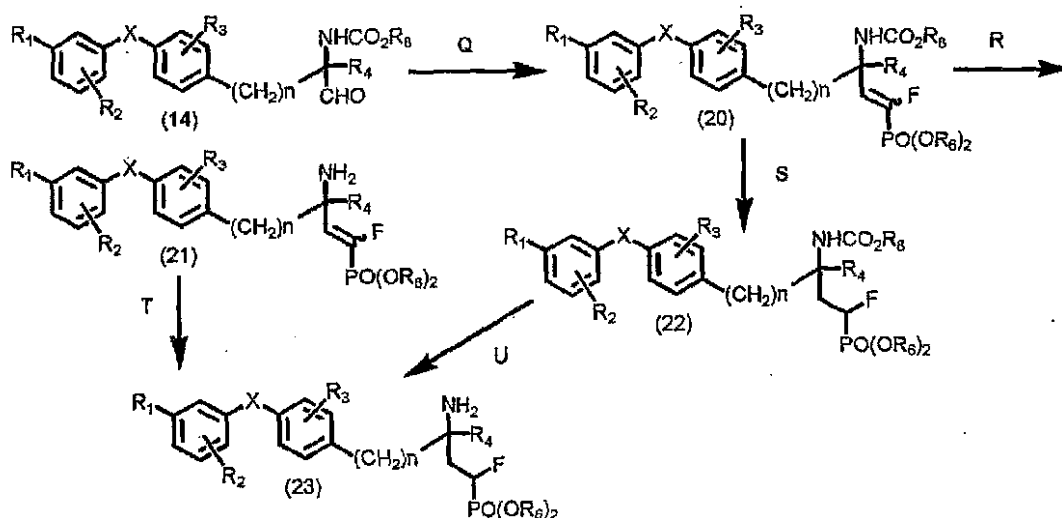
一般式(1)で表される化合物のうちYが $-\text{CH}=\text{CF}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}-$ で、 R_5 が炭素数1～4の低級アルキル基である化合物即ち一般式(1f)



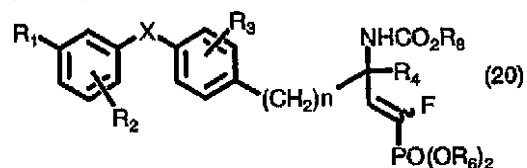
[式中、Qは $-\text{CH}=\text{CF}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}-$ を示し、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、X及びnは前述の通り]

で表される化合物は下記に示す合成経路4によって製造することができる。

<合成経路4>



合成経路4で一般式(20)



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_8 、X及びnは前述の通り]

で表される化合物は、前記一般式(14)で表される化合物と一般式(24)

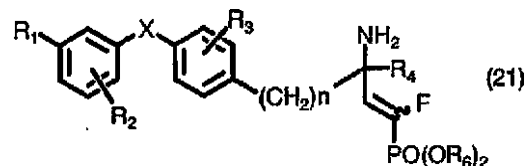


[式中、 R_6 は前述の通り]

で表される化合物をクロロトリメチルシランの存在下に反応させることによって製造することができる(工程Q)。

反応は、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドを塩基として用い、溶媒は1,4-ジオキサン、エーテル、好ましくはTHFを用い、 $-78^\circ\text{C} \sim 0^\circ\text{C}$ にて行なうことができる。

合成経路4で一般式(21)

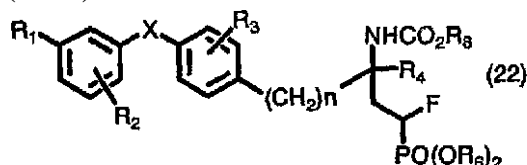


[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 X 及び n は前述の通り]
 で表される化合物は、前記一般式(20)で表される化合物を酸分解するか加水分解することによって製造することができる(工程R)。

反応は、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は 0°C ～常温下に行うことができる。またはメタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液などの塩基の存在下、反応温度としては 0°C ～加熱還流下にて、好適には 80°C ～ 100°C にて行うことができる。

10

合成経路4で一般式(22)

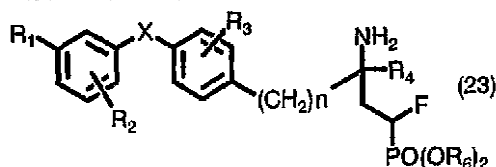


[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_8 、 X 及び n は前述の通り]
 で表される化合物は、前記一般式(20)で表される化合物を還元することによって製造することができる(工程S)。

反応は、接触還元触媒であるパラジウム炭素、白金炭素、酸化白金、ロジウム炭素、ルテニウム炭素等の存在下、エタノール、メタノール、THF、DMF、酢酸エチル等の溶媒中、常圧～加圧下の水素圧下にて常温にて実施することができる。

20

合成経路4で一般式(23)



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 X 及び n は前述の通り]
 で表される化合物は、前記一般式(21)で表される化合物を還元するか(工程T)、前記一般式(22)で表される化合物を酸分解するか加水分解することによって製造することができる(工程U)。

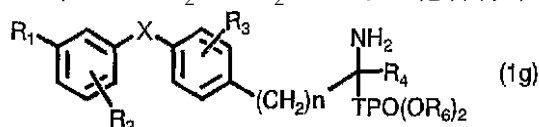
30

還元反応は接触還元触媒であるパラジウム炭素、白金炭素、酸化白金、ロジウム炭素、ルテニウム炭素等の存在下、エタノール、メタノール、THF、DMF、酢酸エチル等の溶媒中、常圧～加圧下の水素圧下にて常温にて実施することができる。

また分解反応は酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は 0°C ～常温下に行うことができる。またはメタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液などの塩基の存在下、反応温度としては 0°C ～加熱還流下にて、好適には 80°C ～ 100°C にて行うことができる。

40

一般式(1)で R_5 が炭素数1～4の低級アルキル基で、 Y が $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2-$ である化合物即ち一般式(1g)

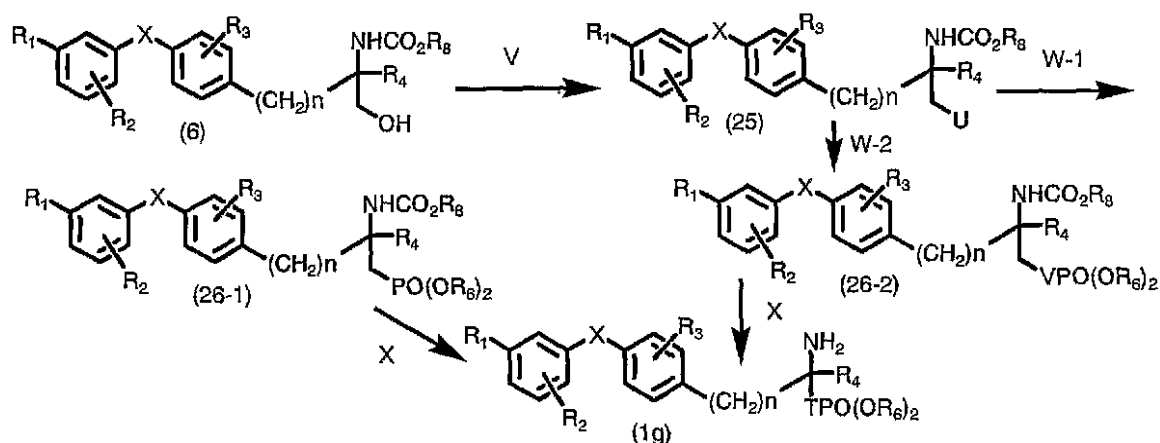


[式中、 T は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CFH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}_2-$ を示し、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 X 及び n は前述の通り]

50

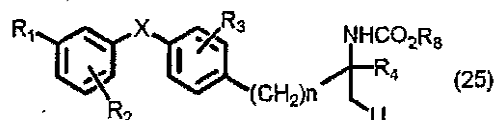
で表される化合物は下記合成経路5によって合成することができる。

<合成経路5>



10

合成経路5で一般式(25)



[式中、Uはヨウ素原子、臭素原子、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示し、R₁、R₂、R₃、R₄、R₈、X及びnは前述の通り]

20

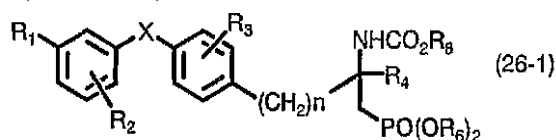
で表される化合物は、前述一般式(6)で表される化合物から製造することができる(工程V)。

メタンスルホニルオキシ化やトリフルオロメタンスルホニルオキシ化反応は塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル、THFなどの有機溶媒を用い、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ルチジン、2, 4, 6-トリメチルピリジンを塩基として用い、メタンスルホニルクロリドあるいは無水トリフルオロメタンスルホネートと-45℃から常温下に反応させることが好ましい。

また、臭素およびヨウ素体の合成は上記の反応で得られたメタンスルホニルオキシ体をトルエン、ベンゼン、THFなどの溶媒を用い、臭化ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、臭化カリウム、ヨウ化カリウム、臭化リチウム、ヨウ化リチウムと常温から過熱還流下に行うことができる。

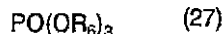
30

合成経路5で一般式(26-1)



[式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₆、R₈、X及びnは前述の通り]

で表される化合物は、上記一般式(25)で表される化合物と一般式(27)



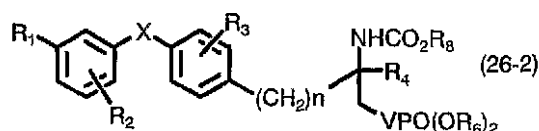
[式中、R₆は前述の通り]

40

で表される化合物を反応させることによって製造することができる(工程W-1)。

反応は好ましくは無溶媒下、式(27)の化合物を溶媒量用い100~150℃、あるいは還流下に行うことが好ましい。

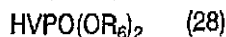
合成経路5で一般式(26-2)



[式中、Vはフッ素原子によって置換されていても良いメチレン基を示し、R₁、R₂、R₃、R₄、R₆、R₈、X及びnは前述の通り]

50

で表される化合物は上記一般式(25)で表される化合物と一般式(28)



[式中、 R_6 及び V は前述の通り]

で表される化合物を塩基の存在下反応させることによって製造することができる(工程W-2)。

反応はリチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、リチウムテトラメチルピペリジド等の塩基の存在下、THF、1,4-ジオキサンなどを反応溶媒として用い反応温度は -78°C ～常温下に行うことができる。

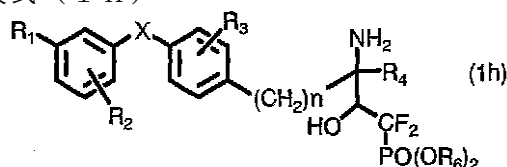
合成経路5で一般式(1g)で表される化合物は上記一般式(26-1)、(26-2)で表される化合物を酸分解するか加水分解することによって製造することができる(工程X)。

10

反応は、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は 0°C ～常温下に行うことができる。またはメタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液などの塩基の存在下、反応温度としては 0°C ～加熱還流下にて、好適には 80°C ～ 100°C にて行うことができる。

一般式(1)で R_5 が炭素数1～4の低級アルキル基で、 Y が $-\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_2-$ である化合物、即ち一般式(1h)

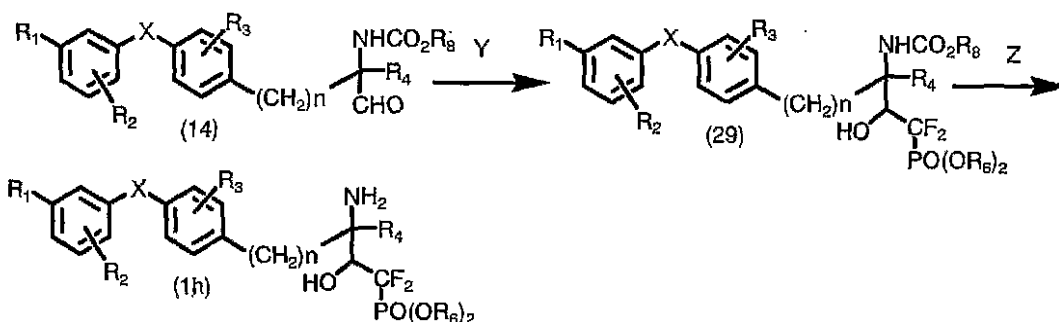
20



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 X 及び n は前述の通り]

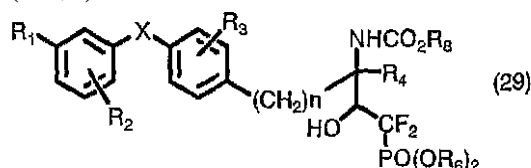
で表される化合物は下記合成経路6によって合成することができる。

<合成経路6>



30

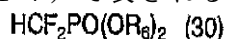
合成経路6で一般式(29)



40

[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_8 、 X 及び n は前述の通り]

で表される化合物は前述一般式(14)で表される化合物と一般式(30)



[式中、 R_6 は前述の通り]

で表される化合物を塩基の存在下に反応させることによって製造することができる(工程Y)。

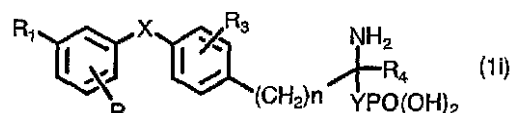
50

反応は、*n*-ブチルリチウム好ましくはリチウムジイソプロピルアミドを塩基として用い、溶媒は1, 4-ジオキサン、エーテル、好ましくはTHFを用い、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ にて行なうことができる。

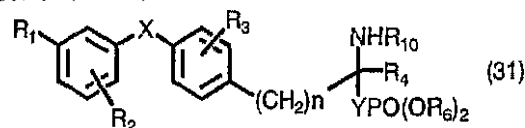
合成経路6で一般式(1h)で表される化合物は上記一般式(29)で表される化合物を酸分解するか加水分解することによって製造することができる(工程Z)。

反応は、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1, 4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は $0^{\circ}\text{C} \sim$ 常温下に行うことができる。またはメタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液などの塩基の存在下、反応温度としては $0^{\circ}\text{C} \sim$ 加熱還流下にて、好適には $80^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ にて行うことができる。

一般式(1)で表される化合物のうち R_5 が水素原子である化合物、即ち一般式(1i)



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、X、Y及びnは前述の通り]
で表される化合物は一般式(31)



[式中、 R_{10} は水素原子、炭素数1~4の低級アルコキシカルボニル基を示し、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、X、Y及びnは前述の通り]

で表される化合物を酸分解もしくはトリメチルシリルブロミド、トリメチルシリルヨージドで処理することによって製造することができる。

酸分解反応の場合、塩酸、臭化水素酸などの無機酸中、あるいはメタノール、エタノールなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は加熱還流下に行なうことが好ましい。

また、アセトニトリル、塩化メチレンを溶媒として用い、トリメチルシリルブロミド、トリメチルシリルヨージドを用いるか、トリメチルシリルクロリドと臭化ナトリウム、またはヨウ化ナトリウムを作用させることもできる。反応温度は $0^{\circ}\text{C} \sim$ 常温下に行うことが好ましい。

また、各一般式中のXがSO、 SO_2 である化合物は、対応するXがSである化合物を酸化することによっても製造することができる。

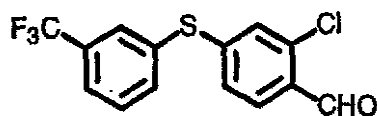
反応は1, 4-ジオキサン、DMSO、DMF、THF、塩化メチレン、クロロホルムなどを反応溶媒として用い、酸化剤として過マンガン酸カリウムや*m*-クロロ過安息香酸、過酸化水素水を用い、 $0^{\circ}\text{C} \sim$ 加熱還流下にて、好適には常温にて行うことができる。

【実施例】

次に本発明を具体例によって説明するが、これらの例によって本発明が限定されるものではない。

<参考例1>

2-クロロ-4-[(3-トリフルオロメチル)フェニルチオ]ベンズアルデヒド



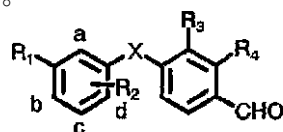
2-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒド(1.15g)、3-(トリフルオロメチル)チオフェノール(1.33g)のDMF(20mL)溶液に炭酸カリウム(2.76g)を加え 120°C にて1時間加熱攪拌した。反応液を水にあげ酢酸エチルにて抽出し、

水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１０：１）にて精製した。目的物（１．９６ｇ）を淡黄色油状物として得た。

<参考例２～５７>

以下、種々のチオフェノール及びフェノールを用い、上記参考例１と同様な方法によって表１に示す化合物を合成した。

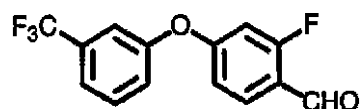
表１



参考例	R1	R2	R3	R4	X	参考例	R1	R2	R3	R4	X
2	Cl	c-Cl	H	Cl	O	30	i-PrO	c-iPr	H	Cl	O
3	t-Bu	H	H	H	O	31	i-PrO	c-iPr	H	H	O
4	Me	H	H	H	O	32	PhO	H	H	Cl	O
5	i-Pr	c-i-Pr	H	Cl	O	33	PhCH ₂ O	H	H	H	O
6	C ₆ H ₁₁	H	H	H	O	34	PhCH ₂ O	H	H	Br	O
7	C ₇ H ₁₅	H	H	H	O	35	PhCH ₂ O	H	H	SMe	O
8	CF ₃	H	H	H	O	36	PhCH ₂ O	H	H	Me	O
9	CF ₃	H	OMe	H	O	37	PhCH ₂ O	H	H	Et	O
10	CF ₃	H	H	OMe	O	38	PhCH ₂ O	c-Cl	H	Cl	O
11	CF ₃	H	H	OCH ₂ Ph	O	39	PhCH ₂ O	H	H	CF ₃	O
12	CF ₃	H	CF ₃	H	O	40	PhCH ₂ O	H	H	Ph	O
13	CF ₃	H	H	CF ₃	O	41	PhCH ₂ O	c-PhCH ₂ O	H	Cl	O
14	CF ₃	c-CF ₃	H	H	O	42	PhCH ₂ O	c-PhCH ₂ O	H	H	O
15	CF ₃	c-CF ₃	H	Cl	O	43	PhCH ₂ O	c-PhCH ₂ O	H	i-Pr	O
16	CF ₃	b-Cl	H	H	O	44	MeO	c-CF ₃	H	H	O
17	CF ₃	a-Cl	H	H	O	45	MeS	H	H	H	O
18	CF ₃	d-Cl	H	H	O	46	PhCH ₂ S	H	H	H	O
19	CF ₃	c-MeO	H	Cl	O	47	PhCH ₂ S	H	H	Cl	O
20	Ph(CH ₂) ₂	H	H	Cl	O	48	Cl	c-Cl	H	H	S
21	Ph(CH ₂) ₂	H	H	CF ₃	O	49	CF ₃	c-CF ₃	H	Cl	S
22	Ph(CH ₂) ₂	c-CF ₃	H	H	O	50	CF ₃	c-CF ₃	H	H	S
23	Ph(CH ₂) ₂	c-CF ₃	H	Cl	O	51	CF ₃	H	H	H	S
24	Ph(CH ₂) ₂ c-Ph(CH ₂) ₂	H	H	H	O	52	CF ₃	H	H	CF ₃	S
25	Ph(CH ₂) ₂ c-Ph(CH ₂) ₂	H	CF ₃	O	O	53	MeO	H	H	Cl	S
26	Ph(CH ₂) ₂ c-Ph(CH ₂) ₂	H	Cl	O	O	54	MeO	H	H	H	S
27	CF ₃	c-NO ₂	H	H	O	55	MeO	H	H	CF ₃	S
28	CF ₃	H	Cl	H	O	56	PhCH ₂ O	H	H	Cl	O
29	CF ₃	H	H	Cl	O	57	PhCH ₂ O	H	H	i-Pr	O

<参考例５８>

２－フルオロ－４－〔（３－トリフルオロメチル）フェノキシ〕ベンズアルデヒド

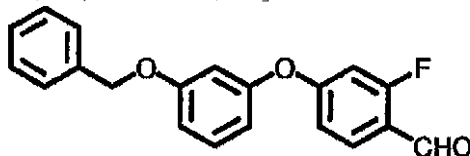


３－（トリフルオロメチル）フェニルホウ酸（１．０３ｇ）、２－フルオロ－４－ヒドロキシベンズアルデヒド（７６０ｍｇ）を塩化メチレン（２０ｍＬ）に溶解し攪拌下、酢酸銅（９８５ｍｇ）、モレキュラーシーブス４Ａ（８００ｍｇ）、トリエチルアミン（３．７６ｍＬ）を加えた。６時間後、さらに２４時間後酢酸銅を同量追加し、４８時間攪拌

後不溶物を濾去し濾液を水にあげ酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝7：1 後2：1）にて精製した。目的物（265 mg）を黄色油状物として得た。

<参考例59>

4-[(3-ベンジルオキシ)フェノキシ]-2-フルオロベンズアルデヒド

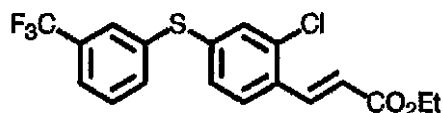


10

3-ベンジルオキシフェニルホウ酸と2-フルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドを用い参考例58と同様な方法によって目的物を無色油状物として得た。

<参考例60>

2'-クロロ-4'-[(3-トリフルオロメチル)フェニルチオ]ケイヒ酸エチル



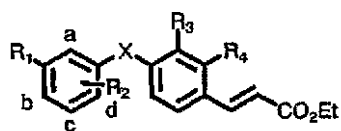
アルゴンガス気流下、0℃にてジエチルホスホノ酢酸エチル（1.35 mL）のTHF（30 mL）溶液に60%水素化ナトリウム（272 mg）を加えて30分攪拌後、参考例1の化合物（1.96 g）のTHF（15 mL）溶液を滴下した。同温にて2時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）にて精製した。目的物（1.72 g）を無色油状物として得た。

20

<参考例61～118>

参考例2～59の化合物を用い上記参考例60と同様な方法によって表2に示す化合物を合成した。

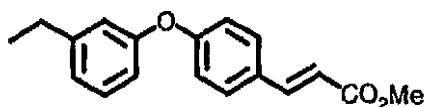
表2



参考例	R1	R2	R3	R4	X	参考例	R1	R2	R3	R4	X
61	Cl	c-Cl	H	Cl	O	90	i-PrO	c-iPr	H	Cl	O
62	t-Bu	H	H	H	O	91	i-PrO	c-iPr	H	H	O
63	Me	H	H	H	O	92	PhO	H	H	Cl	O
64	i-Pr	c-i-Pr	H	Cl	O	93	PhCH ₂ O	H	H	H	O
65	C ₅ H ₁₁	H	H	H	O	94	PhCH ₂ O	H	H	Br	O
66	C ₇ H ₁₅	H	H	H	O	95	PhCH ₂ O	H	H	SMe	O
67	CF ₃	H	H	H	O	96	PhCH ₂ O	H	H	Me	O
68	CF ₃	H	OMe	H	O	97	PhCH ₂ O	H	H	Et	O
69	CF ₃	H	H	OMe	O	98	PhCH ₂ O	c-Cl	H	Cl	O
70	CF ₃	H	H	OCH ₂ Ph	O	99	PhCH ₂ O	H	H	CF ₃	O
71	CF ₃	H	CF ₃	H	O	100	PhCH ₂ O	H	H	Ph	O
72	CF ₃	H	H	CF ₃	O	101	PhCH ₂ O	c-PhCH ₂ O	H	Cl	O
73	CF ₃	c-CF ₃	H	H	O	102	PhCH ₂ O	c-PhCH ₂ O	H	H	O
74	CF ₃	c-CF ₃	H	Cl	O	103	PhCH ₂ O	c-PhCH ₂ O	H	i-Pr	O
75	CF ₃	b-Cl	H	H	O	104	MeO	c-CF ₃	H	H	O
76	CF ₃	a-Cl	H	H	O	105	MeS	H	H	H	O
77	CF ₃	d-Cl	H	H	O	106	PhCH ₂ S	H	H	H	O
78	CF ₃	c-MeO	H	Cl	O	107	PhCH ₂ S	H	H	Cl	O
79	Ph(CH ₂) ₂	H	H	Cl	O	108	Cl	c-Cl	H	H	S
80	Ph(CH ₂) ₂	H	H	CF ₃	O	109	CF ₃	c-CF ₃	H	Cl	S
81	Ph(CH ₂) ₂	c-CF ₃	H	H	O	110	CF ₃	c-CF ₃	H	H	S
82	Ph(CH ₂) ₂	c-CF ₃	H	Cl	O	111	CF ₃	H	H	H	S
83	Ph(CH ₂) ₂	c-Ph(CH ₂) ₂	H	H	O	112	CF ₃	H	H	CF ₃	S
84	Ph(CH ₂) ₂	c-Ph(CH ₂) ₂	H	CF ₃	O	113	MeO	H	H	Cl	S
85	Ph(CH ₂) ₂	c-Ph(CH ₂) ₂	H	Cl	O	114	MeO	H	H	H	S
86	CF ₃	H	H	F	O	115	MeO	H	H	CF ₃	S
87	PhCH ₂ O	H	H	F	O	116	CF ₃	c-NO ₂	H	H	O
88	CF ₃	H	Cl	H	O	117	PhCH ₂ O	H	H	Cl	O
89	CF ₃	H	H	Cl	O	118	PhCH ₂ O	H	H	i-Pr	O

<参考例 1 1 9>

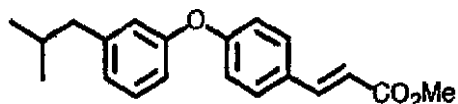
4'-(3-エチルフェノキシ)ケイヒ酸メチル



3-エチルフェノール (1.13 g)、4'-フルオロケイヒ酸メチル (834 mg) の DMF (50 mL) 溶液に炭酸カリウム (1.92 g) を加え 140℃ にて 8 時間加熱攪拌した。反応液を水にあげ酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=30：1) にて精製した。目的物 (540 mg) を黄色油状物として得た。

<参考例 1 2 0>

4'-(3-イソブチルフェノキシ)ケイヒ酸メチル



10

20

30

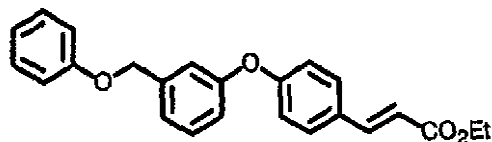
40

50

3-イソブチルフェノール（451mg）、4'-フルオロケイヒ酸メチル（541mg）のDMF（10mL）溶液に炭酸カリウム（622mg）を加え140℃にて8時間加熱撹拌した。反応液を水にあげ酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝30：1）にて精製した。目的物（278mg）を黄色油状物として得た。

<参考例121>

4'-[(3-フェノキシメチル)フェノキシ]ケイヒ酸エチル



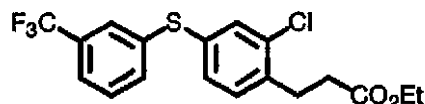
10

参考例63の化合物（2.82g）を四塩化炭素（50mL）に溶解し、N-ブロモコハク酸イミド（2.31g）を加え光照射下に加熱撹拌した。24時間後、溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルにて抽出後、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝6：1）にて精製し、4'-[(3-ブロモメチル)フェノキシ]ケイヒ酸エチル（1.30g）を黄色油状物として得た。得られたブロモ体（1.24g）のDMF（25mL）溶液にフェノール（380mg）、炭酸カリウム（500mg）を加え60℃にて3時間撹拌した。反応液を水にあげ酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）にて精製した。目的物（1.30g）を無色油状物として得た。

20

<参考例122>

2'-クロロ-4'-(3-トリフルオロメチルフェニルチオ)ジヒドロケイヒ酸エチル

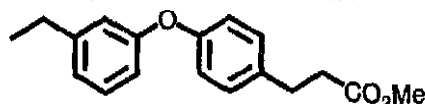


参考例60の化合物（1.72g）をエタノール（70mL）に溶解し0℃にて撹拌下、塩化ビスマス（703mg）を加えた。水素化ホウ素ナトリウム（673mg）を少量ずつ加えた後、同温にて1時間、室温にて3時間撹拌した。反応液に氷水を加え析出する不溶の無機残渣をセライト濾去し、酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、目的物（1.50g）を無色油状物として得た（方法A）。

