

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4358908号  
(P4358908)

(45) 発行日 平成21年11月4日(2009.11.4)

(24) 登録日 平成21年8月14日(2009.8.14)

(51) Int.Cl.

F 1

CO7C 317/44	(2006.01)	CO7C 317/44
CO7C 323/60	(2006.01)	CO7C 323/60
CO7C 323/65	(2006.01)	CO7C 323/65
CO7D 209/48	(2006.01)	CO7D 209/48
CO7D 333/24	(2006.01)	CO7D 333/24

Z

請求項の数 37 (全 127 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平9-524642
(86) (22) 出願日	平成9年1月2日(1997.1.2)
(65) 公表番号	特表2000-503012(P2000-503012A)
(43) 公表日	平成12年3月14日(2000.3.14)
(86) 國際出願番号	PCT/US1997/000264
(87) 國際公開番号	W01997/024117
(87) 國際公開日	平成9年7月10日(1997.7.10)
審査請求日	平成16年1月5日(2004.1.5)
(31) 優先権主張番号	60/009,484
(32) 優先日	平成8年1月2日(1996.1.2)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	アベンティス フアーマシューティカルズ インコーポレイテッド アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O 8807 ブリッジウォーター コーポレイト ドライヴ 55
(74) 代理人	弁理士 中村 梢
(74) 代理人	弁理士 大塚 文昭
(74) 代理人	弁理士 宍戸 嘉一
(74) 代理人	弁理士 竹内 英人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】置換(アリール、ヘテロアリール、アリールメチル又はヘテロアリールメチル)ヒドロキサム酸化合物

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

## 以下の群:

7-フェニル-3-フェニルスルホニルヘプタン酸ヒドロキシアミド;  
 7-フェニル-3-フェニルスルファニルヘプタン酸ヒドロキシアミド;  
 3-(4-アセトアミドフェニルスルホニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド;  
 3-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド;  
 3-(2-ナフタレニルスルホニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド;  
 3-(2-ナフタレニルスルファニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド;  
 3-(4-メトキシフェニルスルホニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド; 10  
 3-(4-メトキシフェニルスルファニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド;  
 3-(ベンジルスルホニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド;  
 3-(ベンジルスルファニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド;  
 N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-3-フェニルプロピオンアミド;  
 N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシベンゼンスルファニル)-3-フェニルプロピオンアミド;  
 3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-5-フェニルベンゼン酸ヒドロキシアミド;  
 3-(4-メトキシベンゼンスルファニル)-5-フェニルベンゼン酸ヒドロキシアミド;  
 3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-6-フェニルヘキサン酸ヒドロキシアミド;  
 3-(4-メトキシベンゼンスルファニル)-6-フェニルヘキサン酸ヒドロキシアミド;  
 3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-3-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド; 20  
 3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-3-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド;

3-(4-メトキシベンゼンスルファニル)-3-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 (±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルファニル-4-(4-ビフェニル)ブチルアミド；  
 (±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルファニル-4-(4-フェニルオキシフェニル)ブチルアミド；  
 (±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルファニル-4-(4-ベンジルオキシフェニル)ブチルアミド；  
 (±)-N-ヒドロキシ-3(4-メトキシフェニル)スルファニル-4-(4-n-ブチルオキシフェニル)ブチルアミド；  
 (±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルホニル-4-(4-ビフェニル)ブチルアミド；  
 (±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルホニル-4-(4-フェニルオキシフェニル)ブチルアミド；  
 (±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルホニル-4-(4-ベンジルオキシフェニル)ブチルアミド；  
 (±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルホニル-4-(4-n-ブチルオキシフェニル)ブチルアミド；  
 3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-3-エチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-3,7-ジフェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 N-ヒドロキシ-2-[1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-4-フェニルシクロヘキシリ]アセタミド；  
 (2R\*,3R\*)-2-アミノ-3-(4-メトキシベンゼン)スルホニル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 N-ヒドロキシ-2-[(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-6-フェニルヘキサンアミド；  
 (E)-N-ヒドロキシ-3-[(3,4-ジメトキシフェニル)チオ]-7-フェニル-2-ヘプテナミド；  
 (E)-N-ヒドロキシ-3-[(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-7-フェニル-2-ヘプテナミド；  
 (Z)-N-ヒドロキシ-3-[(3,4-ジメトキシフェニル)チオ]-7-フェニル-2-ヘプテナミド；  
 N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)チオ-2-(1-プロパン-3-イル)-7-フェニルヘプタンアミド；  
 N-ヒドロキシ-2-(1-プロパン-3-イル)-3-(4-メトキシフェニル)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミド；  
 N-ヒドロキシ-2-[(3,4-ジメトキシフェニル)チオ]-3-(3-フェニルプロピル-1-イル)-1-シクロペンテンカルボキシアミド；  
 N-ヒドロキシ-2-[(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(3-フェニルプロピル-1-イル)-1-シクロペンテンカルボキシアミド；  
 (-)-(2S,3R)-N-ヒドロキシ-2-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルホニル)-7-フェニルヘプタンアミド；  
 (+)-(2S,3R)-N-ヒドロキシ-2-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルホニル)-7-フェニルヘプタンアミド；  
 (-)-N-ヒドロキシ-2-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルフアニル)-7-フェニルヘプタンアミド；  
 (+)-N-ヒドロキシ-2-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルフアニル)-7-フェニルヘプタンアミド；  
 N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-4-フェニルブチルアミド；  
 N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-4-フェニルブチルアミド；  
 N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-3-フェニルプロピオンアミド；  
 N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-3-フェニルプロピオンアミド；  
 3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-5-フェニルペンタン酸ヒドロキシアミド；

10

20

30

40

50

3-(3,4-ジメトキシフェニルスルホニル)-5-フェニルペンタン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-6-フェニルヘキサン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-6-フェニルヘキサン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-6-フェニルヘキサン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(R<sup>\*</sup>)-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2-(S<sup>\*</sup>)-イソプロピル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルファニル)-2-イソプロピル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 (+)-(2R,3R)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 (+)-(2R,3R)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルホニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 (+)-(2R,3S)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 (+)-(2R,3S)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルホニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 1-[1-(3,4-ジメトキシフェニルスルホニル)-5-フェニルペンチル]シクロペンタンカルボン酸ヒドロキシアミド；  
 1-[1-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-5-フェニルペンチル]シクロペンタンカルボン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(4-メトキシベンゼンスルフィニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 (±)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミド；  
 (±)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミド；  
 (±)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルファニル-7-フェニルヘプタンアミド；  
 (±)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)スルファニル-7-フェニルヘプタンアミド；  
 (-)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミド；  
 (+)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミド；  
 (±)-(2R<sup>\*</sup>,3R<sup>\*</sup>)-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(2-フェノキシエチル)ヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 (±)-(2R<sup>\*</sup>,3R<sup>\*</sup>)-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(2-フェニルスルファニルエチル)ヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 (2R<sup>\*</sup>,3R<sup>\*</sup>)-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(2-フェニルスルファニルエチル)ヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 (±)-(2R<sup>\*</sup>,3S<sup>\*</sup>)-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(ベンゼンスルホニルメチル)ヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 (±)-(2R<sup>\*</sup>,3S<sup>\*</sup>)-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(フェニルスルファニルメチル)ヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 (±)-2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 (±)-3-(4-メトキシフェニルスルファニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシ

10

20

30

40

50

アミド；

(±)-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-5-メチルヘキサン酸ヒドロキシアミド；

5-(4-ブトキシフェニル)-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)ペンタン酸ヒドロキシアミド；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)ヘキサン酸ヒドロキシアミド；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-4-メチルペンタン酸ヒドロキシアミド；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-5-メチルヘキサン酸ヒドロキシアミド；

3-(3-ベンジルオキシフェニル)-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-N-ヒドロキシプロピオニアミド；

3-(2-ベンジルオキシフェニル)-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-N-ヒドロキシプロピオニアミド；

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-N-ヒドロキシプロピオニアミド；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-N-ヒドロキシ-3-(3-フェノキシフェニル)プロピオニアミド；

3-(3-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-N-ヒドロキシプロピオニアミド；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-N-ヒドロキシ-3-(3-(4-メトキシフェノキシ)フェニル)プロピオニアミド；

N-[2-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-3-ヒドロキシカルバモイルプロピル]-N-メチルベンズアミド；

N-[2-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-3-ヒドロキシカルバモイルブチル]-N-メチルベンズアミド；

メチル-フェニル-カルバミン酸 3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-4-ヒドロキシカルバモイルブチルエステル；

[3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-4-ヒドロキシカルバモイルブチル]メチルカルバミン酸ベンジルエステル；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)ヘキサン二酸-1-ヒドロキシアミド-6-(メチルフェニルアミド)；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)ヘプタン二酸-1-ヒドロキシアミド-7-(メチルフェニルアミド)；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-6-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)ヘキサン酸ヒドロキシアミド；

7-(3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-7-オキソヘプタン酸ヒドロキシアミド；

7-(3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-6-オキソヘキサン酸ヒドロキシアミド；

7-ベンゾ(1,3)ジオキソール-5-イル-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)ヘプタン酸ヒドロキシアミド；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-3-(チエン-3-イル)-N-ヒドロキシプロピオニアミド；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-5-フェニルペンタン酸ヒドロキシアミド；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-5-(3-フェノキシフェニル)ペンタン酸ヒドロキシアミド；

5-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)ペンタン酸ヒドロキシアミド；

2-{(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-[4-(4-フルオロベンジルオキシフェニル)メチル]-4-メチルペンタン酸ヒドロキシアミド；

10

20

30

40

50

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(4-フェニルブチル)ヘプタン酸ヒドロキシアミド；

2-[1-(3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-5-フェニルペンチル]-N 1-ヒドロキシ-N 4-メチル-N 4-フェニルサクシンアミド；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(3-フェニルプロピル)ヘプタン酸ヒドロキシアミド；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2-イソプロピル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2-イソブチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-ブロピルヘプタン酸ヒドロキシアミド；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(4-フェニルブチル)ヘプタン酸ヒドロキシアミド；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2-ベンゼンスルホニルエチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(5-フェニルペンチル)ヘプタン酸ヒドロキシアミド；

4-ベンゼンスルホニル-2-{(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]メチル}-N-ヒドロキシブチルアミド；

2-{(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]メチル}-N-ヒドロキシ-4-フェニルブチルアミド；

2-[(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]メチル]-N-ヒドロキシ-4-(2-メトキシエトキシ)ブチルアミド；

2-{(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]メチル}-N-ヒドロキシブチルアミド；

2-{(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]メチル}ペンタン酸ヒドロキシアミド；

2-{(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]メチル}-4-メチルペンタン酸ヒドロキシアミド；

2-{(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]メチル}-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド；

2-{(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]メチル}-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；

2-[(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]メチル]-5-フェニルペンタン酸ヒドロキシアミド；

2-[(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]メチル]-N 1-ヒドロキシ-N 4-メチル-N 4-フェニルサクシンイミド；

2-[(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]メチル]-6-フェニルヘキサン酸ヒドロキシアミド；

2-[ビフェニル-4-イル-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)メチル]-4-メチルペンタン酸ヒドロキシアミド；

2-[(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-(4-フェノキシフェニル)メチル]-N-ヒドロキシ-4-(2-メトキシエトキシ)ブチルアミド；

2-[(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-(4-フェノキシフェニル)メチル]-N-ヒドロキシブチルアミド；

4-ベンゼンスルホニル-2-[ビフェニル-4-イル-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)メチル]-N-ヒドロキシブチルアミド；

10

20

30

40

50

2-[ビフェニル-4-イル-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)メチル]-N-ヒドロキシ-4-フェニルプチルアミド；  
 2-[ビフェニル-4-イル-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)メチル]-N-ヒドロキシ-4-(2-メトキシエトキシ)プチルアミド；  
 2-[ビフェニル-4-イル-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)メチル]-N-ヒドロキシプチルアミド；  
 2-[ビフェニル-4-イル-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)メチル]-4-メチルペンタン酸ヒドロキシアミド；  
 2-[ビフェニル-4-イル-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)メチル]-N-ヒドロキシ-3-メチルプチルアミド；  
 2-[ビフェニル-4-イル-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)メチル]-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 2-[ビフェニル-4-イル-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)メチル]-5-フェニルペンタン酸ヒドロキシアミド；  
 2-[(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-(4-フェノキシフェニル)メチル]-N-ヒドロキシ-3-メチルプチルアミド；  
 2-[(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-(4-フェノキシフェニル)メチル]-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2-エチルヘキサン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2-(3-フェニルプロピル)ヘキサン酸ヒドロキシアミド；  
 2-[(3-ベンジルオキシフェニル)-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)メチル]-5-フェニルペンタン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-3-(4-エトキシフェニル)プロピオン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-3-(4-ビフェニル)プロピオン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-3-(4-フェノキシフェニル)プロピオン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピオン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-3-(4-フルオロベンジルオキシフェニル)プロピオン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-3-(4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニルプロピオン酸ヒドロキシアミド；  
 (+)-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 (-)-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 (-)-(2S,3S)-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルファニル)-2-メチル-7-ヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 (-)-(2S,3S)-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2-メチル-7-ヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 (-)-(2S,3R)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-2-メチル-7-ヘプタン酸ヒドロキシアミド；及び  
 (-)-(2S,3R)-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド  
 からなる群より選ばれる化合物、またはそのN-オキシド、その溶媒和物、その水和物または製薬上許容されるその塩。

## 【請求項2】

該化合物が、

7-フェニル-3-フェニルスルホニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 7-フェニル-3-フェニルスルファニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；

10

20

30

40

50

3-(4-アセトアミドフェニルスルホニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(2-ナフタレニルスルホニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(2-ナフタレニルスルファニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(ベンジルスルホニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；または  
 3-(ベンジルスルファニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド  
 である、請求の範囲第1項に記載の化合物。

## 【請求項3】

該化合物が、

3-(4-メトキシフェニルスルホニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド； 10  
 3-(4-メトキシフェニルスルファニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-3-フェニルプロピオニアミド；  
 N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシベンゼンスルファニル)-3-フェニルプロピオニアミド；  
 3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-5-フェニルペンタン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(4-メトキシベンゼンスルファニル)-5-フェニルペンタン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-6-フェニルヘキサン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(4-メトキシベンゼンスルファニル)-6-フェニルヘキサン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-3-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(4-メトキシベンゼンスルファニル)-3-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド； 20  
 ；  
 (±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルファニル-4-(4-ビフェニル)ブチルアミド；  
 (±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルファニル-4-(4-フェニルオキシフェニル)ブチルアミド；  
 (±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルファニル-4-(4-ベンジルオキシフェニル)ブチルアミド；  
 (±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルファニル-4-(4-n-ブチルオキシフェニル)ブチルアミド； 30  
 ；  
 (±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルホニル-4-(4-フェニルオキシフェニル)ブチルアミド；  
 (±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルホニル-4-(4-ベンジルオキシフェニル)ブチルアミド；  
 (±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルホニル-4-(4-n-ブチルオキシフェニル)ブチルアミド；  
 3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-3-エチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-3,7-ジフェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 N-ヒドロキシ-2-[1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-4-フェニルシクロヘキシリ]アセタミド； 40  
 (2R<sup>\*,3R<sup>\*</sup>},3R<sup>\*,3R<sup>\*</sup>})-2-アミノ-3-(4-メトキシベンゼン)スルホニル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)チオ-2-(1-プロパン-3-イル)-7-フェニルヘプタンアミド；  
 N-ヒドロキシ-2-(1-プロパン-3-イル)-3-(4-メトキシフェニル)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミド；  
 3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(4-メトキシベンゼンスルフィニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 (±)-(2R<sup>\*,3R<sup>\*</sup>},3R<sup>\*,3R<sup>\*</sup>})-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(2-フェノキシエチル) 50</sup></sup></sup></sup>

)ヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 (±)-(2R\*,3R\*)-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(2-フェニルスルファニルエチル)ヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 (2R\*,3R\*)-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(2-フェニルスルファニルエチル)ヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 (±)-(2R\*,3S\*)-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(ベンゼンスルホニルメチル)ヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 (±)-(2R\*,3S\*)-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(フェニルスルファニルメチル)ヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 (±)-2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸 10  
 ヒドロキシアミド；  
 (±)-3-(4-メトキシフェニルスルファニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 (±)-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-3-(4-エトキシフェニル)プロピオン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-3-(4-ビフェニル)プロピオン酸ヒドロキシ；  
 3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-3-(4-フェノキシフェニル)プロピオン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピオン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-3-(4-フルオロベンジルオキシフェニル)プロピオン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-3-(4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニルプロピオン酸ヒドロキシアミド；  
 (+)-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；または  
 (-)-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド 20  
 である、請求の範囲第1項に記載の化合物。  
 【請求項4】  
以下の群：  
 N-ヒドロキシ-2-[(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-6-フェニルヘキサンアミド；  
 (E)-N-ヒドロキシ-3-[(3,4-ジメトキシフェニル)チオ]-7-フェニル-2-ヘプテナミド；  
 (E)-N-ヒドロキシ-3-[(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-7-フェニル-2-ヘプテナミド；  
 (Z)-N-ヒドロキシ-3-[(3,4-ジメトキシフェニル)チオ]-7-フェニル-2-ヘプテナミド；  
 N-ヒドロキシ-2-[(3,4-ジメトキシフェニル)チオ]-3-(3-フェニルプロピル-1-イル)-1-シクロペンテンカルボキサミド；  
 N-ヒドロキシ-2-[(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(3-フェニルプロピル-1-イル) 40  
 )-1-シクロペンテンカルボキサミド；  
 (-)-(2S,3R)-N-ヒドロキシ-2-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-3-(3,4-オキシフェニルスルホニル)-7-フェニルヘプタンアミド；  
 (+)-(2S,3R)-N-ヒドロキシ-2-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-3-(3,4-オキシフェニルスルホニル)-7-フェニルヘプタンアミド；  
 (-)-N-ヒドロキシ-2-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-3-(3,4-オキシフェニルスルファニル)-7-フェニルヘプタンアミド；  
 (+)-N-ヒドロキシ-2-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-3-(3,4-オキシフェニルスルファニル)-7-フェニルヘプタンアミド；  
 N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-4-フェニルブチルアミド； 50

N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-4-フェニルブチルアミド；  
N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-3-フェニルプロピオニアミド；  
N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-3-フェニルプロピオニアミド；  
3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-5-フェニルペンタン酸ヒドロキシアミド；  
3-(3,4-ジメトキシフェニルスルホニル)-5-フェニルペンタン酸ヒドロキシアミド；  
3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-6-フェニルヘキサン酸ヒドロキシアミド；  
3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-6-フェニルヘキサン酸ヒドロキシアミド；  
3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-6-フェニルヘキサン酸ヒドロキシアミド；  
3-(R<sup>1</sup>)-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2-(S<sup>1</sup>)-イソプロピル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルファニル)-2-イソプロピル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
(+)-(2R,3R)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
(+)-(2R,3R)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルホニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
(+)-(2R,3S)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
(+)-(2R,3S)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルホニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
1-[1-(3,4-ジメトキシフェニルスルホニル)-5-フェニルペンチル]シクロペンタンカルボン酸ヒドロキシアミド；  
1-[1-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-5-フェニルペンチル]シクロペンタンカルボン酸ヒドロキシアミド；  
3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
(±)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミド；  
(±)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミド；  
(±)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルフィニル-7-フェニルヘプタンアミド；  
(±)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルファニル-7-フェニルヘプタンアミド；  
(±)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)スルファニル-7-ヘプタンアミド；  
(-)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミド；  
(+)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミド；  
3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-5-メチルヘキサン酸ヒドロキシアミド；  
5-(4-ブトキシフェニル)-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)ペンタン酸ヒドロキシアミド；  
3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)ヘキサン酸ヒドロキシアミド；  
3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-4-メチルペンタン酸ヒドロキシアミド；  
3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-5-メチルヘキサン酸ヒドロキシアミド；  
3-(3-ベンジルオキシフェニル)-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-N-ヒドロキシプロピオニアミド；  
3-(2-ベンジルオキシフェニル)-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-N-ヒドロキシプロピオニアミド；  
3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-N-ヒドロキシプロピオニアミド；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-N-ヒドロキシ-3-(3-フェノキシフェニル)プロピオニアミド；

