

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-529079

(P2005-529079A)

(43) 公表日 平成17年9月29日(2005.9.29)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 3 0 9 / 4 0	C O 7 D 3 0 9 / 4 0 C S P	4 C O 6 2
A 6 1 K 3 1 / 3 5 1	A 6 1 K 3 1 / 3 5 1	4 C O 6 3
A 6 1 K 3 1 / 3 8 1	A 6 1 K 3 1 / 3 8 1	4 C O 6 5
A 6 1 K 3 1 / 4 0 4	A 6 1 K 3 1 / 4 0 4	4 C O 8 6
A 6 1 K 3 1 / 4 3 7	A 6 1 K 3 1 / 4 3 7	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 160 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-572976 (P2003-572976)	(71) 出願人	599022270
(86) (22) 出願日	平成15年2月28日 (2003.2.28)		エグゾニ・セラピューティック・ソシエテ
(85) 翻訳文提出日	平成16年10月26日 (2004.10.26)		・アノニム
(86) 国際出願番号	PCT/IB2003/001050		EXONHIT THERAPEUTIC
(87) 国際公開番号	W02003/074508		S SA
(87) 国際公開日	平成15年9月12日 (2003.9.12)		フランス国、エフー75017 パリ、リ
(31) 優先権主張番号	10/085, 141		ュ・ブリュネル 26
(32) 優先日	平成14年3月1日 (2002.3.1)	(74) 代理人	100078662
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 津国 肇
		(74) 代理人	100075225
			弁理士 篠田 文雄
		(72) 発明者	ルブラン, ペロニク
			フランス国、エフー75004 パリ、リ
			ュ・ポートレイイー 9
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 細胞増殖性疾患を処置する化合物および方法

(57) 【要約】

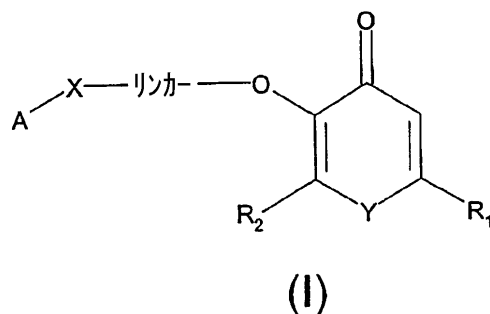
本発明は化合物およびそれらの使用、特に医薬産業での使用に関する。本発明は抗増殖活性を有する化合物、ならびに癌を含む異常細胞増殖と関連する各種疾患を、前記化合物を投与することにより処置する方法を開示する。さらに本発明は前記化合物、より具体的には癌の処置に有用な前記化合物を含む医薬品組成物に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) :

【化 1】

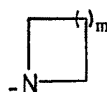


10

[式中 :

 R_1 は CH_2R_3 または COR_3 であり ; R_2 は水素原子または 3 ~ 6 個の炭素原子を含有するアルケニル基を表し ; R_3 は - OH、- OR_4 、- SR_4 、- NR_5R_6 または

【化 2】



20

であり ;

R_4 は 1 ~ 6 個の炭素原子を含有するアルキル、シクロアルキル基、ラジカル - COR_5 、 R_6 、アリール、1 ~ 3 個のヘテロ原子 (酸素、イオウおよび窒素より選択される) を有する 5 ~ 12 員の複素環、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、炭素原子数が 2 ~ 6 個であるアルカノイルまたはシクロアルカノイル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールアルカノイル、ならびにヘテロアリールアルカノイルより選択される基を表し ;

30

R_5 および R_6 はそれぞれ独立に、水素原子、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル基、アリールおよびアラルキルより選択され ;

 m は 2 または 3 であり ;

「リンカー」は $(CH_2)_n$ (ここで n は 1 ~ 10 の間の整数である) またはキシレニル基を表し ;

 Y は酸素原子、イオウ原子またはラジカル - NR_7 - を表し ;

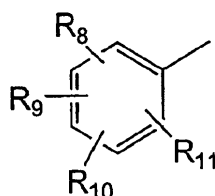
R_7 は、同一または異なり、水素原子、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル基、アリールおよびアラルキルより成る群から選択され ;

40

- そして ;

 X は酸素原子、イオウ原子またはラジカル - NR_7 - を表し ; A は式 :

【化 3】



50

(式中、 R_8 、 R_9 、 R_{10} および R_{11} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子(好ましくはF、ClまたはBr)、ヒドロキシ基、($C_1 \sim C_{10}$)アルキル基、アルケニル基、($C_1 \sim C_{10}$)アルカノイル基、($C_1 \sim C_{10}$)アルコキシ基、($C_1 \sim C_{10}$)アルコシカルボニル基、アリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、単-または多-環式炭化水素基、 $-NHCO(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 基またはトリフルオロ($C_1 \sim C_6$)アルキル基より選択し;好ましくは、同時には水素原子でない R_8 、 R_9 、 R_{10} および R_{11} が、もしくは2つの置換基 R_8 および R_9 が、それらが結合しているフェニル基の炭素原子とともに、単-または多-環式炭化水素基を形成し、そして残る2つの置換基 R_{10} および R_{11} が上記に同じであってもよい)

10

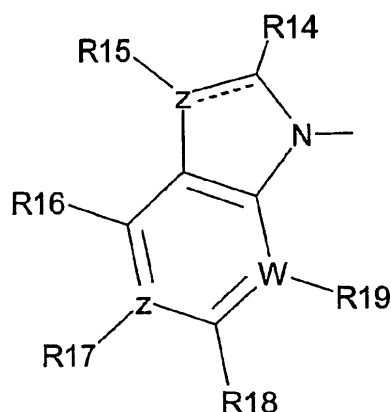
の置換フェニル基であるか

またはAは酸素、イオウおよび窒素から選択する1~3個のヘテロ原子を有する5~12員の複素環式環を表し、上記環はXに直接結合し;

R_{12} および R_{13} は、相互に独立に、水素原子、1~10個の炭素原子を有するアルキル基、アリールおよびアラルキルから成る群より選択される;

-あるいはX-Aが式(II):

【化4】



20

30

(式中:

R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} および R_{19} は相互に独立に水素原子、ハロゲン原子(好ましくはF、ClもしくはBr)、ヒドロキシ基、($C_1 \sim C_{10}$)アルキル基、($C_1 \sim C_{10}$)アルカノイル基、($C_1 \sim C_{10}$)アルコキシ基、アリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、単-もしくは多-環式炭化水素基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 基またはトリフルオロ($C_1 \sim C_6$)アルキル基を表し、

R_{12} および R_{13} は上記に同じであるか;あるいは R_{14} および R_{15} はそれらに結合する結合とともにシクロルキル基(好ましくはシクロヘキシル基)またはアリール基(好ましくはフェニル基)を形成してもよく;

Wは炭素もしくは窒素原子を表し;

40

Zは炭素もしくは窒素原子を表す)

の基を表すかのいずれかである]

を有する化合物、その互変位性体、光学および幾何学異性体、ラセミ体、塩、水和物およびそれらの混合物

(ただし:

-XおよびYが酸素原子であり、Aがフェニル基であり、 R_2 が水素原子であり、リンカーが(CH_2) $_n$ であり、この時nは5であり、そしてXに対向するフェニル基上のオルト位置にある R_8 がn-プロピル基である場合には、少なくとも R_9 、 R_{10} および R_{11} の一つは水素ではなく;

-XおよびYが酸素原子であり、Aがフェニル基であり、 R_2 が水素原子であり、リンカ

50

ーが $(CH_2)_n$ であり、この時 n は 3 又は 5 であり、そして X に対向してフェニル基上のオルト位置にある R_8 が n - プロピル基であり、 X に対向してメタ位置にある R_9 がヒドロキシル基であり、そして X に対向してパラ位置にある R_{10} がアセチル基の場合には、 R_{11} は水素原子ではなく；

- X および Y が酸素原子であり、 R_2 が水素原子であり、リンカーが $(CH_2)_n$ であり、この時 n が 2 もしくは 3 である場合には、 A は非置換型ナフタレン基ではない）。

【請求項 2】

- X は酸素またはイオウであり；そして / または
 - Y は酸素であり；そして / または
 - リンカーは $(CH_2)_n$ （このとき n は 4 ~ 7 までである）であるか、またはキシレニル基（メタ、パラもしくはオルト）であり；そして / または
 - R_1 は $-CH_2OH$ 、 $-CH_2-O$ -ベンジル、 $-CH_2-O$ -テトラヒドロピラン、 $-CO_2H$ または $CO-NH$ -ベンジルであり；そして / または、
 - R_2 は水素原子、プロベン - 1 - イル基、プロベン - 2 - イル基；そして / または、
 - A は上記の置換フェニル、ピリジン基（好ましくはピリジン - 2 - イル基）、フランもしくはチオフェン基であり、場合により置換されている、
 請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 3】

A が少なくとも 1 つのハロゲン原子、好ましくは塩素で置換されたフェニルである、請求項 2 に記載の化合物。

20

【請求項 4】

A が、共に $C1$ である少なくとも 2 つの置換基により置換されているフェニル基である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

A は置換されており、フェニル基の置換基の少なくとも 1 つがハロゲン原子、アルキル基（好ましくはプロピル）またはアルケニル（好ましくはプロベニル）、トリフルオロアルキル基（トリフルオロメチル基）、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、アルコキシ基（好ましくはメトキシもしくはブトキシであり、場合によりシクロアルキル基（好ましくはシクロプロピル）で置換されている）、アルコキシカルボニル基（好ましくは $-COOC_2H_5$ ）、アルカノイル基（好ましくはアセチル）、 $-NR_{12}R_{13}$ 基であり（このとき R_{12} は H であり、 R_{13} は水素もしくはアルキル基（より好ましくはエチル基）であることが好ましく）、または $-NHCO(C_1 \sim C_6)$ アルキル基（好ましくは $-NHCOCH_3$ ）である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 6】

A は置換フェニルであり、 R_8 が水素原子、プロピル基またはエトキシ基であり、 R_9 および R_{10} は水素原子またはハロゲン原子、好ましくは塩素であり、そして R_{11} は水素原子である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

A は置換ピリジン（好ましくはピリジン - 2 - イル）であり、該ピリジンが少なくとも 1 つのハロゲン原子、好ましくは塩素、および / またはトリフルオロアルキル（好ましくはトリフルオロメチル）で置換されている、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

40

【請求項 8】

A は置換チオフェンであり、該チオフェンが少なくとも 1 つのハロゲン原子、好ましくは臭素、および / またはアルコキシカルボニル基（好ましくは $-COOCH_3$ ）で置換されている、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 9】

A は置換フランであり、該フランが少なくとも 1 つ、またはより特異的には 2 つのアルキル基（好ましくは CH_3 ）で置換されている、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 10】

$X - A$ が上記式 (II) の基を表し、

50

- Wおよびzは炭素原子を表し、そしてR₁₄およびR₁₅を支持する環の炭素原子の間に二重結合が存在するか、または

- Wは窒素原子を表し、zが炭素原子を表し、そしてR₁₄およびR₁₅を支持する環の炭素原子の間に二重結合が存在するか、または

- Wおよびzは炭素原子を表し、そしてR₁₄およびR₁₅を支持する環の炭素原子の間に単結合が存在するか、または

- Wおよびzは窒素原子を表し、そしてR₁₄およびR₁₅を支持する環の炭素原子の間に二重結合が存在する、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

X-Aは式(II)の基を表し、Wおよびzは炭素原子を表し、そしてR₁₄およびR₁₅を支持する環の炭素原子の間に二重結合が存在する、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物。 10

【請求項12】

X-Aが請求項1に記載の式(II)の基を表し、そして

- Yは酸素であり；そして/または

- リンカーは、(CH₂)_n (式中のnは2～8、好ましくは5である)またはキシレニル基であり；そして/または

- R₁は-CH₂OH、-CH₂OC(=O)NR₅R₆ (式中のR₅は好ましくはHであり、そしてR₆は好ましくはエチル、シクロヘキシル、フェニルであって、場合によってはハロゲン原子(好ましくはCl)もしくはNO₂で置換される)、-CH₂OCO-アルキル(好ましくはプロピル)、-CH₂OCO-シクロアルキル(この場合好ましくはシクロアルキルはシクロヘキシルである)、-CH₂-O-CO-ベンジル、-CH₂-O-CO-アリール(この場合アリールは好ましくはフェニルもしくはフランである)、-CH₂-O-テトラヒドロピラン、-CO₂Hまたは-CO-NH-ベンジルであり；そして/あるいは 20

- R₂は水素原子、プロペン-1-イル基、プロペン-2-イル基である、請求項1、10および11のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項13】

X-Aは式(II)の基であり、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈およびR₁₉は相互に独立して水素原子、アリール基(好ましくはフェニル基)、アルキル基(好ましくはメチル基)、アルコキシ基(好ましくはメトキシ基)、ハロゲン原子(好ましくはClもしくはF)を表す、請求項1、10～12のいずれか1項に記載の化合物。 30

【請求項14】

X-Aは式(II)の基であり、R₁₄およびR₁₅はそれらが結合する結合とともにシクロアルキル基(好ましくはシクロヘキシル基)またはアリール基(好ましくはフェニル基)を形成し、そしてR₁₆、R₁₇、R₁₈およびR₁₉は独立に水素原子および/またはアルキル基を表すのが好ましい、請求項1、10～12のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項15】

X-Aは式(II)の基であり、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈およびR₁₉は水素原子を表す、請求項1、10～12のいずれか1項に記載の化合物。 40

【請求項16】

以下より成る群から選ばれる、請求項1に記載の化合物：

5 - { 5 - (4 - クロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 2 - (ヒドロキシメチル)
- 4 H - ピラン - 4 - オン

5 - { 5 - (3 - クロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 2 - (ヒドロキシメチル)
- 4 H - ピラン - 4 - オン

5 - { 5 - (3 , 4 - ジクロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 2 - (ヒドロキシメチル)
- 4 H - ピラン - 4 - オン

5 - { 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニルオキシ) ブチルオキシ } - 2 - (ヒドロキシメチル)
- 4 H - ピラン - 4 - オン 50

- 5 - { 5 - (3 , 4 - ジクロロ - 2 - プロピルフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン
- 5 - { 5 - (4 , 5 - ジクロロ - 2 - プロピルフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン
- 5 - { 5 - (2 - エチルオキシフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン
- 5 - { 6 - (3 , 4 - ジクロロ - 2 - プロピルフェニルオキシ) ヘキシルオキシ } - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン
- 5 - { 7 - (3 , 4 - ジクロロ - 2 - プロピルフェニルオキシ) ヘプチルオキシ } - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン 10
- 5 - { 9 - (3 , 4 - ジクロロフェニルオキシ) ノニルオキシ } - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン
- 2 - (ベンゾイルオキシメチル) - 5 - { 5 - (3 , 4 - ジクロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン
- 5 - { 5 - (4 - クロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸
- 5 - { 5 - (3 - クロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ } 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸
- 5 - { 5 - (3 , 4 - ジクロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸 20
- 5 - { 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニルオキシ) ブチルオキシ } - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸
- 5 - { 5 - (3 , 4 - ジクロロ - 2 - プロピルフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸
- 5 - { 5 - (2 - エチルオキシフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸
- N - ベンジル - 5 - { 5 - (4 - クロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボキサミド
- (E) - 3 - { 5 - (4 - クロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (プロペン - 1 - イル) - 4 H - ピラン - 4 - オン 30
- (E) - 3 - { 5 - (3 - クロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (プロペン - 1 - イル) - 4 H - ピラン - 4 - オン
- (E) - 3 - { 5 - (3 , 4 - クロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (プロペン - 1 - イル) - 4 H - ピラン - 4 - オン
- (E) - 3 - { 5 - (3 , 4 - クロロ - 2 - プロピルフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (プロペン - 1 - イル) - 4 H - ピラン - 4 - オン
- (E) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (プロペン - 1 - イル) - 3 - { 5 - (2 - プロピルフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 4 H - ピラン - 4 - オン
- (E) - 3 - { 5 - (4 - クロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 2 - (プロペン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 6 - カルボン酸 40
- (E) - 3 - { 5 - (3 - クロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 2 - (プロペン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 6 - カルボン酸
- (E) - 3 - { 5 - (3 , 4 - ジクロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 2 - (プロペン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 6 - カルボン酸
- (E) - 3 - { 5 - (3 , 4 - ジクロロ - 2 - プロピルフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 2 - (プロペン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 6 - カルボン酸
- (E) - 2 - (プロペン - 1 - イル) - 3 - { 5 - (2 - プロピルフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 6 - カルボン酸
- 2 - フルオロ - 4 - { 5 - (6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 3 - イルオキシ) - ペンチルオキシ } - ベンゾニトリル (E H T 2 9 0 4) 50

- 5 - { 5 - (2 - アリル - 4 - クロロ - フェノキシ) - ペンチルオキシ } - 2 - ヒドロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 5 4 3 1)
- 5 - { 5 - (4 - クロロ - 2 - プロピル - フェノキシ) - ペンチルオキシ } - 2 - ヒドロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 6 1 5 2)
- 5 - { 5 - (2 - アリル - 3 , 5 - ジクロロ - フェノキシ) - ペンチルオキシ } - 2 - ヒドロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 6 9 7 8)
- 5 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - 2 - プロピル - フェノキシ) - ペンチルオキシ } - 2 - ヒドロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 2 9 9 1)
- (E) - 3 - { 5 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ペンチルオキシ } - 6 - ヒドロキシメチル - 2 - プロベニル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 5 4 0 3) 10
- (E) - 3 - { 5 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - ペンチルオキシ } - 6 - ヒドロキシメチル - 2 - プロベニル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 8 3 0 7)
- (E) - 2 - フルオロ - 4 - { 5 - (6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 2 - プロベニル - 4 H - ピラン - 3 - イルオキシ) - ペンチルオキシ } - ベンゾニトリル (E H T 4 1 1 2)
- (E) - 3 - { 5 - (2 - アリル - 4 - クロロ - フェノキシ) - ペンチルオキシ } - 6 - ヒドロキシメチル - 2 - プロベニル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 9 2 2 6)
- (E) - 3 - { 5 - (4 - クロロ - 2 - プロピル - フェノキシ) - ペンチルオキシ } - 6 - ヒドロキシメチル - 2 - プロベニル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 1 4 0 5) 20
- (E) - 3 - { 5 - (2 - アリル - 3 , 5 - ジクロロ - フェノキシ) - ペンチルオキシ } - 6 - ヒドロキシメチル - 2 - プロベニル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 6 5 0 6)
- (E) - 3 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - 2 - プロピル - フェノキシ) - ペンチルオキシ } - 6 - ヒドロキシメチル - 2 - プロベニル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 9 9 1 6)
- 2 - ヒドロキシメチル - 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 6 3 5 3)
- エチル - カルバミン酸 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチルエステル (E H T 1 1 2 0)
- シクロヘキシル - カルバミン酸 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチルエステル (E H T 6 2 3 1) 30
- フェニル - カルバミン酸 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチルエステル (E H T 4 9 0 2)
- (4 - クロロ - フェニル) - カルバミン酸 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチルエステル (E H T 2 2 3 2)
- (4 - ニトロ - フェニル) - カルバミン酸 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチルエステル (E H T 5 3 3 2)
- ブタン酸 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチルエステル (E H T 1 3 9 3)
- シクロヘキサンカルボン酸 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチルエステル (E H T 2 2 5 3) 40
- フェニル - 酢酸 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチルエステル (E H T 2 6 6 5)
- 安息香酸 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチルエステル (E H T 6 5 1 7)
- フラン - 3 - カルボン酸 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチルエステル (E H T 4 1 6 7)
- 4 - クロロ - 安息香酸 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチルエステル (E H T 0 0 7 8)
- (E) - 6 - ヒドロキシメチル - 3 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 50

- 2 - プロペニル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 7 2 8 6)
- 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ベンチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 7 3 9 5)
- 5 - (5 - フェニルスルファニル - ベンチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 1 4 1 4)
- 2 - ヒドロキシメチル - 5 - (5 - フェニルスルファニル - ベンチルオキシ) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 2 9 3 9)
- 5 - (5 - フェノキシ - ベンチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 6 2 4 5)
- 2 - ヒドロキシメチル - 5 - (5 - フェノキシ - ベンチルオキシ) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 1 3 2 9) 10
- 5 - { 5 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルオキシ) - ベンチルオキシ } - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 0 6 9 6)
- 5 - { 5 - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルオキシ) - ベンチルオキシ } - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 1 1 7 1)
- 5 - { 5 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニルスルファニル) - ベンチルオキシ } - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 3 6 6 3) 20
- 4 - プロモ - 3 - { 5 - { 4 - オキソ - 6 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 3 - イルオキシ } - ベンチルオキシ } - チオフェン - 2 - カルボン酸 メチルエステル (E H T 4 4 0 8)
- 3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - { 5 - { 4 - オキソ - 6 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 3 - イルオキシ } - ベンチルオキシ } - 安息香酸エチルエステル (E H T 7 5 6 5)
- 5 - { 5 - (4 - ブトキシ - 3 - ニトロ - フェニルアミノ) - ベンチルオキシ } - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 5 2 3 0)
- 5 - { 5 - (4 - アセチル - 3 - エチルアミノ - 2 - プロピル - フェノキシ) - ベンチルオキシ } - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 9 4 1 1) 30
- N - (3 - { 5 - { 4 - オキソ - 6 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 3 - イルオキシ } - ベンチルオキシ } - 4 - プロピル - フェニル) - アセトアミド (E H T 7 1 5 1)
- 5 - { 5 - (6 - アセチル - 3 - エチルアミノ - 2 - プロピル - フェノキシ) - ベンチルオキシ } - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 7 0 9 6)
- 5 - { 5 - (2 - フェニル - インドール - 1 - イル) - ベンチルオキシ } - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 9 0 1 3) 40
- 5 - { 5 - (4 - アセチル - 3 - アミノ - 2 - プロピル - フェノキシ) - ベンチルオキシ } - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 5 7 6 9)
- 5 - { 5 - (2 , 5 - ジメチル - フラン - 3 - イルスルファニル) - ベンチルオキシ } - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 7 9 7 6)
- 5 - { 5 - (2 , 4 - ジメチル - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 9 - イル) - ベンチルオキシ } - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 6 4 4 8)
- 5 - { 5 - (2 - メチル - インドール - 1 - イル) - ベンチルオキシ } - 2 - (テトラヒ 50

- ドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 2 4 2 7)
 5 - (5 - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 2 - (テトラ
 ヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 8 3 0 9)
 5 - [5 - (5 , 6 - ジメトキシ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ] - 2 - (テトラ
 ヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 5 4
 5 7)
 5 - [5 - (6 - メトキシ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ] - 2 - (テトラ
 ヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 5 2 3 5)
 5 - [5 - (6 - クロロ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ] - 2 - (テトラヒ
 ドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 8 6 1 7) 10
 5 - [5 - (4 - メトキシ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ] - 2 - (テトラ
 ヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 0 0 9 1)
 5 - [5 - (5 - メトキシ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ] - 2 - (テトラ
 ヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 8 1 4 0)
 5 - [5 - (2 , 4 - ジメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [2 , 3 - b]
 インドール - 9 - イル) - ペンチルオキシ] - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオ
 キシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 7 3 3 7)
 5 - [5 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - ペンチルオキシ] - 2 - (テ
 トラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン 4 - オン (E H T 0 4 0 7
) 20
 5 - [5 - (5 - クロロ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ] - 2 - (テトラヒ
 ドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 0 8 2 3)
 5 - [5 - (5 - フルオロ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ] - 2 - (テトラ
 ヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 0 5 3 3)
 5 - [5 - (2 - メトキシ - 4 - プロピル - フェノキシ) - ペンチルオキシ] - 2 - (テ
 トラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 9 3 8
 7)
 5 - [2 - インドール - 1 - イル - エトキシ] - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル
 オキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 7 5 9 9)
 5 - (3 - インドール - 1 - イル - プロポキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イ 30
 ルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 4 2 8 3)
 5 - (4 - インドール - 1 - イル - ブトキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル
 オキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 5 7 4 1)
 2 - ヒドロキシメチル - 5 - (4 - インドール - 1 - イル - ブトキシ) - 4 H - ピラン -
 4 - オン (E H T 3 0 8 9)
 5 - (4 - インドール - 1 - イル - (トランス) - ブタ - 2 - エニルオキシ) - 2 - (テ
 トラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 6 8 9
 5)
 2 - ヒドロキシメチル - 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 4 H - ピ
 ラン - 4 - オン (E H T 6 3 5 3) 40
 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ヘキシルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2
 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 2 3 5 8)
 5 - (8 - インドール - 1 - イル - ヘプチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2
 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 8 7 3 3)
 5 - (8 - インドール - 1 - イル - オクチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2
 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 2 2 7 1)
 5 - [5 - (5 - クロロ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ] - 2 - ヒドロキシ
 メチル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 9 2 3 8)
 5 - [5 - (2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ] - 2 - ヒド
 ロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 8 6 5 0) 50

5 - { 5 - (6 - クロロ - プリン - 9 - イル) - ペンチルオキシ } - 2 - ヒドロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 0 2 4 8)
 2 - ヒドロキシメチル - 5 - { 5 - (3 - メチル - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ } - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 3 0 6 5)
 5 - { 5 - (5 - フルオロ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ } - 2 - ヒドロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 9 5 4 6)
 5 - { 5 - (6 - クロロ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ } - 2 - ヒドロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 9 8 5 3)
 5 - { 3 - インドール - 1 - イル - メチル - ベンジルオキシ } - 2 - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) } - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 8 5 8 9)
 5 - { 4 - インドール - 1 - イル - メチル - ベンジルオキシ } - 2 - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) } - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 3 9 8 6)
 5 - (2 - インドール - 1 - イルメチル - ベンジルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 4 3 3 6) 。

10

【請求項 17】

請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物を少なくとも 1 つ、および医薬的に許容可能な賦形剤または担体を含む、医薬組成物。

【請求項 18】

異常細胞増殖に関連した疾患の処置を目的とする、請求項 17 に記載の化合物。

20

【請求項 19】

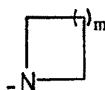
異常細胞増殖に関連する疾患の処置を目的とする医薬組成物の調製への請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物の少なくとも 1 つの有効量の使用であって、式中：

R_1 は CH_2R_3 または COR_3 であり；

R_2 は水素原子または 3 ~ 6 個の炭素原子を含有するアルケニル基を表し；

R_3 は - OH、- OR_4 、- SR_4 、- NR_5R_6 または

【化 5】



30

であり；

R_4 は 1 ~ 6 個の炭素原子を含有するアルキル、シクロアルキル基、ラジカル - $CONR_5R_6$ 、アリール、1 ~ 3 個のヘテロ原子（酸素、イオウおよび窒素より選択される）を有する 5 員 ~ 12 員の複素環、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、炭素原子数が 2 ~ 6 個であるアルカノイルまたはシクロアルカノイル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールアルカノイル、ならびにヘテロアリールアルカノイルより選択される基を表し；

R_5 および R_6 はそれぞれ独立に、水素原子、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル基、アリールおよびアラルキルより選択され；

40

m は 2 または 3 であり；

「リンカー」は $(CH_2)_n$ （式中の n が 1 ~ 10 の間の整数である）、またはキシレニル基（メタ、パラ、オルト）を表し；

Y は酸素原子、イオウ原子またはラジカル - NR_7 - を表し；

R_7 は、同一または異なり、水素原子、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル基、アリールおよびアラルキルより成る群から選択され；

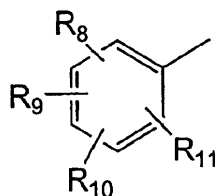
- そして；

X は酸素原子、イオウ原子またはラジカル - NR_7 - を表し；

A は、式：

50

【化 6】



(式中 R₈、R₉、R₁₀ および R₁₁ はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子 (好ましくは F、Cl または Br)、ヒドロキシル基、(C₁ ~ C₁₀) アルキル基、アルケニル基、(C₁ ~ C₁₀) アルカノイル基、(C₁ ~ C₁₀) アルコキシ基、(C₁ ~ C₁₀) アルコキシカルボニル基、アリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、単 - または多 - 環式炭化水素基、- NHCO (C₁ ~ C₆) アルキル基、- NO₂、- CN、- NR₁₂R₁₃ 基またはトリフルオロ (C₁ ~ C₆) アルキル基より選択し; 好ましくは、同時には水素原子でない R₈、R₉、R₁₀ および R₁₁ が、もしくは 2 つの置換基 R₈ および R₉ が、それらが結合しているフェニル基の炭素原子とともに、単 - または多 - 環式炭化水素基を形成し、そして残る 2 つの置換基 R₁₀ および R₁₁ が上記に同じであってもよい)

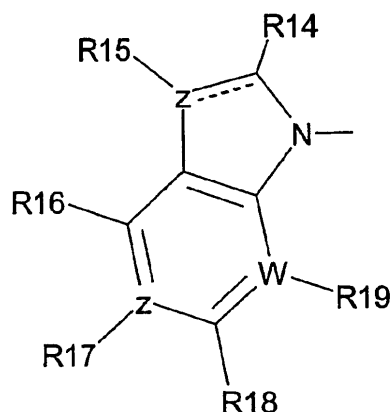
の置換フェニル基であるか

または、A は酸素、イオウおよび窒素から選択する 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 12 員の複素環式環を表し、上記環は X に直接結合し;

R₁₂ および R₁₃ は、相互に独立に、水素原子、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル基、アリールおよびアラルキルから成る群より選択される;

- あるいは X - A が式 (II) :

【化 7】



(式中 :

R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈ および R₁₉ は相互に独立に水素原子、ハロゲン原子 (好ましくは F、Cl もしくは Br)、ヒドロキシル基、(C₁ ~ C₁₀) アルキル基、(C₁ ~ C₁₀) アルカノイル基、(C₁ ~ C₁₀) アルコキシ基、アリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、単 - もしくは多 - 環式炭化水素基、- NO₂、- CN、- NR₁₂R₁₃ 基またはトリフルオロ (C₁ ~ C₆) アルキル基を表し、

R₁₂ および R₁₃ は上記に同じであるか; あるいは R₁₄ および R₁₅ はそれらに結合する結合とともにシクロルキル基 (好ましくはシクロヘキシル基) またはアリール基 (好ましくはフェニル基) を形成してもよく;

W は炭素もしくは窒素原子を表し;

Z は炭素もしくは窒素原子を表す) の基を表すのいずれかである使用。

【請求項 20】

異常細胞増殖に関連する疾患が癌および再狭窄である、請求項 19 に記載の使用。

【請求項 21】

癌が前立腺癌、卵巣癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、肝臓癌、頭頸部癌、結腸癌、膀胱癌、非ホジキンリンパ腫癌およびメラノーマより選択される、請求項 20 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は化合物および、特に製薬産業でのその使用に関する。発明は抗増殖活性を有する化合物、ならびに上記化合物を投与することによる癌を含む細胞増殖異常に関連する各種疾患の処置方法を開示する。さらに発明は上記化合物を含む医薬品組成物、より具体的には癌の処置有用である医薬品組成物に関する。

10

【背景技術】

【0002】

癌は今日なお先進諸国における主要死亡原因の一つであり、あらゆる年齢、性、民族および人種を蝕んでいる。米国癌研究協会によれば、米国での死亡例の 5 分の 1 は癌によるものである。世界的にみると、癌の最も多発する部位は肺（14%）、前立腺（13%）、乳房（11%）および結腸直腸（11%）である（癌統計局、NCI のデータ）。

【0003】

男性に於ける前立腺癌（発見プログラムによる）または肺癌（予防プログラムによる）等幾つかの癌に関してはその発生頻度は減少しているが、癌発生率そのものは先進国では増加している。米国で特に発生率が急増している癌は非ホジキンリンパ腫癌およびメラノーマである（年間増加率 3%）（The Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1973 ~ 1997）。

20

【0004】

癌発生率とは異なり、先進国では癌による死亡例は減少している。これは一部に治療計画の向上に拠るものであるが、また予防プログラムおよび一部初期癌の発見率向上にも拠る。

【0005】

しかし、癌の治療および予防は向上したものの、次の点で改善が期待されている：

- 再発率を下げる初期癌の効果的治療法
- 通常治療法に治療抵抗性である腫瘍を治療するための代替治療法
- 転移性癌を治療するための代替治療法
- 毒性がより低い薬剤、および
- 良好な送達システム

30

【0006】

細胞シグナル伝達経路阻害剤を単独、または標準的な化学毒性薬剤と組合せ用いれば、上記の先頭 3 つの問題に対する新規代替治療薬になるだろう。

【0007】

細胞内には、シグナル処理に必要な生化学経路に関係する様々な受容体、酵素およびエフェクター分子が存在している。かかるものの中に、分子量 20 ~ 25 kDa の単量体のグアニンヌクレオチド結合タンパク質であり、分子スイッチとして機能する小 GTPase 類がある。それらは GTP - 結合状態のとき「オン」となり、GDP - 結合状態のとき「オフ」となる。活性型と不活性型の切り替えは複数のアクセサリタンパク質により制御されている：グアニンヌクレオチド交換因子（GEFs）、GTPase - 活性化タンパク質（GAPs）および GDP 解離阻害体（GDIs）。活性型 GTP - 結合 GTPase は各種エフェクタータンパク質と相互作用し、それらが持つ細胞効果を発揮する。

40

【0008】

最初に発見された GTPase である Ras は、GTPase の Ras スーパーファミリーを確立している。これは細胞増殖の重要制御因子であり、多くのヒト腫瘍で突然変異した発癌型が見いだされている。Ras 中の特定の残基が突然変異すると、このタンパク

50

質は恒常的に活性化して（GAP作用に非感受性）細胞の形質転換を引き起こす。Ras発癌タンパク質は、既知の最も強力な分裂促進ポリペプチドの一つであり、ヒトの癌全体の3分の1近くにRasの活性化突然変異が見いだされている。

【0009】

GTPaseのRhoサブファミリーは3つの主要サブタイプ、すなわちRho、RacおよびCdc42から構成されており、これらは異なる方法で細胞骨格であるアクチンを制御している。Rhoタンパク質に関するその他の主要な役割は遺伝子転写（JNKおよびp38細胞分裂-誘起タンパク質キナーゼ、血清応答因子、NFkB）、細胞周期の進行、および接着の制御である。幾つかのRho GTPaseが細胞の形質転換に重要な役割を果たすことが示されている。

10

【0010】

米国特許第4,590,201号明細書は細胞シグナル伝達阻害剤である、化合物L651582を開示している。この化合物は細胞のシグナル処理に必要な生化学経路に作用して、増殖および炎症を阻害する。これは増殖誘導に必要な第二メッセンジャーを産生するエフェクター酵素の間接遮断剤である。

【0011】

本発明は抗細胞増殖作用、より具体的には腫瘍細胞に対し作用を示す新規クラスの化合物の同定および特性決定に関する。理論化されてはいないが、この作用は上記の細胞シグナル伝達に対するいずれかの活性によるものと信じられている。具体的には実施例に示するように、本発明の化合物はヌクレオチド交換を障害することにより上記のタンパク質ファミリーの発癌特性を阻害すると思われる。しかし本発明の抗増殖活性は、細胞シグナル伝達およびGTPaseタンパク質ファミリーメンバーとの限定的な相互作用だけに限られるものではないだろう。有利にも、これら化合物は広範囲のヒト組織で悪性細胞表現形を阻害または逆転し、正常な細胞の生理には殆どまたは全く影響せず、高い活性を有することから患者に必要な処置回数を少なくし、そして優れた生体利用性および薬物動態特性を有するだろう。

20

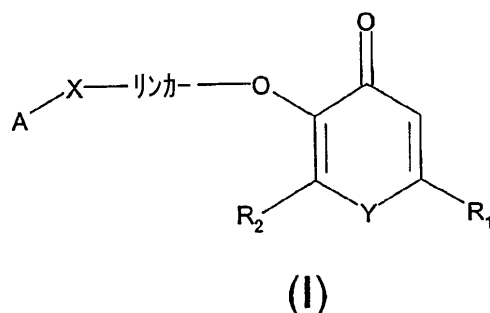
【0012】

従って発明の一局面は、一般式（I）：

【0013】

【化8】

30



40

【0014】

[式中:]

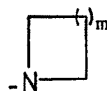
R₁はCH₂R₃またはCOR₃であり；

R₂は水素原子または3～6個の炭素原子を含有するアルケニル基を表し；

R₃は-OH、-OR₄、-SR₄、-NR₅R₆または

【0015】

【化 9】



【0016】

であり；

R_4 は1～6個の炭素原子を含有するアルキル、シクロアルキル基、ラジカル - $CONR_5$ 、 R_6 、アリール、1～3個のヘテロ原子（酸素、イオウおよび窒素より選択される）を有する5～12員の複素環、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、炭素原子数が2～6個であるアルカノイルまたはシクロアルカノイル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールアルカノイル、ならびにヘテロアリールアルカノイルより選択される基を表し；

R_5 および R_6 はそれぞれ独立に、水素原子、1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アリールおよびアラルキルより選択され；

m は2または3であり；

「リンカー」は $(CH_2)_n$ （ここで n は1～10の間の整数を表す）、またはキシレニル基を表し；

Y は酸素原子、イオウ原子またはラジカル - NR_7 - を表し；

R_7 は、同一または異なって、水素原子、1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アリールおよびアラルキルより成る群から選択され；

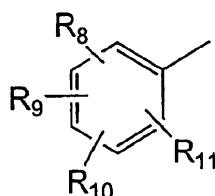
- そして；

X は酸素原子、イオウ原子またはラジカル - NR_7 - を表し；

A は式：

【0017】

【化10】



【0018】

（式中 R_8 、 R_9 、 R_{10} および R_{11} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子（好ましくはF、ClまたはBr）、ヒドロキシル基、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル基、アルケニル基、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルカノイル基、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルコキシ基、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルコキシカルボニル基、アリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、単 - または多 - 環式炭化水素基、 $-NHCO(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 基またはトリフルオロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基より選択し；好ましくは、同時には水素原子でない R_8 、 R_9 、 R_{10} および R_{11} が、もしくは2つの置換基 R_8 および R_9 が、それらが結合しているフェニル基の炭素原子とともに、単 - または多 - 環式炭化水素基を形成し、そして残る2つの置換基 R_{10} および R_{11} が上記に同じであってもよい）；

の置換フェニル基であるか；

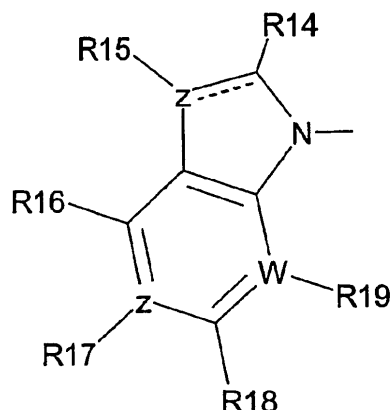
または、 A は酸素、イオウおよび窒素から選択する1～3個のヘテロ原子を有する5～12員の複素環式環を表し、当該環は X に直接結合し；

R_{12} および R_{13} は、相互に独立して、水素原子、1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アリールおよびアラルキルから成る群より選択される；

- あるいは $X-A$ が式（II）；

【0019】

【化 1 1】



10

【0020】

(式中：

R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈およびR₁₉は相互に独立して水素原子、ハロゲン原子（好ましくはF、ClもしくはBr）、ヒドロキシル基、(C₁~C₁₀)アルキル基、(C₁~C₁₀)アルカノイル基、(C₁~C₁₀)アルコキシ基、アリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、単-もしくは多-環式炭化水素基、-NO₂、-CN、-NR₁₂R₁₃基またはトリフルオロ(C₁~C₆)アルキル基を表し、R₁₂およびR₁₃は上記におなじであるか；あるいはR₁₄およびR₁₅はそれらに結合するとともにシクロルキル基（好ましくはシクロヘキシル基）またはアリール基（好ましくはフェニル基）を形成してもよく；

20

Wは炭素もしくは窒素原子を表し；

Zは炭素もしくは窒素原子を表す）

の群を表すかのいずれかである]

を有する化合物、その互変異性体、光学および幾何学異性体、ラセミ体、塩、水和物およびそれらの混合物を提供することである。

ただし、

- XおよびYは酸素原子であり、Aはフェニル基であり、R₂は水素原子であり、リンカーは(CH₂)_nであり、ここでnは5であり、そしてXに対向してフェニル基上のオルト位置にあるR₈がn-プロピル基である場合には、少なくともR₉、R₁₀およびR₁₁の一つは水素ではなく；

30

- XおよびYは酸素原子であり、Aはフェニル基であり、R₂は水素原子であり、リンカーは(CH₂)_nであり、ここでnは5であり、そしてXに対向するフェニル基上のオルト位置にあるR₈がn-プロピル基であり、Xに対向してメタ位置にあるR₉がヒドロキシル基であり、そしてXに対向してパラ位置にあるR₁₀がアセチル基の場合には、R₁₁は水素原子ではなく；

- XおよびYは酸素原子であり、R₂は水素原子であり、リンカーは(CH₂)_nであり、ここでnが2もしくは3である場合には、Aは非置換型ナフタレン基ではない。

40

【0021】

具体的実施態様では、本発明の化合物は以下を前提として上記一般式で表される：

XおよびYが酸素原子であり、Aがフェニル基であり、R₂が水素原子であり、リンカーが(CH₂)_nであってこの時nが5であり、そして対向するフェニル基X上のオルト位置にあるR₈がn-プロピル基である場合には、R₉、R₁₀およびR₁₁は水素ではない。

【0022】

本発明の化合物は1またはそれ以上の非対称中心を有してもよく、このことは立体異性体には、分離された純粋な立体異性体（光学異性体）もしくは部分精製された立体異性体、またはそのラセミ混合物が本発明の範囲に包含されることを意味する。

【0023】

50

本発明はまた医薬的に許容可能な担体の中に、少なくとも1つの上記化合物を、場合によってはその他活性作用物質と一緒に含む医薬品組成物にも関連する。

【0024】

本発明はまた癌等の異常細胞増殖に関連する疾患の処置を目的とする医薬品製造への上記化合物の使用にも関する。

【0025】

本発明はまた、治療を必要とする被験者に上記化合物を有効量投与することを含む、癌等の異常細胞増殖に関連する病気の処置法も包含する。

【0026】

本明細書の中で詳しく開示するように、本発明の化合物は強力な細胞増殖阻害活性を有しており、腫瘍細胞のような増殖中の細胞の増殖を低下または阻止するのに有効である。 10

【0027】

好ましい実施態様

本明細書の文中内では、用語アルキルおよびアルコキシは1～6個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖型の飽和基を意味する。アルコキシ基は-O-アルキル基を意味する。

【0028】

アルキル基は直鎖型でも分枝鎖型でもよい。1～10個までの炭素原子を有するアルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、t-ブチル、n-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、2-エチルヘキシル、2-メチルブチル、2-メチルペンチル、1-メチルヘキシル、3-メチルヘプチル、および他のそれらの異性体を挙げることができる。アルキル基は1～6個の炭素原子を有するのが好ましい。 20

【0029】

より具体的には、シクロアルキル基は少なくとも1個の環を形成するアルキル基である。3～8個までの炭素原子を有するシクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルである。シクロアルキル基は場合により置換してもよい。

【0030】

アルケニル基は直鎖型でも分枝鎖型でもよい。3～6個の炭素原子を含有するアルケニルの例は、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルおよびそれらの異性体である。 30

【0031】

アリールという用語は、5～14個の炭素原子、好ましくは6～14個の炭素原子を含むのが好ましく、場合によってはN、O、SまたはPより選択する1個または複数個のヘテロ原子が割り込む（より具体的にはヘテロアリールと呼ばれる）芳香族基を包含する。最も好ましいアリール基は、フェニル、-ナフチル、-ナフチル、アントラセニルまたはフルオレニル基のような、単-または2-環式であり、6～14個の炭素原子を含むものである。 40

【0032】

用語アラルキル基は、一般にはベンジルまたはフェネチルのような、上記のアルキル基に結合するアリール基を表す。

【0033】

用語単-または多-環式炭化水素基は、1～20個の炭素原子を有し、場合によってはN、O、SまたはPより選択する1個または複数個のヘテロ原子が割り込んでいる環式の炭化水素基を表すと理解する。このような単または多-環式炭化水素基としては、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、1-もしくは2-アダマンチル基、ピラン、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、ジオキサン、テトラヒドロチオフェンおよびテ 50

トラヒドロフランを挙げることができる。単 - または多 - 環式炭化水素基は結合するフェニル基とともに、 -- ナフチル、 -- ナフチルまたはアントラセニル基のようなアリール基を形成してもよい。

【0034】

アルカノイル基は --CO-- アルキル基であり、該アルキル基は上記に同じである。

【0035】

用語アリールカルボニル基は一般にはカルボニル基に結合したアリール基を表し、該アリール基は上記に同じである。

【0036】

用語アルコキシカルボニル基は一般にはカルボニル基に結合したアルコキシ基を表し、該アルコキシ基は上記に同じである。

10

【0037】

用語5～12-員複素環式環、好ましくは5-または6-員複素環式環は、ピロール、ピラン、ピリジン、フラン、チオフェン、ピリミジン、ピラジン、イミダゾル、チアゾル、オキサゾル、インドール、プリン、ベンゾ〔b〕フラン、ベンゾ〔b〕チオフェン、イソキノリン、キノリン、6,7-ジヒドロ-5H-(2)ピリジン、1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピリジン、チエノピリジンを包含する。

【0038】

上記の基は必要に応じて置換してもよい。より具体的には、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アリール、アラルキル、単 - または多 - 環式炭化水素基、および5～12-員複素環式環は、場合によりヒドロキシル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、シクロアルキル基、エステル(--COO-- ($C_1 \sim C_6$)アルキル基)、 --OCO-- ($C_1 \sim C_6$)アルキル基、アミド(--NHCO-- ($C_1 \sim C_6$)アルキル基または --CONH-- ($C_1 \sim C_6$)アルキル基)、($C_1 \sim C_{10}$)アルキルラジカル、($C_1 \sim C_{10}$)アルコキシラジカル、単 - または多 - 環式炭化水素基、 $C=O$ 基、 $\text{--NR}_{12}R_{13}$ 基またはトリフルオロ($C_1 \sim C_6$)アルキル基より選ばれる1またはそれ以上の基と置換してもよい。

20

【0039】

好ましくは R_{12} および R_{13} は水素原子またはエチル基である。

【0040】

キシレニル基はジメチルベンゼンラジカルであり、具体的にはキシレニル基はm-キシレニル、o-キシレニルまたはp-キシレニル基である。

30

【0041】

トリフルオロ($C_1 \sim C_6$)アルキル基は好ましくはトリフルオロメチル基である。

【0042】

特定の実施態様では、 R_3 が --NR_5R_6 を表す場合、好ましくは R_5 は水素原子であり、 R_6 は1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アリール基およびアラルキル基より選ぶ。

【0043】

特定の実施態様では、 R_3 が --OR_4 を表し、前記 R_4 が --NR_5R_6 である場合には、好ましくは R_5 は水素原子であり、そして R_6 は1～10個の炭素原子を有するアルキル基、シクロアルキル、アリールおよびアラルキル基より選ばれ、場合により置換され、特に水素原子および/または NO_2 で置換される。

40

【0044】

好適実施態様では、発明の化合物は一般式(I)であり、式中の：

- Xは酸素またはイオウであり；そして/または
- Yは酸素であり；そして/または
- リンカーは(CH_2) $_n$ であり、この時nは4～7までであるか、もしくはキシレニル基(メタ、パラまたはオルト)であり；そして/または
- R_1 は --CH_2OH 、 $\text{--CH}_2\text{--O--}$ ベンジル、 $\text{--CH}_2\text{--O--}$ テトラヒドロピラン、 --CO_2H もしくは --CO--NH-- ベンジルであり；そして/または

50

- R_2 は水素原子、プロペン - 1 - イル基、プロペン - 2 - イル基であり；そして / または

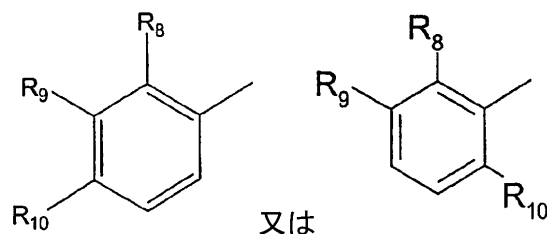
- A は上記の置換フェニル、ピリジン基（好ましくはピリジン - 2 - イル基）、フランもしくはチオフェン基であり、場合によって置換される。