30

<参考例123>

4'-(3-エチルフェノキシ)ジヒドロケイヒ酸メチル

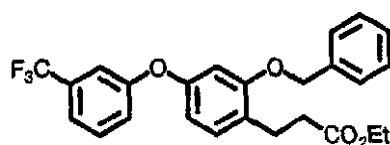


40

参考例119の化合物（540mg）をエタノール（20mL）に溶解し、10%-Pd/C（80.0mg）を加え水素気流下、室温にて3時間撹拌した。触媒を濾去後、減圧濃縮し目的物を無色油状物として得た（方法B）。

<参考例124>

2'-ベンジルオキシ-4'-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ジヒドロケイヒ酸エチル

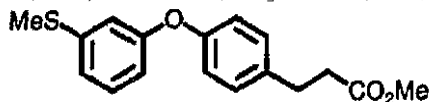


50

参考例 70 の化合物 (2.29 g) を酢酸エチル (30 mL) に溶解し、5% - Pd / C - エチレンジアミン錯体 (230 mg) を加え水素気流下、室温にて 3.5 時間撹拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、目的物 (2.30 g) を淡黄色油状物として得た (方法 C)。

< 参考例 125 >

4' - [(3 - メチルチオ) フェノキシ] ジヒドロケイヒ酸メチル

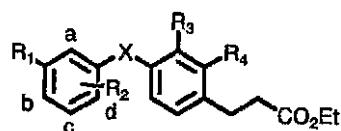


アルゴンガス気流下、参考例 105 の化合物 (4.07 g) をメタノール (50 mL) に溶解し 10 °C にて撹拌下に、マグネシウム (1.00 g) を加えた。同温にて 3 時間撹拌後、希塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、目的物 (3.70 g) を無色油状物として得た (方法 D)。

< 参考例 126 ~ 182 >

参考例 61 ~ 69、71 ~ 104、106 ~ 116、117 ~ 118、120 ~ 121 の化合物を用い、上記と同様な方法によって表 3 に示す化合物を合成した。

表3

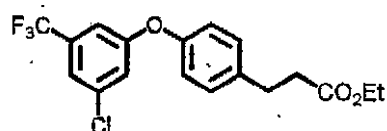


参考例	R1	R2	R3	R4	X	方法	参考例	R1	R2	R3	R4	X	方法
126	Cl	c-Cl	H	Cl	O	A	155	i-PrO	c-iPr	H	Cl	O	C
127	t-Bu	H	H	H	O	B	156	i-PrO	c-iPr	H	H	O	B
128	Me	H	H	H	O	B	157	PhO	H	H	Cl	O	A
129	i-Pr	c-i-Pr	H	Cl	O	A	158	PhCH ₂ O	H	H	H	O	A
130	C ₅ H ₁₁	H	H	H	O	B	159	PhCH ₂ O	H	H	Br	O	A
131	C ₇ H ₁₅	H	H	H	O	B	160	PhCH ₂ O	H	H	SMB	O	A
132	CF ₃	H	H	H	O	B	161	PhCH ₂ O	H	H	Me	O	A
133	CF ₃	H	OMe	H	O	B	162	PhCH ₂ O	H	H	Et	O	A
134	CF ₃	H	H	OMe	O	B	163	PhCH ₂ O	c-Cl	H	Cl	O	A
135	CF ₃	H	CF ₃	H	O	B	164	PhCH ₂ O	H	H	CF ₃	O	A
136	CF ₃	H	H	CF ₃	O	B	165	PhCH ₂ O	H	H	Ph	O	A
137	CF ₃	c-CF ₃	H	H	O	B	166	PhCH ₂ O	c-PhCH ₂ O	H	Cl	O	A
138	CF ₃	c-CF ₃	H	Cl	O	B	167	PhCH ₂ O	c-PhCH ₂ O	H	H	O	A
139	CF ₃	b-Cl	H	H	O	A	168	PhCH ₂ O	c-PhCH ₂ O	H	i-Pr	O	A
140	CF ₃	a-Cl	H	H	O	A	169	MeO	c-CF ₃	H	H	O	B
141	CF ₃	d-Cl	H	H	O	A	170	PhCH ₂ S	H	H	H	O	A
142	CF ₃	c-MeO	H	Cl	O	B	171	PhCH ₂ S	H	H	Cl	O	A
143	Ph(CH ₂) ₂	H	H	Cl	O	A	172	Cl	H	H	H	S	D
144	Ph(CH ₂) ₂	H	H	CF ₃	O	B	173	CF ₃	c-CF ₃	H	Cl	S	A
145	Ph(CH ₂) ₂	c-CF ₃	H	H	O	B	174	CF ₃	c-Me	H	H	S	D
146	Ph(CH ₂) ₂	c-CF ₃	H	Cl	O	A	175	CF ₃	H	H	H	S	A
147	Ph(CH ₂) ₂	c-Ph(CH ₂) ₂	H	H	O	B	176	CF ₃	H	H	CF ₃	S	A
148	Ph(CH ₂) ₂	c-Ph(CH ₂) ₂	H	CF ₃	O	B	177	MeO	H	H	Cl	S	A
149	Ph(CH ₂) ₂	c-Ph(CH ₂) ₂	H	Cl	O	A	178	MeO	H	H	H	S	A
150	CF ₃	H	H	F	O	B	179	MeO	H	H	CF ₃	S	A
151	PhCH ₂ O	H	H	F	O	A	180	i-Bu	H	H	H	O	B
152	PhOCH ₂	H	H	H	O	A	181	PhCH ₂ O	H	H	Cl	O	A
153	CF ₃	H	Cl	H	O	A	182	PhCH ₂ O	H	H	iPr	O	A
154	CF ₃	H	H	Cl	O	A							

D=Methyl ester

<参考例 1 8 3>

4'-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ジヒドロケイヒ酸エチル



参考例 1 1 6 の化合物を用い参考例 1 2 4 と同様な方法で反応させ、4'-[3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ジヒドロケイヒ酸エチルを得た後、この化合物 (1. 2 7 g) の MeCN (1 5 mL) 溶液を、塩化銅 (7 2 5 mg)、t BuON (0. 5 1 mL) の MeCN (4 0 mL) 溶液に加えた。室温にて 3 時間攪拌後、水を加え酢酸エチルにて抽出し、水洗後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=20：1) にて精製後、目的物 (1. 1 0 g) を淡黄色油状物として得た。

<参考例 1 8 4>

10

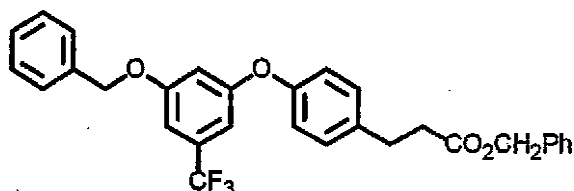
20

30

40

50

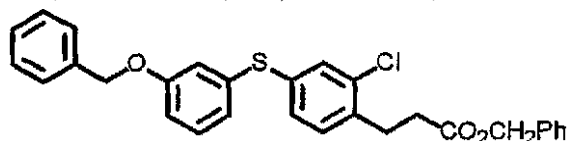
4'-[3-ベンジルオキシ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ジヒドロケイヒ酸ベンジル



参考例 169 の化合物 (840 mg) を塩化メチレン (20 mL) に溶解し 0℃ にて攪拌下に、1 mol/L-三臭化ホウ素-塩化メチレン溶液 (3.42 mL) を滴下し、その後室温で一晩攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、4'-(3-トリフルオロメチル-5-ヒドロキシフェノキシ)ジヒドロケイヒ酸 (750 mg) を淡褐色粉末として得た。得られた粉末を DMF (50 mL) に溶解し、炭酸カリウム (1.04 g)、ベンジルブロミド (0.602 mL) を加え室温にて 8 時間攪拌した。反応液を氷水にあげ、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、目的物を褐色油状物として得た。

<参考例 185>

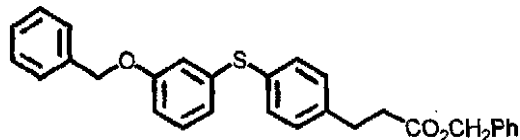
4'-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2'-クロロジヒドロケイヒ酸ベンジル



参考例 177 の化合物を用い上記参考例 184 と同様に行い、目的物を黄色油状物として得た。

<参考例 186>

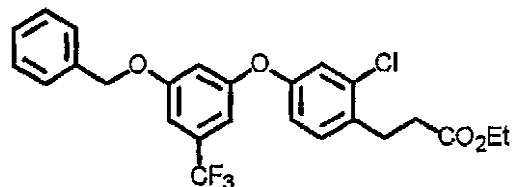
4'-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-ジヒドロケイヒ酸ベンジル



参考例 178 の化合物を用い上記参考例 184 と同様に行い、目的物を黄色油状物として得た。

<参考例 187>

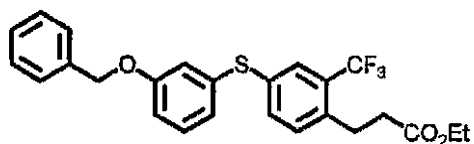
4'-[3-ベンジルオキシ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-2'-クロロジヒドロケイヒ酸エチル



参考例 142 の化合物を参考例 184 の場合と同様な操作で 2'-クロロ-4'-(3-トリフルオロメチル-5-ヒドロキシフェノキシ)ジヒドロケイヒ酸を得た後、このケイヒ酸 (1.47 g) をエタノール (10 mL) に溶解し、0℃ にて攪拌下に塩化チオニル (3 mL) を滴下した。同温にて 2 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10：1 後 6：1) にて精製後、2'-クロロ-4'-(3-トリフルオロメチル-5-ヒドロキシフェノキシ)ジヒドロケイヒ酸エチル (1.38 g) を無色油状物として得た。得られたエステルを炭酸カリウム、ベンジルブロミドを用い参考例 184 の場合と同様にしてベンジルエーテル化し、目的物を無色油状物として得た。

<参考例 188>

4' - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2' - トリフルオロメチルジヒドロケイ
ヒ酸エチル

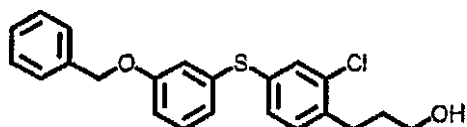


参考例 179 の化合物を上記参考例 187 の場合と同様にして、目的物を無色油状物として得た。

<参考例 189>

4' - [(3 - ベンジルオキシ) フェニルチオ] - 2' - クロロジヒドロシンナミルアルコール

10



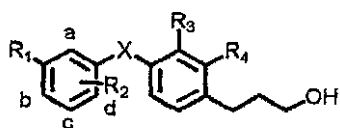
参考例 185 の化合物 (7.40 g) を THF (100 mL) に溶解し、0℃にて攪拌下、水素化アルミニウムリチウム (500 mg) を加えた。10分後、20% NaOH 水溶液を加え、析出する不溶の無機残渣をセライト濾去し、酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、目的物 (6.37 g) を無色油状物として得た。

20

<参考例 190 ~ 251>

参考例 122 ~ 141、143 ~ 168、170 ~ 177、180 ~ 188 の化合物を用い、上記参考例 189 と同様な方法によって表 4 に示す化合物を合成した。

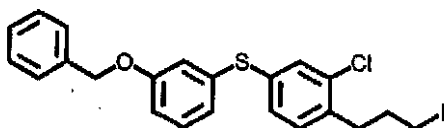
表4



参考例	R1	R2	R3	R4	X	参考例	R1	R2	R3	R4	X
190	Cl	c-Cl	H	Cl	O	221	i-PrO	c-iPr	H	Cl	O
191	t-Bu	H	H	H	O	222	i-PrO	c-iPr	H	H	O
192	Me	H	H	H	O	223	PhO	H	H	Cl	O
193	i-Pr	c-i-Pr	H	Cl	O	224	PhCH ₂ O	H	H	H	O
194	C ₆ H ₁₁	H	H	H	O	225	PhCH ₂ O	H	H	Br	O
195	C ₇ H ₁₅	H	H	H	O	226	PhCH ₂ O	H	H	SM _e	O
196	CF ₃	H	H	H	O	227	PhCH ₂ O	H	H	Me	O
197	CF ₃	H	OMe	H	O	228	PhCH ₂ O	H	H	Et	O
198	CF ₃	H	H	OMe	O	229	PhCH ₂ O	c-Cl	H	Cl	O
199	CF ₃	H	CF ₃	H	O	230	PhCH ₂ O	H	H	CF ₃	O
200	CF ₃	H	H	CF ₃	O	231	PhCH ₂ O	H	H	Ph	O
201	CF ₃	c-CF ₃	H	H	O	232	PhCH ₂ O	c-PhCH ₂ O	H	Cl	O
202	CF ₃	c-CF ₃	H	Cl	O	233	PhCH ₂ O	c-PhCH ₂ O	H	H	O
203	CF ₃	b-Cl	H	H	O	234	PhCH ₂ O	c-PhCH ₂ O	H	i-Pr	O
204	CF ₃	a-Cl	H	H	O	235	PhCH ₂ O	c-CF ₃	H	H	O
205	CF ₃	d-Cl	H	H	O	236	PhCH ₂ S	H	H	H	O
206	CF ₃	c-PhCH ₂ O	H	Cl	O	237	PhCH ₂ S	H	H	Cl	O
207	Ph(CH ₂) ₂	H	H	Cl	O	238	Cl	H	H	H	S
208	Ph(CH ₂) ₂	H	H	CF ₃	O	239	CF ₃	c-CF ₃	H	Cl	S
209	Ph(CH ₂) ₂	c-CF ₃	H	H	O	240	CF ₃	c-Me	H	H	S
210	Ph(CH ₂) ₂	c-CF ₃	H	Cl	O	241	CF ₃	H	H	H	S
211	Ph(CH ₂) ₂	c-Ph(CH ₂) ₂	H	H	O	242	CF ₃	H	H	CF ₃	S
212	Ph(CH ₂) ₂	c-Ph(CH ₂) ₂	H	CF ₃	O	243	MeO	H	H	Cl	S
213	Ph(CH ₂) ₂	c-Ph(CH ₂) ₂	H	Cl	O	244	PhCH ₂ O	H	H	H	S
214	CF ₃	H	H	F	O	245	PhCH ₂ O	H	H	CF ₃	S
215	PhCH ₂ O	H	H	F	O	246	i-Bu	H	H	H	O
216	CF ₃	H	H	Cl	S	247	PhOCH ₂	H	H	H	O
217	Et	H	H	H	O	248	CF ₃	c-Cl	H	H	O
218	CF ₃	H	H	PhCH ₂ O	O	249	MeS	H	H	H	O
219	CF ₃	H	Cl	H	O	250	PhCH ₂ O	H	H	Cl	O
220	CF ₃	H	H	Cl	O	251	PhCH ₂ O	H	H	i-Pr	O

<参考例 252>

4'-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2'-クロロジヒドロシナミルヨージド



参考例 189 の化合物 (1.38 g) を THF (20 mL) に溶解し、0℃にて攪拌下イミダゾール (545 mg)、トリフェニルホスフィン (2.10 g)、ヨウ素 (2.00 g) を加えた。同温にて2時間、室温にて1.5時間攪拌後、イミダゾール (160 mg)、トリフェニルホスフィン (600 mg)、ヨウ素 (500 mg) を追加した。そのまま一晩攪拌した後、反応液に水を加えた後、チオ硫酸ナトリウムを加え、酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=50：

10

20

30

40

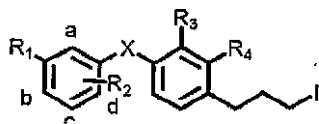
50

1) にて精製した。目的物 (1.55 g) を無色油状物として得た。

<参考例 253 ~ 314>

参考例 190 ~ 251 の化合物を用い、上記参考例 252 と同様な方法によって表 5 に示す化合物を合成した。

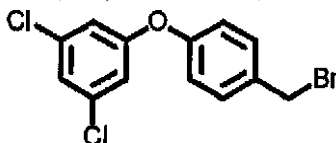
表5



参考例	R1	R2	R3	R4	X	参考例	R1	R2	R3	R4	X
253	Cl	<i>o</i> -Cl	H	Cl	O	284	<i>i</i> -PrO	<i>o</i> - <i>i</i> Pr	H	Cl	O
254	<i>t</i> -Bu	H	H	H	O	285	<i>i</i> -PrO	<i>o</i> - <i>i</i> Pr	H	H	O
255	Me	H	H	H	O	286	PhO	H	H	Cl	O
256	<i>i</i> -Pr	<i>o</i> - <i>i</i> -Pr	H	Cl	O	287	PhCH ₂ O	H	H	H	O
257	C ₈ H ₁₁	H	H	H	O	288	PhCH ₂ O	H	H	Br	O
258	C ₇ H ₁₅	H	H	H	O	289	PhCH ₂ O	H	H	SMe	O
259	CF ₃	H	H	H	O	290	PhCH ₂ O	H	H	Me	O
260	CF ₃	H	OMe	H	O	291	PhCH ₂ O	H	H	Et	O
261	CF ₃	H	H	OMe	O	292	PhCH ₂ O	<i>o</i> -Cl	H	Cl	O
262	CF ₃	H	CF ₃	H	O	293	PhCH ₂ O	H	H	CF ₃	O
263	CF ₃	H	H	CF ₃	O	294	PhCH ₂ O	H	H	Ph	O
264	CF ₃	<i>o</i> -CF ₃	H	H	O	295	PhCH ₂ O	<i>o</i> -PhCH ₂ O	H	Cl	O
265	CF ₃	<i>o</i> -CF ₃	H	Cl	O	296	PhCH ₂ O	<i>o</i> -PhCH ₂ O	H	H	O
266	CF ₃	<i>b</i> -Cl	H	H	O	297	PhCH ₂ O	<i>o</i> -PhCH ₂ O	H	<i>i</i> -Pr	O
267	CF ₃	<i>a</i> -Cl	H	H	O	298	PhCH ₂ O	<i>o</i> -CF ₃	H	H	O
268	CF ₃	<i>d</i> -Cl	H	H	O	299	PhCH ₂ S	H	H	H	O
269	CF ₃	<i>o</i> -PhCH ₂ O	H	Cl	O	300	PhCH ₂ S	H	H	Cl	O
270	Ph(CH ₂) ₂	H	H	Cl	O	301	Cl	H	H	H	S
271	Ph(CH ₂) ₂	H	H	CF ₃	O	302	CF ₃	<i>o</i> -CF ₃	H	Cl	S
272	Ph(CH ₂) ₂	<i>o</i> -CF ₃	H	H	O	303	CF ₃	<i>o</i> -Me	H	H	S
273	Ph(CH ₂) ₂	<i>o</i> -CF ₃	H	Cl	O	304	CF ₃	H	H	H	S
274	Ph(CH ₂) ₂	<i>o</i> -Ph(CH ₂) ₂	H	H	O	305	CF ₃	H	H	CF ₃	S
275	Ph(CH ₂) ₂	<i>o</i> -Ph(CH ₂) ₂	H	CF ₃	O	306	MeO	H	H	Cl	S
276	Ph(CH ₂) ₂	<i>o</i> -Ph(CH ₂) ₂	H	Cl	O	307	PhCH ₂ O	H	H	H	S
277	CF ₃	H	H	F	O	308	PhCH ₂ O	H	H	CF ₃	S
278	PhCH ₂ O	H	H	F	O	309	<i>i</i> -Bu	H	H	H	O
279	CF ₃	H	H	Cl	S	310	PhOCH ₂	H	H	H	O
280	Et	H	H	H	O	311	CF ₃	<i>o</i> -Cl	H	H	O
281	CF ₃	H	H	PhCH ₂ O	O	312	MeS	H	H	H	O
282	CF ₃	H	Cl	H	O	313	PhCH ₂ O	H	H	Cl	O
283	CF ₃	H	H	Cl	O	314	PhCH ₂ O	H	H	<i>i</i> -Pr	O

<参考例 315>

4-(3,5-ジクロロフェノキシ)ベンジルブロミド

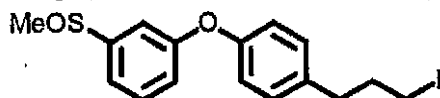


3,5-ジクロロフェノールと4-フルオロベンズアルデヒドを用い、参考例1と同様に反応させ4-(3,5-ジクロロフェノキシ)ベンズアルデヒドを得た後、水素化アルミニウムリチウムのかわりに水素化ホウ素ナトリウムを用い、参考例189と同様に反応させ4-(3,5-ジクロロフェノキシ)ベンジルアルコールを得た。得られたアルコー

ル (2.03 g)、四臭化炭素 (2.75 g) の塩化メチレン (30 mL) 溶液を 0℃ にて攪拌下、トリフェニルホスフィン (2.17 g) を加えた。0℃ にて 1 時間、室温にて 30 分攪拌後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1) にて精製した。目的物 (3.12 g) を無色油状物として得た。

<参考例 316>

1-ヨードプロピル-4-[(3-メタンスルフィニル)フェノキシ]ベンゼン

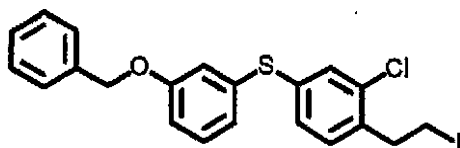


10

参考例 312 の化合物 (1.80 g) を塩化メチレン (30 mL) に溶解し、0℃ 攪拌下、m-クロロ過安息香酸 (770 mg) を少量ずつ加えた。同温にて 1 時間、室温にて 24 時間攪拌後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 後 1 : 2) にて精製した。目的物 (1.29 g) を黄色油状物として得た。

<参考例 317>

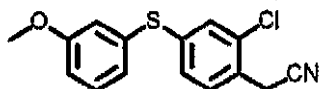
4'-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2'-クロロフェネチルヨード



20

<参考例 317-1>

2'-クロロ-4'-(3-メトキシフェニルチオ)ベンジルシアニド

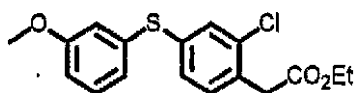


参考例 53 の化合物を参考例 189 と同様に処理しアルコール体を得た後、アルコール (5.64 g) を塩化メチレン (100 mL) に溶解し三臭化リン (2.25 mL) を滴下した。室温にて 1 時間攪拌後水を加え、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し淡黄色油状物を得た。得られた油状物、シアニ化カリウム (1.56 g) の DMSO (25 mL)、水 (10 mL) 溶液を 90℃ にて 5 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1) にて精製した。目的とするシアノ体 (3.81 g) を淡黄色油状物として得た。

30

<参考例 317-2>

2'-クロロ-4'-(3-メトキシフェニルチオ)フェニル酢酸エチル



40

上記シアノ体 (3.81 g)、水酸化カリウム (3.68 g) のエタノール (80 mL)、水 (10 mL) 溶液を 6 時間加熱還流した。冷後不溶物を濾去し、濾液を希塩酸で中和した。酢酸エチルにて抽出後、水、飽和食塩水にて洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し得られた残渣にエタノール (50 mL)、塩化チオニル (2 mL) を加え室温にて 1 時間攪拌後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1) にて精製した。エチルエステル体 (3.89 g) を無色油状物として得た。

<参考例 317-3>

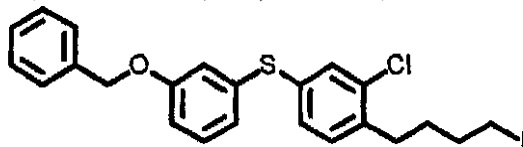
4'-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2'-クロロフェネチルヨード

50

上記エチルエステルを参考例 187 と同様に反応させ 4' - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2' - クロロフェニル酢酸エチルを得た後、参考例 189 と同様に還元しアルコール体を得た。ついで、参考例 252 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

< 参考例 318 >

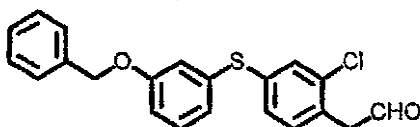
1 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 3 - クロロ - 4 - ヨードブチルベンゼン



10

< 参考例 318-1 >

4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェネチルアルデヒド

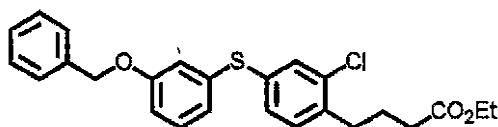


参考例 317-3 で得られる 4' - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2' - クロロフェニル酢酸エチルをアルカリ加水分解後、N、O - ジメチルヒドロキシアミンと縮合させアミド体を得た後、参考例 189 と同様に還元し目的とするアルデヒド体を黄色油状物として得た。

20

< 参考例 318-2 >

4 - [(3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] 酪酸エチル



上記 318-1 の化合物を参考例 60 と同様に反応させた後、参考例 122 と同様に不飽和結合を還元し目的とする酪酸エチル誘導体を得た。

< 参考例 318-3 >

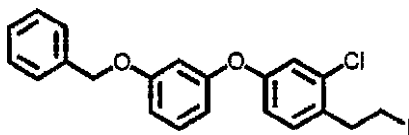
1 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 3 - クロロ - 4 - ヨードブチルベンゼン

30

上記 318-2 の化合物を参考例 189 と同様に反応させアルコール体を得た後、参考例 252 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

< 参考例 319 >

4' - [(3 - ベンジルオキシ) フェノキシ] - 2' - クロロフェネチルヨージド

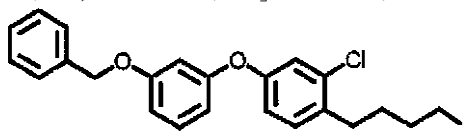


参考例 56 の化合物を用い前記参考例 317 と同様に反応させ、目的物を黄色油状物として得た。

40

< 参考例 320 >

4 - [(3 - ベンジルオキシ) フェノキシ] - 2 - クロロ - 1 - ヨードブチルベンゼン

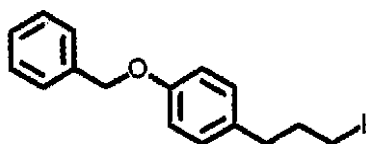


参考例 56 の化合物を用い、参考例 318 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

< 参考例 321 >

4' - ベンジルオキシジヒドロシナミルヨージド

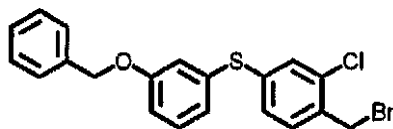
50



4'-ベンジルオキシジヒドロシンナミルアルコールを用い参考例252と同様に反応させ、目的物を黄色粉末として得た。

<参考例322>

4'-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2'-クロロベンジルブロミド



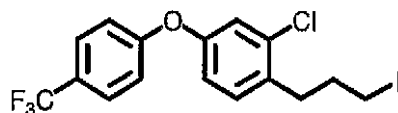
10

2-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒドのかわりに2-クロロ-4-フルオロベンズニトリルを用いて参考例1と同様に反応させ2-クロロ-4-(3-メトキシフェニルチオ)ベンズニトリルを得た後、参考例317-2と同様な方法で反応させ加水分解し、引き続き参考例187と同様な方法にて、メトキシ基を分解後、エステル化しベンジルエーテル化した後、参考例189と同様に反応させアルコール体へ変換した。続いて参考例315と同様に四臭化炭素を用いて行い目的物を無色油状物として得た。

<参考例323>

2'-クロロ-4'-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)ジヒドロシンナミルヨージド

20



p-トリフルオロメチルフェノールを用い参考例1と同様な方法でアルデヒド体を合成した。次にこのアルデヒドを参考例60と同様にしてHorner-Emmons反応を行い、参考例123と同様にして還元後、参考例189と同様な手法でアルコール体へ変換した。最後に参考例252と同様な方法でヨウ素化し目的物を無色油状物として得た。

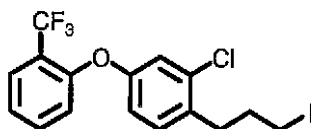
MS (EI+): 440 ([M]⁺).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.12-2.19 (2H, m), 2.85 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.21 (2H, t, J=7.3 Hz), 6.90 (1H, dd, J=2.5, 8.6 Hz), 7.04-7.08 (3H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 7.60 (2H, d, J=8.6 Hz).