3-(3-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-N-ヒドロキシプロピオニアミド；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-N-ヒドロキシ-3-(3-(4-メトキシフェノキシ)フェニル)プロピオニアミド；

N-[2-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-3-ヒドロキシカルバモイルプロピル]-N-メチルベンズアミド；

N-[2-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-3-ヒドロキシカルバモイルブチル]-N-メチルベンズアミド；

メチル-フェニル-カルバミン酸 3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-4-ヒドロキシカルバモイルブチルエステル；

[3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-4-ヒドロキシカルバモイルブチル]メチルカルバミン酸ベンジルエステル；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)ヘキサン二酸-1-ヒドロキシアミド-6-(メチルフェニルアミド)；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)ヘプタン二酸-1-ヒドロキシアミド-7-(メチルフェニルアミド)；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-6-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)ヘキサン酸ヒドロキシアミド；

7-(3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-7-オキソヘプタン酸ヒドロキシアミド；

7-(3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-6-オキソヘキサン酸ヒドロキシアミド；

7-ベンゾ(1,3)ジオキソール-5-イル-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)ヘプタン酸ヒドロキシアミド；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-3-(チエン-3-イル)-N-ヒドロキシプロピオニアミド；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-5-フェニルペンタン酸ヒドロキシアミド；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-5-(3-フェノキシフェニル)ペンタン酸ヒドロキシアミド；

5-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)ペンタン酸ヒドロキシアミド；

2-[3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-[4-(4-フルオロベンジルオキシフェニル)メチル]-4-メチルペンタン酸ヒドロキシアミド；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(4-フェニルブチル)ヘプタン酸ヒドロキシアミド；

2-[1-(3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-5-フェニルペンチル]-N-1-ヒドロキシ-N-4-メチル-N-4-フェニルサクシンアミド；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(3-フェニルプロピル)ヘプタン酸ヒドロキシアミド；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2-イソプロピル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2-イソブチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(4-フェニルブチル)ヘプタン酸ヒドロキシアミド；

3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-7-フェニル 10

20

30

40

50

ヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2-ベンゼンスルホニルエチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(5-フェニルペンチル)ヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 4-ベンゼンスルホニル-2-{(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]メチル}-N-ヒドロキシブチルアミド；  
 2-{(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]メチル}-N-ヒドロキシ-4-フェニルブチルアミド；  
 2-{(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]メチル}-N-ヒドロキシ-4-(2-メトキシエトキシ)ブチルアミド；  
 2-{(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]メチル}-N-ヒドロキシブチルアミド；  
 2-{(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]メチル}ペンタン酸ヒドロキシアミド；  
 2-{(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]メチル}-4-メチルペンタン酸ヒドロキシアミド；  
 2-{(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]メチル}-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド；  
 2-{(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]メチル}-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 2-{(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]メチル}-5-フェニルペンタン酸ヒドロキシアミド；  
 2-{(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]メチル}-N 1-ヒドロキシ-N 4-メチル-N 4-フェニルサクシンイミド；  
 2-{(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]メチル}-6-フェニルヘキサン酸ヒドロキシアミド；  
 2-[ビフェニル-4-イル-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)メチル]-4-メチルペンタン酸ヒドロキシアミド；  
 2-[{(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-(4-フェノキシフェニル)メチル]-N-ヒドロキシ-4-(2-メトキシエトキシ)ブチルアミド；  
 2-[{(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-(4-フェノキシフェニル)メチル]-N-ヒドロキシブチルアミド；  
 4-ベンゼンスルホニル-2-[ビフェニル-4-イル-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)メチル]-N-ヒドロキシブチルアミド；  
 2-[ビフェニル-4-イル-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)メチル]-N-ヒドロキシ-4-フェニルブチルアミド；  
 2-[ビフェニル-4-イル-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)メチル]-N-ヒドロキシ-4-(2-メトキシエトキシ)ブチルアミド；  
 2-[ビフェニル-4-イル-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)メチル]-N-ヒドロキシブチルアミド；  
 2-[ビフェニル-4-イル-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)メチル]-4-メチルペンタン酸ヒドロキシアミド；  
 2-[ビフェニル-4-イル-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)メチル]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド；  
 2-[ビフェニル-4-イル-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)メチル]-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 2-[ビフェニル-4-イル-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)メチル]-5-フェニルペンタン酸ヒドロキシアミド；  
 2-[{(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-(4-フェノキシフェニル)メチル]-N-ヒドロキシ

10

20

30

40

50

-3-メチルブチルアミド；  
 2-[(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-(4-フェノキシフェニル)メチル]-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2-エチルヘキサン酸ヒドロキシアミド；  
 3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2-(3-フェニルプロピル)ヘキサン酸ヒドロキシアミド；  
 2-[(3-ベンジルオキシフェニル)-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)メチル]-5-フェニルペンタン酸ヒドロキシアミド；  
 (-)-(2S,3S)-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルファニル)-2-メチル-7-ヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 (-)-(2S,3S)-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2-メチル-7-ヘプタン酸ヒドロキシアミド；  
 (-)-(2S,3R)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-2-メチル-7-ヘプタン酸ヒドロキシアミド；及び  
 (-)-(2S,3R)-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド

からなる群より選ばれる化合物、またはそのN-オキシド、その溶媒和物、その水和物または製薬上許容されるその塩。

【請求項 5】

該化合物が、3-(4-メトキシフェニルスルホニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。

【請求項 6】

該化合物が、3-(4-メトキシフェニルスルファニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。

【請求項 7】

該化合物が、(±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルホニル-4-(4-フェニルオキシフェニル)ブチルアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。

【請求項 8】

該化合物が、(±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルホニル-4-(4-ベンジルオキシフェニル)ブチルアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。

【請求項 9】

該化合物が、N-ヒドロキシ-2-[1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-4-フェニルシクロヘキシル]アセトアミドである請求の範囲第1項に記載の化合物。

【請求項 10】

該化合物が、N-ヒドロキシ-2-[(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-6-フェニルヘキサンアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。

【請求項 11】

該化合物が、N-ヒドロキシ-2-[(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(3-フェニルプロピル-1-イル)-1-シクロペンテンカルボキシアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。

【請求項 12】

該化合物が、(-)-N-ヒドロキシ-2-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-7-フェニルヘプタンアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。

【請求項 13】

該化合物が、3-(R<sup>\*</sup>)-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2-(S<sup>\*</sup>)-イソプロピル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。

【請求項 14】

該化合物が、(+)-(2R,3R)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 15】

該化合物が、(+)-(2R,3R)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルホニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。

## 【請求項 16】

該化合物が、(+)-(2R,3S)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。

## 【請求項 17】

該化合物が、(+)-(2R,3S)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルホニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。

## 【請求項 18】

該化合物が、3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。

10

## 【請求項 19】

該化合物が、3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。

## 【請求項 20】

該化合物が、(±)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。

## 【請求項 21】

該化合物が、(±)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルフィニル-7-フェニルヘプタンアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。

20

## 【請求項 22】

該化合物が、(-)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。

## 【請求項 23】

該化合物が、(+)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。

## 【請求項 24】

該化合物が、(±)-(2R\*,3S\*)-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(ベンゼンスルホニルメチル)ヘプタン酸ヒドロキシアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。

30

## 【請求項 25】

該化合物が、7-ベンゾ(1,3)-ジオキソール-5-イル-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)ヘプタン酸ヒドロキシアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。

## 【請求項 26】

該化合物が、3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2-イソプロピル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。

## 【請求項 27】

該化合物が、3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。

40

## 【請求項 28】

該化合物が、3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2-ベンゼンスルホニルエチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。

## 【請求項 29】

該化合物が、3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-3-(4-フェノキシフェニル)プロピオン酸ヒドロキシアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。

## 【請求項 30】

該化合物が、3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピオン酸ヒドロキシアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。

## 【請求項 31】

50

該化合物が、3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-3-(4-フルオロベンジルオキシフェニル)プロピオン酸ヒドロキシアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。

【請求項32】

該化合物が、(+)-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。

【請求項33】

該化合物が、(-)-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。

【請求項34】

該化合物が、(-)-(2S,3S)-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルファニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。 10

【請求項35】

該化合物が、(-)-(2S,3S)-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。

【請求項36】

該化合物が、(-)-(2S,3R)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。

【請求項37】

該化合物が、(-)-(2S,3R)-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドである、請求の範囲第1項に記載の化合物。 20

【発明の詳細な説明】

発明の分野

本発明は(アリール、ヘテロアリール、アリールメチル又はヘテロアリールメチル)ヒドロキサム酸化合物、それらの調製、これらの化合物を含む医薬組成物、及びマトリックスマタロプロテイナーゼ(MMP)、腫瘍壞死因子(TNF)又は環状AMPホスホジエステラーゼを抑制することにより調節し得る細胞活性を媒介するタンパク質と関連する症状の治療におけるそれらの医薬上の使用、又は細胞活性を媒介するそれと関連するタンパク質に関する。又、本発明は(アリール、ヘテロアリール、アラルキル又はヘテロアラルキル)ヒドロキサム酸化合物を調製するのに有益な中間体に関する。

TNFの如きサイトカインの異常に高い生理学的レベルと関連する症状が本発明に従って治療可能である。TNFは腫瘍の出血性壞死を生じ、かつその他の重要な生物活性を有する重要なプロ炎症サイトカインである。TNFはその他の細胞の中でも活性化マクロファージ、活性化Tリンパ球、ナチュラルキラー細胞、マスト細胞並びに好塩基性細胞、纖維芽細胞、内皮細胞及び脳星状細胞により放出される。 30

TNFの主たるin vivo作用は炎症及び異化として広く分類し得る。それは内毒素ショック、関節及び気道の炎症、免疫不全症状、同種移植拒絶の媒介物質として、又、悪性腫瘍疾患及び幾つかの寄生虫感染症と関連する悪液質に関係していた。敗血症、移植片対宿主疾患及び急性呼吸困難症候群の不十分な予知とのTNFの高血清レベルの関連、並びに多くのその他の免疫学的プロセスにおけるその役割に鑑みて、この因子は全般の炎症の重要な媒介物質と見なされる。 40

TNFは好中球、好酸球、纖維芽細胞及び内皮細胞を感作又は活性化して組織損傷媒介物質を放出する。又、TNFは単球、マクロファージ及びTリンパ球を活性化してコロニー刺激因子及びその他のプロ炎症サイトカイン、例えば、IL<sub>1</sub>、IL<sub>6</sub>、IL<sub>8</sub>及びGM-CSFの産生を生じ、これらが或る場合にTNFの最終効果を媒介する。Tリンパ球、単球、マクロファージ及び関連細胞を活性化するTNFの能力はヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症の進行に関係していた。これらの細胞がHIVで感染されるようになり、HIV複製が起きるためには、細胞が活性化状態で維持される必要がある。TNFの如きサイトカインは単球及びマクロファージ中でHIV複製を活性化することが示されていた。内毒素ショック、例えば、発熱、代謝性アシドーシス、低血圧及び脈管内凝固の特徴は海馬に対するTNFの作用により媒介され、又、血管内皮細胞の血液凝固阻止活性を低下する際に媒介されるものと考えられる。或 50

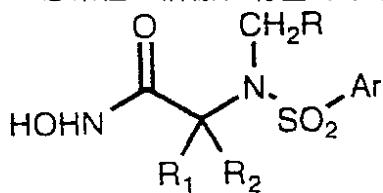
る症状と関連する悪液質はタンパク質異作用に対する間接的作用により媒介される。又、TNFは骨吸収及び急性期タンパク質合成を促進する。

TNFと関連する症状に関する本明細書中の説明はTNFそれ自体の産生に関する疾患、及びTNFとの会合により調節されるその他のサイトカイン、例えば、IL-1、又はIL-6（これらに限定されない）と関連する症状を含む。それ故、例えば、IL-1関連症状は、IL-1産生又は作用がTNFに応答して再燃又は分泌される場合、TNFと関連する症状と考えられるであろう。又、TNF-<sup>10</sup> 及びTNF-<sup>2</sup> は特にことわらない限り本明細書中で集約的に“TNF”と称される。何となれば、TNF-<sup>1</sup>（カケクチン）とTNF-<sup>2</sup>（リンホトキシン）の間に密接な構造相同意識があり、それらの夫々が同様の生物学的応答を誘発し、同じ細胞レセプターに結合する能力を有するからである。

又、酵素（これらは二次細胞メッセンジャーと関連する）、例えば、環状AMPホスホジエステラーゼを抑制することにより調節される病状と関連する症状が本発明に従って治療可能である。環状AMPホスホジエステラーゼは環状AMPレベルを調節し、順に、それによりその他の重要な生物学的反応を調節する重要な酵素である。それ故、型IV環状AMPホスホジエステラーゼを含む、環状AMPホスホジエステラーゼを調節する能力は種々雑多の生物学的状態を治療することができるものと関係していた。特に、型IV環状AMPホスホジエステラーゼのインヒビターは気管支拡張剤及び喘息予防剤としてかかわっており、又、好酸球蓄積を抑制し、好酸球の機能の抑制のための薬剤としてかかわっており、又、病的好酸球蓄積を伴う病因を特徴とし、又はその病因を有するその他の疾患及び症状を治療するための薬剤としてかかわっていた。又、環状AMPホスホジエステラーゼのインヒビターは炎症性疾患、増殖性皮膚疾患及び脳代謝抑制と関連する症状を治療することに関係している。マトリックスメタロプロテイナーゼ（MMP）、特に、コラゲナーゼ、ストロメリシン及びゼラチナーゼの活性と関連する症状、又はSchwartz MA, Van Wart HE, Prog. Med. Chem., 29, 271-334 (1992) により記載されたような症状が本発明に従って治療可能である。こうして、本発明は式Iの化合物、及び式Iの化合物を含む組成物を提供し、これらはMMPのインヒビターの投与により回復又は防止し得る症状を患っており、又はかかり易い患者の治療方法に使用される。例えば、本発明の化合物は結合組織破壊の抑制並びにこのような組織破壊を伴う症状、例えば、慢性関節リウマチ、骨関節炎、オステオペニア、例えば、骨多孔症、歯根膜炎、歯肉炎、角膜表皮潰瘍又は胃潰瘍、及び腫瘍転移、浸潤及び増殖の治療又は予防に有益である。又、MMPインヒビターとしての本発明の範囲内の化合物はTNFの産生を抑制でき（Mohlerら, Nature, 370, 218-220 (1994); Gearing AJHら, Nature, 370, 555-557 (1994); McGeehan GMら, Nature, 370, 558-561 (1994)）、こうして、TNFの産生又は作用の抑制が上記のようにTNFの有害な量と関連する症状の治療又は予防に潜在的に有益であると考えられる症状の治療又は予防に有益である。<sup>20</sup>

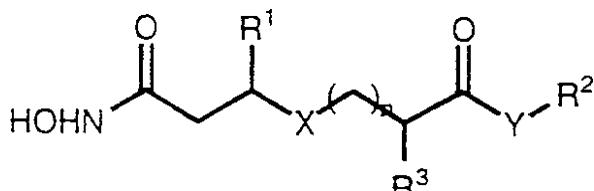
#### 報告された開発

EP特許出願公開No. 606046-A1は慢性関節リウマチ、組織潰瘍、骨の病気、腫瘍転移及びIV感染症の治療に有益であるマトリックスメタロプロテイナーゼインヒビターである式



の化合物に関する。その文献はその化合物がTNFを抑制することを開示していないし、又は示唆していない。<sup>30</sup>

日本特許出願公開第JP07196598-A1は、式



10

20

30

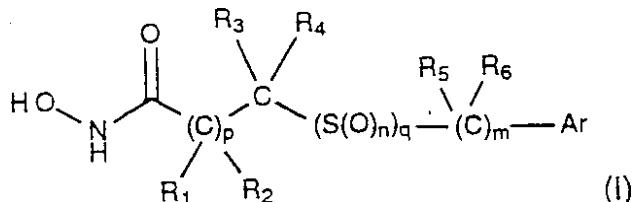
40

50

(式中、R<sup>1</sup>はアルキル基を表し、R<sup>2</sup>は水素原子、低級アルキル基又はベンジル基を表し、R<sup>3</sup>は水素原子又は低級アルキル基を表し、Xは硫黄原子、スルフィニル基又はスルホニル基を表してもよく、Yは酸素原子又はNHを表し、かつnは1～3の整数を表す)の化合物が慢性関節リウマチ、骨関節炎、腫瘍浸潤及び骨吸収を治療し、予防するのに有益であるコラゲナーゼインヒビターであることを開示している。その文献はその化合物がTNFを抑制することを開示していないし、又は示唆していない。

#### 発明の要約

本発明は式 I :



10

の化合物又はそのn-オキサイド、その溶媒和物、その水和物もしくはその医薬上許される塩に関する。

式中、

R<sub>1</sub>は水素、必要により置換されていてもよいアルキル、必要により置換されていてもよいアルケニル、必要により置換されていてもよいシクロアルキル、必要により置換されていてもよいシクロアルケニル、必要により置換されていてもよいアリール、必要により置換されていてもよいヘテロアリール、必要により置換されていてもよいアラルキル、必要により置換されていてもよいヘテロアラルキル、必要により置換されていてもよいアラルキルオキシアルキル、必要により置換されていてもよいアリールオキシアルキル、ヒドロキシ、必要により置換されていてもよいアルコキシ、必要により置換されていてもよいアリールオキシ、必要により置換されていてもよいアラルキルオキシ、Y<sup>3</sup>Y<sup>4</sup>N-、Y<sup>1</sup>Y<sup>2</sup>NC<sub>2</sub>O-アルキル、アリール-SO<sub>2</sub>Y<sup>1</sup>N-アルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、シクロカルバモイルアルキル又はイミドアルキルであり、

20

R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>は独立に水素又は必要により置換されていてもよいアルキルであり、又はR<sub>2</sub>及びR<sub>4</sub>はR<sub>2</sub>及びR<sub>4</sub>が結合されている炭素原子と一緒にされて必要により置換されていてもよいシクロアルキル又は必要により置換されていてもよいシクロアルケニルを形成し、又はR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>はR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>が結合されている炭素原子と一緒にされて必要により置換されていてもよいシクロアルキルを形成し、

30

R<sub>3</sub>は必要により置換されていてもよいアルキル、必要により置換されていてもよいアルケニル、必要により置換されていてもよいシクロアルキル、必要により置換されていてもよいシクロアルケニル、必要により置換されていてもよいアリール、必要により置換されていてもよいヘテロアリール、必要により置換されていてもよいアラルキル、必要により置換されていてもよいアラルケニル、必要により置換されていてもよいアラルキニル、必要により置換されていてもよいヘテロアラルキル、必要により置換されていてもよいアルキルオキシアルキル、必要により置換されていてもよいアリールオキシアルキル、必要により置換されていてもよいアリールオキシアルケニル、必要により置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルケニル、必要により置換されていてもよいアラルキルオキシアルキル、必要により置換されていてもよいヘテロアラルキルオキシアルキル、必要により置換されていてもよいヘテロアラルキルオキシアルケニル、必要により置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、必要により置換されていてもよい複素環、必要により置換されていてもよい複素環オキシアルキル又は必要により置換されていてもよい複素環オキシ、Y<sup>3</sup>Y<sup>4</sup>Nアルキル、Y<sup>1</sup>Y<sup>2</sup>NC<sub>2</sub>Oアルキル

40

50

、  $Y^1 Y^2 N C O$  - アルキル、イミドアルキルであり、又は  $R_3$  及び  $R_4$  は  $R_3$  及び  $R_4$  が結合されている炭素と一緒にされて必要により置換されていてもよいシクロアルキルを形成し、又は  $R_1$  及び  $R_2$  の一つと  $R_3$  及び  $R_4$  の一つは  $R_1$  及び  $R_2$  の一つと  $R_3$  及び  $R_4$  の一つが結合されている炭素と一緒にされて結合又は必要により置換されていてもよいシクロアルキルもしくは必要により置換されていてもよいシクロアルケニルを形成し、

Arは必要により置換されていてもよいアリール又は必要により置換されていてもよいヘテロアリールであり、

$Y^1$  及び  $Y^2$  は独立に水素、必要により置換されていてもよいアルキル、必要により置換されていてもよいアリール又は必要により置換されていてもよいアラルキルであり、又は  $Y^1$  及び  $Y^2$  は  $Y^1$  及び  $Y^2$  が結合されている窒素原子と一緒にされて必要により置換されていてもよい複素環を形成し、