【0045】

好適実施態様では、A が置換フェニル基の場合、置換フェニルは次式：

【0046】

【化12】



10

【0047】

である。

【0048】

特定の実施態様では、A が上記の置換フェニルの場合、フェニル基の置換基の少なくとも一つはハロゲン原子であり、より好ましくは塩素である。

20

【0049】

本発明による化合物の特に好ましい群は、式中のA が共にC1である少なくとも2個の置換基により置換されたフェニル基である式(I)の化合物である。

【0050】

特定の実施態様では、A が上記の置換フェニルである場合、フェニル基の置換基の少なくとも一つはハロゲン原子、アルキル基（好ましくはプロピル基）またはアルケニル（好ましくはプロペニル）、トリフルオロアルキル基（トリフルオロメチル基）、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、アルコキシ基（好ましくはメトキシもしくはブトキシであり、必要に応じてシクロアルキル基（好ましくはシクロプロピル）で置換される）、アルコキシカルボニル基（好ましくは $-COOC_2H_5$ ）、アルカノイル基（好ましくはアセチル）、 $-NR_{12}R_{13}$ 基であり（ここで、 R_{12} はHであり R_{13} は水素もしくはアルキル基（より好ましくはエチル基）であることが好ましく）、または $-NHCO(C_1 \sim C_6)$ アルキル基（好ましくは $-NHCOCH_3$ ）である。

30

【0051】

本発明の別の特に好ましい化合物の基は、式中の R_8 が水素原子、プロピル基またはエトキシ基であり、 R_9 および R_{10} が水素原子またはハロゲン原子であり、好ましくは塩素であり、ならびに R_{11} が水素原子である式(I)の化合物である。

【0052】

好適な実施態様では、A が置換ピリジン（好ましくはピリジン - 2 - イル）の場合、ピリジンは少なくとも1個のハロゲン原子、好ましくは塩素および / またはトリフルオロアルキル（好ましくはトリフルオロメチル）で置換される。

40

【0053】

好適な実施態様では、A が置換チオフェンの場合、チオフェンは少なくとも1個のハロゲン原子、好ましくは臭素および / またはアルコキシカルボニル基（好ましくは $-COOCH_3$ ）で置換される。

【0054】

好適な実施態様では、A が置換フランの場合、フランは少なくとも1個、より好ましくは2個のアルキル基（好ましくは CH_3 ）で置換される。

【0055】

50

好適な実施態様では、X - Aが上記の式(II)の基であるとき、

- Wおよびzは炭素原子であり、R₁₄およびR₁₅を支持する環の炭素原子間に二重結合が存在するか、または

- Wが窒素原子であり、zが炭素原子であり、そしてR₁₄およびR₁₅を支持する環の炭素原子間に二重結合が存在するか、または

- Wおよびzが炭素原子であり、そしてR₁₄およびR₁₅を支持する環の炭素原子間に単結合が存在するか、または

- Wおよびzが窒素原子であり、そしてR₁₄およびR₁₅を支持する環の炭素原子間に二重結合が存在する。

【0056】

より好ましい実施態様では、化合物が式中のX - Aが式(II)の基である式(I)の化合物であるとき、前記Wおよびzは炭素原子であり、そしてR₁₄およびR₁₅を支持する環の炭素原子間に二重結合が存在する。

【0057】

好適な実施態様では、X - Aが上記の式(II)の基であるとき、発明の化合物は一般式(I)に対応し、式中：

- Yは酸素であり；そして/または

- リンカーは(CH₂)_nであり、この時nは2～8まで、好ましくは5であるか、もしくはキシレニル基(メタ、パラまたはオルト)であり；そして/または

- R₁は-CH₂OH、-CH₂COCONR₅R₆(式中のR₅は水素であることが好ましく、そしてR₆はエチル、シクロヘキシル、フェニルであることが好ましく、場合によりハロゲン原子(Clが好ましい)またはNO₂で置換される)、-CO₂OCO-アルキル(好ましくはプロピル)、-CH₂OCO-シクロアルキル(ここでシクロアルキルはシクロヘキシルが好ましい)、-CH₂-O-CO-ベンジル、-CH₂-O-CO-アリール(ここでアリールはフェニルまたはフランが好ましい)、-CH₂-O-テトラヒドロピラン、-CO₂Hまたは-CO-NH-ベンジルであり；そして/または

- R₂は水素原子、プロペン-1-イル基、プロペン-2-イル基である。

【0058】

特定の実施態様では、X - Aが式(II)の基のとき、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、およびR₁₉は相互に独立に水素原子、アリール基(好ましくはフェニル基)、アルキル基(好ましくはメチル基)、アルコキシ基(好ましくはメトキシ基)、ハロゲン原子(好ましくはClまたはF)である。

【0059】

別の特定実施態様では、X - Aが式(II)の基のとき、R₁₄およびR₁₅はそれらが結合する結合により一体化してシクロアルキル基(好ましくはシクロヘキシル基)またはアリール基(好ましくはフェニル基)を形成し、そして好ましくはR₁₆、R₁₇、R₁₈、およびR₁₉は相互に独立に水素原子および/またはアルキル基である。

【0060】

別の特定実施態様では、X - Aが式(II)の基のとき、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、およびR₁₉は水素原子である。

【0061】

発明の化合物が塩である場合、それらは医薬的に許容可能な塩であることが好ましい。かかる塩としては医薬的に許容可能な酸付加塩、医薬的に許容可能な塩基付加塩、医薬的に許容可能な金属塩、アンモニウム塩およびアルキル化アンモニウム塩を挙げることができる。酸付加塩には無機酸および有機酸の塩が含まれる。好適な無機酸の代表例には塩酸、臭化水素、ヨウ化水素、リン酸、硫酸、硝酸等がある。好適な有機酸の代表例にはギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸、ケイ皮酸、クエン酸、フマル酸、グリコール酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、シュウ酸、ピクリン酸、ピルビン酸、サリチル酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、酒石酸、アスコルビン酸、パモン酸、ビスメチレンサリチル酸、エタンジ

10

20

30

40

50

スルホン酸、グルコン酸、シトラコン酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、EDTA、グリコール酸、p-アミノ安息香酸、グルタミン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩、ホウ酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、グリセロリン酸塩、ケトグルタル酸等がある。医薬的に許容可能な無機酸および有機酸付加塩のその他代表例としては、参照によりここに組み込まれているJ. Pharm. Sci. 1997, 66, 2に掲載の医薬的に許容可能な塩が挙げられる。金属塩の例には、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム塩等がある。アンモニウムおよびアルキル化アンモニウム塩の例には、アンモニウム、メチルアンモニウム、ジメチルアンモニウム、トリメチルアンモニウム、エチルアンモニウム、ヒドロキシエチルアンモニウム、ジエチルアンモニウム、ブチルアンモニウム、テトラメチルアンモニウム塩等がある。有機塩基の例には、リジン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン等がある。

10

【0062】

医薬的に許容可能な塩は、式Iの化合物と、1~4当量の水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、t-ブトキシドカリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等の塩基とを、エーテル、THF、メタノール、t-ブタノール、ジオキサン、イソプロパノール、エタノール等の溶媒中で反応させ調製する。溶媒の混合物を用いてもよい。リジン、アルギニン、ジエタノールアミン、コリン、グアニジンおよびそれらの誘導体等の有機塩基を用いることもできるだろう。あるいは、利用可能であれば、酸付加塩は、酢酸エチル、エーテル、アルコール、アセトン、THF、ジオキサン等の溶媒中で、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ホン酸(fonic acid)、酢酸、クエン酸、マレイン酸、サリチル酸、ヒドロキシナフトエ酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、コハク酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、酒石酸といった酸で処理することにより調製する。溶媒の混合物も用いることができる。

20

【0063】

本発明の範囲内となる式(I)の化合物の具体例としては次の化合物を挙げることができる；

5 - { 5 - (4 - クロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 2 - (ヒドロキシメチル)
- 4 H - ピラン - 4 - オン

5 - { 5 - (3 - クロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 2 - (ヒドロキシメチル)
- 4 H - ピラン - 4 - オン

30

5 - { 5 - (3 , 4 - ジクロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 2 - (ヒドロキシメチル)
- 4 H - ピラン - 4 - オン

5 - { 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニルオキシ) ブチルオキシ } - 2 - (ヒドロキシメチル)
- 4 H - ピラン - 4 - オン

5 - { 5 - (3 , 4 - ジクロロ - 2 - プロピルフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 2 -
(ヒドロキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン

5 - { 5 - (4 , 5 - ジクロロ - 2 - プロピルフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 2 -
(ヒドロキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン

5 - { 5 - (2 - エチルオキシフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 2 - (ヒドロキシメチル)
- 4 H - ピラン - 4 - オン

40

5 - { 6 - (3 , 4 - ジクロロ - 2 - プロピルフェニルオキシ) ヘキシルオキシ } - 2 -
(ヒドロキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン

5 - { 7 - (3 , 4 - ジクロロ - 2 - プロピルフェニルオキシ) ヘプチルオキシ } - 2 -
(ヒドロキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン

5 - { 9 - (3 , 4 - ジクロロフェニルオキシ) ノニルオキシ } - 2 - (ヒドロキシメチル)
- 4 H - ピラン - 4 - オン

2 - (ベンゾイルオキシメチル) - 5 - { 5 - (3 , 4 - ジクロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン

5 - { 5 - (4 - クロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 4 - オキソ - 4 H - ピラン

50

- 2 - カルボン酸

5 - { 5 - (3 - クロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ } 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸

5 - { 5 - (3 , 4 - ジクロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸

5 - { 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニルオキシ) ブチルオキシ } - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸

5 - { 5 - (3 , 4 - ジクロロ - 2 - プロピルフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸

5 - { 5 - (2 - エチルオキシフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸 10

N - ベンジル - 5 - { 5 - (4 - クロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボキサミド

(E) - 3 - { 5 - (4 - クロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (プロペン - 1 - イル) - 4 H - ピラン - 4 - オン

(E) - 3 - { 5 - (3 - クロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (プロペン - 1 - イル) - 4 H - ピラン - 4 - オン

(E) - 3 - { 5 - (3 , 4 - クロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (プロペン - 1 - イル) - 4 H - ピラン - 4 - オン

(E) - 3 - { 5 - (3 , 4 - クロロ - 2 - プロピルフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (プロペン - 1 - イル) - 4 H - ピラン - 4 - オン 20

(E) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (プロペン - 1 - イル) - 3 - { 5 - (2 - プロピルフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 4 H - ピラン - 4 - オン

(E) - 3 - { 5 - (4 - クロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 2 - (プロペン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 6 - カルボン酸

(E) - 3 - { 5 - (3 - クロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 2 - (プロペン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 6 - カルボン酸

(E) - 3 - { 5 - (3 , 4 - ジクロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 2 - (プロペン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 6 - カルボン酸

(E) - 3 - { 5 - (3 , 4 - ジクロロ - 2 - プロピルフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 2 - (プロペン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 6 - カルボン酸 30

(E) - 2 - (プロペン - 1 - イル) - 3 - { 5 - (2 - プロピルフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 6 - カルボン酸

2 - フルオロ - 4 - { 5 - (6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 3 - イルオキシ) - ペンチルオキシ } - ベンゾニトリル (E H T 2 9 0 4)

5 - { 5 - (2 - アリル - 4 - クロロ - フェノキシ) - ペンチルオキシ } - 2 - ヒドロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 5 4 3 1)

5 - { 5 - (4 - クロロ - 2 - プロピル - フェノキシ) - ペンチルオキシ } - 2 - ヒドロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 6 1 5 2)

5 - { 5 - (2 - アリル - 3 , 5 - ジクロロ - フェノキシ) - ペンチルオキシ } - 2 - ヒドロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 6 9 7 8) 40

5 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - 2 - プロピル - フェノキシ) - ペンチルオキシ } - 2 - ヒドロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 2 9 9 1)

(E) - 3 - { 5 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ペンチルオキシ } - 6 - ヒドロキシメチル - 2 - プロペニル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 5 4 0 3)

(E) - 3 - { 5 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - ペンチルオキシ } - 6 - ヒドロキシメチル - 2 - プロペニル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 8 3 0 7)

(E) - 2 - フルオロ - 4 - { 5 - (6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 2 - プロペニル - 4 H - ピラン - 3 - イルオキシ) - ペンチルオキシ } - ベンゾニトリル (E H T 4 1 50

1 2)

(E) - 3 - [5 - (2 - アリル - 4 - クロロ - フェノキシ) - ペンチルオキシ] - 6 -
ヒドロキシメチル - 2 - プロペニル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 9 2 2 6)

(E) - 3 - [5 - (4 - クロロ - 2 - プロピル - フェノキシ) - ペンチルオキシ] - 6 -
- ヒドロキシメチル - 2 - プロペニル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 1 4 0 5)

(E) - 3 - [5 - (2 - アリル - 3 , 5 - ジクロロ - フェノキシ) - ペンチルオキシ]
- 6 - ヒドロキシメチル - 2 - プロペニル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 6 5 0 6)

(E) - 3 - [5 - (3 , 5 - ジクロロ - 2 - プロピル - フェノキシ) - ペンチルオキシ
] - 6 - ヒドロキシメチル - 2 - プロペニル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 9 9 1 6
)

2 - ヒドロキシメチル - 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 4 H - ピ
ラン - 4 - オン (E H T 6 3 5 3)

エチル - カルバミン酸 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 4 - オキ
ソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチルエステル (E H T 1 1 2 0)

シクロヘキシル - カルバミン酸 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) -
4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチルエステル (E H T 6 2 3 1)

フェニル - カルバミン酸 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 4 - オ
キソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチルエステル (E H T 4 9 0 2)

(4 - クロロ - フェニル) - カルバミン酸 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチル
オキシ) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチルエステル (E H T 2 2 3 2)

(4 - ニトロ - フェニル) - カルバミン酸 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチル
オキシ) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチルエステル (E H T 5 3 3 2)

ブタン酸 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 4 - オキソ - 4 H - ピ
ラン - 2 - イルメチルエステル (E H T 1 3 9 3)

シクロヘキサカルボン酸 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 4 -
オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチルエステル (E H T 2 2 5 3)

フェニル - 酢酸 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 4 - オキソ - 4
H - ピラン - 2 - イルメチルエステル (E H T 2 6 6 5)

安息香酸 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 4 - オキソ - 4 H - ピ
ラン - 2 - イルメチルエステル (E H T 6 5 1 7)

フラン - 3 - カルボン酸 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 4 - オ
キソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチルエステル (E H T 4 1 6 7)

4 - クロロ - 安息香酸 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 4 - オキ
ソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチルエステル (E H T 0 0 7 8)

(E) - 6 - ヒドロキシメチル - 3 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) -
2 - プロペニル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 7 2 8 6)

5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2
- イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 7 3 9 5)

5 - (5 - フェニルスルファニル - ペンチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2
- イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 1 4 1 4)

2 - ヒドロキシメチル - 5 - (5 - フェニルスルファニル - ペンチルオキシ) - 4 H - ピ
ラン - 4 - オン (E H T 2 9 3 9)

5 - (5 - フェノキシ - ペンチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキ
シメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 6 2 4 5)

2 - ヒドロキシメチル - 5 - (5 - フェノキシ - ペンチルオキシ) - 4 H - ピラン - 4 -
オン (E H T 1 3 2 9)

5 - [5 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルオキシ) - ペンチルオキシ] - 2 - (テト
ラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 0 6 9 6
)

5 - [5 - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルオキシ) - ペンチルオキシ]

10

20

30

40

50

- 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 1 1 7 1)
- 5 - { 5 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニルスルファニル) - ペンチルオキシ } - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 3 6 6 3)
- 4 - プロモ - 3 - { 5 - { 4 - オキソ - 6 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 3 - イルオキシ } - ペンチルオキシ } - チオフェン - 2 - カルボン酸 メチルエステル (E H T 4 4 0 8)
- 3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - { 5 - { 4 - オキソ - 6 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 3 - イルオキシ } - ペンチルオキシ } - 安息香酸エチルエステル (E H T 7 5 6 5) 10
- 5 - { 5 - (4 - ブトキシ - 3 - ニトロ - フェニルアミノ) - ペンチルオキシ } - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 5 2 3 0)
- 5 - { 5 - (4 - アセチル - 3 - エチルアミノ - 2 - プロピル - フェノキシ) - ペンチルオキシ } - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 9 4 1 1)
- N - (3 - { 5 - { 4 - オキソ - 6 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 3 - イルオキシ } - ペンチルオキシ } - 4 - プロピル - フェニル) - アセトアミド (E H T 7 1 5 1) 20
- 5 - { 5 - (6 - アセチル - 3 - エチルアミノ - 2 - プロピル - フェノキシ) - ペンチルオキシ } - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 7 0 9 6)
- 5 - { 5 - (2 - フェニル - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ } - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 9 0 1 3)
- 5 - { 5 - (4 - アセチル - 3 - アミノ - 2 - プロピル - フェノキシ) - ペンチルオキシ } - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 5 7 6 9)
- 5 - { 5 - (2 , 5 - ジメチル - フラン - 3 - イルスルファニル) - ペンチルオキシ } - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 7 9 7 6) 30
- 5 - { 5 - (2 , 4 - ジメチル - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 9 - イル) - ペンチルオキシ } - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 6 4 4 8)
- 5 - { 5 - (2 - メチル - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ } - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 2 4 2 7)
- 5 - (5 - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 8 3 0 9)
- 5 - { 5 - (5 , 6 - ジメトキシ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ } - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 5 4 5 7) 40
- 5 - { 5 - (6 - メトキシ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ } - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 5 2 3 5)
- 5 - { 5 - (6 - クロロ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ } - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 8 6 1 7)
- 5 - { 5 - (4 - メトキシ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ } - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 0 0 9 1)
- 5 - { 5 - (5 - メトキシ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ } - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 8 1 4 0)
- 5 - { 5 - (2 , 4 - ジメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [2 , 3 - b] 50

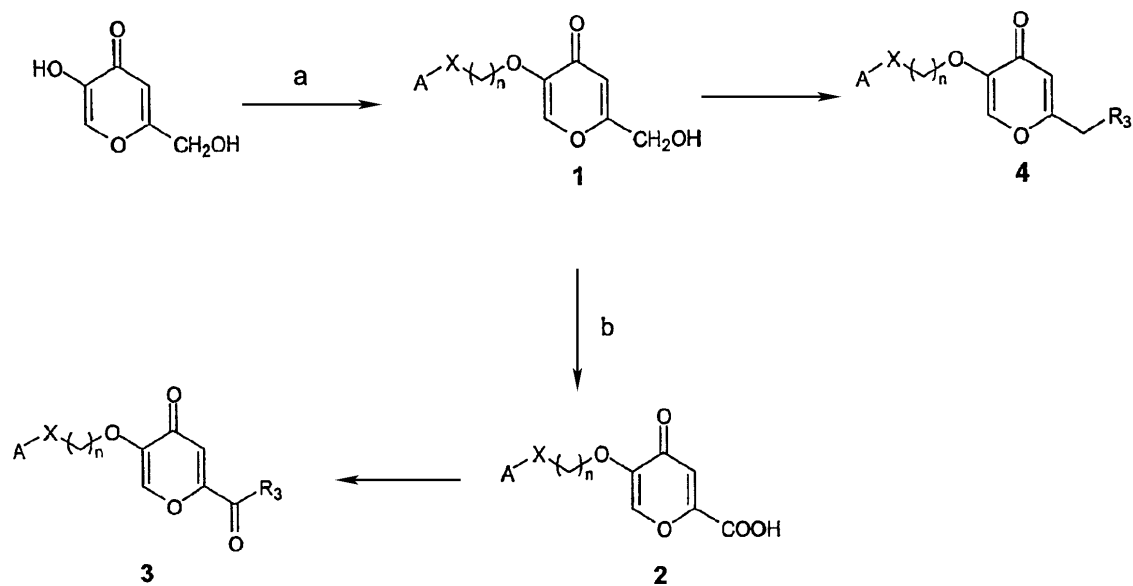
インドール - 9 - イル) - ペンチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 7 3 3 7)
 5 - { 5 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - ペンチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン 4 - オン (E H T 0 4 0 7)
 5 - { 5 - (5 - クロロ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 0 8 2 3)
 5 - { 5 - (5 - フルオロ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 0 5 3 3)
 5 - { 5 - (2 - メトキシ - 4 - プロピル - フェノキシ) - ペンチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 9 3 8 7)
 5 - { 2 - インドール - 1 - イル - エトキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) } - 4 H - ピラン 4 - オン (E H T 7 5 9 9)
 5 - (3 - インドイル - 1 - イル - プロポキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 4 2 8 3)
 5 - (4 - インドール - 1 - イル - ブトキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 5 7 4 1)
 2 - ヒドロキシメチル - 5 - (4 - インドール - 1 - イル - ブトキシ) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 3 0 8 9)
 5 - (4 - インドール - 1 - イル - (トランス) - ブタ - 2 - エニルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 6 8 9 5)
 2 - ヒドロキシメチル - 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 6 3 5 3)
 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ヘキシルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 2 3 5 8)
 5 - (8 - インドール - 1 - イル - ヘプチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 8 7 3 3)
 5 - (8 - インドール - 1 - イル - オクチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 2 2 7 1)
 5 - { 5 - (5 - クロロ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ) - 2 - ヒドロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 9 2 3 8)
 5 - { 5 - (2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ) - 2 - ヒドロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 8 6 5 0)
 5 - { 5 - (6 - クロロ - プリン - 9 - イル) - ペンチルオキシ) - 2 - ヒドロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 0 2 4 8)
 2 - ヒドロキシメチル - 5 - { 5 - (3 - メチル - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 3 0 6 5)
 5 - { 5 - (5 - フルオロ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ) - 2 - ヒドロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 9 5 4 6)
 5 - { 5 - (6 - クロロ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ) - 2 - ヒドロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 9 8 5 3)
 5 - { 3 - インドール - 1 - イル - メチル - ベンジルオキシ) - 2 - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) } - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 8 5 8 9)
 5 - { 4 - インドール - 1 - イル - メチル - ベンジルオキシ) - 2 - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) } - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 3 9 8 6)
 5 - (2 - インドール - 1 - イルメチル - ベンジルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 4 3 3 6)。
 【 0 0 6 4 】

本発明の化合物は、当業者周知の様々な方法で調製できるだろう。以下に指定する化学経路を実施するのがより好ましい。第一経路（スキーム 1）は対応する臭化アルキルを用いたコジック酸のアルキル化を包含し、所望の 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン 1 を与える。次にこれら化合物を、典型的には三酸化クロムを用いて硫酸中にて酸化し酸誘導体 2 を生成するが、誘導体は一般構造式 3 の対応する類似体に容易に変換できる。さらに、ヒドロキシメチル誘導体 1 は標準的な手法で化合物 4 を提供する。

【 0 0 6 5 】

【 化 1 3 】

スキーム 1



試薬および条件：a) K_2CO_3 、 $Br-(CH_2)_nX-A$ 、DMF、 $50^\circ C$ ；

b) ジョーンズ試薬、 $50^\circ C \sim$ 室温、アセトン；

【 0 0 6 6 】

この方法の工程 a) は DMF のような溶媒の中、 $40 \sim 70$ の間の温度、一般的には約 50 で実行するのがより好ましい。

【 0 0 6 7 】

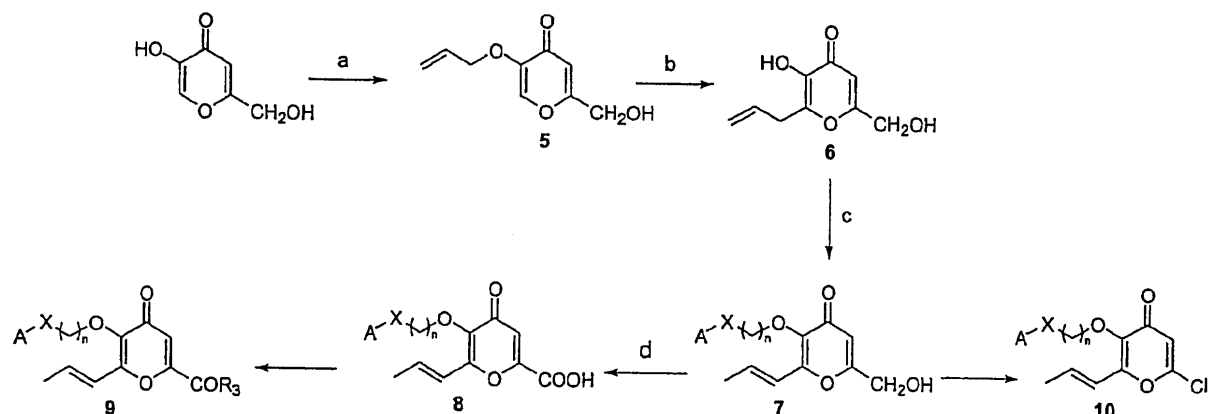
工程 b) では、化合物はジョーンズ試薬存在し、かつアセトンのような溶媒の中で反応させるのが好ましく、この間に温度は室温に下げる。

【 0 0 6 8 】

第二の好ましい化学経路（スキーム 2）は臭化アルキルを用いたコジック酸のアルキル化であり、4 H - ピラン - 4 - オン誘導体 5 を与える。次に熱を用いてこの化合物を 6 に異性体化する。O - アルキル化の一般的プロトコルは、アルキル化するだけでなく、同時に二重結合を供役位置に移動して誘導体 7 も与える。これらアルコール類をジョーンズ試薬で酸化し、一般構造式 8 の酸を提供する。化合物 7 および 8 を誘導化し、類似体 9 および 10 を得る。

【 0 0 6 9 】

【化 1 4】



試薬および条件: a) $\text{CH}_2=\text{CHBr}$, K_2CO_3 ; b) Δ ; c) K_2CO_3 , $\text{Br}-(\text{CH}_2)_n\text{X-A}$, DMF, 50°C ; d) ジョーンズ試薬、

10

【0070】

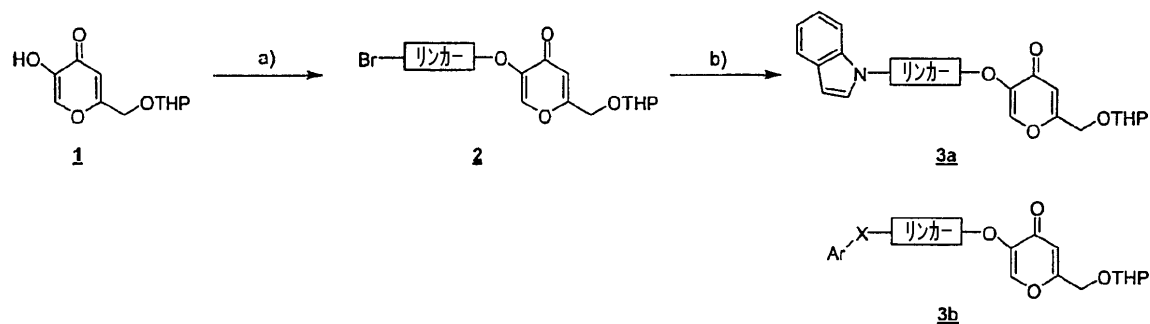
その他の化学経路を実施して式(I)の化合物を調製することもできる。以下それらについてより具体的に説明する。

【0071】

スキーム3では、構造式3aおよび3bに包含される化合物を、化合物1 (Miyano, M.; Deason, J. R.; Nakao, A.; Stealey, M. A.; Villamil, C. I.; J. Med. Chem. 1988; 31, 1052~1061により記載) から始まる2工程で得ることができる。

【0072】

【化 1 5】

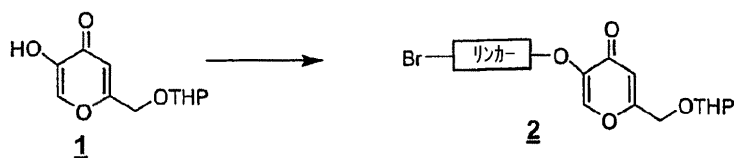


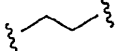



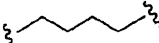

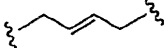
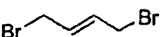
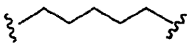

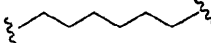



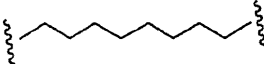


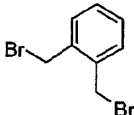
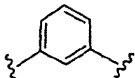
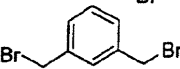
30

スキーム3. a) Cs_2CO_3 、DMF、ジハロゲンアルカンまたはジハロゲンアリアルカン、
b) 球核性 ArXH もしくはインドール、 NaH 、DMSO、DMF または THF

【0073】

表 1



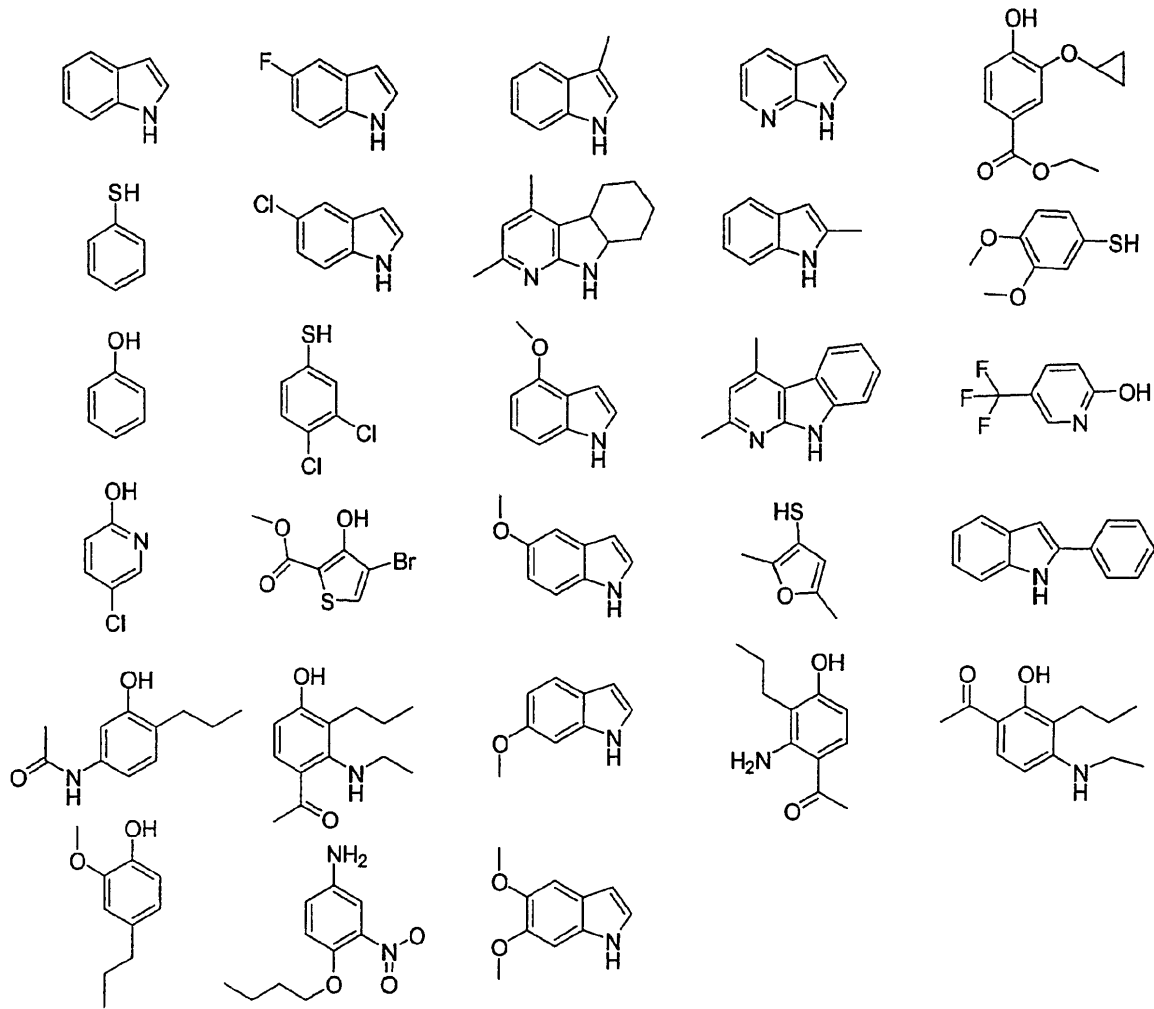
#Cs	リンカー	条件	アルキル化剤	収率
2		Cs ₂ CO ₃ , DMF, 5°C		16%
3		Cs ₂ CO ₃ , DMF, 50°C, 2.5h		66%
4		Cs ₂ CO ₃ , DMF, 80°C, 2.5h		71%
4		Cs ₂ CO ₃ , DMF, 80°C, 2.5h		12%
5		Cs ₂ CO ₃ , DMF, 80°C, 2.5h		95%
6		Cs ₂ CO ₃ , DMF, 80°C, 2.5h		23%
7		Cs ₂ CO ₃ , DMF, 80°C, 2.5h		79%
8		Cs ₂ CO ₃ , DMF, 80°C, 2.5h		62%
4		Cs ₂ CO ₃ , DMF, 80°C, 2.5h		11%
5		Cs ₂ CO ₃ , DMF, 80°C, 2.5h		22%

化合物 1 はアルキル化条件の下、炭酸セシウムもしくは NaH のような塩基およびジハロゲノアルカンもしくはジハロゲノアリールアルカンを用いて、 DMF または THF のような溶媒の中、 $5 \sim 70$ の間の温度、典型的には約 80 で好ましく処理できる（表 1）。得られたアルキル化産物 2 は表 2 および表 3 に記すように、 NaH のような塩基およびインドールだけでなくフェノール、アニリン、もしくはベンゼンエチオール誘導体（ ArHX 球核剤）といった球核剤を包含する反応で置換できる（工程 b）。好ましい溶媒は DMF 、 THF および DMSO であり、反応は $25 \sim 100$ の間の温度で実施される。

【 0 0 7 5 】

【表 2】

表 2



【 0 0 7 6 】

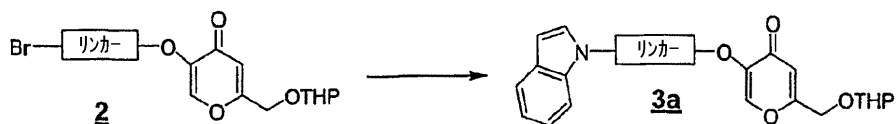
10

20

30

【表 3】

表 3



	#C's	リンカー	条件	求核剤 ArXH	収率
EHT 4283	3		NaH, DMSO 60°C	インドール	21%
EHT 5741	4		NaH, DMSO 60°C	インドール	43%
EHT 6895	4		NaH, DMSO 60°C	インドール	16%
EHT 2358	6		NaH, DMSO 60°C	インドール	15 %
EHT 8733	7		NaH, DMSO 60°C	インドール	39%
EHT 2271	8		NaH, DMSO 60°C	インドール	39%
EHT 4336	4		NaH, DMSO 60°C	インドール	21%
EHT 3986	5		NaH, DMF 25°C	インドール	50%

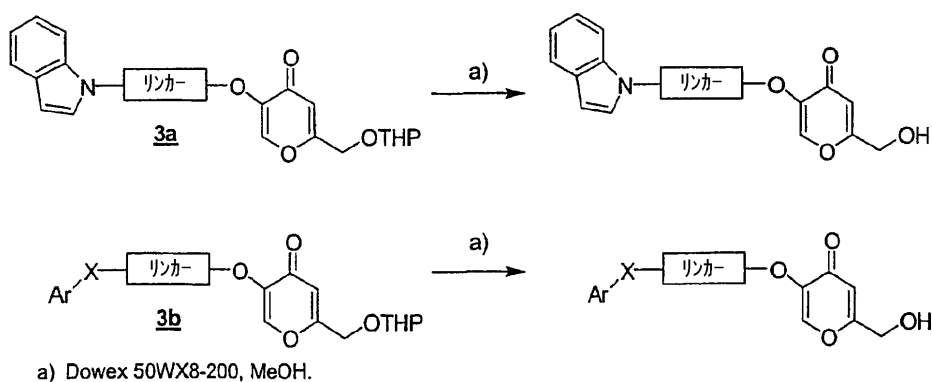
10

20

【 0 0 7 7 】

【 化 1 6 】

スキーム 4



30

40

【 0 0 7 8 】

一般構造式 3 a および 3 b に含まれる化合物は、Dowex 樹脂 50WX8-200 といった酸供給源を利用し、5 ~ 30 の温度、典型的には約 25 の温度で、メタノール中にてそれぞれに対応するアルコールに脱保護できる（スキーム 4）。

【 0 0 7 9 】

化合物 6、7、および 8 は、コジック酸または 2 - プロペニルコジック酸から直接 2 工程で得ることができる（スキーム 5）。

【 0 0 8 0 】

50

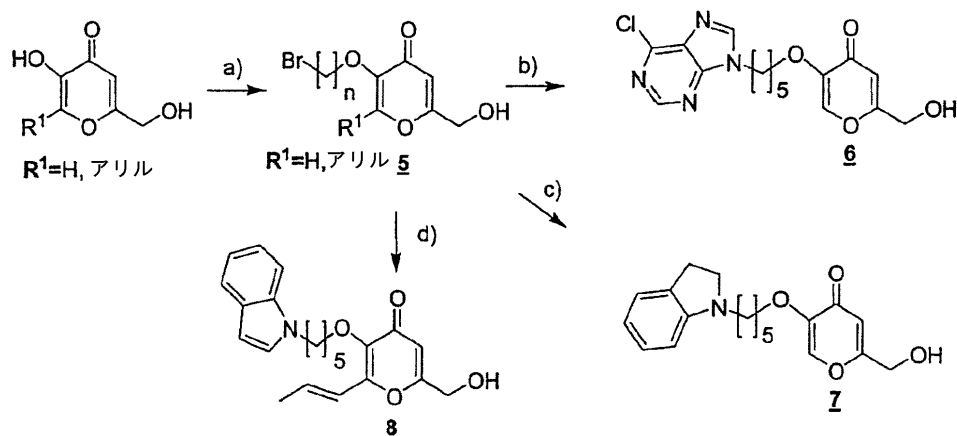
中間体 5 は、DMF のような溶媒の中、5 ~ 70 の温度、典型的には約 50 の温度で、炭酸カリウム、触媒ヨウ化ナトリウム、および 1, 5 - ジブロモペンタンのような塩基を用いて得るのがより好ましい。化合物 6 は DMF のような溶媒の中で、25 ~ 100 の温度、典型的には約 70 の温度で、トリエチルアミンおよび 6 - クロロ - 9 H - プリンのような塩基を用いて得ることができる。化合物 7 はエタノールのような溶媒の中で、炭酸カリウムおよび 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドールのような塩基と共に還流して得ることができる。化合物 8 はジメチルホルムアミドのような溶媒の中で、典型的には約 25 にて、炭酸セシウム、触媒ヨウ化ナトリウムおよび 1 H - インドールのような塩基を用いて得ることができる。

【 0 0 8 1 】

10

【 化 1 7 】

スキーム 5



a) K₂CO₃, NaI, DMF, 50°C, ジブロモペンタン b) クロロプリン, TEA, DMF, 70°C. c) インドリン, K₂CO₃, EtOH, 還流. d) Cs₂CO₃, DMF, NaI 触媒, 室温

20

【 0 0 8 2 】

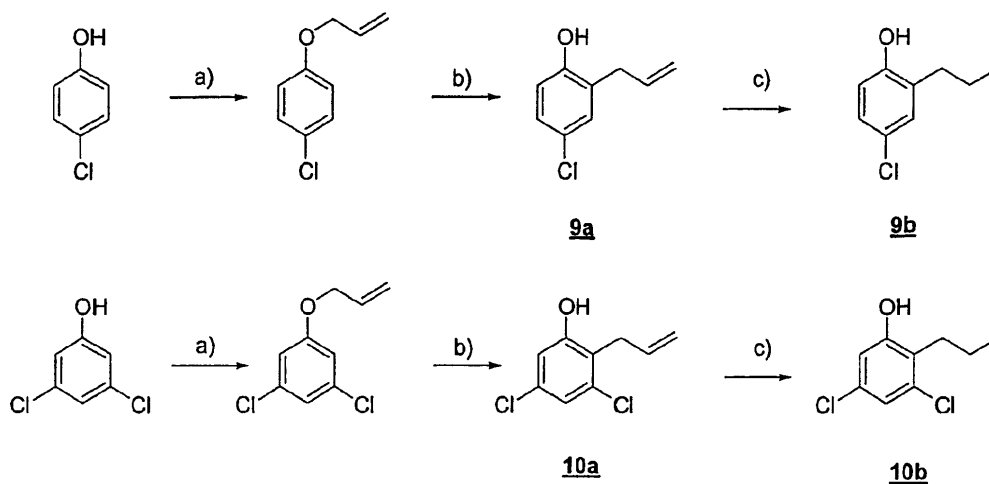
これら新規ピラノン誘導体の合成に用いる非市販品のフェノール 6 および 7 は、スキーム 6 に示すクライセン転位により調製した。

30

【 0 0 8 3 】

【 化 1 8 】

スキーム 6



a) 臭化アリル, K₂CO₃, NaI, 2-ブタンノン, 還流. b) エチレングリコール, 200°C, c) Naney-Ni H₂, 30 psi, トルエン, メタノール, 25°C.

40

50

【 0 0 8 4 】

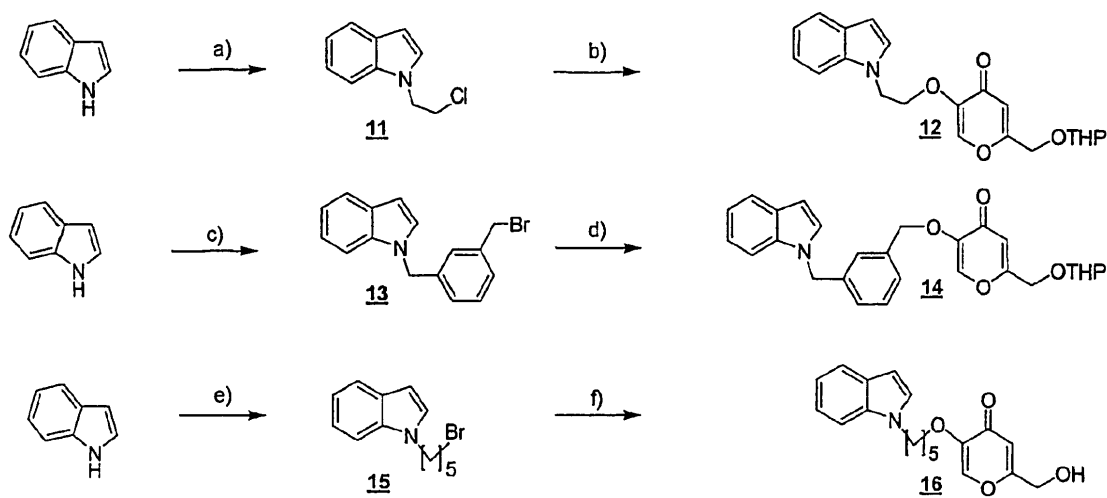
市販の 4 - クロロおよび 3 , 4 - ジクロロフェノールの O - アルキル化は、2 - ブタノンのような溶媒の中で、触媒ヨウ化ナトリウムおよび臭化アリル存在下に炭酸カリウムのような塩基を用い還流することで実施できる。クライゼン転位はエチレングリコールの中で還流することで実施でき、O - アリルフェノール 9 a および 1 0 a を得ることができる。フェノール 9 a および 1 0 a は、メタノール/トルエンのような溶媒の中、25 で触媒である R a n e y - N i と共に 3 0 p s i の水素を用いることにより、それぞれ 2 - プロピルフェノール 9 b および 1 0 b に還元できる (スキーム 6) 。

【 0 0 8 5 】

【 化 1 9 】

10

スキーム 7



20

a) KOH, Bu₄NF, H₂O, 1, 2-ジクロロエタン, 70~90℃。

b) Cs₂CO₃, 1, DMF, NaI cat., 90℃。

c) NaH, DMF, RT, 1, 3-ビス-プロモメチルベンゼン。

d) NaH, 1, THF。

e) KOH, 1, 5-ジプロモペンタン, DMF, 35℃。 f) Cs₂CO₃, コジック酸, DMF, NaI cat., RT。

30

【 0 0 8 6 】

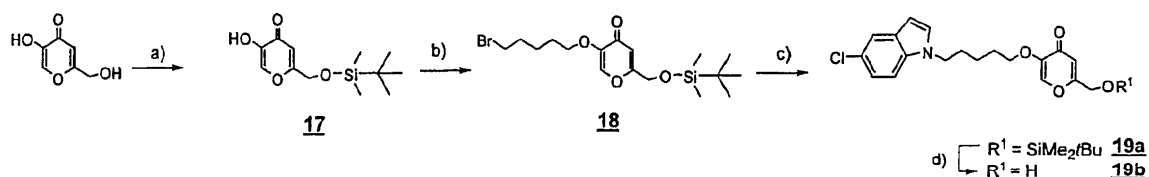
インドールのアルキル化は、ジクロロメタン中の H₂O のような溶媒の中、70~90 の温度で、水酸化カリウムのような塩基とフッ化テトラブチルアンモニアのような相転位触媒と共に用いて行うことができ、中間体 1 1 を生ずる (スキーム 7) 。あるいは、上記アルキル化は、水酸化ナトリウムのジメチルホルムアミド溶液のような塩基と 1 , 3 - ビス - プロモメチルベンゼンと共に用いて 25 で実施することもでき、中間体 1 3 を生ずる。さらにインドールを、水酸化ナトリウムのジメチルホルムアミド溶液を用いて、約 35 で 1 , 5 - ジプロモペンタンでアルキル化し、中間体 1 5 を得ることができる (D e h a e n , W a n d H a s s n e r , A . J . O r g . C h e m . 1 9 9 1 , 5 6 , 8 9 6) 。続いてスキーム 7 に示すように、炭酸セシウムまたは水酸化ナトリウムを塩基として用い、1 1、1 3 および 1 5 をそれぞれ化合物 1 またはコジック酸でアルキル化し、化合物 1 2、1 4 および 1 6 を得ることができる。

40

【 0 0 8 7 】

【化 20】

スキーム 8



a) TBDMSCl, CH_2Cl_2 , TEA, RT. b) Cs_2CO_3 , DMF, ジブロモペンタン, 50°C .

c) 5-クロロインドール, DMF, NaH, RT. d) TBAF, THF, RT

10

【0088】

中間体 18 は、シリル化エーテル 17 (Sefkow, M.; Kaatz, H. Tetrahedron Lett, 1999, 40, 6561~6562) より、炭酸セシウムのような塩基および 1, 5 - ジブロモペンタンのジメチルホルムアミド溶液を用いて 50 で調製できる (スキーム 8)。

【0089】

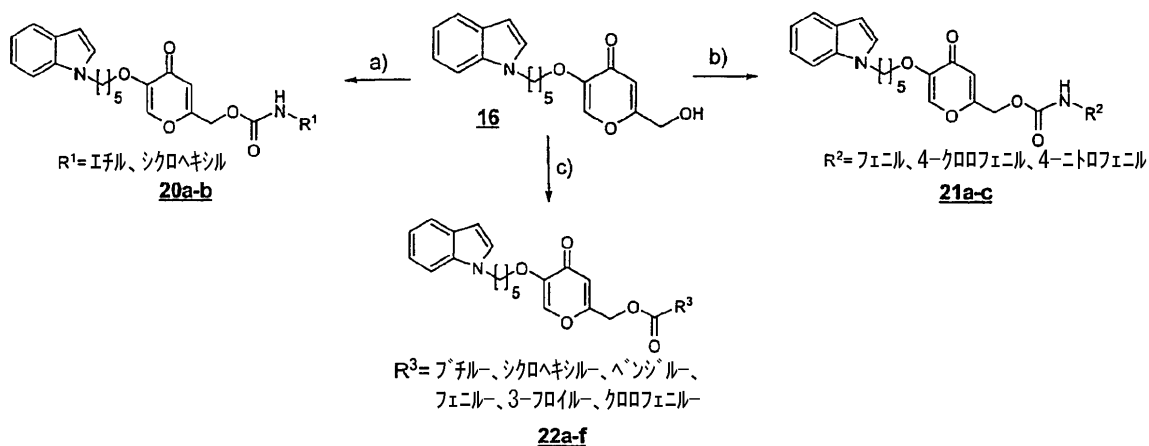
誘導体 19a は、室温にて中間体 18 より水酸化ナトリウム、5 - クロロインドールのジメチルホルムアミド溶液を用いて調製できる。続いて、室温にてフッ化 *n* - テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液を用いてシリル化エーテル 19a を脱保護し、

20

【0090】

【化 21】

スキーム 9



30

a) $\text{R}^1\text{-N}=\text{C}=\text{O}$, CuCl, DMF, 25°C . b) $\text{R}^2\text{-N}=\text{C}=\text{O}$, THF, Et_3N , 25°C .

c) DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , $\text{R}^3\text{CO}_2\text{H}$.