30

<参考例324>

2'-クロロ-4'-(2-トリフルオロメチルフェノキシ)ジヒドロシンナミルヨージド



40

o-トリフルオロメチルフェノールを用い、参考例232と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

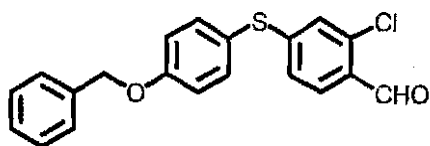
MS (EI+): 440 ([M]⁺).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.11-2.18 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.21 (2H, t, J=7.3 Hz), 6.88 (1H, dd, J=2.5, 8.6 Hz), 6.96 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.04 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.18-7.26 (2H, m), 7.49 (1H, t, J=8.6 Hz), 7.68 (1H, d, J=8.0 Hz).

<参考例325>

4-(4-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロベンズアルデヒド

50



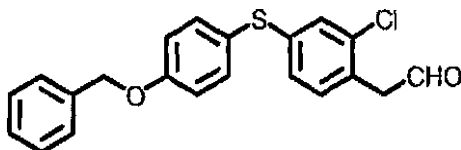
p-ヒドロキシチオフェノール (2.12 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (40 mL) に溶解し、2-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒド (2.66 g) および炭酸カリウム (4.64 g) を加え、50℃にて2時間攪拌した。さらにベンジルブロミド (4.00 mL) を加え50℃にて1.5時間、70℃にて2.5時間攪拌した。酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。反応液に水を加え溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝10：1) にて精製し、目的物 (5.70 g) を無色固体として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.12 (2H, s), 6.96–7.03 (3H, m), 7.06 (2H, m), 7.38–7.50 (6H, m), 8.56 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 10.33 (1H, s).

<参考例 326>

4'-(4-ベンジルオキシフェニルチオ)-2'-クロロフェネチルアルデヒド



20

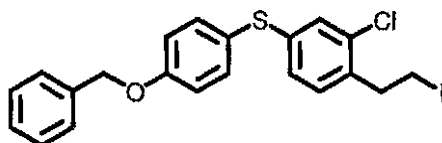
氷冷下にて (Methoxymethyl) triphenyl phosphonium chloride (8.28 g) のテトラヒドロフラン (160 mL) 溶液に t-ブトキシカリウム (2.71 g) を加え1時間攪拌し、上記参考例 325 (5.70 g) を加えて1時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝6：1) にて精製し、ビニルエーテル体 (6.50 g) を淡黄色油状物として得た。このものをテトラヒドロフラン (90 mL) に溶解し、6 mol/L-塩酸水溶液 (60 mL) を加え60℃にて5時間攪拌した。酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。反応液に水を加え溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝9：1) にて精製し、目的物 (4.48 g) を無色粉末として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.77 (2H, d, $J=1.8$ Hz), 5.09 (2H, s), 6.97–7.04 (3H, m), 7.05–7.10 (1H, m), 7.15 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.32–7.46 (7H, m), 9.72 (1H, t, $J=1.8$ Hz).

<参考例 327>

4'-(4-ベンジルオキシフェニルチオ)-2'-クロロフェネチルヨージド



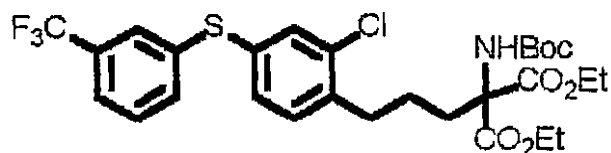
40

上記実施例 326 を用い、参考例 189 と同様な手法でアルコール体へ変換した後に参考例 252 と同様な方法でヨウ素化し目的物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.22 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.30 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 5.09 (2H, s), 6.96–7.02 (3H, m), 7.09 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 7.33–7.45 (7H, m).

【実施例 1】

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-[2-クロロ-4-(3-トリフルオロメチルフェニルチオ)フェニル]-2-エトキシカルボニルペンタン酸エチル



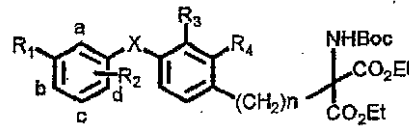
アルゴン気流下、2-*t*-ブトキシカルボニルアミノマロン酸ジエチル（1.3 mL）のTHF（35 mL）、DMF（4 mL）溶液に、室温にてナトリウム-*t*-ブトキシド（490 mg）を加えた。80℃にて20分撹拌した後室温にもどし、参考例279（1.55 g）の化合物のTHF（5 mL）溶液を滴下した。その後、5時間加熱還流し、氷水に反応液をあけ酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）にて精製した。目的物（1.87 g）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ ：2.2–1.36（6 H, m）, 1.42（9 H, s）, 1.45–1.53（2 H, m）, 2.37（2 H, br）, 2.74（2 H, t, $J=7.8\text{ Hz}$ ）, 4.23（4 H, m）, 5.94（1 H, s）, 7.16–7.21（2 H, m）, 7.36–7.56（5 H, m）。

【実施例2～67】

参考例に示した各種ハロゲン誘導体を用い、上記実施例1と同様な方法によって表6と表7に示す化合物を合成した。

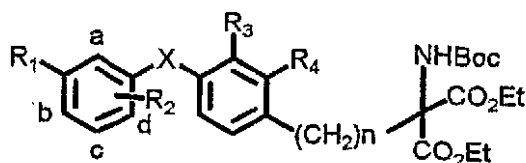
表 6



実施例	R1	R2	R3	R4	X	n	性状	収率 (%)
2	Cl	o-Cl	H	Cl	O	3	無色油状物	74
3	t-Bu	H	H	H	O	3	無色油状物	64
4	CF ₃	H	H	H	O	3	無色油状物	100
5	CF ₃	H	OMe	H	O	3	無色油状物	100
6	CF ₃	H	H	OMe	O	3	無色油状物	100
7	CF ₃	H	CF ₃	H	O	3	無色油状物	100
8	CF ₃	H	H	CF ₃	O	3	無色油状物	92
9	CF ₃	o-CF ₃	H	H	O	3	黄色油状物	47
10	CF ₃	o-CF ₃	H	Cl	O	3	無色油状物	89
11	CF ₃	b-Cl	H	H	O	3	無色油状物	94
12	CF ₃	o-PhCH ₂ O	H	Cl	O	3	無色油状物	91
13	Ph(CH ₂) ₂	H	H	Cl	O	3	無色油状物	83
14	Ph(CH ₂) ₂	H	H	CF ₃	O	3	無色油状物	90
15	Ph(CH ₂) ₂	o-CF ₃	H	H	O	3	無色油状物	97
16	Ph(CH ₂) ₂	o-Ph(CH ₂) ₂	H	H	O	3	無色油状物	95
17	Ph(CH ₂) ₂	o-Ph(CH ₂) ₂	H	CF ₃	O	3	無色油状物	100
18	Ph(CH ₂) ₂	o-Ph(CH ₂) ₂	H	Cl	O	3	無色油状物	98
19	i-PrO	o-iPr	H	Cl	O	3	無色油状物	100
20	PhO	H	H	Cl	O	3	無色油状物	92
21	PhCH ₂ O	H	H	H	O	3	無色油状物	95
22	PhCH ₂ O	H	H	Br	O	3	無色油状物	100
23	PhCH ₂ O	H	H	SMe	O	3	無色油状物	-
24	PhCH ₂ O	H	H	Me	O	3	無色油状物	100
25	PhCH ₂ O	H	H	Et	O	3	無色油状物	72
26	PhCH ₂ O	H	H	Cl	S	2	淡黄色油状物	100
27	PhCH ₂ O	H	H	Cl	S	3	無色油状物	100
28	PhCH ₂ O	H	H	Cl	S	4	無色油状物	100
29	PhCH ₂ O	o-CF ₃	H	H	O	3	無色油状物	99
30	Cl	H	H	H	S	3	無色油状物	82
31	CF ₃	o-CF ₃	H	Cl	S	3	無色油状物	66
32	Et	H	H	H	O	3	無色油状物	100
33	SOMe	H	H	H	O	3	無色油状物	100
34	Cl	o-Cl	H	H	O	1	無色油状物	56
35	CF ₃	H	H	PhCH ₂ O	O	3	無色油状物	100
36	PhCH ₂ O	H	H	Cl	O	3	無色油状物	100
37	CF ₃	H	Cl	H	O	3	無色油状物	100
38	CF ₃	H	H	Cl	O	3	無色油状物	100
39	PhCH ₂ O	H	H	F	O	3	無色油状物	100
40	CF ₃	a-Cl	H	H	O	3	無色油状物	100

-は次工程とあわせて表8-10に示す

表 7

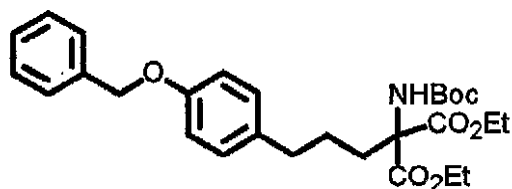


実施例	R1	R2	R3	R4	X	n	性状	収率 (%)
41	CF ₃	c-Cl	H	H	O	3	淡黄色油状物	41
42	CF ₃	d-Cl	H	H	O	3	淡黄色油状物	72
43	Ph(CH ₂) ₂	c-CF ₃	H	Cl	O	3	無色油状物	93
44	PhCH ₂ O	H	H	Cl	O	2	無色油状物	-
45	PhCH ₂ O	H	H	Cl	O	4	無色油状物	-
46	CF ₃	H	H	F	O	3	無色油状物	100
47	PhCH ₂ O	c-PhCH ₂ O	H	H	O	3	無色油状物	-
48	PhCH ₂ O	c-PhCH ₂ O	H	Cl	O	3	無色油状物	-
49	PhCH ₂ O	c-Cl	H	Cl	O	3	無色油状物	100
50	PhCH ₂ O	H	H	CF ₃	O	3	無色油状物	100
51	PhCH ₂ O	H	H	Ph	O	3	無色油状物	-
52	MeS	H	H	H	O	3	無色油状物	83
53	n-C ₅ H ₁₁	H	H	H	O	3	無色油状物	86
54	c-C ₇ H ₁₅	H	H	H	O	3	無色油状物	88
55	iPr	c-iPrO	H	H	O	3	無色油状物	95
56	iPr	c-iPr	H	Cl	O	3	無色油状物	66
57	PhCH ₂ S	H	H	H	O	3	無色油状物	-
58	PhCH ₂ S	H	H	Cl	O	3	無色油状物	-
59	i-Bu	H	H	H	O	3	無色油状物	76
60	PhOCH ₂	H	H	H	O	3	無色油状物	100
61	PhCH ₂ O	H	H	i-Pr	O	3	無色油状物	-
62	CF ₃	H	H	H	S	3	無色油状物	90
63	CF ₃	H	H	CF ₃	S	3	淡黄色油状物	53
64	CF ₃	c-Me	H	H	S	3	無色油状物	100
65	MeO	H	H	Cl	S	3	無色油状物	87
66	PhCH ₂ O	H	H	H	S	3	無色油状物	-
67	PhCH ₂ O	H	H	CF ₃	S	3	無色油状物	100
68	PhCH ₂ O	H	H	Cl	S	1	無色油状物	100

—は次工程とあわせて表8-10に示す

【実施例 69】

5-[(4-ベンジルオキシ)フェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-エトキシカルボニルペンタン酸エチル

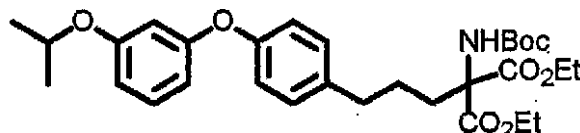


参考例 321 の化合物を用い実施例 1 と同様に反応させ、目的物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (6 H, t, $J=7.1$ Hz), 1.42 (9 H, s), 1.44–1.47 (2 H, m), 2.31 (2 H, br s), 2.57 (2 H, t, $J=7.6$ Hz), 4.11–4.27 (4 H, m), 5.03 (2 H, s), 5.92 (1 H, br s), 6.88 (2 H, d, $J=8.8$ Hz), 7.06 (2 H, d, $J=8.8$ Hz), 7.29–7.43 (5 H, m).

【実施例 70】

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-エトキシカルボニル-5-[4-(3-イソプロポキシフェノキシ)フェニル]ペンタン酸エチル

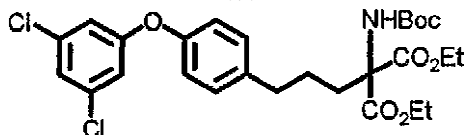


上記実施例 69 の化合物を参考例 123 と同様に接触還元し、得られたフェノール体 (850 mg) を DMF (20 mL) に溶解後、2-ヨードプロパン (0.2 mL)、炭酸カリウム (500 mg) を加え 60℃ にて 4 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4:1) にて精製した。目的物 (760 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (6 H, t, $J=7.3$ Hz), 1.31 (6 H, d, $J=5.9$ Hz), 1.42 (9 H, s), 1.45–1.52 (2 H, m), 2.34 (2 H, br), 2.61 (2 H, t, $J=7.8$ Hz), 4.17–4.27 (4 H, m), 4.50 (1 H, heptet, 5.9 Hz), 5.94 (1 H, br s), 6.50–6.53 (2 H, m), 6.59–6.62 (1 H, m), 6.92 (2 H, d, $J=8.8$ Hz), 7.10 (2 H, d, $J=8.8$ Hz), 7.18 (1 H, t, $J=8.8$ Hz).

【実施例 71】

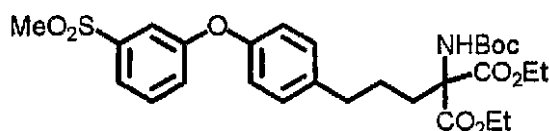
2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-5-[4-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニル]-2-エトキシカルボニルペンタン酸エチル



前記実施例 69 の化合物を参考例 123 と同様に接触還元し、得られたフェノール体 (1.27 g) と 3,5-ジクロロフェニルホウ酸 (1.18 g) を塩化メチレン (30 mL) に溶解し攪拌下、酢酸銅 (676 mg)、トリエチルアミン (0.86 mL) を加えた。16 時間後、さらに 8 時間後酢酸銅を同量追加し、40 時間攪拌後不溶物を濾去し濾液を水にあげ酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=20:1) にて精製し目的物 (333 mg) を淡青色油状物として得た。

【実施例 72】

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-エトキシカルボニル-5-[4-(3-メタンスルホニルフェノキシ)フェニル]ペンタン酸エチル

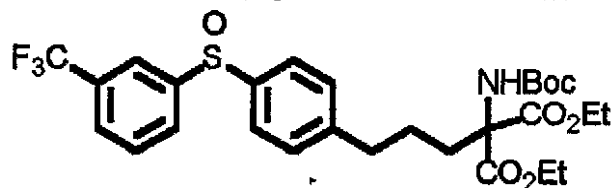


実施例 33 の化合物 (1.00 g) を塩化メチレン (30 mL) に溶解し、*m*-クロロ過安息香酸 (610 mg) を加え室温にて 6 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) にて精製した。目的物 (610 mg) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (6H, t, J = 7.3 Hz), 1.42 (9H, s), 1.47–1.56 (2H, m), 2.34 (2H, br), 2.64 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.04 (3H, s), 4.18–4.26 (4H, m), 5.95 (1H, br), 6.95 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.17 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.20–7.30 (3H, m), 7.47–7.52 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.8 Hz).

【実施例 73】

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-エトキシカルボニル-5-[4-(3-トリフルオロメチルフェニルスルフィニル)]フェニルペンタン酸エチル

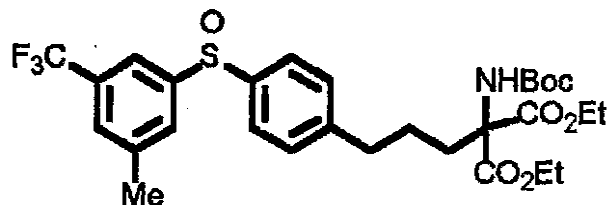


実施例 62 の化合物 (1.50 g) を塩化メチレン (80 mL) に溶解し、0℃攪拌下、*m*-クロロ過安息香酸 (450 mg) を少量ずつ加えた。同温にて 1 時間、室温にて 2 時間攪拌後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) にて精製した。目的物 (1.10 g) を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.18–1.21 (6H, m), 1.40 (9H, s), 1.44–1.52 (2H, m), 2.30 (2H, br), 2.66 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.14–4.22 (4H, m), 5.91 (1H, br), 7.27 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.59 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.95 (1H, s).

【実施例 74】

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-エトキシカルボニル-5-[4-(3-トリフルオロメチル-5-メチルフェニルスルフィニル)]フェニルペンタン酸エチル



実施例 64 の化合物を用い、上記実施例 73 と同様に行い目的物を無色油状物として得た。

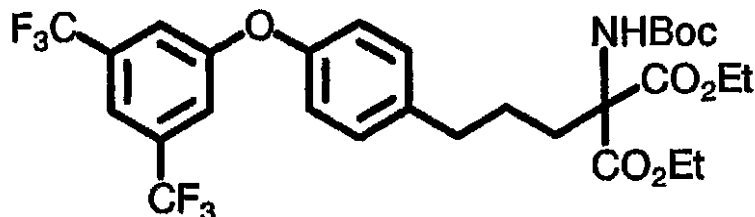
FABMS : 600 ([M+H]⁺).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.18–1.22 (6H, m), 1.41 (9H, s), 1.46–1.50 (2H, m), 2.31 (2H, br), 2.45

(3H, s), 2.66 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.14-4.22 (4H, m), 5.92 (1H, br s), 7.27 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.48 (1H, s), 7.55 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.62 (1H, s), 7.70 (1H, s).

<実施例75>実施例9の別途合成

5-[4-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-エトキシカルボニルペンタン酸エチル



10

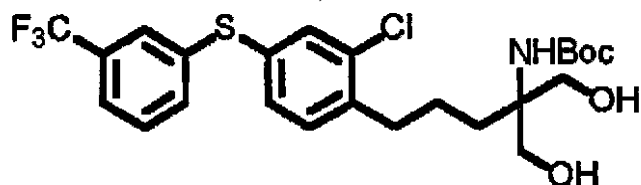
実施例69の化合物を参考例123と同様に接触還元し、得られたフェノール体を3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルホウ酸と実施例71と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (6H, t, J=7.3 Hz), 1.43 (9H, s), 1.47-1.58 (4H, m), 2.36 (2H, br s), 2.66 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.18-4.26 (4H, m), 5.96 (1H, br s), 6.96 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.36 (2H, s), 7.55 (1H, s).

20

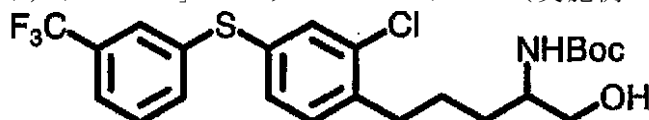
<実施例76及び77>

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-[2-クロロ-4-(3-トリフルオロメチルフェニルチオ)フェニル]プロピル-1,3-プロパンジオール(実施例76)



及び、2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-[2-クロロ-4-(3-トリフルオロメチルフェニルチオ)フェニル]ペンタン-1-オール(実施例77)

30



実施例1の化合物(1.87g)をTHF(30mL)に溶解し、0℃にて攪拌下水素化ホウ素リチウム(675mg)を加えた。引き続きエタノール(5mL)を加え、室温まで徐々に昇温しながら一晩攪拌した後、反応液に氷水を加え有機溶媒を減圧留去した。残渣に10%クエン酸水を加えpH3とした後、酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、ジオール体

40

(実施例76の化合物)

FABMS: 520 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (9H, s), 1.62-1.65 (4H, m), 2.72 (2H, br), 3.31 (2H, br), 3.57-3.62 (2H, m), 3.81-3.85 (2H, m), 4.93 (1H, s), 7.20-7.27 (3H, m), 7.38-7.55 (4H, m).

(実施例77の化合物)

FABMS: 490 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (9H, s), 1.63-1.7

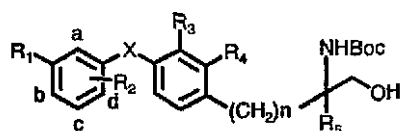
50

3 (4 H, m), 2.72–2.78 (2 H, m), 3.57 (1 H, br), 3.68–3.70 (2 H, m), 4.61 (1 H, br s), 7.20–7.22 (2 H, m), 7.39–7.55 (5 H, m).

【実施例 78～184】

実施例 2～68、70～74 の化合物を用い。上記実施例 76 と同様な方法によって表 8 から表 10 に示す化合物を合成した。

表 8



実施例	R1	R2	R3	R4	R5	X	n	性状	収率 (%)
78	Cl	c-Cl	H	Cl	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	79
79	Cl	c-Cl	H	Cl	H	O	3	無色油状物	12
80	t-Bu	H	H	H	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	78
81	t-Bu	H	H	H	H	O	3	無色油状物	15
82	CF ₃	H	H	H	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	74
83	CF ₃	H	H	H	H	O	3	無色油状物	17
84	CF ₃	H	OMe	H	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	76
85	CF ₃	H	OMe	H	H	O	3	無色油状物	5
86	CF ₃	H	H	OMe	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	45
87	CF ₃	H	H	OMe	H	O	3	無色油状物	17
88	CF ₃	H	CF ₃	H	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	68
89	CF ₃	H	CF ₃	H	H	O	3	無色油状物	16
90	CF ₃	H	H	CF ₃	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	41
91	CF ₃	H	H	CF ₃	H	O	3	無色油状物	22
92	CF ₃	c-CF ₃	H	H	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	72
93	CF ₃	c-CF ₃	H	H	H	O	3	黄色油状物	14
94	CF ₃	c-CF ₃	H	Cl	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	77
95	CF ₃	c-CF ₃	H	Cl	H	O	3	無色油状物	19
96	CF ₃	b-Cl	H	H	CH ₂ OH	O	3	無色粉末	62
97	CF ₃	b-Cl	H	H	H	O	3	無色粉末	29
98	CF ₃	c-PhCH ₂ O	H	Cl	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	67
99	CF ₃	c-PhCH ₂ O	H	Cl	H	O	3	無色油状物	12
100	Ph(CH ₂) ₂	H	H	Cl	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	84
101	Ph(CH ₂) ₂	H	H	Cl	H	O	3	無色油状物	15
102	Ph(CH ₂) ₂	H	H	CF ₃	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	72
103	Ph(CH ₂) ₂	H	H	CF ₃	H	O	3	無色油状物	18
104	Ph(CH ₂) ₂	c-CF ₃	H	H	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	80
105	Ph(CH ₂) ₂	c-CF ₃	H	H	H	O	3	無色油状物	16
106	Ph(CH ₂) ₂	c-Ph(CH ₂) ₂	H	H	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	71
107	Ph(CH ₂) ₂	c-Ph(CH ₂) ₂	H	H	H	O	3	無色油状物	11
108	Ph(CH ₂) ₂	c-Ph(CH ₂) ₂	H	CF ₃	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	54
109	Ph(CH ₂) ₂	c-Ph(CH ₂) ₂	H	CF ₃	H	O	3	無色油状物	13
110	Ph(CH ₂) ₂	c-Ph(CH ₂) ₂	H	Cl	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	61
111	Ph(CH ₂) ₂	c-Ph(CH ₂) ₂	H	Cl	H	O	3	無色油状物	10
112	i-PrO	c-iPr	H	Cl	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	82
113	i-PrO	c-iPr	H	Cl	H	O	3	無色油状物	7
114	PhO	H	H	Cl	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	76
115	PhO	H	H	Cl	H	O	3	無色油状物	17
116	PhCH ₂ O	H	H	H	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	76
117	PhCH ₂ O	H	H	H	H	O	3	無色油状物	11
118	PhCH ₂ O	H	H	Br	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	61
119	PhCH ₂ O	H	H	Br	H	O	3	無色油状物	11
120	PhCH ₂ O	H	H	SMe	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	(38)
121	PhCH ₂ O	H	H	SMe	H	O	3	無色油状物	(10)

括弧は前工程からの通算収率を示す

表 9

実施例	R1	R2	R3	R4	R5	X	n	性状	収率 (%)
122	PhCH ₂ O	H	H	Me	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	75
123	PhCH ₂ O	H	H	Me	H	O	3	無色油状物	11
124	PhCH ₂ O	H	H	Et	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	61
125	PhCH ₂ O	H	H	Et	H	O	3	無色油状物	8
126	PhCH ₂ O	H	H	Cl	CH ₂ OH	S	2	無色粉末	41
127	PhCH ₂ O	H	H	Cl	H	S	2	淡黄色油状物	11
128	PhCH ₂ O	H	H	Cl	CH ₂ OH	S	3	無色粉末	65
129	PhCH ₂ O	H	H	Cl	H	S	3	無色油状物	26
130	PhCH ₂ O	H	H	Cl	CH ₂ OH	S	4	無色油状物	76
131	PhCH ₂ O	H	H	Cl	H	S	4	無色油状物	15
132	PhCH ₂ O	<i>c</i> -CF ₃	H	H	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	83
133	PhCH ₂ O	<i>c</i> -CF ₃	H	H	H	O	3	無色油状物	10
134	Cl	H	H	H	CH ₂ OH	S	3	無色油状物	41
135	Cl	H	H	H	H	S	3	無色油状物	31
136	CF ₃	<i>c</i> -CF ₃	H	Cl	CH ₂ OH	S	3	無色アモルファス	66
137	CF ₃	<i>c</i> -CF ₃	H	Cl	H	S	3	無色油状物	13
138	Et	H	H	H	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	76
139	Et	H	H	H	H	O	3	無色油状物	13
140	SOMe	H	H	H	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	67
141	SOMe	H	H	H	H	O	3	無色油状物	27
142	Cl	<i>c</i> -Cl	H	H	CH ₂ OH	O	1	無色アモルファス	56
143	Cl	<i>c</i> -Cl	H	H	H	O	1	無色粉末	24
144	CF ₃	H	H	PhCH ₂ O	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	64
145	CF ₃	H	H	PhCH ₂ O	H	O	3	無色油状物	5
146	PhCH ₂ O	H	H	Cl	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	77
147	PhCH ₂ O	H	H	Cl	H	O	3	無色油状物	19
148	CF ₃	H	Cl	H	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	58
149	CF ₃	H	H	Cl	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	68
150	PhCH ₂ O	H	H	F	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	34
151	CF ₃	<i>a</i> -Cl	H	H	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	57
152	CF ₃	<i>c</i> -Cl	H	H	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	51
153	CF ₃	<i>d</i> -Cl	H	H	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	37
154	Ph(CH ₂) ₂	<i>c</i> -CF ₃	H	Cl	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	46
155	PhCH ₂ O	H	H	Cl	CH ₂ OH	O	2	無色粉末	(49)
156	PhCH ₂ O	H	H	Cl	CH ₂ OH	O	4	無色油状物	(72)
157	CF ₃	H	H	F	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	63
158	PhCH ₂ O	<i>c</i> -PhCH ₂ O	H	H	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	(45)
159	PhCH ₂ O	<i>c</i> -PhCH ₂ O	H	Cl	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	(17)
160	PhCH ₂ O	<i>c</i> -Cl	H	Cl	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	61
161	PhCH ₂ O	H	H	CF ₃	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	83
162	PhCH ₂ O	H	H	Ph	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	(50)
163	MeS	H	H	H	CH ₂ OH	O	3	無色粉末	56
164	<i>n</i> -C ₆ H ₁₁	H	H	H	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	98
165	<i>c</i> -C ₇ H ₁₅	H	H	H	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	90
166	iPr	<i>c</i> -iPrO	H	H	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	72
167	iPr	<i>c</i> -iPr	H	Cl	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	33
168	PhCH ₂ S	H	H	H	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	(20)

括弧は前工程からの通算収率を示す

10

20

30

40

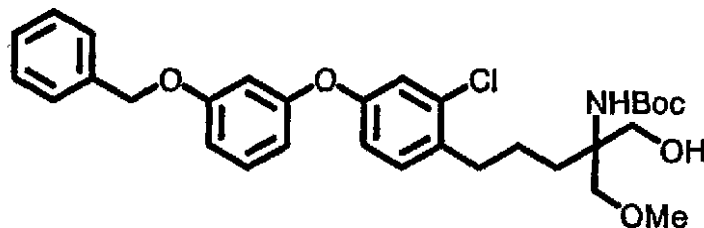
表 1 0

実施例	R1	R2	R3	R4	R5	X	n	性状	収率 (%)
169	PhCH ₂ S	H	H	Cl	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	(11)
170	i-Bu	H	H	H	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	92
171	PhOCH ₂	H	H	H	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	64
172	PhCH ₂ O	H	H	i-Pr	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	(62)
173	CF ₃	H	H	H	CH ₂ OH	S	3	無色粉末	89
174	CF ₃	H	H	H	CH ₂ OH	SO	3	無色アモルファス	71
175	CF ₃	H	H	CF ₃	CH ₂ OH	S	3	無色油状物	51
176	CF ₃	c-Me	H	H	CH ₂ OH	S	3	無色粉末	81
177	CF ₃	c-Me	H	H	CH ₂ OH	SO	3	無色粉末	65
178	MeO	H	H	Cl	CH ₂ OH	S	3	無色油状物	56
179	PhCH ₂ O	H	H	H	CH ₂ OH	S	3	無色油状物	(45)
180	PhCH ₂ O	H	H	CF ₃	CH ₂ OH	S	3	無色油状物	66
181	Cl	c-Cl	H	H	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	50
182	Cl	c-Cl	H	H	H	O	3	無色油状物	13
183	MeSO ₂	H	H	H	CH ₂ OH	O	3	無色アモルファス	78
184	i-PrO	H	H	H	CH ₂ OH	O	3	無色油状物	68

括弧は前工程からの通算収率を示す

【実施例 1 8 5】

5-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシメチルペンタン-1-オール



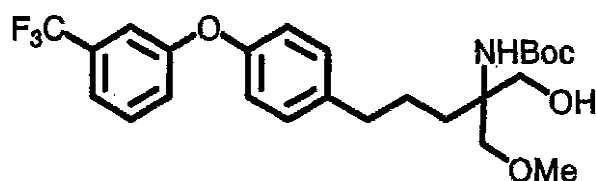
実施例 1 4 6 の化合物 (720 mg) をアセトニトリル (20 mL) に溶解し Ag₂O (1.85 g)、MeI (3 mL) を加え常温にて 7 日間攪拌した。セライト濾過後、濾液を濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3:1) にて精製し目的物 (310 mg) を各々無色油状物として得た。

FABMS: 556 ([M+H]⁺).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (9H, s), 1.48-1.81 (4H, m), 2.68 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.33 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.36 (3H, s), 3.57 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.65 (2H, d, J=6.8 Hz), 5.03 (2H, s), 5.10 (1H, br s), 6.59-6.62 (2H, m), 6.74 (1H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 6.84 (1H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 7.00 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.15 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.23 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.33-7.42 (5H, m).