$Y^3$  及び  $Y^4$  は独立に  $Y^1$  及び  $Y^2$  、又は必要により置換されていてもよいアシル、必要により置換されていてもよいアロイル、必要により置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル、必要により置換されていてもよいヘテロアラルキルオキシカルボニルもしくは必要により置換されていてもよいアルコキシカルボニルであり、

$n$  は 0、1 又は 2 であり、

$m$  は 0 又は 1 であり、

$p$  は 0 又は 1 であり、かつ

$q$  は 0 又は 1 である。

本発明の範囲内の化合物は有益な性質、更に特別には医薬特性を有する。それらは生理学的に有害な過剰の腫瘍壞死因子 (TNF) と関連する疾患を患っている患者の治療において TNF の產生又は生理学的効果を抑制するのに特に有益である。又、本発明の範囲内の化合物は環状AMPホスホジエステラーゼを抑制し、又、環状AMPホスホジエステラーゼを抑制することにより調節される病状と関連する症状、例えば、炎症及び自己免疫疾患、特に型IV環状AMPホスホジエステラーゼを含むこののような症状を治療するのに有益である。又、本発明の範囲内の化合物はマトリックスマタロプロテイナーゼを抑制し、MMPを抑制することにより調節される病状と関連する症状、例えば、組織破壊を伴うこののような症状及び生理学的に有害な過剰のTNFと関連する症状を治療するのに有益である。それ故、本発明は又これらの中間体並びにこれらの化合物及びそれらの中間体の調製方法に関する。

#### 発明の詳細な説明

先に使用され、又本発明の説明中に使用される以下の用語は、特にことわらな限り、以下の意味を有するものと理解されるべきである。

#### 定義

“患者”はヒト及びその他の哺乳類の両方を含む。

“アルキル”は鎖中に約 1 個 ~ 約 15 個の炭素原子を有する、直鎖又は分枝していてもよい脂肪族炭化水素基を意味する。好ましいアルキル基は鎖中に 1 個 ~ 約 12 個の炭素原子を有する。分枝は、一つ以上の低級アルキル基、例えば、メチル、エチル又はプロピルが線状アルキル鎖に結合されていることを意味する。“低級アルキル”は直鎖又は分枝していてもよい鎖中の約 1 個 ~ 約 4 個の炭素原子を意味する。アルキル基は一つ以上のヒドロキシ、ハロ、シクロアルキル、シクロアルケニル又は複素環により置換されていてもよい。アルキル基の例として、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、エチル、 $n$  - プロピル、 $i$  - プロピル、 $n$  - ブチル、 $t$  - ブチル、 $n$  - ペンチル、3 - ペンチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル及びドデシルが挙げられる。

“アルケニル”は炭素 - 炭素二重結合を含み、かつ鎖中に約 2 個 ~ 約 15 個の炭素原子を有して直鎖又は分枝していてもよい脂肪族炭化水素基を意味する。好ましいアルケニル基は鎖中に 2 個 ~ 約 12 個の炭素原子、更に好ましくは鎖中に約 2 個 ~ 約 4 個の炭素原子を有する。分枝は、一つ以上の低級アルキル基、例えば、メチル、エチル又はプロピルが線状アルケニル鎖に結合されていることを意味する。“低級アルケニル”は直鎖又は分枝してい

10

20

30

40

50

てもよい鎖中の約2個～約4個の炭素原子を意味する。アルケニル基は一つ以上のハロ又はシクロアルキルにより置換されていてもよい。アルケニル基の例として、エテニル、プロペニル、n-ブテニル、i-ブテニル、3-メチルブタ-2-エニル、n-ペンテニル、ヘプテニル、オクテニル、シクロヘキシルブテニル及びデセニルが挙げられる。

“シクロアルキル”は約3個～約10個の炭素原子の非芳香族単環式環系又は多環式環系を意味する。好ましい単環式シクロアルキル環として、シクロペンチル、フルオロシクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルが挙げられる。シクロペンチルが更に好ましい。シクロアルキル基は一つ以上のハロ、メチレン( $H_2C=$ )、アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、縮合アリール又は縮合ヘテロアリールにより置換されていてもよい。多環式シクロアルキル環の例として、1-デカリン、アダマント-(1-又は2-)イル及びノルボルニルが挙げられる。10

“シクロアルケニル”は炭素-炭素二重結合を含み、かつ約3個～約10個の炭素原子を有する非芳香族単環式環系又は多環式環系を意味する。好ましい単環式シクロアルケニル環として、シクロペンテニル、シクロヘキセニル又はシクロヘプテニルが挙げられる。シクロペンチルが更に好ましい。好ましい多環式シクロアルケニル環はノルボルニレンイルである。シクロアルケニル基は一つ以上のハロ、メチレン( $H_2C=$ )、アルキル、アラルキル又はヘテロアラルキルにより置換されていてもよい。

“アリール”は約6個～約10個の炭素原子を含む芳香族炭素環基を意味する。アリールの例として、フェニルもしくはナフチル、又は一つ以上のアリール基置換基（これらは同じであってもよく、又異なっていてもよい）で置換されたフェニルもしくはナフチルが挙げられ、この場合、“アリール基置換基”として、水素、アルキル、アリール、アラルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、カルボキシ、アシル、アロイル、ハロ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アシルアミノ、アロイルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルチオ、アリールチオ、アラルキルチオ、オキシアルキレニルオキシ、 $Y^1Y^2N-$ 、20

$Y^1Y^2NCO-$ 又は $Y^1Y^2NSO_2-$ （式中、 $Y^1$ 及び $Y^2$ は独立に水素、アルキル、アリール、及びアラルキルである）が挙げられる。好ましいアリール基置換基として、水素、アルキル、ヒドロキシ、アシル、アロイル、ハロ、ニトロ、シアノ、アルコキシカルボニル、アシルアミノ、アルキルチオ、30

$Y^1Y^2N-$ 、 $Y^1Y^2NCO-$ 又は $Y^1Y^2NSO_2-$ （式中、 $Y^1$ 及び $Y^2$ は独立に水素及びアルキルである）が挙げられる。

“ヘテロアリール”は約5員～約10員の芳香族単環式炭化水素環系又は多環式炭化水素環系（その環系中の一つ以上の炭素原子は炭素以外の一つ以上の元素、例えば、窒素、酸素又は硫黄である）を意味する。又、“ヘテロアリール”は一つ以上のアリール基置換基により置換されていてもよい。ヘテロアリール基の例として、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、キノリニル、及びインキノリニルが挙げられる。好ましいヘテロアリール基として、ピラジニル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、イソオキサゾリル及びイソチアゾリルが挙げられる。40

“複素環”は約4員～約10員の単環式環系又は多環式環系（その環系中の一つ以上の原子は窒素、酸素又は硫黄の中から選ばれた炭素以外の元素である）を意味する。複素環は必要により一つ以上のアルキル基置換基により置換されていてもよい。複素環部分の例として、キヌクリジン、ペンタメチレンスルフィド、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリジニル又はテトラヒドロフラニルが挙げられる。

“アラルキル”はアリール-アルキル-基（そのアリール及びアルキルは先に記載されたとおりである）を意味する。好ましいアラルキルは低級アルキル部分を含む。アラルキル基の例として、ベンジル、2-フェネチル及びナフタレンメチルが挙げられる。

“アラルケニル”はアリール-アルケニル-基（そのアリール及びアルケニルは先に記載されたとおりである）を意味する。好ましいアラルケニルは低級アルケニル部分を含む。アラルケニル基の例として、スチリル及びフェニルアリルが挙げられる。50

“アラルキニル”はアリール - アルキニル - 基(そのアリール及びアルキニルは先に記載されたとおりである)を意味する。好ましいアラルキニルは低級アルキニル部分を含む。アラルキニル基の例はフェニルアセチレン基である。

“ヘテロアラルキル”はヘテロアリール - アルキル - 基(そのヘテロアリール及びアルキルは先に記載されたとおりである)を意味する。好ましいヘテロアラルキルは低級アルキル部分を含む。ヘテロアラルキル基の例は4 - ピリジルメチルである。

“ヘテロアラルケニル”はヘテロアリール - アルケニル - 基(そのヘテロアリール及びアルケニルは先に記載されたとおりである)を意味する。好ましいヘテロアラルケニルは低級アルケニル部分を含む。アラルケニル基の例は4 - ピリジルビニルである。

“ヘテロアラルキニル”はヘテロアリール - アルキニル - 基(そのヘテロアリール及びアルキニルは先に記載されたとおりである)を意味する。好ましいヘテロアラルキニルは低級アルキニル部分を含む。ヘテロアラルキニル基の例は4 - ピリジルエチニルである。

“複素環アルキル”は複素環 - アルキル - 基(その複素環及びアルキルは先に記載されたとおりである)を意味する。好ましい複素環アルキルは低級アルキル部分を含む。複素環アルキル基の例はテトラヒドロピラニルメチルである。

“複素環アルキルオキシアルキル”は複素環 - アルキル - O - アルキル - 基(その複素環及びアルキル基は独立に先に記載されたとおりである)を意味する。ヘテロアラルキル基の例はテトラヒドロピラニルオキシメチルである。

“ヒドロキシ置換アルキル”はHO - アルキル - 基(そのアルキルは先に記載されたとおりである)を意味する。好ましいヒドロキシアルキルは低級アルキルを含む。ヒドロキシアルキル基の例として、ヒドロキシメチル及び2 - ヒドロキシエチルが挙げられる。

“アシル”はH - CO - 又はアルキル - CO - 基(そのアルキル基は先に記載されたとおりである)を意味する。好ましいアシルは低級アルキルを含む。アシル基の例として、ホルミル、アセチル、プロパノイル、2 - メチルプロパノイル、ブタノイル及びパルミトイルが挙げられる。

“アロイル”はアリール - CO - 基(そのアリール基は先に記載されたとおりである)を意味する。例示の基として、ベンゾイル並びに1 - ナフトイル及び2 - ナフトイルが挙げられる。

“アルコキシ”はアルキル - O - 基(そのアルキル基は先に記載されたとおりである)を意味する。アルコキシの例として、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、i - プロポキシ、n - ブトキシ及びヘプトキシが挙げられる。

“シクロアルキルオキシ”はシクロアルキル - O - 基(そのシクロアルキル基は先に記載されたとおりである)を意味する。シクロアルキルオキシ基の例として、シクロペンチルオキシ及びシクロヘキシルオキシが挙げられる。

“アルコキシアルキル”はアルキル - O - アルキル - 基(そのアルキル基は独立に先に記載されたとおりである)を意味する。アルコキシ基の例として、メトキシエチル、エトキシメチル、n - ブトキシメチル及びシクロペンチルメチルオキシエチルが挙げられる。

“アリールオキシ”はアリール - O - 基(そのアリール基は先に記載されたとおりである)を意味する。アリールオキシ基の例として、フェノキシ及びナフトキシが挙げられる。

“アラルキルオキシ”はアラルキル - O - 基(そのアラルキル基は先に記載されたとおりである)を意味する。アラルキルオキシ基の例として、ベンジルオキシ並びに1 - ナフタレンメトキシ又は2 - ナフタレンメトキシが挙げられる。

“アラルキルオキシアルキル”はアラルキル - O - アルキル基(そのアラルキル基及びアルキル基は先に記載されたとおりである)を意味する。アラルキルオキシアルキル基の例はベンジルオキシエチルである。

“アラルキルオキシアルケニル”はアラルキル - O - アルケニル基(そのアラルキル基及びアルケニル基は先に記載されたとおりである)を意味する。アラルキルオキシアルケニル基の例は3 - ベンジルオキシアリルである。

“アリールオキシアルキル”はアリール - O - アルキル - 基(そのアリール又はアルキル基は先に記載されたとおりである)を意味する。アリールオキシアルキル基の例はフェ

10

20

30

40

50

ノキシプロピルである。

“アリールオキシアルケニル”はアリール-O-アルケニル-基(そのアリール又はアルケニル基は先に記載されたとおりである)を意味する。アリールオキシアルケニル基の例はフェノキシアリルである。

“ヘテロアラルキルオキシ”はヘテロアラルキル-O-基(そのヘテロアラルキル基は先に記載されたとおりである)を意味する。ヘテロアラルキルオキシ基の例は4-ピリジルメチルオキシである。

“ヘテロアラルキルオキシアルキル”はヘテロアラルキル-O-アルキル基(そのヘテロアラルキル基及びアルキル基は先に記載されたとおりである)を意味する。ヘテロアラルキルオキシ基の例は4-ピリジルメチルオキシエチルである。10

“ヘテロアラルキルオキシアルケニル”はヘテロアラルキル-O-アルケニル基(そのヘテロアラルキル基及びアルケニル基は先に記載されたとおりである)を意味する。ヘテロアラルキルオキシアルケニル基の例は4-ピリジルメチルオキシアリルである。

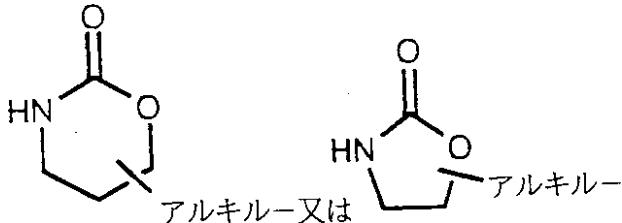
“アルキルチオ”はアルキル-S-基(そのアルキル基は先に記載されたとおりである)を意味する。アルキルチオ基の例として、メチルチオ、エチルチオ、i-プロピルチオ及びヘプチルチオが挙げられる。

“アリールチオ”はアリール-S-基(そのアリール基は先に記載されたとおりである)を意味する。アリールチオ基の例として、フェニルチオ及びナフチルチオが挙げられる。

“アラルキルチオ”はアラルキル-S-基(そのアラルキル基は先に記載されたとおりである)を意味する。アラルキルチオ基の例はベンジルチオである。20

“オキシアルキレンジオキシ”は-O-低級アルキル-O-基(その低級アルキル基は先に記載されたとおりである)を意味する。アルキレンジオキシ基の例は-O-CH<sub>2</sub>-O-である。

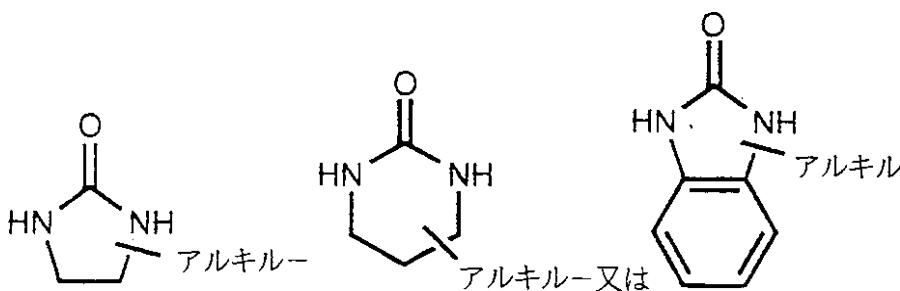
“シクロカルバモイルアルキル”は式



(そのシクロカルバモイル基はオキソオキサアザ複素環部分からなり、そのアルキル基は先に記載されたとおりである)

の化合物を意味する。そのアルキル部分はカルバモイル部分の炭素原子又は窒素原子を介してカルバモイルに結合されていてもよい。シクロカルバモイルアルキル基の例はN-オキサゾリジニルプロピルである。

“イミドアルキル”は式



(そのイミド基はオキソジアザ複素環部分からなり、そのアルキル基は先に記載されたとおりである)

の化合物を意味する。そのアルキル部分はカルバモイル部分の炭素原子又は窒素原子を介してカルバモイルに結合されていてもよい。イミドアルキル基の例はn-フタルイミドプロピルである。

“Y<sup>1</sup>Y<sup>2</sup>N-”は置換又は未置換アミノ基(Y<sup>1</sup>及びY<sup>2</sup>は先に記載されたとおりである)

10

20

30

40

50

を意味する。例示の基として、アミノ ( $\text{H}_2\text{N}-$ )、メチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジメチルアミノ及びジエチルアミノが挙げられる。

“アルコキシカルボニル”はアルキル-O-CO-基を意味する。アルコキシカルボニル基の例として、メトキシカルボニル及びエトキシカルボニルが挙げられる。

“アリールオキシカルボニル”はアリール-O-CO-基を意味する。アリールオキシカルボニル基の例として、フェノキシカルボニル及びナフトキシカルボニルが挙げられる。

“アラルコキシカルボニル”はアラルキル-O-CO-基を意味する。アラルコキシカルボニル基の例はベンジルオキシカルボニルである。

“ $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{NCO}-$ ”は置換又は未置換カルバモイル基 ( $\text{Y}^1$ 及び $\text{Y}^2$ は先に記載されたとおりである)を意味する。例示の基はカルバモイル ( $\text{H}_2\text{NCO}-$ )及びジメチルアミノカルバモイル ( $\text{Me}_2\text{NCO}-$ )である。

“ $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{NSO}_2-$ ”は置換又は未置換スルファモイル基 ( $\text{Y}^1$ 及び $\text{Y}^2$ は先に記載されたとおりである)を意味する。例示の基はアミノスルファモイル ( $\text{H}_2\text{NSO}_2-$ )及びジメチルアミノスルファモイル ( $\text{Me}_2\text{NSO}_2-$ )である。

“アシルアミノ”はアシル-NH-基 (アシルは本明細書に記載されたとおりである)である。

“アロイルアミノ”はアロイル-NH-基 (アロイルは本明細書に記載されたとおりである)である。

“アルキルスルホニル”はアルキル-SO<sub>2</sub>-基を意味する。好ましい基は、そのアルキル基が低級アルキルである基である。

“アルキルスルフィニル”はアルキル-SO-基を意味する。好ましい基は、そのアルキル基が低級アルキルである基である。

“アリールスルホニル”はアリール-SO<sub>2</sub>-基を意味する。

“アリールスルフィニル”はアリール-SO-基を意味する。

“ハロ”はフルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードを意味する。フルオロ、クロロ又はブロモが好ましく、フルオロ又はクロロが更に好ましい。

### 好ましい実施態様

本発明の好ましい化合物局面は式Iの化合物であり、式中、

R<sub>1</sub>は水素、必要により置換されていてもよいアルキル、必要により置換されていてもよいアルケニル、必要により置換されていてもよいシクロアルキル、ヒドロキシ、Y<sup>1</sup>Y<sup>2</sup>N-、アリールスルファニルアルキル、アリールスルフィニルアルキル又はアリールスルホニルアルキルであり、

R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>は独立に水素又は必要により置換されていてもよいアルキルであり、又はR<sub>4</sub>は必要により置換されていてもよいアリール又は必要により置換されていてもよいヘテロアリールであり、又はR<sub>2</sub>とR<sub>4</sub>はR<sub>2</sub>とR<sub>4</sub>が結合されている炭素原子と一緒にされて必要により置換されていてもよいシクロアルキル又は必要により置換されていてもよいシクロアルケニルを形成し、又はR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>はR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>が結合されている炭素原子と一緒にされて必要により置換されていてもよいシクロアルキルを形成し、

R<sub>3</sub>は必要により置換されていてもよいアルキル、必要により置換されていてもよいアリール、必要により置換されていてもよいヘテロアリール、必要により置換されていてもよいアラルキル、必要により置換されていてもよいヘテロアラルキル、Y<sup>3</sup>Y<sup>4</sup>Nアルキル、Y<sup>1</sup>Y<sup>2</sup>NCO<sub>2</sub>アルキル、Y<sup>1</sup>Y<sup>2</sup>NCO-アルキル、イミドアルキルであり、又はR<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>はR<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>が結合されている炭素と一緒にされて必要により置換されていてもよいシクロアルキルを形成し、又はR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>の一つとR<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>の一つはR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>の一つとR<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>の一つが結合されている炭素と一緒にされて結合又は必要により置換されていてもよいシクロアルキルもしくは必要により置換されていてもよいシクロアルケニルを形成し、

Arは必要により置換されていてもよいアリール又は必要により置換されていてもよいヘテロアリールであり、

Y<sup>1</sup>及びY<sup>2</sup>は独立に水素、必要により置換されていてもよいアルキル又は必要により置換されていてもよいアリールであり、又はY<sup>1</sup>とY<sup>2</sup>はY<sup>1</sup>とY<sup>2</sup>が結合されている窒素原子と

10

20

30

40

50

一緒にされて必要により置換されていてもよい複素環を形成し、かつ  
 $Y^3$ 及び $Y^4$ は独立に $Y^1$ 又は $Y^2$ 、又は必要により置換されていてもよいアロイルもしくは  
 必要により置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニルである。