40

【0091】

カルバミン酸塩誘導体 20a、20b は、CuCl が存在する状態で DMF のような溶媒の中、それぞれエチル - またはシクロヘキシル - イソシアネートを用い、5 ~ 40 の温度、典型的には約 25 の温度でより好ましく実施される方法により、アルコール 16 より調製できる (スキーム 9)。

【0092】

カルバミン酸塩誘導体 21a ~ c は、トリエチルアミンが存在する状態で THF のような溶媒の中、それぞれフェニル、4 - クロロフェニル、4 - ニトロフェニル - イソシアネートを用い、5 ~ 40 の温度、典型的には約 25 の温度でより好ましく実施される方

50

法により、アルコール 16 より調製できる（スキーム 9）。

【0093】

エステル誘導体 22a ~ f はジメチルアミノピリジン、ジシクロヘキシルカルボジイミドの様な塩基を含む THF のような溶媒の中、それぞれペンタン酸、シクロヘキサンカルボン酸、フェニル酢酸、フラン - 3 カルボン酸、安息香酸および 4 - クロロ安息香酸を用いてより好ましく実施される方法により、アルコール 16 より調製できる（スキーム 9）。

【0094】

式 (I) の化合物を調製するこれら方法は、本出願の別の目的である。

【0095】

これら化合物を製造するその他の方法は、通常の一般的知識および本明細書に含まれる以下の指針に基づいて、当業者により計画できることを理解しなければならない。

【0096】

式中の Y が NR_7 である式 (I) の化合物を調製するには、まずコジック酸をヒドロキシル基について保護し、次に R_7NH_2 と反応させて N - ピリドン誘導体を得る (J. Heterocyclic Chemistry, 1986, 23: 5 ~ 8)。その後、この N - ピリドン誘導体を脱保護して上記スキーム 1 および 2 に従い反応させてもよい。N - 置換 - ピリドンの別の合成方法が Korenova らにより、J. Chem. Pap, 1997, No. 6, 51, 383 ~ 389 に記載されている。

【0097】

上記の如く、本発明の別の目的は上記の式 (I) の化合物を少なくとも 1 つと医薬的に許容可能な賦形剤または担体を含む医薬品組成物に関する。

【0098】

化合物は、錠剤、ゲル、シロップ、パウダー、エアゾール等の様な、固体および液体の形状を含む様々な形状に製剤化されるだろう。

【0099】

本発明の組成物は生理学的に許容可能な希釈剤、充填剤、滑剤、賦形剤、溶剤、結合剤、安定化剤等を含ってもよい。組成物に使用してもよい希釈剤としてはリン酸 2 カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、粉砂糖、および長時間放出錠剤向けのヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) を挙げることができるが、これらに限定しない。組成物中に使用できる結合剤としては、デンプン、ゼラチンおよびショ糖、グルコース、デキストロースおよびラクトースの様な充填剤を挙げることができるが、これらに限定しない。

【0100】

組成物中に使用してもよい天然および合成ゴムとしては、アルギン酸ナトリウム、ガッチ (ghatti) ゴム、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンおよびビーガムが挙げられるが、これに限定しない。組成物中に使用してもよい賦形剤としては、微結晶セルロース、硫酸カルシウム、リン酸 2 カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ラクトースおよびショ糖が挙げられるが、これらに限定されない。使用してもよい安定化剤としては、アカシア、寒天、アルギン酸、グアールガムおよびトラガカントの様な多糖類、ゼラチンならびにカルボマー樹脂、セルロースエーテルおよびカルボキシメチルキチンのような合成および半合成ポリマーといった両性物質が挙げられるが、これに限定しない。

【0101】

使用してもよい溶媒としては、リンゲル液、水、蒸留水、50%までのジメチルスルホオキシド水溶液、プロピレングリコール（そのまま、または水溶液）、リン酸緩衝生理食塩水、平衡塩類溶液、グリコールおよびその他通常の液体が挙げられるが、これに限定しない。

【0102】

式 (I) の化合物を投与する際の用量および投与方法は、投与形態、投与様式、治療対

10

20

30

40

50

象となる状態、特に治療する患者の状態に応じて変わるだろう。従って最適な治療濃度はお決まりの実験により適宜決めるのが最善であろう。

【0103】

発明の化合物はまた腸管投与することもできる。経口投与の場合、発明の化合物は $100 \mu\text{g} \sim 100 \text{mg} / \text{日} / \text{kg}$ 体重の割合で投与するのが好ましい。必要用量を1回またはそれ以上に分けて投与することができる。経口投与の場合、好適形状は、例えば錠剤、ゲル、エアゾール、ビル、糖衣錠、シロップ、懸濁液、乳液、溶液、粉末および顆粒である；好ましい投与方法は、 $1 \text{mg} \sim \text{約} 500 \text{mg}$ の活性物質を含有する好適形態を用いることにある。

【0104】

発明の化合物は、静脈内または筋肉内への灌流もしくは注射に適した溶液または懸濁液の形で非経口投与することもできる。この場合、発明の化合物を約 $10 \mu\text{g} \sim 10 \text{mg} / \text{日} / \text{kg}$ 体重の割合で投与するのが一般的である；好ましい投与方法は、 1ml 当たり $0.01 \sim 1 \text{mg}$ の活性物質を含有する溶液または懸濁液を用いることからなる。

【0105】

式(I)の化合物は、各種腫瘍の処置（化学的予防および治療）に用いられている他の既知抗腫瘍剤と実質同様の方法で使用することができる。本発明の化合物に関しては、投与する抗腫瘍用量は、単回投与、複数回投与、あるいは毎日投与であるかに関わらず、実際に用いる化合物によって当然異なるが、それは化合物の効力、選択する投与経路、賦形剤の大きさ、腫瘍のタイプ、および患者の状態の性質が異なるからである。投与用量は厳密に定めるものではないが、通常は有効量、または代謝により活性薬から放出され、その望ましい薬理学的および生理学的効果を達成する、投与製剤より生じる薬理学的に活性な遊離形態のモル量に等しい量であろう。癌治療分野に習熟した癌専門医は、特段の実験を行うこと無しに、例えば抗腫瘍特性を有することが分かっている化合物に関するこれまでに公開された研究を参照することにより、本発明の化合物の効果的投与に関する適切なプロトコルを突き止めることができるだろう。

【0106】

別の観点によれば、本発明は異常な細胞増殖に関連する疾患の処置を目的とする医薬品組成物の調製に関し、上記式(I)の化合物の少なくとも1つを有効量使用することに関し、この場合：

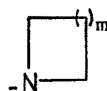
R_1 は CH_2R_3 または COR_3 であり；

R_2 は水素原子または3～6個の炭素原子を含有するアルケニル基であり；

R_3 は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_4$ 、 $-\text{SR}_4$ 、 $-\text{NR}_5\text{R}_6$ 又は

【0107】

【化22】



【0108】

であり；

R_4 は1～6個の炭素原子を含有するアルキル、シクロアルキル基、ラジカル- CONR_5 、 R_6 、アリール、酸素、イオウおよび窒素から選択する1～3個のヘテロ原子を有する5～12員の複素環式環、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、炭素原子が2～6個であるアルカノイルまたはシクロアルカノイル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールアルカノイルおよびヘテロアリールアルカノイルから選択する基であり；

R_5 および R_6 は互いに独立に水素原子、1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アリールおよびアラルキルより選択し；

m は2または3であり；

「リンカー」は $(CH_2)_n$ であり、ここで n は 1 から 10 までの整数またはキシレニル基であり；

Y は酸素原子、イオウ原子またはラジカル - NR_7 - であり；

R_7 は、同一でも異なってもよく、水素原子、1 から 10 個の炭素原子を有するアルキル基、アリールおよびアラルキルより成る群から選択され；

- そして；

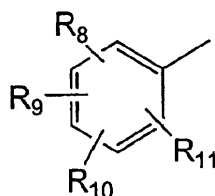
X は酸素原子、イオウ原子またはラジカル - NR_7 - であり；

A が式：

【 0 1 0 9 】

【 化 2 3 】

10



【 0 1 1 0 】

(式中：

R_8 、 R_9 、 R_{10} および R_{11} は相互に独立に水素原子、ハロゲン原子（好ましくは F 、 Cl または Br ）、ヒドロキシル基、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル基、アルケニル基、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルカノイル基、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルコキシ基、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルコキシカルボニル基、アリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、単 - または多 - 環式炭化水素基、 $-NHCO(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 基またはトリフルオロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基より選択し；好ましくは、同時には水素原子でない R_8 、 R_9 、 R_{10} および R_{11} 、または 2 つの置換基 R_8 および R_9 は、それらが結合するフェニル基の炭素原子とともに単 - または多 - 環式炭化水素基を形成してもよく、そして残る 2 つの置換基 R_{10} および R_{11} は上記に同じであるか）；

20

の置換フェニル基であるか

または、 A は酸素、イオウおよび窒素から選択する 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 12 員の複素環式環を表し、上記環は X に直接結合し；

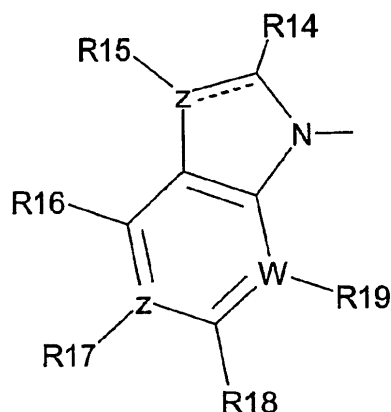
30

R_{12} および R_{13} は、相互に独立に、水素原子、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル基、アリールおよびアラルキルから成る群より選択する；

- あるいは $X - A$ が式 (I I)：

【 0 1 1 1 】

【 化 2 4 】



40

【 0 1 1 2 】

(式中：

R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} および R_{19} は相互に独立に水素原子、ハロゲン原子（好ま

50

しくはF、ClもしくはBr)、ヒドロキシ基、($C_1 \sim C_{10}$)アルキル基、($C_1 \sim C_{10}$)アルカノイル基、($C_1 \sim C_{10}$)アルコキシ基、アリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、単-もしくは多-環式炭化水素基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 基またはトリフルオロ($C_1 \sim C_6$)アルキル基を表し、 R_{12} および R_{13} は上記におなじであるか；あるいは R_{14} および R_{15} はそれらに結合する結合とともにシクロアルキル基(好ましくはシクロヘキシル基)またはアリール基(好ましくはフェニル基)を形成してもよく；

Wは炭素もしくは窒素原子を表し；

Zは炭素もしくは窒素原子を表す。))

の基を表すかのいずれかである。

10

【0113】

本発明による使用に好適な化合物としては、上記の亜群および上記の具体的化合物のいずれかを挙げることができる。

【0114】

発明の別の目的は異常細胞増殖に関連する疾患の処置方法であって、かかる処置を必要とする患者に、有効量の上記一般式(I)の化合物の少なくとも1つを投与することを含む方法である。

【0115】

本発明の化合物は、それらの持つ細胞増殖阻害活性故に様々な状態の各種疾患の処置に好適である。これに関し「処置」または「処置する」には、治癒的または予防的処置の両方が含まれる。従って、化合物は疾患のごく初期、初期発症の前、転移を含む有意に進行した後のいずれに使用してもよい。用語「処置」または「処置する」は、細胞増殖速度の低下、疾患増殖細胞の破壊、腫瘍容積または腫瘍サイズの減少、腫瘍の進行の遅延、ならびに腫瘍の完全な退行といった患者の負担の軽減を意味する。

20

【0116】

異常細胞増殖と関連する疾患の典型例としては、例えば癌および再狭窄がある。本発明の化合物は、固形腫瘍またはリンパ腫瘍といった癌の処置に特に適している。具体例としては、前立腺癌、卵巣癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、肝臓癌、頭頸部癌、結腸癌、膀胱癌、非ホジキンリンパ腫瘍およびメラノーマが挙げられる。

【0117】

化合物は各種経路より、一般には局所または全身注射のような注射により投与される。既存癌の処置には腫瘍内注射が好ましい。しかし、筋肉内、静脈内、皮内、皮下等その他投与経路を用いても良い。さらに化合物の効果の観点より注射は制限する必要があるものの、必要であれば繰り返し注射してもよい。

30

【0118】

本発明の別の目的は、癌に罹った被験者に上記式(I)の化合物を有効量投与することにより、ガン細胞の増殖を低下する方法である。

【0119】

本発明の別の目的は、かかる治療を必要とする被験者に上記式(I)の化合物を有効量投与することによる、転移性癌の処置方法である。

40

【0120】

本発明の別の目的は、転移性癌を処置する、またはガン細胞の増殖を低下させる医薬組成物の調製への上記化合物の使用である。

【0121】

本発明の別の側面および利点は以下の実施例に開示されるが、これらは例示であり、本発明の範囲を制限するものではない。

【実施例】

【0122】

実施例1~30は、本発明の化合物の合成および物理-化学特性を開示している。

【0123】

50

実施例 3 1 および 3 2 は化合物の生物学的活性を開示している。

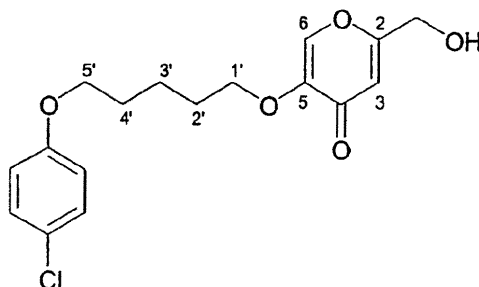
【 0 1 2 4 】

実施例 1 : 5 - [5 - (4 - クロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ] - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H 1 5 5 0 0)

化合物はスキーム 1 に従い調製した。実施例 1 の化合物の構造を以下に示す :

【 0 1 2 5 】

【 化 2 5 】



10

収率 : 75 %; 固体, 融点: 95-97 °C (EtOAc / ヘキサン).

R_f : 0.2 (EtOAc).

IR (KBr, cm^{-1}): 3265, 3088, 2951, 1641, 1610, 1589, 1491, 1263, 1238, 1227.

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.50-1.68 (m, 2H, $2\text{H}_{3'}$), 1.72-1.85 (m, 4H, 2H_2 , $2\text{H}_{4'}$), 3.35 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, OH), 3.80 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, $2\text{H}_{1'}$ or 2H_5), 3.87 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, 2H_5 or $2\text{H}_{1'}$), 4.41 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H, CH_2OH), 6.44 (s, 1H, H_3), 6.73 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H_2 , H_6 Ar-H), 7.15 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H_3 , H_5 Ar-H), 7.49 (s, 1H, H_6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 22.3, 28.6, 28.7, 60.7, 67.8, 69.4, 111.8, 115.6, 127.1, 129.1, 139.2, 147.7, 157.4, 166.8, 174.6.

30

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{Cl}$ の元素分析

計算値 : C, 60.23 %; H, 5.61 %.

実測値 : C, 60.28 %; H, 5.91 %.

【 0 1 2 6 】

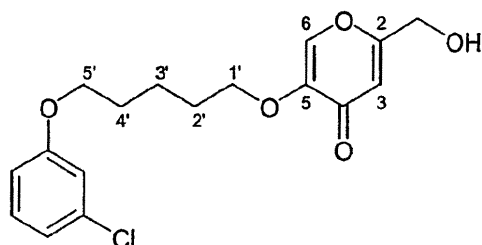
実施例 2 : 5 - [5 - (3 - クロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ] - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H 1 0 6 0 0)

化合物はスキーム 1 に従い調製した。実施例 2 の化合物の構造を以下に示す :

【 0 1 2 7 】

40

【化 2 6】



収率: 71 %; 固体, 融点: 87-88 °C (EtOAc / ヘキサン).

R_f : 0.2 (EtOAc).

IR (KBr, cm^{-1}): 3248, 3082, 3060, 2955, 2906, 2874, 1645, 1608, 1589, 1573, 1479, 1452, 1278.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.45-1.61 (m, 2H, $2\text{H}_{3'}$), 1.69-1.87 (m, 4H, $2\text{H}_{2'}$, $2\text{H}_{4'}$), 3.79 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, $2\text{H}_{1'}$ or $2\text{H}_{5'}$), 3.87 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, $2\text{H}_{5'}$ or $2\text{H}_{1'}$), 3.99 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, OH), 4.41 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, CH_2OH), 6.45 (s, 1H, H_3), 6.71 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H, H_2 Ar-H), 6.83 (m, 2H, H_4 , H_6 Ar-H), 7.11 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_5 Ar-H), 7.55 (s, 1H, H_6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 22.6, 28.8, 28.9, 60.9, 67.9, 69.6, 111.9, 113.1, 115.1, 120.8, 130.3, 134.9, 139.5, 147.9, 159.8, 167.6, 175.1.

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{Cl}$ の元素分析

計算値: C, 60.23 %; H, 5.61 %.

実測値: C, 60.20 %; H, 5.59 %.

【 0 1 2 8 】

実施例 3 : 5 - [5 - (3 , 4 - ジクロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ] - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H 5 5 0 0)

化合物はスキーム 1 に従い調製した。実施例 3 の化合物の構造を以下に示す :

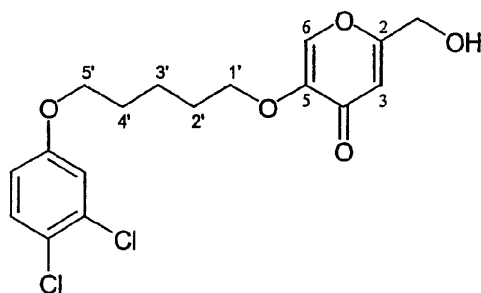
【 0 1 2 9 】

10

20

30

【化 2 7】



10

収率: 73 %; 固体, 融点: 97-99 °C (EtOAc / ヘキサン).

R_f 0.2 (EtOAc).

IR (KBr, cm^{-1}): 3377, 3115, 3055, 2952, 2873, 1645, 1606, 1469, 1375, 1230, 1122, 1053, 918, 856.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.51-1.65 (m, 2H, 2H_3), 1.76-1.86 (m, 4H, 2H_2 , 2H_4), 3.40 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, OH), 3.82 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, $2\text{H}_{1'}$ or 2H_5), 3.89 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, 2H_5 or $2\text{H}_{1'}$), 4.44 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, CH_2OH), 6.49 (s, 1H, H_3), 6.70 (dd, $J = 8.7, 3.5$ Hz, 1H, H_6 Ar-H), 6.93 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H_2 Ar-H), 7.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_5 Ar-H), 7.53 (s, 1H, H_6).

20

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 22.4, 28.7, 60.6, 68.2, 69.4, 111.6, 114.4, 116.2, 123.6, 130.5, 132.7, 139.1, 147.7, 157.9, 167.7, 174.9.

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Cl}_2$ の元素分析

計算値: C, 54.71 %; H, 4.86 %.

実測値: C, 54.66 %; H, 5.02 %.

30

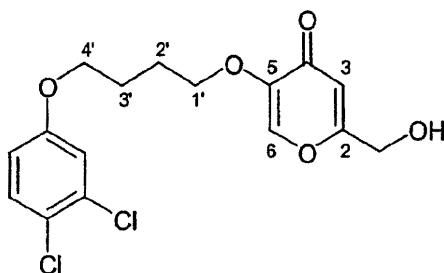
【0 1 3 0】

実施例 4: 5 - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニルオキシ) ブチルオキシ] - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H 1 7 7 0 0)

化合物はスキーム 1 に従い調製した。実施例 4 の化合物の構造を以下に示す:

【0 1 3 1】

【化 2 8】



10

収率：73 %; 固体, 融点：107-108 °C (EtOAc / ヘキサン).

R_f : 0.2 (EtOAc).

IR (KBr, cm^{-1}): 3354, 3068, 2958, 2937, 2912, 1651, 1610, 1589, 1562, 1535, 1469, 1448, 1257, 827.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.74-1.83 (m, 4H, 2H_2 , 2H_3), 3.71-3.81 (m, 5H, 2H_1 , 2H_4 , OH), 4.28 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, CH_2OH), 6.32 (s, 1H, H_3), 6.53 (dd, $J = 8.5$; 3.5 Hz, 1H, H_6 Ar-H), 6.77 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H_2 Ar-H), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_5 Ar-H), 7.37 (s, 1H, H_6).

20

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 25.7, 25.8, 60.9, 68.1, 69.4, 111.9, 114.6, 116.1, 123.9, 130.8, 132.8, 139.7, 147.8, 158.1, 167.7, 175.1.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{Cl}_2$ の元素分析

計算値：C, 53.48 %; H, 4.46 %.

実測値：C, 53.40 %; H, 4.68 %.

【0 1 3 2】

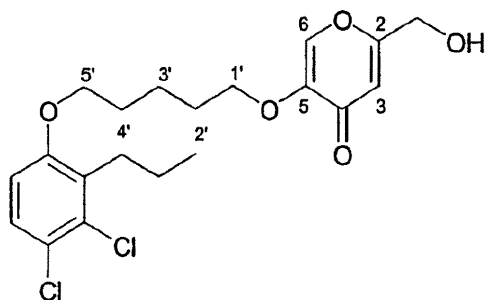
30

実施例 5：5 - [5 - (3 , 4 - ジクロロ - 2 - プロピルフェニルオキシ) ペンチルオキシ] - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H 2 2 9 0 0)

化合物はスキーム 1 に従い調製した。実施例 5 の化合物の構造を以下に示す：

【0 1 3 3】

【化 2 9】



10

収率: 73 %; 固体, 融点: 85 - 86 °C (EtOAc /Et₂O).

R_f: 0.2 (EtOAc).

IR (KBr, cm⁻¹): 3300, 2945, 2870, 1647, 1607, 1452, 1259, 1207, 1151, 1082, 1026, 870.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.90 (t, *J* = 8.3 Hz, 3H, CH₃), 1.39-1.62 (m, 4H, 2CH₂), 1.74-1.92 (m, 4H, 2CH₂), 2.73 (dd, *J* = 7.9; 5.9 Hz, 2H, CH₂), 3.13 (br s, 1H, OH), 3.81-3.93 (m, 4H, 2CH₂O), 4.45 (s, 2H, CH₂OH), 6.52 (s, 1H, H₃), 6.63 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H-Ar), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.72 (s, 1H, H₆).

20

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 14.3, 21.9, 22.7, 28.9, 29.1, 30.2, 60.9, 68.3, 69.7, 110.4, 111.9, 127.5, 131.8, 139.6, 147.9, 156.2, 175.1.

C₂₀H₂₄O₅Cl₂ の元素分析

計算値: C, 57.83 %; H, 5.82 %.

実測値: C, 57.96 %; H, 5.72 %.

30

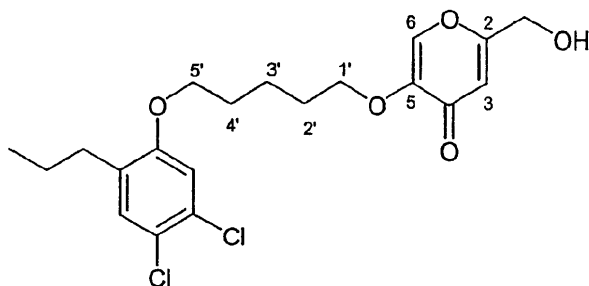
【 0 1 3 4 】

実施例 6 : 5 - [5 - (4 , 5 - ジクロロ - 2 - プロピルフェニルオキシ) ペンチルオキシ] - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H 3 0 7 0 1)

化合物はスキーム 1 に従い調製した。実施例 6 の化合物の構造を以下に示す :

【 0 1 3 5 】

【化 3 0】



10

収率：60 %; 固体，融点：83 - 84 °C (EtOAc /Et₂O).

R_f: 0.2 (EtOAc).

IR (KBr, cm⁻¹): 3315, 3082, 2952, 2927, 2873, 1649, 1608, 1587, 1450, 1263, 1215, 1151, 977.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.39-1.62 (m, 4H, 2CH₂), 1.72-1.98 (m, 4H, 2CH₂), 2.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH₂), 3.65 (br s, 1H, OH), 3.82-3.89 (m, 4H, 2CH₂O), 4.41 (s, 2H, CH₂OH), 6.45 (s, 1H, H₃), 6.78 (s, 1H, Ar-H), 7.08 (s, 1H, Ar-H), 7.50 (s, 1H, H₆).

20

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 13.8, 22.4, 22.6, 28.6, 28.7, 31.5, 60.8, 68.1, 69.5, 111.9, 113.0, 122.9, 129.5, 130.7, 131.7, 139.4, 147.4, 155.8, 167.2, 174.8.

C₂₀H₂₄O₅Cl₂ の元素分析

計算値：C, 57.83 %; H, 5.82 %.

実測値：C, 58.05 %; H, 5.88 %.

30

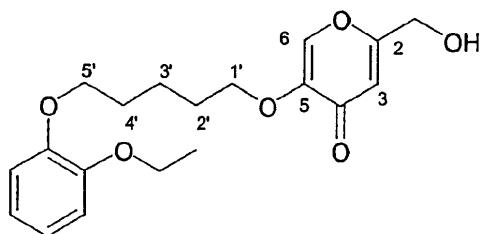
【 0 1 3 6】

実施例 7：5 - [5 - (2 - エチルオキシフェニルオキシ) ペンチルオキシ] - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H 1 8 6 0 1)

化合物はスキーム 1 に従い調製した。実施例 7 の化合物の構造を以下に示す：

【 0 1 3 7】

【化 3 1】



収率: 75 %; 固体, 融点: 75 –76 °C (EtOAc-Et₂O).

R_f: 0.2 (EtOAc).

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3367, 3010, 2983, 2941, 2873, 1647, 1612, 1593, 1504, 1475, 1452, 1394, 1251, 1215, 1151, 1126, 866.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.35 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.52-1.64 (m, 2H, CH₂), 1.74-1.91 (m, 4H, 2CH₂), 2.71 (br s, 1H, OH), 3.82 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂O), 3.95 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂O), 4.02 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂O), 4.41 (s, 2H, CH₂OH), 6.47 (s, 1H, 1H₃), 6.82 (s, 4H, Ar-H), 7.51 (s, 1H, 1H₆).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 14.8, 22.3, 28.6, 28.7, 60.8, 64.5, 68.8, 69.5, 111.9, 113.9, 114.1, 121.0, 121.1, 139.3, 147.7, 148.8, 166.7, 174.6.

C₁₉H₂₄O₆ の元素分析

計算値: C, 65.51 %; H, 6.89 %.

実測値: C, 65.41 %; H, 7.03 %.

【 0 1 3 8 】

実施例 8 : 5 - [6 - (3 , 4 - ジクロロ - 2 - プロピルフェニルオキシ) ヘキシルオキシ] - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H 1 6 7 0 1)

化合物はスキーム 1 に従い調製した。実施例 8 の化合物の構造を以下に示す :

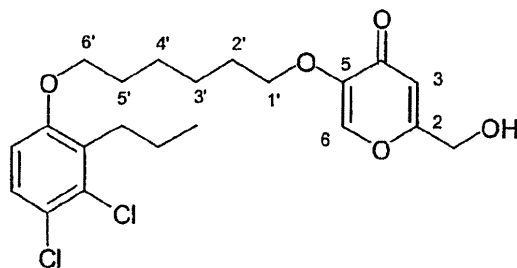
【 0 1 3 9 】

10

20

30

【化 3 2】



収率 : 75 %; 固体, 融点: 86 – 87 °C (EtOAc /Et₂O).

R_f: 0.3 (EtOAc).

IR (KBr, cm⁻¹): 3301, 3099, 2937, 2908, 2756, 1645, 1610, 1591, 1456, 1253, 1080, 999.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.37-1.56 (m, 6H, 3CH₂), 1.72-1.78 (m, 4H, 2CH₂), 2.71 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂-Ar), 3.04 (br s, 1H, OH), 3.79 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂O), 3.86 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂O), 4.42 (s, 2H, CH₂OH), 6.47 (s, 1H, H₃), 6.61 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.51 (s, 1H, H₆).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 14.1, 21.8, 25.5, 25.8, 28.9, 29.1, 30.0, 60.9, 68.2, 69.6, 110.2, 111.9, 125.1, 126.3, 127.3, 132.5, 139.3, 147.8, 156.7, 167.5, 175.2.

C₂₁H₂₆Cl₂O₅ の元素分析

計算値 : C, 58.75 %; H, 6.10 %.

実測値 : C, 58.45 %; H, 5.89 %.

10

20

30

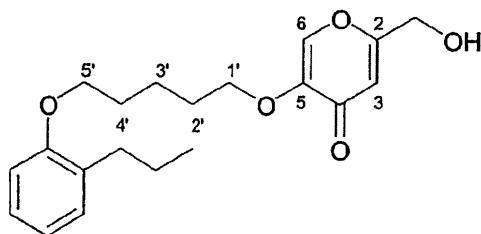
【 0 1 4 0 】

実施例 9 : 5 - [5 - (2 - プロピルフェニルオキシ) ペンチルオキシ] - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H 1 8 9 0 0)

化合物はスキーム 1 に従い調製した。実施例 9 の化合物の構造を以下に示す :

【 0 1 4 1 】

【化 3 3】



収率 : 73 %; 油状物.

R_f : 0.3 (EtOAc).

10

IR (KBr, cm^{-1}): 3350, 2954, 2933, 1649, 1612, 1492, 1452, 1242, 1209, 1151, 1126.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 1.45-1.95 (m, 8H, 4 CH_2), 2.50 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, CH_2), 3.25 (t, 6.5 Hz, 1H, OH), 3.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2O), 3.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2O), 4.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, CH_2OH), 6.45 (s, 1H, H_3), 6.65-6.85 (m, 2H-Ar), 6.95-7.10 (m, 2H-Ar), 7.45 (s, 1H, H_6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 14.1, 22.6, 23.0, 28.8, 29.1, 32.3, 60.8, 67.4, 69.7, 111.1, 111.8, 120.2, 126.8, 129.9, 131.2, 139.5, 147.8, 156.8, 167.5, 174.9.

20

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5$ の元素分析

計算値 : C, 69.36 %; H, 7.51 %.

実測値 : C, 68.35 %; H, 7.44 %.

【 0 1 4 2 】

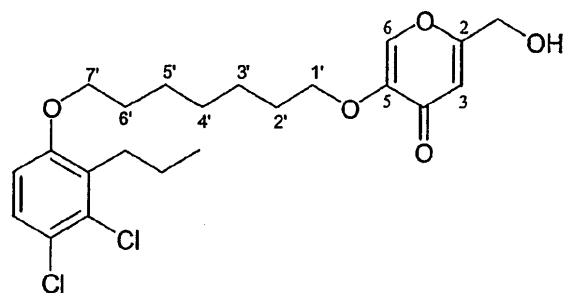
実施例 10 : 5 - [7 - (3 , 4 - ジクロロ - 2 - プロピルフェニルオキシ) ヘプチルオキシ] - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H 1 7 7 0 1)

30

化合物はスキーム 1 に従い調製した。実施例 10 の化合物の構造を以下に示す :

【 0 1 4 3 】

【化 3 4】



10

収率: 60%; 固体, 融点: 62-64 °C.

IR (KBr, cm^{-1}): 3238, 2937, 2854, 1653, 1638, 1616, 1585, 1459, 1263, 1217, 1149, 1076, 989, 949, 814.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.19-1.55 (m, 8H, 4 CH_2), 1.69-1.81 (m, 4H, 2 CH_2), 2.68-2.75 (m, 2H, CH_2), 2.98 (br s, 1H, OH), 3.77 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2O), 3.85 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, CH_2), 4.41 (s, 2H, CH_2OH), 6.41 (s, 1H, H_3), 6.59 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, Ar-H), 7.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.48 (s, 1H, H_6).

20

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 14.0, 21.7, 25.7, 25.8, 28.8, 28.9, 29.0, 29.9, 60.8, 68.3, 69.6, 110.2, 118.8, 127.2, 131.6, 133.0, 139.2, 147.8, 156.0, 167.0, 174.7.

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Cl}_2$ の元素分析

計算値: C, 59.60 %; H, 6.37 %.

実測値: C, 59.72 %; H, 6.19 %.

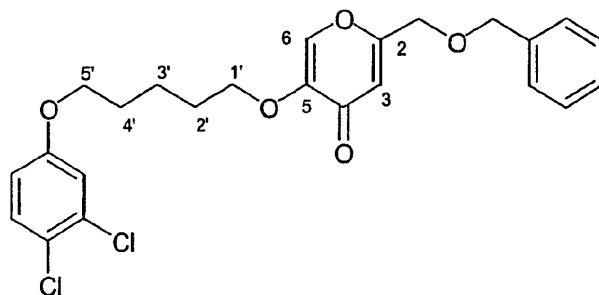
【0 1 4 4】

実施例 1 1 : 2 - (ベンジルオキシメチル) - 5 - [5 - (3 , 4 - ジクロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ] - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H 7 7 0 1) 30

化合物はスキーム 1 に従い調製した。実施例 1 1 の化合物の構造を以下に示す :

【0 1 4 5】

【化 3 5】



10

収率：52 %；固体 融点：82 -83 °C (EtOAc-Et₂O).

R_f: 0.3 (EtOAc-ヘキサン).

IR (KBr, cm⁻¹): 3257, 3128, 3064, 2906, 1651, 1627, 1596, 1481, 1465, 1263, 999, 835, 740.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.53 (m, 2H, CH₂), 1.71 (m, 4H, 2CH₂), 3.76-3.86 (m, 4H, 2CH₂O), 4.21 (s, 2H, CH₂O), 4.52 (s, 2H, CH₂O), 6.41 (s, 1H, H₃), 6.65 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H, Ar-H), 6.89 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.17-7.34 (m, 6H, Ar-H), 7.48 (s, 1H, H₆).

20

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 22.6, 28.8, 67.7, 68.4, 69.6, 73.3, 113.6, 114.6, 116.4, 123.8, 127.9, 128.3, 128.7, 130.7, 132.8, 136.9, 139.6, 148.1, 158.2, 163.9, 174.4.

C₂₄H₂₄Cl₂O₅ の元素分析

計算値：C, 62.14 %; H, 5.18 %.

実測値：C, 61.88 %; H, 5.13 %.

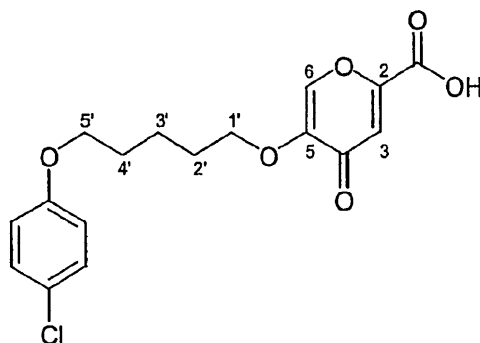
30

【 0 1 4 6 】

実施例 1 2 : 5 - [5 - (4 - クロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ] - 4 - オキシ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (E H 1 7 6 0 0)

化合物はスキーム 1 に従い調製した。実施例 1 2 の化合物の構造を以下に示す：

【化 3 6】



10

収率: 57 %; 固体, 融点: 154-156 °C (MeOH).

IR (KBr, cm^{-1}): 3402, 2947, 2876, 1732, 1602, 1602, 1578, 1493, 1477, 1283, 1242, 1209.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 1.51-1.68 (m, 2H, $2\text{H}_{3'}$), 1.75-1.88 (m, 4H, $2\text{H}_{2'}$, $2\text{H}_{4'}$), 3.95 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, $2\text{H}_{1'}$ or $2\text{H}_{5'}$), 4.05 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, $2\text{H}_{5'}$ or $2\text{H}_{1'}$), 6.99 (s, 1H, H_3), 7.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_2 , H_6 Ar-H), 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_3 , H_5 Ar-H), 8.35 (s, 1H, H_6).

20

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 21.9, 28.2, 67.7, 68.5, 116.1, 116.9, 124.0, 129.1, 140.6, 148.4, 152.2, 157.9, 160.7, 173.7.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_6\text{Cl}$ の元素分析

計算値: C, 57.84 %; H, 4.82 %.

実測値: C, 57.61 %; H, 5.01 %.

30

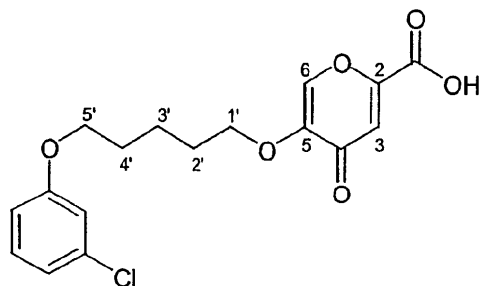
【 0 1 4 7 】

実施例 13 : 5 - [5 - (3 - クロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ] - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (E H 1 5 7 0 0)

化合物はスキーム 1 に従い調製した。実施例 13 の化合物の構造を以下に示す :

【 0 1 4 8 】

【化 3 7】



10

収率: 60 %; 固体, 融点: 160-161°C (MeOH).

IR (KBr, cm^{-1}): 3439, 2941, 2912, 1733, 1635, 1601, 1576, 1284, 1232, 1209.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ): 1.56-1.64 (m, 2H, 2H_3), 1.73-1.83 (m, 4H, 2H_2 , $2\text{H}_{4'}$), 3.76 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, $2\text{H}_{1'}$ or 2H_5), 3.88 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, 2H_5 or $2\text{H}_{1'}$), 6.91-6.97 (m, 4H, H_2 , H_4 , H_6 Ar-H, H_3), 7.34 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_5 Ar-H), 8.31 (s, 1H, H_6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ): 21.9, 28.1, 67.7, 68.8, 113.5, 114.3, 116.9, 120.3, 130.7, 133.6, 140.5, 148.5, 152.3, 159.5, 160.7, 172.8.

20

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_6\text{Cl}$ の元素分析

計算値: C, 57.84 %; H, 4.82 %.

実測値: C, 58.05 %; H, 5.09 %.

【 0 1 4 9】

実施例 14: 5 - [5 - (2 - プロピルフェニルオキシ) ペンチルオキシ] - 4 - オキシ
- 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (E H 2 6 9 0 0)

30

化合物はスキーム 1 に従い調製した。実施例 14 の化合物の構造を以下に示す:

【 0 1 5 0】

10

IR (KBr, cm⁻¹): 3443, 2957, 2932, 2573, 2437, 1732, 1635, 1601, 1572, 1242, 1207, 935, 760.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.00-1.21 (m, 4H, 2CH₂), 1.43-1.82 (m, 4H, 2CH₂), 2.47-2.55 (m, 2H, CH₂-Ar), 3.85-4.00 (m, 4H, 2CH₂O), 6.79-6.93 (m, 3H, H₃, 2H-Ar), 7.08-7.18 (m, 2H-Ar), 8.20 (s, 1H, H₆).

20

C₂₀H₂₄O₆ の元素分析

計算値：C, 66.65 %; H, 6.71 %.

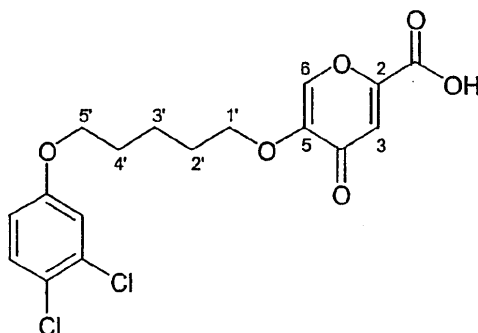
実測値：C, 66.34 %; H, 6.65 %.

実施例 15 : 5 - { 5 - (3 , 4 - ジクロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ } - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (E H 6 6 0 0)

30

【 0 1 5 2 】

【化 3 9】



10

収率: 55 %; 固体, 融点: 159-161 °C (EtOAc / ヘキサン)

IR (KBr, cm^{-1}): 3437, 2874, 2345, 1732, 1637, 1602, 1569, 1471, 1282, 1207.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 1.49-1.55 (m, 2H, $2\text{H}_3'$), 1.68-1.77 (m, 4H, $2\text{H}_2'$, $2\text{H}_4'$), 3.86 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, $2\text{H}_1'$ or $2\text{H}_5'$), 3.99 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, $2\text{H}_5'$ or $2\text{H}_1'$), 6.89 (s, 1H, H_3), 6.94 (dd, $J = 8.7, 3.5$ Hz, 1H, H_6 Ar-H), 7.21 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H_2 Ar-H), 7.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_5 Ar-H), 8.26 (s, 1H, H_6).

20

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 21.7, 27.8, 68.0, 68.6, 115.3, 116.0, 116.7, 121.9, 130.7, 131.3, 140.4, 148.4, 152.2, 157.9, 160.7, 172.7.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{Cl}_2$ の元素分析

計算値: C, 52.73 %; H, 4.16 %.

実測値: C, 52.59 %; H, 4.21 %.

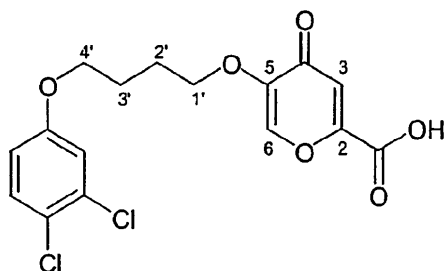
【 0 1 5 3 】

実施例 16 : 5 - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニルオキシ) ブチルオキシ] - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (E H 2 0 7 0 0) 30

化合物はスキーム 1 に従い調製した。実施例 16 の化合物の構造を以下に示す :

【 0 1 5 4 】

【化 4 0】



10

収率: 57 %; 固体, 融点: 182-183 °C (MeOH).

IR (KBr, cm^{-1}): 3452, 3107, 3076, 2972, 2918, 2875, 1735, 1618, 1598, 1562, 1475, 1249, 974, 788.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 1.55-1.75 (m, 4H, $2\text{H}_{2'}$, $2\text{H}_{3'}$), 3.75 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, $2\text{H}_{1'}$ or $2\text{H}_{4'}$), 3.88 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, $2\text{H}_{4'}$ or $2\text{H}_{1'}$), 6.74 (s, 1H, H_3), 6.79 (dd, $J = 8.9$, 2.9 Hz, 1H, H_6 Ar-H), 7.05 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, H_2 Ar-H), 7.33 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H_5 Ar-H), 8.11 (s, 1H, H_6).

20

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 25.1, 67.9, 68.7, 115.5, 116.4, 117.0, 122.3, 130.9, 131.6, 140.7, 148.6, 152.5, 158.2, 160.9, 172.9.

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{Cl}_2$ の元素分析

計算値: C, 51.47 %; H, 3.75 %.

実測値: C, 51.23 %; H, 3.87 %.

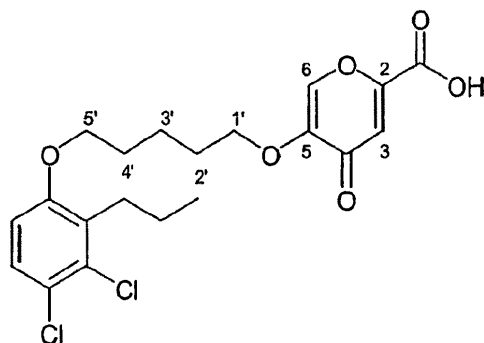
【 0 1 5 5】

実施例 17: 5 - [5 - (3 , 4 - ジクロロ - 2 - プロピルフェニルオキシ) ペンチルオキシ] - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (E H 2 7 9 0 0) 30

化合物はスキーム 1 に従い調製した。実施例 17 の化合物の構造を以下に示す:

【 0 1 5 6】

【化 4 1】



10

収率: 55 %; 固体, 融点: 155 - 156 °C (MeOH-7 ϵ トソ).

IR (KBr, cm^{-1}): 3448, 3090, 2958, 2870, 2570, 2447, 1736, 1635, 1603, 1577, 1452, 1263, 1246, 1032, 935, 758.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ): 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.38-1.62 (m, 4H, 2CH_2), 1.81-1.95 (m, 4H, 2CH_2), 2.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 3.88 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, $2\text{CH}_2\text{O}$), 3.99 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, $2\text{CH}_2\text{O}$), 6.91 (s, 1H, H_3), 7.00 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, Ar-H), 7.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 8.28 (s, 1H, H_6).

20

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ): 13.7, 21.3, 21.9, 27.9, 28.1, 29.4, 68.0, 68.7, 111.5, 116.8, 123.0, 127.8, 130.5, 131.0, 140.4, 148.5, 152.3, 155.9, 160.7, 172.7.

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{Cl}_2$ の元素分析

計算値: C, 55.96 %; H, 5.17 %.

実測値: C, 56.03 %; H, 5.10 %.

30

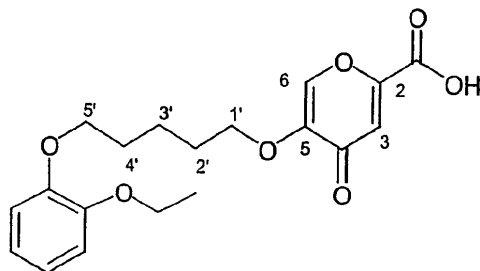
【 0 1 5 7 】

実施例 18 : 5 - [5 - (2 - エチルオキシフェニルオキシ) ペンチルオキシ] - 4 - オキシソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (E H 4 7 0 1)

化合物はスキーム 1 に従い調製した。実施例 18 の化合物の構造を以下に示す :

【 0 1 5 8 】

【化 4 2】



10

収率: 75 %; 固体, 融点: 141–142°C.

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3068, 2875, 1732, 1637, 1602, 1575, 1253, 1211.

¹H-NMR (DMSO, δ): 1.47 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.71-1.78 (m, 2H, CH₂), 1.82-2.00 (m, 4H, 2CH₂), 4.02-4.21 (m, 6H, 3CH₂), 7.00-7.15 (m, 5H, H₃, 4H, Ar-H), 8.45 (s, 1H, 1H₆).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ): 14.5, 21.8, 27.9, 28.2, 63.6, 68.1, 68.7, 113.7, 116.6, 120.7, 140.3, 148.2, 148.3, 148.4, 152.2, 160.6, 172.2.

20

C₁₉H₂₂O₇ の元素分析

計算値: C, 62.97 %; H, 6.12 %.

実測値: C, 62.75 %; H, 6.05 %.

【 0 1 5 9 】

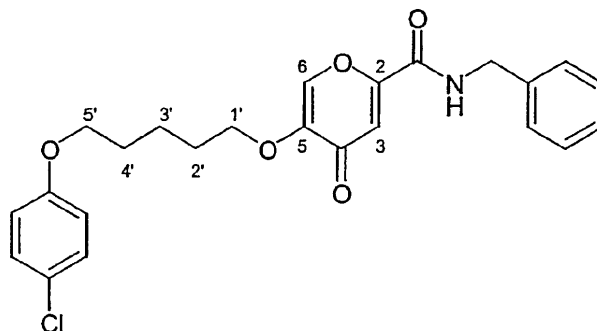
実施例 19: N - ベンジル - 5 - [5 - (4 - クロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ]
- 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボキシアミド (E H 2 8 9 0 0)

化合物はスキーム 1 に従い調製した。実施例 19 の化合物の構造を以下に示す:

30

【 0 1 6 0 】

【化 4 3】



10

収率: 56 %; 固体, 融点: 125-126 °C (MeOH / Et₂O).

R_f: 0.3 (EtOAc).

IR (KBr, cm⁻¹): 3423, 2947, 1732, 1637, 1602, 1569, 1469, 1282, 1207, 1122, 864.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.35-1.95 (m, 6H, 3CH₂), 3.75-3.95 (m, 4H, 2CH₂O), 4.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂N), 6.72 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.10-7.35 (m, 8H, H₃, 7H, Ar-H), 7.45 (s, 1H, H₆).

20

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 22.2, 26.7, 28.8, 29.6, 32.2, 62.6, 67.8, 115.6, 127.5, 128.0, 128.8, 129.2, 157.5.

C₂₄H₂₄ClNO₅ の元素分析

計算値: C, 65.23 %; H, 5.44 %; N, 3.17 %.

実測値: C, 64.84 %; H, 5.64 %; N, 3.12 %.

30

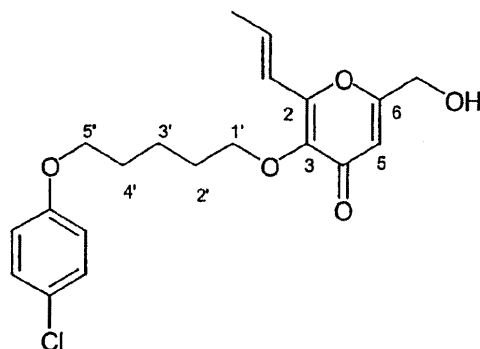
【 0 1 6 1 】

実施例 20 : (E) - 3 - [5 - (4 - クロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ] - 6 - (ヒドロキシメチル) 2 (プロペン - 1 - イル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H 2 6 1 0 1)

化合物はスキーム 2 に従い調製した。実施例 20 の化合物の構造を以下に示す :

【 0 1 6 2 】

【化 4 4】



10

収率: 75 %; 固体, 融点: 84-85°C.

R_f : 0.3 (EtOAc / ヘキサン).

IR (KBr, cm^{-1}): 3350, 3012, 2943, 1718, 1654, 1641, 1596, 1560, 1492, 1473, 1436, 1286, 1244, 1217, 1197, 1170, 1153.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.48-1.79 (m, 6H, 3CH_2), 1.85 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H, CH_3), 3.86 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2O), 4.00 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2O), 4.40 (s, 2H, CH_2OH), 6.41 (s, 1H, H_5), 6.48-6.53 (m, 2H, $-\text{CH}=\text{}$), 6.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H_2 , H_6 Ar-H), 7.14 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H_3 , H_5 Ar-H)

20

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 18.7, 22.3, 28.7, 29.5, 60.6, 67.9, 72.4, 111.9, 115.6, 118.5, 125.1, 129.1, 134.5, 141.2, 154.8, 157.5, 166.1, 176.6.