【実施例 1 8 6】

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシメチル-5-[4-(3-トリフルロロメチルフェノキシ)フェニル]ペンタン-1-オール



実施例 82 の化合物を用い上記実施例 185 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

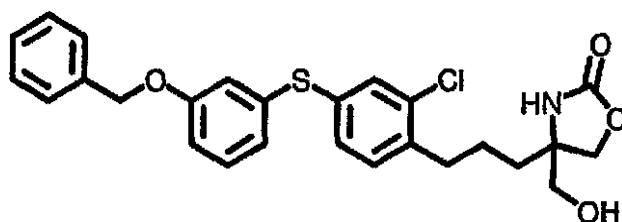
FABMS: 484 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (9H, s), 1.48–1.83 (4H, m), 2.57–2.65 (2H, m), 3.33 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 3.37 (3H, s), 3.58 (1H, d, 8.8 Hz), 3.62 (2H, br s), 5.07 (1H, br s), 6.94 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 7.10–7.21 (4H, m), 7.30 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.40 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$).

10

【実施例 187】

4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]プロピル-4-ヒドロキシメチル-2-オキサゾリジノン



20

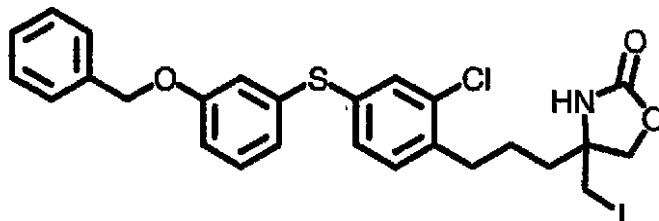
実施例 128 の化合物 (3.30 g) を THF (80 mL) に溶解し、0℃にて 60% 水素化ナトリウム (600 mg) を加え、その後常温にて 24 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出し水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1:1 後に酢酸エチルのみ) にて精製し、目的物 (2.37 g) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.63–1.72 (4H, m), 2.74 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.51 (1H, d, $J=11.2\text{ Hz}$), 3.58 (1H, d, $J=11.2\text{ Hz}$), 4.09 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 4.24 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 5.02 (2H, s), 5.28 (1H, br s), 6.87–6.90 (1H, m), 6.94–7.00 (2H, m), 7.09–7.16 (2H, m), 7.22–7.52 (7H, m).

30

【実施例 188】

4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]プロピル-4-ヨウドメチル-2-オキサゾリジノン



40

上記実施例 187 の化合物 (2.37 g) のピリジン (30 mL) 溶液に p-トルエンスルホンクロリド (1.33 g) を加え常温にて 24 時間、60℃にてさらに 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出後、水、希塩酸、水、飽和食塩水の順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 = 1:1) にて精製し、スルホン酸エステル体 (2.14 g) を無色油状物として得た。このスルホン酸エステル (2.14 g) をアセトン (20

50

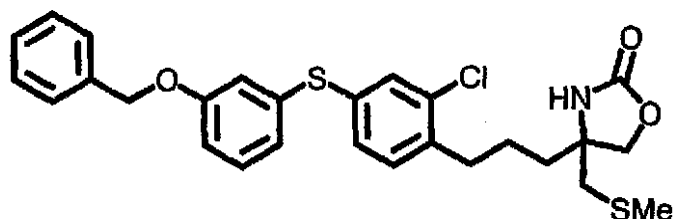
mL) に溶解し、ヨウ化ナトリウム (2.55 g) を加え、10 時間加熱還流した。反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出後、水、飽和食塩水にて洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 = 1 : 1) にて精製し目的物 (1.47 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.59–1.65 (2H, m), 1.83–1.89 (2H, m), 2.75 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.31 (2H, s), 4.19 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 4.21 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 5.02 (2H, s), 5.13 (1H, br s), 6.88 (1H, dd, $J=7.8, 2.0$ Hz), 6.94–7.00 (2H, m), 7.11 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J=7.8, 2.0$ Hz), 7.22–7.41 (7H, m).

10

【実施例 189】

4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]プロピル-4-メチルチオメチル-2-オキサゾリジノン



20

上記実施例 188 の化合物 (1.47 g) を THF (30 mL) に溶解し NaSMe (210 mg) を加え常温にて 2 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し目的物 (1.27 g) を無色油状物として得た。

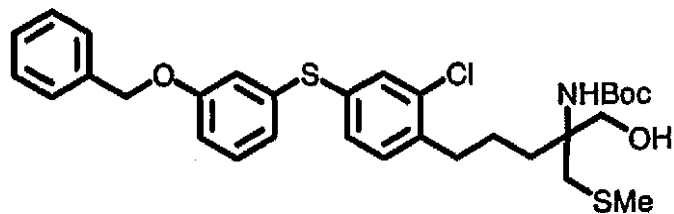
FABMS: 514 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.62–1.77 (4H, m), 2.17 (3H, s), 2.68 (1H, d, $J=13.2$ Hz), 2.74 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.78 (1H, d, $J=13.2$ Hz), 4.15 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 4.20 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 5.03 (2H, s), 5.22 (1H, br s), 6.87–6.90 (1H, m), 6.93–6.97 (2H, m), 7.10–7.17 (2H, m), 7.22–7.41 (7H, m).

30

【実施例 190】

5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチルチオメチルペンタン-1-オール



40

上記実施例 189 の化合物 (1.27 g) をアセトニトリル (20 mL) に溶解し、 Boc_2O (1.09 g)、ジメチルアミノピリジン (100 mg) を加え常温にて 30 分攪拌した。反応液を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 = 4 : 1) にて精製し N-Boc-オキサゾリジノン体 (1.48 g) を無色油状物として得た。このものをメタノール (20 mL) に溶解し、炭酸セシウム (410 mg) を加え常温にて 1 晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し希塩酸、水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 = 2 : 1) にて精製し目的物 (1.28 g) を無色油状物として得た。

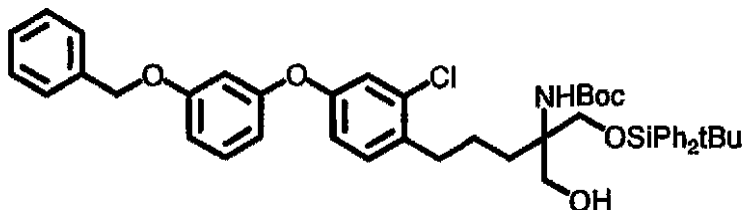
FABMS: 588 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (9H, s), 1.51–1.66 (3H, m), 1.82–1.85 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.69 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.75 (1H, d, $J=13.4\text{ Hz}$), 2.90 (1H, d, $J=13.4\text{ Hz}$), 3.69–3.70 (2H, m), 4.02 (1H, br), 4.99 (1H, br s), 5.02 (2H, s), 6.86–6.94 (3H, m), 7.12–7.17 (2H, m), 7.21–7.41 (7H, m).

【実施例 191】

5-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-*t*-ブチルジフェニルシロキシメチルペンタン-1-オール

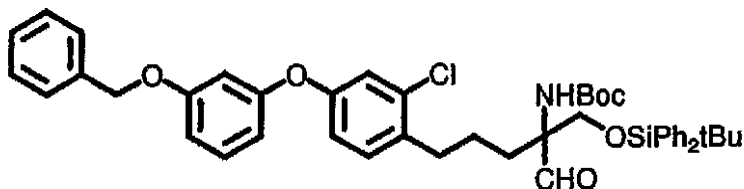


実施例 146 の化合物 (3.25 g) を DMF (18 mL) に溶解しジイソプロピルエチルアミン (10.5 mL)、 $t\text{-BuPh}_2\text{SiCl}$ (1.73 g) を加え、常温にて 8 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出後、水、希塩酸、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=7:1) にて精製し目的物 (1.64 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.06 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.49–1.82 (4H, m), 2.66 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 3.54 (1H, d, $J=10.3\text{ Hz}$), 3.65–3.67 (2H, m), 3.74 (1H, d, $J=10.3\text{ Hz}$), 5.03 (2H, s), 5.05 (1H, br s), 6.59 (1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$), 6.63 (1H, t, $J=2.4\text{ Hz}$), 6.74 (1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$), 6.82 (1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.23 (1H, t, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.31–7.45 (11H, m), 7.61–7.64 (4H, m).

【実施例 192】

5-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-*t*-ブチルジフェニルシロキシメチルペンタナール



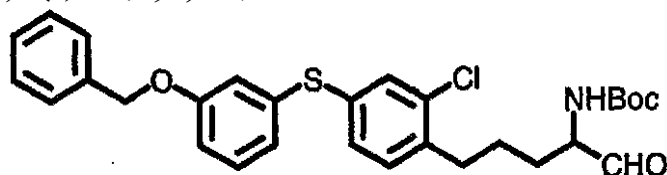
上記実施例 191 の化合物 (940 mg) を DMF (10 mL) に溶解し、二クロム酸ピリジニウム (800 mg) を加え常温にて 48 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水の順に洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3:1) にて精製し、目的物 (710 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.49–1.73 (4H, m), 2.64 (2H, br s), 3.84 (1H, d, $J=10.3\text{ Hz}$), 4.13 (1H, d, $J=10.3\text{ Hz}$), 5.03 (2H, s), 5.43 (1H, br s), 6.58 (1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$), 6.62 (1H, t, $J=2.4\text{ Hz}$), 6.74 (1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.23 (1H, t, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.31–7.45 (11H, m), 7.61–7.64 (4H, m).

3 Hz), 7.30–7.43 (11H, m), 7.56–7.64 (4H, m), 9.36 (1H, s).

【実施例193】

5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノペンタナール



10

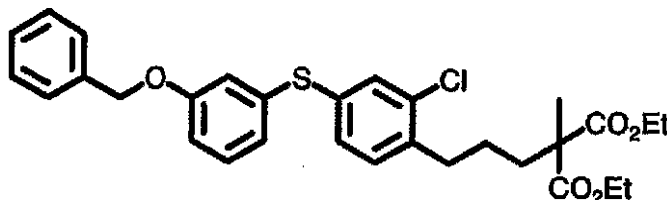
−78℃にて塩化メチレン(20 mL)のオキサリルクロリド(1.0 mL)溶液にDMSO(1.7 mL)の塩化メチレン(10 mL)混液を加えた後、実施例129の化合物(5.59 g)の塩化メチレン(20 mL)溶液を滴下した。15分後トリエチルアミン(7.2 mL)を加えた。常温まで2時間攪拌し、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3：1)にて精製し目的物(4.75 g)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (9H, s), 1.60–1.74 (3H, m), 1.96 (1H, br), 2.72–2.77 (2H, m), 4.28 (1H, br), 5.02 (2H, s), 6.87–6.95 (3H, m), 7.10–7.16 (2H, m), 7.23 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.28–7.52 (5H, m), 9.58 (1H, s).

20

【実施例194】

5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エトキシカルボニル-2-メチルペンタン酸エチル



30

水素化ナトリウム(242 mg)をDMF(5 mL)に溶解し、ジエチルメチルマロン酸エステル(0.956 mL)を加え30分間攪拌した。これに参考例252の化合物(2.50 g)のDMF(5 mL)溶液を加え1時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出後、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=20：1→10：1)で精製し、目的物(2.74 g)を黄色油状物として得た。

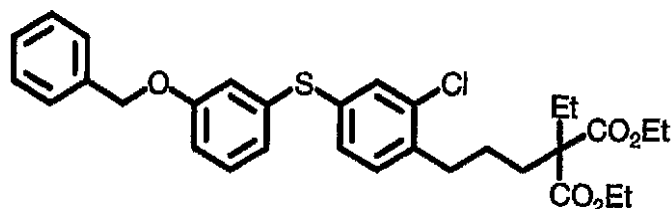
MS(EI): 540 ($[\text{M}]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 1.40 (3H, s), 1.52–1.60 (2H, m), 1.91–1.95 (2H, m), 2.70 (2H, t, $J=7.9$ Hz), 4.16 (4H, q, $J=7.3$ Hz), 5.02 (2H, s), 6.86–6.94 (3H, m), 7.11–7.14 (2H, m), 7.20–7.24 (1H, m), 7.31–7.40 (6H, m).

40

【実施例195】

5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エトキシカルボニル-2-エチルペンタン酸エチル



エチルマロン酸ジエチルを用い上記実施例 194 と同様に反応させ目的物を黄色油状物として得た。

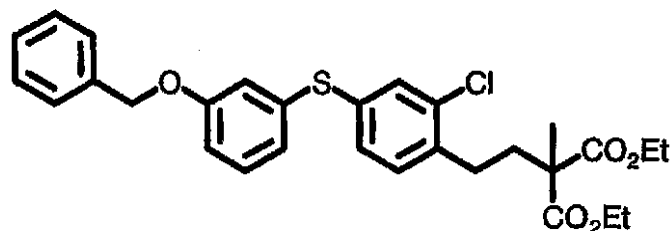
MS (EI) : 554 ($[M]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.80 (3 H, t, $J=7.3$ Hz), 1.22 (6 H, t, $J=7.3$ Hz), 1.45–1.53 (2 H, m), 1.89–1.97 (4 H, m), 2.70 (2 H, t, $J=7.3$ Hz), 4.16 (4 H, q, $J=7.3$ Hz), 5.02 (2 H, s), 6.86–6.94 (3 H, m), 7.11–7.16 (2 H, m), 7.20–7.24 (1 H, m), 7.31–7.40 (6 H, m).

10

【実施例 196】

4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エトキシカルボニル-2-メチル酪酸エチル



20

参考例 317 の化合物を用い、実施例 194 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

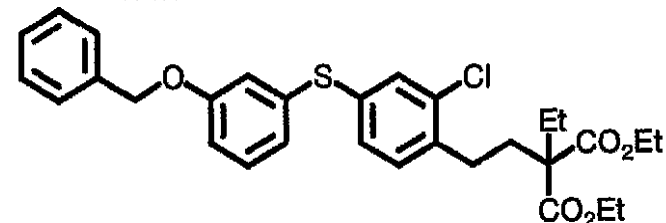
MS (EI) : 526 ($[M]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (6 H, t, $J=7.3$ Hz), 1.52 (3 H, s), 2.10–2.14 (2 H, m), 2.65–2.69 (2 H, m), 4.20 (4 H, q, $J=7.3$ Hz), 5.02 (2 H, s), 6.86–6.96 (3 H, m), 7.15 (2 H, s), 7.23 (1 H, t, $J=8.0$), 7.31–7.41 (6 H, m).

30

【実施例 197】

4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エトキシカルボニル-2-エチル酪酸エチル



40

参考例 317 の化合物を用い、実施例 195 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

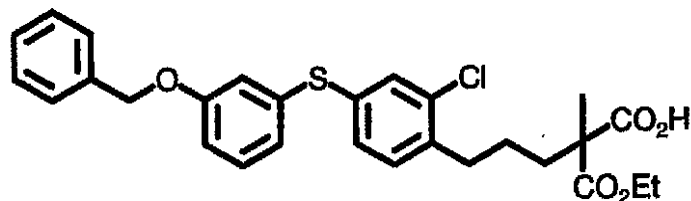
MS (EI) : 540 ($[M]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.82 (3 H, t, $J=7.3$ Hz), 1.17 (6 H, t, $J=7.3$ Hz), 1.93 (2 H, q, $J=7.3$ Hz), 1.98–2.02 (2 H, m), 2.45–2.51 (2 H, m), 4.13 (4 H, q, $J=7.3$ Hz), 5.10 (2 H, s), 6.92–7.01 (3 H, m), 7.21 (1 H, dd, $J=8.0$, 1.9 Hz), 7.30–7.41 (8 H, m).

【実施例 198】

50

5-〔4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル〕-2-エトキシカルボニル-2-メチルペンタン酸



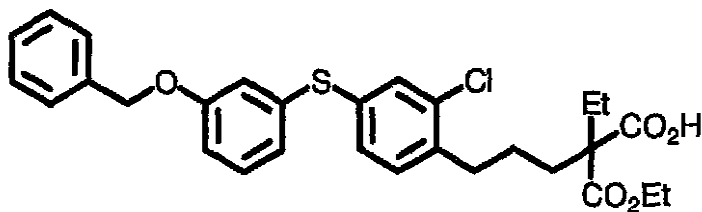
実施例194の化合物(2.74g)をエタノール(10mL)に溶解し、水酸化カリウム(330mg)を加え50℃で一晩攪拌した。反応液を水で希釈し、2mol/L塩酸を加えたのち酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1→2：1)で精製し、目的物(2.38g)を黄色油状物として得た。

MS(EI)：512([M]⁺)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.26(3H, t, J=7.3Hz), 1.47(3H, s), 1.53-1.62(2H, m), 1.92-2.03(2H, m), 2.71(2H, t, J=7.9Hz), 4.22(2H, q, J=7.3Hz), 5.02(2H, s), 6.87-6.94(3H, m), 7.10-7.14(2H, m), 7.21-7.25(1H, m), 7.31-7.40(6H, m)。

【実施例199】

5-〔4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル〕-2-エトキシカルボニル-2-エチルペンタン酸



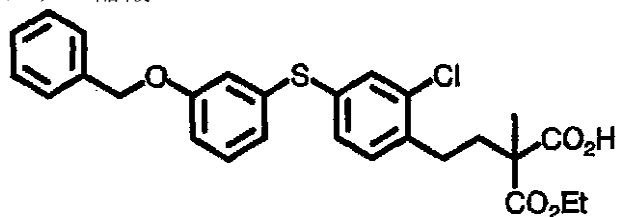
実施例195の化合物を用い上記実施例198と同様に反応させ目的物を黄色油状物として得た。

MS(EI)：526([M]⁺)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.84(3H, t, J=7.3Hz), 1.28(3H, t, J=7.3Hz), 1.42-1.59(2H, m), 1.85-1.95(2H, m), 2.00-2.13(2H, m), 2.66-2.70(2H, m), 4.23-4.31(2H, m), 5.02(2H, s), 6.86-6.94(3H, m), 7.08-7.15(2H, m), 7.21-7.25(1H, m), 7.30-7.40(6H, m)。

【実施例200】

4-〔4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル〕-2-エトキシカルボニル-2-メチル酪酸



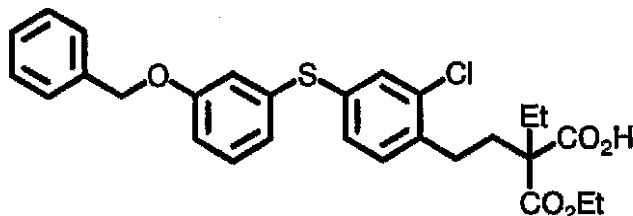
実施例196の化合物を用い、実施例198と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

MS(EI)：499([M]⁺)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.57 (3H, s), 2.11–2.19 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J=8.5\text{ Hz}$), 4.24 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.02 (2H, s), 6.87–6.96 (3H, m), 7.14 (2H, s), 7.23 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.31–7.40 (6H, m).

【実施例201】

4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エトキシカルボニル-2-エチル酪酸



10

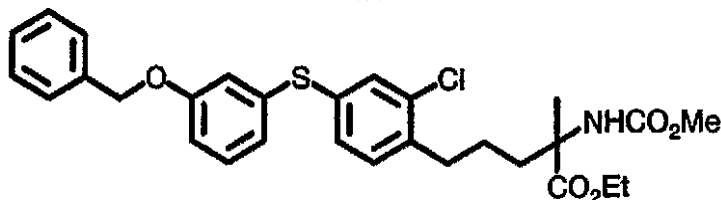
実施例197の化合物を用い、実施例198と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.33 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.94–1.99 (1H, m), 2.05–2.12 (1H, m), 2.19–2.24 (2H, m), 2.59–2.64 (2H, m), 4.20–4.31 (2H, m), 5.02 (2H, s), 6.87–6.94 (3H, m), 7.09–7.14 (2H, m), 7.23 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.29–7.40 (6H, m).

20

【実施例202】

5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メトキシカルボニルアミノ-2-メチルペンタン酸エチル



30

実施例198の化合物(2.38 g)をベンゼン(20 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.711 mL)とDPPA(1.10 mL)を加え、室温で10分間攪拌後還流させ1時間30分間攪拌した。これにメタノール(3.76 mL)を30分間かけて加え、一晩攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出後、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=20：1→5：1)で精製し、目的物(2.04 g)を黄色油状物として得た。

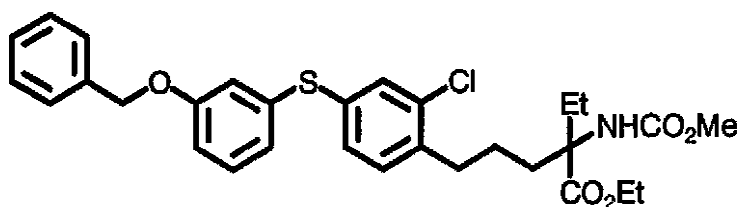
MS (EI) : 541 ($[\text{M}]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.36–1.40 (1H, m), 1.54 (3H, s), 1.56–1.65 (1H, m), 1.80–1.87 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.65–2.69 (2H, m), 3.63 (3H, s), 4.15–4.22 (2H, m), 5.02 (2H, s), 5.61 (1H, br s), 6.86–6.94 (3H, m), 7.09–7.15 (2H, m), 7.20–7.24 (1H, m), 7.31–7.40 (6H, m).

40

【実施例203】

5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エチル-2-メトキシカルボニルアミノペンタン酸エチル



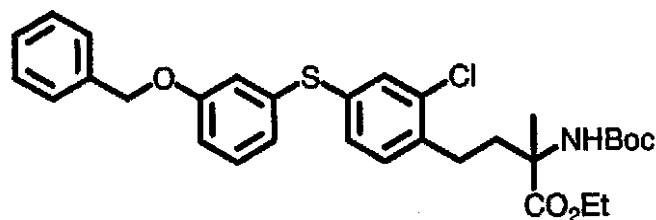
実施例 199 の化合物を用い実施例 202 と同様に反応させ目的物を黄色油状物として得た。

MS (EI) : 555 ($[M]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.74 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.24 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.28–1.32 (1H, m), 1.57–1.58 (1H, m), 1.70–1.84 (2H, m), 2.34–2.44 (2H, m), 2.62–2.72 (2H, m), 3.63 (3H, s), 4.16–4.22 (2H, m), 5.02 (2H, s), 5.78 (1H, br s), 6.86–6.94 (3H, m), 7.08–7.15 (2H, m), 7.20–7.24 (1H, m), 7.31–7.40 (6H, m). 10

【実施例 204】

4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチル酪酸エチル



20

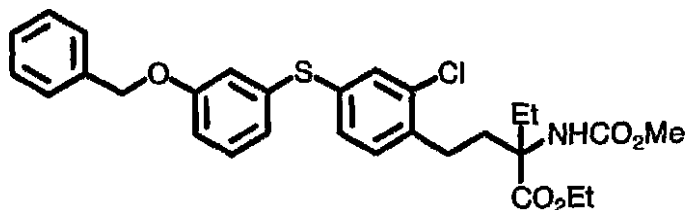
実施例 200 の化合物を用いメタノールのかわりにtert-ブタノールを使用し、実施例 202 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

FABMS : 569 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.46 (9H, s), 1.58 (3H, s), 2.10 (1H, td, $J=13.0$, 4.9 Hz), 2.41 (1H, br), 2.53 (1H, td, $J=13.0$, 4.9 Hz), 2.67 (1H, td, $J=13.0$, 4.9 Hz), 4.19 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.02 (2H, s), 5.46 (1H, br s), 6.86–6.94 (3H, m), 7.08–7.15 (2H, m), 7.23 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.30–7.40 (6H, m). 30

【実施例 205】

4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エチル-2-メトキシカルボニルアミノ酪酸エチル



40

実施例 201 の化合物を用い実施例 202 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

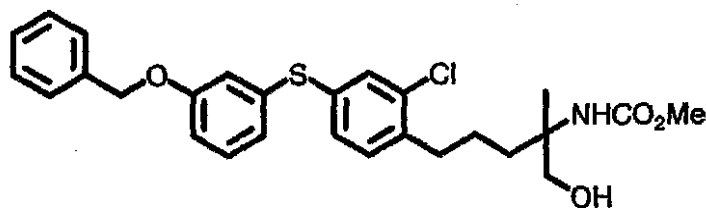
MS (EI) : 541 ($[M]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.77 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.30 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.75–1.80 (1H, m), 2.05–2.15 (1H, m), 2.36–2.49 (2H, m), 2.59–2.68 (2H, 50

m), 3.66 (3H, s), 4.11–4.27 (2H, m), 5.02 (2H, s), 5.87 (1H, br), 6.86–6.93 (3H, m), 7.08–7.14 (2H, m), 7.22 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.30–7.40 (6H, m).

【実施例206】

5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メトキシカルボニルアミノ-2-メチルペンタン-1-オール



10

実施例202の化合物を用い実施例76と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

MS (EI): 499 ([M]⁺).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (3H, s), 1.57–1.84 (4H, m), 2.71 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.59–3.69 (3H, m), 3.63 (3H, s), 4.71 (1H, br s), 5.02 (2H, s), 6.86–6.94 (3H, m), 7.13–7.17 (2H, m), 7.21–7.25 (1H, m), 7.30–7.41 (6H, m).