本発明の別の好ましい化合物局面は、 $R_1$ が必要により置換されていてもよいアルキル、  
 必要により置換されていてもよいアルケニル、必要により置換されていてもよいアラルキ  
 ル又は必要により置換されていてもよいヘテロアラルキルである化合物である。

本発明の別の好ましい化合物局面は、 $R_1$ が必要により置換されていてもよいアルキルで  
 ある化合物である。

本発明の別の好ましい化合物局面は、 $R_1$ がヒドロキシである化合物である。

本発明の別の好ましい化合物局面は、 $R_1$ が必要により置換されていてもよいアルキルで  
 ある化合物である。 10

本発明の別の好ましい化合物局面は、 $R_1$ が $Y^1 Y^2 N^-$ であり、かつ $Y^1$ 又は $Y^2$ が水素で  
 ある化合物である。

本発明の別の好ましい化合物局面は、 $R_2$ が水素である化合物である。

本発明の別の好ましい化合物局面は、 $R_1$ 及び $R_2$ が必要により置換されていてもよいアル  
 キルである化合物である。

本発明の別の好ましい化合物局面は、 $R_3$ が必要により置換されていてもよいアリール、  
 必要により置換されていてもよいヘテロアリール、必要により置換されていてもよいアラ  
 ルキル、必要により置換されていてもよいヘテロアラルキル又は $Y^3 Y^4 N$ アルキルである  
 化合物である。 20

本発明の別の好ましい化合物局面は、 $R^3$ が必要により置換されていてもよいアラルキル  
 である化合物である。

本発明の別の好ましい化合物局面は、 $R_4$ が水素又は必要により置換されていてもよいアル  
 キルである化合物である。

本発明の別の好ましい化合物局面は、 $R_4$ が必要により置換されていてもよいアルキルで  
 ある化合物である。

本発明の別の好ましい化合物局面は、 $R_3$ 及び $R_4$ が結合されている炭素原子と一緒にされ  
 て $R_3$ 及び $R_4$ が必要により置換されていてもよいシクロアルキルを形成する化合物である  
 。

本発明の別の好ましい化合物局面は、 $Ar$ が必要により置換されていてもよいアリールであ  
 り、更に好ましくは4-メトキシフェニル又は3,4-ジメトキシフェニルである化合物  
 である。 30

本発明の別の好ましい化合物局面は、 $n$ が0又は2である化合物である。

本発明の別の好ましい化合物局面は、 $m$ が0である化合物である。

本発明の別の好ましい化合物局面は、 $q$ が1である化合物である。

本発明の使用に好ましい化合物は下記の種から選ばれる。

A 7-フェニル-3-フェニルスルホニルヘプタン酸ヒドロキシアミド、

B 7-フェニル-3-フェニルスルファニルヘプタン酸ヒドロキシアミド、

C 3-(4-アセトアミドフェニルスルホニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド、 40

D 3-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド、

E 3-(2-ナフタレンイルスルホニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド、

F 3-(2-ナフタレンイルスルファニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド  
 、

G 3-(4-メトキシフェニルスルホニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド、

H 3-(4-メトキシフェニルスルファニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド、

I 3-(ベンジルスルホニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド、 50

J 3 - (ベンジルスルファニル) - 7 - フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド、  
 K N - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 4 - フェニルブチルアミド、  
 L N - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシベンゼンスルファニル) - 4 - フェニルブチルアミド、  
 M N - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 3 - フェニルプロピオニアミド、  
 N N - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシベンゼンスルファニル) - 3 - フェニルプロピオニアミド、  
 O 3 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 5 - フェニルペンタン酸ヒドロキシアミド、  
 P 3 - (4 - メトキシベンゼンスルファニル) - 5 - フェニルペンタン酸ヒドロキシアミド、  
 Q 3 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 6 - フェニルヘキサン酸ヒドロキサミド、  
 R 3 - (4 - メトキシベンゼンスルファニル) - 6 - フェニルヘキサン酸ヒドロキサミド、  
 S 3 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 3 - メチル - 7 - フェニルヘプタン酸ヒドロキサミド  
 T 3 - (4 - メトキシベンゼンスルファニル) - 3 - メチル - 7 - フェニルヘプタン酸ヒドロキサミド  
 U (±) - N - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシフェニル)スルファニル - 4 - (4 - ビフェニル)ブチルアミド、  
 V (±) - N - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシフェニル)スルファニル - 4 - (4 - フェニルオキシフェニル)ブチルアミド、  
 W (±) - N - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシフェニル)スルファニル - 4 - (4 - ベンジルオキシフェニル)ブチルアミド、  
 X (±) - N - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシフェニル)スルファニル - 4 - (4 - n - ブチルオキシフェニル)ブチルアミド、  
 Y (±) - N - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシフェニル)スルホニル - 4 - (4 - ビフェニル)ブチルアミド、  
 Z (±) - N - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシフェニル)スルホニル - 4 - (4 - フェニルオキシフェニル)ブチルアミド、  
 A A (±) - N - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシフェニル)スルホニル - 4 - (4 - ベンジルオキシフェニル)ブチルアミド、  
 A B (±) - N - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシフェニル)スルホニル - 4 - (4 - n - ブチルオキシフェニル)ブチルアミド、  
 A C 3 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 3 - エチル - 7 - フェニルヘプタン酸ヒドロキサミド、  
 A D 3 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 3 , 7 - ジフェニルヘプタン酸ヒドロキサミド、  
 A E N - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 3 - メチルブチルアミド、  
 A F N - ヒドロキシ - 2 - [ 1 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル)シクロペンチル ] アセトアミド、  
 A G N - ヒドロキシ - 2 - [ 1 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 4 - フェニルシクロヘキシル ] アセトアミド、  
 A H (2R\*, 3R\*) - 2 - アミノ - 3 - (4 - メトキシベンゼン)スルホニル - 7 - フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド、  
 A I N - ヒドロキシ - 2 - [ (3 , 4 - ジメトキシフェニル)スルホニル ] - 6 - フェ  
 10  
 20  
 30  
 40  
 50

ニルヘキサンアミド、

A J (E) - N - ヒドロキシ - 3 - [ (3, 4 - ジメトキシフェニル) チオ] - 7 - フエニル - 2 - ヘプタンアミド、

A K (E) - N - ヒドロキシ - 3 - [ (3, 4 - ジメトキシフェニル) スルホニル] - 7 - フエニル - 2 - ヘプタンアミド、

A L (Z) - N - ヒドロキシ - 3 - [ (3, 4 - ジメトキシフェニル) チオ] - 7 - フエニル - 2 - ヘプタンアミド、

A M N - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシフェニル) チオ - 2 - (1 - プロパン - 3 - イル) - 7 - フエニルヘプタンアミド、

A N N - ヒドロキシ - 2 - (1 - プロパン - 3 - イル) - 3 - (4 - メトキシフェニル) 10 スルホニル - 7 - フエニルヘプタンアミド、

A O N - ヒドロキシ - 2 - [ (3, 4 - ジメトキシフェニル) チオ] - 3 - (3 - フエニルプロピル - 1 - イル) - 1 - シクロヘキサンカルボキサミド、

A P N - ヒドロキシ - 2 - [ (3, 4 - ジメトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (3 - フエニルプロピル - 1 - イル) - 1 - シクロヘキサンカルボキサミド、

A Q N - ヒドロキシ - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル - 7 - フエニル - 2 - ヘプタンアミド、

A R N - ヒドロキシ - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル - 7 - フエニルヘプタンアミド、

A S (-) - (2S, 3R) - N - ヒドロキシ - 2 - (2 - ベンゼンスルホニルエチル) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニルスルホニル) - 7 - フエニルヘプタンアミド、 20

A T (+) - (2S, 3R) - N - ヒドロキシ - 2 - (2 - ベンゼンスルホニルエチル) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニルスルホニル) - 7 - フエニルヘプタンアミド、

A U (-) - N - ヒドロキシ - 2 - (2 - ベンゼンスルホニルエチル) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニルスルファニル) - 7 - フエニルヘプタンアミド、

A V (+) - N - ヒドロキシ - 2 - (2 - ベンゼンスルホニルエチル) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニルスルファニル) - 7 - フエニルヘプタンアミド、

A W N - ヒドロキシ - 3 - (3, 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル) - 4 - フエニルブチルアミド、

A X N - ヒドロキシ - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニルスルファニル) - 4 - フエニルブチルアミド、 30

A Y N - ヒドロキシ - 3 - (3, 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル) - 3 - フエニルプロピオンアミド、

A Z N - ヒドロキシ - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニルスルファニル) - 3 - フエニルプロピオンアミド、

B A 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニルスルファニル) - 5 - フエニルペンタン酸ヒドロキサミド、

B B 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニルスルホニル) - 5 - フエニルペンタン酸ヒドロキサミド、

B C 3 - (3, 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル) - 6 - フエニルヘキサン酸ヒドロキサミド、 40

B D 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニルスルファニル) - 6 - フエニルヘキサン酸ヒドロキサミド、

B E 3 - (3, 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル) - 6 - フエニルヘキサン酸ヒドロキサミド、

B F 3 - (R<sup>\*</sup>) - (3, 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル) - 2 - (S<sup>\*</sup>) - イソブロピル - 7 - フエニルヘプタン酸ヒドロキサミド、

B G 3 - (3, 4 - ジメトキシベンゼンスルファニル) - 2 - イソブロピル - 7 - フエニルヘプタン酸ヒドロキサミド、

B H (+) - (2R, 3R) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニルスルファニル) - 2 50

-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド、  
 B I ( + ) - ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニルスルホニル ) - 2 -  
 メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド、  
 B J ( + ) - ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニルスルファニル ) - 2 -  
 -メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド、  
 B K ( + ) - ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニルスルホニル ) - 2 -  
 メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド、  
 B L 1 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニルスルホニル ) - 5 - フェニルペンチル ]  
 シクロペンタンカルボン酸ヒドロキシアミド、  
 B M 1 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニルスルファニル ) - 5 - フェニルペンチル ]  
 シクロペンタンカルボン酸ヒドロキシアミド、  
 B N 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - 2 , 2 -ジメチル-7-フェニルヘプ  
 タン酸ヒドロキシアミド、  
 B O 3 - ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) - 2 , 2 -ジメチル-7-フェニルヘプ  
 タン酸ヒドロキシアミド、  
 B P 3 - ( 4 - メトキシベンゼンスルフィニル ) - 7 - フェニルヘプタン酸ヒドロキサ  
 ミド、  
 B Q ( ± ) - N - ヒドロキシ-3 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) スルホニル-7 -  
 フェニルヘプタンアミド、  
 B R ( ± ) - N - ヒドロキシ-3 - ( 3 , 4 - メチレンジオキシフェニル ) スルホニル  
 - 7 - フェニルヘプタンアミド、  
 B S ( ± ) - N - ヒドロキシ-3 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) スルフィニル-7 -  
 フェニルヘプタンアミド、  
 B T ( ± ) - N - ヒドロキシ-3 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) スルファニル-7 -  
 フェニルヘプタンアミド、  
 B U ( ± ) - N - ヒドロキシ-3 - ( 3 , 4 - メチレンジオキシフェニル ) スルファニ  
 ル-7-フェニルヘプタンアミド、  
 B V ( - ) - N - ヒドロキシ-3 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) スルホニル-7 -  
 フェニルヘプタンアミド、  
 B W ( + ) - N - ヒドロキシ-3 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) スルホニル-7 -  
 フェニルヘプタンアミド、  
 B X ( + ) - ( 2 R \* , 3 R \* ) - 3 - ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) - 7 - フエ  
 ニル-2 - ( 2 - フエノキシエチル ) ヘプタン酸ヒドロキシアミド、  
 B Y ( ± ) - ( 2 R \* , 3 R \* ) - 3 - ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) - 7 - フエ  
 ニル-2 - ( 2 - フエニルスルファニルエチル ) ヘプタン酸ヒドロキシアミド、  
 B Z ( 2 R \* , 3 R \* ) - 3 - ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) - 7 - フエニル-2 -  
 ( 2 - フエニルスルファニルエチル ) ヘプタン酸ヒドロキシアミド、  
 C A ( ± ) - ( 2 R \* , 3 S \* ) - 3 - ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) - 7 - フエ  
 ニル-2 - ( ベンゼンスルホニルメチル ) ヘプタン酸ヒドロキシアミド、  
 C B ( ± ) - ( 2 R \* , 3 S \* ) - 3 - ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) - 7 - フエ  
 ニル-2 - ( フエニルスルファニルメチル ) ヘプタン酸ヒドロキシアミド、  
 C C ( ± ) 2 - ヒドロキシ-3 - ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) - 2 - メチル-  
 7 - フエニルヘプタン酸ヒドロキシアミド、  
 C D ( ± ) - 3 - ( 4 - メトキシフェニルスルファニル ) - 2 - メチル-7 - フエニル  
 ヘプタン酸ヒドロキシアミド、  
 C E ( ± ) - 3 - ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) - 2 - メチル-7 - フエニルヘ  
 プタン酸ヒドロキシアミド、  
 C F 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - 5 - メチルヘキサン酸ヒドロキ  
 シシアミド、  
 C G 5 - ( 4 - ブトキシフェニル ) - 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル )

10

20

40

50

- ペンタン酸ヒドロキシアミド、  
 C H 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) ヘキサン酸ヒドロキシアミド、  
 C I 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - 4 - メチルペンタン酸ヒドロキシアミド、  
 C J 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - 5 - メチルヘキサン酸ヒドロキシアミド、  
 C K 3 - ( 3 - ベンジルオキシフェニル ) - 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - N - ヒドロキシプロピオンアミド、  
 C L 3 - ( 2 - ベンジルオキシフェニル ) - 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - N - ヒドロキシプロピオンアミド、  
 C M 3 - ( 3 - ベンジルオキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - N - ヒドロキシプロピオンアミド、  
 C N 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - N - ヒドロキシ - 3 - ( 3 - フェノキシフェニル ) プロピオンアミド、  
 C O 3 - ( 3 - ( 4 - クロロフェノキシ ) フェニル ) - 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - N - ヒドロキシプロピオンアミド、  
 C P 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - N - ヒドロキシ - 3 - ( 3 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) フェニル ) プロピオンアミド、  
 C Q N - [ 2 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - 3 - ヒドロキシカルバモイル - プロピル ] - N - メチルベンズアミド、  
 C R N - [ 2 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - 3 - ヒドロキシカルバモイル - プチル ] - N - メチルベンズアミド、  
 C S メチル - フェニル - カルバミン酸 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - 4 - ヒドロキシカルバモイル - プチルエステル、  
 C T [ 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - 4 - ヒドロキシカルバモイル - プチル ] メチルカルバミン酸ベンジルエステル、  
 C U 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) ヘキサンジ酸 - 1 - ヒドロキシアミド - 6 - ( メチルフェニルアミド )、  
 C V 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) ヘプタンジ酸 - 1 - ヒドロキシアミド - 7 - ( メチルフェニルアミド )、  
 C W 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - 6 - ( 1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロイソインドール - 2 - イル ) ヘキサン酸ヒドロキシアミド、  
 C X 7 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル ) - 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - 7 - オキソヘプタン酸ヒドロキシアミド、  
 C Y 7 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル ) - 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - 6 - オキソヘキサン酸ヒドロキシアミド、  
 C Z 7 - ベンゾ ( 1 , 3 ) ジオキソール - 5 - イル - 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) ヘプタン酸ヒドロキシアミド、  
 D A 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - 3 - ( チエン - 3 - イル ) - N - ヒドロキシプロピオンアミド、  
 D B 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - 5 - フェニルペンタン酸ヒドロキシアミド、  
 D C 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - 5 - ( 3 - フェノキシフェニル ) ペンタン酸ヒドロキシアミド、  
 D D 5 - ( 4 - ベンジルオキシフェニル ) - 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) ペンタン酸ヒドロキシアミド、  
 D E 2 - { ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - [ 4 - ( 4 - フルオロベンジルオキシフェニル ] メチル } - 4 - メチルペンタン酸ヒドロキシアミド、  
 D F 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - 7 - フェニル - 2 - ( 4 - フェニルプチル ) ヘプタン酸ヒドロキシアミド、

10

20

30

40

50

D G 2 - [ 1 - ( 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - 5 - フェニルペン  
 チル ] - N 1 - ヒドロキシ - N 4 - メチル - N 4 - フェニルスクシンアミド、  
 D H 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - 7 - フェニル - 2 - ( 3 - フェ  
 ニルプロピル ) ヘプタン酸ヒドロキシアミド、  
 D I 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - 2 - イソプロピル - 7 - フェニ  
 ルヘプタン酸ヒドロキシアミド、  
 D J 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - 2 - イソブチル - 7 - フェニル  
 ヘプタン酸ヒドロキシアミド、  
 D K 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - 7 - フェニル - 2 - プロピルヘ  
 ペプタン酸ヒドロキシアミド、  
 D L 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - 7 - フェニル - 2 - ( 4 - フェ  
 ニルブチル ) ヘプタン酸ヒドロキシアミド、  
 D M 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - 2 - [ 2 - ( 2 - メトキシエト  
 キシ ) エチル ] - 7 - フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド、  
 D N 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - 2 - ベンゼンスルホニルエチル  
 - 7 - フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド、  
 D O 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - 7 - フェニル - 2 - ( 5 - フェ  
 ニルペンチル ) ヘプタン酸ヒドロキシアミド、  
 D P 4 - ベンゼンスルホニル - 2 - { ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - [ 4  
 - ( 4 - フルオロベンジルオキシ ) フェニル ] メチル } - N - ヒドロキシ - プチルアミ  
 ド、  
 D Q 2 - { ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - [ 4 - ( 4 - フルオロベンジ  
 ルオキシ ) フェニル ] メチル } - N - ヒドロキシ - 4 - フェニル - プチルアミド、  
 D R 2 - { ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - [ 4 - ( 4 - フルオロベンジ  
 ルオキシ ) フェニル ] メチル } - N - ヒドロキシ - 4 - ( 2 - メトキシエトキシ ) プチ  
 ルアミド、  
 D S 2 - { ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - [ 4 - ( 4 - フルオロベンジ  
 ルオキシ ) フェニル ] メチル } - N - ヒドロキシ - プチルアミド、  
 D T 2 - { ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - [ 4 - ( 4 - フルオロベンジ  
 ルオキシ ) フェニル ] メチル } - ペンタン酸ヒドロキシアミド、  
 D U 2 - { ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - [ 4 - ( 4 - フルオロベンジ  
 ルオキシ ) フェニル ] メチル } - 4 - メチルペンタン酸ヒドロキシアミド、  
 D V 2 - { ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - [ 4 - ( 4 - フルオロベンジ  
 ルオキシ ) フェニル ] メチル } - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド、  
 D W 2 - { ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - [ 4 - ( 4 - フルオロベンジ  
 ルオキシ ) フェニル ] メチル } - 7 - フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド、  
 D X 2 - { ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - [ 4 - ( 4 - フルオロベンジ  
 ルオキシ ) フェニル ] メチル } - 5 - フェニルペンタン酸ヒドロキシアミド、  
 D Y 2 - { ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - [ 4 - ( 4 - フルオロベンジ  
 ルオキシ ) フェニル ] メチル } - N 1 - ヒドロキシ - N 4 - メチル - N 4 - フェニル - ス  
 クシンイミド、  
 D Z 2 - { ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - [ 4 - ( 4 - フルオロベンジ  
 ルオキシ ) フェニル ] メチル } - 6 - フェニルヘキサン酸ヒドロキシアミド、  
 E A 2 - [ ビフェニル - 4 - イル - ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) メチル  
 ] - 4 - メチルペンタン酸ヒドロキシアミド、  
 E B 2 - [ ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - ( 4 - フェノキシフェニル )  
 メチル ] - N - ヒドロキシ - 4 - ( 2 - メトキシエトキシ ) プチルアミド、  
 E C 2 - [ ( 3 , 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル ) - ( 4 - フェノキシフェニル )  
 メチル ] - N - ヒドロキシ - プチルアミド、  
 E D 4 - ベンゼンスルホニル - 2 - [ ビフェニル - 4 - イル - ( 3 , 4 - ジメトキシベ