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClO}_5$ の元素分析

計算値: C, 63.41 %; H, 6.07 %.

実測値: C, 64.26 %; H, 6.03 %.

【0 1 6 3】

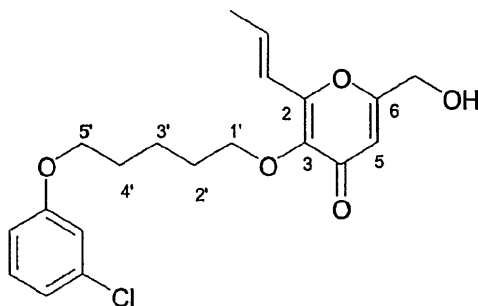
30

実施例 2 1: (E) - 3 - [5 - (3 - クロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ] - 6 - (ヒドロキシメチル) 2 - (プロペン - 1 - イル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H 1 6 2 0 1)

化合物はスキーム 2 に従い調製した。実施例 2 1 の化合物の構造を以下に示す:

【0 1 6 4】

【化 4 5】



収率: 77 %; 固体, 融点: 50 – 51 °C (Et₂O).

R_f: 0.3 (EtOAc / ヘキサン).

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3392, 3018, 2943, 1654, 1643, 1595, 1469, 1436, 1284, 1215.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.45-1.81 (m, 6H, 3CH₂), 1.85 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H, CH₃), 3.88 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH₂O), 3.98 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂O), 4.41 (s, 2H, CH₂OH), 6.36 (s, 1H, H₅), 6.42-6.52 (m, 2H, –CH=), 6.68 (dd, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.81-6.86 (m, 2H, Ar-H), 7.11 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 18.9, 22.4, 28.9, 29.6, 60.9, 68.0, 72.5, 112.2, 113.0, 114.8, 118.7, 120.7, 130.1, 134.5, 134.8, 141.4, 154.8, 159.8, 165.9, 176.7.

C₂₀H₂₃ClO₅ の元素分析

計算値: C, 63.41 %; H, 6.12 %.

実測値: C, 62.64 %; H, 6.09 %.

【 0 1 6 5 】

実施例 2 2 : (E) - 3 - { 5 - (3 , 4 - ジクロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ }
 - 6 - (ヒドロキシメチル) 2 - (プロペン - 1 - イル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H 3 0 1 0 1)

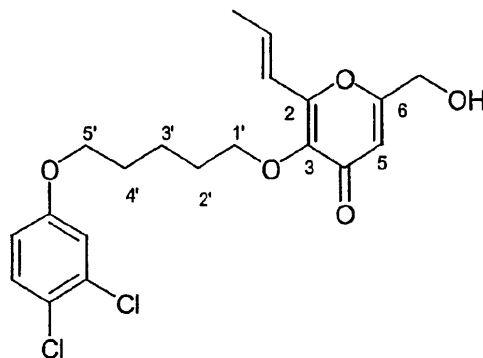
化合物はスキーム 2 に従い調製した。実施例 2 2 の化合物の構造を以下に示す :

10

20

30

【化 4 6】



10

収率: 77 %; 固体, 融点: 100-101°C (EtOAc/ヘキサン)

R_f : 0.3 (EtOAc / ヘキサン).

IR (KBr, cm^{-1}): 3220, 2947, 2850, 2765, 2360, 2343, 1658, 1643, 1600, 1568, 1541, 1508, 1481, 1463, 1438, 1234, 1207, 1181.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.45-1.81 (m, 6H, 3CH_2), 1.86 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H, CH_3), 2.97 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, OH), 3.85 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2O), 4.02 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2O), 4.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2OH), 6.35 (s, 1H, H_5), 6.49-6.55 (m, 2H, $-\text{CH}=\text{)$, 6.67 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H, H_6 Ar-H), 6.91 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H_2 Ar-H), 7.23 (d, 9.0 Hz, 1H, H_5 Ar-H).

20

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 18.6, 22.2, 28.6, 29.4, 60.6, 68.2, 72.2, 112.2, 114.3, 116.2, 118.5, 123.5, 130.4, 132.5, 134.1, 141.3, 154.4, 157.9, 164.9, 176.2.

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Cl}_2$ の元素分析

計算値: C, 58.12 %; H, 5.37 %.

実測値: C, 58.02 %; H, 5.39 %.

30

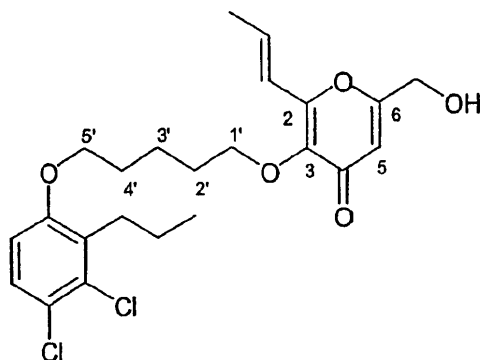
【 0 1 6 6】

実施例 23: (E) - 3 - [5 - (3 , 4 - ジクロロ - 2 - プロピルフェニルオキシ) ペンチルオキシ] - 6 - (ヒドロキシメチル) 2 - (プロペン - 1 - イル) - 4 H - ピラジン - 4 - オン (E H 3 1 1 0 1)

化合物はスキーム 2 に従い調製した。実施例 23 の化合物の構造を以下に示す:

【 0 1 6 7】

【化 4 7】



10

収率：75 %; 固体，融点：75 – 76 °C (Et₂O).

R_f: 0.3 (EtOAc-ヘキサン).

IR (KBr, cm⁻¹): 3222, 2929, 1660, 1598, 1456, 1442, 1261, 1234, 1097, 1058, 962.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.41-1.86 (m, 8H, 4CH₂), 1.86 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H, CH₃), 2.72 (m, 3H, OH, CH₂-Ar), 3.88 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂O), 4.01 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂O), 4.42 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H, CH₂OH), 6.34 (s, 1H, 1H₅), 6.51 (m, 2H, -CH=), 6.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, Ar-H).

20

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 14.1, 18.8, 21.8, 22.4, 28.9, 29.6, 30.0, 61.0, 68.3, 72.4, 110.2, 112.4, 118.7, 124.1, 127.2, 131.7, 132.7, 134.1, 142.5, 154.5, 156.1, 164.8, 176.2.

30

C₂₃H₂₈O₅Cl₂ の元素分析

計算値：C, 60.66 %; H, 6.20 %.

実測値：C, 60.44 %; H, 6.24 %.

【 0 1 6 8 】

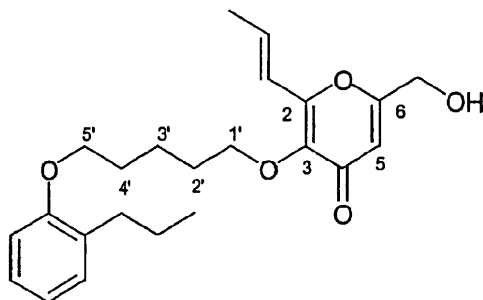
実施例 2 4：(E) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (プロペン - 1 - イル) - 3 - [5 - (2 - プロピルフェニルオキシ)ベンチルオキシ] - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H 9 3 0 1)

化合物はスキーム 2 に従い調製した。実施例 2 4 の化合物の構造を以下に示す：

40

【 0 1 6 9 】

【化 4 8】



収率: 75 %; 固体, 融点: 67 - 68 °C (EtOAc-Et₂O).

R_f 0.3 (EtOAc / ヘキサン).

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3367, 2954, 2868, 1654, 1641, 1601, 1452, 1240, 1191, 968.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.51-1.70 (m, 4H, 2CH₂), 1.75-1.90 (m, 4H, 2CH₂), 1.90 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H, CH₃), 2.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH₂-Ar), 3.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂O), 4.07 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH₂O), 4.56 (s, 2H, CH₂OH), 6.42 (s, 1H, H₅), 6.47-6.58 (m, 2H, -CH=), 6.85-6.97 (m, 2H, Ar-H), 7.15-7.25 (m, 2H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 14.1, 18.9, 22.6, 23.1, 29.2, 29.7, 32.4, 60.9, 67.6, 72.8, 111.1, 112.1, 118.7, 120.2, 126.8, 129.9, 131.2, 134.8, 141.4, 155.2, 156.9, 176.3.

C₂₃H₃₀O₅ の元素分析

計算値: C, 71.48 %; H, 7.82 %.

実測値: C, 70.92 %; H, 7.81 %.

【 0 1 7 0 】

実施例 25: (E) - 3 - [5 - (4 - クロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ] - 2 - (プロペン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 6 - カルボン酸 (E H 1 7 4 0 1)

化合物はスキーム 2 に従い調製した。実施例 25 の化合物の構造を以下に示す:

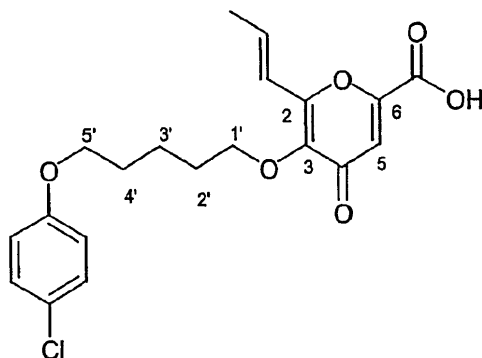
【 0 1 7 1 】

10

20

30

【化 4 9】



10

収率：55 %；固体，融点：136 – 137 °C (EtOAc-Et₂O).

*R*_f: 0.3 (EtOAc).

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3076, 2943, 2914, 2871, 1732, 1647, 1629, 1596, 1581, 1541, 1492, 1442, 1286, 1244.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.48-1.60 (m, 2H, CH₂), 1.69-1.78 (m, 4H, 2CH₂), 1.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 3.83 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH₂O), 4.06 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂O), 6.53 (dd, *J* = 15.8, 1.5 Hz, 1H, -CH=), 6.75 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar-H), 6.76-6.95 (m, 1H, -CH=), 7.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar-H) 7.26 (s, 1H, H₅), 7.71 (br s, 1H, COOH).

20

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 16.2, 19.1, 22.4, 28.9, 29.7, 68.1, 72.7, 115.8, 118.2, 118.5, 125.4, 129.3, 138.1, 142.9, 151.4, 156.7, 157.6, 161.1, 177.1.

C₂₀H₂₁O₆Cl の元素分析

計算値：C, 61.14 %; H, 5.35 %.

実測値：C, 60.93 %; H, 5.35 %.

30

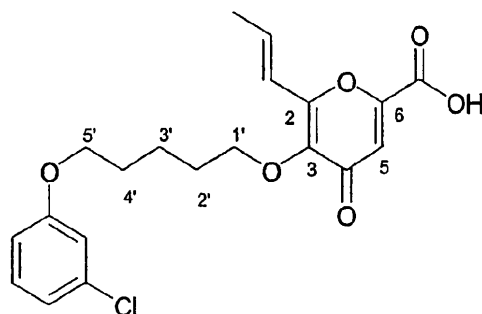
【 0 1 7 2 】

実施例 2 6：(E) - 3 - [5 - (3 - クロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ] - 2 - (プロペン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 6 - カルボン酸 (E H 1 8 4 0 1)

化合物はスキーム 2 に従い調製した。実施例 2 6 の化合物の構造を以下に示す：

【 0 1 7 3 】

【化 5 0】



10

収率：57 %；固体，融点：116 – 117 °C (EtOAc-Et₂O)

R_f: 0.3 (EtOAc).

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3070, 2945, 2873, 1735, 1637, 1595, 1579, 1544, 1469, 1440, 1385, 1307, 1245, 1182.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.76-1.82 (m, 2H, CH₂), 1.88-1.96 (m, 4H, 2CH₂), 2.09 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, CH₃), 4.07 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂O), 4.28 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂O), 6.74 (dd, *J* = 18.0, 1.5 Hz, 1H, –CH=), 6.92-7.08 (m, 4H, 1H, –CH=, 3H Ar-H), 7.28 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.47 (s, 1H, H₅), 8.12 (br s, 1H, COOH).

20

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 18.9, 22.2, 28.7, 29.5, 67.8, 72.5, 112.8, 114.6, 118.0, 118.3, 120.5, 130.0, 134.6, 137.9, 142.7, 151.2, 156.5, 159.6, 160.9, 176.9.

C₂₀H₂₁O₆Cl の元素分析

計算値：C, 61.14 %; H, 5.35 %.

実測値：C, 60.57 %; H, 5.34 %.

30

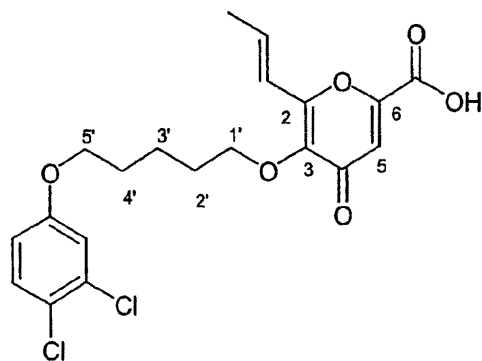
【 0 1 7 4】

実施例 27：(E) - 3 - [5 - (3 , 4 - ジクロロフェニルオキシ) ペンチルオキシ] - 2 - (プロペン - 1 - イル) - 4 - オキシ - 4 H - ピラン - 6 - カルボン酸 (E H 1 0 5 0 1)

化合物はスキーム 2 に従い調製した。実施例 27 の化合物の構造を以下に示す：

【 0 1 7 5】

【化 5 1】



10

収率：58 %; 固体，融点：118 - 119 °C (EtOAc-Et₂O)

R_f: 0.3 (EtOAc).

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3018, 2945, 2873, 1732, 1645, 1633, 1593, 1546, 1469, 1442.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.56-1.68 (m, 2H, CH₂), 1.72-1.82 (m, 4H, 2CH₂), 1.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 3.88 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂O), 4.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂O), 6.57 (dd, *J* = 14.9, 1.5 Hz, 1H, -CH=), 6.67 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Hz, 1H, Ar-H), 6.75- 6.86 (m, 1H, -CH=), 6.91 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.21 (s, 1H, H₅), 7.21 (br s, 1H, COOH).

20

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 19.1, 22.3, 28.7, 29.6, 68.3, 72.5, 114.5, 116.2, 118.1, 118.5, 122.9, 127.5, 130.5, 137.9, 142.9, 151.7, 156.5, 158.1, 161.1, 176.5.

C₂₀H₂₀Cl₂O₆ の元素分析

計算値：C, 56.22 %; H, 4.72 %.

実測値：C, 55.58 %; H, 4.61 %.

30

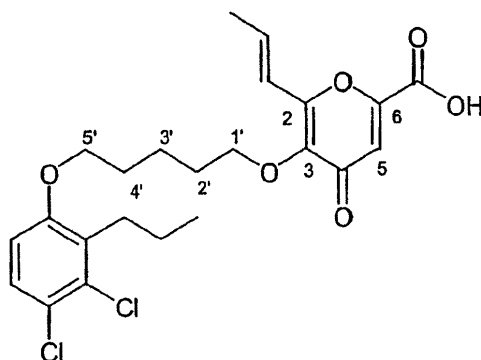
【 0 1 7 6 】

実施例 28：(E) - 3 - [5 - (3 , 4 - ジクロロ - 2 - プロピルフェニルオキシ) ペンチルオキシ] - 2 - (プロペン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 6 - カルボン酸 (E H 2 2 5 0 1)

化合物はスキーム 2 に従い調製した。実施例 28 の化合物の構造を以下に示す：

【 0 1 7 7 】

【化 5 2】



10

収率：57 %；固体，融点：161 – 162 °C (EtOAc-Et₂O).

R_f: 0.2 (EtOAc).

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3423, 3082, 2958, 2931, 1726, 1649, 1631, 1578, 1549, 1454, 1261, 1201, 1182, 968.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.72 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 1.23-1.43 (m, 4H, 2CH₂), 1.53-1.63 (m, 4H, 2CH₂), 1.76 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H, CH₃), 2.56 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂-Ar), 3.82-3.91 (m, 4H, 2CH₂O), 6.38-6.55 (m, 2H, -CH=), 6.69 (s, 1H, H₅), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, Ar-H).

20

¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ): 13.8, 18.4, 21.3, 22.1, 28.2, 28.9, 29.5, 68.2, 71.7, 111.6, 117.5, 118.3, 122.7, 127.8, 130.6, 131.3, 135.5, 142.9, 151.7, 153.8, 156.1, 160.8, 174.8.

C₂₃H₂₆Cl₂O₆ の元素分析

計算値：C, 58.86 %; H, 5.58 %.

実測値：C, 58.77 %; H, 5.36 %.

30

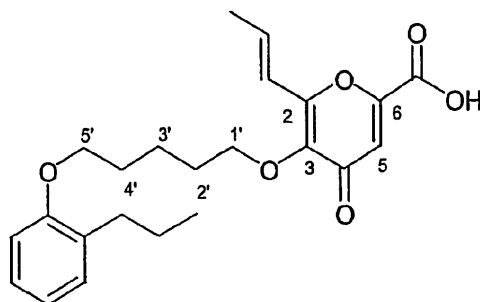
【 0 1 7 8 】

実施例 29：(E) - 2 - (プロペン - 1 - イル) - 3 - [5 - (2 - プロピルフェニルオキシ) ペンチルオキシ] - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 6 - カルボン酸 (E H 1 5 3 0 1)

化合物はスキーム 2 に従い調製した。実施例 29 の化合物の構造を以下に示す：

【 0 1 7 9 】

【化 5 3】



10

収率: 53 %; 固体, 融点: 145 - 146 °C (c-Hex).

R_f : 0.4 (EtOAc).

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3063, 2957, 2870, 2559, 1736, 1637, 1585, 1493, 1242, 1184, 970, 908.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.78 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.40-1.51 (m, 4H, 2CH₂), 1.65-1.76 (m, 4H, 2CH₂), 1.83 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH₃), 2.44 (t, J = 7.9 Hz, 2H, CH₂-Ar), 3.84 (t, J = 5.9 Hz, 2H, CH₂O), 4.04 (t, J = 5.1 Hz, 2H, CH₂O), 6.46-6.54 (m, 1H, -CH=), 6.65-6.77 (m, 3H, 1H, -CH=, 2H, Ar-H), 6.96-7.03 (m, 2H, Ar-H), 7.21 (s, 1H, H₅).

20

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 14.2, 19.2, 22.7, 23.2, 29.2, 29.8, 32.5, 67.6, 72.9, 111.2, 118.3, 118.7, 120.3, 126.9, 130.0, 131.3, 138.0, 143.1, 152.0, 156.7, 157.0, 162.0, 177.1.

C₂₃H₂₈O₆ の元素分析

計算値: C, 68.98 %; H, 7.05 %.

実測値: C, 68.19 %; H, 6.97 %.

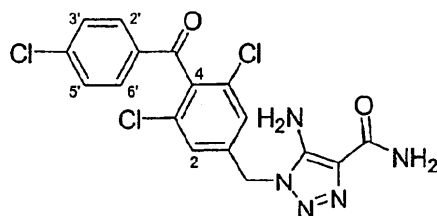
30

【 0 1 8 0 】

さらにトリアゾール L - 6 5 1 5 8 2 を誘導する既報〔欧州特許第 0 3 0 4 2 2 1 号〕の合成経路を実施した:

【 0 1 8 1 】

【化 5 4】



収率：55 %；固体，融点：202-204°C (MeOH).

10

R_f 0.3 (EtOAc).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ): 5.37 (s, 2H, NH_2), 5.48 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 5.59 (br s, 1H, NH_2), 6.78 (br s, 1H, NH_2), 7.24 (s, 2H, $\text{H}_{2,6}$), 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{3,5}$), 7.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{2',6'}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , δ): 48.9, 128.4 (2C), 130.6 (2C), 132.1 (2C), 133.2, 135.2, 138.0, 141.0, 142.1, 146.8, 192.3.

MS (EI, 70 eV): 425 (M), 379, 353, 199, 139 (100 %), 98, 63, 55.

20

$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_5\text{Cl}_3$ の元素分析

計算値：C, 48.05 %; H, 2.82 %; N, 16.47 %.

実測値：C, 48.08 %; H, 3.40 %; N, 15.83 %.

【0182】

実施例 30：式 (I) のその他化合物

中間体 1 ~ 9 の合成

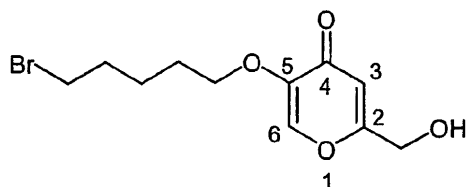
5 - (5 - ブロモ - ペンチルオキシ) - 2 - ヒドロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オン (1) の合成

30

コジック酸 20 mmol、1, 5 - ジブロモペンタン 40 mmol、炭酸カリウム 26 mmol およびヨウ化ナトリウム 1.8 mmol を DMF 80 ml 中に含有する懸濁液を 24 時間、50 で攪拌した。反応混合液を真空濾過し、蒸発して乾燥した。生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) 精製して、1 を 1.34 g 得た (収率 54 %)。

【0183】

【化 5 5】



MW: 291.14; 収率: 54%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.47-1.65 (m, 2H, CH_2), 1.75-1.98 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.23 (br s, 1H, OH), 3.36 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH_2Br), 3.82 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H, CH_2O), 4.44 (s, 2H, CH_2OH), 6.54 (s, 1H, H_3), 7.57 (s, 1H, H_6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 24.5, 28.2, 32.3, 33.5, 60.8, 69.6, 111.7, 139.8, 147.6, 167.9, 174.6.

10

【0184】

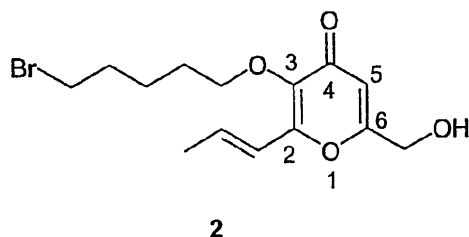
3 - (5 - ブロモ - ペンチルオキシ) - 6 - ヒドロキシメチル - 2 - プロペニル - 4 H - ピラン - 4 - オン (2) の合成

3 - ヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (プロペン - 1 - イル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (コジック酸より 2 段階で得た) 6 . 3 mmol、1 , 5 - ジブロモペンタン 12 . 6 mmol、炭酸カリウム 8 . 19 mmol および ヨウ化ナトリウム 0 . 59 mmol を D M F 80 ml 中に含有する懸濁液を 24 時間、50 で攪拌した。反応混合液を真空濾過し、蒸発乾燥した。生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) 精製して 2 を 1 . 12 g 得た (収率 70 %)。

20

【0185】

【化 5 6】



2

30

MW: 331.20; 収率: 70 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.80-2.18 (m, 9H, CH_3 and $3\times\text{CH}_2$), 3.08 (br s, 1H, OH), 3.63 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH_2Br), 4.27 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, CH_2O), 4.73 (s, 2H, CH_2OH), 6.73-6.86 (m, 3H, $2\times\text{CH}=\text{H}_5$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 19.1, 24.7, 29.3, 32.6, 33.9, 61.0, 72.6, 112.2, 118.8, 135.1, 141.5, 155.3, 166.6, 176.8.

40

【0186】

2 - アリルおよび 2 - プロピルフェノール類、3 ~ 6 の合成

O - アリル化の一般的方法:

4 - クロロフェノール (3 の場合) または 3 , 5 - ジクロロフェノール (4 の場合) 10 mmol、および無水炭酸カリウム 13 mmol、ヨウ化ナトリウム 0 . 9 mmol を 2 - ブタノン 45 mL に含有する懸濁液に臭化アリル 11 mmol を滴下し加えた。混合液を 24 時間還流し、冷却した後真空濾過し、蒸発して乾燥した。得られた粗油状物をエチルエーテルおよび

50

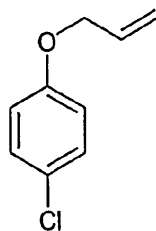
水間に分配し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、減圧下に蒸発した。

【 0 1 8 7 】

1 - アリルオキシ - 4 - クロロ - ベンゼン

【 0 1 8 8 】

【 化 5 7 】



10

MW: 168.62; 収率: 78%.

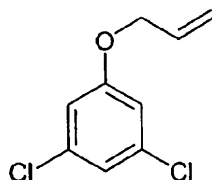
¹H-NMR (CDCl₃, δ): 4.44 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H, CH₂O), 5.16-5.36 (m, 2H, CH₂=), 5.84-6.03 (m, 1H, CH=), 6.74 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.13 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, Ar-H).

【 0 1 8 9 】

1 - アリルオキシ - 3, 5 - ジクロロ - ベンゼン

【 0 1 9 0 】

【 化 5 8 】



30

MW: 203.07; 収率: 95 %.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 4.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, CH₂O), 5.31-5.45 (m, 2H, CH₂=), 5.98-6.03 (m, 1H, CH=), 6.82 (s, 2H, Ar-H), 6.97 (s, 1H, Ar-H).

【 0 1 9 1 】

クラセイン転位の一般的方法:

純粋なアリルアリアルエーテル (10 mmol) をエチレングリコール 2 mL 存在下、アルゴン雰囲気中、200℃で2時間、マグネットを利用して攪拌しながら加熱した。冷却後、得られた混合液を石油エーテルで洗浄し、20%水酸化ナトリウムで抽出し、0℃にて濃塩酸を滴下し pH = 1 になるまで酸性化してからエチルエーテルで抽出、硫酸マグネシウム上で乾燥、蒸発させ乾燥した。

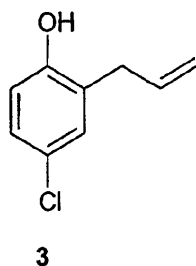
40

【 0 1 9 2 】

2 - アリル - 4 - クロロ - フェノール (3)

【 0 1 9 3 】

【化 5 9】



10

MW: 168.62; 収率 : 47 %.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 4.36 (dd, *J* = 5.2 Hz, *J* = 1.5 Hz, 2H, CH₂), 5.15-5.33 (m, 2H, CH₂=), 5.79-5.98 (m, 1H, CH=), 6.68 (m, 2H, Ar-H), 6.81 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, Ar-H).

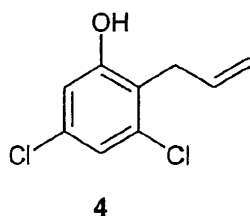
【 0 1 9 4】

2 - アリル - 3 , 5 - ジクロロ - フェノール (4)

【 0 1 9 5】

【化 6 0】

20

**MW:** 203.07; 収率 : 66 %.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 3.49 (dm, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 4.96-5.10 (m, 2H, CH₂=), 5.32 (s, 1H, OH), 5.74-5.94 (m, 1H, CH=), 6.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, Ar-H).

30

【 0 1 9 6】

水素化の一般的方法：

対応する 2 - アリルフェノール 3、4 を 10 mmol 含む、トルエン 80 mL とエタノール 30 mL からなる溶液を、ラネー Ni を触媒に用いて 5 時間、30 psi にて水素化した。溶液を濾過し、真空濃縮してから、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン / 酢酸エチル）精製し、所望の 2 - プロピルフェノール 5 および 6 を得た。

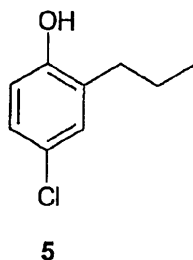
40

【 0 1 9 7】

4 - クロロ - 2 - プロピル - フェノール (5)

【 0 1 9 8】

【化 6 1】



MW: 170.05; 収率 : 70 %.

10

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.56 (sext, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 2.51 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, CH₂), 6.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.93 (m, 2H, Ar-H).

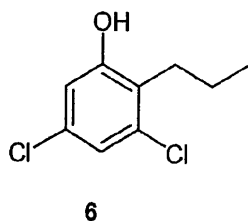
【 0 1 9 9 】

3 , 5 - ジクロロ - 2 - プロピル - フェノール (6)

【 0 2 0 0 】

【化 6 2】

20



MW: 205.08; 収率 : 90 %.

30

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.49 (sext, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂), 2.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH₂), 6.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, Ar-H).

【 0 2 0 1 】

アリール 5 - プロモペンチルエーテル 7 ~ 9 合成の一般的方法

対応するフェノール 10 . 22 mmol、1 , 5 - ジブプロモペンタン 20 . 45 mmol、無水炭酸カリウム 1 . 83 g (13 . 29 mmol) およびヨウ化ナトリウム 138 mg (0 . 90 mmol) を 2 - ブタノン 19 mL 中に含む混合液を 48 時間還流した。生じた懸濁液を濾過し、溶液を蒸発させ乾燥し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサンからヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2 へ、徐々に) 精製し、無色の油状物を得た。

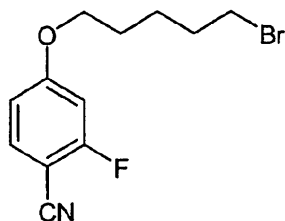
40

【 0 2 0 2 】

4 - (5 - プロモ - ペンチルオキシ) - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル (7)

【 0 2 0 3 】

【化 6 3】



7

MW: 286.14; 収率 : 56 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.41-1.65 (m, 2H, CH_2), 1.71-1.94 (m, 4H, 2CH_2), 3.35 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH_2Br), 3.94 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2O), 6.59-6.71 (m, 2H, Ar-H), 7.44 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, Ar-H).

10

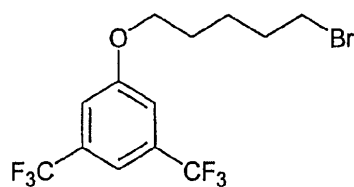
【 0 2 0 4】

1 - (5 - ブロモ - ペンチルオキシ) - 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンゼン (8)

【 0 2 0 5】

【化 6 4】

20



8

MW: 379.14; 収率 : 12%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.48-1.69 (m, 2H, CH_2), 1.70-1.95 (m, 4H, 2CH_2), 3.37 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH_2Br), 3.97 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2O), 7.21 (s, 2H, Ar-H), 7.37 (s, 1H, Ar-H).

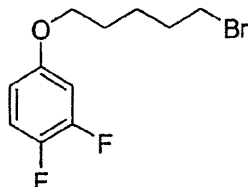
30

【 0 2 0 6】

4 - (5 - ブロモ - ペンチルオキシ) - 1 , 2 - ジフルオロ - ベンゼン (9)

【 0 2 0 7】

【化 6 5】



9

MW: 279.12; 収率 : 23%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.42-1.91 (m, 6H, 3CH_2), 3.37 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH_2Br), 3.83 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2O), 6.41-6.65 (m, 2H, Ar-H), 6.98 (q, $J = 9.2$ Hz, 1H, Ar-H).

40

50

【 0 2 0 8 】

E H T 2 9 0 4 の合成

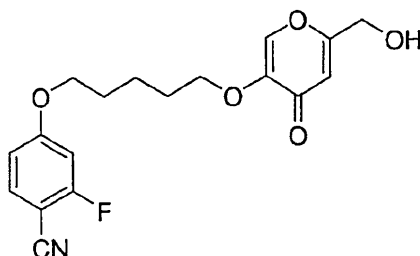
2 - フルオロ - 4 - [5 - (6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 3 - イ
ルオキシ) ペンチルオキシ] - ベンゾニトリル (E H T 2 9 0 4)

7 を 0 . 8 8 mmol、コジック酸を 0 . 7 1 mmol および無水炭酸カリウムを 0 . 2 2 g (1 . 6 mmol) 無水 N , N - ジメチルホルムアミド 5 mL に含む混合液を 5 0 で 4 8 時間加熱した。粗混合液を濾過し、酢酸エチルで洗浄、溶媒を蒸発させ乾燥した。次に固体残渣を酢酸エチルに再溶解し、再度濾過した。溶媒を濃縮し、生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) 精製し、白色固体 5 5 . 7 mg (9 5 %) を得た。

【 0 2 0 9 】

10

【 化 6 6 】



MW: 347.34; 収率 : 95 %; 固体 ; 融点 : 126-128 °C (Et₂O).

R_f: 0.1 (ヘキサン:EtOAc = 1:1).

IR (KBr, cm⁻¹): 3371, 3090, 2949, 2226, 1639, 1620, 1607, 1508, 1445, 1302, 1232, 1121, 1009, 920, 885, 849.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.51-1.68 (m, 2H, CH₂), 1.70-1.91 (m, 4H, 2xCH₂), 2.30 (br s, 1H, OH), 3.82 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂O), 3.95 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂O), 4.42 (s, 2H, CH₂OH), 6.47 (s, 1H, H₃), 6.59-6.70 (m, 2H, ArH), 7.39-7.51 (m, 2H, ArH, H₆).

30

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 22.6, 28.7, 28.8, 61.1, 68.9, 69.7, 92.9 (d, *J* = 10.1 Hz, ArC-CN), 102.9 (d, *J* = 22.9 Hz, ArCH), 111.8, 112.2, 114.6 (CN), 134.3, 139.6, 147.9, 164.2, (d, *J* = 11.0 Hz, ArC-O), 164.5 (d, *J* = 250.1 Hz, ArC-F), 174.8 (C=O).

質量分析 : 348 (M+1), 316, 211, 198, 179, 167, 155, 142, 126, 113, 95, 85, 69, 55, 41 (100).

C₁₈H₁₈FNO₅ の元素分析

40

計算値 : C, 62.24 %; H, 5.22 %; N, 4.03 %

実測値 : C, 61.98 %; H, 5.37 %; N, 4.00 %

【 0 2 1 0 】

誘導体 E H T 5 4 3 1、E H T 6 1 5 2、E H T 6 9 7 8、E H T 2 9 9 1 の合成

対応するフェノール 3 ~ 6 を 1 0 mmol、1 を 1 1 mmol、炭酸カリウムを 1 3 mmol、およびヨウ化ナトリウムを 1 mmol 含む 2 - ブタノン懸濁液を 2 4 時間還流した。冷却後、反応混合液を濾過し、減圧下で乾燥した。反応生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン

50

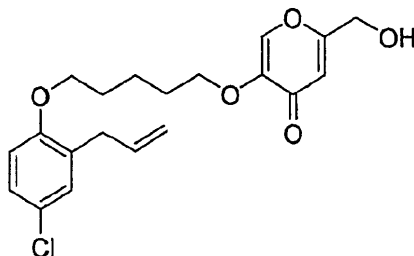
: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製した。

【 0 2 1 1 】

5 - [5 - (2 - アリル - 4 - クロロ - フェノキシ) - ペンチルオキシ] - 2 - ヒドロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 5 4 3 1)

【 0 2 1 2 】

【 化 6 7 】



10

MW: 378.85; 収率: 90 %; 固体; 融点: 98-100 °C (Et₂O).

R_f: 0.2 (ヘキサン:EtOAc = 1:1).

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.49-1.62 (m, 2H, CH₂), 1.70-1.90 (m, 4H, 2xCH₂), 3.06 (br s, 1H, OH), 3.26 (br d, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂Ar), 3.79-3.90 (m, 4H, 2xCH₂O), 4.43 (s, 2H, CH₂OH), 4.99 (m, 2H, CH₂=), 5.76-5.96 (m, 1H, CH=), 6.53 (s, 1H, H₃), 6.64-6.76 (m, 1H, Ar-H), 7.02-7.16 (m, 2H, Ar-H), 7.54 (s, 1H, H₆).

20

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 22.6, 28.8, 29.0, 34.1, 60.9, 68.0, 69.7, 111.8, 112.3, 115.9, 116.1, 125.0, 126.9, 129.3, 133.0, 136.1, 139.8, 147.7, 155.0, 167.7, 174.8.

質量分析: 378 (M), 211, 169, 143, 127, 113, 95, 77, 69 (100), 55, 41.

C₂₀H₂₃ClO₅ の元素分析

計算値: C, 63.41 %; H, 6.12 %

実測値: C, 63.25 %; H, 6.50 %

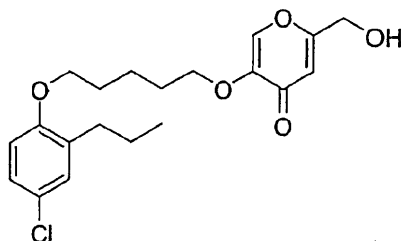
30

【 0 2 1 3 】

5 - [5 - (4 - クロロ - 2 - プロピル - フェノキシ) - ペンチルオキシ] - 2 - ヒドロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 6 1 5 2)

【 0 2 1 4 】

【化 6 8】



MW: 380.86; 収率: 91 %; 固体; 融点: 92-94 °C (Et₂O).

R_f: 0.1 (ヘキサン:EtOAc = 1:1).

IR (KBr, cm⁻¹): 3327, 2926, 1647, 1616, 1265, 1248, 1219.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.45-1.63 (m, 4H, 2xCH₂), 1.71-1.81 (m, 4H, 2CH₂), 2.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂Ar), 2.60 (br s, 1H, OH), 3.79-3.89 (m, 4H, 2xCH₂O), 4.42 (s, 2H, CH₂OH), 6.47 (s, 1H, H₃), 6.62-6.67 (m, 1H, Ar-H), 6.98-7.04 (m, 2H, Ar-H), 7.50 (s, 1H, H₆).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 14.0, 22.6, 22.7, 28.8, 29.0, 32.1, 61.0, 67.9, 69.8, 112.1, 112.2, 125.0, 126.3, 129.6, 133.1, 139.7, 147.8, 155.5, 167.1, 174.8.

質量分析: 380 (M), 378, 357, 346, 211, 195, 170, 155, 143 (100), 125, 113, 95, 77, 69, 41, 39.

C₂₀H₂₅ClO₅ の元素分析

計算値: C, 63.07 %; H, 6.62%

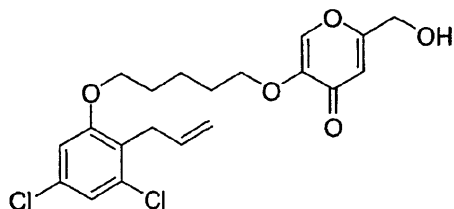
実測値: C, 62.67%; H, 6.92 %

【 0 2 1 5 】

5 - [5 - (2 - アリル - 3 , 5 - ジクロロ - フェノキシ) - ペンチルオキシ] - 2 - ヒドロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 6 9 7 8)

【 0 2 1 6 】

【化 6 9】



MW: 413.29; 収率: 80 %; 固体; 融点: 59-61 °C (Et₂O).

R_f: 0.13 (ヘキサン:EtOAc = 1:1).

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.52-1.63 (m, 2H, CH₂), 1.72-1.90 (m, 4H, 2xCH₂), 3.00 (br s, 1H, OH), 3.41 (br s, 2H, CH₂Ar), 3.81 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂O), 3.83 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH₂O), 4.42 (s, 2H, CH₂OH), 4.86-4.96 (m, 2H, CH₂=), 5.68-5.88 (m, 1H, CH=), 6.46 (s, 1H, H₃), 6.66 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, Ar-H), 6.92 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.51 (s, 1H, H₆).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 22.7, 28.8, 28.9, 31.1, 61.1, 68.6, 69.8, 110.7, 112.2, 115.6, 121.4, 125.6, 132.7, 134.7, 135.5, 139.8, 148.0, 158.1, 167.4, 175.0.

質量分析: 412 (M-1), 241, 229, 211, 169, 155, 143, 127, 113, 95, 69 (100), 55, 41.

C₂₀H₂₂Cl₂O₅ の元素分析

計算値: C, 58.12 %; H, 5.37 %

実測値: C, 57.90 %; H, 5.56 %

【 0 2 1 7】

5 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - 2 - プロピル - フェノキシ) - ペンチルオキシ } - 2 - ヒドロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 2 9 9 1)

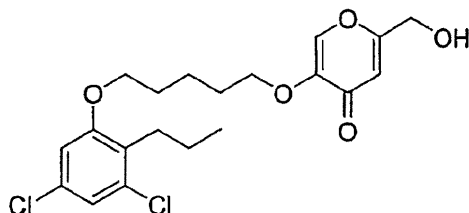
【 0 2 1 8】

10

20

30

【化 7 0】



MW: 415.31; 収率: 90 %; 固体; 融点: 77-79 °C (Et₂O).

R_f: 0.2 (ヘキサン:EtOAc = 1:1).

IR (KBr, cm⁻¹): 3367, 2958, 2930, 2870, 1635, 1602, 1558, 1458, 1394, 1236, 1211, 1051.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.35-1.63 (m, 2H, CH₂), 1.72-1.86 (m, 4H, 2CH₂), 2.62 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂Ar), 3.24 (br s, 1H, OH), 3.82 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂O), 3.87 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂O), 4.42 (s, 2H, CH₂OH), 6.48 (s, 1H, H₃), 6.63 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, Ar-H), 6.89 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.52 (s, 1H, H₆).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 14.1, 21.9, 22.5, 28.7, 28.8, 60.9, 68.3, 69.7, 110.4, 112.0, 121.2, 128.3, 131.9, 135.2, 139.8, 147.8, 158.1, 167.5, 174.9.

質量分析: 414 (M-1), 399, 385, 365, 273, 245, 211, 193, 175, 155, 143 (100), 95, 85, 67, 53.

【 0 2 1 9】

誘導体 EHT 5 4 0 3、EHT 8 3 0 7 および EHT 4 1 1 2 の合成

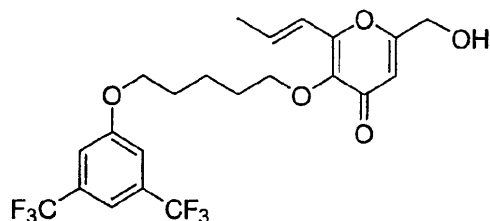
7、8 または 9 を 10 mmol、(E) - 3 - ヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (プロペン - 1 - イル) - 4 H - ピラン - 4 - オンを 11 mmol および炭酸カリウム 13 mmol を無水 N, N' - ジメチルホルムアミド 10 mL 中に含む混合液を 50 に 48 時間加熱した。粗混合液を濾過し、酢酸エチルで洗浄、溶媒を蒸発させ乾燥した。生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) 精製し、所望の生成物を得た。

【 0 2 2 0】

(E) - 3 - [5 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ペンチルオキシ] - 6 - ヒドロキシメチル - 2 - プロベニル - 4 H - ピラン - 4 - オン (EHT 5 4 0 3)

【 0 2 2 1】

【化 7 1】



MW: 480.40; 収率: 46 %; 固体; 融点: 90-92 °C (Et₂O).

10

R_f: 0.1 (ヘキサン:EtOAc = 1:1).

IR (KBr, cm⁻¹): 3443, 3277, 2951, 2879, 1664, 1635, 1610, 1591, 1397, 1369, 1284, 1169, 1122.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.59-2.01 (m, 9H, CH₃, 3xCH₂), 2.58 (br s, 1H, OH), 4.10 (ap q, 4H, 2CH₂O), 4.54 (s, 2H, CH₂OH), 6.54-6.65 (m, 3H, H₅, 2xCH=), 7.29 (s, 2H, Ar-H), 7.45 (s, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 18.9, 22.5, 28.8, 29.7, 61.0, 68.8, 72.6, 112.3, 114.2, 114.7, 120.5, 124.0 (q, *J* = 272.5 Hz, 2xCF₃), 125.9, 132.9 (d, *J* = 33.4 Hz, CCF₃), 155.0, 157.0, 159.6, 166.1, 172.0, 176.7.

20

質量分析: 480 (M), 465, 451, 425, 251, 237, 209, 195, 181, 167 (100), 135, 121, 95, 69, 55, 41.

C₂₂H₂₂F₆O₅ の元素分析

計算値: C, 55.00 %; H, 4.62 %

実測値: C, 54.62 %; H, 4.87 %

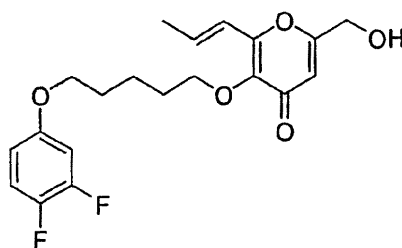
30

【 0 2 2 2 】

(E) - 3 - [5 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - ペンチルオキシ] - 6 - ヒドロキシメチル - 2 - プロペニル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 8 3 0 7)

【 0 2 2 3 】

【化 7 2】



MW: 380.38; 収率: 69 %; 固体; 融点: 86-87 °C (Et₂O).

R_f: 0.1 (ヘキサン:EtOAc = 1:1).

IR (KBr, cm⁻¹): 3265, 2992, 2852, 1662, 1635, 1601, 1581, 1213, 1161, 1091, 988.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.49-1.51 (m, 2H, CH₂), 1.52-1.80 (m, 4H, 2xCH₂), 1.86 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H, CH₃), 3.61 (br s, 1H, OH), 3.84 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂O), 3.98 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH₂O), 4.40 (s, 2H, CH₂OH), 6.30-6.41 (m, 1H, H₅), 6.42-6.47 (m, 4H, 2CH=, 2xAr-H), 7.03 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 18.9, 22.5, 28.9, 29.7, 61.9, 68.7, 72.6, 104.1 (d, *J* = 20.2 Hz, C_{o,m}F), 109.7 (dd, *J* = 6.0, 3.5 Hz, C_{m,p}F), 112.2, 117.1 (dd, *J* = 18.5, 2.6 Hz, C_{o,m}F), 118.8, 134.7, 141.5, 144.8 (dd, *J* = 239.5, 13.1 Hz, CF), 150.4 (dd, *J* = 248.0; 14.9 Hz, CF), 155.0, 155.4 (dd, *J* = 10.6, 4.7 Hz, CO_{m,p}F), 166.3, 176.8 (C=O).

質量分析: 380 (M), 365, 351, 325, 285, 251, 237, 209, 195, 181, 165 (100), 143, 135, 113, 101, 83, 69, 55, 41.

C₂₀H₂₂F₂O₅ の元素分析

計算値: C, 63.15 %; H, 5.83 %

実測値: C, 63.61 %; H, 5.95 %

【 0 2 2 4】

(E) - 2 - フルオロ - 4 - [5 - (6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 2 - プロペニル - 4 H - ピラン - 3 - イルオキシ) - ペンチルオキシ] - ベンゾニトリル (E H T 4 1 1 2)

【 0 2 2 5】

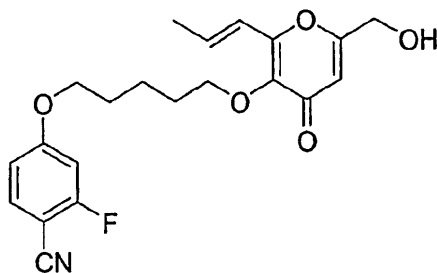
10

20

30

40

【化 7 3】



10

MW: 387.40; 収率: 60 %; 固体; 融点 = 123-125 °C (Et₂O).

R_f: 0.1 (ヘキサン:EtOAc = 1:1).

IR (KBr, cm⁻¹): 3430, 3240, 2870, 2230, 1662, 1622, 1603, 1506, 1439, 1300, 1234, 1205, 1178, 1121, 962.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.56-1.63 (m, 2H, CH₂), 1.71-1.88 (m, 7H, CH₃ and 2xCH₂), 2.73 (br s, 1H, OH), 3.93-4.03 (m, 4H, 2CH₂O), 4.42 (s, 2H, CH₂OH), 6.36-6.71 (m, 5H, H₅, 2xArH and 2xCH=), 7.39-7.47 (m, 1H, Ar-H).

20

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 18.9, 22.3, 28.6, 29.6, 61.0, 68.9, 72.4, 92.8 (d, *J* = 10.1 Hz, ArC-CN), 102.7 (d, *J* = 22.1 Hz), 111.7, 112.3, 114.4 (CN), 118.7, 126.5, 134.3 (d, *J* = 17.4 Hz, ArCH), 141.5, 154.8, 162.5, 164.0 (d, *J* = 250.0 Hz, ArC-F), 164.5 (d, *J* = 20 Hz), 165.6, 176.4 (C=O).

質量分析: 387 (M), 372, 358, 326, 251, 237, 209, 195, 181, 167 (100), 150, 135, 120, 95, 83, 69, 55, 41.

C₂₁H₂₂FNO₅ の元素分析

30

計算値: C, 65.11 %; H, 5.72 %; N, 3.62 %

実測値: C, 64.92 %; H, 5.64 %; N, 3.57 %

【 0 2 2 6】

誘導体 EHT 9 2 2 6、EHT 1 4 0 5、EHT 6 5 0 6 および EHT 9 9 1 6 の合成
対応するフェノール 3 ~ 6 を 1 0 mmol、2 を 1 1 mmol、炭酸カリウム 1 3 mmol、および
ヨウ化ナトリウム 1 mmol を含む 2 - ブタノン懸濁液を 2 4 時間還流した。冷却後、混合液
を濾過し、減圧して乾燥した。反応生成物をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸
エチル = 1 : 1）で精製した。

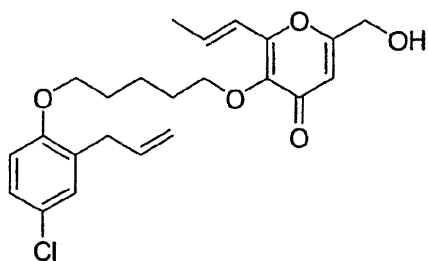
40

【 0 2 2 7】

(E) - 3 - [5 - (2 - アリル - 4 - クロロ - フェノキシ) - ペンチルオキシ] - 6 -
ヒドロキシメチル - 2 - プロペニル - 4 H - ピラン - 4 - オン (EHT 9 2 2 6)

【 0 2 2 8】

【化 7 4】



MW: 418.91; 収率 : 64 %; 黄色を帯びた油状物.