20

<実施例207および208>

(+), および (−) - 5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メトキシカルボニルアミノ-2-メチルペンタン-1-オール

上記実施例206の化合物を高速液体クロマトグラフィー（キラルセルOD, ヘキサン: イソプロパノール=70:30、測定波長: UV 254 nm、流速: 3 mL/min）で光学分割した。

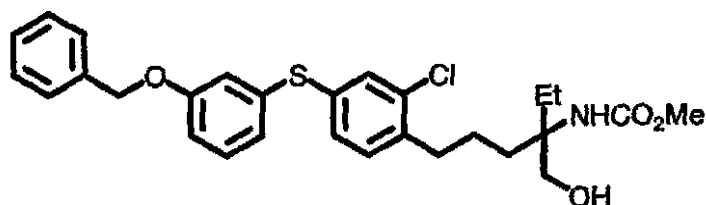
前溶出部分から [α]_D²⁴ +15° (C=1.0, クロロホルム) の化合物（実施例207）を、

後溶出部分から [α]_D²⁴ −12° (C=1.0, クロロホルム) の化合物（実施例208）を得た。

30

【実施例209】

5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エチル-2-メトキシカルボニルアミノペンタン-1-オール



実施例203の化合物を用い実施例76と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

40

MS (EI): 513 ([M]⁺).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.83 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.51–1.73 (6H, m), 2.70 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.63 (3H, s), 3.65–3.70 (3H, m), 4.63 (1H, br s), 5.02 (2H, s), 6.86–6.94 (3H, m), 7.12–7.17 (2H, m), 7.20–7.24 (1H, m), 7.30–7.40 (6H, m).

<実施例210および211>

(+), および (−) - 5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エチル-2-メトキシカルボニルアミノペンタン-1-オール

50

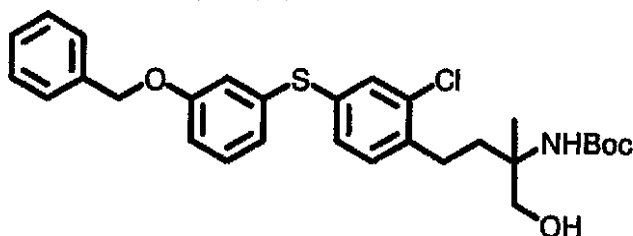
実施例 209 の化合物を高速液体クロマトグラフィー（キラルセル OD，ヘキサン：イソプロパノール＝60：40、測定波長：UV 254 nm、流速：3 mL/min）で光学分割した。

前溶出部分から $[\alpha]^{25.6}_D + 14^\circ$ （ $C = 1.0$ ，クロロホルム）の無色油状物（実施例 210）を、

後溶出部分から $[\alpha]^{25.7}_D - 15^\circ$ （ $C = 1.0$ ，クロロホルム）の無色油状物（実施例 211）を得た。

【実施例 212】

4-〔4-（3-ベンジルオキシフェニルチオ）-2-クロロフェニル〕-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチルブタン-1-オール



実施例 204 の化合物を用い実施例 76 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

MS (EI) : 527 ($[M]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.82 (1H, td, $J = 13.0, 4.9$ Hz), 2.06 (1H, td, $J = 13.0, 4.9$ Hz), 2.65–2.80 (2H, m), 3.66–3.74 (2H, m), 4.68 (1H, br s), 5.02 (2H, s), 6.86–6.94 (3H, m), 7.15 (2H, s), 7.23 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.32–7.40 (6H, m).

<実施例 213 および 214>

(+)、および (–) - 4-〔4-（3-ベンジルオキシフェニルチオ）-2-クロロフェニル〕-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチルブタン-1-オール

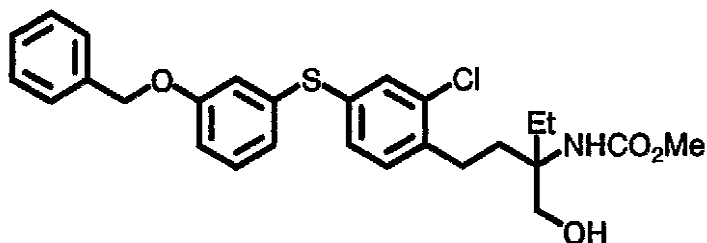
実施例 212 の化合物を高速液体クロマトグラフィー（キラルパック AD，ヘキサン：エタノール＝85：15、測定波長：UV 254 nm、流速：3 mL/min）で光学分割した。

前溶出部分から $[\alpha]^{25.3}_D + 4.6^\circ$ （ $C = 1.0$ ，クロロホルム）の無色油状物（実施例 213）を、

後溶出部分から $[\alpha]^{25.6}_D - 2.2^\circ$ （ $C = 1.0$ ，クロロホルム）の無色油状物（実施例 214）を得た。

【実施例 215】

4-〔4-（3-ベンジルオキシフェニルチオ）-2-クロロフェニル〕-2-エチル-2-メトキシカルボニルアミノブタン-1-オール



実施例 205 の化合物を用い実施例 76 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

MS (EI) : 499 ($[M]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.94 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.69 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 1.80–1.94 (2H, m), 2.62–

2. 75 (2H, m), 3. 65 (3H, s), 3. 77 (3H, m), 4. 77 (1H, br), 5. 02 (2H, s), 6. 86-6. 95 (3H, m), 7. 16 (2H, s), 7. 23 (1H, t, J=8. 0 Hz), 7. 32-7. 41 (6H, m).

<実施例 216 および 217>

(+), および (-) - 4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - エチル - 2 - メトキシカルボニルアミノブタン - 1 - オール

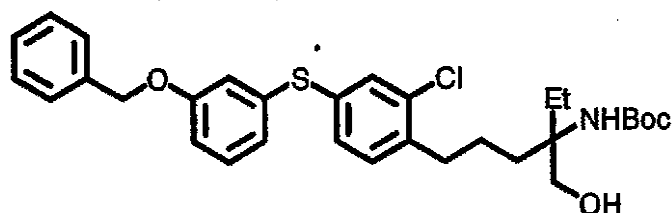
実施例 215 の化合物を実施例 213 および 214 と類似の分取条件にて光学分割した。

前溶出部分から $[\alpha]^{25.6}_D + 11.1^\circ$ (C=1.0, クロロホルム) の無色油状物 (実施例 216) を、

後溶出部分から $[\alpha]^{26.1}_D - 9.67^\circ$ (C=1.0, クロロホルム) の無色油状物 (実施例 217) を得た。

【実施例 218】

5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - エチルペンタン - 1 - オール

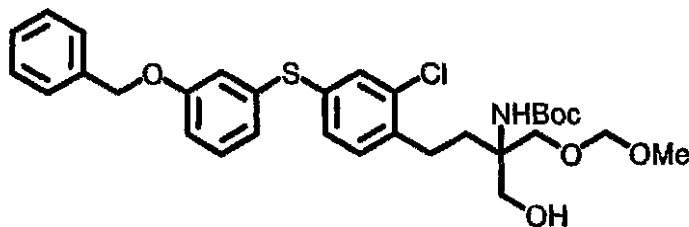


実施例 199 の化合物を用い t-ブタノールをメタノールのかわりに使用し、実施例 203 と同様に反応させた後、実施例 76 と同様に還元し目的物を無色油状物として得た。
MS (EI): 555 ($[M]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0. 83 (3H, t, J=7. 3 Hz), 1. 42 (9H, s), 1. 55-1. 72 (6H, m), 2. 70 (2H, t, J=6. 7 Hz), 3. 64-3. 66 (2H, m), 4. 49 (1H, br s), 5. 02 (2H, s), 6. 82-6. 95 (3H, m), 7. 12-7. 17 (2H, m), 7. 20-7. 25 (1H, m), 7. 30-7. 41 (6H, m).

【実施例 219】

4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - t-ブトキシカルボニルアミノ - 2 - メトキシメチルオキシメチルブタン - 1 - オール



実施例 126 の化合物 (4. 00 g) を塩化メチレン (100 mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (1. 54 mL) を加え、0 °C にてメトキシメチルクロリド (710 mg) を滴下した。常温まで 1 日攪拌後、氷水を反応液に加え酢酸エチルにて抽出した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し目的物 (2. 60 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1. 45 (9H, s), 1. 90-2. 00 (2H, m), 2. 68-2. 78 (2H, m), 3. 39 (3H, s), 3. 54 (1H, d, J=9. 8 Hz), 3. 77 (2H, d, J=6. 1 Hz), 3. 79 (1H, d, J=9. 8 Hz), 3. 99 (1H, br), 4. 65 (2H, s), 5. 02 (2H, s), 5. 20 (1H, br s), 6. 86-6. 94 (3H, m), 7. 13-7. 17 (2H, m), 7. 22 (1H, t, J=8. 0 Hz), 7. 31-7. 40

(6 H, m).

<実施例 220 及び 221>

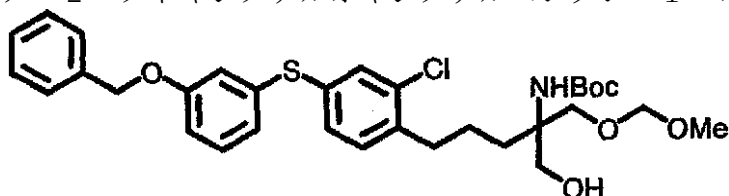
(+)、および (−) − 4 − [4 − (3 − ベンジルオキシフェニルチオ) − 2 − クロロフェニル] − 2 − t − ブトキシカルボニルアミノ − 2 − メトキシメチルオキシメチルブタン − 1 − オール

実施例 219 の化合物を高速液体クロマトグラフィー (キラルパック AD-H, ヘキサン : エタノール = 85 : 15、測定波長 : UV 254 nm、流速 : 3 mL/min) で光学分割した。

前溶出部分から無色油状物 (実施例 220) を後溶出部分から無色油状物 (実施例 221) を得た。

【実施例 222】

5 − [4 − (3 − ベンジルオキシフェニルチオ) − 2 − クロロフェニル] − 2 − ブトキシカルボニルアミノ − 2 − メトキシメチルオキシメチルペンタン − 1 − オール

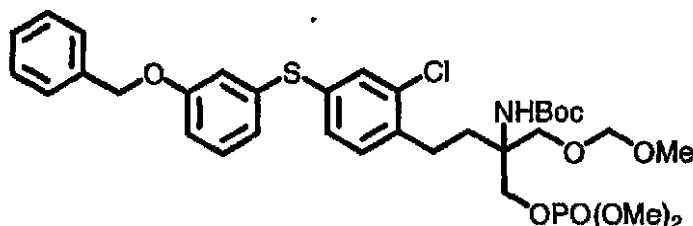


実施例 128 を用い実施例 219 と同様に行い目的物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (9 H, s), 1.56–1.68 (3 H, m), 1.81–1.84 (1 H, m), 2.67 (2 H, t, $J=7.8$ Hz), 3.35 (3 H, s), 3.46 (1 H, d, $J=9.8$ Hz), 3.66–3.68 (2 H, m), 3.71 (1 H, d, $J=9.8$ Hz), 4.61 (2 H, s), 5.02 (2 H, s), 5.07 (1 H, br s), 6.87 (1 H, ddd, $J=8.3, 2.5, 1.0$ Hz), 6.91–6.95 (2 H, m), 7.12–7.16 (2 H, m), 7.23 (1 H, t, $J=7.8$ Hz), 7.31–7.40 (6 H, m).

【実施例 223】

4 − [4 − (3 − ベンジルオキシフェニルチオ) − 2 − クロロフェニル] − 2 − t − ブトキシカルボニルアミノ − 2 − メトキシメチルオキシメチル − 1 − ジメトキシホスホリルオキシブタン



実施例 219 の化合物 (860 mg)、四臭化炭素 (533 mg)、ピリジン (2 mL) の塩化メチレン (2 mL) 溶液を 0 °C にて攪拌下、亜リン酸トリメチル (0.19 mL) を加え、常温まで 5 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) にて精製し目的物 (830 mg) を無色油状物として得た。

FABMS : 696 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (9 H, s), 1.95–2.03 (1 H, m), 2.08–2.21 (1 H, m), 2.69–2.78 (2 H, m), 3.39 (3 H, s), 3.68 (1 H, d, $J=9.8$ Hz), 3.74 (1 H, d, $J=9.8$ Hz), 3.78 (6 H, d, $J=11.0$ Hz), 4.22–4.29 (2 H, m), 4.65 (2 H, s), 4.97 (1 H, br s), 5.02 (2 H, s), 6.88 (1 H, dd, $J=7.9, 2.4$ Hz), 6.91–6.95 (2 H, m), 7.14 (2 H, s), 7.23 (1 H, t, $J=7.8$ Hz), 7.31–7.40

10

20

30

40

50

(6 H, m).

【実施例 2 2 4】

(-) - 4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 -
t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - メトキシメチルオキシメチル - 1 - ジメトキシホス
ホリルオキシブタン

実施例 2 2 0 (前溶出部分) を用い上記実施例 2 2 3 と同様に行い目的物を無色油状物として得た。

$[\alpha]^{26}_D - 3.01^\circ$ ($C = 0.93$, クロロホルム) .

【実施例 2 2 5】

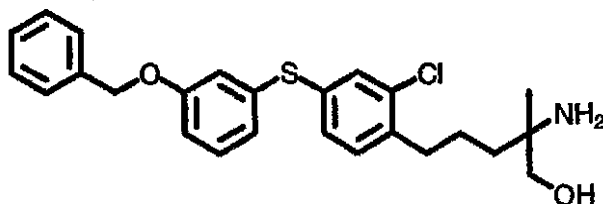
(+) - 4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 -
t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - メトキシメチルオキシメチル - 1 - ジメトキシホス
ホリルオキシブタン

実施例 2 2 1 (後溶出部分) を用い実施例 2 2 3 と同様に行い目的物を無色油状物として得た。

$[\alpha]^{26}_D + 1.39^\circ$ ($C = 1.03$, クロロホルム) .

【実施例 2 2 6】

(±) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェ
ニル] - 2 - メチルペンタン - 1 - オール



実施例 2 0 6 の化合物 (5 2 7 m g) を 5 m o l / L 水酸化カリウム水溶液 (2 m L)
、テトラヒドロフラン (2 m L) およびメタノール (3 m L) の混合溶媒に溶解し、還流
させ 4 日間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出後、酢酸エチル層を飽和食
塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト
グラフィー (アミノ化シリカゲル , 酢酸エチル : エタノール = 2 0 : 1) で精製し、目的
物 (3 1 1 m g) を薄黄色油状物として得た。

FABMS : 4 4 2 ($[M+H]^+$) .

^1H-NMR (4 0 0 M H z , $CDCl_3$) δ 1 . 0 4 (3 H , s) , 1 . 3 7 - 1 . 6
7 (4 H , m) , 2 . 7 0 (2 H , t , $J = 7 . 3$ H z) , 3 . 2 9 (2 H , q , $J = 9$
. 2 H z) , 5 . 0 2 (2 H , s) , 6 . 8 6 - 6 . 9 4 (3 H , m) , 7 . 1 2 - 7 .
1 7 (2 H , m) , 7 . 2 1 - 7 . 2 5 (1 H , m) , 7 . 3 1 - 7 . 4 1 (6 H , m)

【実施例 2 2 7】

(+) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェ
ニル] - 2 - メチルペンタン - 1 - オール

実施例 2 0 7 の化合物 (前溶出部分) を用い上記実施例 2 2 6 と同様に行い目的物を淡黄色油状物として得た。

元素分析値 (%) : $C_{25}H_{28}ClNO_2S \cdot 1/3 H_2O$ として

	C	H	N
計算値	67.00	6.45	3.13
実測値	67.03	6.51	3.20

$[\alpha]^{25.2}_D + 2.0^\circ$ ($C = 1.0$, クロロホルム) .

【実施例 2 2 8】

(-) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェ
ニル] - 2 - メチルペンタン - 1 - オール

実施例 2 0 8 の化合物 (後溶出部分) を用い実施例 2 2 6 と同様に行い目的物を淡

黄色油状物として得た。

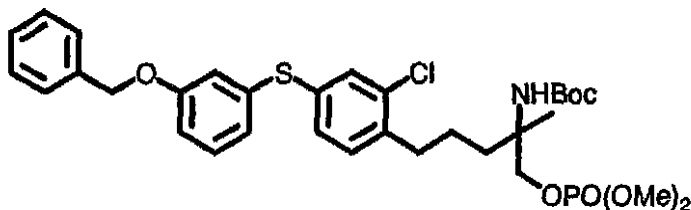
元素分析値(%) : $C_{25}H_{28}ClNO_2S \cdot 1/4 H_2O$ として

	C	H	N
計算値	67.23	6.44	3.14
実測値	67.19	6.44	3.15

$[\alpha]^{25}_D - 2.6^\circ$ (C=1.0, クロロホルム)。

【実施例 229】

(+) - 5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - ジメトキシホスホリルオキシ - 2 - メチルペンタン



実施例 227 の化合物 (410 mg) をアセトニトリル (10 mL) に溶解し、氷冷下 Boc_2O (303 mg) を加えた後、常温にて 3 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し t - ブトキシカルボニルアミノ体 (473 mg) を淡黄色油状物として得た。得られた化合物 (473 mg) 及び四臭化炭素 (434 mg) をピリジン (2.00 mL) に溶解し、氷冷下、亜リン酸トリメチル (0.205 mL) を加えた後常温に戻し 2 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 → 1 : 1) で精製したところ、目的物 (534 mg) を淡黄色油状物として得た。

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.25 (3H, s), 1.41 (9H, s), 1.58 - 1.91 (4H, m), 2.70 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.77 (6H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.13 - 4.16 (1H, m), 4.51 (1H, br s), 5.02 (2H, s), 6.86 - 6.89 (1H, m), 6.92 - 6.96 (2H, m), 7.11 - 7.16 (2H, m), 7.23 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.31 - 7.34 (2H, m), 7.35 - 7.39 (4H, m)。

【実施例 230】

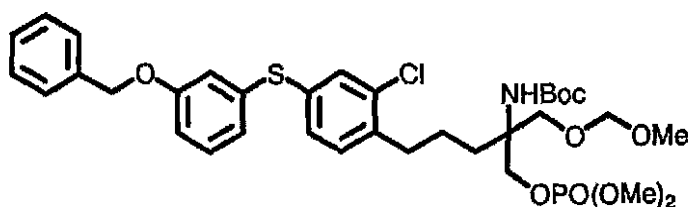
(-) - 5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - ジメトキシホスホリルオキシ - 2 - メチルペンタン

実施例 228 の化合物を用い、上記実施例 229 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.25 (3H, s), 1.41 (9H, s), 1.58 - 1.91 (4H, m), 2.70 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.77 (6H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.97 - 4.00 (1H, m), 4.13 - 4.17 (1H, m), 4.51 (1H, br s), 5.02 (2H, s), 6.86 - 6.89 (1H, m), 6.92 - 6.95 (2H, m), 7.11 - 7.16 (2H, m), 7.23 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.32 - 7.34 (2H, m), 7.35 - 7.40 (4H, m)。

【実施例 231】

5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - メトキシメチルオキシメチル - 1 - ジメトキシホスホリルオキシペンタン



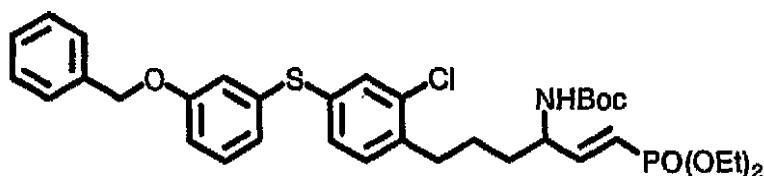
実施例 2 2 2 の化合物を用い実施例 2 2 3 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

FABMS: 710 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (9H, s), 1.57–1.62 (2H, m), 1.76–1.80 (1H, m), 2.00–2.05 (1H, m), 2.70 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 3.34 (3H, s), 3.57 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 3.65 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 3.77 (6H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 4.12 (2H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.60 (2H, s), 4.81 (1H, br s), 5.02 (2H, s), 6.87 (1H, ddd, $J=8.3, 2.5, 1.0\text{ Hz}$), 6.92–7.00 (2H, m), 7.10–7.16 (2H, m), 7.23 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.28–7.52 (6H, m).

【実施例 2 3 2】

6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-ヘキセニルホスホン酸ジエチルエステル



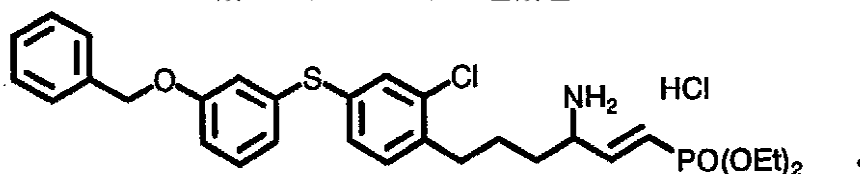
メチレンビスホスホン酸エチル (940 mg) を THF (5 mL) に溶解し、アルゴンガス下、 -78°C に冷却した。ここへ、 1.6 mol/L $n\text{-BuLi}$ -ヘキサン溶液 (2 mL) を滴下し 30 分間攪拌後、実施例 1 9 3 の化合物 (1.58 g) の THF (15 mL) 溶液を滴下した。3 時間後、飽和塩化アンモニウム溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。目的物を無色油状物 (1.71 g) として得た。

FABMS: 660 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.29–1.33 (6H, m), 1.43 (9H, s), 1.54–1.68 (4H, m), 2.71–2.73 (2H, m), 4.03–4.11 (4H, m), 4.32 (1H, br), 4.47 (1H, br), 5.03 (2H, s), 5.77 (1H, t, $J=17.7\text{ Hz}$), 6.60–6.71 (1H, m), 6.87–6.96 (3H, m), 7.09–7.15 (2H, m), 7.21–7.41 (7H, m).

【実施例 2 3 3】

3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-1-ヘキセニルホスホン酸ジエチルエステル塩酸塩



上記実施例 2 3 2 の化合物 (300 mg) を氷冷下 10%-塩酸含有メタノール (10 mL) に溶解し、常温まで 6 時間攪拌後、溶媒を濃縮した。目的物 (250 mg) を無色油状物として得た。

FABMS: 560 ($[M+H]^+$).

10

20

30

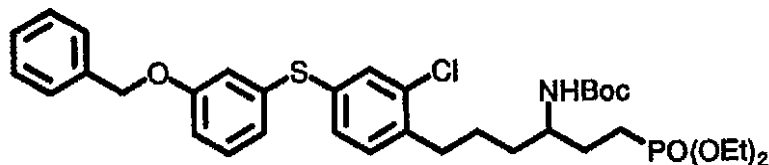
40

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.16–1.22 (6H, m), 1.53–1.77 (4H, m), 2.68–2.69 (2H, m), 3.05 (1H, br), 3.94–4.07 (4H, m), 5.09 (2H, s), 6.13 (1H, t, $J=17.8\text{ Hz}$), 6.46–6.55 (1H, m), 6.89–7.00 (3H, m), 7.20–7.22 (1H, m), 7.29–7.41 (8H, m), 8.44 (3H, br s).

【実施例 234】

6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-tert-ブトキシカルボニルアミノヘキシルホスホン酸ジエチルエステル



10

実施例 232 の化合物を用い参考例 125 と同様に還元し目的物を無色油状物として得た。

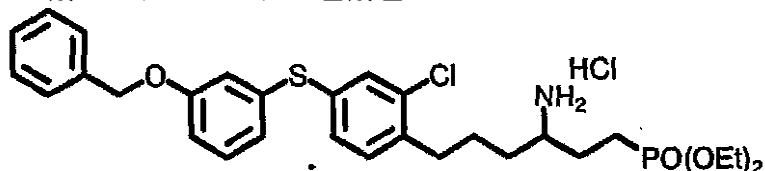
FABMS: 662 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (6H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.43 (9H, s), 1.46–1.82 (8H, m), 2.67–2.73 (2H, m), 3.62 (1H, br), 4.03–4.13 (4H, m), 4.32–4.34 (1H, br), 5.02 (2H, s), 6.86–6.95 (3H, m), 7.10–7.16 (2H, m), 7.23 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.32–7.40 (6H, m).

20

【実施例 235】

3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]ヘキシルホスホン酸ジエチルエステル塩酸塩



30

上記実施例 234 の化合物を実施例 233 と同様に反応させ目的物を淡褐色油状物として得た。

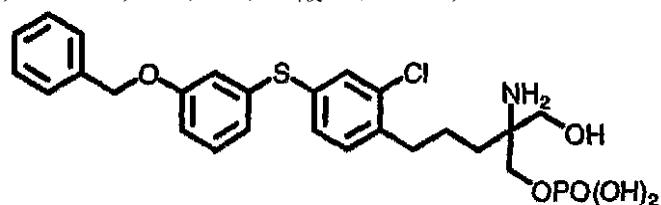
FABMS: 562 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.21 (6H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.59–1.85 (8H, m), 2.67 (2H, br s), 3.15 (1H, br s), 3.91–4.01 (4H, m), 5.08 (2H, s), 6.88–6.99 (3H, m), 7.21–7.39 (9H, m), 8.08 (3H, br s).

【実施例 236】

2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-ヒドロキシメチルペンチルホスホン酸モノエステル

40



実施例 231 の化合物 (500 mg) のアセトニトリル (5 mL) 溶液に氷冷下、 TM S I (0.5 mL) を加え、3 時間攪拌した。溶媒を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトニトリル:水=1:9、1:6、1:3、1:1、3:1) に

50

て精製し目的物（120mg）を無色粉末として得た。

FABMS：538（[M+H]⁺）。

¹H-NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ1.60（4H，br s），2.63（2H，br s），3.38-3.44（2H，m），3.72（2H，br s），5.08（2H，s），6.87-6.98（3H，m），7.20-7.38（9H，m）。

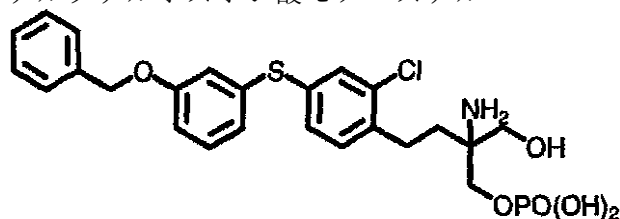
元素分析値（%）：C₂₅H₂₉ClNO₆SP・H₂Oとして

	C	H	N
計算値	54.00	5.62	2.52
実測値	54.10	5.37	2.62

10

【実施例237】

2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-ヒドロキシメチルペンチルホスホン酸モノエステル



実施例223の化合物を用い上記実施例236と同様に行い目的物を無色粉末として得た。

20

FABMS：524（[M+H]⁺）。

¹H-NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ1.77-1.78（2H，m），2.71-2.75（2H，m），3.50-3.58（2H，m），3.76-3.88（2H，m），5.08（2H，s），6.89（1H，t，J=7.3Hz），6.96-6.99（2H，m），7.21-7.38（9H，m）。

元素分析値（%）：C₂₄H₂₇ClNO₆SPとして

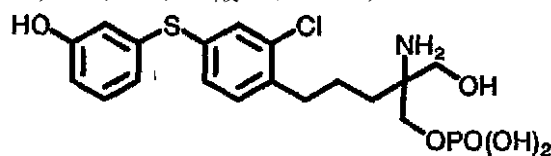
	C	H	N
計算値	55.01	5.19	2.67
実測値	54.94	5.26	2.77

30

融点 200-202℃。

【実施例238】

2-アミノ-5-[2-クロロ-4-(3-ヒドロキシフェニルチオ)フェニル]-2-ヒドロキシメチルペンチルホスホン酸モノエステル



実施例236の実験を氷冷下でなく室温下で行い目的物を無色粉末として得た。

FABMS：448（[M+H]⁺）。

40

¹H-NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ1.54-1.62（4H，m），2.51-2.73（2H，m），3.37-3.41（2H，m），3.57-3.75（2H，m），6.62（1H，dd，J=8.0，1.8Hz），6.67-6.68（1H，m），6.75（1H，dd，J=8.6，1.2Hz），7.15（1H，t，J=8.0Hz），7.27（1H，dd，J=8.0，2.0Hz），7.34-7.36（2H，m）。

元素分析値（%）：C₁₈H₂₃ClNO₆SP・0.5H₂Oとして

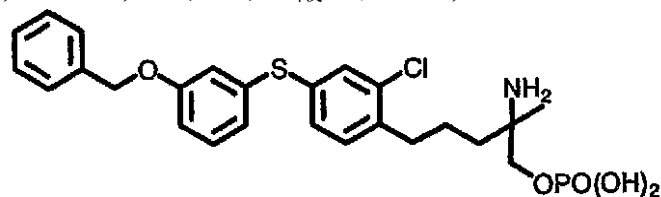
	C	H	N
計算値	47.32	5.29	3.07
実測値	47.06	5.07	3.07

50

融点 180-182℃.