10

20

30

40

50

ンゼンスルホニル)メチル] - N - ヒドロキシブチルアミド、  
 E E 2 - [ビフェニル - 4 - イル - (3, 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル)メチル  
 ] - N - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチルアミド、  
 E F 2 - [ビフェニル - 4 - イル - (3, 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル)メチル  
 ] - N - ヒドロキシ - 4 - (2 - メトキシエトキシ)ブチルアミド、  
 E G 2 - [ビフェニル - 4 - イル - (3, 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル)メチル  
 ] - N - ヒドロキシブチルアミド、  
 E H 2 - [ビフェニル - 4 - イル - (3, 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル)メチル  
 ] - 4 - メチルペンタン酸ヒドロキシアミド、  
 E I 2 - [ビフェニル - 4 - イル - (3, 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル)メチル 10  
 ] - N - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチルアミド、  
 E J 2 - [ビフェニル - 4 - イル - (3, 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル)メチル  
 ] - 7 - フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド、  
 E K 2 - [ビフェニル - 4 - イル - (3, 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル)メチル  
 ] - 5 - フェニルペンタン酸ヒドロキシアミド、  
 E L 2 - [(3, 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル) - (4 - フェノキシフェニル)  
 メチル] - N - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルアミド、  
 E M 2 - [(3, 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル) - (4 - フェノキシフェニル)  
 メチル] - 7 - フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド、  
 E N 3 - (3, 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル) - 2 - エチルヘキサン酸ヒドロキ 20  
 シアミド、  
 E O 3 - (3, 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル) - 2 - (3 - フェニル - プロピル  
 )ヘキサン酸ヒドロキシアミド、  
 E P 2 - [(3 - ベンジルオキシフェニル) - (3, 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル)  
 メチル] - 5 - フェニルペンタン酸ヒドロキシアミド、  
 E Q 3 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 3 - (4 - エトキシフェニル)プロピオ 30  
 オン酸ヒドロキシアミド、  
 E R 3 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 3 - (4 - ビフェニル)プロピオン酸  
 ヒドロキシアミド)、  
 E S 3 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 3 - (4 - フェノキシフェニル)プロ  
 ピオン酸ヒドロキシアミド、  
 E T 3 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 3 - (4 - ベンジルオキシフェニル)  
 プロピオン酸ヒドロキシアミド、  
 E U 3 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 3 - (4 - フルオロベンジルオキシフ  
 エニル)プロピオン酸ヒドロキシアミド、及び  
 E V 3 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 3 - (4 - (3 - トリフルオロメチル  
 フェノキシ)フェニルプロピオン酸ヒドロキシアミド、  
 E W (+) - 3 - (4 - メトキシフェニルスルホニル) - 7 - フェニルヘプタン酸ヒド  
 ロキサミド、  
 E X (-) - 3 - (4 - メトキシフェニルスルホニル) - 7 - フェニルヘプタン酸ヒド 40  
 ロキサミド、  
 E Y (-) - (2S, 3S) - 3 - (3, 4 - ジメトキシベンゼンスルファニル) - 2  
 - メチル - 7 - フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド、  
 E Z (-) - (2S, 3S) - 3 - (3, 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル) - 2 -  
 メチル - 7 - フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド、  
 F A (-) - (2S, 3R) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニルスルファニル) - 2  
 - メチル - 7 - フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド、及び  
 F B (-) - (2S, 3R) - 3 - (3, 4 - ジメトキシベンゼンスルホニル) - 2 -  
 メチル - 7 - フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド。  
 更に好ましい化合物として、G、Z、AA、AE - AG、AI、AP、AU、BF、BH 50

- B K、B N - B O、B Q、B S、B V - B W、C A、C Z、D I、D M - D N、E S - E U、E W - E Z、及びF A - F B が挙げられる。

文字 A ~ F B は本明細書中の容易な参照のために化合物についてあてがわれる。

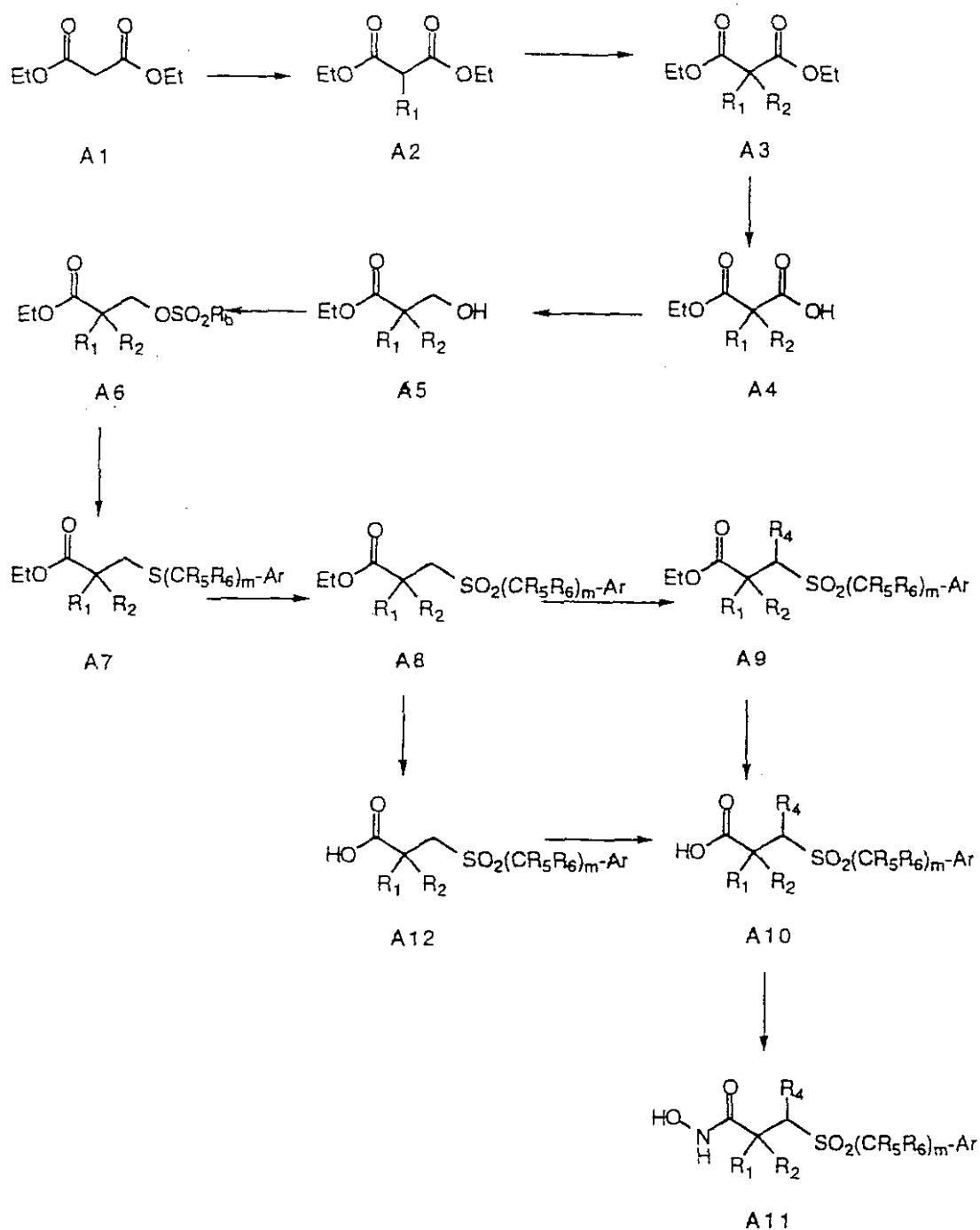
式 I の化合物は既知の方法 (これは従来使用された方法又は文献に記載された方法を意味する) の適用又は採用により調製し得る。

又、本発明の化合物を調製するための - 般的な方法は以下のスキームに記載されるようにして準備されてもよい。スキーム中の記号は、特にことわらない限り先に記載されたとおりである。

本発明の化合物、特に  $\alpha, \beta$ -二置換類縁体を調製するための一つの操作がスキーム A に示される。

10

スキーム A



例えば、極性溶媒、例えば、エタノール中で約20 ~ 約90 で適當なアルキルハライド (R<sub>1</sub>-Cl、R<sub>1</sub>-I、R<sub>1</sub>-Br、好ましくはR<sub>1</sub>-I、R<sub>1</sub>-Br) 及び好適な塩基、例えば、炭

50

酸塩（例えば、炭酸ナトリウム又は炭酸カルシウム）、水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム）又はアルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド又はエトキシド）を使用してジエチル（A1）又はジメチルの如きジアルキルマロネートをモノアルキル化してA2を得てもよい。

次いで別の適当なアルキルハライド（R<sub>2</sub>-Cl、R<sub>2</sub>-I、R<sub>2</sub>-Br、好ましくはR<sub>2</sub>-I、R<sub>2</sub>-Br）、及び最初のアルキル化と同様の反応条件を使用してA2をアルキル化してA3を得てもよい。

次いで水性アルコール又はテトラヒドロフラン溶媒中で約20～約90で1当量の水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム）を使用することによりA3を相当するモノ酸（A4）に脱保護する。

次いで有機溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中で約0～約40でジボランを使用してA4の酸部分を選択的に還元してアルコール（A5）を生じる。

次いで有機溶媒中でスルホニルクロリド（ClSO<sub>2</sub>R<sub>b</sub>）、例えば、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド又はトリフルオロメタンスルホニルクロリド及び好適な塩基、例えば、ピリジン又はトリエチルアミンを使用してA5を相当するスルホネートエステル（A6）に変換する。

次いでスルホネートエステルをトリアルキルアミン又は水酸化物の存在下でチオールと反応させてスルフィド（A7）を生じる。

次いで最小量の2当量の酸化剤、例えば、オキソン、m-クロロ過安息香酸又は過酸化水素を使用してスルフィドをスルホン（A8）に酸化する。

A8が，-二置換される場合、溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、ヘキサメチルホスホルアミド、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン又はこれらの組み合わせ中で約-75～約20で塩基、例えば、リチウムジイソプロピルアミン、リチウムビス（トリメチルシリル）アミン、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミン又はn-ブチルリチウムを使用してスルホンをアルキルヨージド又はアルキルプロミドでアルキル化してA9を得てもよい。

次いで水性アルコール又はテトラヒドロフラン溶媒中で約20～約90で水酸化物を使用してA8及びA9を夫々相当する酸A12及びA10に変換する。

次いでO-保護ヒドロキシルアミン、例えば、O-トリメチルシリルヒドロキシルアミン、O-t-ブチルジメチルシリルヒドロキシルアミン、O-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミンを用いる通常のペプチドカップリング操作、続いて酸処理を使用してA10を反応させてヒドロキサム酸A11を生じる。

A10を調製するための別の順序は、溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、ヘキサメチルホスホルアミド、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン又はこれらの組み合わせ中で約75～約20で2当量の塩基、例えば、リチウムジイソプロピルアミン、リチウムビス（トリメチルシリル）アミン、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミン又はブチルリチウムを使用してアルキルヨージド又はアルキルプロミドでA12をアルキル化することを伴ってA10を生じる。

特にR<sub>1</sub>がアリール又はヘテロアリールである場合のA3を調製するための別の順序はA13から約-78～約25で好適な塩基、例えば、トリチルナトリウム、リチウムジイソプロピルアミン、リチウムビス（トリメチルシリル）アミン又はナトリウムビス（トリメチルシリル）アミン、続いてクロロホルムによる処理によるものである。



A4を調製するための別の順序は混合エステルマロネート、例えば、ベンジルエチルマロネート（A14）を伴う。極性溶媒、例えば、エタノール中で約20～約90でアルキルハライド（R<sub>1</sub>-I、R<sub>1</sub>-Br）、続いて（R<sub>2</sub>-I、R<sub>2</sub>-Br）及び好適な好適な塩基、例え

10

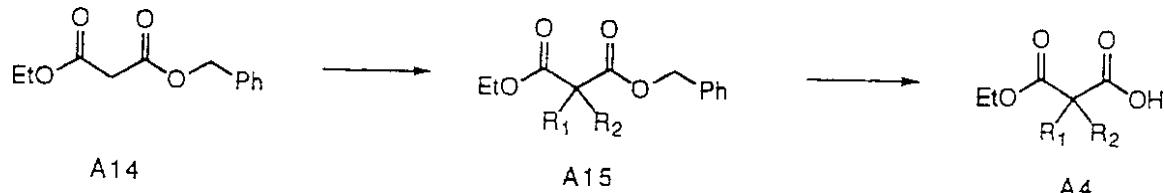
20

30

40

50

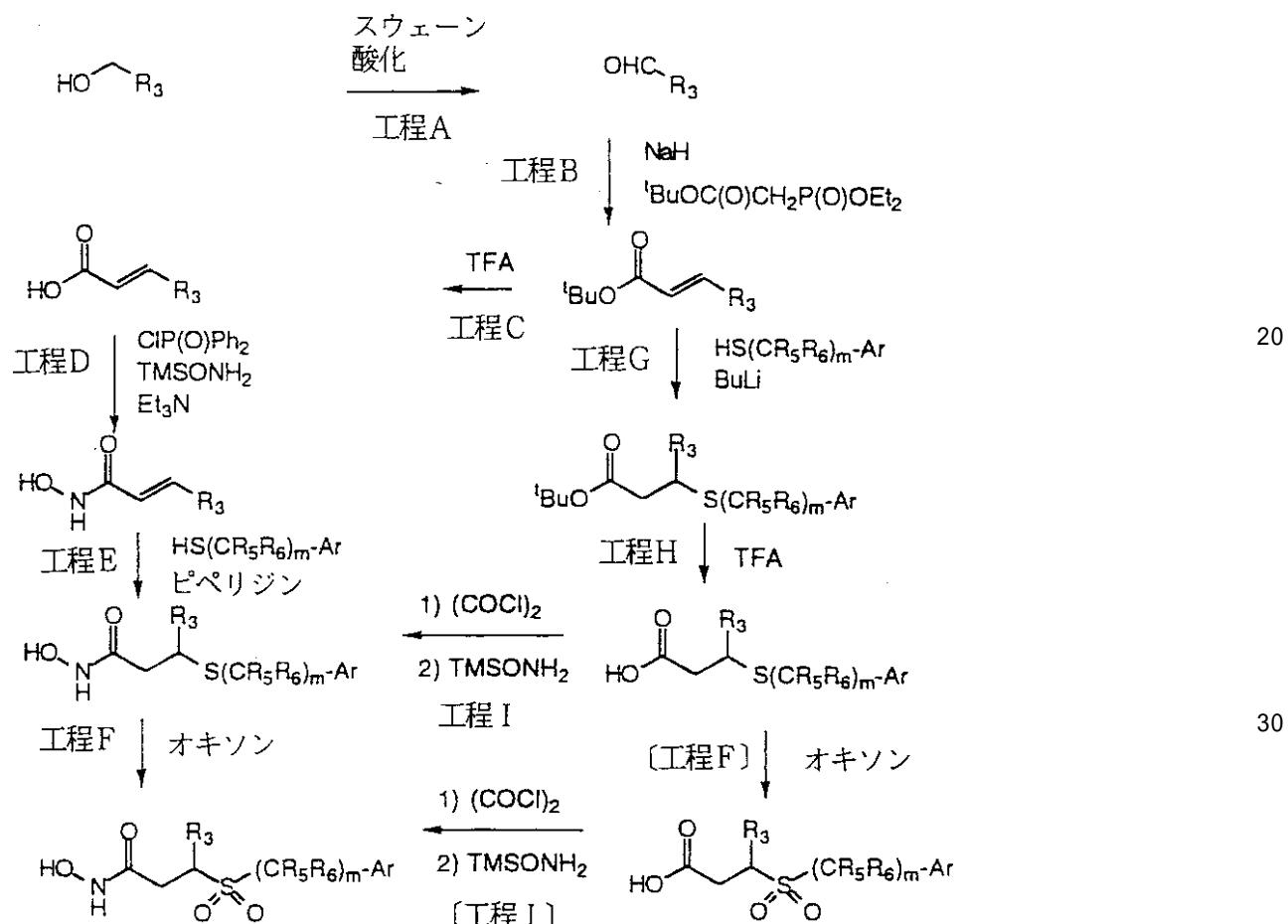
ば、炭酸塩、水素化ナトリウム、水酸化物又はアルコキシドを使用する連続アルキル化は A 15 を生じ得る。モノ酸 A 4 へのベンジルエステルの脱保護は、接触水素化を使用して行われてもよい。



本発明の化合物を調製するための別の操作がスキーム B に示される。

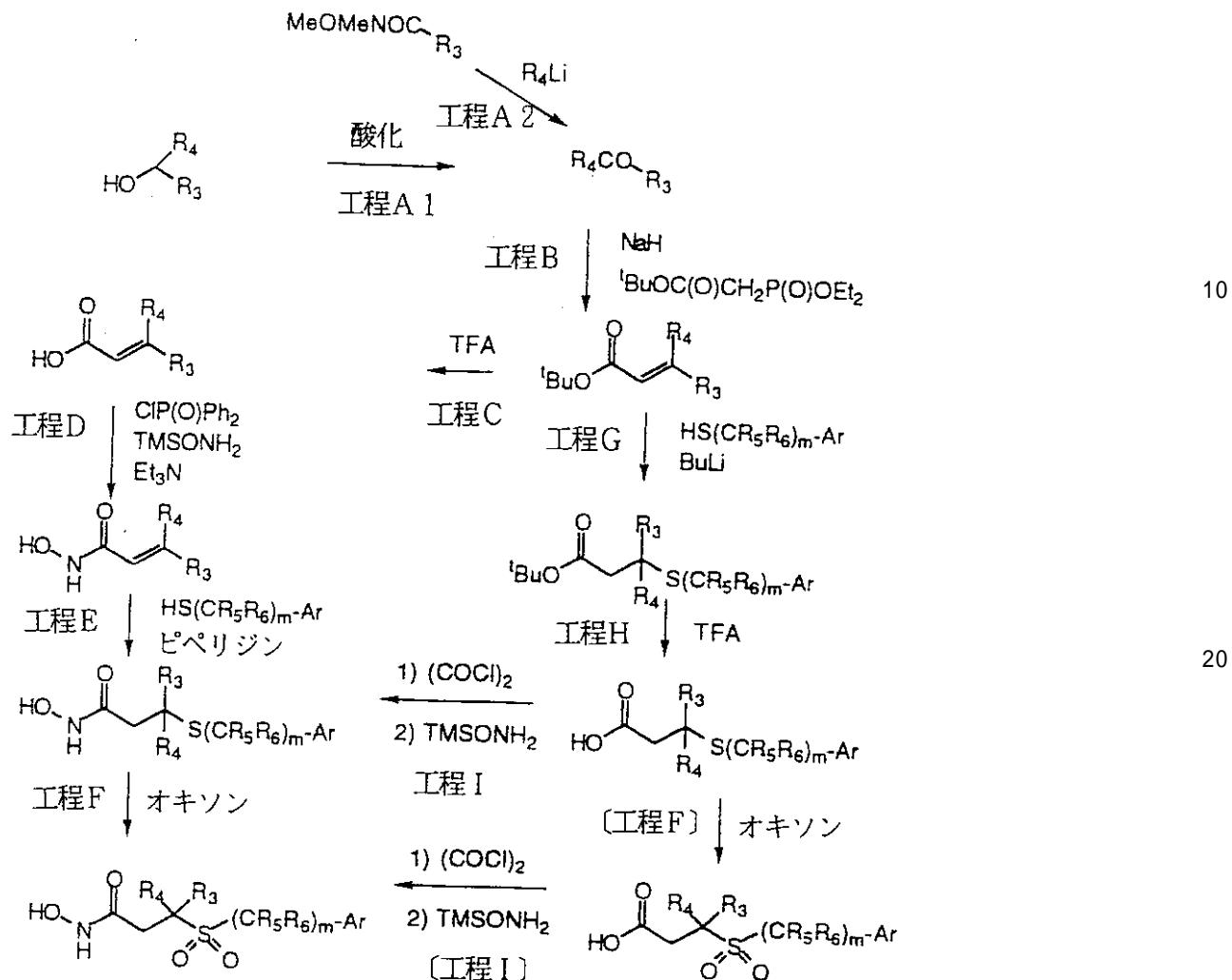
## スキームB

10



本発明の化合物を調製するための別の操作がスキーム C に示される。

## スキーム C



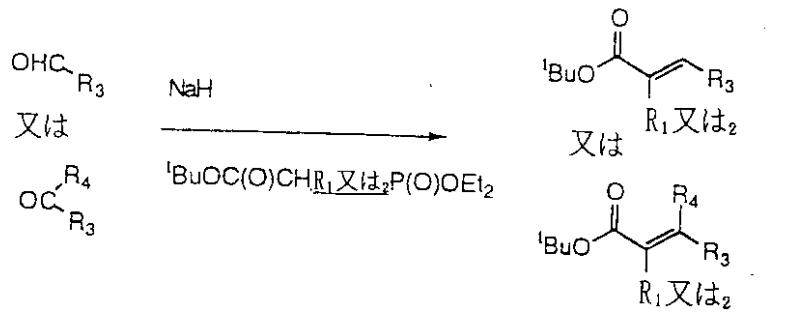
**t - プチルジエチルホスホノアセート**を置換 **t - プチルジアルキルホスホノアセート**により置換する以外は、スキーム B 又は C に示された操作に従って、三置換オレフィン又は四置換オレフィンを夫々スキーム D に示されるようにして生成する。次いでスキーム B 又は C の残りの操作に従って、これらのオレフィンは - 置換ヒドロキサム酸に変換されてもよい。