R_f: 0.2 (ヘキサン:EtOAc = 1:1).

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3385, 2928, 2856, 1645, 1599, 1491, 1435, 1244.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.52-1.63 (m, 2H, CH₂), 1.72-1.86 (m, 4H, 2xCH₂), 1.91 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H, CH₃), 2.21 (br s, 1H, OH), 3.31 (br d, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂Ar), 3.39 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂O), 4.06 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH₂O), 4.47 (s, 2H, CH₂OH), 4.98-5.10 (m, 2H, CH₂=), 5.85-5.97 (m, 1H, CH=), 6.42 (s, 1H, H₅), 6.48-6.85 (m, 3H, 1Ar-H, 2xCH=), 7.07 (m, 2H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 19.0, 22.6, 29.1, 29.7, 34.2, 60.9, 68.2, 72.7, 112.1, 112.4, 116.2, 118.7, 125.2, 126.9, 129.6, 130.7, 134.9, 136.2, 141.4, 155.2, 155.3, 166.4, 176.8.

質量分析 : 418 (M), 403, 363, 251, 237, 209, 195, 167, 156, 135, 115, 103, 95, 69 (100), 55, 41.

10

20

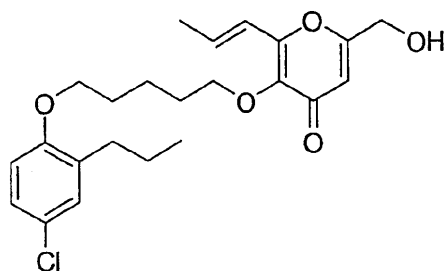
30

【 0 2 2 9 】

(E) - 3 - [5 - (4 - クロロ - 2 - プロピル - フェノキシ) - ペンチルオキシ] - 6 - ヒドロキシメチル - 2 - プロペニル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 1 4 0 5)

【 0 2 3 0 】

【化 7 5】



10

MW: 420.93; 収率: 35 %, 黄色を帯びた油状物.

R_f 0.2 (ヘキサン:EtOAc = 1:1).

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3350, 2923, 2852, 1647, 1599, 1551, 1437, 1242.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.36-1.82 (m, 8H, 4xCH₂), 1.86 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H, CH₃), 2.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂Ar), 3.51 (br s, 1H, OH), 3.87 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂O), 4.00 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂O), 4.42 (s, 2H, CH₂OH), 6.41 (s, 1H, H₅), 6.46-6.68 (m, 3H, 1Ar-H, 2xCH=), 6.80-7.04 (m, 2H, Ar-H).

20

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 14.0, 18.9, 22.6, 22.9, 29.1, 29.8, 32.2, 61.0, 68.1, 72.7, 112.1, 112.3, 118.8, 125.0, 126.4, 129.7, 133.2, 134.9, 141.5, 155.2, 155.6, 166.3, 176.6.

質量分析 : 420 (M), 405, 389, 251, 239, 209, 195, 183, 167, 141, 125, 107, 95, 69 (100), 55, 41.

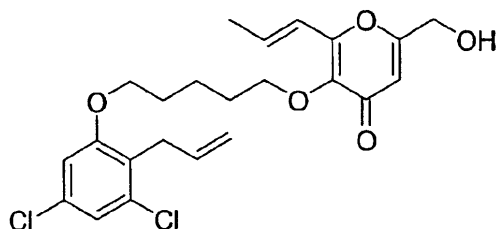
30

【 0 2 3 1 】

(E) - 3 - [5 - (2 - アリル - 3、5 - ジクロロ - フェノキシ) - ペンチルオキシ]
- 6 - ヒドロキシメチル - 2 - プロベニル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 6 5 0 6)

【 0 2 3 2 】

【化 7 6】



MW: 453.36; 収率: 88 %; 固体.

10

R_f: 0.1 (ヘキサン:EtOAc = 1:1).

IR (KBr, cm⁻¹): 3414, 3221, 2930, 2852, 1643, 1599, 1560, 1439, 1232.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.78-2.21 (m, 9H, CH₃ and 3xCH₂), 2.92 (br s, 1H, OH), 3.86 (br d, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂Ar), 4.16 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂O), 4.29 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂O), 4.74 (s, 2H, CH₂OH), 5.14-5.22 (m, 2H, CH₂=), 5.98-6.12 (m, 1H, CH=), 6.80-6.90 (m, 3H, H₅, 2xCH=), 6.93 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.18 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, Ar-H).

20

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 18.8, 22.3, 28.7, 29.5, 30.8, 60.7, 68.5, 72.4, 110.5, 112.0, 115.3, 118.6, 121.1, 126.0, 132.4, 134.4 (3C), 134.6, 134.7, 154.9, 166.0, 176.5.

質量分析: 452 (M-1), 437, 423, 363, 251, 235, 209, 183, 167 (100), 156, 135, 121, 95, 69, 55, 39.

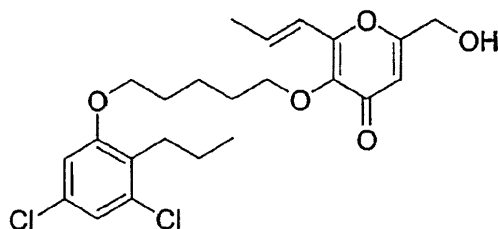
【 0 2 3 3 】

(E) - 3 - [5 - (3、5 - ジクロロ - 2 - プロピル - フェノキシ) - ペンチルオキシ] - 6 - ヒドロキシメチル - 2 - プロベニル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 9 9 1 6)

30

【 0 2 3 4 】

【化 7 7】



MW: 455.37; 収率: 25 %; 固体; 融点: 91-93 °C (Hex / EtOAc).

10

R_f: 0.1 (ヘキサ:EtOAc = 1:1).

IR (KBr, cm⁻¹): 3414, 3221, 2930, 2852, 1643, 1599, 1560, 1439, 1232.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.35-1.84 (m, 8H, 4xCH₂), 1.89 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H, CH₃), 2.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂Ar), 3.42 (br s, 1H, OH), 3.87 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂O), 4.02 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂O), 4.46 (s, 2H, CH₂OH), 6.46-6.62 (m, 3H, 2xCH= and H₅), 6.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, ArH), 6.89 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, Ar-H).

20

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 14.2, 19.0, 22.1, 22.6, 28.9, 29.0, 29.8, 61.0, 68.6, 72.7, 110.5, 112.2, 118.8, 121.3, 128.4, 132.0, 134.9, 135.3, 141.5, 155.2, 158.2, 166.4, 176.8.

質量分析: 455 (M), 454 (M-1), 439, 425, 413, 273, 251, 237, 209, 183, 167, 156, 135, 111, 95, 69, 53, 41 (100).

C₂₃H₂₈Cl₂O₅ の元素分析

計算値: C, 60.66 %; H, 6.20 %

30

実測値: C, 60.49 %; H, 6.39 %

【 0 2 3 5】

中間体 10 の合成:

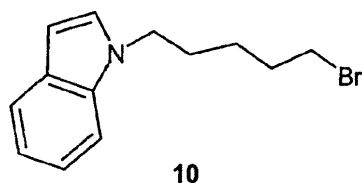
1 - (5 - プロモペンチル) - 1 H - インドール (10):

ジプロモペンタン (150 mmol) を DMF 250 mL に含む溶液に、インドール 50 mmol および KOH 50 mmol を加えた。反応混合液を 30 ~ 40 °C で一晩攪拌してから、蒸発させ乾燥した。粗生成物を石油エーテル / ジエチルエーテルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、緑がかった油状物約 5 g を得た (Dehasen, W. and Hassner, A. J. Org. Chem. 56, 1991, 896)。

40

【 0 2 3 6】

【化 7 8】



MW: 266.18; 収率: 40%; 緑色を帯びた油状物.

R_f: 0.2 (ヘキサ:Et₂O = 10:1).

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.36-1.63 (m, 2H, CH₂), 1.88-2.03 (m, 4H, 2CH₂), 3.45 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂Br), 4.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂N), 6.59 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.16-7.45 (m, 4H, Ar-H), 7.73 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 25.7, 29.5, 32.4, 33.4, 46.2, 101.2, 109.3, 119.3, 121.1, 121.5, 127.8, 128.7, 136.0.

10

【0 2 3 7】

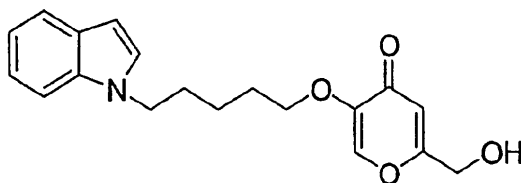
2 - ヒドロキシメチル - 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 6 3 5 3)

20

D M F 4 mLに10の1 - (5 - ブロモペンチル) - 1 H - インドール (0 . 8 4 mmol) を含む溶液に、コジック酸 0 . 8 4 mmol、C s₂C O₃を1 . 6 9 mmolおよびN a Iを0 . 0 7 mmol加えた。反応混合液を3時間、室温、A r 雰囲気下で撹拌した。粗生成物を濾過し、さらに蒸発させ乾燥した。反応産物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、酢酸エチル内で結晶化して所望ピラノン 8 5 %を得た。

【0 2 3 8】

【化 7 9】



30

MW: 327.37; 収率: 85 %.

R_f: 0.2 (Et₂O / MeOH, 8:2).

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.20-1.36 (m, 2H, CH₂), 1.56-1.79 (m, 4H, 2xCH₂), 2.39 (br s, 1H, OH), 3.60 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂N), 3.97 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂O), 4.29 (s, 2H, CH₂OH), 6.30 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.35 (s, 1H, H₃), 6.87-7.18 (m, 5H, 4 Ar-H and H₆), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ar-H).

40

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 23.5, 28.8, 30.1, 46.4, 61.0, 69.6, 101.2, 109.5, 112.1, 119.4, 121.1, 121.5, 128.0, 128.8, 139.6, 147.9, 167.4, 174.9.

【0 2 3 9】

アリールカルバミン酸 E H T 1 1 2 0 および E H T 6 2 3 1 の合成の一般的方法
対応するアルキルイソシアネート (1 . 0 mmol) を、アルコール E H T 6 3 5 3 (1 . 0 mmol)、試薬等級の C u C l (1 . 0 mmol)、および乾燥 D M F (5 mL) の緑色の不均一

50

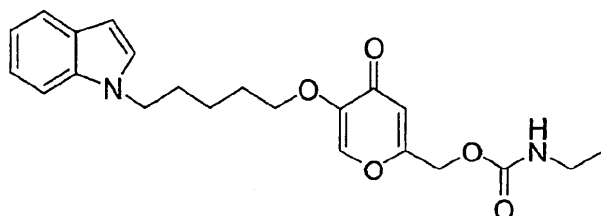
混合液に室温で加えた。出発原料の消失をTLC(4~16時間)により追った。粗反応物をEt₂O(20 mL)で希釈し、H₂O(10 mL)およびブライン(5 mL)で洗浄、乾燥(MgSO₄)して濃縮した。最終生成物をカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)にて精製し、EtOAc/石油エーテル中で結晶化した。

【0240】

エチル・カルバミン酸5-(5-インドール-1-イル-ペンチルオキシ)-4-オキソ-4H-ピラン-2-イルメチルエステル(EHT1120)

【0241】

【化80】



10

MW: 398.45; 収率: 25%; 固体; 融点: 81-83 °C.

R_f: 0.4 (EtOAc).

IR (KBr, cm⁻¹): 3319, 3070, 2932, 2872, 1732, 1647, 1624, 1541, 1252, 1213, 741.

20

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.32-1.47 (m, 2H, CH₂), 1.67-1.90 (m, 4H, 2xCH₂), 3.11-3.25 (m, 2H, CH₂NH), 3.72 (t, J = 6.4 Hz, 2H, CH₂N), 4.07 (t, J = 6.9 Hz, 2H, CH₂O), 4.81 (s, 3H, CH₂OCO, NH), 6.33 (s, 1H, H₃), 6.41 (d, J = 3.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.98-7.29 (m, 4H, Ar-H), 7.40 (s, 1H, H₆), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 15.3, 23.5, 28.8, 30.1, 36.3, 46.3, 61.5, 69.5, 101.1, 109.5, 113.4, 119.3, 121.1, 121.5, 127.9, 128.7, 136.0, 139.5, 148.1, 155.0, 161.2, 174.3.

30

質量分析: 399.4 (M+1), 421.4 (M+ Na).

C₂₂H₂₆N₂O₅ の元素分析

計算値: C, 66.32%; H, 6.58%; N, 7.03%

実測値: C, 66.23%; H, 6.43%; N, 7.06%

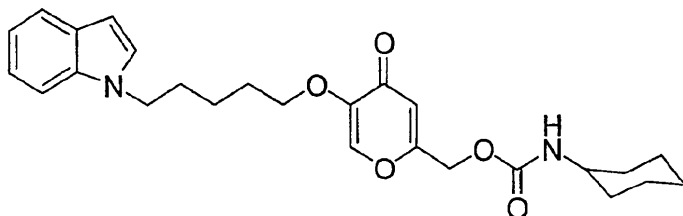
40

【0242】

シクロヘキシル・カルバミン酸5-(5-インドール-1-イル-ペンチルオキシ)-4-オキソ-4H-ピラン-2-イルメチルエステル(EHT6231)

【0243】

【化 8 1】



MW: 452.54; 収率 : 77 %; 固体 ; 融点 : 78-80 °C.

R_f: 0.7 (EtOAc).

IR (KBr, cm⁻¹): 3325, 2933, 1734, 1684, 1570, 1234, 1215, 742.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.89-1.79 (m, 16H, 8xCH₂), 3.20-3.45 (m, 1H, CHNH), 3.62 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂N), 3.97 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂O), 4.62 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, NH), 4.69 (s, 2H, CH₂OCO), 6.23 (s, 1H, H₃), 6.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, Ar-H), 6.87-7.18 (m, 4H, Ar-H), 7.29 (s, 1H, H₆), 7.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 23.2, 24.5, 25.2, 28.5, 29.7, 33.1, 46.0, 50.1, 60.2, 69.2, 100.8, 109.1, 110.4, 119.0, 120.8, 121.2, 127.6, 127.8, 136.0, 139.5, 147.0, 163.5, 175.0.

質量分析 : 453.1 (M+1), 475.1 (M+ Na).

C₂₆H₃₂N₂O₅ の元素分析

計算値 : C, 69.01 %; H, 7.13 %; N, 6.19 %

実測値 : C, 68.69 %; H, 7.09 %; N, 6.16 %

【 0 2 4 4 】

アリールカルバミン酸 E H T 4 9 0 2、E H T 2 2 3 2 および E H T 5 3 3 2 の合成の一般的方法

対応するアリールイソシアネート 0 . 7 4 mmol を含む T H F 1 . 7 mL の溶液に、別のアルコール E H T 6 3 5 3 のトリエチルアミン溶液を滴下して加えた。反応混合液を室温で 2 4 時間攪拌してから、減圧下に乾燥し濃縮した。最終生成物をヘキサン / 酢酸エチルを溶出液として用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、E t O A c / 石油エーテルの中で結晶化した。

【 0 2 4 5 】

フェニル - カルバミン酸 - 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチルエステル (E H T 4 9 0 2)

【 0 2 4 6 】

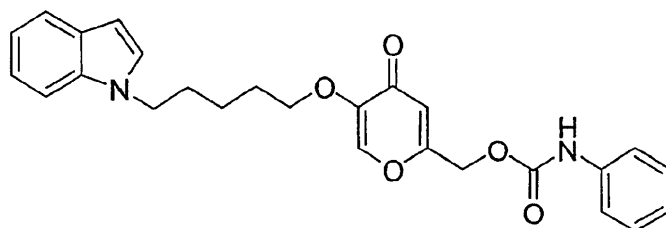
10

20

30

40

【化 8 2】



MW: 446.50; 収率 : 77 %; 固体 ; 融点 : 150 °C (分解).

R_f: 0.3 (EtOAc).

IR (KBr, cm⁻¹): 3448, 3259, 3084, 2949, 2930, 1730, 1647, 1616, 1553, 1448, 1238, 748.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.33-1.49 (m, 2H, CH₂), 1.70-1.91 (m, 4H, 2xCH₂), 3.84 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂N), 4.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂O), 5.08 (s, 2H, CH₂OCO), 6.47 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.53 (s, 1H, H₃), 7.02-7.21 (m, 3H, Ar-H), 7.32-7.61 (m, 7H, Ar-H), 8.21 (s, 1H, H₆).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 23.9, 28.0, 29.8, 45.8, 61.0, 69.9, 100.5, 109.9, 112.7, 118.6, 121.3, 121.5, 124.2, 127.1, 128.8, 138.7, 141.1, 174.9.

質量分析 : 445.5 (M-1).

C₂₆H₂₆N₂O₅ の元素分析

計算値 : C, 69.94 %; H, 5.87 %; N, 6.27 %

実測値 : C, 69.76 %; H, 5.80 %; N, 6.07 %

10

20

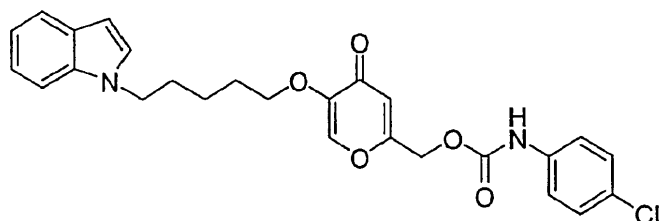
30

【 0 2 4 7 】

(4 - クロロ - フェニル) - カルバミン酸 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチル オキシ) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチルエステル (E H T 2 2 3 2)

【 0 2 4 8 】

【化 8 3】



MW: 480.94; Yield: 30 %; 固体; 融点: 170-171 °C.

R_f: 0.2 (EtOAc).

IR (KBr, cm⁻¹): 3448, 3286, 2932, 1734, 1701, 1655, 1549, 1271, 1243.

¹H-NMR (CDCl₃/DMSO-d₆, δ): 1.30-1.50 (m, 2H, CH₂), 1.68-1.96 (m, 4H, 2xCH₂), 3.74 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂N), 4.08 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂O), 4.92 (s, 2H, CH₂OCO), 6.38 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.43 (s, 1H, H₃), 6.95-7.50 (m, 9H, Ar-H), 7.54 (s, 1H, H₆), 9.44 (br s, 1H, NH).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 23.4, 28.7, 29.7, 29.9, 46.2, 61.8, 69.4, 101.0, 109.5, 113.8, 119.2, 120.0, 120.9, 121.4, 127.8, 129.2, 139.4, 148.1, 174.0.

質量分析: 481.0 (M+1), 503.0 (M+ Na).

10

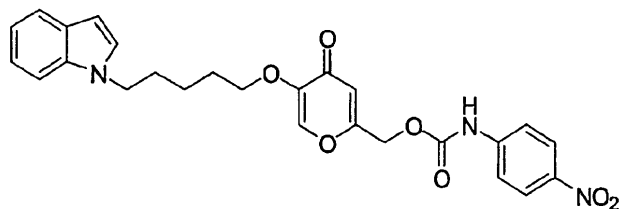
20

【 0 2 4 9 】

(4 - ニトロ - フェニル) - カルバミン酸 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチル オキシ) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチルエステル (E H T 5 3 3 2)

【 0 2 5 0 】

【化 8 4】



MW: 491.49; 収率: 30 %; 固体; 融点: 135-137° C.

R_f: 0.6 (EtOAc).

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3377, 1709, 1653, 1514, 1337.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.30-1.43 (m, 2H, CH₂), 1.72-1.82 (m, 4H, 2xCH₂), 3.75 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH₂N), 4.08 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂O), 5.34 (s, 2H, CH₂OCO), 6.40 (s, 1H, H₃), 6.49 (s, 1H, Ar-H), 7.01-7.12 (m, 3H, Ar-H), 7.25-7.27 (m, 2H, Ar-H), 7.45-7.60 (m, 3H, 2Ar-H, H₆), 7.80 (br s, 1H, NH), 8.10-8.15 (m, 2H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 23.4, 28.7, 30.0, 46.3, 69.4, 101.1, 109.1, 119.3, 121.0, 121.5, 124.7, 127.5, 135.0, 139.1, 144.6, 147.8, 173.6.

C₂₆H₂₅N₃O₇ の元素分析

計算値: C, 63.54 %; H, 5.13 %; N, 8.55 %

実測値: C, 63.45 %; H, 4.97 %; N, 8.25 %

【0251】

エステル EHT 1393、EHT 2253、EHT 2665、EHT 6517、EHT 4167 および EHT 0078 の合成

対応する酸 (0.62 mmol) の CH₂Cl₂ (0.62 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下にて、アルコール EHT 6353 (0.92 mmol) の CH₂Cl₂ (0.92 mL) 溶液を加えた。反応混合液を 0 で冷却しながら DCC (0.62 mmol) および DMAP (0.04 mmol) の CH₂Cl₂ (10 mL) 溶液を準備し、これを 5 分間かけて 0 で、攪拌し続けながら加えた。反応液を室温に達するまで放置し、一晩攪拌した。混合液を蒸発してから AcOEt で希釈した。有機相を水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥後、蒸発してエステルを得、これをカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: AcOH t = 1:1) で精製した。

【0252】

ブタン酸 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチルエステル (EHT 1393)

【0253】

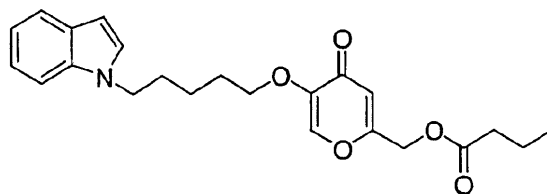
10

20

30

40

【化 8 5】



MW: 397.46; 収率: 55 %; 油状物.

R_f: 0.1 (ヘキサン:EtOAc = 1:1).

10

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 2937, 1743, 1653, 1464, 1169.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.10-1.22 (m, 2H, CH₂), 1.31-1.46 (m, 2H, CH₂), 1.52-1.89 (m, 4H, 2CH₂), 2.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂COO), 3.68 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂N), 4.06 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂O), 4.81 (s, 2H, CH₂OCO), 6.34 (s, 1H, H₃), 6.40 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.97-7.28 (m, 4H, Ar-H), 7.39 (s, 1H, H₆), 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 13.6, 18.3, 23.4, 28.7, 29.9, 35.7, 46.2, 60.9, 69.4, 101.0, 109.3, 113.7, 119.2, 121.0, 121.4, 127.8, 128.6, 135.9, 139.4, 148.0, 161.6, 172.5, 174.0.

20

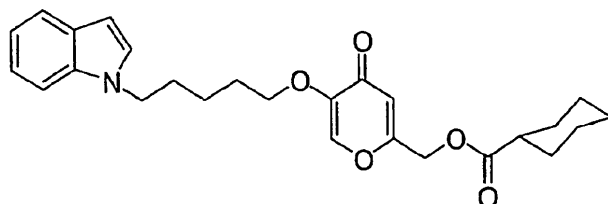
質量分析: 398.1 (M+1), 420.1 (M+Na).

【 0 2 5 4 】

シクロヘキサンカルボン酸 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチルエステル (E H T 2 2 5 3)

【 0 2 5 5 】

【化 8 6】



MW: 437.53; 収率: 21 %; 固体; 融点: 62-66 °C.

R_f: 0.5 (EtOAc: 酢酸 = 8:2).

IR (KBr, cm⁻¹): 3421, 2932, 2854, 1736, 1655, 1637, 1263, 1242, 1213, 748.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.20-1.47 (m, 8H, 4xCH₂), 1.48-1.95 (m, 8H, 4xCH₂), 2.25-2.38 (m, 1H, CHCO), 3.73 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂N), 4.08 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂O), 4.81 (s, 2H, CH₂OCO), 6.34 (s, 1H, H₃), 6.41 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.99-7.29 (m, 4H, ArH), 7.40 (s, 1H, H₆), 7.56 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 23.3, 25.2, 25.5, 28.6, 28.8, 29.8, 42.8, 46.1, 60.7, 69.3, 100.9, 109.2, 113.4, 119.1, 120.9, 121.2, 127.7, 135.3, 139.3, 147.2, 161.8, 174.1, 180.0.

質量分析: 438.1 (M+1), 460.1 (M+ Na).

C₂₆H₃₁NO₅ の元素分析

計算値: C, 71.37 %; H, 7.14 %; N, 3.20 %

実測値: C, 71.55 %; H, 6.77 %; N, 3.12 %

10

20

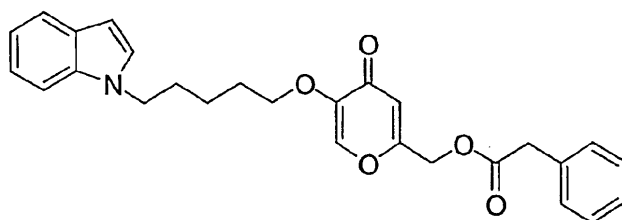
30

【 0 2 5 6】

フェニル - 酢酸 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチルエステル (E H T 2 6 6 5)

【 0 2 5 7】

【化 8 7】



MW: 445.51; 収率: 62 %; 油状物.

10

R_f: 0.3 (ヘキサン:EtOAc = 1:1).

IR (CHCl₃ cm⁻¹): 3018, 2941, 1747, 1653, 1159.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.35-1.47 (m, 2H, CH₂), 1.68-1.90 (m, 4H, 2xCH₂), 3.64 (s, 2H, CH₂COO), 3.72 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂N), 4.08 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂O), 4.83 (s, 2H, CH₂OCO), 6.30 (s, 1H, H₃), 6.41 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.97-7.31 (m, 9H, Ar-H), 7.37 (s, 1H, H₆), 7.56 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ar-H).

20

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 23.4, 28.7, 29.9, 40.9, 46.2, 61.5, 69.5, 101.0, 109.3, 113.9, 119.2, 121.0, 121.4, 127.5, 127.8, 128.6, 128.8, 129.3, 132.0, 135.9, 139.4, 148.0, 161.2, 170.0, 174.0.

質量分析: 446.0 (M+1), 468.0 (M+Na).

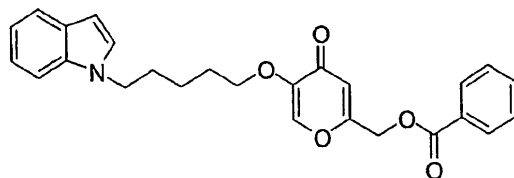
【 0 2 5 8 】

安息香酸 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ベンチルオキシ) - 4 - オキソ - 4 H - ピラ
ン - 2 - イルメチルエステル (E H T 6 5 1 7)

【 0 2 5 9 】

30

【化 8 8】



MW: 431.48; 収率 : 62 %; 固体 ; 融点 : 71-73 °C.

R_f: 0.2 (CHCl₃).

IR (KBr, cm⁻¹): 2920, 1730, 1718, 1649, 1626, 1601, 1452, 1261, 1215, 735, 714.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.32-1.47 (m, 2H, CH₂), 1.68-1.90 (m, 4H, 2xCH₂), 3.73 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂N), 4.07 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂O), 5.07 (s, 2H, CH₂OCO), 6.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.41 (s, 1H, H₃), 7.46-7.59 (m, 9H, Ar-H), 7.98 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.03 (s, 1H, H₆).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 23.2, 28.5, 29.4, 37.4, 46.0, 61.3, 69.2, 100.8, 109.2, 113.5, 119.0, 120.7, 121.2, 127.6, 128.4, 129.7, 133.6, 139.1, 148.2, 161.6, 174.1.

質量分析 : 432.8 (M+1), 454.5 (M+ Na).

C₂₆H₂₅NO₅ の元素分析

計算値 : C, 72.37 %; H, 5.84 %; N, 3.25 %

実測値 : C, 72.76 %; H, 5.80 %; N, 3.07 %

【 0 2 6 0 】

フラン - 3 - カルボン酸 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチルエステル (E H T 4 1 6 7)

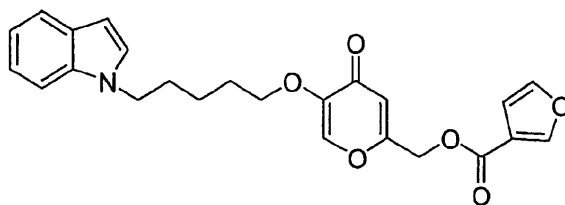
【 0 2 6 1 】

10

20

30

【化 8 9】



MW: 421.44; 収率: 35 %; 固体; 融点: 103-105 ° C (分解).

10

R_f: 0.2 (CHCl₃).

IR (KBr, cm⁻¹): 3329, 3086, 3057, 2932, 1720, 1649, 1628, 1315, 1165, 968, 739.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.34-1.47 (m, 2H, CH₂), 1.68-1.90 (m, 4H, 2xCH₂), 3.73 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂N), 4.07 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂O), 4.99 (s, 2H, CH₂OCO), 6.40 (s, 2H, H₃, Ar-H), 6.70 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.99-7.28 (m, 4H, Ar-H), 7.39-7.42 (m, 2H, Ar-H, H₆), 7.55 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 8.01 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, Ar-H).

20

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 23.2, 28.5, 29.7, 46.0, 60.7, 69.2, 100.8, 109.1, 109.5, 113.6, 117.2, 119.0, 120.8, 121.2, 127.6, 128.4, 135.1, 139.2, 144.0, 148.3, 161.2, 161.3, 173.8.

質量分析: 444.1 (M+1).

C₂₄H₂₃NO₆ の元素分析

計算値: C, 68.40 %; H, 5.53 %; N, 3.32 %

30

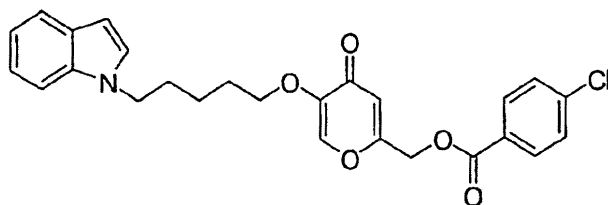
実測値: C, 68.57 %; H, 5.73 %; N, 3.70 %

【 0 2 6 2 】

4 - クロロ - 安息香酸 5 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 4 - オキシ
- 4 H - ピラン - 2 - イルメチルエステル (E H T 0 0 7 8)

【 0 2 6 3 】

【化 9 0】



MW: 465.93; 収率 : 55 %; 固体 ; 融点 : 215-220 ° C.

R_f: 0.2 (CHCl₃:ヘキサン = 8:2).

IR (KBr, cm⁻¹): 3113, 3092, 2951, 1718, 1645, 1626, 1283, 1261, 1217, 1109, 739.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.36-1.47 (m, 2H, CH₂), 1.69-1.87 (m, 4H, 2xCH₂), 3.74 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂N), 4.08 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂O), 5.06 (s, 2H, CH₂OCO), 6.41 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.44 (s, 1H, H₃), 6.98-7.43 (m, 7H, 6Ar-H, H₆), 7.55 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.90-7.96 (m, 2H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 23.6, 28.3, 30.0, 45.2, 61.8, 64.9, 101.2, 109.5, 114.1, 119.3, 121.2, 121.6, 127.3, 129.2, 131.4, 136.1, 139.4, 147.9, 160.8.

質量分析 : 466.1 (M+1), 488.1 (M+Na).

C₂₆H₂₄ClNO₅ の元素分析

計算値 : C, 67.02 %; H, 5.19 %; N, 3.01 %

実測値 : C, 67.35 %; H, 5.36 %; N, 3.00 %

【 0 2 6 4】

E H T 7 2 8 6 の合成

(E) - 6 - ヒドロキシメチル - 3 - (5 - インドール - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 2 - プロペニル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 7 2 8 6)

1 - (5 - プロモペンチル) - 1 H - インドール (0 . 8 4 mmol) の 1 0 を 4 mL の D M F に含む溶液に、 2 - アリル - 3 - ヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オン 0 . 8 4 mmol、 C s ₂ C O ₃ を 1 . 6 9 mmol、 N a I を 0 . 0 7 mmol を加えた。反応混合液を、アルゴン雰囲気下で 3 時間、室温にて攪拌した。粗物質を濾過し、蒸発させ乾燥した。反応生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン) 精製し、酢酸エチル中で結晶化し、所望のピラノン 8 0 % を得た。

【 0 2 6 5】

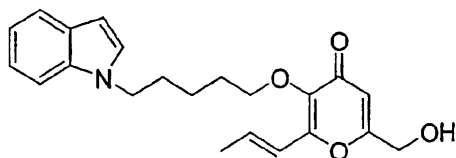
10

20

30

40

【化 9 1】



MW: 367.44; 収率 : 80 %, 固体 ; 融点 = 62-64° C.

R_f: 0.4 (Et₂O:MeOH = 8:2).

IR (KBr, cm⁻¹): 3402, 3215, 3051, 2926, 2852, 1655, 1641, 1593, 1439, 1311, 1194, 737.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.48-1.60 (m, 2H, CH₂), 1.74-2.10 (m, 4H, 2xCH₂), 1.98 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H, CH₃), 2.64 (br s, 1H, OH), 4.07 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂N), 4.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂O), 4.54 (s, 2H, CH₂OH), 6.47-6.61 (m, 3H, 2xCH=, H₅), 7.11-7.43 (m, 5H, Ar-H), 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 18.7, 23.2, 29.8, 46.1, 60.8, 72.2, 100.8, 109.1, 112.1, 118.5, 119.0, 120.8, 121.1, 127.6, 127.8, 134.3, 136.0, 141.7, 154.9, 165.0, 175.8.

質量分析 : 367 (M), 251, 237, 209, 185, 170, 156, 144, 130 (100), 117, 103, 77, 69, 53, 39.

C₂₂H₂₅NO₄ の元素分析

計算値 : C, 71.91 %; H, 6.86 %; N, 3.81 %

実測値 : C, 71.51 %; H, 6.92 %; N, 3.90 %

【 0 2 6 6 】

誘導体 EHT 7 2 8 6、EHT 7 3 9 5、EHT 1 4 1 4、EHT 2 9 3 9、EHT 6 2 4 5、EHT 1 3 2 9、EHT 0 6 9 6、EHT 1 5 9 3、EHT 1 1 7 1、EHT 3 6 6 3、EHT 1 0 7 4、EHT 4 4 0 8、EHT 5 8 1 0、EHT 0 4 7 0、EHT 7 5 6 5、EHT 5 2 3 0、EHT 9 4 1 1、EHT 7 1 5 1、EHT 7 0 9 6、EHT 9 0 1 3、EHT 6 0 6 0、EHT 5 7 6 9、EHT 7 9 7 6、EHT 6 4 4 8、EHT 2 4 2 7、EHT 8 3 0 9、EHT 5 4 5 7、EHT 5 2 3 5、EHT 8 6 1 7、EHT 0 0 9 1、EHT 8 1 4 0、EHT 7 3 3 7、EHT 9 3 7 6、EHT 0 4 0 7、EHT 0 8 2 3、EHT 0 5 3 3 及び EHT 9 3 8 7 の合成。

【 0 2 6 7 】

一般的方法

方法 A (THF 中)

不活性雰囲気中に置いた、マグネチックスターラーを装備した 25 mL の丸底フラスコの中に、NaH (60 % ミネラルオイル液) 一当量、無水 THF (10 mL) および脱保護するモノマー (250 mg) を連続して加えた。反応混合液を気体発生が観察されなくなるまで放置した (3 ~ 5 時間)。1 M 濃度の 5 - (5 - プロモ - ペンチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オンの 1.4 の THF (1 当量) 溶液を加え、反応混合液を 12 時間、室温で攪拌した。反応混合液を真空蒸発

10

20

30

40

50

し、粗生成物をNaOHの2N水溶液による洗浄および/またはシリカを使ったフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

【0268】

方法B(DMSO中)

不活性雰囲気中に置いた、マグネチックスターラーを装備した50mLの丸底フラスコの中に、NaH(60%ミネラルオイル液)一当量、DMSO(5mL)および脱保護するモノマー(250mg)を連続して加えた。反応混合液を60℃で3時間加熱した。室温まで冷却した後、5-(5-プロモ-ペンチルオキシ)-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-4H-ピラン-4-オンの14(1当量)を加え(1度に)、反応混合液を60℃で12時間加熱した。冷却後、ジクロロメタン50mLを加え、有機層をH₂Oで洗浄(4×10mL)し、MgSO₄上で乾燥し、濾過してから真空蒸発した。粗生成物をNaOHの2N水溶液による洗浄および/またはシリカを使ったフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

10

【0269】

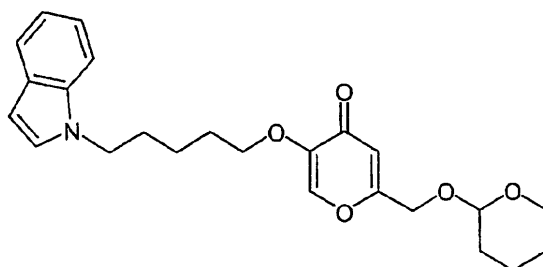
5-(5-インドール-1-イル-ペンチルオキシ)-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-4H-ピラン-4-オン(EHT7395)

化合物はインドール(0.25g、2.13mmol)を用い、方法Aに従い調製した。CH₂Cl₂:MeOH=99:1を溶出液として用いる、シリカを使ったクロマトグラフィーで精製した後、琥珀色の油状物EHT7395(0.46g、収率53%)を得た。

【0270】

20

【化92】



30

MW: 411.49; 収率: 53%; 琥珀色の油状物.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.63-1.98 (m, 12H, 6xCH₂), 3.45 (t, J = 5.4 Hz, 2H, -NCH₂), 3.52-3.60 (m, 1H, CH₂CH₂O), 3.81 (t, J = 6.6 Hz, 2H, OCH₂), 3.84-3.98 (m, 1H, CH₂CH₂O), 4.28 (d, J_{BA} = 14.4 Hz, 1H, CH₂O), 4.38 (d, J_{AB} = 14.4 Hz, 1H, CH₂O), 4.72-4.77 (m, 1H, OCHO), 6.32 (s, 1H, -C=CH-), 6.76 (d, J = 3.6 Hz, 1H, Ind-H), 7.24-7.36 (m, 2H, Ind-H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Ind-H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Ind-H), 7.87 (s, 1H, -C=CH-), 8.03 (d, J = 3.6 Hz, 1H, Ind-H).

40

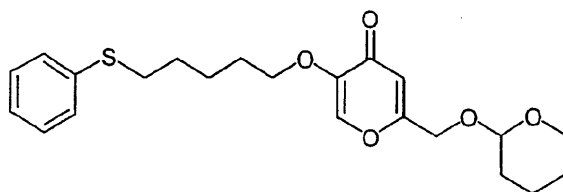
【0271】

5-(5-フェニルスルファニル-ペンチルオキシ)-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-4H-ピラン-4-オン(EHT1414)

化合物はベンゼンチオール(0.25g、2.27mmol)を用い、方法Aに従い調製した。CH₂Cl₂:MeOH=99:1を溶出液として用いる、シリカを使ったクロマトグラフィーで精製した後、黄色の油状物EHT1414(0.55g、収率63%)を得た。

【0272】

【化 9 3】



MW: 404.52; 収率 63 %; 黄色の油状物.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.50-1.95 (m, 12H, 6xCH₂), 2.95 (t, 2H, *J* = 4.8 Hz, SCH₂), 3.50-3.58 (m, 1H, CH₂CH₂O), 3.82-3.90 (m, 3H, CH₂CH₂O and OCH₂), 4.34 (dd, *J*_{BA} = 14.4 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1H, CH₂O), 4.53 (dd, *J*_{AB} = 14.4 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1H, CH₂O), 4.71-4.75 (m, 1H, OCHO), 6.52 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, -C=CH-), 7.14-7.36 (m, 5H, Ar-H), 7.56 (s, 1H, -C=CH-).

MS-ESI *m/z* (rel. int.): 405.0 ([MH]⁺, 15), 179.0 (100).

HPLC: 方法 A, 検出 UV 254 nm, EHT 1414 RT = 6.64 分, ピーク面積 93.2 %.

10

20

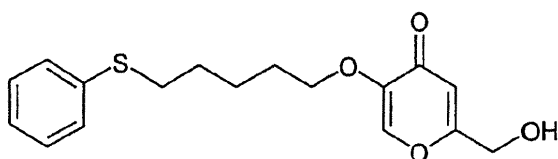
【0 2 7 3】

2 - ヒドロキシメチル - 5 - (5 - フェニルスルファニル - ペンチルオキシ) - 4 H - ピラン - 4 - オン (EHT 2 9 3 9)

Me t O H 中の EHT 1 4 1 4 および活性化 DOWEX (5 0 W X 8) を 2 時間、室温で攪拌した。懸濁液を濾過し、沈殿物を Me O H で洗浄した。蒸発後、褐色の固体 EHT 1 3 2 9 (収率 6 5 %) を得た。

【0 2 7 4】

【化 9 4】



MW: 320.40; 収率: 65 %; 褐色の固体; 融点 = 98.6 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.45-1.90 (m, 4H, 2xCH₂), 2.93 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, 2H, -SCH₂), 3.15 (s broad, 1H, OH), 3.83 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, 2H, OCH₂), 4.47 (s, 1H, CH₂OH), 6.51 (s, 1H, -C=CH-), 7.12-7.21 (m, 1H, Ar-H), 7.22-7.26 (m, 4H, Ar-H), 7.54 (s, 1H, -C=CH-).

MS-ESI *m/z* (rel. int.): 321.0 ([MH]⁺,), 179.0 (100).

HPLC: 方法 A, 検出 UV 254 nm, EHT 2939 RT = 5.27 分, ピーク面積 90.7 %.

30

40

【0 2 7 5】

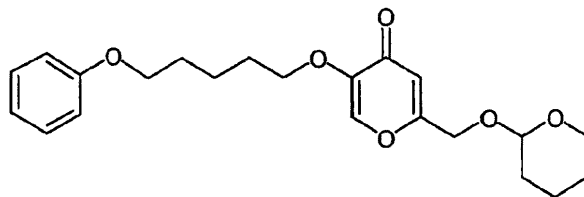
5 - (5 - フェノキシ - ペンチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (EHT 6 2 4 5)

50

化合物はフェノール (0.25 g、2.65 mmol) を用い、方法 A に従い調製した。C₆H₅Cl₂: MeOH = 98:1 を溶出液として用いる、シリカを使ったクロマトグラフィーで精製した後、褐色の固体 EHT6245 (0.78 g、収率 76%) を得た。

【0276】

【化95】



10

MW: 388.45; 収率 76%; 褐色の固体; 融点 = 54.4 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.50-1.99 (m, 12H, 6xCH₂), 3.50-3.58 (m, 1H, CH₂CH₂O), 3.82-3.93 (m, 3H, CH₂CH₂O and OCH₂), 3.98 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, OCH₂), 4.33 (d, 1H, *J*_{BA} = 14.4 Hz, CH₂O), 4.53 (d, 1H, *J*_{AB} = 14.4 Hz, *J* = 0.6 Hz, CH₂O), 4.71-4.75 (m, 1H, OCHO), 6.52 (d, 1H, *J* = 0.6 Hz, -C=CH-), 6.85-6.98 (m, 3H, Ar-H), 7.23-7.35 (m, 2H, Ar-H), 7.57 (s, 1H, -C=CH-).

20

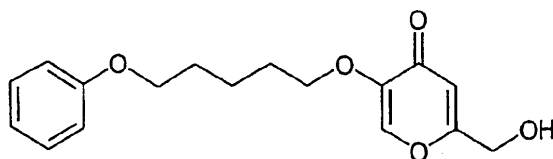
【0277】

2 - ヒドロキシメチル - 5 - (5 - フェニルオキシ - ペンチルオキシ) - 4 H - ピラン - 4 - オン (EHT1329)

MeOH中のEHT6245および活性化DOWEX (50WX8) を2時間、室温で攪拌した。懸濁液を濾過し、沈殿物をMeOHで洗浄した。蒸発後、粘着性の黄色の油状物EHT1329 (収率 80%) を得た。

【0278】

【化96】



30

MW: 304.34; 収率: 80%, 琥珀色の油状物.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.50-1.70 (m, 2H, CH₂), 1.75-1.99 (m, 4H, 2xCH₂), 2.78 (s broad, 1H, OH), 3.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, OCH₂), 3.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, OCH₂), 4.49 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, CH₂OH), 6.52 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, -C=CH-), 6.85-6.99 (m, 3H, Ar-H), 7.23-7.34 (m, 2H, Ar-H), 7.58 (s, 1H, -C=CH-).

40

【0279】

5 - [5 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルオキシ) - ペンチルオキシ] - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (EHT0696)

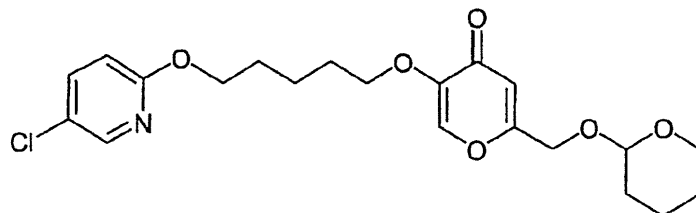
化合物は5 - クロロ - ピリジン - 2 - オール (0.25 g、1.93 mmol) を用い、方法 A に従い調製した。C₆H₅Cl₂: MeOH = 98:2 を溶出液として用いる、シリカを

50

使ったクロマトグラフィーで精製した後、緑色の油状物 E H T 0 6 9 6 (0 . 3 2 g 、 収率 3 9 %) を得た。

【 0 2 8 0 】

【 化 9 7 】



10

MW: 423.89; 収率 39%; 緑色の油状物 .

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.45-1.92 (m, 12H, 6xCH₂), 3.50-3.58 (m, 1H, CH₂CH₂O), 3.82-3.97 (m, 3H, CH₂CH₂O and OCH₂), 3.98 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, OCH₂), 4.34 (dd, *J*_{BA} = 14.4 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1H, CH₂O), 4.52 (dd, *J*_{AB} = 14.4 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1H, CH₂O), 4.71-4.75 (m, 1H, OCHO), 6.52 (s, 1H, -C=CH-), 6.55 (d, *J* = 0.3 Hz, 1H, Pyr-H), 7.23-7.36 (m, 3H, Pyr-H), 7.58 (s, 1H, -C=CH-).

20

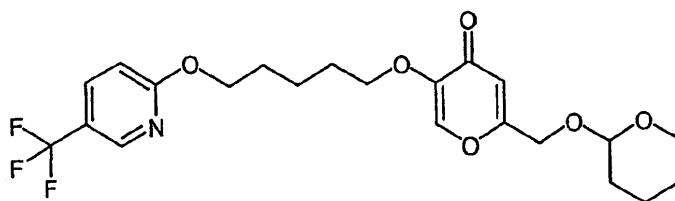
【 0 2 8 1 】

5 - [5 - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルオキシ) - ペンチルオキシ] - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 1 1 7 1)

化合物は 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - オール (0 . 2 5 g 、 1 . 5 3 mmol) を用い、方法 A に従い調製した。有機層を 2 N の NaOH、つづいてブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥、濾過した後蒸発させ乾燥した。緑色の油状物 E H T 1 1 7 1 (0 . 5 4 g 、 収率 7 7 %) を得た。

【 0 2 8 2 】

【 化 9 8 】



MW: 457.44; 収率 77 %; 緑色の油状物 .

40

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.45-1.95 (m, 12H, 6xCH₂), 3.50-3.58 (m, 1H, CH₂CH₂O), 3.82-3.95 (m, 5H, CH₂CH₂O and OCH₂), 3.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, OCH₂), 4.34 (d, *J*_{BA} = 14.4 Hz, 1H, CH₂O), 4.53 (d, *J*_{AB} = 14.4 Hz, 1H, CH₂O), 4.71-4.75 (m, 1H, OCHO), 6.52 (s, 1H, -C=CH-), 6.62 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, Pyr-H), 7.45 (dd, *J* = 9.3 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H, Pyr-H), 7.59 (s, 1H, -C=CH-), 7.70 (s, 1H, Pyr-H).