【実施例239】

(+)-2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルペンチルホスホン酸モノエステル



実施例229の化合物を実施例236と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。
HR-MS (FAB+): 522.1255 (-1.6 mmu).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.12 (3H, s), 1.51-1.65 (4H, m), 2.64-2.70 (2H, m), 3.66 (2H, d, J=11 Hz), 5.09 (2H, s), 6.91 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.97-7.01 (2H, m), 7.20-7.24 (1H, m), 7.30-7.42 (8H, m).

元素分析値 (%): C₂₅H₂₉ClNO₅PS · 1/2 H₂Oとして

	C	H	N
計算値	56.55	5.69	2.64
実測値	56.40	5.60	2.77

[α]_D²² +3.2° (C=1.0, メタノール).

融点 207-210℃.

【実施例240】

(-)-2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルペンチルホスホン酸モノエステル

実施例228の化合物を用い実施例236と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

HR-MS (FAB+): 522.1277 (+0.6 mmu).

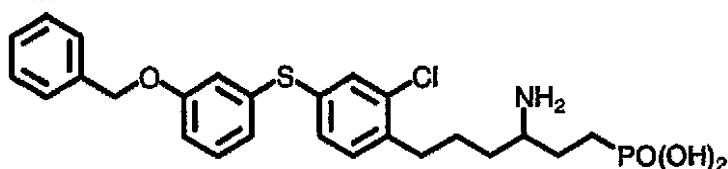
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.12 (3H, s), 1.51-1.65 (4H, m), 2.63-2.70 (2H, m), 3.67 (2H, d, J=12 Hz), 5.09 (2H, s), 6.89-6.92 (1H, m), 6.96-7.01 (2H, m), 7.22-7.24 (1H, m), 7.32-7.42 (8H, m).

[α]_D²³ -3.1° (C=1.0, メタノール).

融点 200-203℃.

【実施例241】

3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]ヘキシルホスホン酸



実施例234の化合物を用い実施例236と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

FABMS: 506 ([M+H]⁺).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.56-1.72 (8H, m), 2.67 (2H, br s), 3.18 (1H, br s), 5.08 (2H, s), 6.88-7.00 (3H, m), 7.21-7.40 (9H, m).

元素分析値 (%): C₂₅H₂₉ClNO₄PS · 1/2 H₂Oとして

C	H	N
---	---	---

10

20

30

40

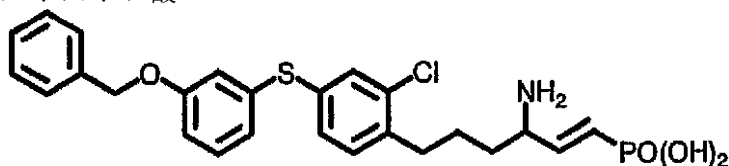
50

計算値 : 58.30 5.87 2.72

実測値 : 58.29 5.71 2.80

【実施例 242】

3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-1-ヘキセニルホスホン酸



10

実施例 232 の化合物を用い実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

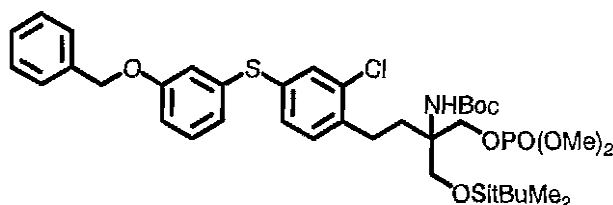
FABMS: 504 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.53–1.70 (4 H, m), 2.69 (2 H, t, $J=7.3$ Hz), 3.83–3.99 (1 H, m), 5.12 (2 H, s), 6.03 (1 H, t, $J=16.5$ Hz), 6.28 (1 H, d, d, d, $J=16.5, 10.0, 7.3$ Hz), 6.89–7.01 (3 H, m), 7.20–7.41 (9 H, m).

【実施例 243】

4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-tert-ブチルジメチルシロキシメチル-1-ジメトキシホスホリルオキシブタン

20



実施例 126 の化合物と $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$ とを実施例 191 と同様にして反応させ得られた化合物を、実施例 223 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

30

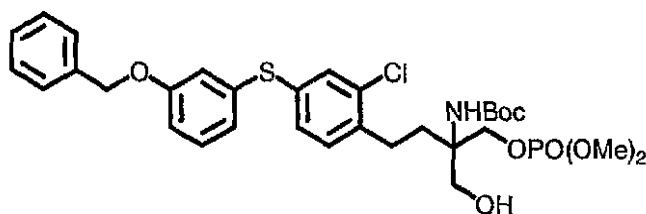
FABMS: 766 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.09 (6 H, s), 0.91 (9 H, s), 1.45 (9 H, s), 1.86–1.98 (1 H, m), 2.05–2.15 (1 H, m), 2.72 (2 H, t, $J=8.6$ Hz), 3.72 (2 H, s), 3.78 (6 H, d, $J=11.0$ Hz), 4.17–4.24 (2 H, m), 4.78 (1 H, br s), 5.02 (2 H, s), 6.86–6.95 (3 H, m), 7.21 (2 H, s), 7.23 (1 H, t, $J=7.3$ Hz), 7.31–7.41 (6 H, m).

【実施例 244】

4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシメチル-1-ジメトキシホスホリルオキシブタン

40



上記実施例 243 (2.70 g) の THF (30 mL) 溶液に 1 mol/L-テトラブチルアンモニウムフリオリド-THF 溶液 (5 mL) を加え、常温にて 1 時間攪拌した。水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した

50

。溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝2：1）にて精製後、目的物を無色油状物（2.30g）として得た。

FABMS：652（ $[M+H]^+$ ）。

^1H -NMR（400MHz， $CDCl_3$ ） δ 1.45（9H，s），1.83-1.90（1H，m），2.09-2.17（1H，m），2.71（2H，t， $J=8.6$ Hz），3.71-3.77（2H，m），3.79（6H，d， $J=11.0$ Hz），4.04（1H，br），4.17-4.29（2H，m），5.00（1H，br s），5.02（2H，s），6.86-6.95（3H，m），7.14-7.15（2H，m），7.23（1H，t， $J=7.3$ Hz），7.31-7.39（6H，m）。

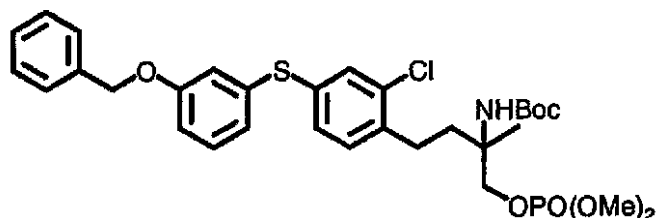
<実施例245及び246>

（+）、及び（-）-4-[4-（3-ベンジルオキシフェニルチオ）-2-クロロフェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-tert-ブチルジメチルシロキシメチル-1-ジメトキシホスホリルオキシブタン

上記実施例244の化合物を高速液体クロマトグラフィー（キラルパックAS-H、ヘキサン：イソプロパノール＝8：2、測定波長：UV 254nm、流速：1mL/min）で光学分割した。前溶出部分から $[\alpha]_D^{26}-6.12^\circ$ （ $C=1.0$ ，メタノール）の無色油状物（実施例245）、後溶出部分から $[\alpha]_D^{27}+5.79^\circ$ （ $C=1.0$ ，メタノール）の無色油状物（実施例246）を得た。

【実施例247】

（+）-4-[4-（3-ベンジルオキシフェニルチオ）-2-クロロフェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-ジメトキシホスホリルオキシ-2-メチルブタン



実施例213の化合物を用い実施例223と同様に反応させ目的物を淡褐色油状物として得た。

FABMS：636（ $[M+H]^+$ ）。

^1H -NMR（400MHz， $CDCl_3$ ） δ 1.36（3H，s），1.44（9H，s），1.77-1.82（1H，m），2.05-2.15（1H，m），2.68-2.74（2H，m），3.78（6H，d， $J=11.0$ Hz），4.01-4.05（1H，m），4.21-4.25（1H，m），4.63（1H，br），5.02（2H，s），6.87-6.94（3H，m），7.23-7.27（3H，m），7.32-7.42（6H，m）。

【実施例248】

（-）-4-[4-（3-ベンジルオキシフェニルチオ）-2-クロロフェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-ジメトキシホスホリルオキシ-2-メチルブタン

実施例214の化合物を用い実施例223と同様に反応させ目的物を淡褐色油状物として得た。

FABMS：636（ $[M+H]^+$ ）。

^1H -NMR（400MHz， $CDCl_3$ ） δ 1.36（3H，s），1.44（9H，s），1.74-1.82（1H，m），2.05-2.15（1H，m），2.66-2.76（2H，m），3.78（6H，d， $J=11.0$ Hz），4.01-4.05（1H，m），4.21-4.25（1H，m），4.63（1H，br），5.02（2H，s），6.86-6.95（3H，m），7.21-7.27（3H，m），7.31-7.41（6H，m）。

【実施例249】

（+）-2-アミノ-4-[4-（3-ベンジルオキシフェニルチオ）-2-クロロフ

10

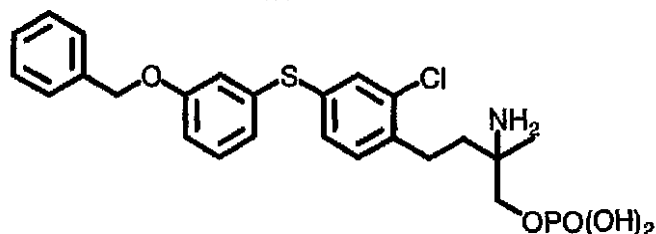
20

30

40

50

エニル] - 2 - メチルブチルホスホン酸モノエステル



実施例 247 の化合物を用い、実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

FABMS : 508 ([M+H]⁺).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆-TFA) δ 1.29 (3H, s), 1.72-1.84 (2H, m), 2.71 (2H, t, J=7.9 Hz), 3.87 (1H, dd, J=4.9, 11.0 Hz), 3.93 (1H, dd, J=4.9, 11.0 Hz), 5.08 (2H, s), 6.91 (1H, d, 7.3 Hz), 6.96-7.01 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J=1.8, 7.9 Hz), 7.29-7.40 (8H, m).

[α]_D²⁵ +15.1° (C=1.0, 10% TFA in DMSO).

元素分析値 (%) : C₂₄H₂₇ClNO₅PS · 2/3 C₂F₃CO₂Hとして

	C	H	N
計算値	52.10	4.78	2.40
実測値	52.29	4.75	2.68

【実施例 250】

(-) - 2 - アミノ - 4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - メチルブチルホスホン酸モノエステル

実施例 248 の化合物を用い、実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

FABMS : 508 ([M+H]⁺).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-TFA) δ 1.29 (3H, s), 1.76-1.90 (2H, m), 2.71 (2H, t, J=7.9 Hz), 3.87 (1H, dd, J=4.9, 11.0 Hz), 3.93 (1H, dd, J=4.9, 11.0 Hz), 5.08 (2H, s), 6.90-7.01 (3H, m), 7.24 (1H, dd, J=1.8, 7.9 Hz), 7.29-7.40 (8H, m).

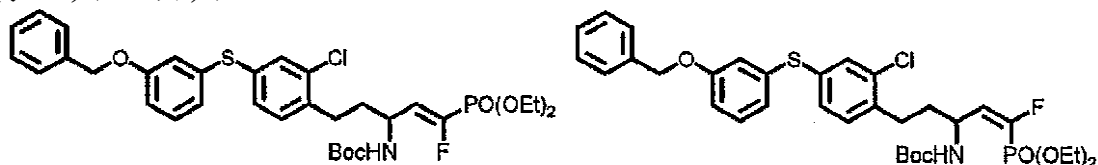
[α]_D²⁶ -12.6° (C=1.0, 10% TFA in DMSO).

元素分析値 (%) : C₂₄H₂₇ClNO₅PS · 1/2 H₂Oとして

	C	H	N
計算値	55.76	5.46	2.71
実測値	55.77	5.19	2.97

<実施例 251 及び 252>

(Z) - 及び (E) - 5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 3 - ｵｰﾌﾞﾄｷｼｶﾙﾎﾞﾆﾙｱﾐﾉ - 1 - フﾙｵﾛ - 1 - ペﾝﾃﾆﾙﾎｽﾎﾝ酸ジエチルエステル



実施例 127 の化合物を用い実施例 193 と同様に酸化しアルデヒド体を得た後、次の反応に利用した。ジブromofluoromethylリン酸ジエチル (1.48 mL) の THF (75 mL) 溶液にトリメチルクロロシラン (1.0 mL) を加え -78 °C にて冷却し、1.6 mol/L -n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (11.3 mL) を滴下し、40 分攪拌

10

20

30

40

50

した。上述したアルデヒド (3.68 g) の THF (25.0 ml) 溶液を 10 分かけて滴下し、0℃ に昇温して 5 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1 → 1 : 1) で精製し、前溶出部分から Z 体 (1.70 g) を黄色油状物として、後溶出部分から E 体 (667 mg) を黄色油状物として得た。

Z 体：実施例 251

FABMS : 664 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.31–1.38 (6 H, m), 1.43 (9 H, s), 1.88–2.00 (2 H, m), 2.69–2.83 (2 H, m), 4.13–4.22 (4 H, m), 4.80–4.90 (1 H, m), 5.02 (2 H, s), 5.15–5.30 (1 H, br), 6.08–6.30 (1 H, m), 6.87–6.88 (1 H, m), 6.90–6.95 (2 H, m), 7.11–7.15 (2 H, m), 7.22 (1 H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.31–7.39 (6 H, m).

10

E 体：実施例 252

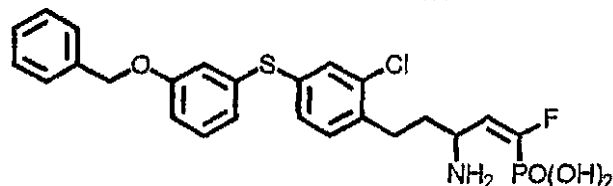
FABMS : 663 ($[M]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34–1.36 (6 H, m), 1.44 (9 H, s), 1.82–1.88 (2 H, m), 2.71–2.78 (2 H, m), 4.15–4.23 (4 H, m), 4.60–4.65 (2 H, m), 5.02 (2 H, s), 5.80–6.00 (1 H, m), 6.89 (1 H, dd, $J=1.4, 7.9\text{ Hz}$), 6.93–6.95 (2 H, m), 7.11–7.17 (2 H, m), 7.23 (1 H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.31–7.41 (6 H, m).

20

【実施例 253】

(Z) - 3-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-1-フルオロ-1-ペンテニルホスホン酸



30

上記実施例 251 の化合物を用い、実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

FABMS : 508 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.78–1.98 (2 H, m), 2.69 (2 H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 4.19 (1 H, br), 5.08 (2 H, s), 5.47–5.62 (1 H, m), 6.90 (1 H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.97–6.99 (2 H, m), 7.20 (1 H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.29–7.40 (8 H, m), 8.67 (2 H, br).

融点 : 285–288℃.

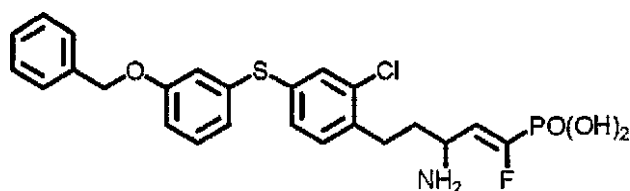
元素分析値 (%) : $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClFNO}_4\text{PS} \cdot 1.3/10\text{H}_2\text{O}$ として

40

	C	H	N
計算値	54.25	5.05	2.64
実測値	54.54	5.49	2.44

【実施例 254】

(E) - 3-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-1-フルオロ-1-ペンテニルホスホン酸



上記実施例 2 5 2 の化合物を用い、実施例 2 3 6 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

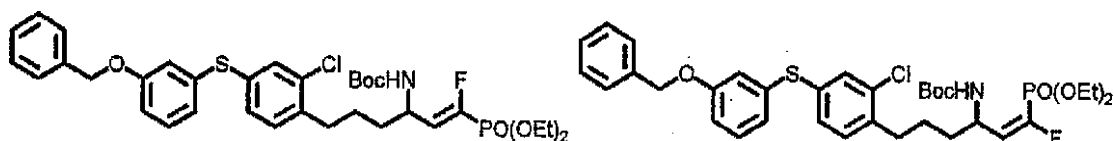
FABMS: 508 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.79–1.91 (1 H, m), 1.91–2.02 (1 H, m), 2.58–2.70 (2 H, m), 3.84–3.98 (1 H, m), 5.08 (2 H, s), 5.43–5.62 (1 H, m), 6.90 (1 H, m), 6.95–6.99 (2 H, m), 7.17–7.38 (9 H, m), 8.68 (2 H, br).

融点: 288–290 °C.

<実施例 2 5 5 および 2 5 6>

(Z)-及び(E)-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-フルオロ-1-ヘキセニルホスホン酸ジエチルエステル



実施例 1 9 3 の化合物を用い、実施例 2 5 1 および 2 5 2 と同様に反応させ目的とする Z 体 (実施例 2 5 5)、E 体 (実施例 2 5 6) を各々黄色油状物として得た。

Z 体: 実施例 2 5 5

FABMS: 678 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.31–1.37 (6 H, m), 1.41 (9 H, s), 1.61–1.71 (4 H, m), 2.73 (2 H, m), 4.10–4.18 (4 H, m), 4.84 (1 H, br), 5.02 (2 H, s), 5.06–5.15 (1 H, m), 6.01–6.19 (1 H, m), 6.87 (1 H, dd, $J=1.2, 9.7$ Hz), 6.91–6.94 (2 H, m), 7.12–7.16 (2 H, m), 7.22 (1 H, t, $J=7.9$ Hz), 7.30–7.39 (6 H, m).

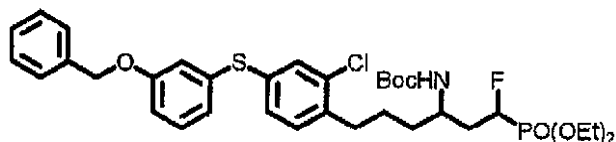
E 体: 実施例 2 5 6

FABMS: 678 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.32–1.37 (6 H, m), 1.43 (9 H, s), 1.61–1.66 (4 H, m), 2.72 (2 H, t, $J=7.3$ Hz), 4.11–4.17 (4 H, m), 4.50–4.60 (2 H, m), 5.02 (2 H, s), 5.73–5.90 (1 H, m), 6.86–6.89 (1 H, m), 6.92–6.96 (2 H, m), 7.10 (1 H, d, $J=7.9$ Hz), 7.13 (1 H, dd, $J=1.2, 7.9$ Hz), 7.23 (1 H, t, $J=7.9$ Hz), 7.31–7.40 (6 H, m).

【実施例 2 5 7】

6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-フルオロヘキシルホスホン酸ジエチルエステル



上記実施例 2 5 5 及び 2 5 6 の化合物を用い、参考例 1 2 3 と同様に反応させ目的物を黄色油状物として得た。

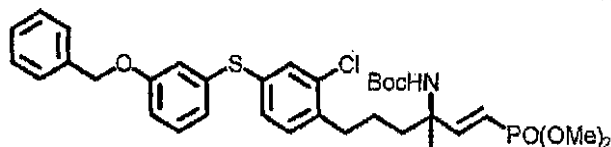
FABMS: 679 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (6H, s), 1.43 (9H, s), 1.49–1.57 (2H, m), 1.58–1.75 (4H, m), 2.65–2.80 (2H, m), 3.82–3.94 (1H, m), 4.20 (4H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.35–4.55 (1H, m), 4.74–4.94 (1H, m), 5.02 (2H, s), 6.87–6.99 (1H, m), 6.92–6.95 (2H, m), 7.11–7.17 (2H, m), 7.23 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.32–7.43 (6H, m).

【実施例 258】

6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-1-ヘキセニルホスホン酸ジメチルエステル

10



実施例 226 の化合物を実施例 229 の場合と同様の操作で Boc 化後、実施例 193 と同様にして酸化しアルデヒドへと変換した。その後、メチレンビスホスホン酸メチルを用いて実施例 232 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

FABMS: 646 ($[M+H]^+$).

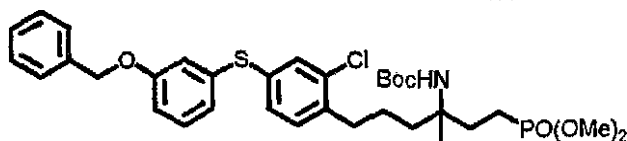
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (3H, s), 1.40 (9H, s), 1.54–1.64 (2H, m), 1.67–1.70 (1H, m), 1.82–1.92 (1H, m), 2.69 (2H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 3.72 (6H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 4.55 (1H, br), 5.02 (2H, s), 5.62 (1H, dd, $J=17.1, 18.3\text{ Hz}$), 6.75 (1H, dd, $J=17.1, 22.6\text{ Hz}$), 6.80–6.89 (1H, m), 6.93–6.96 (2H, m), 7.10 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.15 (1H, dd, $J=1.8, 7.9\text{ Hz}$), 7.23 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.31–7.41 (6H, m).

20

【実施例 259】

6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチルヘキシルホスホン酸ジメチルエステル

30



上記実施例 258 の化合物を参考例 123 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

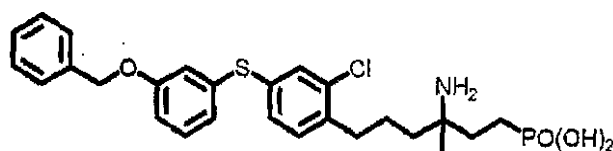
FABMS: 648 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.13 (3H, s), 1.41 (9H, s), 1.50–1.60 (2H, m), 1.65–1.86 (4H, m), 2.02–2.08 (2H, m), 2.68 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.73 (6H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 4.32 (1H, br), 5.01 (2H, s), 6.87 (1H, dd, $J=2.4, 8.5\text{ Hz}$), 6.91–6.95 (2H, m), 7.11 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J=1.8, 7.9\text{ Hz}$), 7.22 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.31–7.40 (6H, m).

40

【実施例 260】

3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-メチルヘキシルホスホン酸



上記実施例 259 の化合物を用い、実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

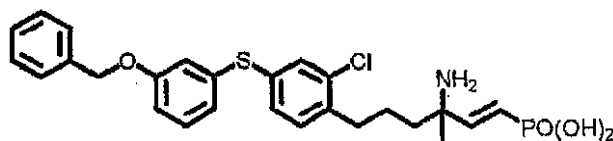
FABMS : 520 ([M+H]⁺).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.16 (3H, s), 1.20 (2H, br), 1.50–1.60 (6H, m), 1.73 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.65–2.70 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.89 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.94–6.98 (2H, m), 7.21–7.22 (1H, m), 7.31–7.37 (8H, m).

融点 : 195–197 °C.

【実施例 261】

3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-メチル-1-ヘキセニルホスホン酸



実施例 258 の化合物を実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

FABMS : 518 ([M+H]⁺).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.25 (3H, s), 1.39–1.57 (2H, m), 1.65–1.79 (2H, m), 2.52–2.70 (2H, m), 5.05 (2H, s), 5.77–5.94 (1H, m), 6.08–6.26 (1H, m), 6.85 (1H, d, J=6.7 Hz), 6.91–6.99 (2H, m), 7.10–7.42 (9H, m), 8.39–9.20 (2H, br).

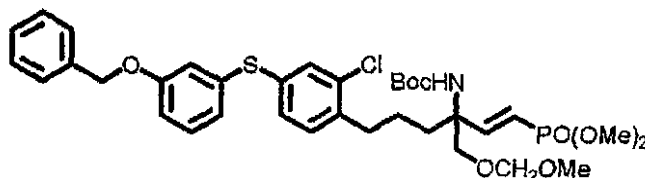
融点 : 243–245 °C.

元素分析値 (%) : C₂₆H₂₉ClFNO₄PS · H₂O として

	C	H	N
計算値	58.26	5.83	2.61
実測値	57.80	5.31	2.74

【実施例 262】

6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メトキシメチルオキシメチル-1-ヘキセニルホスホン酸ジメチルエステル



実施例 222 の化合物を用い、実施例 232 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

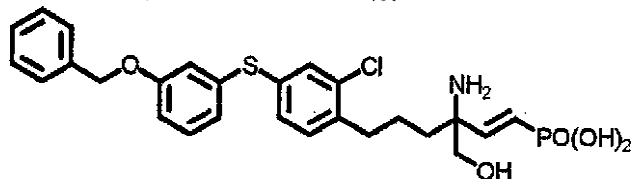
FABMS : 706 ([M+H]⁺).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (9H, s), 1.56–1.69 (2H, m), 1.75–1.90 (1H, m), 1.93–1.99 (1H, m), 2.69 (2H, t, J=7.9 Hz), 3.33 (3H, s), 3.60–3.63 (2H, m), 3.71 (6H, d, J=11.0 Hz), 4.58 (2H, s), 4.88 (1H, br), 5.02 (2H, s), 5.70 (1H, dd, J=17.7, 18.4 Hz), 6.75 (1H, dd, J=17.7, 23.2 Hz), 6.87 (1H,

dd, $J=2.4, 9.2\text{ Hz}$), $6.92-6.96$ (2H, m), 7.10 (1H, d, $J=7.9$), 7.14 (1H, dd, $J=1.8, 7.9\text{ Hz}$), 7.23 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), $7.30-7.41$ (6H, m).

【実施例 263】

3-アミノ-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-ヒドロキシメチル-1-ヘキセニルホスホン酸



10

上記実施例 262 の化合物を用い、実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

FABMS: 534 ($[M+H]^+$).

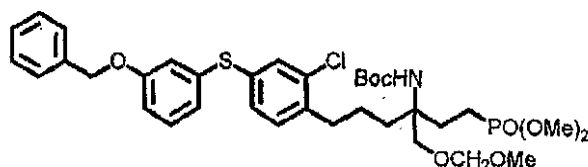
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , DMSO-d_6) δ $1.46-1.74$ (4H, m), $2.57-2.61$ (2H, m), $3.47-3.52$ (2H, m), 5.07 (2H, s), $5.87-5.96$ (1H, m), $6.03-6.16$ (1H, m), 6.87 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), $6.95-6.97$ (2H, m), 7.19 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), $7.27-7.39$ (8H, m), $7.81-8.83$ (2H, br).

融点: $443-446^\circ\text{C}$.

20

【実施例 264】

6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メトキシメチルオキシメチルヘキシルホスホン酸ジメチルエステル



実施例 262 の化合物を参考例 123 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

30

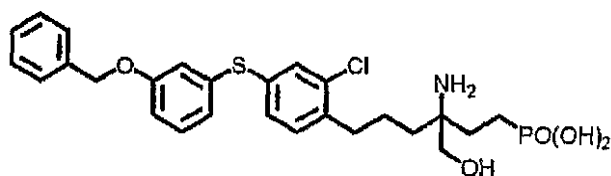
FABMS: 708 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ 1.41 (9H, s), $1.51-1.67$ (2H, m), $1.70-2.05$ (6H, m), 2.68 (2H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 3.33 (3H, s), $3.47-3.53$ (2H, m), 3.73 (6H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 4.58 (2H, s), 4.61 (1H, br), 5.02 (2H, s), 6.88 (1H, dd, $J=1.8, 7.9\text{ Hz}$), $6.92-6.96$ (2H, m), 7.11 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J=1.8, 7.9\text{ Hz}$), 7.23 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), $7.30-7.41$ (6H, m).

40

【実施例 265】

3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-ヒドロキシメチルヘキシルホスホン酸



上記実施例 264 の化合物を用い、実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

50

FABMS: 536 ($[M+H]^+$).

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.36–1.73 (8H, m), 2.60–2.68 (2H, m), 3.31–3.40 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.88 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 6.96–6.98 (2H, m), 7.20–7.40 (9H, m), 7.94–8.94 (2H, br).

融点: 193–196°C.