10

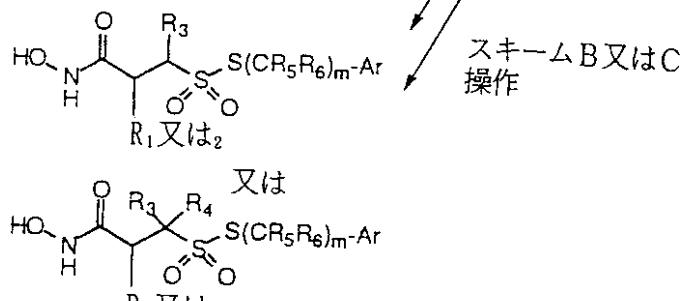
20

30

## スキームD

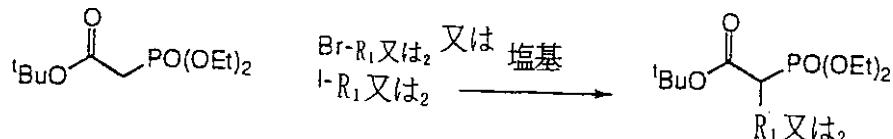


10



スキームD、工程Bの例はt-ブチルジエチルホスホノプロピオネートを使用してスキームAに概説された残りの工程を使用してヒドロキシアミドを調製し得る。加えて、幾つかの置換t-ブチルジアルキルホスホノアセテートがテトラヒドロフランの如き溶媒中で塩基、例えば、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミン又はナトリウムビス(トリメチルシリル)アミンの存在下で適当なアルキルハライドによるt-ブチルジエチルホスホノアセテートのアルキル化により調製し得る。

20

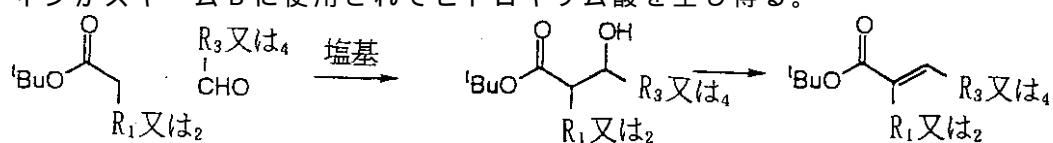


次いでこれらのホスホノアセテートはスキーム D の工程 B で置換し得る。

30

三置換オレフィンの別の調製はアルドール反応、続いてアルコールの脱離による。溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、ヘキサメチルホスホルアミド、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン又はこれらの組み合わせ中で約-75 ~ 約20 で適当な塩基、例えば、リチウムジイソプロピルアミン、リチウムビス(トリメチルシリル)アミン、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミン又はブチルリチウムの存在下のアルデヒドとのt-ブチルエステルの反応はアルドール付加物を与え、これはメタンスルホニルクロリドの如きスルホニルハライド及びトリエチルアミンの如きトリアルキルアミン塩基で処理されてスルホネートエステルを与え、これは付加的な塩基、例えば、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンで直接脱離されて三置換オレフィンを生じ得る。次いでこのオレフィンがスキームBに使用されてヒドロキサム酸を生じ得る。

40

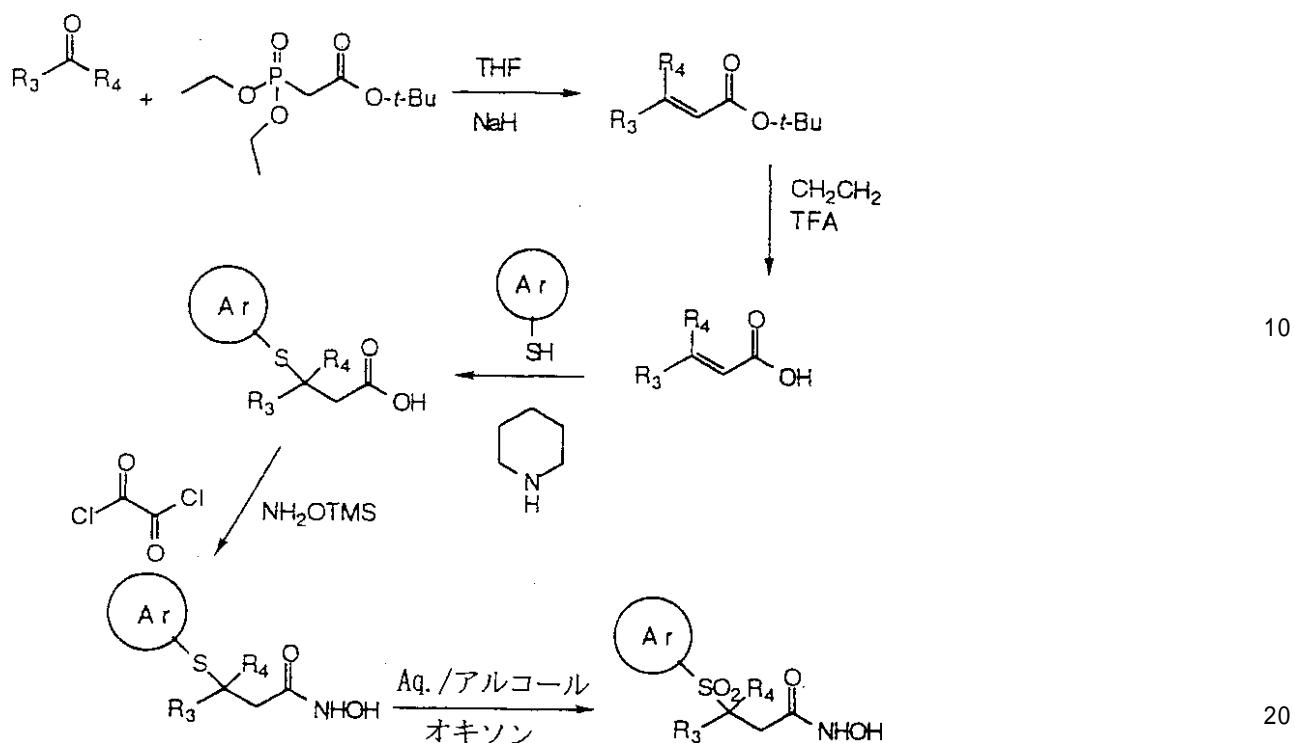


スキーム E はアルキルジアルキルホスホノアセテート及びアルデヒド / ケトンで開始して本発明の化合物を調製するための別の手段を示す。本明細書中以下に示される



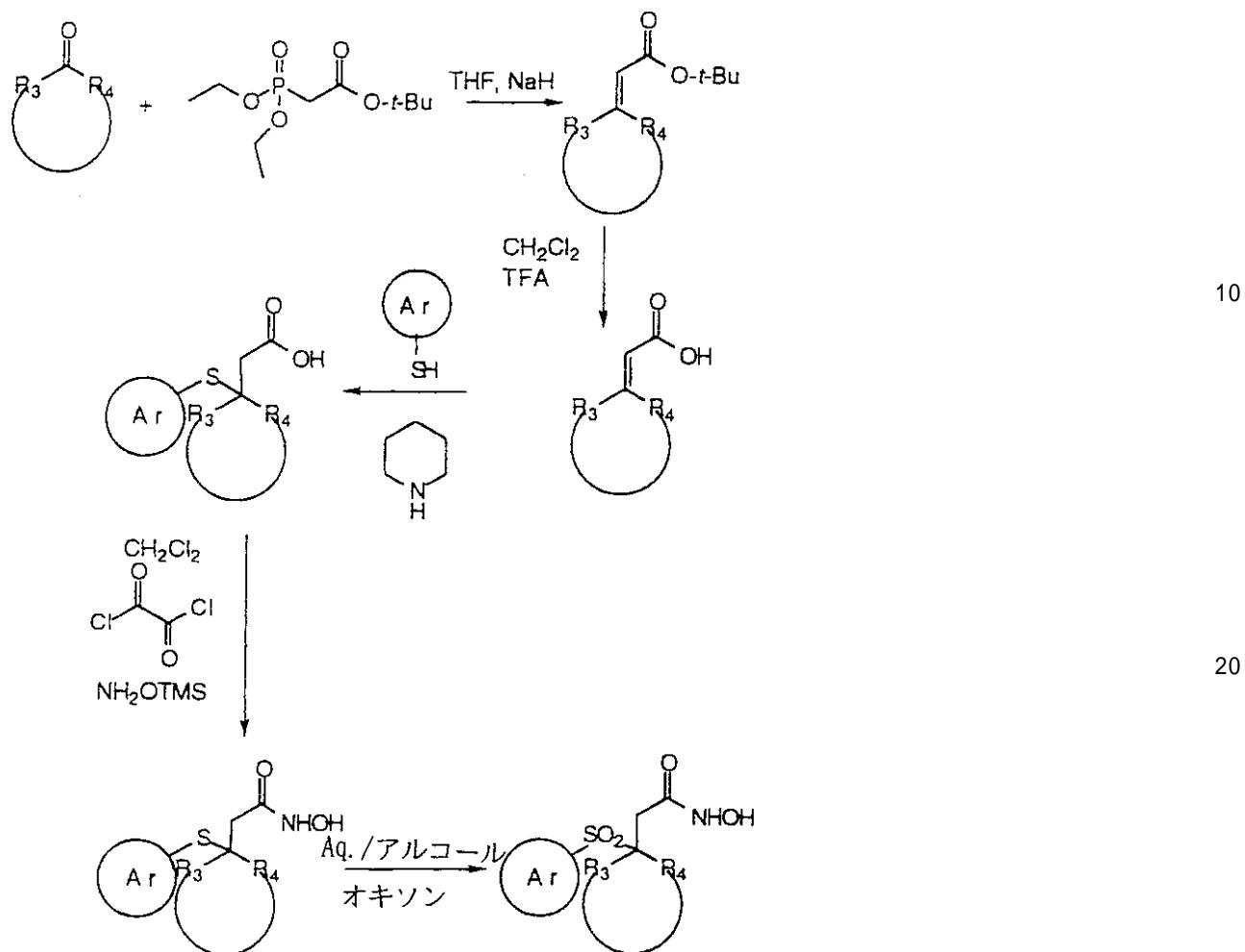
部分は $\text{Ar}(\text{CR}_5\text{R}_6)_m\text{SH}$ である。

## スキーム E



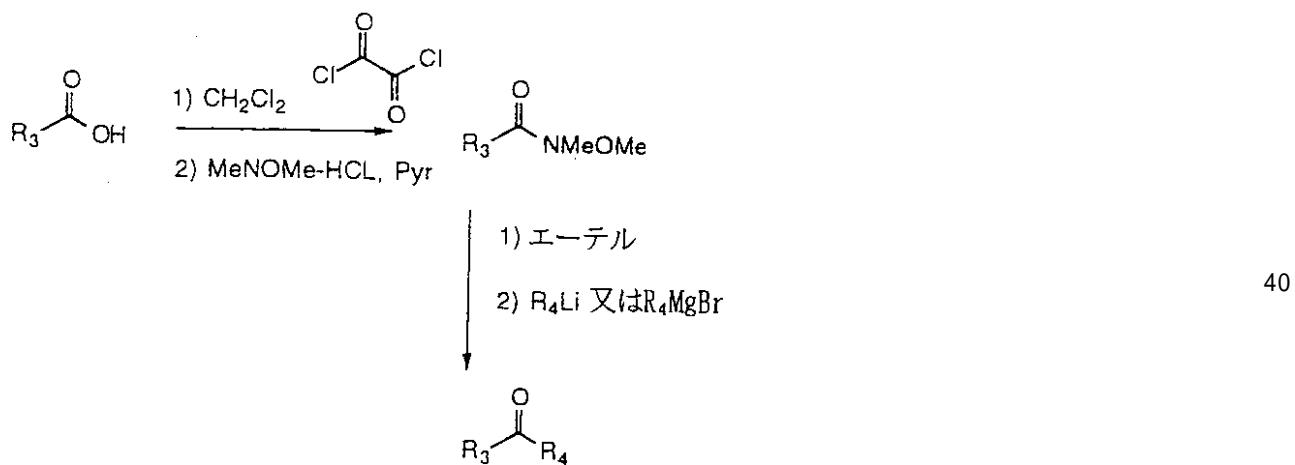
スキーム F はアルキルジアルキルホスホノアセテート及びアルデヒド / ケトンで開始して本発明の , , 二置換化合物及び , , スピロ化合物を調製するための別の手段を示す。

## スキーム F



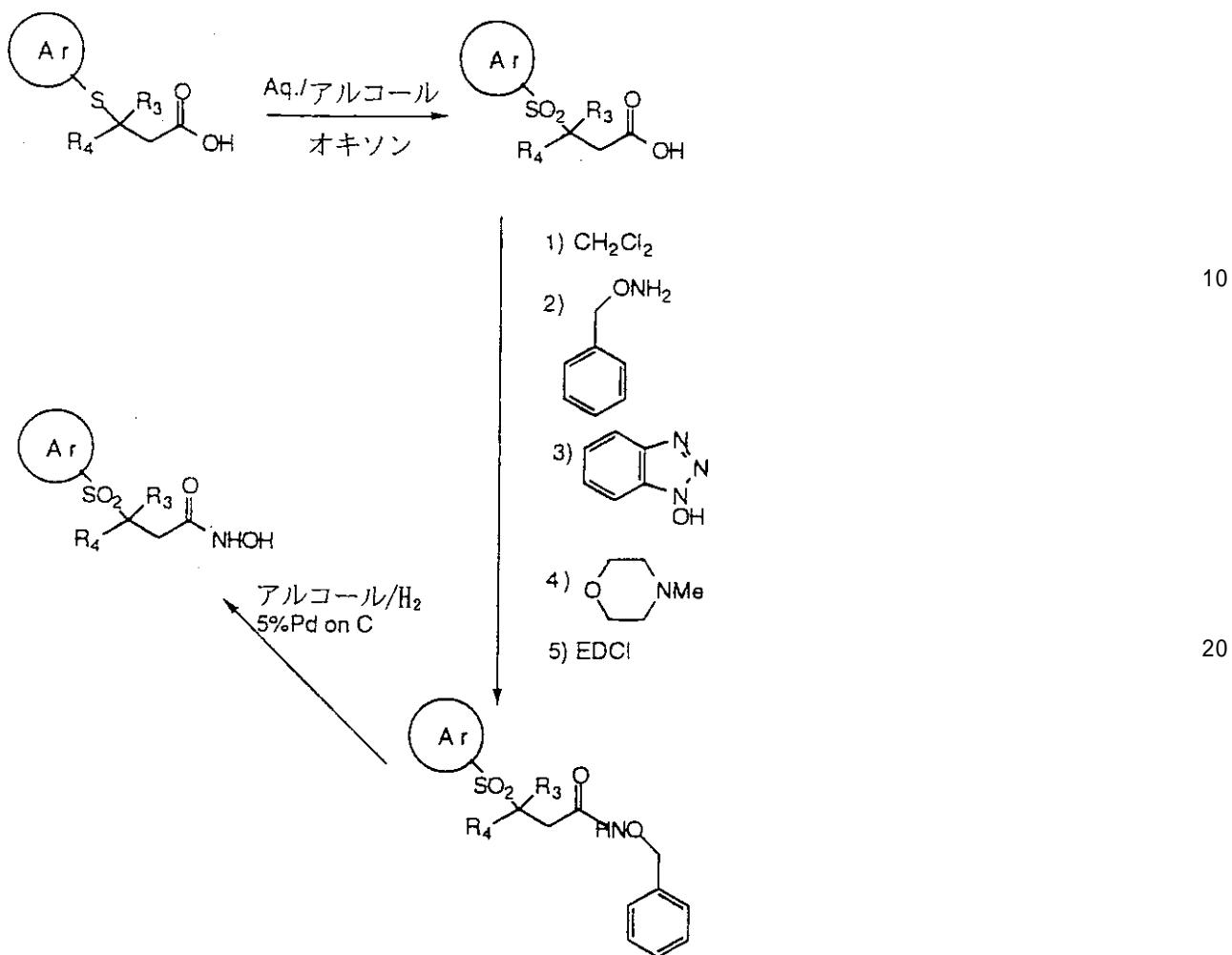
スキーム G は本明細書中のスキームに有益な物質で開始してケトンを調製するための手段を示す。

## スキーム G



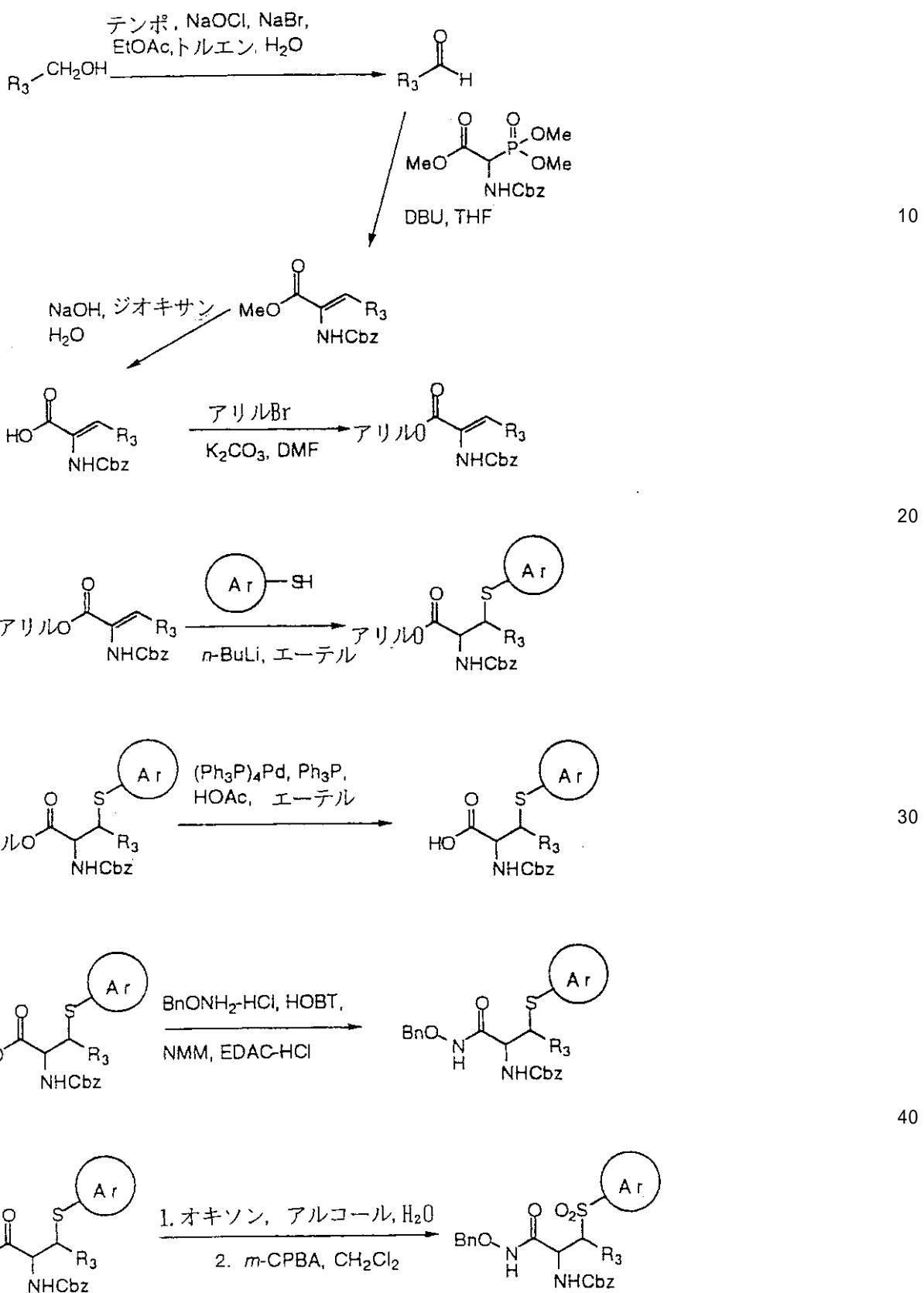
スキーム H は本発明の範囲内のヒドロキサム酸化合物を調製するための別の手段を示す。