【 0 2 8 3 】

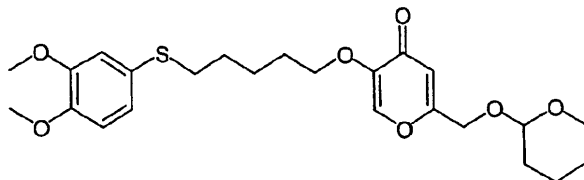
5 - [5 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニルスルファニル) ペンチルオキシ] - 2 - (テ 50

トラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 3 6 6 3)

化合物は 3 , 4 - ジメトキシ - ベンゼンチオール (0 . 2 5 g 、 1 . 4 7 mmol) を用い、方法 A に従い調製した。CH₂Cl₂ : MeOH = 98 : 2 を溶出液として用いる、シリカを使ったクロマトグラフィーで精製した後、黄色の油状物 E H T 3 6 6 3 (0 . 1 6 g 、収率 23 %) を得た。

【 0 2 8 4 】

【 化 9 9 】



10

MW: 464.57; 収率 23 %; 黄色の油状物.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.47-1.95 (m, 12H, 6xCH₂), 2.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, -SCH₂), 3.50-3.58 (m, 1H, CH₂CH₂O), 3.75-3.95 (m, 3H, CH₂CH₂O and OCH₃), 3.88 (s, 6H, OMe), 4.33 (dd, *J*_{BA} = 14.4 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1H, CH₂O), 4.52 (dd, *J*_{AB} = 14.4 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1H, CH₂O), 4.71-4.75 (m, 1H, OCHO), 6.51 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, -C=CH-), 6.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.91-7.00 (m, 2H, Ar-H), 7.55 (s, 1H, -C=CH-).

20

【 0 2 8 5 】

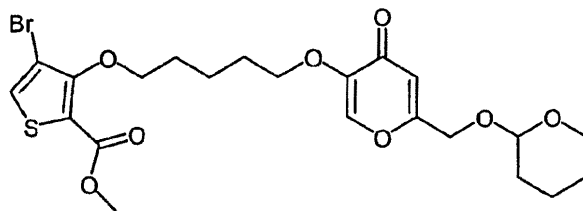
4 - プロモ - 3 - { 5 - [4 - オキシ - 6 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 3 - イルオキシル - ベンチルオキシ] - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル (E H T 4 4 0 8)

化合物は 4 - プロモ - 3 - ヒドロキシ - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル (0 . 2 5 g 、 1 . 0 5 mmol) を用い、方法 B に従い調製した。有機層を 2 N の NaOH、つづいてブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥、濾過した後蒸発させ乾燥した。橙色の油状物 E H T 4 4 0 8 (0 . 1 7 g 、収率 30 %) を得た。

30

【 0 2 8 6 】

【化 1 0 0】



MW: 531.41; 収率 : 30 %; 橙色の油状物.

10

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl , δ): 1.50-1.99 (m, 12H, 6xCH₂), 3.52-3.59 (m, 1H, CH₂O), 3.83-3.90 (m, 1H, CH₂O), 3.88 (s, 3H, MeO), 3.92 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, OCH₂O), 4.19 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, OCH₂O), 4.33 (dd, $J_{\text{BA}} = 14.4$ Hz, $J = 0.6$ Hz, 1H, =CCH₂O), 4.52 (dd, $J_{\text{AB}} = 14.4$ Hz, $J = 0.6$ Hz, 1H, =CCH₂O), 4.73 (m, 1H, OCH₂O), 6.51 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H, -C=CH-), 7.39 (s, 1H, Ar-H), 7.59 (s, 1H, -C=CH-).

【 0 2 8 7】

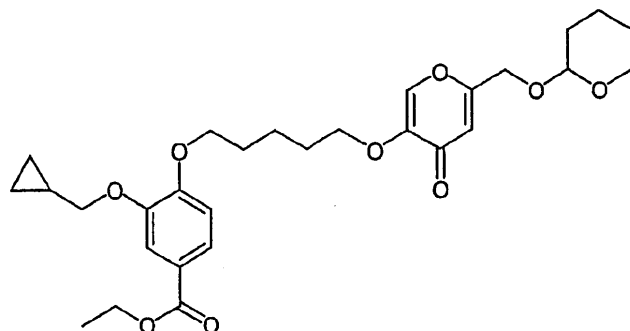
3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - { 5 - [4 - オキソ - 6 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 3 - イルオキシ] - ペンチルオキシ } - 安息香酸エチルエステル (E H T 7 5 6 5)

20

化合物は 3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - ヒドロキシ - 安息香酸メチルエステル (0 . 2 5 g、1 . 0 6 mmol) を用い、方法 B に従い調製した。CH₂Cl₂ : MeOH = 9 5 : 5 を溶出液として用いる、シリカを使ったクロマトグラフィーで精製した後、橙色の油状物 E H T 7 5 6 5 (0 . 0 2 5 g、収率 4 . 5 %) を得た。

【 0 2 8 8】

【化 1 0 1】



10

MW: 530.61; 収率 : 4.5 %; 橙色の油状物.

¹H-NMR (CD_3Cl , δ): 0.35-0.40 (m, 2H, CH_2 シクロプロピル), 0.60-0.68 (m, 2H, CH_2 シクロプロピル), 1.27-1.35 (m, 1H, $-\text{CH}-$ シクロプロピル), 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, Me), 1.50-1.92 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 1.92-2.10 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3.50-3.57 (m, 1H, CH_2O), 3.83-3.90 (m, 1H, CH_2O), 3.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, OCH_2 シクロプロピル), 3.92 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, OCH_2O), 4.10 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, OCH_2O), 4.34 (dd, $J_{\text{BA}} = 14.4$ Hz, $J = 0.6$ Hz, 1H, $=\text{CCH}_2\text{O}$), 4.36 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.53 (dd, $J_{\text{AB}} = 14.4$ Hz, $J = 0.6$ Hz, 1H, $=\text{CCH}_2\text{O}$), 4.70 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H, OCH_2O), 6.52 (s, 1H, $-\text{C}=\text{CH}-$), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.56 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.58 (s, 1H, $-\text{C}=\text{CH}-$), 7.66 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, Ar-H).

20

【 0 2 8 9 】

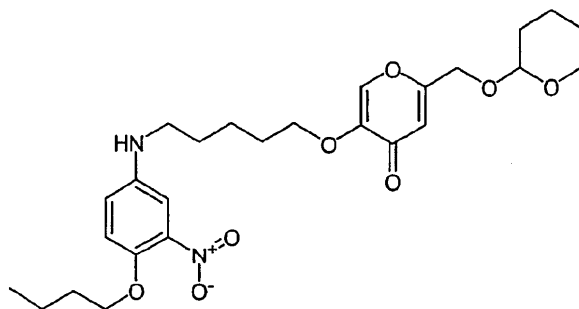
5 - [5 - (4 - ブトキシ - 3 - ニトロ - フェニルアミノ) - ペンチルオキシ] - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 5 2 3 0)

30

化合物は 4 - ブトキシ - 3 - ニトロ - フェニルアミン (0 . 2 5 g 、 1 . 1 9 mmol) を用い、方法 B に従い調製した。 CH_2Cl_2 : MeOH = 95 : 5 を溶出液として用いる、シリカを使ったクロマトグラフィーで精製した後、暗赤色の油状物 E H T 5 2 3 0 (0 . 0 6 g 、 収率 10 %) を得た。

【 0 2 9 0 】

【化 1 0 2】



10

MW: 504.57; 収率: 10%; 暗赤色の油状物.

¹H-NMR (CD₃Cl, δ): 0.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, Me), 1.40-2.00 (m, 16H, 8xCH₂), 3.25-3.32 (q broad, 2H, -NCH₂), 3.50-3.57 (m, 1H, CH₂O), 3.80-3.87 (m, 1H, CH₂O), 3.91 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, OCH₂), 3.92 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, OCH₂O), 3.95 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, OCH₂O), 4.35 (dd, *J*_{BA} = 14.4 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.54 (dd, *J*_{AB} = 14.4 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.73 (m, 1H, OCH₂O), 6.52 (s, 1H, -C=CH-), 6.83 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.17 (dd, *J* = 9.3 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.58 (s, 1H, -C=CH-), 7.62 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, Ar-H), 8.00 (t broad, 1H, -NH).

20

【0 2 9 1】

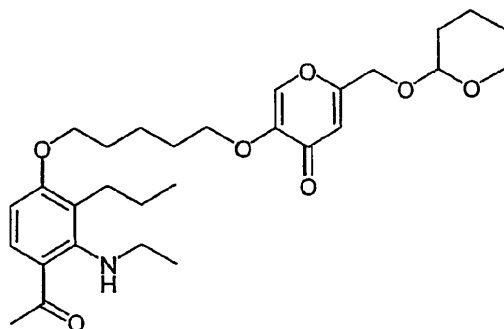
5 - [5 - (4 - アセチル - 3 - エチルアミノ - 2 - プロピル - フェノキシ) - ペンチルオキシ] - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 9 4 1 1)

化合物は 1 - (2 - エチルアミノ - 4 - ヒドロキシ - 3 - プロピル - フェニル) - エタノン (0 . 2 5 g、1 . 1 3 mmol) を使い、方法 A に従い調製した。CH₂Cl₂ : MeOH = 9 8 : 2 を溶出液として用いる、シリカを使ったクロマトグラフィーで精製した後、緑色の油状物 E H T 9 4 1 1 (0 . 1 7 g、収率 2 9 %) を得た。

30

【0 2 9 2】

【化 1 0 3】



10

MW: 515.64; 収率: 29 %; 緑色の油状物.

¹H-NMR (CD_3Cl , δ): 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1.49-1.99 (m, 14H, $7 \times \text{CH}_2$), 2.57 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2.58-2.65 (m, 2H, $\text{Ph-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.22 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $-\text{NCH}_2$), 3.51-3.58 (m, 1H, CH_2O), 3.80-3.87 (m, 1H, CH_2O), 3.92 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, OCH_2), 4.04 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, OCH_2O), 4.34 (d, $J_{\text{BA}} = 14.4$ Hz, 1H, $=\text{CCH}_2\text{O}$), 4.53 (d, $J_{\text{AB}} = 14.4$ Hz, 1H, $=\text{CCH}_2\text{O}$), 4.73 (m, 1H, OCH_2O), 6.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, Ar-H), 6.52 (s, 1H, $-\text{C}=\text{CH}-$), 7.58 (s, 1H, $-\text{C}=\text{CH}-$), 7.64 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, Ar-H), 8.00 (s broad, 1H, NH).

20

【 0 2 9 3】

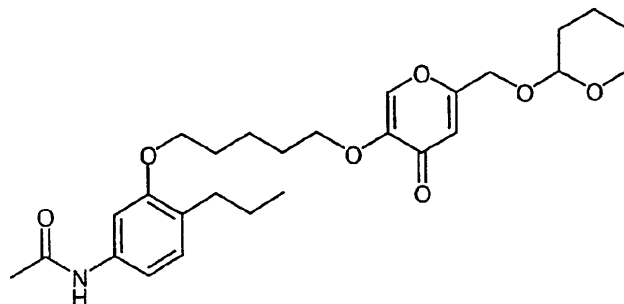
N - (3 - { 5 - [4 - オキソ - 6 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 3 - イルオキシ - ペンチルオキシ] - 4 - プロピル - フェニル } - アセトアミド (E H T 7 1 5 1)

30

化合物は N - (3 - ヒドロキシ - 4 - プロピル - フェニル) - アセトアミド (0 . 2 5 g 、 1 . 2 9 mmol) を用い、方法 A に従い調製した。 CH_2Cl_2 : MeOH = 98 : 2 を溶出液として用いる、シリカを使ったクロマトグラフィーで精製した後、褐色の油状物 E H T 7 1 5 1 (0 . 2 1 g 、 収率 33 %) を得た。

【 0 2 9 4】

【化 1 0 4】



10

MW: 487.59; 収率 : 33 %; 褐色の油状物.

¹H-NMR (CD₃Cl, δ): 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₂CH₃), 1.50-1.99 (m, 14H, 7xCH₂), 2.18 (s, 3H, CH₃C=O), 2.54 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, Ph-CH₂CH₂CH₃), 3.51-3.58 (m, 1H, CH₂O), 3.80-3.87 (m, 1H, CH₂O), 3.91 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, OCH₂), 3.95 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, OCH₂O), 4.35 (dd, *J*_{BA} = 14.4 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.54 (dd, *J*_{AB} = 14.4 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.74 (m, 1H, OCH₂O), 6.52 (s, 1H, -C=CH-), 6.91 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.03 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.23 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.52 (s broad, 1H, NH), 7.60 (s, 1H, -C=CH-).

20

【 0 2 9 5】

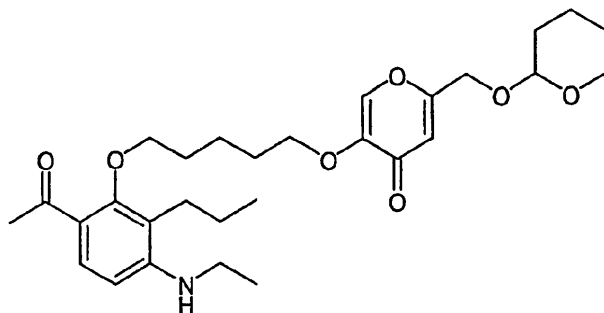
5 - [5 - (6 - アセチル - 3 - エチルアミノ - 2 - プロピル - フェノキシ) - ペンチルオキシ] - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 7 0 9 6)

化合物は 1 - (4 - エチルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 3 - プロピル - フェニル) - エタノン (0 . 2 5 g、 1 . 1 2 mmol) を使い、方法 A に従い調製した。CH₂Cl₂ : MeOH = 98 : 2 を溶出液として用いる、シリカを使ったクロマトグラフィーで精製した後、琥珀色の油状物 E H T 7 0 9 6 (0 . 0 6 g、収率 10 %) を得た。

30

【 0 2 9 6】

【化 1 0 5】



10

MW: 515.64; 収率: 10 %; 琥珀色の油状物.

¹H-NMR (CD₃Cl, δ): 1.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, -CH₂CH₂CH₃), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, NCH₂CH₃), 1.49-1.99 (m, 14H, 7xCH₂), 2.50-2.57 (m, 2H, Ph-CH₂CH₂CH₃), 2.57 (s, 3H, CH₃C=O), 3.25 (m, 2H, -NCH₂), 3.51-3.58 (m, 1H, CH₂O), 3.76 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, OCH₂O), 3.80-3.87 (m, 1H, CH₂O), 3.93 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, OCH₂), 4.00 (s broad, 1H -NH-), 4.34 (dd, *J*_{BA} = 14.4 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.53 (dd, *J*_{AB} = 14.4 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.74 (m, 1H, OCH₂O), 6.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, Ar-H), 6.52 (s, 1H, -C=CH-), 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.60 (s, 1H, -C=CH-).

20

【0 2 9 7】

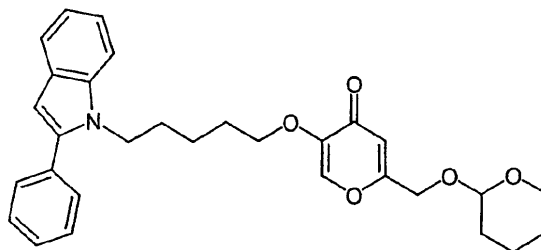
5 - [5 - (2 - フェニル - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ] - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 9 0 1 3)

化合物は 2 - フェニル - 1 H - インドール (0 . 2 5 g 、 1 . 2 9 mmol) を用い、方法 B に従い調製した。CH₂Cl₂ : MeOH = 98 : 2 を溶出液として用いる、シリカを使ったクロマトグラフィーで精製した後、琥珀色の油状物 E H T 9 0 1 3 (0 . 1 2 g 、 収率 1 9 %) を得た。

30

【0 2 9 8】

【化 1 0 6】



MW: 487.59; 収率: 19%; 琥珀色の油状物.

10

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.25-1.40 (m, 2H, CH₂), 1.53-2.00 (m, 10H, 5xCH₂), 3.52-3.60 (m, 1H, CH₂CH₂O), 3.73 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, -NCH₂), 3.82-3.96 (m, 1H, CH₂CH₂O), 4.20 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, OCH₂), 4.34 (dd, *J*_{BA} = 14.4 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1H, CH₂O), 4.53 (dd, *J*_{AB} = 14.4 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1H, CH₂O), 4.72-4.77 (m, 1H, OCHO), 6.51 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, -C=CH-), 6.53 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, Ind-H), 7.15 (m, 1H, Ind-H), 7.25 (m, 1H, Ind-H), 7.30-7.50 (m, 7H, Ph-H, Ind-H & -C=CH-), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ind-H).

20

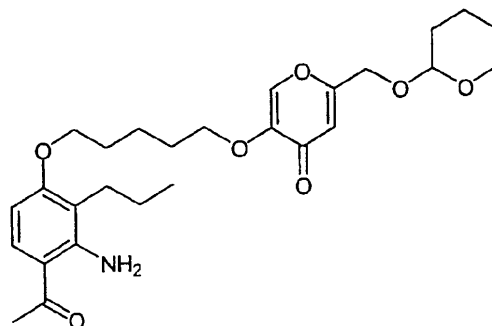
【 0 2 9 9】

5 - [5 - (4 - アセチル - 3 - アミノ - 2 - プロピル - フェノキシ) - ペンチルオキシ] - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 5 7 6 9)

化合物は 1 - (2 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 3 - プロピル - フェニル) - エタノン (0 . 2 5 g、1 . 2 9 mmol) を使い、方法 A に従い調製した。ヘプタン : A c O E t = 7 : 3 を溶出液として用いる、シリカを使ったクロマトグラフィーで精製した後、黄色の油状物 E H T 5 7 6 9 (0 . 1 1 5 g、収率 1 8 %) を得た。

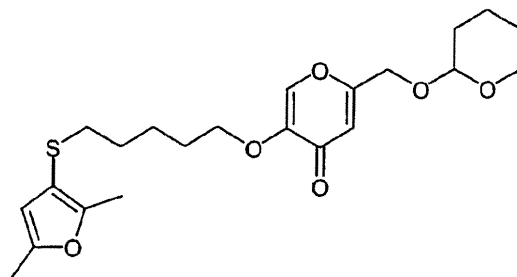
30

【 0 3 0 0】



【 0 3 0 2 】

【化 1 0 8】



10

MW: 422.54; 収率: 16 %; 黄色の油状物.

¹H-NMR (CD₃Cl, δ): 1.49-1.99 (m, 12H, 6xCH₂), 2.24 (s, 3H, Me), 2.30 (s, 3H, Me), 2.61 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂S), 3.51-3.58 (m, 1H, CH₂O), 3.80-3.87 (m, 1H, CH₂O), 3.89 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, OCH₂O), 4.34 (d, *J*_{BA} = 14.4 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.53 (d, *J*_{AB} = 14.4 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.74 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, OCH₂O), 5.92 (s, 1H, Ar-H), 6.51 (s, 1H, -C=CH-), 7.27 (s, 1H, Ar-H), 7.56 (s, 1H, -C=CH-).

20

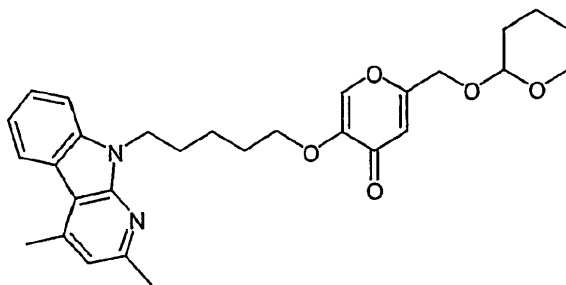
【 0 3 0 3】

5 - [5 - (2 , 4 - ジメチル - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 9 - イル) - ペンチルオキシ] - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 6 4 4 8)

化合物は 2 , 4 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール (0 . 2 5 g 、 1 . 2 7 mmol) を用い、方法 A に従い調製した。CH₂Cl₂ : MeOH = 99 : 1 を溶出液として用いる、シリカを使ったクロマトグラフィーで精製した後、琥珀色の油状物 E H T 6 4 4 8 (0 . 2 2 g 、収率 3 5 %) を得た。

【 0 3 0 4】

【化 1 0 9】



10

MW: 490.59, 収率 : 35 %; 琥珀色の油状物.

¹H-NMR (CD_3Cl , δ): 1.49-1.99 (m, 12H, 6xCH₂), 2.54 (s, 3H, Me), 2.67 (s, 3H, Me), 3.21 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH₂N), 3.45 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, OCH₂O), 3.50-3.58 (m, 1H, CH₂O), 3.82-3.89 (m, 1H, CH₂O), 4.23 (d, $J_{\text{BA}} = 16.8$ Hz, 1H, =CCH₂O), 4.41 (d, $J_{\text{AB}} = 16.8$ Hz, 1H, =CCH₂O), 4.77 (m, 1H, OCH₂O), 6.47 (s 1H, -C=CH-), 6.97 (s, 1H, Ar-H), 7.38 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, Ar-H), 7.51 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, Ar-H), 7.70 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, Ar-H), 8.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 8.17 (s, 1H, -C=CH-).

20

【 0 3 0 5】

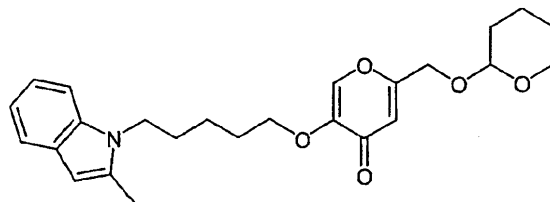
5 - [5 - (2 - メチル - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ] - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 2 4 2 7)

化合物は 2 - メチル - 1 H - インドール (0 . 2 5 g 、 1 . 9 0 mmol) を使い、方法 A に従い調製した。トルエン : MeOH = 99 : 1 を溶出液として用いる、シリカを使ったクロマトグラフィーで精製した後、緑色の油状物 E H T 2 4 2 7 (0 . 0 1 5 g 、 収率 2 %) を得た。

30

【 0 3 0 6】

【化 1 1 0】



MW: 425.52, 収率: 2 %; 緑色の油状物.

¹H-NMR (CD₃Cl, δ): 1.39-1.99 (m, 12H, 6xCH₂), 2.45 (s, 3H, Me), 3.23 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂N), 3.30 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, OCH₂O), 3.50-3.58 (m, 1H, CH₂O), 3.82-3.89 (m, 1H, CH₂O), 4.22 (d, *J*_{BA} = 16.8 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.41 (d, *J*_{AB} = 16.8 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.75 (m, 1H, OCH₂O), 6.42 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, Ind-H), 6.45 (s 1H, -C=CH-), 7.10-7.28 (m, 2H, Ar-H), 7.34 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H, Ind-H), 7.51 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H, Ind-H), 7.70 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1H, Ind-H), 7.47 (s, 1H, -C=CH-), 7.51 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, Ind-H).

10

20

【0 3 0 7】

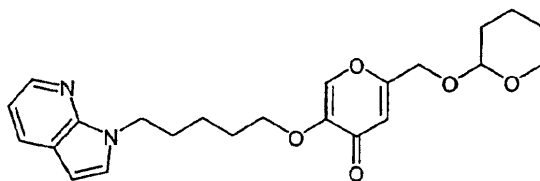
5 - (5 - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル - ペンチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 8 3 0 9)

化合物は 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (0 . 2 5 g 、 2 . 1 1 mmol) を用い、方法 A に従い調製した。CH₂Cl₂ : MeOH = 99 : 1 を溶出液として用いる、シリカを使ったクロマトグラフィーで精製した後、褐色の固体 E H T 8 3 0 9 (0 . 0 4 g 、収率 5 %) を得た。

【0 3 0 8】

【化 1 1 1】

30



MW: 412.49 収率: 5 %; 褐色の固体; 融点 = 37.9 °C.

¹H-NMR (CD₃Cl, δ): 1.41-2.02 (m, 12H, 6xCH₂), 3.46 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂N), 3.51-3.59 (m, 1H, CH₂O), 3.87 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, OCH₂O), 3.88-3.95 (m, 1H, CH₂O), 4.19 (d, *J*_{BA} = 16.5 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.38 (d, *J*_{AB} = 16.5 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.75 (m, 1H, OCH₂O), 6.31 (s 1H, -C=CH-), 6.70 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.22 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.93 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 8.17 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.51 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 8.42 (s, 1H, -C=CH-).

40

【0 3 0 9】

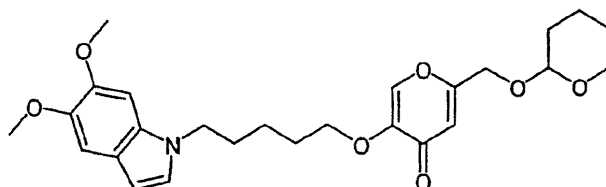
50

5 - [5 - (5 , 6 - ジメトキシ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ] - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 5 4 5 7)

化合物は 5 , 6 - ジメトキシ - 1 H - インドール (0 . 2 5 g 、 1 . 4 1 mmol) を用い、方法 A に従い調製した。C H ₂ C l ₂ : M e O H = 9 9 : 1 を溶出液として用いる、シリカを使ったクロマトグラフィーで精製した後、黄色の油状物 E H T 5 4 5 7 (0 . 1 2 g 、収率 1 8 %) を得た。

【 0 3 1 0 】

【 化 1 1 2 】



10

MW: 471.54, 収率 : 18 %; 黄色の油状物.

¹H-NMR (CD₃Cl, δ): 1.49-2.01 (m, 12H, 6xCH₂), 3.45 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂N), 3.51-3.59 (m, 1H, CH₂O), 3.80 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, OCH₂O), 3.83-3.91 (m, 1H, CH₂O), 3.95 (s, 3H, OMe), 4.00 (s, 3H, OMe), 4.09 (d, *J*_{BA} = 18.9 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.30 (d, *J*_{AB} = 18.9 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.75 (m, 1H, OCH₂O), 6.33 (s 1H, -C=CH-), 6.65 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, Ind-H), 7.03 (s, 1H, Ind-H), 7.08 (s, 1H, Ind-H), 7.76 (s, 1H, -C=CH-), 7.89 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, Ind-H).

20

【 0 3 1 1 】

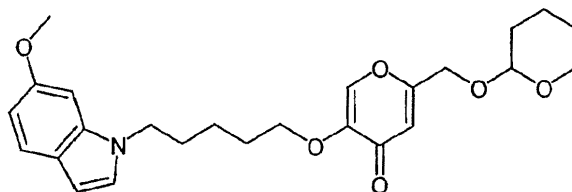
5 - [5 - (6 - メトキシ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ] - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 5 2 3 5)

化合物は 6 - メトキシ - 1 H - インドール (0 . 2 5 g 、 1 . 7 0 mmol) を用い、方法 A に従い調製した。トルエンを溶出液として用いる、シリカを使ったクロマトグラフィーで精製した後、黄色の固体 E H T 5 2 3 5 (0 . 0 4 5 g 、収率 6 %) を得た。

【 0 3 1 2 】

30

【化 1 1 3】



MW: 441.52; 収率: 6%; 黄色の固体, 融点 = 37.8 °C.

¹H-NMR (CD₃Cl, δ): 1.49-2.01 (m, 12H, 6xCH₂), 3.45 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂N), 3.51-3.59 (m, 1H, CH₂O), 3.80 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, OCH₂O), 3.83-3.91 (m, 1H, CH₂O), 3.92 (s, 3H, OMe), 4.20 (d, *J*_{BA} = 16.8 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.40 (d, *J*_{AB} = 16.8 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.75 (m, 1H, OCH₂O), 6.33 (s 1H, -C=CH-), 6.67 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, Ind-H), 6.90 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, Ind-H), 7.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, Ind-H), 7.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, Ind-H), 7.79 (s, 1H, -C=CH-), 7.89 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, Ind-H).

10

20

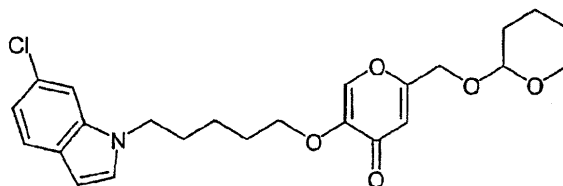
【0 3 1 3】

5 - [5 - (6 - クロロ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ] - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 8 6 1 7)

化合物は 6 - クロロ - 1 H - インドール (0 . 2 5 g 、 1 . 6 5 mmol) を用い、方法 A に従い調製した。トルエンを溶出液として用いる、シリカを使ったクロマトグラフィーで精製した後、黄色の固体 E H T 8 6 1 7 (0 . 0 0 7 g 、 収率 1 %) を得た。

【0 3 1 4】

【化 1 1 4】



30

MW: 445.94, 収率: 1%; 黄色の固体.

¹H-NMR (CD₃Cl, δ): 1.50-2.00 (m, 12H, 6xCH₂), 3.44 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂N), 3.52-3.60 (m, 1H, CH₂O), 3.80 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, OCH₂O), 3.83-3.91 (m, 1H, CH₂O), 4.20 (d, *J*_{BA} = 16.8 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.40 (d, *J*_{AB} = 16.8 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.75 (m, 1H, OCH₂O), 6.33 (s 1H, -C=CH-), 6.72 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, Ind-H), 7.15-7.27 (m, 2H, Ind-H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ind-H), 7.72 (s, 1H, -C=CH-), 7.99 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, Ind-H).

40

【0 3 1 5】

5 - [5 - (4 - メトキシ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ] - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 0 0 9 1)

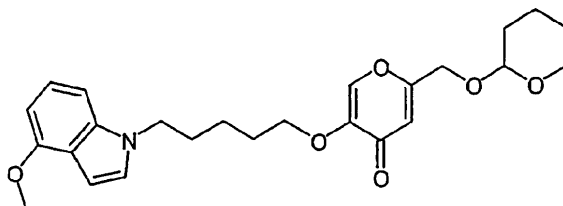
化合物は 4 - メトキシ - 1 H - インドール (0 . 2 5 g 、 1 . 7 0 mmol) を用い、方法 A に従い調製した。トルエンを溶出液として用いる、シリカを使ったクロマトグラフィー

50

で精製した後、黄色の固体 E H T 0 0 9 1 (0 . 0 8 g 、 収率 1 1 %) を得た。

【 0 3 1 6 】

【 化 1 1 5 】



10

MW: 441.52, 収率: 11 %; 黄色の固体, 融点 = 113.3 °C.

¹H-NMR (CD₃Cl, δ): 1.50-2.00 (m, 12H, 6xCH₂), 3.44 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂N), 3.52-3.60 (m, 1H, CH₂O), 3.80 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, OCH₂O), 3.83-3.91 (m, 1H, CH₂O), 3.98 (s, 3H, OMe), 4.19 (d, *J*_{BA} = 16.8 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.39 (d, *J*_{AB} = 16.8 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.75 (m, 1H, OCH₂O), 6.32 (s 1H, -C=CH-), 6.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, Ind-H), 6.86 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, Ind-H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ind-H), 7.25 (m, 1H, Ind-H), 7.82 (s, 1H, -C=CH-), 7.92 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, Ind-H).

20

MS-ESI *m/z* (rel. int.): 443.9 ([MH]⁺+1, 100), 441.9 ([MH]⁺, 70).

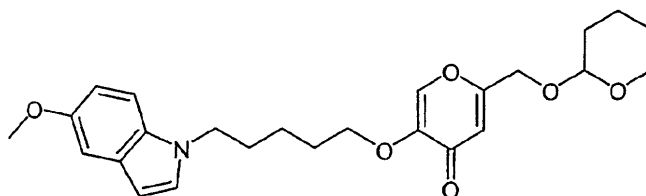
【 0 3 1 7 】

5 - [5 - (5 - メトキシ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ] - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 8 1 4 0)

化合物は 5 - メトキシ - 1 H - インドール (0 . 2 5 g 、 1 . 7 0 mmol) を用い、方法 A に従い調製した。トルエンを溶出液として用いる、シリカを使ったクロマトグラフィーで精製した後、黄色の固体 E H T 8 1 4 0 (0 . 0 7 5 g 、 収率 1 0 %) を得た。

【 0 3 1 8 】

【 化 1 1 6 】



30

MW: 441.52, 収率: 10 %; 黄色の油状物.

¹H-NMR (CD₃Cl, δ): 1.48-2.00 (m, 12H, 6xCH₂), 3.45 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂N), 3.51-3.59 (m, 1H, CH₂O), 3.80 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, OCH₂O), 3.83-3.91 (m, 1H, CH₂O), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.19 (d, *J*_{BA} = 16.5 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.39 (d, *J*_{AB} = 16.5 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.75 (m, 1H, OCH₂O), 6.30 (s 1H, -C=CH-), 6.69 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, Ind-H), 6.97 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, Ind-H), 7.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, Ind-H), 7.45 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, Ind-H), 7.80 (s, 1H, -C=CH-), 7.99 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, Ind-H).

40

50

【 0 3 1 9 】

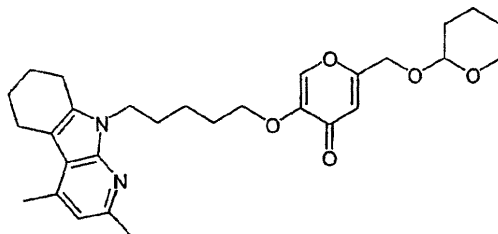
5 - [5 - (2 , 4 - ジメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 9 - イル) - ペンチルオキシ] - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 7 3 3 7)

化合物は 2 , 4 - ジメチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール (0 . 2 5 g 、 1 . 2 5 mmol) を使い、方法 A に従い調製した。C H ₂ C l ₂ : M e O H = 9 9 : 1 を溶出液として用いる、シリカを使ったクロマトグラフィーで精製した後、黄色の油状物 E H T 7 3 3 7 (0 . 0 3 g 、収率 5 %) を得た。

【 0 3 2 0 】

【 化 1 1 7 】

10



MW: 494.28, 収率 : 5 %; 黄色の油状物.

20

¹H-NMR (CD₃Cl, δ): 1.48-2.00 (m, 16H, 8xCH₂), 2.57 (s, 3H, Me), 2.59 (s, 3H, Me), 2.71-2.77 (m, 2H, CH₂C=C), 2.91-2.97 (m, 2H, CH₂C=C), 3.32 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂N), 3.51-3.59 (m, 1H, CH₂O), 3.56 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, OCH₂O), 3.83-3.91 (m, 1H, CH₂O), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.19 (d, *J*_{BA} = 16.8 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.37 (d, *J*_{AB} = 16.8 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.73 (m, 1H, OCH₂O), 6.37 (s 1H, -C=CH-), 6.73 (s, 1H, Ar-H), 7.80 (s, 1H, -C=CH-).

【 0 3 2 1 】

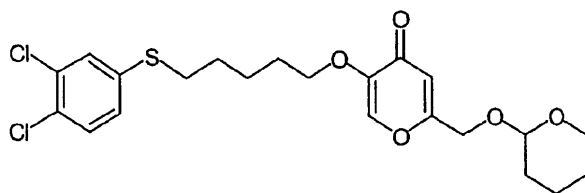
30

5 - [5 - (3 , 4 - ジクロロ - ペンチルスルファニル) - ペンチルオキシ] - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 0 4 0 7)

化合物は 3 , 4 - ジクロロ - ベンゼンチオール (0 . 2 5 g 、 1 . 4 0 mmol) を使い、方法 A に従い調製した。有機層を 2 N の N a O H 、ブラインの順で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥、濾過してから蒸発させ乾燥した。白色の油状物 E H T 0 4 0 7 (0 . 4 1 g 、収率 6 2 %) を得た。

【 0 3 2 2 】

【化 1 1 8】



MW: 473.41; 収率 62 %; 白色の油状物.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.47-1.95 (m, 12H, 6xCH₂), 2.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, SCH₂), 3.50-3.58 (m, 1H, CH₂CH₂O), 3.80-3.88 (m, 1H, CH₂CH₂O), 3.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 4.36 (dd, *J*_{BA} = 14.4 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1H, CH₂O), 4.52 (dd, *J*_{AB} = 14.4 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1H, CH₂O), 4.72 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, OCHO), 6.51 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, -C=CH-), 7.12 (dd, *J* = 8.4, *J* = 2.1, Hz, 1H, Ar-H), 7.29-7.40 (m, 2H, Ar-H), 7.56 (s, 1H, -C=CH-).

MS-ESI *m/z* (rel. int.): 473, 475, 477 ([MH]⁺, 65, 45, 8), 247, 249, 251 (100, 68, 11).

HPLC: 方法 A, 検出 UV 254 nm, EHT 0407 RT = 7.51 分, ピーク面積 93.9%.

10

20

【0 3 2 3】

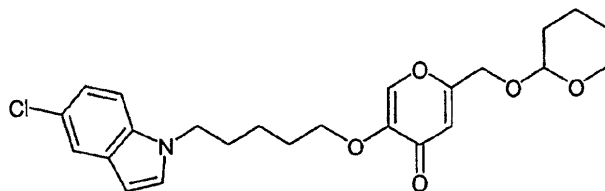
5 - [5 - (5 - クロロ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ] - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 0 8 2 3)

化合物は 5 - クロロ - 1 H - インドール (0 . 2 5 g 、 1 . 6 5 mmol) を用い、方法 A に従い調製した。ヘプタン: A c O E t = 9 : 1 を溶出液として用いる、シリカを使ったクロマトグラフィーで精製した後、黄色の固体 E H T 0 8 2 3 (0 . 0 6 g 、 収率 8 %) を得た。

30

【0 3 2 4】

【化 1 1 9】



MW: 445.94, 収率: 8 %; 黄色の固体.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.39-1.99 (m, 12H, 6xCH₂), 3.44 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂N), 3.50-3.58 (m, 1H, CH₂O), 3.80 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, OCH₂O), 3.87-3.95 (m, 1H, CH₂O), 4.20 (d, *J*_{BA} = 16.8 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.39 (d, *J*_{AB} = 16.8 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.75 (m, 1H, OCH₂O), 6.32 (s 1H, -C=CH-), 6.69 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, Ind-H), 7.29 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 3.6 Hz 1H, Ind-H), 7.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, Ind-H), 7.61 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, Ind-H), 7.76 (s, 1H, -C=CH-), 7.51 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, Ind-H).

10

20

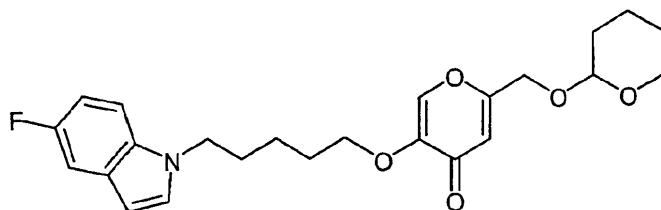
【 0 3 2 5】

5 - [5 - (5 - フルオロ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ] - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 0 5 3 3)

化合物は 5 - フルオロ - 1 H - インドール (0 . 2 5 g 、 1 . 8 5 mmol) を用い、方法 A に従い調製した。CH₂Cl₂ : MeOH = 99 : 1 を溶出液として用いる、シリカを使ったクロマトグラフィーで精製した後、黄色の固体 E H T 0 5 3 3 (0 . 0 7 g 、収率 9 %) を得た。

【 0 3 2 6】

【化 1 2 0】



30

MW: 429.48, 収率: 9 %; 黄色の固体; 融点 = 72.1 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.45-1.99 (m, 12H, 6xCH₂), 3.45 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂N), 3.50-3.58 (m, 1H, CH₂O), 3.80 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, OCH₂O), 3.87-3.95 (m, 1H, CH₂O), 4.20 (d, *J*_{BA} = 16.8 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.38 (d, *J*_{AB} = 16.8 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.75 (m, 1H, OCH₂O), 6.32 (s, 1H, -C=CH-), 6.71 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, Ind-H), 7.07 (ddd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 3.6 Hz 1H, Ind-H), 7.29 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, Ind-H), 7.47 (m, 1H, Ind-H), 7.78 (s, 1H, -C=CH-), 8.06 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, Ind-H).

40

【 0 3 2 7】

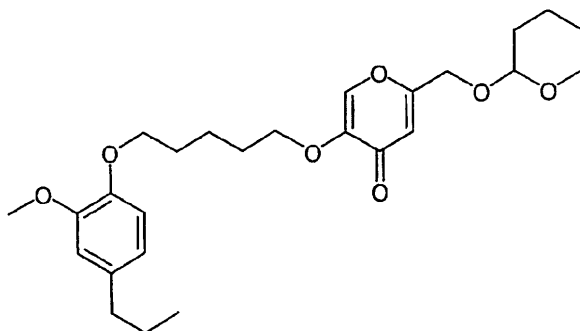
50

5 - [5 - (2 - メトキシ - 4 - プロピル - フェニルオキシ) - ペンチルオキシ] - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 9 3 8 7)

化合物は 2 - メトキシ - 4 - プロピル - フェノール (0 . 2 5 g 、 1 . 5 0 mmol) を用い、方法 A に従い調製した。C H ₂ C l ₂ : M e O H = 9 8 : 2 を溶出液として用いる、シリカを使ったクロマトグラフィーで精製した後、褐色の油状物 E H T 9 3 8 7 (0 . 0 6 5 g 、 収率 9 %) を得た。

【 0 3 2 8 】

【 化 1 2 1 】



MW: 460.56, 収率: 9 %; 褐色の油状物.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.50-1.99 (m, 14H, 7xCH₂), 2.54 (t, J = 17.9 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₃), 3.50-3.58 (m, 1H, CH₂O), 3.84-3.93 (m, 1H, CH₂O), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂O), 4.01 (t, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂O), 4.34 (d, J_{BA} = 14.4 Hz, 1H, C=CCH₂O), 4.53 (d, J_{AB} = 14.4 Hz, 1H, C=CCH₂O), 4.74 (m, 1H, OCH₂O), 6.51 (s, 1H, -C=CH-), 6.65-6.86 (m, 3H, Ar-H), 7.57 (s, 1H, -C=CH-).

【 0 3 2 9 】

誘導体 E H T 4 2 8 3 、 E H T 5 7 4 1 、 E H T 3 0 8 9 、 E H T 6 8 9 5 、 E H T 6 3 5 3 、 E H T 2 3 5 8 、 E H T 8 7 3 3 および E H T 2 2 7 1 の合成

中間体 1 1 、 1 2 、 1 3 、 1 4 、 1 5 、 1 6 および 1 7 を得るための 5 - ヒドロキシ - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オンの O - アルキル化の一般的方法 :

5 - ヒドロキシ - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (1 . 0 当量) を密封したチューブに入れた。無水 D M F (2 5 mL) および C s ₂ C O ₃ (1 . 1 当量) を連続して加えた。5 ~ 1 0 分後ジブromoアルカン (3 . 0 ~ 5 . 0 当量) を、シリンジを使って加えた。密封したチューブを 5 0 ~ 8 0 で 2 時間 3 0 分加熱した。冷却し濾過した後、D M F を真空で除き、粗油状物を A c O E t : C H ₂ C l ₂ = 2 0 : 8 0 を溶出液とするシリカを用いたクロマトグラフィーで精製した。

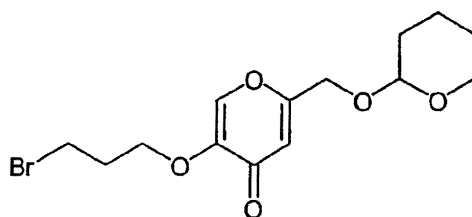
【 0 3 3 0 】

5 - (3 - プロモ - プロポキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン 1 1

化合物は 5 - ヒドロキシ - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (1 . 0 0 g 、 4 . 4 2 mmol) 、 C s ₂ C O ₃ (1 . 5 8 g 、 4 . 8 6 mmol) および 1 , 3 - ジブromoプロパン (2 . 2 5 mL 、 2 2 . 1 mmol) を用い、上記の一般的方法に従い調製した。密封したチューブを 5 0 で 2 時間 3 0 分加熱した。無色の油状物 1 1 を得た (1 . 0 1 g 、 収率 6 6 %) 。

【 0 3 3 1 】

【 化 1 2 2 】



MW: 347.20; 収率: 66 %, 無色の油状物.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.49-1.91 (m, 6H, 3xCH₂), 2.29-2.40 (m, 2H, CH₂), 3.50-3.59 (m, 1H, OCH₂), 3.61 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, BrCH₂), 3.78-3.88 (m, 1H, OCH₂), 4.03 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, OCH₂), 4.32 (d, *J*_{BA} = 14.4 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.52 (d, *J*_{AB} = 14.4 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.69-4.74 (m, 1H, OCHO), 6.51 (s, 1H, -C=CH-), 7.63 (s, 1H, -C=CH-).

10

【 0 3 3 2 】

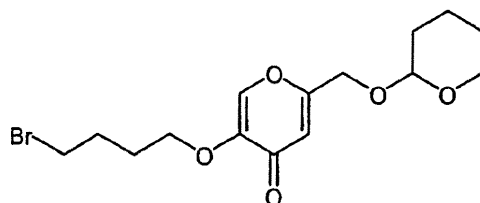
5 - (4 - ブロモ - ブトキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン 1 2

20

化合物は 5 - ヒドロキシ - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (1 . 0 0 g 、 4 . 4 2 mmol) 、 C s₂ C O₃ (1 . 5 8 g 、 4 . 8 6 mmol) および 1 , 4 - ジブロモブタン (2 . 0 0 mL 、 1 6 . 7 mmol) を用い、上記の一般的方法に従い調製した。密封したチューブを 8 0 で 2 時間 3 0 分加熱した。白色の固体 1 2 を得た (1 . 1 4 g 、 収率 7 1 %) 。

【 0 3 3 3 】

【 化 1 2 3 】



30

MW: 361.23; 収率: 71 %, 白色の固体, 融点 = 71.5 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.49-1.91 (m, 6H, 3xCH₂), 1.91-2.10 (m, 4H, 2xCH₂), 3.48 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, BrCH₂), 3.50-3.59 (m, 1H, OCH₂), 3.76-3.88 (m, 1H, OCH₂), 3.92 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, OCH₂), 4.32 (d, *J*_{BA} = 14.4 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.51 (d, *J*_{AB} = 14.4 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.70-4.75 (m, 1H, OCHO), 6.50 (s, 1H, -C=CH-), 7.58 (s, 1H, -C=CH-).

40

【 0 3 3 4 】

(E) - 5 - (4 - ブロモ - ブタ - 2 - エニルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン 1 3

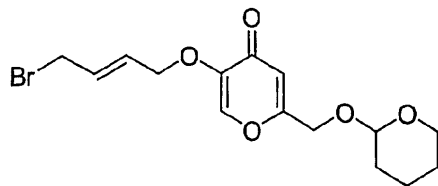
化合物は 5 - ヒドロキシ - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (1 . 0 0 g 、 4 . 4 2 mmol) 、 C s₂ C O₃ (1 . 5 8 g 、 4 . 8 6 mmol) および 1 , 4 - ジブロモ - ブタ - 2 - エン (1 . 8 9 g 、 8 . 8 4 mmol) を用い

50

、上記の一般的方法に従い調製した。密封したチューブを 60 で 2 時間加熱した。油状物 13 を得た (190 mg、収率 12%)。

【0335】

【化124】



10

MW: 359.21; 収率: 12%, 油状物.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.35-1.90 (m, 14H, 7xCH₂), 3.64-3.70 (m, 2H, OCH₂), 3.78-3.84 (m, 1H, OCH₂), 4.32 (d, *J*_{BA} = 14.4 Hz, 1H, OCH₂), 4.51 (d, *J*_{AB} = 14.4 Hz, 1H, OCH₂), 4.53 (m, 1H, OCHO), 4.66-4.75 (m, 2H, BrCH₂), 5.97 (m, 2H, -CH=CH-), 6.51 (s, 1H, -C=CH-), 7.60 (s, 1H, -C=CH-).

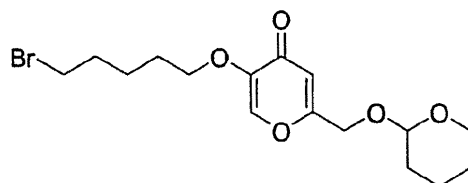
【0336】

5 - (5 - ブロモ - ペンチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン 14 20

化合物は 5 - ヒドロキシ - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (3.5 g、15.5 mmol) を含む DMF 20 mL、Cs₂CO₃ (5.04 g、15.5 mmol) および 1, 5 - ジブロモペンタン (8.8 g、36.7 mmol) を用い、上記の一般的方法に従い調製した。密封したチューブを 90 ~ 95 で 1 時間 40 分加熱した。白色の固体 14 を得た (5.30 g、収率 91%)。

【0337】

【化125】



30

MW: 375.25; 収率: 91%; 黄色の固体; 融点: 140.3 °C.

R_f: 0.36 (CH₂Cl₂:エチルアセテート = 8:2).

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.53-1.84 (m, 12H, 6xCH₂), 3.52-3.57 (m, 1H, OCH₂), 3.77-3.84 (m, 1H, O-CH₂), 4.30 (d, *J*_{BA} = 14.5 Hz, 1H, OCH₂), 4.48 (s, 2H, OCH₂), 4.50 (d, *J*_{AB} = 14.5 Hz, 1H, OCH₂), 4.70 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H, OCHO), 5.07 (s, 2H, BrCH₂), 6.51 (s, 1H, -C=CH-), 7.36-7.42 (m, 4H, Ar-H), 7.53 (s, 1H, -C=CH-).

40

MS-ESI *m/z* (rel. int.): 374.9-376.9 ([MH]⁺, 100).

HPLC: 方法 A, 検出 UV 254 nm, RT=5.73 分.