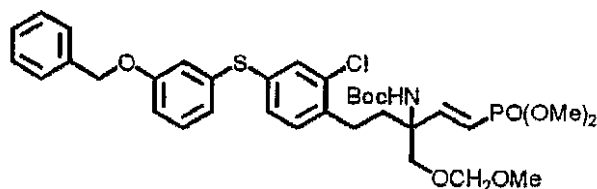
元素分析値(%): $C_{26}H_{31}ClNO_5PS \cdot 1H_2O$ として

	C	H	N
計算値	56.36	6.00	2.53
実測値	56.18	5.61	2.51

10

【実施例266】

5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メトキシメチルオキシメチル-1-ペンテニルホスホン酸ジメチルエステル



実施例219の化合物を実施例193と同様に酸化してアルデヒドを得た後、実施例32と同様にしてメチレンビスホスホン酸メチルと反応させ目的物を無色油状物として得た。

20

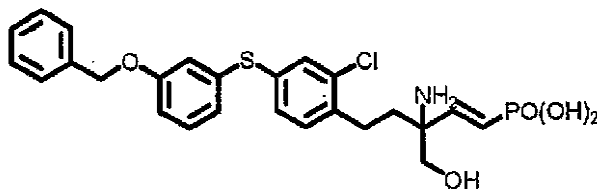
FABMS: 692 ($[M+H]^+$).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (9H, s), 2.10–2.17 (2H, m), 2.66–2.73 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.67–3.78 (2H, m), 3.73 (6H, d, $J=11.0$ Hz), 4.63 (2H, s), 4.80–4.85 (1H, br), 5.02 (2H, s), 5.78 (1H, dd, $J=17.8, 18.3$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J=17.8, 24.2$ Hz), 6.87–6.95 (3H, m), 7.12–7.13 (2H, m), 7.23 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.30–7.41 (6H, m).

30

【実施例267】

3-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-ヒドロキシメチル-1-ペンテニルホスホン酸



上記実施例266を用いて実施例236と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

40

FABMS: 520 ($[M+H]^+$).

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.76–1.98 (2H, br), 2.50–2.72 (2H, br), 3.47–3.70 (3H, m), 5.05 (2H, s), 6.03–6.11 (1H, m), 6.21–6.33 (1H, m), 6.85 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.94 (2H, m), 7.15–7.36 (9H, m), 8.74 (2H, br s).

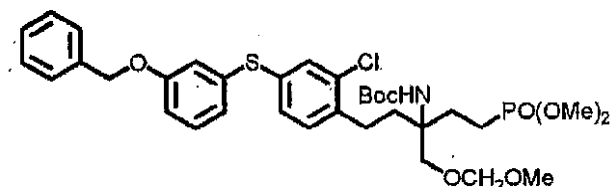
融点: 245–248°C.

【実施例268】

5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メトキシメチルオキシメチルペンチルホスホン酸ジメチルエ

50

ステル



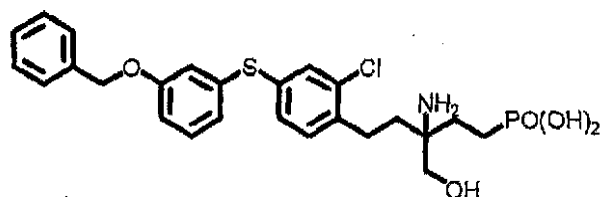
実施例 266 の化合物を用い、参考例 123 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

FABMS: 694 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (9H, s), 1.54–1.60 (2H, m), 1.82–1.87 (2H, m), 1.98–2.05 (2H, m), 2.67–2.70 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.58–3.64 (2H, m), 3.74 (6H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 4.64 (2H, s), 4.74 (1H, br), 5.02 (2H, s), 6.87 (1H, dd, $J=1.8, 7.9\text{ Hz}$), 6.91–6.95 (2H, m), 7.10–7.15 (2H, m), 7.23 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.31–7.41 (6H, m).

【実施例 269】

3-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-ヒドロキシメチルベンチルホスホン酸



上記実施例 268 の化合物を用い、実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

FABMS: 522 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.45–1.58 (2H, m), 1.69–1.91 (4H, m), 2.58–2.72 (2H, m), 3.10–3.75 (2H, br), 5.07 (2H, s), 6.88 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.96–6.99 (2H, m), 7.21 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.27–7.40 (8H, m), 7.93–9.02 (2H, br).

融点: 205–208°C.

元素分析値 (%): $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClNO}_5\text{PS} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

	C	H	N
計算値	55.60	5.79	2.59
実測値	55.21	5.40	2.68

【実施例 270】

(+)-2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-ヒドロキシメチルブチルホスホン酸モノエステル ((+)-実施例 237)

実施例 245 (250 mg) を 10% 塩酸-メタノール溶液 (10 mL) に溶解して一晩放置した。溶媒留去して、酢酸エチルに溶解してトリエチルアミンを加え $\text{pH}=7$ とした。析出したトリエチルアミン塩酸塩をろ別して酢酸エチルで洗浄して、ろ液を留去して脱 Boc 体 (250 mg) を無色油状物として得た。氷冷下にて、これをアセトニトリル (5 mL) に溶解し、ヨウ化トリメチルシラン (26.7 μL) を加え、氷冷下にて 30 分間攪拌した。溶媒を留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (逆相シリカ、水:アセトニトリル=9:1 $\rightarrow$ 6:1 $\rightarrow$ 3:1 $\rightarrow$ 1:1 後にアセトニトリルのみ) にて精製し、目的物 (97 mg) を無色粉末として得た。

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +2.77$ ($c=1.00$, DMSO)

FABMS: 524 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO+TFA) δ 1.78–1.85 (2H, m), 2.78–2.80 (2H, m), 3.56 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 3.61 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 3.97 (2H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 5.08 (2H, s), 6.87–6.98 (3H, m), 7.20–7.38 (9H, m).

元素分析値 (%) : $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClNO}_6\text{PS} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

	C	H	N
計算値	53.56	5.25	2.60
実測値	53.21	5.25	2.41

【実施例 271】

(-) -2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-ヒドロキシメチルブチルホスホン酸モノエステル ((-) -実施例 237)

実施例 246 の化合物を用い、上記実施例 270 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

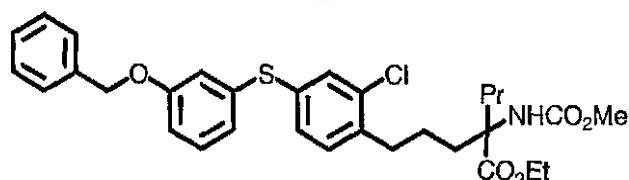
$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -2.61$ ($c=1.00$, DMSO).

FABMS : 524 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO+TFA) δ 1.76–1.85 (2H, m), 2.68–2.78 (2H, m), 3.57 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 3.60 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 3.97 (2H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 5.08 (2H, s), 6.87–6.98 (3H, m), 7.20–7.38 (9H, m).

【実施例 272】

5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メトキシカルボニルアミノ-2-プロピルペンタン酸エチル

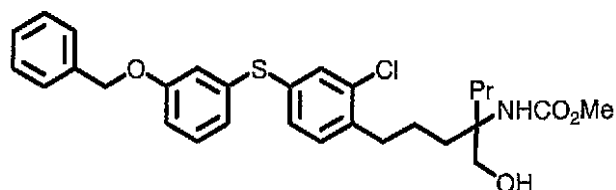


プロピルマロン酸ジエチルを用い参考例 252 の化合物を実施例 194 と同様に反応させ 5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エトキシカルボニル-2-プロピルペンタン酸エチルを黄色油状物として得た後、実施例 198 と同様に加水分解しハーフエステルを得た。このハーフエステルを実施例 202 と同様に処理し目的物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.89–1.02 (1H, m), 1.24 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.23–1.33 (2H, m), 1.52–1.78 (3H, m), 2.24–2.40 (2H, m), 2.63–2.68 (2H, m), 3.62 (3H, s), 4.17–4.22 (2H, m), 5.02 (2H, s), 5.79 (1H, br s), 6.85–6.94 (3H, m), 7.09 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J=1.8, 7.9\text{ Hz}$), 7.22 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.29–7.43 (6H, m).

【実施例 273】

5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メトキシカルボニルアミノ-2-プロピルペンタン-1-オール



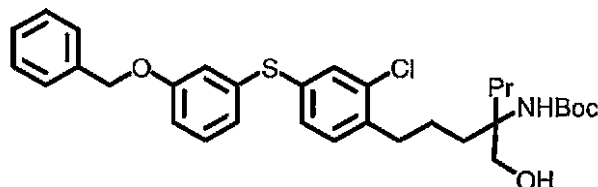
上記実施例 272 の化合物を用い実施例 76 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

FABMS: 528 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.15–1.35 (2H, m), 1.48–1.69 (6H, m), 2.69 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.62 (3H, s), 3.70 (2H, s), 4.71 (1H, br s), 5.01 (2H, s), 6.85–6.94 (3H, m), 7.12–7.24 (3H, m), 7.31–7.40 (6H, m).

【実施例 274】

5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-プロピルペンタン-1-オール



上記実施例 273 の化合物を用い、実施例 226 と同様に反応させ 2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-プロピルペンタン-1-オールを合成後、実施例 229 と同様にして Boc 化し目的とする化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.15–1.35 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.48–1.73 (6H, m), 2.70 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.63–3.66 (2H, m), 4.51 (1H, br s), 5.02 (2H, s), 6.86–6.95 (3H, m), 7.12–7.24 (3H, m), 7.33–7.41 (6H, m).

<実施例 275 及び 276>

(+)、及び (−)-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-プロピルペンタン-1-オール

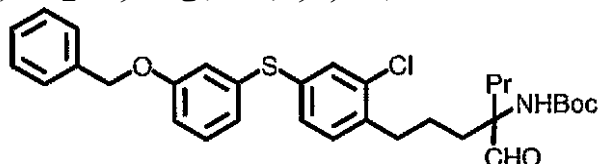
上記実施例 274 の化合物を高速液体クロマトグラフィー (キラルパック OD-H、ヘキサン:エタノール=97:3、測定波長:UV 254 nm、流速:3 mL/min) で光学分割した。前溶出部分から無色油状物 (実施例 275) を後溶出部分から無色油状物 (実施例 276) を得た。

実施例 275 $[\alpha]_D^{25} -10.2^\circ$ ($C=1.08$, CHCl_3).

実施例 276 $[\alpha]_D^{23} +9.48^\circ$ ($C=1.16$, CHCl_3).

【実施例 277】

5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-プロピルペンタナール



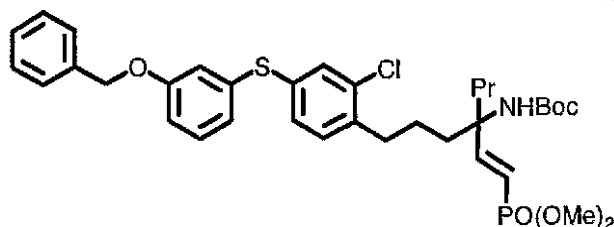
実施例 274 の化合物を用い、実施例 193 と同様にして反応させ目的物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.03–1.37 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.48–1.77 (4H, m), 2.02–2.25 (2H, m), 2.65–2.70 (2H, m), 5.02 (2H, s), 5.27 (1H, br s), 6.86–6.94 (3H, m), 7.07–7.14 (2H, m), 7.23 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.30–7.41 (6H, m), 9.23 (1H, s).

【実施例 278】

6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-tert-ブト

キシカルボニルアミノ-3-プロピル-1-ヘキセニルホスホン酸ジメチルエステル



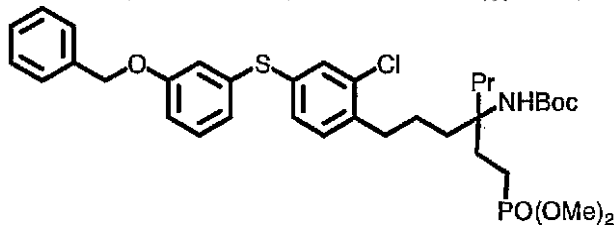
実施例 277 の化合物とメチレンビスホスホン酸メチルとを実施例 232 と同様にして反応させ目的物を無色油状物として得た。

FABMS: 674 ($[M+H]^+$).

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.88 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.17–1.23 (2H, m), 1.40 (9H, m), 1.51–1.87 (6H, m), 2.68 (2H, t, $J=7.9$ Hz), 3.69 (3H, d, $J=11.0$ Hz), 3.70 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 4.47 (1H, br), 5.02 (2H, s), 5.59 (1H, t, $J=17.7$ Hz), 6.65 (1H, dd, $J=23.3, 17.1$ Hz), 6.86–6.89 (3H, m), 7.09–7.15 (2H, m), 7.23 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.31–7.41 (6H, m).

【実施例 279】

6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-プロピルヘキシルホスホン酸ジメチルエステル



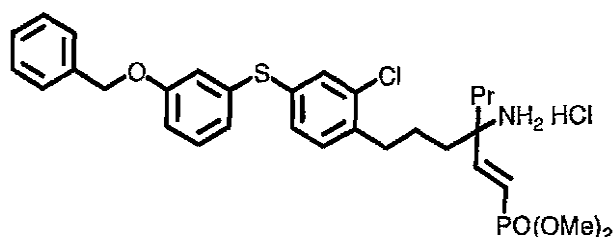
実施例 278 の化合物を用い参考例 123 と同様にして反応させ目的物を無色油状物として得た。

FABMS: 676 ($[M+H]^+$).

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.88 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.15–1.28 (2H, m), 1.40 (9H, m), 1.51–2.02 (10H, m), 2.67 (2H, t, $J=7.9$ Hz), 3.72 (6H, d, $J=11.0$ Hz), 4.13 (1H, br), 5.02 (2H, s), 6.87–6.95 (3H, m), 7.10–7.25 (3H, m), 7.32–7.39 (6H, m).

【実施例 280】

3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-プロピル-1-ヘキセニルホスホン酸ジメチルエステル塩酸塩



実施例 278 の化合物を用い実施例 233 と同様にして反応させ目的物を無色油状物として得た。

FABMS: 574 ($[M+H]^+$).

^1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 0.85 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.15–1.28 (2H, m), 1.53–1.76 (6H, m), 2.66 (2H, t, $J=7.9$ Hz), 3.59 (3H, d, $J=11.0$ Hz), 3.62 (3H, d, $J=11.0$ Hz), 5.08 (2H, s), 6.00 (1H, t, $J=17.7$ Hz)

z), 6.57 (1H, dd, J=23.8, 17.7 Hz), 6.89-7.00 (3H, m), 7.22-7.41 (9H, m), 8.47 (3H, br s).

<実施例281及び282>

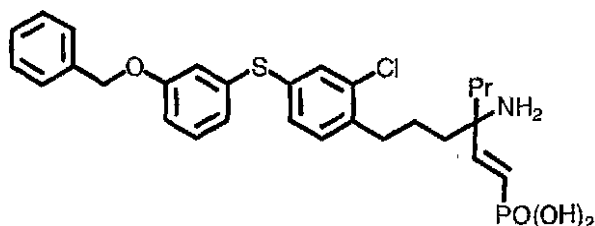
(+), 及び(-)-3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-プロピル-1-ヘキセニルホスホン酸ジメチルエステル塩酸塩

実施例275を用い、順実施例277、実施例278、実施例280と同様な操作を順じ行い、目的物を淡黄色アモルファス $[\alpha]^{28.2}_D + 2.9^\circ$ (C=1.0, MeOH) の化合物を得た(実施例281)。

また実施例276の化合物を用いて実施例281と同様な操作を行い、目的物を淡黄色アモルファス $[\alpha]^{28.1}_D - 1.9^\circ$ (C=1.0, MeOH) の化合物を得た(実施例282)。

【実施例283】

3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-プロピル-1-ヘキセニルホスホン酸



実施例278の化合物を用い実施例236と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

FABMS: 546 ($[M+H]^+$).

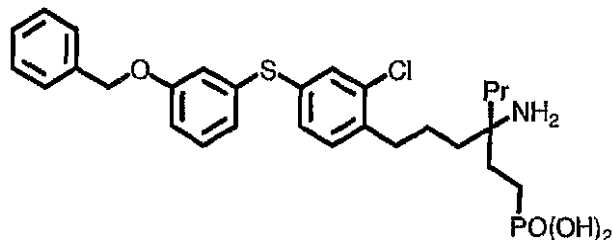
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.85 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.19-1.21 (2H, m), 1.51-1.69 (6H, m), 2.67 (2H, t, J=7.9 Hz), 5.08 (2H, s), 5.87 (1H, dd, J=17.7, 15, 2 Hz), 6.32 (1H, dd, J=23.8, 17.7 Hz), 6.88-7.00 (3H, m), 7.22-7.41 (9H, m).

元素分析値(%): $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClNO}_4\text{PS} \cdot 2/3\text{H}_2\text{O}$ として

	C	H	N
計算値	60.26	6.20	2.51
実測値	60.11	5.91	2.32

【実施例284】

3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-プロピルヘキシルホスホン酸



実施例279の化合物を用い実施例236と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

FABMS: 548 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.85 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.18-1.21 (2H, m), 1.42-1.54 (8H, m), 1.68-1.74 (2H, m), 2.67 (2H, br s), 5.08 (2H, s), 6.88-7.00 (3H, m), 7.22-7.41 (9H, m).

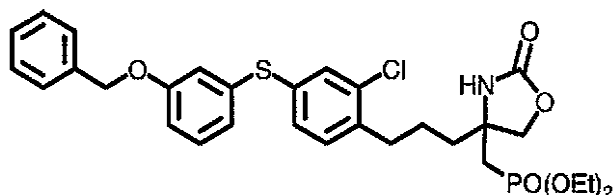
元素分析値(%): $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{ClNO}_4\text{PS} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

	C	H	N
計算値	59.41	6.59	1.83
実測値	59.05	6.14	2.29

融点：197－199℃.

【実施例285】

4－[4－(3－ベンジルオキシフェニルチオ)－2－クロロフェニル]プロピル－4－エトキシホスホリルメチル－2－オキサゾリジノン



10

実施例188の化合物(330mg)を亜リン酸トリエチル(120μL)に溶解し、3時間還流攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝1：1のち1：5)で精製し、目的物(320mg)を淡黄色油状物として得た。

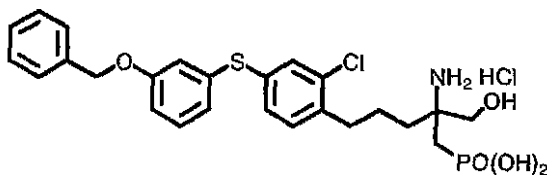
FABMS：604([M+H]⁺)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.31－1.35(6H, m), 1.59－1.72(2H, m), 1.84－1.88(2H, m), 2.10(1H, d, J=19.0Hz), 2.11(1H, d, J=19.0Hz), 2.74(2H, t, J=7.3Hz), 4.06－4.14(5H, m), 4.17－4.20(1H, m), 5.03(2H, s), 5.89(1H, br s), 6.88(1H, dd, J=1.2, 7.3Hz), 6.94－6.97(2H, m), 7.10(1H, d, J=7.9Hz), 7.14(1H, dd, J=1.8, 7.9Hz), 7.24(1H, t, J=7.9Hz), 7.31－7.41(6H, m)。

20

【実施例286】

2－アミノ－5－[4－(3－ベンジルオキシフェニルチオ)－2－クロロフェニル]－2－ヒドロキシメチルペンチルホスホン酸塩酸塩



30

上記実施例285の化合物を実施例190と同様に反応させた後、得られた化合物を233と同様にして反応させ目的物を無色粉末として得た。

FABMS：522([M+H]⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 1.54－1.62(2H, m), 1.72－1.78(2H, m), 2.64－2.66(2H, m), 3.20－3.31(2H, m), 3.43－3.52(2H, m), 5.08(2H, s), 6.88－6.90(1H, m), 6.94－7.00(2H, m), 7.21－7.24(1H, dd, J=2.5, 7.9Hz), 7.29－7.41(8H, m)。

40

融点：98－101℃.

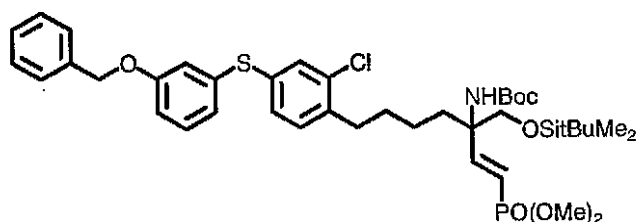
元素分析値(%)：C₂₅H₂₉ClNO₅PS・HClとして

	C	H	N
計算値	53.77	5.41	2.51
実測値	54.18	5.29	2.49

【実施例287】

7－[4－(3－ベンジルオキシフェニルチオ)－2－クロロフェニル]－3－ｔ－ブトキシカルボニルアミノ－3－ｔ－ブチルジメチルシロキシメチル－1－ヘプテニルホスホン酸ジメチルエステル

50



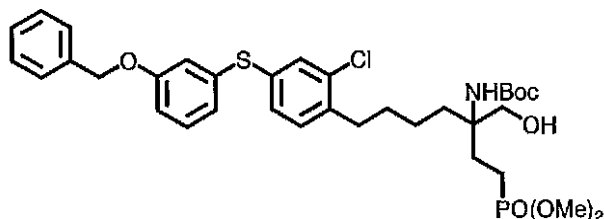
実施例 130 の化合物と $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$ とを実施例 191 と同様にして反応させ得られたシリル体を実施例 193 と同様にして酸化しアルデヒドを得た。その後、メチレンビスホスホン酸メチルとこのアルデヒドを実施例 232 と同様にして反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

FABMS: 790 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.04 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.30–1.37 (2H, m), 1.41 (9H, s), 1.50–1.60 (2H, m), 1.75–1.85 (2H, m), 2.68 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.64–3.70 (2H, m), 3.71 (6H, d, $J=11.6\text{ Hz}$), 4.77 (1H, br s), 5.02 (2H, s), 5.67 (1H, dd, $J=17.1, 18.3\text{ Hz}$), 6.72 (1H, dd, $J=17.1, 22.6\text{ Hz}$), 6.67–6.88 (1H, m), 6.91–6.94 (2H, m), 7.11 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J=1.8, 7.9\text{ Hz}$), 7.22 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.31–7.39 (6H, m).

【実施例 288】

7-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3- t -ブトキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシメチルヘプチルホスホン酸ジメチルエステル



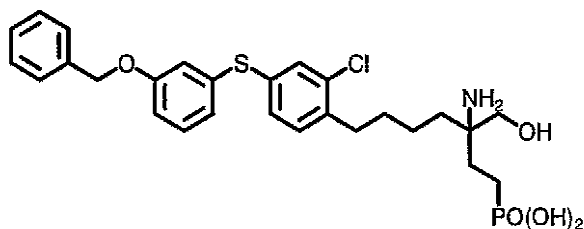
実施例 287 の化合物を参考例 123 と同様にして還元し、得られた化合物 (107 mg) をテトラヒドロフラン (5.0 mL) に溶解し、1 mol/L-TBAF-テトラヒドロフラン溶液 (160 μL) を滴下し、常温にて 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルのみ) で精製し、目的物 (47 mg) を無色油状物として得た。

FABMS: 678 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (9H, s), 1.25–1.38 (6H, s), 1.70–1.80 (2H, m), 1.83–1.95 (2H, m), 2.70 (2H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 3.62 (2H, br s), 3.75 (6H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 4.63 (1H, br s), 5.02 (2H, s), 6.86–6.89 (1H, m), 6.92–6.94 (2H, m), 7.10–7.16 (2H, m), 7.21–7.23 (1H, m), 7.30–7.40 (6H, m).

【実施例 289】

3-アミノ-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-ヒドロキシメチルヘプチルホスホン酸



上記実施例 288 の化合物を用い実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

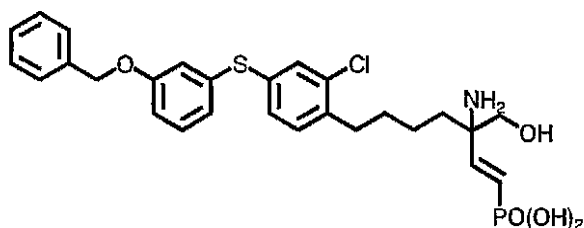
FABMS: 550 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.22–1.32 (2 H, m), 1.48–1.60 (6 H, m), 1.68–1.76 (2 H, m), 2.64–2.68 (2 H, m), 3.39–3.50 (2 H, m), 5.08 (2 H, s), 6.88–6.90 (1 H, m), 6.95–6.99 (2 H, m), 7.20 (1 H, dd, $J=1.9, 9.8$ Hz), 7.28–7.40 (8 H, m).

融点: 180–183 °C.

【実施例 290】

3-アミノ-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-ヒドロキシメチル-1-ヘプテニルホスホン酸



実施例 287 の化合物を実施例 244 と同様の操作によって脱シリル化した後、実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

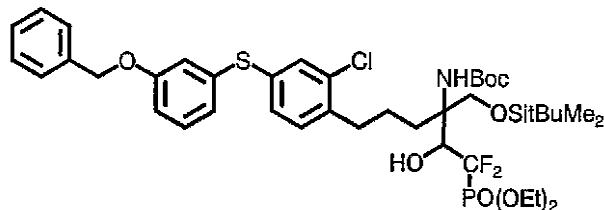
FABMS: 548 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.27–1.38 (2 H, m), 1.43–1.52 (2 H, m), 1.61–1.72 (2 H, m), 2.53–2.66 (2 H, m), 3.46–3.58 (2 H, m), 5.02 (2 H, s), 5.88–5.97 (1 H, m), 6.06–6.17 (1 H, m), 6.85–6.87 (1 H, m), 6.94–6.96 (2 H, m), 7.15–7.17 (1 H, m), 7.26–7.38 (8 H, m).

融点: 258–260 °C.

【実施例 291】

6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシヘキシルホスホン酸ジエチルエステル



実施例 128 の化合物と $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$ とを実施例 191 と同様にして反応させえられたシリル体を実施例 193 と同様にして酸化しアルデヒドを得た。得られたアルデヒドを以下のように反応させた。−78 °C にてテトラヒドロフラン (9 mL) 溶液に 1.58 mol/L γ -LDA-テトラヒドロフラン溶液 (1.50 mL) を加え、ここへジエチルジフルオロメチルホスホネート (372 μL) を 15 分かけて滴下し 20 分攪拌した。アルデヒド (490 mg) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) 溶液を内温 −73 °C

以下を保ちつつ20分かけて滴下し、1.5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）にて精製し、目的物（439mg）を無色油状物として得た。

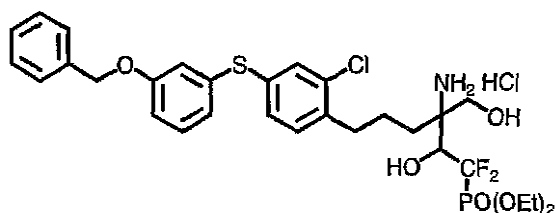
FABMS：858（[M+H]⁺）。

¹H-NMR（400MHz，CDCl₃）δ0.06（6H，s），0.88（9H，s），1.33-1.40（6H，m），1.46（9H，s），1.56-1.70（4H，m），2.69（2H，t，J=7.3Hz），3.82-3.84（1H，m），4.23-4.33（6H，m），5.02（2H，s），5.05（1H，br s），6.85-6.88（1H，m），6.91-6.95（2H，m），7.12-7.14（2H，m），7.22（1H，t，J=7.9Hz），7.31-7.40（6H，m）。

10

【実施例292】

3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチルヘキシルホスホン酸ジエチルエステル塩酸塩



20

上記実施例291の化合物を実施例244と同様にして脱シリル化した後、実施例23と同様に反応させ目的物を無色アモルファスとして得た。

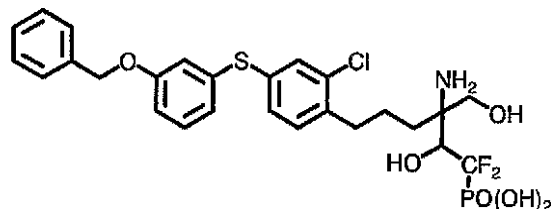
FABMS：644（[M+H]⁺）。

¹H-NMR（400MHz，CDCl₃）δ1.22-1.27（6H，m），1.55-1.79（4H，m），2.62-2.65（2H，m），3.59-3.73（2H，m），4.04-4.11（4H，m），4.68-4.90（1H，m），5.09（2H，s），6.88-6.90（1H，m），6.94-7.00（2H，m），7.22-7.25（1H，m），7.29-7.41（8H，m）。

30

【実施例293】

3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチルヘキシルホスホン酸



上記実施例292の化合物を用い、実施例236と同様に反応させ目的物を無色アモルファスとして得た。

40

FABMS：588（[M+H]⁺）。

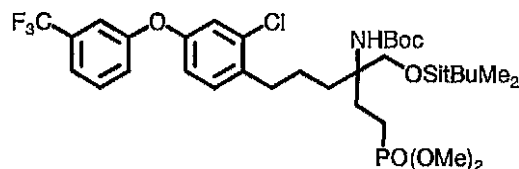
¹H-NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ1.55-1.86（4H，m），2.55-2.65（2H，m），3.51-3.67（4H，m），3.78-3.84（1H，m），5.08（2H，s），6.88（1H，d，J=7.9Hz），6.90-7.00（2H，m），7.20-7.23（1H，m），7.29-7.41（8H，m）。

【実施例294】

3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-tert-ブチルジメチルシロキシメチル-6-[2-クロロ-4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]ヘキシルホスホン酸ジ

50

メチルエステル

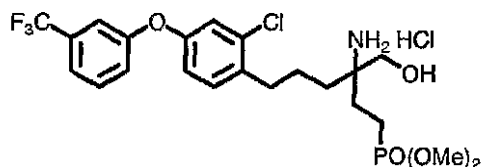


実施例 149 の化合物と $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$ とを実施例 191 と同様にして反応させ得られたシリル体を実施例 193 と同様にして酸化しアルデヒドを得た。その後、メチレンビスホスホン酸メチルとこのアルデヒドを実施例 232 と同様にして縮合させ、ついで参考例 123 と同様にして還元し目的物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.04 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.42 (9H, s), 1.56–1.64 (4H, m), 1.64–1.77 (2H, m), 1.90–1.97 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.49–3.58 (2H, m), 3.73 (6H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 4.47 (1H, br s), 6.85 (1H, dd, $J=2.5, 8.6\text{ Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 7.14–7.18 (2H, m), 7.25–7.26 (1H, m), 7.36 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.45 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$).