## スキーム H

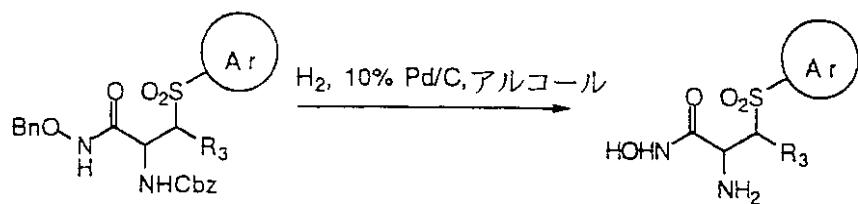


スキーム I は本発明の範囲内のヒドロキサム酸化合物を調製するための別の手段を示す。

## スキーム I



## スキーム I (続き)

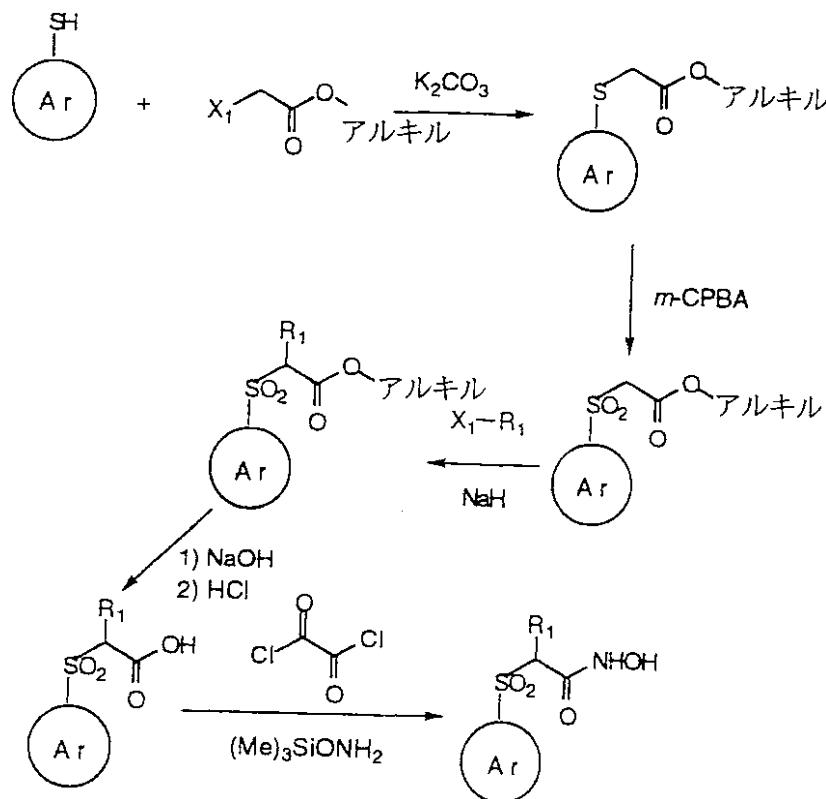


スキーム J は本発明の範囲内のヒドロキサム酸化合物を調製するための別の手段を示す。

以下に使用される  $X_1$  はハロ、好ましくは Cl、Br 又は I を表す。

10

## スキーム J

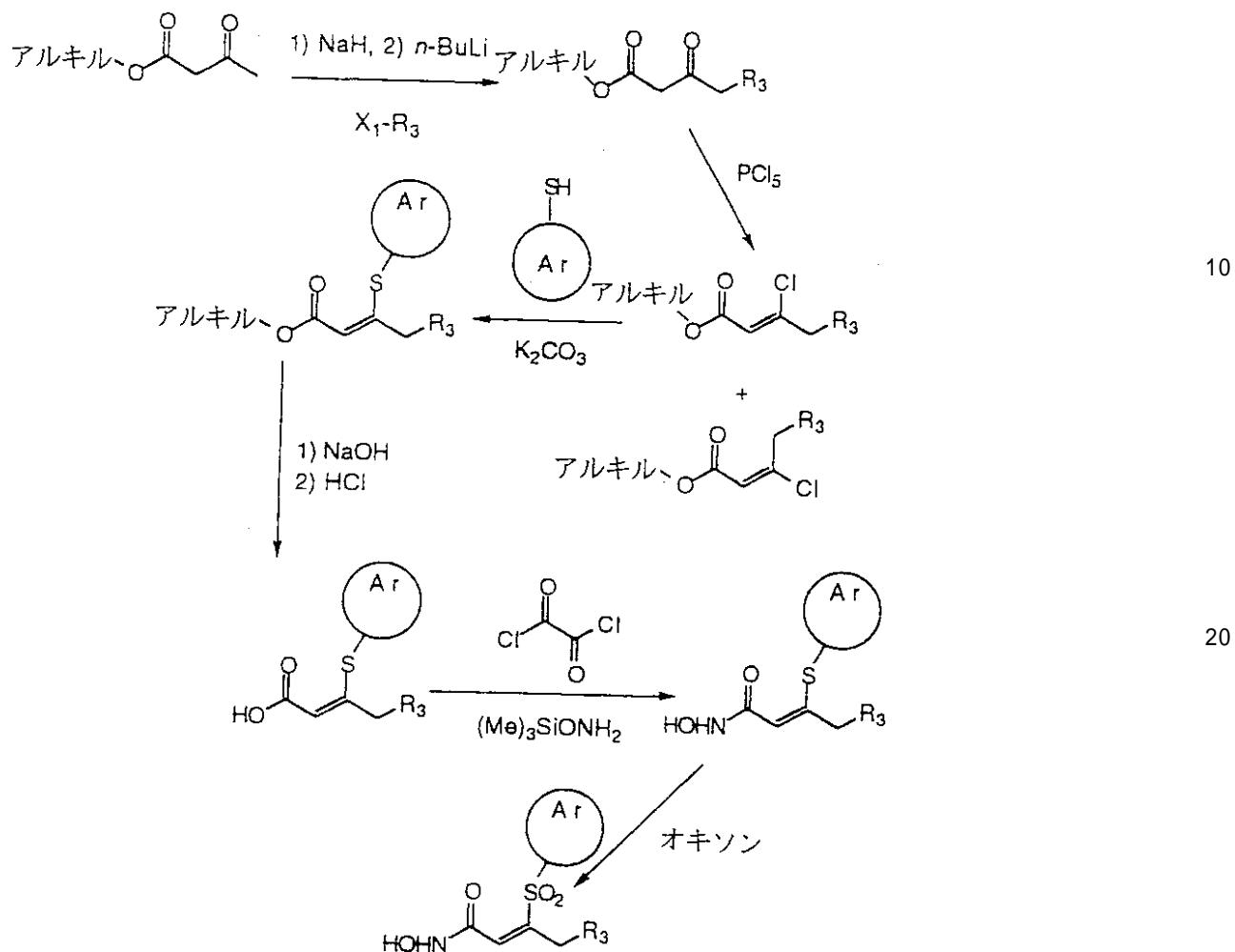


スキーム K は本発明の範囲内のヒドロキサム酸化合物を調製するための別の手段を示す。

20

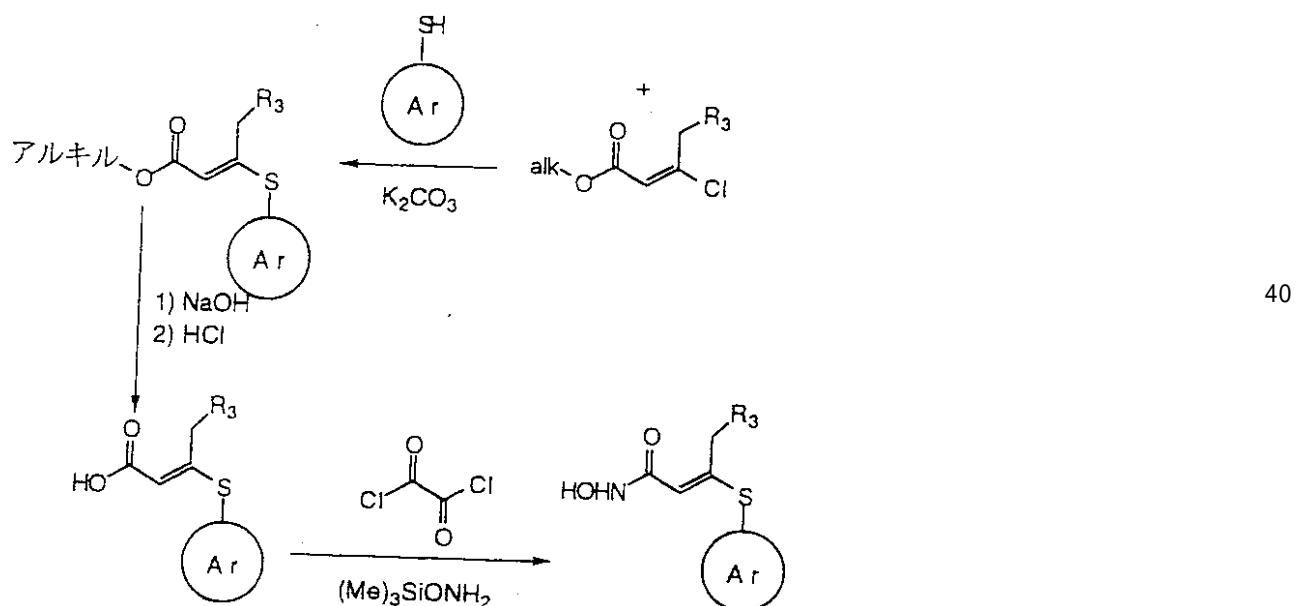
30

## スキーム K



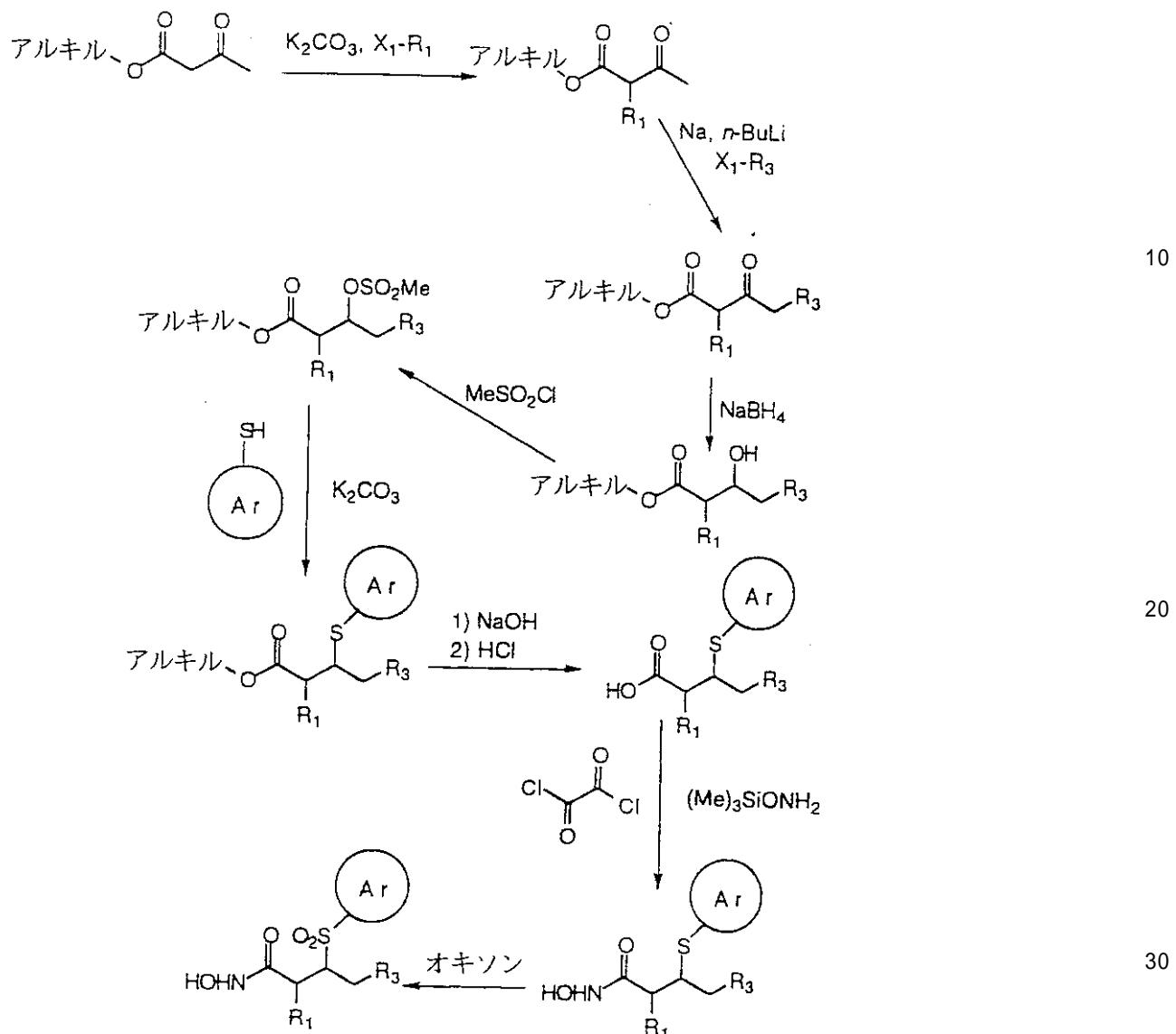
スキーム L は本発明の範囲内のヒドロキサム酸化合物を調製するための別の手段を示す。

## スキーム L



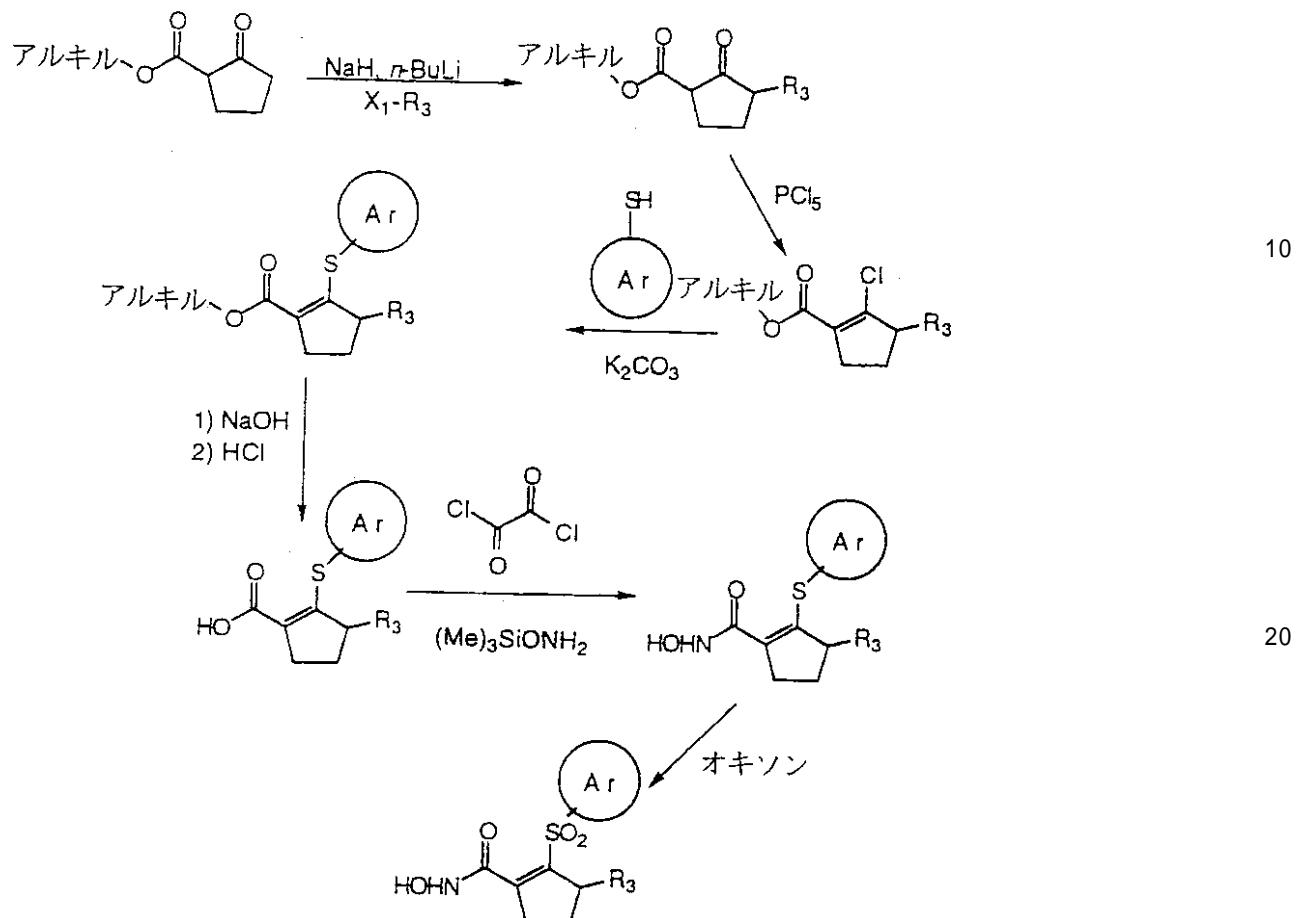
スキーム M は本発明の範囲内のヒドロキサム酸化合物を調製するための別の手段を示す。

## スキームM



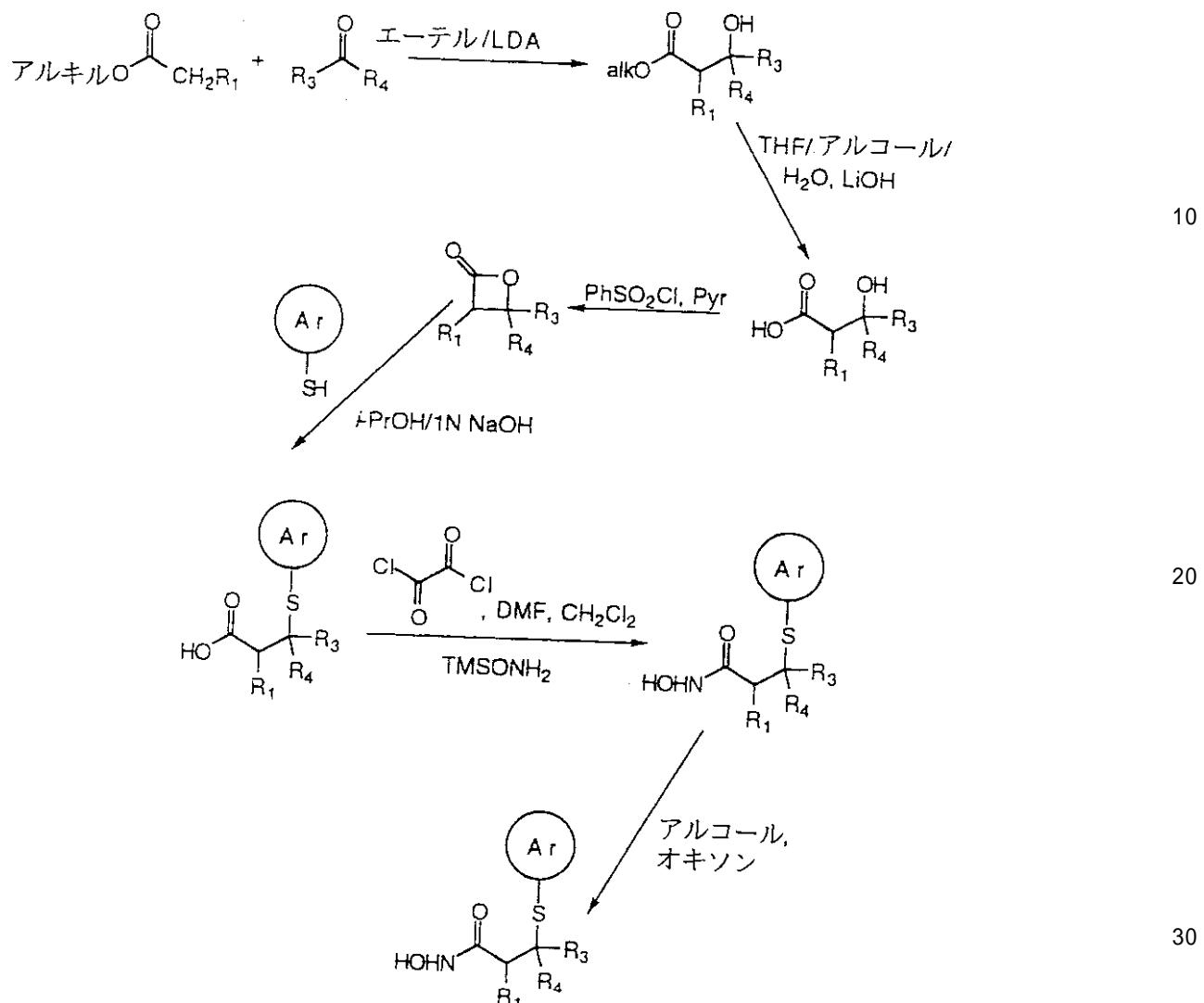
スキームNは本発明の範囲内のヒドロキサム酸化合物を調製するための別の手段を示す。