【0338】

5 - (5 - ブロモ - ヘキシルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン 15

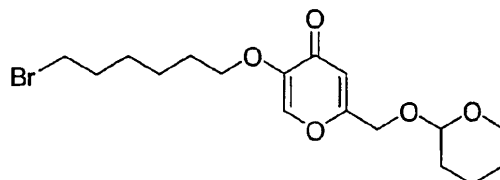
50

5 - ヒドロキシ - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (1 . 5 0 g 、 6 . 6 0 mmol) を、マグネチックスターラーを備えた 3 0 mL の密封したチューブ内に不活性雰囲気内で加えた。無水 D M F (1 0 mL) 、 Cs_2CO_3 (2 . 3 0 g 、 7 . 0 0 mmol) および 1 , 6 - ジブロモ - ヘキサン (3 . 2 0 g 、 1 3 . 3 0 mmol) を連続的に加えた。反応混合液を 2 時間、6 0 で攪拌した。D M F を蒸発した後、粗化合物をカラムクロマトグラフィー精製し (SiO_2 、 CH_2Cl_2 : $AcOEt$ = 8 : 2) 、蒸発後に 5 - (6 - ブロモ - ヘキシルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オンの 1 5 を油状物として得た (1 9 0 mg 、 収率 5 2 %) 。

【 0 3 3 9 】

10

【 化 1 2 6 】



MW: 389.28; 収率: 52%; 油状物.

1H -NMR ($CDCl_3$, δ): 1.40-1.95 (m, 14H, 7x CH_2), 3.45 (t, J = 6.7 Hz, 2H, $BrCH_2$), 3.52-3.64 (m, 1H, OCH_2), 3.82-3.92 (m, 1H, OCH_2), 3.90 (t, J = 6.5 Hz, 2H, OCH_2), 4.36 (d, J_{BA} = 14.4 Hz, 1H, $=CCH_2O$), 4.56 (d, J_{AB} = 14.4 Hz, 1H, $=CCH_2O$), 4.74-4.79 (m, 1H, $OCHO$), 6.54 (s, 1H, $-C=CH-$), 7.60 (s, 1H, $-C=CH-$).

20

MS-ESI m/z (rel. int.): 389-391 ($[MH]^+$, 97-100).

【 0 3 4 0 】

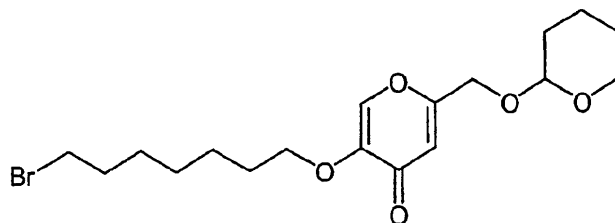
5 - (7 - ブロモ - ヘプチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン 1 6

30

化合物は 5 - ヒドロキシ - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (1 . 0 0 g 、 4 . 4 2 mmol) 、 Cs_2CO_3 (1 . 5 8 g 、 4 . 8 6 mmol) および 1 , 7 - ジブロモヘプタン (2 . 5 mL 、 1 4 . 6 mmol) を用い、上記方法に従い調製した。密封したチューブを 8 0 で 2 時間 3 0 分加熱した。白色の固体 1 6 を得た (1 . 4 0 g 、 収率 7 8 %) 。

【 0 3 4 1 】

【化 1 2 7】



MW: 403.31; 収率: 78 %, 白色の固体.

10

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.25-1.92 (m, 16H, 8xCH₂), 3.40 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, BrCH₂), 3.50-3.59 (m, 1H, OCH₂), 3.78-3.88 (m, 1H, OCH₂), 3.85 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, OCH₂), 4.32 (d, *J*_{BA} = 14.4 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.51 (d, *J*_{AB} = 14.4 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.70-4.75 (m, 1H, OCHO), 6.50 (s, 1H, -C=CH-), 7.55 (s, 1H, -C=CH-).

【 0 3 4 2】

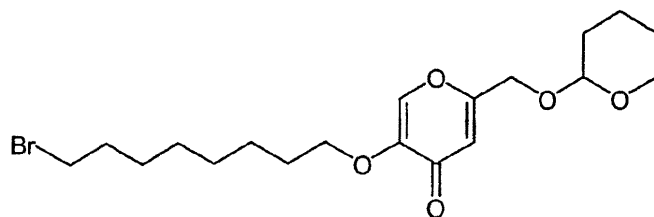
5 - (8 - ブロモ - オクチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン 1 7

20

化合物は 5 - ヒドロキシ - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (1 . 0 0 g、4 . 4 2 mmol)、C s₂ C O₃ (1 . 5 8 g、4 . 8 6 mmol) および 1 , 8 - ジブロモオクタン (4 . 1 2 mL、2 2 . 1 mmol) を用い、上記方法に従い調製した。密封チューブを 8 0 で 2 時間 3 0 分加熱した。白色の固体 1 7 を得た (1 . 4 0 g、収率 7 8 %)。

【 0 3 4 3】

【化 1 2 8】



30

MW: 417.33; 収率: 62 %; 黄色の油状物.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.25-1.92 (m, 18H, 9xCH₂), 3.40 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, BrCH₂), 3.50-3.59 (m, 1H, OCH₂), 3.78-3.88 (m, 1H, OCH₂), 3.85 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, OCH₂), 4.32 (d, *J*_{BA} = 14.4 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.51 (d, *J*_{AB} = 14.4 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.70-4.75 (m, 1H, OCHO), 6.50 (s, 1H, -C=CH-), 7.55 (s, 1H, -C=CH-).

40

【 0 3 4 4】

インドールによるプロモアルキルコジック酸 O T H P 誘導体の置換の一般的方法:

N a H の 6 0 % 油中分散液 (1 . 3 当量) を、濃縮装置を備えた 2 5 mL の三首型丸底フラスコに、窒素雰囲気内で加えた。インドール (1 . 3 当量) および D M S O (4 mL) を加えた。混合液を 6 0 で 2 時間加熱した。冷却後、臭素化誘導体 (1 . 0 当量) を加えた。反応混合液は暗赤色になり、その後明るい赤茶色に変化した。6 0 に 3 時間置いた後、反応混合液を冷却した。C H₂ C l₂ (2 0 mL) を加えてから溶液を水で洗浄した (4 x 1 0 mL)。有機層を M g S O₄ 上で乾燥し、濾過したのち真空にて蒸発した。粗生成物

50

を $\text{AcOEt} : \text{CH}_2\text{Cl}_2 = 20 / 80$ を溶出液とするシリカを用いたクロマトグラフィーで精製した。

【0345】

中間体、18の合成

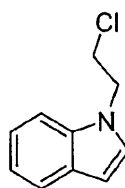
1 - (2 - クロロ - エチル) - 1H - インドール 18

インドール (1.00 g、8.5 mmol) のジクロロエタン (8.6 g、85.0 mmol) 溶液に KOH (1.2 g、17.0 mmol) を含む水 5 mL および 1 M の TBAF の THF (8 mL、8.0 mmol) 溶液を加えた。反応混合液を 70 ~ 90 ° で、15 時間激しく攪拌した。冷却後、反応混合液をジクロロメタン (3 × 50 mL) で抽出した。有機層をブライン (2 × 20 mL) で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥、濾過し、蒸発させ乾燥した。粗生成物をシクロヘキサン：酢酸エステル = 98 : 2 ~ 95 : 5 のカラムクロマトグラフィーで精製した。蒸発後、ペースト状の生成物 1 - (2 - クロロ - エチル) - 1H - インドール 18 (0.27 g、収率 18 %) を得た。

10

【0346】

【化129】



20

MW: 179.65; 収率: 18 %; 無色の油状物.

R_f : 0.65 (シクロヘキサン：エチルアセート = 8:2).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 3.71 (t, $J = 6.6$ Hz, NCH_2), 4.36 (t, $J = 6.6$ Hz, ClCH_2), 6.45 (dd, $J = 3.2$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, Ind-H), 7.03-7.08 (m, 2H, Ind-H), 7.15 (ddd, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, Ind-H), 7.25 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, Ind-H), 7.57 (td, $J = 7.8$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, Ind-H).

30

MS-ESI m/z (rel. int.): 180.0-182.0 ($[\text{MH}]^+$, 100).

HPLC: 方法 A, 検出 UV 254 nm, $\text{RT} = 6.15$ 分.

【0347】

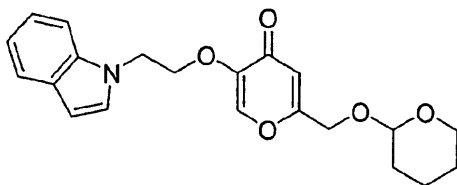
5 - [2 - インドール - 1 - イル - エトキシ] - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4H - ピラン - 4 - オン (EHT7599)

5 - ヒドロキシ - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4H - ピラン - 4 - オン (0.53 g、2.34 mmol) を密封したチューブに入れた。無水 DMF (3 mL) および Cs_2CO_3 (0.76 g、2.34 mmol) および NaI (0.24 g、1.56 mmol) を連続して加えた。5 分後、1 - (2 - クロロ - エチル) - 1H - インドールの 18 (0.28 g、1.56 mmol) を加えた。密封したチューブを 90 ° で 1 時間加熱した。冷却後、 DMF を真空で除いた。酢酸エチル (200 mL) を加え、溶液を 0.1 N の KOH (2 × 10 mL)、水 (10 mL)、そして最後にブライン (2 × 10 mL) で洗浄した。有機層を、 MgSO_4 上で乾燥し、濾過後に蒸発させ乾燥した。粗生成物を $\text{MeOH} : \text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1 : 99 \sim 20 : 80$ を溶出液とするシリカを用いたクロマトグラフィーで精製した。ベージュ色の固体 EHT7599 (0.29 mg、収率 50 %) を得た。

40

【0348】

【化 1 3 0】



MW: 369.41; 収率: 50 %; ベージュ色の固体; 融点: 97.7 °C.

R_f 0.30 (CH₂Cl₂/EtOAc: 8/2).

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.52-1.84 (m, 6H, CH₂-CH₂-CH₂), 3.49-3.55 (m, 1H, OCH₂), 3.75-3.83 (m, 1H, OCH₂), 4.25 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, NCH₂), 4.26 (d, *J*_{BA} = 14.5 Hz, 1H, OCH₂), 4.45 (dd, *J*_{AB} = 14.4 Hz, *J*_{ABx} = 0.7 Hz, 1H, OCH₂), 4.53 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, -OCH₂), 4.68 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, OCHO), 6.46 (s, 1H, -C=CH-), 6.51 (dd, *J* = 3.0 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1H, Ind-H), 7.08-7.14 (m, 1H, Ind-H), 7.19-7.24 (m, 2H, Ind-H), 7.30 (s, 1H, -C=CH-), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ind-H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ind-H).

10

MS-ESI *m/z* (rel. int.): 370.0 ([MH]⁺, 100).

20

HPLC: 方法 A, 検出 UV 254 nm, EHT 7599, RT=5.78 分, ピーク面積 99.8%.

【0 3 4 9】

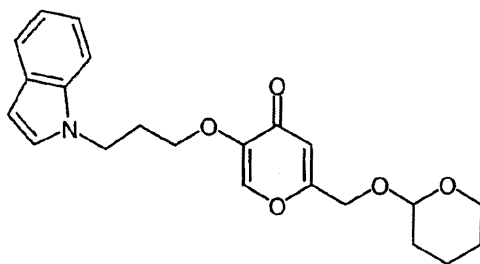
5 - (3 - インドール - 1 - イル - プロポキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 4 2 8 3)

化合物は NaH (60 % 油中分散液、45 mg、1.12 mmol)、インドール (131 mg、1.12 mmol) および 5 - (3 - プロモ - プロポキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン 11 (0.30 g、0.86 mmol) を用い、上記一般法に従い調製した。黄色の油状物 E H T 4 2 8 3 を得た (70 mg、収率 21 %)。

30

【0 3 5 0】

【化 1 3 1】



MW: 383.44, 収率 : 21 %; 黄色の油状物.

10

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.49-1.91 (m, 6H, 3xCH₂), 2.25-2.38 (m, 2H, CH₂), 3.50-3.59 (m, 1H, OCH₂), 3.69 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, NCH₂), 3.76-3.88 (m, 1H, OCH₂), 4.31 (d, *J*_{BA} = 14.4 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.41 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, OCH₂), 4.50 (d, *J*_{AB} = 14.4 Hz, 1H, =CCH₂O), 4.69-4.74 (m, 1H, OCHO), 6.48 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, Ind-H), 6.53 (s, 1H, -C=CH-), 7.04-7.14 (m, 2H, Ind-H), 7.18 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, Ind-H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ind-H), 7.39 (s, 1H, -C=CH-), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ind-H).

20

MS-ESI *m/z* (rel. int.): 384.0 ([MH]⁺, 100).

HPLC: 方法 A, 検出 UV 254 nm, **EHT 4283** RT = 5.94 分, ピーク面積 92.6 %, 不純物 RT = 4.70 分, 7.4 %.

【 0 3 5 1】

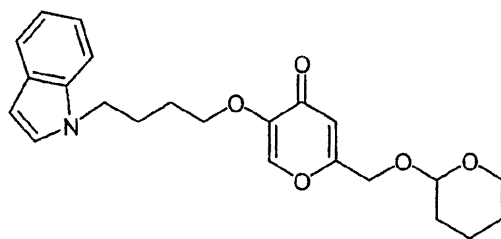
5 - (4 - インドール - 1 - イル - ブトキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 5 7 4 1)

化合物は NaH (60 % 油中分散液、43 mg、1.08 mmol)、インドール (126 mg、1.08 mmol) および 5 - (4 - プロモ - ブトキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オンの 12 (0.30 g、0.83 mmol) を用い、上記一般法に従い調製した。黄色の油状物 EHT 5741 を得た (143 mg、収率 43.5 %)。

30

【 0 3 5 2】

【化 1 3 2】



MW: 397.46, 収率: 43.5 %; 黄色の油状物.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.51-1.90 (m, 8H, 4xCH₂), 1.98-2.10 (m, 2H, CH₂), 3.50-3.59 (m, 1H, OCH₂), 3.75-3.87 (m, 3H, NCH₂ and CH₂CH₂O), 4.22 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, OCH₂), 4.32 (dd, *J*_{BA} = 14.4 Hz, *J* = 0.5 Hz, CH₂O), 4.50 (dd, *J*_{AB} = 14.4 Hz, *J* = 0.5 Hz, CH₂O), 4.69-4.73 (m, 1H, OCHO), 6.47-6.51 (m, 2H, Ind-H and -C=CH-), 7.05-7.14 (m, 2H, Ind-H), 7.20 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, Ind-H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ind-H), 7.44 (s, 1H, -C=CH-), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ind-H).

MS-ESI *m/z* (rel. int.): 398 ([MH]⁺, 100), 172 (20).

HPLC: 方法 A, 検出 UV 254 nm, **EHT 5741** RT = 6.16 分, ピーク面積 95.7 %, 不純物 RT = 5.05 分, 1.5 %, RT = 5.25 分, 1.3 %, RT = 6.83, 1%.

10

20


【0 3 5 3】

2 - ヒドロキシメチル - 5 - (4 - インドール - 1 - イル - ブトキシ) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 3 0 8 9)

E H T 5 7 4 1 (5 0 mg、0 . 1 2 5 mmol) を、マグネチックスターラーを装備した 3 mL のバイアルに加えた。MeOH、2 . 5 mL および活性化 D O W E X (5 0 W X 8) (5 0 mg) を加えた。反応混合液を 2 時間、室温で撹拌した。懸濁液を濾過し、メタノールで洗淨した。濾液を蒸発して淡黄色の油状物 E H T 3 0 8 9 (2 4 mg、収率 6 0 %) を得た。

30

【0 3 5 4】



10

20

30

【 0 3 5 6 】

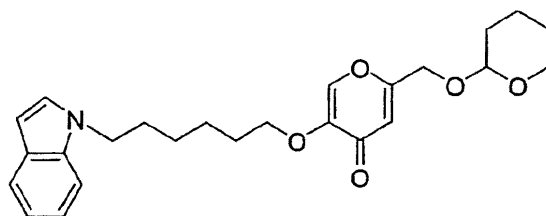
5 - (5 - インドール - 1 - イル - ヘキシルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 2 3 5 8)

1 H - インドール (2 9 9 mg、2 . 5 5 mmol) および 5 - (6 - ブロモ - ヘキシルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オンの 1 5 (0 . 2 g、0 . 5 1 mmol) を、マグネチックスターラーを装備した 2 5 mL の丸底フラスコに、不活性雰囲気の中で加えた。無水 D M S O (2 mL) および N a H の 6 0 % 油中分散液 (2 3 mg、0 . 5 6 mmol) を連続して加えた。反応混合液を 1 時間、室温で撹拌した。反応混合液を水 5 0 mL に注ぎ入れ、A c O E t (3 × 7 0 mL) で抽出した。有機層をブライン (2 × 2 0 mL) で洗浄し、M g S O ₄ の上で乾燥、濾過後に蒸発乾燥した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー (S i O ₂、シクロヘキサン : A c O E t = 8 : 2) で精製し、褐色の油状物として E H T 2 3 5 8 (3 3 mg、収率 1 5 %) を得た。

10

【 0 3 6 0 】

【 化 1 3 6 】



20

MW: 425.52; 収率: 15 %; 褐色の油状物.

R_f: 0.3 (EtOAc: シクロヘキサン = 20:80).

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.15-1.85 (m, 14H, 7xCH₂), 3.45-3.55 (m, 1H, OCH₂), 3.68-3.78 (m, 3H, OCH₂ and NCH₂), 4.06 (t, J_{AB} = 6.8 Hz, 2H, OCH₂), 4.26 (d, J = 14.4 Hz, 1H, OCH₂), 4.45 (d, J = 3.2 Hz, 1H, OCH₂), 4.65 (t, J = 3.2 Hz, 1H, OCHO), 6.41 (d, 1H, J = 3.1 Hz, Ind-H), 6.43 (s, 1H, -C=CH), 6.98-7.06 (m, 2H, Ind-H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ind-H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Ind-H), 7.43 (s, 1H, -C=CH), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Ind-H).

30

MS-ESI m/z (rel. int.): 426.3 ([MH]⁺, 100).

HPLC: 方法 A, 検出 UV 254 nm, **EHT 2358** RT = 6.62 分, ピーク面積 > 99%.

【 0 3 6 1 】

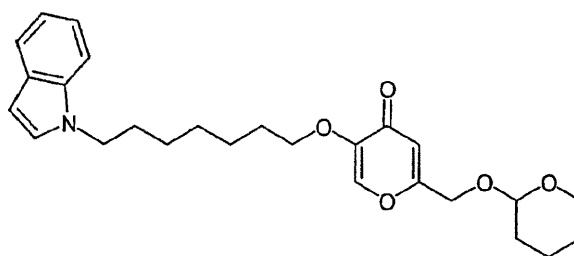
5 - (8 - インドール - 1 - イル - ヘプチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 8 7 3 3)

化合物は N a H (6 0 % 油中分散液、4 0 mg、1 . 0 0 mmol)、インドール (1 1 7 mg、1 . 0 0 mmol) および 5 - (7 - ブロモ - ヘプチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オンの 1 6 (0 . 3 0 g、0 . 7 7 mmol) を用い、上記一般法に従い調製した。黄褐色の油状物 E H T 8 7 3 3 を得た (1 3 2 mg、収率 3 9 %)。

40

【 0 3 6 2 】

【化 1 3 7】



10

MW: 439.54 収率 : 39 %; 黄褐色の油状物.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.23-1.92 (m, 16H, 8xCH₂), 3.50-3.59 (m, 1H, CH₂OCH₂), 3.77-3.87 (m, 3H, CH₂OCH₂ and NCH₂), 4.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 4.32 (d, *J*_{BA} = 14.4 Hz, 1H, CH₂O), 4.53 (d, *J*_{AB} = 14.4 Hz, 1H, CH₂O), 4.69-4.74 (m, 1H, OCHO), 6.48 (dd, *J* = 3.1 Hz, 1H, Ind-H), 6.50 (s, 1H, -C=CH-), 7.05-7.13 (m, 2H, Ind-H), 7.20 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, Ind-H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ind-H), 7.52 (s, 1H, -C=CH-), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ind-H).

20

MS-ESI *m/z* (rel. int.): 440 ([MH]⁺, 100).

HPLC: 方法 A, 検出 UV 254 nm, **EHT 8733** RT = 6.90 分, ピーク面積 95.9 %, 不純物 RT = 5.26 分, 2.0 %, RT = 6.35 分, 1.1 %.

【 0 3 6 3】

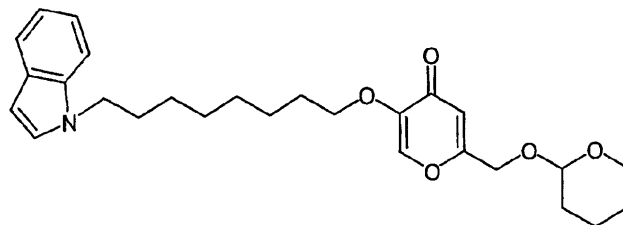
5 - (8 - インドール - 1 - イル - オクチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 2 2 7 1)

化合物は NaH (60 % 油中分散液、37 mg、0.93 mmol)、インドール (109 mg、0.93 mmol) および 5 - (7 - プロモ - オクチルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オンの 17 (0.30 g、0.72 mmol) を用い、上記一般法に従い調製した。黄色の油状物 EHT 2271 を得た (127 mg、収率 39 %)。

30

【 0 3 6 4】

【化 1 3 8】



MW: 453.25; 収率: 39 %; 黄色の油状物.

10

¹H-NMR (CDCl_3 , δ): 1.18-1.93 (m, 18H, $9 \times \text{CH}_2$), 3.50-3.59 (m, 1H, CH_2OCH_2), 3.77-3.87 (m, 3H, $-\text{NCH}_2$ and $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2O), 4.42 (dd, $J_{\text{BA}} = 14.3$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, CH_2O), 4.63 (dd, $J_{\text{AB}} = 14.3$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, CH_2O), 4.70-4.74 (m, 1H, OCHO), 6.48 (dd, $J = 3.1$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, Ind-H), 6.50 (s, 1H, $-\text{C}=\text{CH}-$), 7.05-7.13 (m, 2H, Ind-H), 7.21 (ddd, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, Ind-H), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ind-H), 7.53 (s, 1H, $-\text{C}=\text{CH}-$), 7.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ind-H).

20

MS-ESI m/z (rel. int.): 454 ($[\text{MH}]^+$, 100), 370 (10).

HPLC: 方法 A, 検出 UV 254 nm, **EHT 2271** RT = 7.18 分, ピーク面積 98.9 %, 不純物 RT = 6.83 分, 1.0 %.

【0 3 6 5】

EHT 9 2 3 8、EHT 5 9 0 9、EHT 2 1 6 8、EHT 1 4 9 4、EHT 7 3 6 5 および EHT 7 1 6 8 の合成

5 - (5 - プロモ - ペンチルオキシ) - 2 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン 19

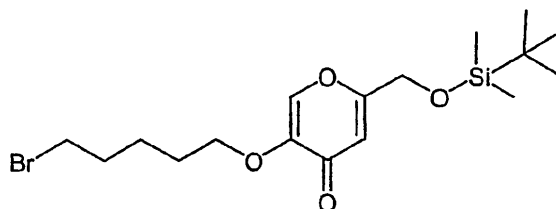
30

2 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 5 - ヒドロキシ - 4 H - ピラン - 4 - オン x (1.50 g、5.85 mmol) を、マグネチックスターラーを装備した 100 mL の丸底フラスコに、不活性雰囲気の中で加えた。無水 DMF (25 mL) および Cs_2CO_3 (2.10 g、6.44 mmol) を連続して加えた。5 分後、シリンジを使って、室温にて 1, 5 - ジプロモペンタン (2.39 mL、17.55 mmol) を加えた。反応混合液を 50 °C で 3 時間加熱した。冷却、濾過後、DMF を真空内で除去した。粗油状物を AcOEt : シクロヘキサン = 20 : 80、次に 30 : 70 を溶出液とするシリカを用いたカラムクロマトグラフィーで精製した。蒸発後、5 - (5 - プロモ - ペンチルオキシ) - 2 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オンの 19 を白色の固体として得た (1.25 g、収率 53 %)。

40

【0 3 6 6】

【化 1 3 9】



MW: 405.40; 収率: 53 %; 白色の固体; 融点 = 65.3 °C.

R_f: 0.65 (AcOEt: シクロヘキサン = 50:50).

¹H-NMR (CD₃Cl, δ): 0.11 (s, 6H, 2xCH₃), 0.93 (s, 9H, 3xCH₃), 1.52-1.68 (m, 2H, CH₂), 1.79-1.97 (m, 4H, 2xCH₂), 3.43 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂Br), 3.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂O), 4.46 (s, 2H, CH₂OSi), 6.50 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H, -C=CH-), 7.54 (s, 1H, -C=CH).

¹³C-NMR (CD₃Cl): 174.58, 166.84, 147.81, 139.00, 111.71, 69.38, 61.21, 33.53, 32.36, 28.21, 25.73, 24.58, 18.26, -5.48.

10

20

【 0 3 6 7 】

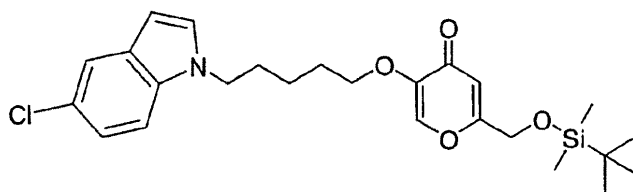
2 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 5 - [5 - (5 - クロロ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ] - 4 H - ピラン - 4 - オン 20

5 - クロロインドール (0 . 4 1 g 、 2 . 7 2 mmol) を、マグネチックスターラーを装備した 5 0 mL の丸底フラスコに、不活性雰囲気の中で加えた。無水 D M F (1 5 mL) および N a H の 6 0 % 油中分散液 (1 0 9 mg 、 2 . 7 2 mmol) を連続して加えた。30 分後、室温にて 5 - (5 - プロモ - ペンチルオキシ) - 2 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オンの 19 (1 . 0 0 g 、 2 . 4 7 mmol) を加えた。反応混合液を 2 時間 30 分、室温で撹拌した。反応混合液を 5 0 0 mL の水に注ぎ入れ、A c O E t (3 × 1 0 0 mL) で抽出した。有機層をブライン (4 × 1 0 0 mL) で洗浄、M g S O₄ の上で乾燥し、濾過後に蒸発させ乾燥した。橙色の粗油状物を A c O E t : シクロヘキサン = 2 : 8 ~ 1 0 : 0 を溶出液とする、シリカを用いたカラムクロマトグラフィーで精製した。蒸発後、2 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 5 - [5 - (5 - クロロ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ] - 4 H - ピラン - 4 - オンの 20 を橙色の油状物として得た (0 . 9 1 g 、 収率 7 7 %) を得た。

30

【 0 3 6 8 】

【化 1 4 0】



MW: 476.08; 収率: 77 %; 橙色の油状物.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.11 (s, 6H, 2xCH₃), 0.92 (s, 9H, 3xCH₃), 1.35-1.50 (m, 2H, CH₂), 1.72-1.90 (m, 4H, 2xCH₂), 3.78 (t, *J* = 6.4 Hz, NCH₂), 4.10 (t, *J* = 7.1 Hz, OCH₂), 4.45 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H, CH₂OH), 6.40 (dd, *J* = 3.0 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1H, Ind-H), 6.49 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, -C=CH), 7.09-7.17 (m, 2H, Ind-H), 7.20-7.25 (m, 1H, Ind-H), 7.43 (s, 1H, -C=CH), 7.55-7.56 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, Ind-H).

10

【0 3 6 9】

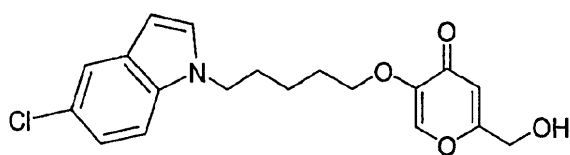
5 - [5 - (5 - クロロ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ] - 2 - ヒドロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 9 2 3 8)

20

100 mLの丸底フラスコの中で2 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 5 - [5 - (5 - クロロ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ] - 4 H - ピラン - 4 - オンの20 (0 . 88 g、1 . 86 mmol) をT H F 15 mLに溶解した。シリンジを用いてフッ化n - テトラブチルアンモニウムのT H F 溶液 (2 . 0 mL、2 . 04 mmol) を加えた。反応混合液を40分間、室温で撹拌した。反応混合液を真空蒸発し、粗生成物を、AcOEtを溶出液とするシリカを用いたクロマトグラフィーにて精製した。蒸発後、黄色の固体E H T 9 2 3 8 (0 . 55 g、収率82 %) を得た。

【0 3 7 0】

【化 1 4 1】



30

MW: 361.82; 収率: 82%; 黄色の固体; 融点: 97.1 °C.

R_f: 0.35 (AcOEt)

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.27-1.44 (m, 2H, CH₂), 1.74-1.87 (m, 4H, 2xCH₂), 3.71-3.76 (t, *J* = 6.3 Hz, NCH₂), 4.06-4.11 (t, *J* = 7.1 Hz, OCH₂), 4.44 (s, 2H, CH₂OH), 6.39-6.40 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, Ind-H), 6.49 (s, 1H, -C=CH), 7.09-7.13 (m, 2H, Ind-H), 7.20-7.25 (m, 1H, Ind-H), 7.43 (s, 1H, -C=CH), 7.55-7.56 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, Ind-H).

40

MS-ESI *m/z* (rel. int.): 361.9 ([MH]⁺, 100), 220 (70).

HPLC: 方法 A, 検出 UV 254 nm, **EHT 9238** RT = 5.68 分, ピーク面積 92.3 %.

【0 3 7 1】

50

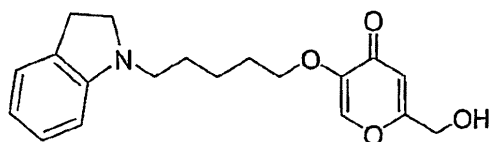
EHT 8650、EHT 0248、EHT 3065、EHT 9546 および EHT 9853 の合成

5 - [5 - (2 , 3 - ジクロロ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ] - 2 - ヒドロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オン (EHT 8650)

2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール (0 . 26 g、2 . 17 mmol) を、マグネチックスターラーを装備した 30 mL の密封チューブに不活性雰囲気の中で加えた。無水 EtOH (5 mL)、 K_2CO_3 (0 . 21 g、1 . 55 mmol)、5 - (5 - ブロモ - ペンチルオキシ) - 2 - ヒドロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オンの 1 (0 . 45 g、1 . 55 mmol) を連続して加えた。反応混合液を 6 時間、還流しながら攪拌した。蒸発後、反応混合液を水 40 mL に注ぎ入れ、AcOEt (3 × 80 mL) で抽出した。有機層をブライン (2 × 100 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ の上で乾燥、濾過した後蒸発して乾燥した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、 CH_2Cl_2 : 酢酸エチル = 8 : 2 ~ 5 : 5) にて精製し、蒸発後に明るい褐色の固体として EHT 8650 (265 mg、収率 52 %) を得た。

【 0372 】

【 化 142 】



MW: 329.39; 収率: 52 %; 褐色の固体; 融点: 106.8 °C.

R_f: 0.32 (CH_2Cl_2 /MeOH: 95/5).

¹H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.48-1.70 (m, 4H, CH_2), 1.82-1.91 (m, 2H, CH_2), 2.94 (t, J = 8.2 Hz, 2H, Ar- CH_2), 3.05 (t, J = 7.0 Hz, 2H, N CH_2), 3.32 (t, J = 8.2 Hz, 2H, N CH_2), 3.78 (s, 1H, OH), 3.84 (t, J = 6.5 Hz, 2H, O- CH_2), 4.46 (s, 2H, CH_2OH), 6.45 (d, J = 7.6 Hz, 2H, Ar-H), 6.51 (s, 1H, C=CH), 6.60-6.65 (m, 1H, Ar-H), 7.02-7.07 (m, 1H, Ar-H), 7.54 (s, 1H, C=CH).

MS-ESI m/z (rel. int.): 330.0 ($[MH]^+$, 100).

HPLC: 方法 A, 検出 UV 254 nm, EHT 8650, RT=3.70 分, ピーク面積 100.0%.

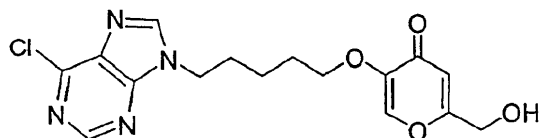
【 0373 】

5 - [5 - (6 - クロロ - プリン - 9 - イル) - ペンチルオキシ] - 2 - ヒドロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オン (EHT 0248)

6 - クロロ - 9 H - プリン (0 . 27 g、1 . 75 mmol) を、マグネチックスターラーを装備した 30 mL の密封チューブに不活性雰囲気の中で加えた。無水 DMF (5 mL)、トリメチルアミン (0 . 40 g、4 . 00 mmol)、5 - (5 - ブロモ - ペンチルオキシ) - 2 - ヒドロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オンの 1 (0 . 51 g、1 . 75 mmol) を連続して加えた。反応混合液を 15 時間、70 ° で攪拌した。蒸発後、反応混合液を水 50 mL に注ぎ入れ、AcOEt (3 × 100 mL) で抽出した。有機層をブライン (2 × 20 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ の上で乾燥し、濾過した後蒸発して乾燥した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、 CH_2Cl_2 : MeOH = 98 : 2 ~ 95 : 5) にて精製し、蒸発後に白色粉末として EHT 0248 (215 mg、収率 34 %) を得た。

【 0374 】

【化 1 4 3】



MW: 364.78; 収率: 34 %; 白色の固体; 融点: 129.5 °C.

R_f: 0.22 (EtOAc).

10

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.47-1.57 (m, 2H, CH₂), 1.80-1.89 (m, 2H, CH₂), 1.95-2.05 (m, 2H, CH₂), 3.82 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, NCH₂), 4.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 4.40 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, OH は D₂O で交換可能), 4.49 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, -CH₂OH), 6.51 (s, 1H, C=CH), 7.54 (s, 1H, C=CH), 8.26 (s, 1H, H-Pur), 8.72 (s, 1H, H-Pur).

MS-ESI *m/z* (rel. int.): 365.0/367.0 ([MH]⁺, 100).

HPLC: 方法 A, 検出 UV 254 nm, **EHT 0248**, RT=3.80 分, ピーク面積 98.0%.

20

【0 3 7 5】

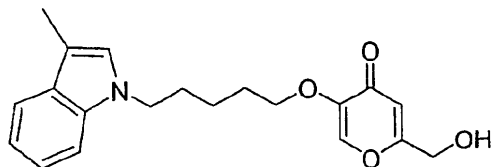
2 - ヒドロキシメチル - 5 - [5 - (3 - メチル - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ] - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 3 0 6 5)

3 - メチル - 1 H - インドール (0 . 2 7 g 、 2 . 0 6 mmol) を、マグネチックスターラーを装備した 3 0 mL の密封チューブに不活性雰囲気の中で加えた。無水 D M F (3 mL) および N a H の 6 0 % 油中分散液 (8 2 mg 、 2 . 0 6 mmol) を連続して加えた。3 0 分後、5 - (5 - ブロモ - ペンチルオキシ) - 2 - ヒドロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オンの 1 (0 . 3 0 g 、 1 . 0 3 mmol) の無水 D M F (3 mL) 溶液を加えた。反応混合液を 2 時間、2 0 °C、および 0 . 5 時間、6 0 °C で撹拌した。反応混合液を水 2 0 0 mL に注ぎ入れ、1 N の H C l (5 mL) で酸性化し、C H ₂ C l ₂ (3 × 7 5 mL) で抽出した。有機層をブライン (2 × 2 0 mL) で洗浄し、M g S O ₄ の上で乾燥、濾過した後蒸発して乾燥した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー (S i O ₂ 、 A c O E t) にて精製し、蒸発後に無色の油状物として E H T 3 0 6 5 (3 0 mg 、 収率 8 %) を得た。

30

【0 3 7 6】

【化 1 4 4】



MW: 341.40; 収率 : 8 %; 無色の油状物.

R_f: 0.32 (EtOAc).

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.31-1.46 (m, 2H, CH₂), 1.72-1.84 (m, 4H, CH₂), 2.28 (s, 3H, CH₃), 3.40 (s, 1H, OH), 3.73 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, NCH₂), 4.04 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, O-CH₂), 4.42 (s, 2H, O-CH₂), 6.47 (s, 1H, C=CH), 6.82 (s, 1H, Ind-H), 7.05 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, Ind-H), 7.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, Ind-H), 7.22-7.26 (m, 1H, Ind-H), 7.42 (s, 1H, C=CH), 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ind-H).

MS-ESI *m/z* (rel. int.): 342.0 ([MH]⁺, 100).

HPLC: 方法 A, 検出 UV 254 nm, **EHT 3065** RT=5.60 分, 純度 95.0%.

10

20

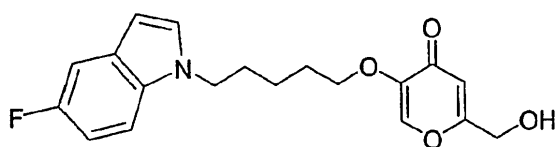
【 0 3 7 7 】

5 - [5 - (5 - フルオロ - インドール - 1 - イル) - ペンチルオキシ] - 2 - ヒドロキシメチル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 9 5 4 6)

E H T 0 5 3 3 (0 . 4 5 g、1 . 0 0 mmol) を、マグネチックスターラーを装備した 5 0 mL の丸底フラスコに加えた。Me O H 2 5 mL および活性化 D O W E X (5 0 W X 8) (1 . 4 0 mg) を加えた。反応混合液を 1 0 分間、室温にて攪拌した。懸濁液を濾過し、蒸発した後に淡黄色の粘調油状物 (3 1 0 mg、粗収率 9 0 %) を A c O E t で再結晶し、濾過および乾燥後に白色固体として E H T 9 5 4 6 (1 7 0 mg、収率 5 0 %) を得た。

【 0 3 7 8 】

【化 1 4 5】



MW: 345.36; 収率 : 50 %; 白色の固体; 融点 : 119.3 °C.

R_f: 0.28 (EtOAc).

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.42-1.49 (m, 2H, CH₂), 1.75-1.92 (m, 4H, CH₂), 3.76 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, NCH₂), 4.11 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, O-CH₂), 4.46 (s, 2H, O-CH₂), 6.42 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, Ind-H), 6.51 (s, 1H, C=CH), 6.93 (ddd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, Ind-H), 7.13 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, Ind-H), 7.21-7.26 (m, 2H, Ind-H), 7.46 (s, 1H, C=CH).

MS-ESI *m/z* (rel. int.): 346.0. ([MH]⁺, 100).

HPLC: 方法 A, 検出 UV 254 nm, **EHT 9546** RT=5.50 分, ピーク面積 95.0%.

40

50

【0379】

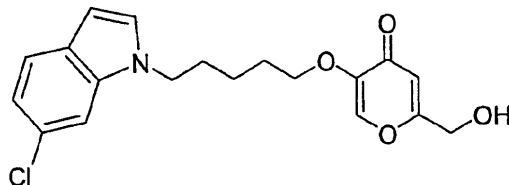
5 - [5 - (6 - クロロ - インドール - 1 - イル) - ベンチルオキシ] - 2 - ヒドロキシ
メチル - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 9 8 5 3)

E H T 8 6 1 7 (0 . 6 0 g、1 . 3 4 mmol) を、マグネチックスターラーを装備した
5 0 mL の丸底フラスコに加えた。M e O H 2 0 mL および活性化 D O W E X (5 0 W X 8)
(2 . 4 0 mg) を加えた。反応混合液を 1 2 分間、室温にて攪拌した。懸濁液を濾過し、
蒸発した後に淡黄色の粘調油状物 (4 0 0 mg、粗収率 8 2 %) をカラムクロマトグラフィー
(S i O ₂、A c O E t) にて精製し、褐色の油状物として E H T 9 8 5 3 (1 3 0 mg
、収率 3 5 %) を得た。

【0380】

10

【化146】



MW: 361.82; 収率: 35 %; 褐色の油状物.

R_f: 0.28 (EtOAc).

20

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.26-1.45 (m, 2H, CH₂), 1.70-1.84 (m, 4H, CH₂), 3.69 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, NCH₂), 4.03 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, O-CH₂), 4.43 (s, 2H, O-CH₂OH), 4.74 (s, 1H, O-CH₂OH), 6.42 (dd, *J* = 3.1 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1H, Ind-H), 6.50 (s, 1H, C=CH), 7.02 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, Ind-H), 7.05 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, Ind-H), 7.30 (s, 1H, Ind-H), 7.44 (s, 1H, C=CH), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ind-H).

MS-ESI *m/z* (rel. int.): 362.0/364.0 ([MH]⁺, 100).

HPLC: 方法 A, 検出 UV 254 nm, **EHT 9853** RT=5.80分, ピーク面積 99.9%.

30

【0381】

E H T 8 5 8 9、E H T 3 9 8 6 および E H T 4 3 3 6 の合成
中間体 2 1、2 2 および 2 3 の合成

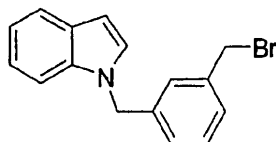
1 - (3 - プロモメチル - ベンジル) - 1 H - インドール 2 1

1 H - インドール (1 . 0 0 g、8 . 4 5 mmol) および D M F (1 8 mL) を、マグネチ
ックスターラーを装備した 2 5 mL の丸底フラスコ内に不活性雰囲気の中で加えた。N a H
の 6 0 % 油中分散液 (3 7 0 mg、9 . 3 0 mmol) を 0 で加えた。反応混合液を 0 で 1
, 3 - ビス - プロモメチル - ベンゼン (2 . 3 mg、8 . 4 5 mmol) の D M F (6 mL) 溶液
にゆっくり加え、室温にて 0 . 5 時間攪拌した。反応混合液を氷 5 0 mL に注ぎ込み、A c
O E t (3 × 7 0 mL) で抽出した。有機層をブライン (2 × 2 0 mL) で洗浄し、M g S O
₄ の上で乾燥、濾過、蒸発させ乾燥した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー (S i O ₂
、シクロヘキサン: A c O E t = 9 9 : 1 ~ 9 6 : 4) にて精製し、油状物として 1 - (3 -
プロモメチル - ベンジル) - 1 H - インドールの 2 1 (3 8 0 mg、収率 1 5 %) を得
た。

40

【0382】

【化 1 4 7】



MW: 300.19; 収率: 15 %; 無色の油状物.

R_f 0.37 (シクロヘキサン:エチルアセテート = 9:1).

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 4.40 (s, 2H, BrCH₂), 5.30 (s, 2H, NCH₂), 6.54 (dd, *J* = 3.1 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1H, Ind-H), 6.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, Ind-H), 7.07-7.26 (m, 7H, Ar-H, Ind-H), 7.62-7.65 (m, 1H, Ind-H).

MS-ESI *m/z* (rel. int.): 300.0-302.0 ([MH]⁺, 100).

HPLC: 方法 A, 検出 UV 254 nm, RT= 6.93分.

10

【 0 3 8 3 】

5 - (4 - ブロモメチル - ベンジルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン 2 2

20

5 - ヒドロキシ - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (1 . 0 0 g、4 . 4 2 mmol) を、マグネチックスターラーを備えた 3 0 mL の密封チューブ内に、不活性雰囲気の中で加えた。無水 D M F (1 5 mL)、C s₂ C O₃ (1 . 5 2 g、4 . 4 6 mmol) および 1 , 4 - ビス - ブロモメチル - ベンゼン (2 . 3 3 g、8 . 8 4 mmol) を連続的に加えた。反応混合液を 1 時間、9 0 ° で攪拌した。D M F 蒸発後、反応混合液を水 5 0 mL に注ぎ込み、A c O E t (3 × 1 0 0 mL) で抽出した。有機層を 0 . 1 N の K O H (1 0 mL)、ブライン (2 × 2 0 mL) で洗浄し、M g S O₄ の上で乾燥、濾過、蒸発させ乾燥した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー (S i O₂、C H₂ C l₂ : A c O E t = 9 : 1 ~ 8 : 2) にて精製し、蒸発後黄色の固体として 5 - (4 - ブロモメチル - ベンジルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オンの 2 2 (4 0 0 mg、収率 2 2 %) を得た。

30

【 0 3 8 4 】

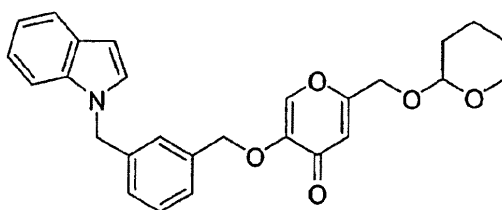
5 - [3 - インドール - 1 - イル - メチル - ベンジルオキシ] - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル)] - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 8 5 8 9)

5 - ヒドロキシ - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (0 . 3 0 g、1 . 3 3 mmol) を、マグネチックスターラーを備えた 5 0 mL の丸底フラスコ内に、不活性雰囲気の中で加えた。無水 T H F (1 6 mL) および N a H の 6 0 % 油中分散液 (5 6 mg、1 . 3 9 mmol) を連続的に加えた。3 0 分後に 1 - (3 - ブロモメチル - ベンジル) - 1 H - インドールの 2 1 (0 . 3 8 g、1 . 2 7 mmol) を室温で加えた。反応混合液を 1 0 時間、還流しながら攪拌した。反応混合液を水 1 0 0 mL に注ぎ込み、A c O E t (3 × 6 0 mL) で抽出した。有機層を 0 . 1 N の K O H (1 0 mL)、ブライン (2 × 1 0 mL) で洗浄し、M g S O ₄ の上で乾燥、濾過、蒸発させ乾燥した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー (S i O ₂、C H ₂ C l ₂ : 酢酸エチル = 9 : 1 ~ 8 : 2) にて精製し、蒸発後にペースト状生成物として E H T 8 5 8 9 (2 1 0 mg、収率 3 7 %) を得た。

10

【 0 3 8 8 】

【 化 1 5 0 】



20

MW: 445.51; 収率 : 37 %; 無色の油状物.

R_f: 0.50 (CH₂Cl₂/EtOAc: 8/2).

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.57-1.85 (m, 6H, CH₂-CH₂-CH₂), 3.51-3.57 (m, 1H, O-CH₂), 3.78-3.86 (m, 1H, O-CH₂), 4.29 (d, *J*_{BA} = 14.4 Hz, 1H, O-CH₂), 4.49 (d, *J*_{AB} = 14.4 Hz, 1H, O-CH₂), 4.71 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 5.00 (s, 2H, N-CH₂), 5.33 (s, 2H, O-CH₂), 6.50 (s, 1H, C=CH), 6.56 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.03-7.30 (m, 8H, Ar-H), 7.40 (s, 1H, C=CH), 7.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ar-H).

30

MS-ESI *m/z* (rel. int.): 446.1 ([MH]⁺, 100).

HPLC: 方法 A, 検出 UV 254 nm, EHT 8589, RT=6.47 分, ピーク面積 99.5%.

【 0 3 8 9 】

5 - [4 - インドール - 1 - イル - メチル - ベンジルオキシ] - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル)] - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 3 9 8 6)

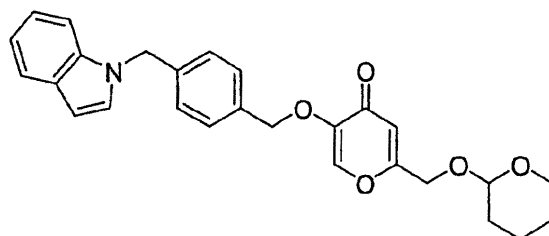
1 H - インドール (1 3 7 mg、1 . 1 7 mmol) を、マグネチックスターラーを装備した 3 0 mL の密封チューブに不活性雰囲気の中で加えた。無水 D M F (5 mL) および N a H の 6 0 % 油中分散液 (5 0 mg、1 . 2 5 mmol) を連続的に 4 で加えた。3 0 分後に 5 - (4 - ブロモメチル - ベンジルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オンの 2 2 (0 . 4 0 g、0 . 9 8 mmol) の D M F (2 mL) 溶液を 4 で加えた。反応混合液を 1 時間、室温で攪拌した。反応混合液を水 5 0 mL に注ぎ込み、A c O E t (3 × 7 0 mL) で抽出した。有機層をブライン (2 × 2 0 mL) で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥、濾過した後蒸発して乾燥した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー (S i O ₂、C H ₂ C l ₂ : A c O E t = 9 : 1 ~ 8 : 2) にて精製し、ベージュ色の固体として E H T 3 9 8 6 (2 0 0 mg、収率 5 0 %) を得た。

40

【 0 3 9 0 】

50

【化 1 5 1】



MW: 445.51; 収率: 50 %; ベージュ色の固体; 融点: 93.3 °C.

R_f 0.47 (CH₂Cl₂/EtOAc: 8/2).