【実施例 295】

3-アミノ-6-[2-クロロ-4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]-3-ヒドロキシメチルヘキシルホスホン酸ジメチルエステル塩酸塩



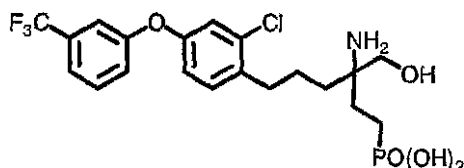
上記実施例 294 の化合物を実施例 244 と同様に反応させて脱シリル化した後、実施例 233 と同様に反応させ目的物を無色アモルファスとして得た。

FABMS: 510 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.54–1.64 (4H, m), 1.67–1.80 (4H, m), 2.65–2.69 (2H, m), 3.40–3.41 (2H, m), 3.68 (6H, d, $J=10.4\text{ Hz}$), 5.51 (1H, br s), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.6\text{ Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.28–7.29 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.39 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.63 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.91 (3H, br s).

【実施例 296】

3-アミノ-6-[2-クロロ-4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]-3-ヒドロキシメチルヘキシルホスホン酸



上記実施例 295 の化合物を用い、実施例 236 と同様に反応させ目的物を無色アモルファスとして得た。

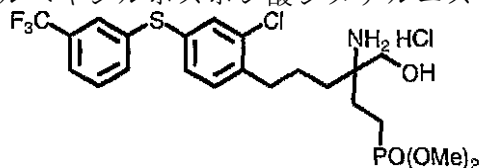
FABMS: 482 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.48–1.60 (6H, m), 1.60–1.75 (2H, m), 2.60–2.67 (2H, m), 3.40 (2H, s), 7.01 (1H, dd, $J=2.4, 7.9\text{ Hz}$), 7.15–7.19 (1H, m)

, 7.28 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.35 (1H, s), 7.39 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.50 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.62 (1H, t, $J=7.9$), 7.77–8.11 (3H, br).

【実施例 297】

3-アミノ-6-[2-クロロ-4-(3-トリフルオロメチルフェニルチオ)フェニル]-3-ヒドロキシメチルヘキシルホスホン酸ジメチルエステル塩酸塩



10

実施例 76 の化合物を用い実施例 294 と同様に反応させ、得られた化合物を引き続き実施例 295 と同様に反応させ無色油状物として得た。

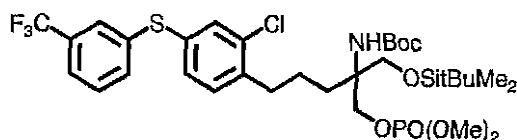
FABMS: 525 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.46–1.62 (4H, m), 1.62–1.83 (4H, m), 2.64–2.66 (2H, m), 3.40–3.45 (2H, m), 3.61 (6H, d, $J=10.4$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J=1.8, 8.0$ Hz), 7.40–7.42 (1H, m), 7.49 (1H, dd, $J=1.8$ Hz), 7.54–7.56 (1H, m), 7.59–7.62 (2H, m), 7.66–7.68 (1H, m), 7.86 (3H, br s).

20

【実施例 298】

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-tert-ブチルジメチルシロキシメチル-5-[2-クロロ-4-(3-トリフルオロメチルフェニルチオ)フェニル]-1-ジメトキシホスホリルオキシペンタン



実施例 76 の化合物と $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$ とを実施例 191 と同様にして反応させ得られたシリル体を実施例 223 と同様にして反応させ目的物を無色油状物として得た。

30

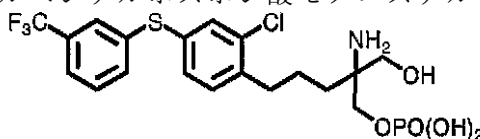
FABMS: 741 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.05 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.41 (9H, s), 1.60–1.91 (4H, m), 2.71 (2H, t, $J=7.9$ Hz), 3.60 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 3.64 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 3.76 (6H, d, $J=11.0$ Hz), 4.09–4.15 (2H, m), 4.66 (1H, br), 7.14–7.20 (2H, m), 7.30–7.55 (5H, m).

【実施例 299】

2-アミノ-5-[2-クロロ-4-(3-トリフルオロメチルフェニルチオ)フェニル]-2-ヒドロキシメチルペンチルホスホン酸モノエステル

40



上記実施例 298 の化合物 (1.29 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に 1 mol/L-TBAF-テトラヒドロフラン溶液 (2.09 mL) を滴下し、常温にて 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 のち酢酸エチルのみ) で精製し、脱シリル体 (1.00 g) を無色油状物として得た。得られた化合物 (1.00 g) を 10% 塩酸-メタノール (

50

20 mL) 溶液に溶かし、常温にて一晩放置した。溶媒を留去したのち酢酸エチルに溶解しトリエチルアミンで中和した。析出したトリエチルアミン塩酸塩をろ別し、ろ液を留去して無色油状物 (1.00 g) を得た。氷冷下にてこの油状物をアセトニトリル (15 mL) に溶解し、TMSI (905 μ L) を加え、60分攪拌した。反応液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (水：アセトニトリル=9：1 $\rightarrow$ 6：1 $\rightarrow$ 3：1 $\rightarrow$ 1：1後にアセトニトリルのみ) で精製し、目的物 (384 mg) を無色粉末として得た。

FABMS：500 ($[M+H]^+$) .

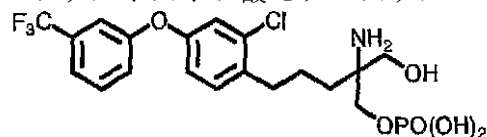
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.60 (4H, br s), 2.66 (2H, br s), 3.36–3.45 (2H, m), 3.68–3.76 (2H, m), 7.32 (1H, dd, $J=1.8, 8.5$ Hz), 7.38–7.45 (2H, m), 7.50–7.56 (1H, m), 7.57–7.68 (3H, m).

元素分析値 (%) : $C_{19}H_{22}ClF_5NO_5PS \cdot 1/4 H_2O$ として

	C	H	N
計算値	45.24	4.50	2.78
実測値	45.05	4.31	2.72

【実施例300】

2-アミノ-5-[2-クロロ-4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]-2-ヒドロキシメチルペンチルホスホン酸モノエステル



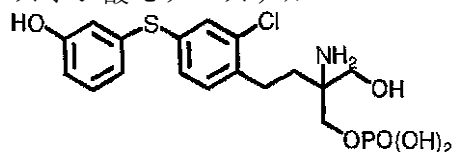
実施例149の化合物を用い、実施例298と同様に反応させ、得られた化合物を引き続き実施例299と同様に反応させ無色粉末として得た。

FABMS：484 ($[M+H]^+$) .

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.61 (4H, br), 2.64 (2H, br), 3.41 (1H, d, $J=11.6$ Hz), 3.51 (1H, d, $J=11.6$ Hz), 3.69–3.80 (2H, m), 7.00 (1H, dd, $J=2.5, 8.6$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J=2.5, 8.6$ Hz), 7.35 (1H, s), 7.40 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.50 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.61 (1H, t, $J=8.0$ Hz).

【実施例301】

2-アミノ-4-[2-クロロ-4-(3-ヒドロキシフェニルチオ)フェニル]-2-ヒドロキシメチルブチルホスホン酸モノエステル



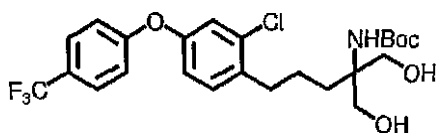
実施例223の化合物を用い実施例238と同様にして反応させ目的物を無色粉末として得た。

FABMS：434 ($[M+H]^+$) .

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.72–1.92 (2H, m), 2.63–2.82 (2H, m), 3.48–3.60 (2H, m), 3.71–3.90 (2H, m), 6.66–6.78 (3H, m), 7.14–7.37 (4H, m).

【実施例302】

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-[2-クロロ-4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]プロピル-1, 3-プロパンジオール



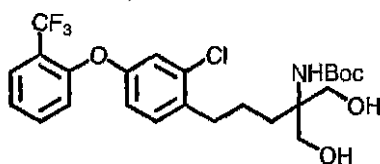
参考例 323 の化合物を用い、実施例 1 と同様にして反応させた後、実施例 76 と同様にして還元し目的物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (9H, s), 1.57–1.74 (4H, m), 2.70 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 3.33 (2H, br s), 3.61 (2H, d, d, $J=6.7, 11.6$ Hz), 3.84 (2H, d, d, $J=6.7, 11.6$ Hz), 4.93 (1H, br s), 6.89 (1H, dd, $J=2.5, 8.0$ Hz), 6.98–7.07 (3H, m), 7.21 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.59 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

10

【実施例 303】

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-[2-クロロ-4-(2-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]プロピル-1, 3-プロパンジオール



参考例 324 の化合物を用い、実施例 1 と同様にして反応させた後、実施例 76 と同様にして還元し目的物を無色粉末として得た。

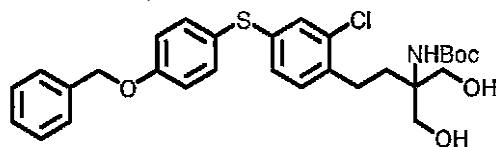
20

FABMS: 504 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (9H, s), 1.58–1.66 (4H, m), 2.70 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 3.35 (2H, br s), 3.60 (2H, d, d, $J=7.3, 11.6$ Hz), 3.84 (2H, d, d, $J=7.3, 11.6$ Hz), 4.92 (1H, br s), 6.87 (1H, dd, $J=2.5, 8.0$ Hz), 6.96 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.15–7.22 (2H, m), 7.48 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=6.7$ Hz).

【実施例 304】

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-[4-(4-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]エチル-1, 3-プロパンジオール



参考例 327 の化合物を用い、実施例 1 と同様にして反応させた後、実施例 76 と同様にして還元し目的物を無色油状物として得た。

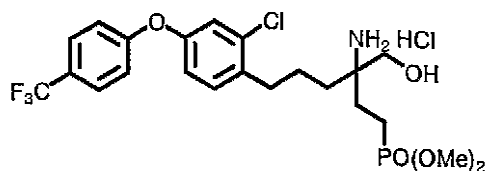
FABMS: 543 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (9H, s), 1.78–1.84 (2H, m), 2.64–2.71 (2H, m), 3.23–3.39 (2H, m), 3.65 (2H, d, d, $J=6.7, 11.6$ Hz), 3.84 (2H, d, d, $J=6.7, 11.6$ Hz), 5.07 (1H, s), 5.08 (2H, s), 6.96–7.00 (3H, m), 7.07–7.13 (2H, m), 7.345–7.44 (7H, m).

40

【実施例 305】

3-アミノ-6-[2-クロロ-4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]-3-ヒドロキシメチルヘキシルホスホン酸ジメチルエステル塩酸塩



実施例 302 の化合物を用い、実施例 294 と同様に処理した後、得られた化合物を実施例 295 と同様に反応させ目的物を無色アモルファスとして得た。

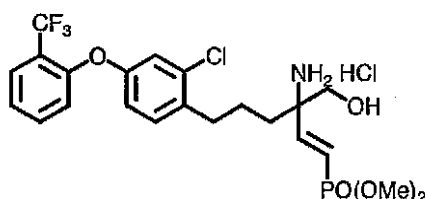
FABMS: 510 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.51–1.60 (4 H, m), 1.65–1.82 (4 H, m), 2.68 (2 H, br s), 3.42 (2 H, s), 3.61 (6 H, d, $J=11.0$ Hz), 7.08 (1 H, dd, $J=2.4, 8.6$ Hz), 7.15 (2 H, d, $J=8.6$ Hz), 7.26 (1 H, d, $J=2.4$ Hz), 7.42 (1 H, s, 8.6 Hz), 7.75 (2 H, d, 8.6 Hz Hz), 7.89 (3 H, br s).

10

【実施例 306】

3-アミノ-6-[2-クロロ-4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]-3-ヒドロキシメチル-1-ヘキセニルホスホン酸ジメチルエステル塩酸塩



20

実施例 303 の化合物を用い、実施例 287 と同様にして反応させた後、得られた化合物を実施例 244 と同様に反応させ脱シリル化した後、実施例 233 と同様に反応させ目的物をアモルファスとして得た。

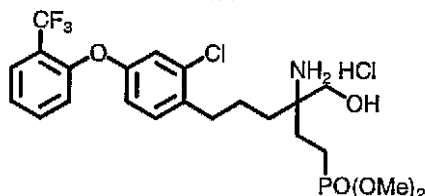
FABMS: 508 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42–1.62 (2 H, m), 1.68–1.82 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, $J=2.7$ Hz), 3.42 (2 H, br s), 3.60 (6 H, d, $J=11.0$ Hz), 6.00 (1 H, t, $J=17.7$ Hz), 6.56 (1 H, dd, $J=17.7, 22.6$ Hz), 6.97 (1 H, dd, $J=2.5, 8.6$ Hz), 7.11 (1 H, d, $J=8.6$ Hz), 7.13 (1 H, d, $J=2.5$ Hz), 7.32–7.40 (2 H, m), 7.67 (1 H, t, $J=8.0$ Hz), 7.79 (1 H, t, $J=7.3$ Hz), 8.22–8.38 (3 H, br s).

30

【実施例 307】

3-アミノ-6-[2-クロロ-4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]-3-ヒドロキシメチルヘキシルホスホン酸ジメチルエステル塩酸塩



40

実施例 303 の化合物を用い実施例 305 と同様に反応させ目的物を無色アモルファスとして得た。

FABMS: 510 ($[M+H]^+$).

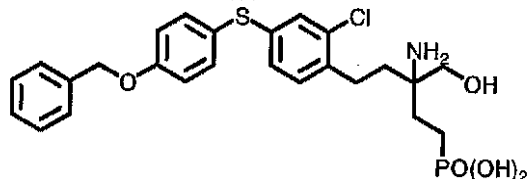
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.50–1.60 (4 H, m), 1.65–1.82 (4 H, m), 2.60–2.70 (2 H, m), 3.52–3.55 (2 H, m), 3.61 (6 H, d, $J=11.0$ Hz), 6.98 (1 H, dd, $J=2.4, 8.6$ Hz), 7.08 (1 H, d, $J=8.6$ Hz), 7.13 (1 H, d, $J=2.4$ Hz), 7.33–7.41 (2 H, m), 7.68 (1 H, t, $J=7.3$)

50

, 7.80 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.75–7.85 (3H, br s).

【実施例308】

3-アミノ-5-[4-(4-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-ヒドロキシメチルペンチルホスホン酸



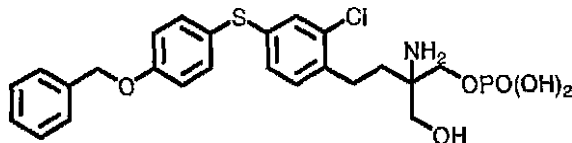
実施例304の化合物を用い実施例294と同様に反応させ得られた化合物を、実施例290と同様に反応させ目的物を無職粉末として得た。

FABMS: 522 ([M+H]⁺).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.47–1.62 (2H, m), 1.62–1.91 (4H, m), 2.55–2.67 (2H, m), 3.40–3.54 (2H, m), 5.12 (2H, s), 6.98–7.10 (4H, m), 7.25–7.51 (8H, m).

【実施例309】

2-アミノ-4-[4-(4-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-ヒドロキシメチルブチルホスホン酸モノエステル



実施例304の化合物を用い実施例298と同様に反応させた後、得られた化合物を実施例299と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

FABMS: 524 ([M+H]⁺).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.70–1.77 (2H, m), 2.65–2.69 (2H, m), 3.49–3.53 (2H, m), 3.72–3.86 (2H, m), 5.13 (2H, s), 7.06–7.10 (4H, m), 7.25–7.27 (1H, m), 7.33–7.46 (7H, m).

次に本発明化合物について、有用性を裏付ける成績を実験例によって示す。

<実験例1> ヒトS1P (スフィンゴシン-1-リン酸) 受容体発現細胞に対する被験化合物の細胞内カルシウム動員誘導試験

10%のウシ胎児血清、及び200 μg/mLのGeneticinを含むHam's F-12培地で継代培養したヒトS1P受容体発現CHO細胞(hS1P₁受容体発現CHO細胞、あるいはhS1P₃受容体発現CHO細胞)を4×10⁴ cells/wellで96穴黒色クリアボトム培養プレート(コースター)に播種し、37℃、5%CO₂条件下で一晩培養した。さらにCa²⁺結合性蛍光指示薬としてCalcium Screening Kit試薬(同仁化学)を添加し、37℃、5%CO₂条件下で60分間培養した。培養後、マイクロプレート蛍光分光光度計(FLEX Station、モレキュラーデバイス)を用いて、励起波長485 nm、検出波長525 nmにおける蛍光強度を測定した。最終濃度の10倍の濃度になるよう培地で調製したS1P、あるいは被験化合物(最終DMSO濃度0.1%)を蛍光測定開始18秒後に添加し、1.5秒毎で添加後100秒まで蛍光強度を連続測定した。測定データより最大蛍光強度から最小蛍光強度を引いた値(蛍光増加量)を算出し、溶媒を添加したときの蛍光増加量とS1Pを10⁻⁶ Mで作用させたときの蛍光増加量の差を100%として、被験化合物の蛍光増加率(%)を算出した。これを被験化合物の細胞内カルシウム動員誘導作用として、PRISMソフトウェア(GraphPad)を用いてEC₅₀値を求めた。EC₅₀値≥1 μmol/Lについては-、1 μmol/L>EC₅₀値≥0.1 μmol/Lについては+、0.1 μmol/L>EC₅₀値≥0.01 μmol/Lについては++、0.01 μ

mol/L > EC₅₀ 値については+++と表記し、表11に示した。

表11

実施例番号	S1P1	S1P3	実施例番号	S1P1	S1P3
236	++	++	265	+++	+
237	+++	+++	267	+++	-
238	+	-	269	++	-
239	+++	+++	280	+	+
240	++	+	283	++	++
241	+	-	284	++	+
242	+	-	286	++	-
249	++	+++	290	+++	++
250	+	-	293	+	+
253	+	+	296	++	-
254	++	-	299	++	-
260	++	+	300	++	-
261	+	-	307	+	-
263	+++	+	308	+	-

以上の結果から本発明化合物はヒトS1P受容体に作用することが認められた。

<実験例2> ヒトS1P受容体発現細胞に対する被験化合物のExtracellular-Regulatory Kinase (ERK) 活性化誘導試験

10%のウシ胎児血清、及び200 μg/mLのGeneticinを含むHam's F-12培地で継代培養したヒトS1P受容体発現CHO細胞(hS1P₄受容体発現CHO細胞)を3×10⁵ cells/wellで6穴細胞培養プレート(コースター)に播種し、37℃、5%CO₂条件下で一晩培養した。翌日、培養プレートから培地を除去し、ウシ胎児血清を含まないHam's F-12培地(0.1%の脂肪酸不含ウシ血清アルブミンを含む)を添加して、37℃、5%CO₂条件下で一晩培養した。この培養プレートに最終濃度の10倍の濃度になるようHam's F-12培地(0.1%の脂肪酸不含ウシ血清アルブミンを含む)で調製したS1P、あるいは被験化合物(最終DM SO濃度0.1%)を添加し、37℃、5%CO₂条件下で5分間反応させた。培地を除去し、氷冷した200 μmol/LのNa₃VO₄を含むPBS(リン酸緩衝液)で細胞を洗浄した後、Lysis Buffer(20mmol/L Tris-HCl pH 7.5、1% Triton X-100、1mmol/L EDTA、1mmol/L EGTA、0.5mmol/L Na₃VO₄、0.1% β-mercaptoethanol、50mmol/L NaF、5mmol/L Na₄O₇P₃、10mmol/L C₃H₇O₆Na、1 μmol/L Microcystin LR、1×Complete Protease Inhibitor Cocktail(ロシュ))を添加して、氷上で5分間反応させて細胞を溶解した。この細胞溶解液を泳動サンプルとして、SDS-PAGE(ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動)により蛋白質を分離し、PVDF膜(Hybond-P、アマシャムバイオサイエンス)に転写した。この膜を1,000倍に希釈した抗リン酸化ERK(p42/44 MAPK)モノクローナル抗体(E10、セルシグナリングテクノロジー)と4℃で一晩反応させた後、6,000倍に希釈したアルカリホスファターゼ標識抗マウスIgG抗体(モレキュラープローブ)と室温で1時間反応させた。PVDF膜を20mmol/L Tris-HCl、150mmol/L NaCl溶液で洗浄した後、アルカリホスファターゼの蛍光基質であるDDAO Phosphate(DyeChrom Western Blot Stain Kit、モレキュラープローブ)を用いて蛍光染色し、バリアブルイメージアナライザー(Typhoon 8600、アマシャムバイオサイエンス)を

用いて検出した。検出したリン酸化ERKのシグナルは、ImageQuantソフトウェア（モレキュラーダイナミクス）により定量化した。溶媒を添加したときのシグナル強度とS1Pを 10^{-6} mol/Lで添加したときのシグナル強度の差を100%とし、被験化合物を添加したときのシグナル強度からERK活性化率（%）を算出して、被験化合物のERK活性化誘導作用を評価した。結果を表12に示した。

表 12

実施例番号	化合物濃度 (nmol/L)	hS1P発現CHO細胞に対するERK活性化誘導作用 (S1P 10^{-6} mol/Lでの活性化量に対する活性化率(%))
236	1	8.0
	10	119.5
237	1	35.8
	10	80.7

10

以上の結果から、本発明化合物はヒトS1P受容体に作用し、ERKの活性化誘導作用が認められた。

＜実験例3＞ マウス宿主対移植片拒絶反応に対する被験化合物の抑制作用

トランスプランテーション（Transplantation）、第55巻、第3号、第578-591頁、1993年、に記載の方法を参考にして行った。BALB/c系雄性マウス6～16週齢（日本チャールス・リバー）から脾臓を採取した。脾臓は、RPMI-1640培地（シグマ）中に取り出し、スライドグラス2枚ですり潰しセルストレーナー（70ミクロン、ファルコン）を通過させることにより脾細胞浮遊液にした。この脾細胞浮遊液を遠心して上清を除去した後、塩化アンモニウムトリス等張緩衝液を加えて赤血球を溶血させた。RPMI-1640培地で3回遠心洗浄した後、RPMI-1640培地に浮遊した。これに最終濃度が $25 \mu\text{g/mL}$ となるようにマイトマイシンC（協和醗酵）を加え、 37°C 、5% CO_2 下で30分間培養した。RPMI-1640培地で3回遠心洗浄した後、RPMI-1640培地に 2.5×10^8 個/mLとなるように浮遊し、これを刺激細胞浮遊液とした。刺激細胞浮遊液 $20 \mu\text{L}$ （ 5×10^6 個/匹）を、27G針およびマイクロシリンジ（ハミルトン）を用いてC3H/HeN系雄性マウス6～8週齢（日本クレア）の右後肢足蹠部皮下に注射した。正常対照群には、RPMI-1640培地のみを注射した。4日後に、右膝下リンパ節を摘出し、メトラーAT201型電子天秤（メトラー・トレド）を用いて重量を測定した。被験化合物は、刺激細胞注射日から3日後まで、1日1回、計4回、連日腹腔内投与した。対照群には、被験化合物の調製に用いたものと同じ組成の溶媒を投与した。結果を表13に示す。

20

30

なお、抑制率は下記の計算式を用いて算出した。

数1

$$\frac{[(\text{陽性対照群の右膝下リンパ節重量}) - (\text{被験化合物群の右膝下リンパ節重量})] \times 100}{(\text{陽性対照群の右膝下リンパ節重量}) - (\text{正常対照群の右膝下リンパ節重量})}$$

表13

実施例番号	投与量 (mg/kg)	抑制率 (%)
233	30	53
235	30	56
236	0.03	73
237	0.1	75
238	3	65
239	0.03	65
241	10	46
242	10	62
247	0.03	63

10

【産業上の利用可能性】

上述のように、本発明は、新規なジアリールスルフィド基またはジアリールエーテル基を有するアミノホスホン酸誘導体が強力なS1P受容体調節作用を有することを見出したものである。このようなS1P受容体調節作用を有する化合物は、動脈硬化症、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓血管炎、腎繊維症、肝繊維症、慢性気管支喘息、びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症、成人呼吸促迫症候群（ARDS）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、間質性肺炎、特発性間質性肺炎、肺癌、過敏性肺臓炎、バージャー病、糖尿病性ニューロパチーの末梢動脈疾患、敗血症、血管炎、腎炎、肺炎、脳梗塞、心筋梗塞症、浮腫性疾患、静脈瘤、解離性大動脈瘤、狭心症、DIC、胸膜炎、うっ血性心不全、多臓器不全、とこずれ、火傷、潰瘍性大腸炎、クローン病などの治療及び予防薬として、又、心移植、腎移植、皮膚移植、肝移植、骨髄移植などの拒絶反応の予防又は治療薬、関節リウマチ、ループス腎炎、全身性エリトマトーデス、橋本病、多発性硬化症、重症筋無力症、糖尿病、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アレルギー性接触皮膚炎等の予防または治療薬として有用である。

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	9/14	(2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/14
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/02
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/04
A 6 1 P	27/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 27/14
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
C 0 7 F	9/38	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 F	9/40	(2006.01)	C 0 7 F 9/38 C
			C 0 7 F 9/40 C

(72)発明者 栗山 和彦
栃木県小山市乙女1-7-16

(72)発明者 堀 弥
栃木県小山市美しが丘3-12-9

審査官 本堂 裕司

(56)参考文献 特表2006-517591 (JP, A)
特表2005-529921 (JP, A)
特開平08-073477 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07F 9/09
A61K 31/661
A61K 31/662
A61P 1/04
A61P 1/16
A61P 3/10
A61P 9/04
A61P 9/10
A61P 9/14
A61P 11/00

A61P 11/02
A61P 11/06
A61P 13/12
A61P 17/00
A61P 17/02
A61P 19/02
A61P 21/04
A61P 25/00
A61P 27/14
A61P 29/00
A61P 31/04
A61P 35/00
A61P 37/02
A61P 37/06
A61P 37/08
A61P 43/00
C07F 9/38
C07F 9/40
CA/REGISTRY(STN)