10

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.58-1.84 (m, 6H, CH₂-CH₂-CH₂), 3.51-3.56 (m, 1H, OCH₂), 3.77-3.83 (m, 1H, OCH₂), 4.29 (d, *J*_{BA} = 14.4 Hz, 1H, OCH₂), 4.48 (d, *J*_{AB} = 14.4 Hz, 1H, OCH₂), 4.70 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 5.02 (s, 2H, NCH₂), 5.33 (s, 2H, OCH₂), 6.50 (s, 1H, -C=CH-), 6.55 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.09-7.33 (m, 8H, Ar-H), 7.49 (s, 1H, -C=CH-), 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar-H).

MS-ESI *m/z* (rel. int.): 446.1 ([MH]⁺, 100).

HPLC: 方法 A, 検出 UV 254 nm, **EHT 3986**, RT=6.45分, ピーク面積 99.5%.

20

【0 3 9 1】

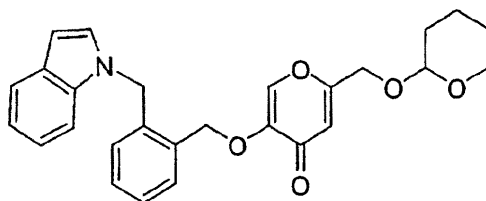
5 - (2 - インドール - 1 - イルメチル - ベンジルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オン (E H T 4 3 3 6)

1 H - インドール (3 7 mg、0 . 3 2 mmol) および 5 - (2 - プロモメチル - ベンゾイルオキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 4 H - ピラン - 4 - オンの 2 3 (0 . 1 0 g、0 . 2 8 mmol) を、マグネチックスターラーを装備した 2 5 mL の丸底フラスコに、不活性雰囲気の中で加えた。無水 D M S O (2 mL) および N a H の 6 0 % 油中分散液 (1 3 mg、0 . 3 2 mmol) を連続して加えた。反応混合液を 1 時間、室温で撹拌した。反応混合液を水 5 0 mL に注ぎ入れ、A c O E t (3 × 7 0 mL) で抽出した。有機層をブライン (2 × 2 0 mL) で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥、濾過し、蒸発させ乾燥した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー (S i O ₂、シクロヘキサン : A c O E t = 8 : 2) で精製し、油状物として E H T 4 3 3 6 (2 3 mg、収率 2 1 %) を得た。

30

【0 3 9 2】

【化 1 5 2】



MW: 445.51, 収率: 21 %; 褐色の油状物.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.45-1.80 (m, 6H, 3xCH₂), 3.42-3.55 (m, 1H, OCH₂), 3.70-3.82 (m, 1H, OCH₂), 4.24 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, OCH₂), 4.43 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, OCH₂), 4.65 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, OCHO), 4.86 (s, 2H, CH₂N), 5.43 (s, 2H, CH₂O), 6.45 (s, 1H, -C=CH-), 6.47 (d, *J* = 3.1 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1H, Ar-H), 6.84 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.03 (ddd, *J* = 1.7 Hz, *J* = 7.2 Hz, *J* = 15.33 Hz, 2H, Ar-H), 7.16-7.23 (m, 4H, Ar-H), 7.30 (s, 1H, -C=CH-), 7.58 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 6.9 Hz, 1H, Ar-H)

MS-ESI *m/z* (rel. int.): 446.1 ([MH]⁺, 100), 220.1 (45).

HPLC: 方法 A, 検出 UV 254 nm, **EHT 4336** RT = 6.89 分, ピーク面積 >99 %.

10

20

【0393】

実施例 31 : 薬理学

本実施例は化合物の生物学的活性を示すために用いた一連のアッセイを開示する。

【0394】

方法

各種化合物をスクリーニングし、低分子 GTPase 活性に及ぼすそれらの直接作用ならびにそれらの抗増殖および抗腫瘍能を評価する一連の試験をデザインした。化合物 L 6 5 1 5 8 2 C A I (カルボキシアミドトリアゾール) を G タンパク質媒介性シグナル伝達阻害の陽性コントロールとして採用した (Kohnら、J. Natl. Cancer Inst., 1990)。

30

【0395】

a) 細胞培養および細胞傷害性アッセイ

4 種類のヒト腫瘍細胞株、即ち HCT 116 結腸腺癌、H 4 6 0 肺癌、MCF-7 および MDA-MB-231 乳癌細胞株、ならびに 3 種類の不死化しているが癌化はしていない細胞株、即ち NIH 3T3 マウス繊維芽細胞およびヒト乳房由来 MCF10-A および MRC-5 を ATCC より購入し、ATCC の指示に従い培養した。化合物に伴う細胞傷害性を決定には、Carmichael らが報告した (Cancer Res., 1996) マイクロカルチャーテトラゾリウムアッセイ (MTT) に改良を加えたものを用いた。簡単に説明すると、薬物を加える 24 時間前に、24 ウエルプレートの各ウエルに 5 × 10³ または 2 × 10⁴ 個の細胞を接種した。細胞を DMSO (ジメチルスルホキシド) の総容量を 1 % に調節した DMSO に溶解した 0、1、10、17.5、25 および 50 μM の化合物で処理した。処理 48 時間または 6 日後、培地を 0.5 mg/ml の MTT (Sigma) を含む PBS と交換し、フォルマザン結晶を 100 % DMSO に溶解する前に細胞をさらに 3 時間、37 °C でインキュベーションした。分光光度計を用いて波長 550 nm の吸光度を測定した。細胞生存分画および 50 % 阻害濃度を計算した。全てのアッセイは 3 重の測定にて実施した。

40

【0396】

50

b) 接着 - 非依存性増殖アッセイ

腫瘍細胞が持つ接着なしに増殖する能力に及ぼす化合物の効果を評価するために、HCT 116細胞を寒天またはマトリゲル(BD、France)に接種した。軟寒天を24ウエルプレート内に用いた3D増殖実験では、 5×10^3 個のHCT 116細胞を、0.3%軟寒天(Difco)および各種濃度の化合物(0.1、1、10、17.5、25および50 μ M)を含む完全培地250 μ L内に浮遊させた。次に細胞を0.5%の軟寒天に上層と同一濃度の化合物を含む固化層の上に注いだ。細胞を37℃で1週間インキュベーションしてから、細胞を位相差顕微鏡(Nikon)を用いて分析した。マトリゲルでの3D増殖実験では、 10^4 個のHCT 116細胞を5 mg/mlのマトリゲル(BD、France)および各種濃度の化合物(0.1、1、10、17.5、25および50 μ M)を含む完全培地300 μ Lに浮遊し、24ウエルプレート内に注ぎ込んだ。37℃で15分間固化した後、化合物を含む完全培地を各ウエルに加えた。細胞を1週間インキュベーションした後、Matrisperse(BD、France)をメーカー指示書に従い使用して細胞を集めた。回収後、トリパンブルー排除を利用して生存細胞数を測定した。

【0397】

c) Ras/Rac - 依存シグナル伝達経路分析

RasおよびRacシグナル伝達経路に及ぼす化合物の影響を、一方でImbler(Nature 1988)およびLin(Science, 1995)がそれぞれ報告した2種類のレポーターシステムを用い、他方で恒常的に活性化したRas(RasV12)およびRac(RacV12)存在下でのコロニー形成アッセイにより解析した。後者の実験では、直径10 cmのペトリ皿内の集密度50%のNIH3T3細胞に、リポフェクタミン-プラス試薬(Invitrogen)を製造元指示書に従い用いて、0.5 μ gのpSV2-RasV12またはpEXV-RacV12プラスミド0.5 μ gにpSV2-ネオマイシンプラスミド100 ngを加えたものをトランスフェクションした。48時間後、細胞をトリプシン処理して1/3に分割し、ゲネチシン(Invitrogen)400 μ g/mlおよび各種濃度の化合物(1、10、17.5、25および50 μ M)を添加した完全培地存在下に、耐性コロニーが出現するまで(2~3週)インキュベーションした。培地は3日ごとに交換した。最低50個の細胞からなるコロニーの数をフクシン2%で染色して数えた。

【0398】

d) 移動およびマトリゲル侵潤アッセイ

化学侵潤アッセイをAlibiniri(Cancer Res, 1987)記載のボイデンチャンバーに改良を加えたものを使って行った。孔径8 μ mのポリカーボネート膜を室温にて、48時間マトリゲルでコーティングした(125 μ g/cm²)。実験2時間前にマトリックスを、0.1%BSAを含む無血清培地で脱水した。

【0399】

接種1日後、 10^6 MDA-MB-231細胞を各種濃度の化合物(1、10、17.5、25および50 μ M)で一晩処理した。細胞をVersene(Invitrogen)を用いて集め、その数をトリパンブルー排除法で測定し、BSA0.1%を含む無血清培地で2回濯いであら、BSA0.1%および適当濃度の化合物を含む無血清培地内に再懸濁した。 10^5 個の処理細胞を上部チャンバー内に入れた。FBS10%および適当濃度の化合物を含む培地を下部チャンバーに入れ、化学誘引物質とした。ボイデンチャンバーを6時間、37℃でインキュベーションしてから、細胞をDiff-Quick(Dade-Berhing)で固定染色した。フィルター上部の細胞は綿棒を用い取り除いた。フィルター下側の細胞を光学顕微鏡で確認し計数した。移動アッセイは、コーティングなしフィルターを用い、同様にして行った。

【0400】

e) ゼラチンザイモグラフィ

メタロプロテアーゼMMP-2およびMMP-9の活性は、Lambertのゼラチン

10

20

30

40

50

分解ザイモグラフィー (S u r g e y 1 9 9 7) を用いてアッセイした。簡単に説明すると、M D A - M B - 2 3 1 細胞を I T S 液体サプリメント (S i g m a) と各種濃度の化合物 (1、1 0、1 7 . 5、2 5 および 5 0 μ M) が加えられた無血清培地中で一晩インキュベーションした。上清を集め、ウルトラフリー 3 0 k D A (M i l l i p o r e) を用い濃縮した。B r a f o r d 測定にて決定した等量のタンパク質を 1 % のゼラチンおよび 0 . 1 % の S D S (N o v e x) を含む 1 0 % w / v のポリアクリルアミドゲルにかけた。電気泳動後、ゲルを N o v e x Z y m o g r a m R e n a t u r i n g バッファード 3 0 分間、室温にて洗浄してから、一晩 3 7 で N o v e x Z y m o g r a m 発色バッファードとインキュベーションした。ゲルをクマジーブリリアントブルー G - 2 5 0 で染色し、そしてゼラチン分解活性を、染色されたゼラチンの青いバックグラウンドに対し透明なバンドとして視覚化した。 10

【 0 4 0 1 】

f) 細胞骨格分析

腫瘍細胞では大きな細胞骨格の再配置が観察されること、およびこの現象を低分子 G T P a s e が調節していることが分かっていることから、アクチン細胞骨格の分析を行った。カバースリップ上に播かれた半集密の細胞を各種濃度の化合物 (1、1 0、1 7 . 5、2 5 および 5 0 μ M) または賦形剤 (v e h i c l e) で 2 4 時間処理してから、4 % ホルムアルデヒドで 1 5 分間固定し、0 . 2 % T r i t o n X 1 0 0 で 5 分間透過処理してから P o w e r B l o c k (B i o g e n e x) 内で 1 0 分間インキュベーションした。アクチン繊維は 0 . 5 μ g / m l のフルオレセインイソチオシアネート (F I T C) - 標 20 識ファロイジンで 1 時間染色した。分析は倒立型蛍光顕微鏡を用いて行った。

【 0 4 0 2 】

結果

化合物を上記の各種インビトロ試験を通し試験した。結果を表 1 に示す。

【 0 4 0 3 】

【表 4】

表 1. スクリーニング結果

	傷害性 6d (IC 50, μ M)						MRC-5	MCF10-A	接着非依存性増殖 (IC50)	侵潤
	H460	HCT116	MDA231	MCF7	NIH3T3					
EH6600	>50	>50	>25	30	ND		ND	ND	-	ND
EH15700	>50	>50	20	>50	ND		ND	ND	-	ND
EH17600	>50	>50	>25	17.5	ND		ND	ND	ND	ND
EH20700	>50	>50	>50	>50	ND		ND	ND	ND	ND
EH27900	>50	>50	>25	40	ND		ND	ND	ND	ND
EH26900	>50	>50	>50	>50	ND		ND	ND	ND	ND
EH15301	>50	>50	>50	>50	>50		ND	ND	ND	ND
EH17401	>50	>50	>50	>50	>50		ND	ND	ND	ND
EH18401	>50	>50	>50	>50	>50		ND	ND	ND	ND
EH22501	>50	>50	50	>50	>50		ND	ND	ND	ND
EH10501	>50	>50	>50	>50	>50		ND	ND	ND	ND
EH26101	35	>50	40-45	>50	1-5		ND	ND	50 μ M	ND
EH30101	35	50	30-35	45	0.1-0.5		ND	ND	7.5 μ M	ND
EH16201	20	50	>50	25	25		ND	ND	12.5 μ M	ND
EH17700	15	30	15-20	20	ND		>50	ND	-	ND
EH5500	15	50	>50	35	ND		ND	ND	-	ND
EH15500	35	50	15	>50	ND		ND	ND	-	ND
EH10600	25	>50	10	40	ND		ND	ND	-	ND
EH22900	15	10	30	50	30		25	>50	<<1 μ M	減少
EH18900	40	35	>50	30	0.5		17.5	50	1-5 μ M	増加
EH31101	25	30	25	25	>50		ND	35	<1 μ M	増加
EH9301	25	20	25	20	50		35	>50	-	効果なし
EH16701	7	8.5	47.5	15	>50		>50	>50	-	効果なし
EH17701	5-10	5-10	35	15	ND		17.5	>50		
EH18601	25	50	>50	15	>50		ND	ND	-	効果なし
EH30701	15	8	15	20	ND		ND	ND	-	減少
EH28900	10	25	5	20	0.5		ND	50	-	ND
EH7701	6	7.5	22.5	17.5	40		20	>50	-	効果なし

10

20

30

40

50

	低分子 GTPases	コロニ 形成	細胞構造物変化							移動
			位相差	アクチン染色 (R:ラッフル; FC:局所複合体)						
				NIH3T3	MDA231	H460	HCT116			
	活性									
	Ras	Rac								
EH5500	-	-	+	細胞の脱組織構造化	ND	ND	ND	ND	ND	ND
EH15500	-	ND	+	細胞の脱組織構造化	ND	ND	ND	ND	ND	ND
EH17700	-	-	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	効果なし
EH10600	-	-	+	細胞の脱組織構造化	ND	ND	ND	ND	ND	ND
EH22900	-	-	+	R -, FC +	細胞伸展	ND	ND	ND	ND	阻害
EH18900	-	ND	+	R -, FC +	-	細胞伸展	細胞伸展	細胞伸展	細胞伸展	効果なし
EH31101	-	-	+	R -, FC +	-	-	-	-	-	効果なし
EH9301	ND	ND	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	効果なし
EH16701	ND	ND	ND	ND	細胞伸展	ND	ND	ND	ND	ND
EH17701	ND	ND	ND	ND	細胞伸展	ND	ND	ND	ND	ND
EH18601	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
EH30701	ND	ND	ND	ND	細胞伸展	ND	ND	ND	ND	ND
EH28900	-	ND	ND	ND	細胞伸展	ND	ND	ND	ND	ND
EH7701	ND	ND	ND	ND	細胞伸展	ND	ND	ND	ND	ND

10

20

30

【0404】

ND: 未決定; -: 化合物の影響は認められなかった; + 化合物の影響が認められた。傷害性試験: 記号> は IC50 が試験した化合物最高濃度でも得られなかった場合に用いた; 記号- は 3 次元増殖条件と通常の増殖条件 (接着非依存性増殖アッセイでの HCT115 細胞と傷害性アッセイでの HCT116) での IC50 に差が認められなかった場合に用いた。細胞構造物: 細胞ラッフル密度の低下が認められる R-, 局所複合体 (focal complexes) 密度の上昇が認められる FC+。一般所見も示した。

40

【0405】

化合物は、位置 R₁ にアルコールまたはベンジルオキシメチル基を持つ群と、同一位置に酸またはベンジルカルバモイル基を持つ群の 2 群に大きく分けられる。細胞傷害性試験は、第 1 群の化合物が腫瘍細胞株に対し最も毒性が強いことを示した。9 種類の化合物は、4 種類の腫瘍細胞株のうち少なくとも 3 細胞株に対し、処理 6 日後に 30 μM より低い

50

ところでIC50の傷害性を示した。化合物EH16701、EH7701、EH17701、EH30701、EH22900およびEH28900は、処理6日後に於いてHCT116に対しIC50が15 μ M以下と最も強い傷害性を示した。2種類の化合物EH22900およびEH18900はRas - 依存性のneoRクローン形成を阻害した(このアッセイではEH16701、EH7701、EH17701およびEH30701の影響はまだ試験していない)。化合物EH22900に関する結果を図1に示す。

【0406】

化合物EH22900はまた接着非依存性増殖にも最も強い影響を示した(図2)。化合物EH31101もまたそれほど強くないけれど、接着非依存性増殖に対し有意な影響を示した。

10

【0407】

化合物EH5500、EH15500およびEH10600は、 α -アクチン染色で認められるように、NIH3T3細胞の一般形態学に影響を及ぼすが、化合物EH22900、EH18900およびEH31101の場合は、それぞれ10 μ M、10 μ Mおよび50 μ Mの濃度で、膜ラッフルの特異的阻害とストレスファイバー数の増加が観察された。化合物EH22900の結果を図3に示す。化合物EH22900はまたMDA-MB-231の伸展も増加した。

【0408】

EH31101の場合、H460およびHCT116腫瘍細胞に対して、それぞれ25 μ Mおよび10 μ Mの化合物EH31101存在時に、伸展および細胞間連結破壊の用量 -

20

【0409】

化合物EH22900、EH18900、EH17701、EH16701、EH30701、EH18601、EH7701、EH9301およびEH31101の、MDA-MB-231細胞の浸潤特性に及ぼす影響のインビトロ評価からは、化合物EH22900、EH17701およびEH30701が17.5 μ Mの濃度で有意に阻害することが示された。化合物EH18900およびEH31101について、それぞれ50 μ Mおよび10 μ Mで浸潤特性の増加が認められた。その他化合物については、浸潤への有意な影響は観察されなかった。化合物EH22900についての結果を図4に示す。

【0410】

血清が誘導する移動の阻害が、化合物EH22900に関しては25 μ Mで、化合物EH31101に関しては10 μ Mで観察された。化合物EH22900についての結果を図5に示す。

30

【0411】

最後に、EH22900またはEH31101存在下での腫瘍細胞のメタロプロテアーゼMMP-2およびMMP-9分泌能力を、ザイモグラムゲルで定量化した。化合物EH22900およびEH31101はそれぞれ5 μ Mおよび0.1 μ Mの濃度で、用量依存的な形でMMP-2およびMMP-9を阻害した。

【0412】

即ちこれらの結果は、本発明の化合物(特にEH22900、EH30701およびEH17701の効果)の腫瘍細胞増殖阻害能力、アクチン構造物ならびに接着非依存性増殖および浸潤といった腫瘍細胞特異的な特性への作用能力を示している。

40

【0413】

実施例32:薬理学

1. 材料と方法

各種化合物をスクリーニングし、それらの抗増殖および抗腫瘍能を評価するために、別の一連のインビトロ試験をデザインした。

【0414】

参照物質L651582(Merck Institute for Therapeutic Research, Rahway, NJ)は、元々はコキシウム抑制薬とし

50

て開発されたカルボキシアミド - アミノ - イミダゾール化合物である (米国特許第 4 , 5 9 0 , 2 0 1 号) 。 L 6 5 1 5 8 2 は後に N C I により非ボルテジ型およびボルテジゲート (v o l t a g e - g a t e d) 型カルシウム経路の両方に対する合成阻害剤であることが示された。この化合物が様々なヒト細胞株において、 $1 \sim 10 \mu\text{M}$ の濃度でインビトロでの腫瘍細胞の運動、接着、転移能および増殖を阻害することが実証されている。インビトロ活性も示されており、化合物は現在非小細胞肺癌に関するフェイズ I I I 臨床試験中である。

【 0 4 1 5 】

細胞培養および細胞生存アッセイ

ある化合物の細胞生存率に及ぼす影響を決定するために、マイクロカルチャーテトラゾリウムアッセイ (M T T) を、改良を加えた形で C a r m i c h a e l ら (1 9 9 6) が記載したように行った。4種類のヒト腫瘍細胞株、即ち H C T 1 1 6 結腸腺腫癌、H 4 6 0 肺癌、M C F - 7 および M D A - M B 2 3 1 乳ガン細胞株、ならびに3つの不死化しているが非腫瘍性の細胞株、即ち N I H 3 T 3 マウス繊維芽細胞ならびにヒト乳房由来の M C F 1 0 - A およびヒト肺由来の M R C - 5 を A T C C より購入し、それらの推奨方法に従い培養した。簡単に述べると、薬物添加24時間前に、48ウエルプレートに、ウエルあたり $2.5 \times 10^3 \sim 2 \times 10^4$ 個の細胞を接種した。細胞をウエル中の D M S O 最終濃度が1%になるよう D M S O に溶解した化合物 $0 \sim 200 \mu\text{M}$ (1 1 濃度) で処理した。処理6日後、培地を 0.5 mg/ml の M T T (S i g m a) を含む P B S と交換し、ホルマザン結晶を100% D M S O に溶解する前に細胞を1~3時間、37 °C でインキュベーションした。分光光度計を用いて550 nm の吸光度を測定した。データを G r a p h P a d P r i s m ソフトウェア (G r a p h P a d S o f t w a r e , I n c . , S a n D i e g o , U S A) を用い分析し、そして I C 5 0 (細胞の50%が死亡する用量) を用量 - 反応曲線から計算した。

【 0 4 1 6 】

軟寒天培での接着非依存性細胞増殖アッセイ

非接着での腫瘍細胞の増殖能力におよぼすある化合物の影響を評価するために、H C T 1 1 6 細胞を軟寒天に接種した。薬物の影響が細胞集団全体に平均して及ぶマイクロプレートアッセイに対し、クローン原性アッセイは細胞増殖抑制作用物質 (即ち、コロニー数は減少せずにコロニーのサイズが小さくなる : M u r p h y M , J ら、1996年) と細胞傷害性作用物質 (即ちコロニー数が減少する) とを区別できる可能性がある。

【 0 4 1 7 】

簡単に説明すると、 5×10^3 個の H C T 1 1 6 細胞を軟寒天 (D i f c o) 0.3% および各種濃度の化合物 ($0 \sim 30 \mu\text{M}$ までの8濃度) を含む完全培地 $300 \mu\text{l}$ に再懸濁した。次に細胞を軟寒天0.5%および上層内と同一濃度の化合物とを含む固化培地層の上に注いだ。細胞を7日間、37 °C でインキュベーションしてから位相差顕微鏡 (N i k o n) およびデジタルカメラ (N i k o n , C o o l p i x 9 9 0) を用い各ウエルの写真を撮影した。次に写真を N I H 提供の無料画像分析ソフトウェア (I m a g e J) を用い分析し、クローンのサイズおよび数を決定した。

【 0 4 1 8 】

データは G r a p h P a d P r i s m ソフトウェアを用い分析し、そして I C 5 0 (細胞の50%が死亡する用量) を用量 - 反応曲線から計算した。それより I C 5 0 クローンサイズ / I C 5 0 クローン数の比を計算した。この比が1のとき (I C 5 0 サイズ = I C 5 0 数) 、化合物は「細胞傷害性」であるとした。比が0に近い場合 (I C 5 0 サイズ < I C 5 0 数) 、化合物は「細胞増殖抑制性」であるとした (図 6) 。

【 0 4 1 9 】

移動

悪性化細胞の本質的特徴の一つは、それらが移動し、宿主組織に侵入し、転移することである。ある化合物の腫瘍細胞の移動能力に及ぼす影響を評価するために、浸潤性の高い腫瘍細胞 M D A - M B - 2 3 1 を用いて移動アッセイを行った。このアッセイは F a l c

10

20

30

40

50

on HTS フルオロブロックインサート (Fluoroblock inserts) を用い行われた。ウシ胎児血清 (FBS; 化学誘引物質として使用) を含む培地をプレートウエルに加え、FBS を含まず、BSA を 0.1% 含む培地に再懸濁した 2×10^4 個の MDA-MB-231 細胞を各インサートウエルに加えた。対象の化合物を上部および下部両チャンバーの培地に加えた。プレートを 16 時間、37 °C でインキュベーションした。インキュベーション後、上部チャンバーより培地を取り除いてからインサートプレート全体を、BSA を 0.1% 含む培地中に $4 \mu\text{g/ml}$ のカルセイン - AM が加えられた第二の 24 ウエルプレートに移した。プレートを 1 時間、37 °C でインキュベーションし、ハンス緩衝生理食塩水 (HBSS) で濯いだ。Fluoroskan Ascent FL 蛍光プレートリーダーを用い、励起波長 (Ex) 485 nm 、発光波長 (Em) 517 nm で蛍光データを集めた。マトリゲル層およびメンブレンを通過した標識細胞だけを検出した。データは Graph Pad Prism ソフトウェアを用い分析した。

10

【0420】

2. 結果

結果は、最適な化学部分：芳香族 (各種置換基を持つインドール - 1 - イルまたは各種置換基を持つフェノキシ)、リンカーおよびコジック酸部分ごとに分割して、以下に示す。

【0421】

2.1. 芳香族部分周囲に多様性がある 5 炭素リンカーおよび保護化テトラヒドロピラニルコジック酸部分を有する化合物 (インドールおよびフェノキシ化合物) に関する結果

20

2.1.1 腫瘍および非腫瘍細胞株での MTT アッセイ

細胞生存率に影響する化合物の能力に対する芳香族部分を変化させることの影響力を決定するために、3 種類の癌細胞株 (H460、HCT116 および MCF7) を用いた MTT アッセイを、材料と方法の記載に従って実施した。IC₅₀ を計算し、最適化合物に関する結果を図 7 に示した。

【0422】

HCT116 では、細胞生存率に対し最も強く影響した化合物はインドリル化合物：EHT0823、EHT0533、EHT2427、EHT8617 および EHT7395 (図 7、上) であった。これら化合物の IC₅₀ は ($1.5 \sim 4 \mu\text{M}$) の間であった。最適なフェノキシ化合物は EHT1405 であり、その IC₅₀ は $4 \mu\text{M}$ である。インドリン (EHT8650) およびクロロプリン (EHT0248) は非常に高い IC₅₀ ($100 \mu\text{M}$ 超える) を示し、これら化合物が細胞生存率には顕著な影響を及ぼさないことが分かる。

30

【0423】

興味深いことに、これらの結果は MDA-MB-231 細胞 (図 7、下) および H460 細胞 (データ未提示) でも極めてよく似ており、化合物が各種起源の組織 (肺、乳房および結腸) に同様の活性を持つことが示された。

【0424】

MTT アッセイは非腫瘍細胞株 (MRC5 および MCF10A) についても実施した。これら細胞株における EHT0533 および EHT0823 の IC₅₀ は、腫瘍株である H460、HCT116 および MDA-MB-231 で得た IC₅₀ に比べ $1 \sim 10$ 倍高いことが示され、我々の化合物が非腫瘍細胞株 (データ未提示) に比べ腫瘍細胞株の生存率に優先的に影響することを示した。

40

【0425】

2.1.2 接着非依存性増殖アッセイ

HCT116 細胞の、接着と無関係に増殖する能力に及ぼす化合物の影響を研究するために、各種濃度の化合物存在下に細胞を軟寒天中で増殖した。これら実験より 1) コロニーのサイズへの影響に関するそれらの効力に従って化合物をランク付けし、そして 2) それらの作用モード (細胞傷害性対細胞増殖抑制性)。

【0426】

50

EHT2427、EHT0823、EHT7395およびEHT0533は全て、マイクロモルの範囲で、接着とは無関係に増殖するHCT116の能力に影響を及ぼした。IC₅₀は対照化合物L651582について計算したIC₅₀によく似ていた(図8)。

【0427】

さらに我々の実験では、L651582はクローン数に比べクローンサイズにより優先的に影響することが示された(IC₅₀クローンサイズ/IC₅₀クローン数の比=0.3; 図9)。この結果はL651582を細胞増殖抑制性化合物と記載している文献(Wasilenkoら、1996年)と一致する。これに対し、試験したインドリル化合物はクローンサイズとクローン数の両方について同等に影響した(0.5<IC₅₀クローンサイズ/IC₅₀クローン数<0.7)。結論すると、インドリル化合物は細胞傷害性作用モードを有する。

10

【0428】

2.1.3 移動アッセイ

インドリル化合物EHT0823を、文献中(KohnECら、1990; RustWLら、2000)に抗移動性化合物と報告されている参照化合物L651582と同時に移動アッセイにかけて試験した。結果を図10に示す。

【0429】

我々のシステムでは、10μMのL651582がMDA-MB-231細胞の移動を40%低下することが示された。完全な阻害は50μMの化合物で得た。10μMのEHT0823については細胞移動の有意な阻害は観察されなかった。50μMのEHT0823では、90%阻害が観察された。参照化合物L651582に比べると効率は低いものの、EHT0823がMDA-MB-231の細胞移動に影響できることが示された。

20

【0430】

2.2 リンカー部分周囲に多様性を持つ、保護テトラヒドロピラニルコジック酸部分を含む非置換インドール-1-イル化合物に関する結果

化合物の細胞生存率を変える能力に及ぼすリンカー部分の長さを変えることの影響を決定するために、3種類の腫瘍細胞株を用いたMTTアッセイを実施した。IC₅₀を計算し、最適化合物の結果を図11に示す。より明確にするために、化合物を3カテゴリーに分けた：非制約直鎖(2~8炭素；EHT7599、EHT4283、EHT5741、EHT7395、EHT2358、EHT8733、EHT2271)、キシレニル(4~6炭素に等しい間隔；EHT4336、EHT8589、EHT3986)および不飽和(4炭素；EHT6895)。

30

【0431】

結果は、リンカー長と化合物の腫瘍細胞生存率に対する阻害活性の間に直接の相関関係があることを示している(IC₅₀値は炭素数2から5で減少し、炭素数5から8でIC₅₀値は増加する)。このことは制約型および非制約型リンカーの両方について当てはまる。我々はまた非制約型リンカーを持つ化合物が制約型(キシレニルまたは不飽和)リンカーを持つ化合物に比べIC₅₀が2倍低いことも観察している。調べた構造の中では、炭素数5個の非制約型直鎖リンカーが最適な構造である。

【0432】

2.3 非置換インドリル部分、5炭素原子リンカーを持ち、コジック酸部分周囲に多様性を有する化合物に関する結果

O-THP保護化合物はOH非保護化合物の抗腫瘍活性に比し高い抗腫瘍活性を有することが示された(MTTおよび軟寒天アッセイにより；データは示していない)。しかしO-THP保護は化合物のcLogPを上昇させ、結果としてそれらの溶解度を低下させる。化合物の抗腫瘍活性に影響を及ぼさずにcLogP値を下げる、O-THP保護の置換が可能な残基を特定するための新たな研究を開始した。

40

【0433】

そのために、HCT166腫瘍細胞株を用いたMTTアッセイを実施した。次の残基を試験した：ベンゾイル(EHT6517)、シクロヘキサンカルボキシレート(EHT2

50

253)、エチルカルバミン酸(EHT1120)、シクロヘキシルカルバミン酸(EHT6231)、フェニルカルバミン酸(EHT4902)およびフロノ酸(EHT4167)誘導体。参照化合物はEHT7395であった。結果を図12に示す。

【0434】

最高の選択が、 IC_{50} が化合物EHT7395に比べ2倍だけ高くなったシクロヘキシルカルバミン酸残基、EHT6231であることが示された。

【0435】

【表5】

参考文献

10

Carmichael J, DeGraff WG, Gazdar AF, Minna JD, Mitchell JB. Evaluation of a tetrazolium-based semiautomated colorimetric assay: assessment of radiosensitivity. *Cancer Res.* 1987 Feb 15;47(4):943-6.

Kohn EC, Liotta LA. L651582: a novel antiproliferative and antimetastasis agent.

J Natl Cancer Inst. 1990 Jan 3;82(1):54-60.

20

Murphy MJ Jr, Fushimi F, Parchment RE, Barbera-Guillem E. Automated imaging and quantitation of tumor cells and CFU-GM colonies in microcapillary cultures: toward therapeutic index-based drug screening. *Invest New Drugs.* 1996;13(4):303-14.

Rust WL, Huff JL, Plopper GE. Screening assay for promigratory/antimigratory compounds.

Anal Biochem. 2000 Apr 10;280(1):11-9.

30

Wasilenko WJ, Palad AJ, Somers KD, Blackmore PF, Kohn EC, Rhim JS, Wright GL Jr, Schellhammer PF. Effects of the calcium influx inhibitor carboxyamido-triazole on the proliferation and invasiveness of human prostate tumor cell lines. *Int J Cancer.* 1996 Oct 9;68(2):259-64.

40

【図面の簡単な説明】

【0436】

【図1】化合物EH22900存在下、または非存在下に、空のベクターでトランスフェクションした場合と比較した、活性化Ras(RasV12)を発現するベクターでトランスフェクションした後のneoR-NIH3T3のコロニー数。

【図2】接着培養条件および非接着培養条件にて化合物EH22900で処理したHCT116細胞の細胞生存。

【図3】化合物EH22900存在下または非存在下での、アクチン繊維に特異的に結合するFITC標識パロイジンによるNIH3T3繊維芽細胞の染色。

50

【図4】ボイデンチャンバーで測定した、1% DMSOまたは各種濃度のEH22900で処理したMDA-MB-231細胞の侵入パーセント。

【図5】ボイデンチャンバーで測定した、1% DMSOまたは各種濃度のEH22900で処理したMDA-MB-231細胞の移動パーセント。

【図6】軟寒天アッセイの用量-反応曲線例。細胞静止化合物(L651582、左)および化合物EHT8617、右)の例。

【図7】MTT生存能試験で測定した、細胞株HCT116(上)およびMDA-MB-231(下)に対する化合物の抗増殖効果。2.5 $\times 10^3$ (HCT116)または7.5 $\times 10^3$ (MDA-MB-231)細胞を48ウエルプレートの中の、各種濃度の試験化合物を含む、または含まない10% FBS含有増殖培地に接種した。3日ごとに細胞培養物に適当な培地を与えた。細胞生存能は6日目に決定した。データを分析し、用量-反応曲線から、GraphPad Prismを使ってIC₅₀を計算した。図に示す結果は1~3回の実験の平均値 \pm SEMである。

【図8】軟寒天で増殖したコロニーの大きさに対するHCT116細胞の化合物処理の影響。5 $\times 10^3$ 個の細胞を24ウエルプレートの中の、指示量の化合物を添加した0.3%寒天含有培地に接種した。37℃で7日間インキュベーションした後、ウエルごとに写真を撮りImageJ画像解析ソフトウェアを使って分析した。具体的には、クローンの大きさと数を計算した。データをGraphPad Prismを用いて分析し、IC₅₀を計算した。図に示す結果は2~3回の実験の平均値 \pm SEMである。

【図9】接着非依存性増殖アッセイの、クローンの大きさおよびクロン数に関する用量反応曲線。

【図10】各種濃度のL651582およびEHT0823存在時のMDA-MB-231細胞の移動。ウシ胎児血清(FBS)を含有する、または含有しない培地に浮遊した5 $\times 10^4$ 個のMDA-MB-231細胞をボイデンチャンバーの上部ブラインドウエルの中、孔径8 μ mのフィルター上に播種した。細胞のフィルター通過移動能力を、ボイデンチャンバーの下部ウエルにFBSが存在する状態または存在しない状態でアッセイした。37℃で16時間インキュベーションした後、培地を取り除き、カルセイン含有培地と交換した。標識後、細胞を洗浄し、HBSSに浮遊してからフルオロスキャンを使って蛍光を測定した。蛍光値は1%のDMSOコントロールについて得た蛍光に対し標準化した。プロットしたデータは各種条件での、2ウエルに関する平均値 \pm SEMである。

【図11】リンカー成分付近が変化している、コジック酸成分中に-CH₂O-THP(THP:テトラヒドロピラン基)を有する各種インドリル化合物に関する、MTTで測定したH460およびMDA-MB-231細胞のIC₅₀の比較。2.5 $\times 10^3$ (H460)~7.5 $\times 10^3$ 個(MDA-MB-231)細胞を48ウエルプレート中の10% FBSおよび各種濃度の化合物を含む培地に接種し、3日ごとに培地を加えた。MTTを使って6日目の生存細胞数を決定した。次にバイオ分析ソフトウェアGraph Prismを用い、用量-反応曲線からIC₅₀を計算した。値は二重測定で行った1~2回の実験の平均値である。

【図12】コジック酸成分の位置6に各種基がある5炭素リンカーを有する各種インドリル化合物に関する、MTTで測定したIC₅₀の比較。

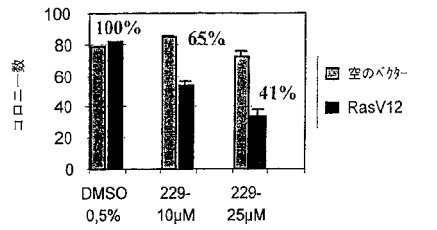
10

20

30

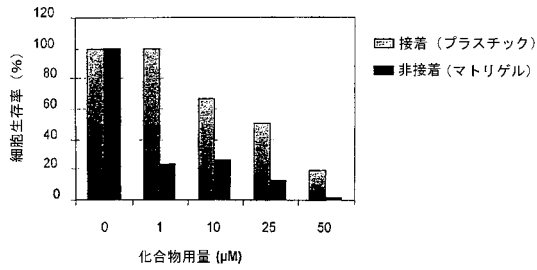
40

【図 1】

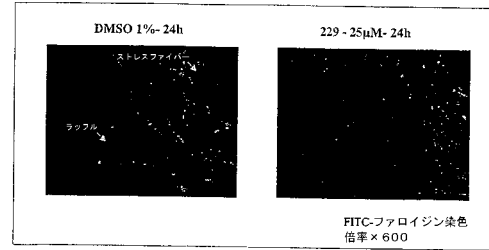


【図 2】

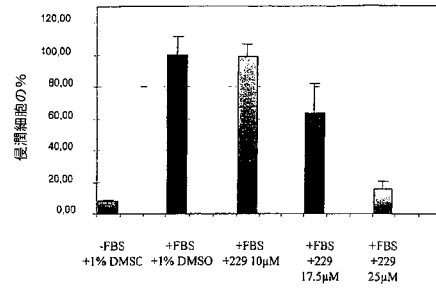
HCT116細胞増殖に対する229の効果



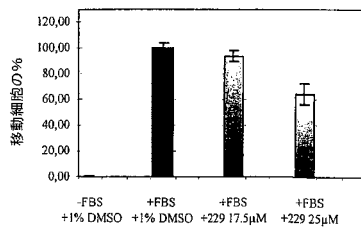
【図 3】



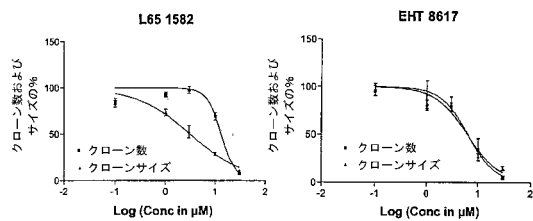
【図 4】



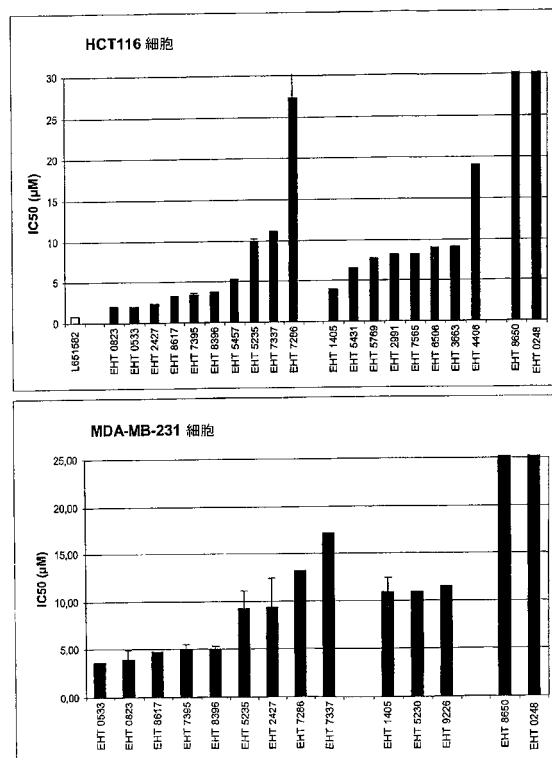
【図 5】



【図 6】



【図 7】



【 図 8 】

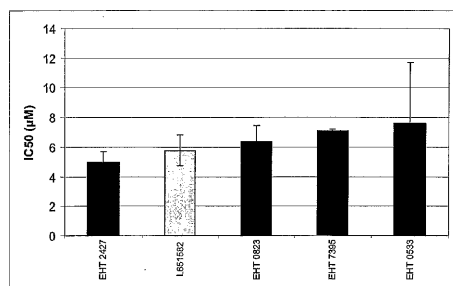
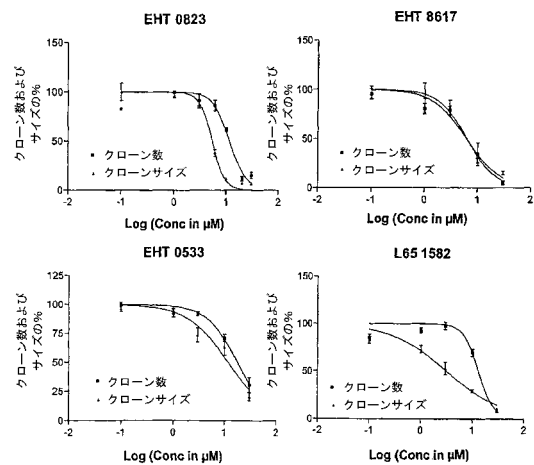
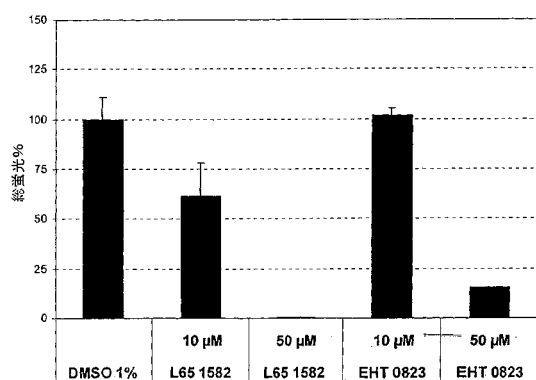


FIGURE 8

【 図 9 】



【 図 10 】



【 図 11 】

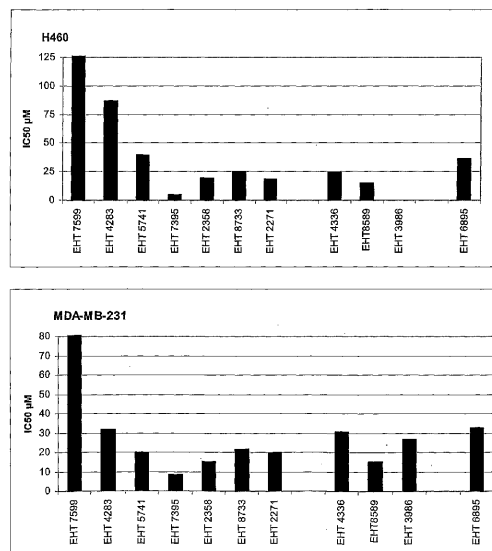
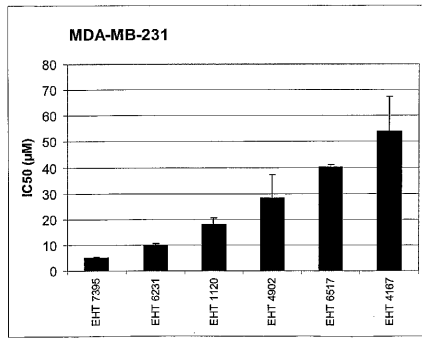


FIGURE 11

【 図 12 】

**FIGURE 12**

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IB 03/01050

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D309/38 C07D405/12 C07D405/14 C07D407/12 C07D411/14 C07D407/14 A61K31/351 //(C07D405/12,309:00,209:00), (C07D405/14,309:00,307:00,209:00),(C07D407/12,309:00,309:00), According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 812 584 A (MASATERU MIYANO ET AL) 14 March 1989 (1989-03-14) examples 1-15	1-6, 16-22
X	US 4 705 871 A (MASATERU MIYANO ET AL) 10 November 1987 (1987-11-10) claims 1-4	1-6, 16-22
X	US 4 644 071 A (MASATERU MIYANO ET AL) 17 February 1987 (1987-02-17) claims 1-20	1-22
X	US 4 855 310 A (MURASE KIYOSHI ET AL) 8 August 1989 (1989-08-08) example 6	1
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 July 2003		Date of mailing of the international search report 23/07/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Goss, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In **national Application No**
PCT/IB 03/01050

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 (C07D405/14, 309:00, 309:00, 213:00), (C07D411/14, 333:00, 309:00, 309:00)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
10 July 2003		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Goss, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. Application No
 PCT/IB 03/01050

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4812584	A	14-03-1989	US 4644071 A US 4705871 A	17-02-1987 10-11-1987
US 4705871	A	10-11-1987	US 4644071 A US 4812584 A	17-02-1987 14-03-1989
US 4644071	A	17-02-1987	US 4812584 A US 4705871 A	14-03-1989 10-11-1987
US 4855310	A	08-08-1989	AT 102930 T CA 1269982 A1 DE 3587777 D1 DE 3587777 T2 EP 0181779 A1 ES 8707947 A1 ES 8801231 A1 ES 8801187 A1 ES 8801232 A1 ES 8801233 A1 ES 8801234 A1 ES 8801235 A1 ES 8801188 A1 ES 8801189 A1 KR 9004804 B1 PH 22520 A SU 1491337 A3 SU 1498389 A3 US 4908368 A US 5177215 A US 5258395 A JP 1487054 C JP 62174057 A JP 63035626 B SU 1470186 A3 SU 1438610 A3 SU 1493105 A3 SU 1452481 A3 SU 1454249 A3 ZA 8508493 A	15-04-1994 05-06-1990 21-04-1994 23-06-1994 21-05-1986 16-11-1987 01-03-1988 01-03-1988 01-03-1988 01-03-1988 01-03-1988 01-03-1988 01-03-1988 01-03-1988 06-07-1990 17-10-1988 30-06-1989 30-07-1989 13-03-1990 05-01-1993 02-11-1993 14-03-1989 30-07-1987 15-07-1988 30-03-1989 15-11-1988 07-07-1989 15-01-1989 23-01-1989 30-07-1986

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4433	A 6 1 K 31/4433	
A 6 1 K 31/52	A 6 1 K 31/52	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 D 405/12	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 405/14	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 407/12	C 0 7 D 407/12	
C 0 7 D 409/14	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 471/04	C 0 7 D 471/04	1 0 3 Z
C 0 7 D 473/40	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
	C 0 7 D 473/40	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN, GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC, EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,M X,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 ルブロン, ベルトラン
フランス国、エフ - 7 6 0 0 0 ルーアン、リュ・トマ・デュボスク 1 1 1
- (72)発明者 メル - ミロヴァノビッチ, ドミニク
フランス国、エフ - 9 4 2 0 0 イブリー - シュール - セーヌ、リュ・ラスパイユ 1 0
- (72)発明者 ロペス・ロドリゲス, マリア・ルース
スペイン国、エ - 2 8 0 4 0 マドリード、パホ・デ、ブロック・7、レクトール・ローヨ・ヴィ
ラノーヴァ・ヌメロ 1 0
- (72)発明者 ヴィソ・ベロンダ, アルマ
スペイン国、エ - 2 8 7 7 0 マドリード、コルメナール・ヴィエホ、ブロック・6、プラスコミ
ラン・ヌメロ 3 5
- (72)発明者 ボウソレイユ, エリク
フランス国、エフ - 7 5 0 1 5 パリ、リュ・ショプロ 5 ビス
- (72)発明者 ピカール, ヴィルジニー
フランス国、エフ - 7 5 0 1 1 パリ、アヴニュー・パルマンティエ 4 0
- (72)発明者 ピナール・ピネド, マリア・デル・カルメン
スペイン国、エ - 2 8 0 7 8 マドリード、サン・セバスチャン・デ・ロス・レイエス、アヴェニ
ーダ・フエンテ・デ・サン・イシドロ 1 2
- (72)発明者 タヴェルネ, ティエリー
フランス国、エフ - 6 2 2 8 0 サン・マルタン・ブローニュ・シュール・メール、リュ・ミシェ
ル・アンジュ 2 1、レズィダンス・ル・ヴァロン

F ターム(参考) 4C062 DD13

4C063 AA01 AA03 BB08 CC78 CC92 DD06 DD12 DD75 DD78 EE01
4C065 AA04 BB04 CC01 CC09 DD02 EE02 HH02 HH09 JJ01 KK09
LL01 PP07
4C086 AA01 AA02 AA03 BA07 BB02 BC13 BC17 CB05 CB07 GA02
GA04 GA07 GA08 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA54 ZB26