## スキーム N



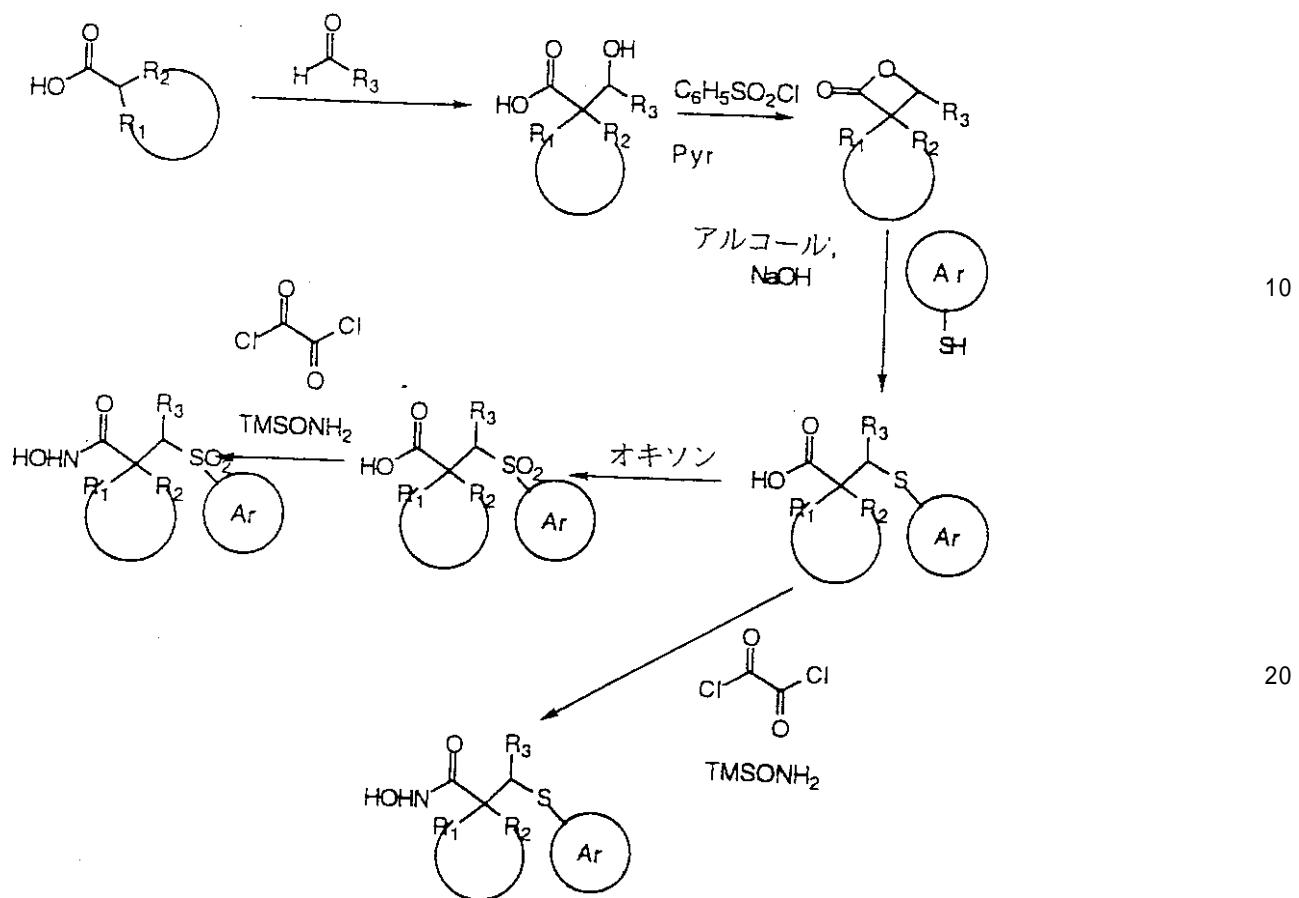
スキーム O は本発明の範囲内のヒドロキサム酸化合物を調製するための別の手段を示す。

## スキーム O



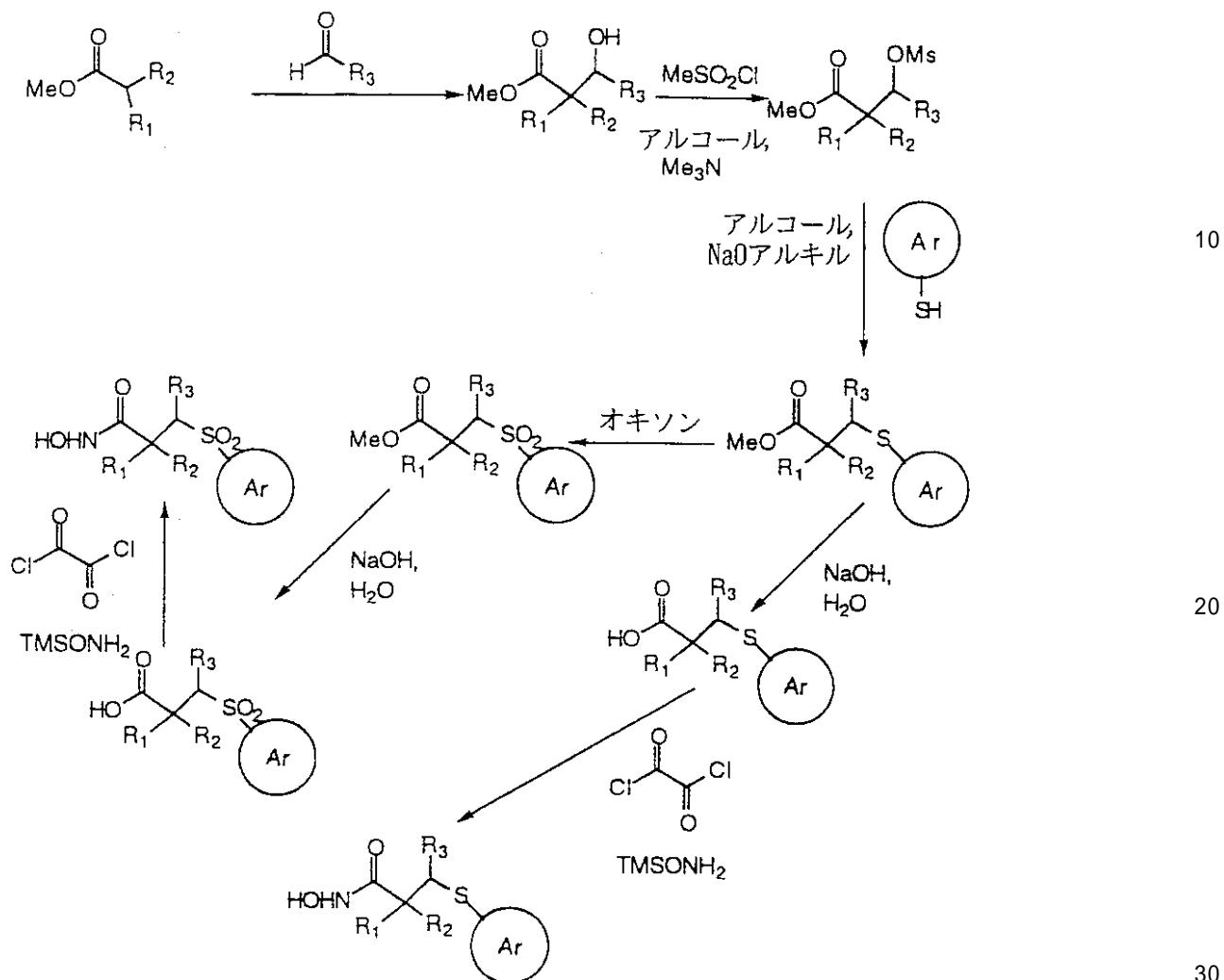
スキーム P は、特に  $R_1$  と  $R_2$  が結合されている炭素原子と一緒にされて  $R_1$  と  $R_2$  が必要により置換されていてもよいシクロアルキルを形成する場合の本発明の範囲内のヒドロキサム酸化合物を調製するための別の手段を示す。

## スキーム P



スキーム Q は本発明の範囲内のヒドロキサム酸化合物を調製するための別の手段を示す。

## スキーム Q



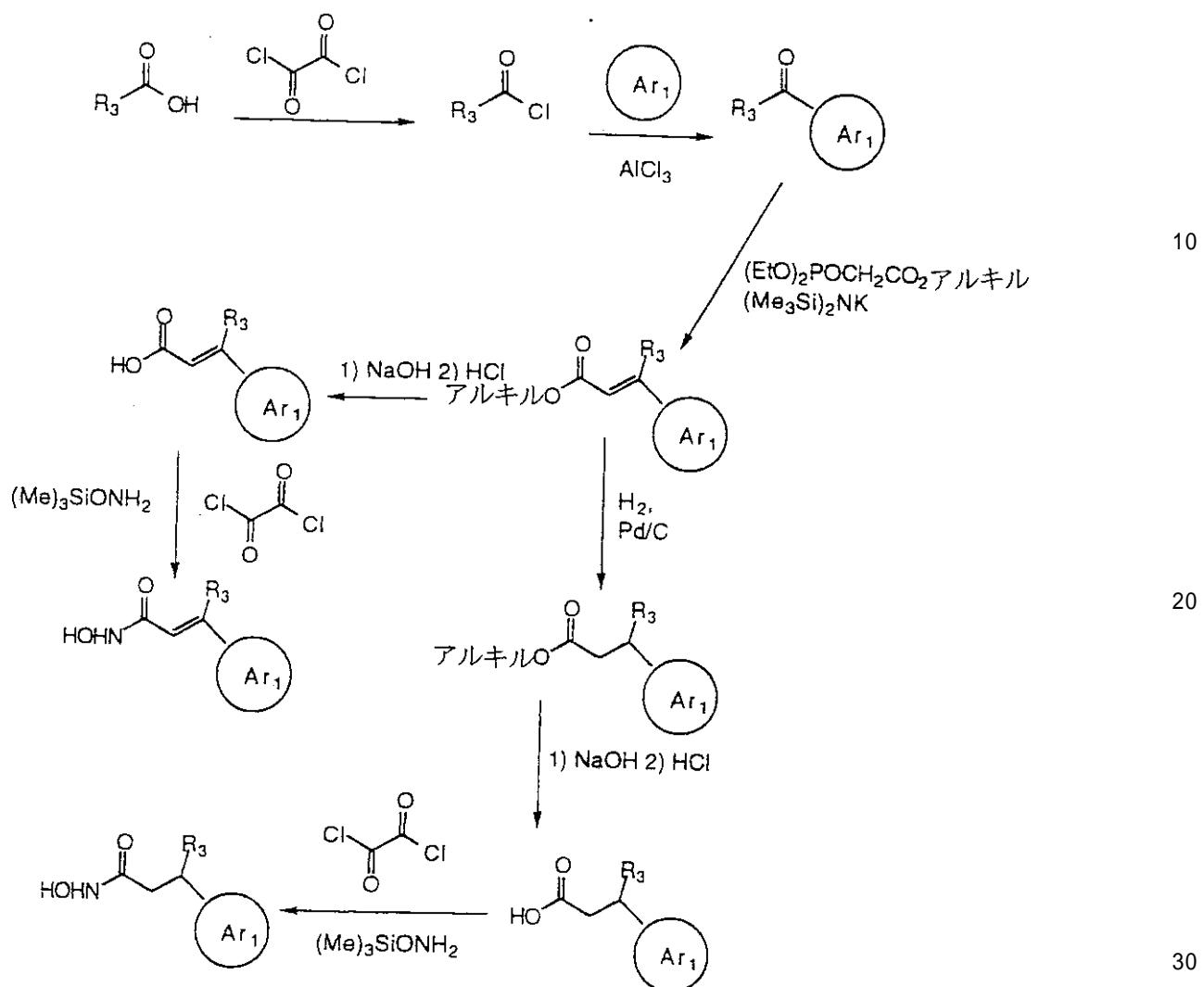
スキーム R は、特に m が 0 である場合の本発明の範囲内のヒドロキサム酸化合物を調製するための別の手段を示す。

本明細書中以下に表される



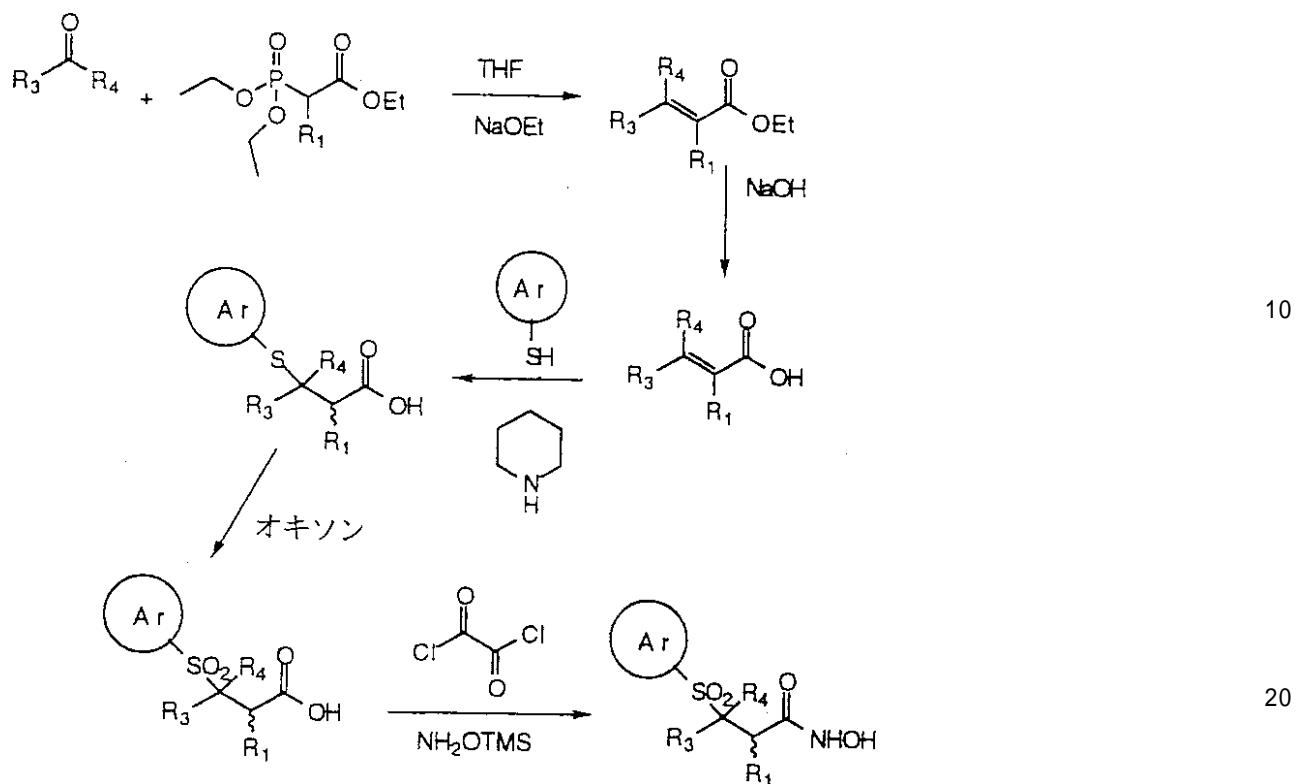
部分は Ar である。

## スキーム R



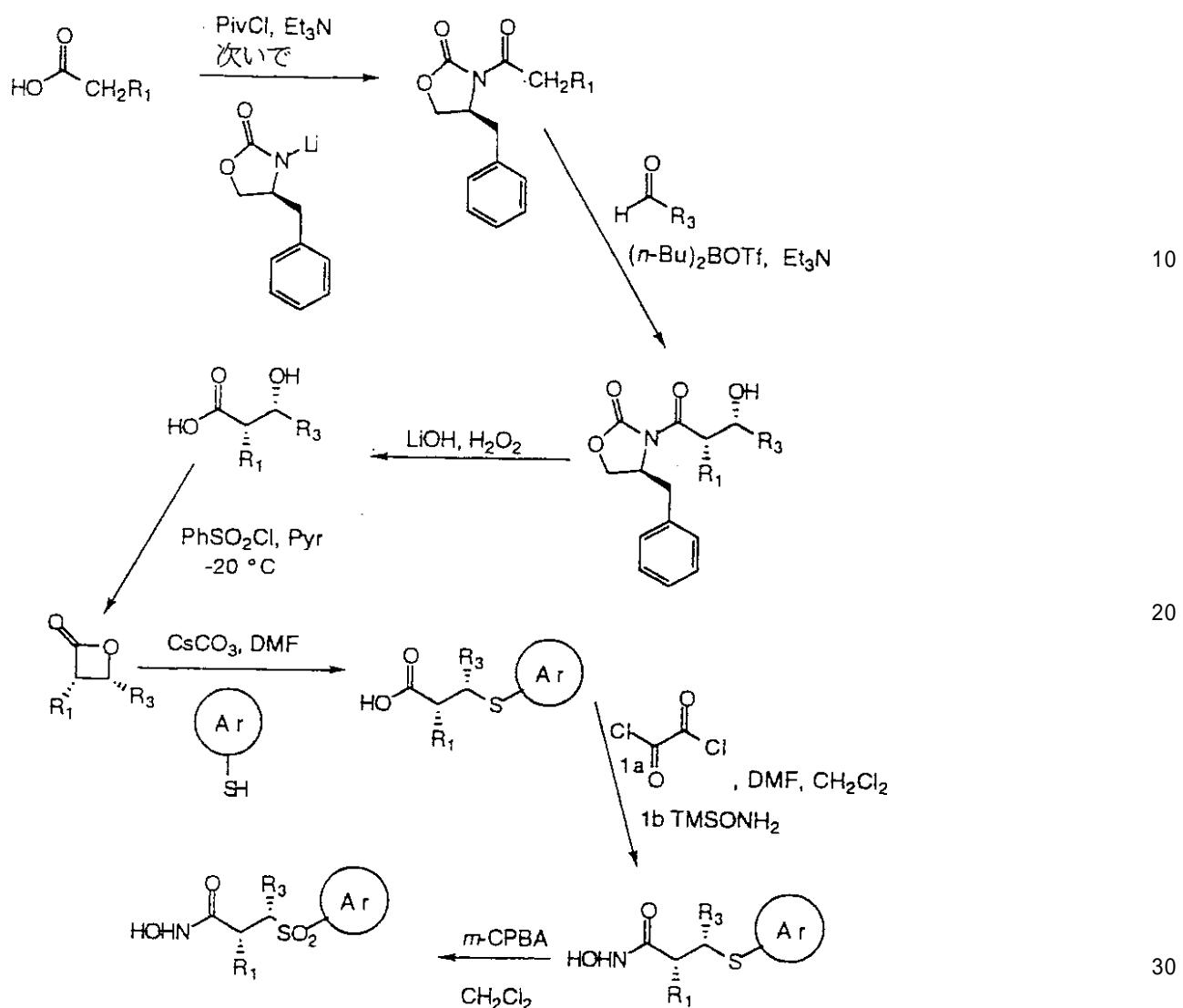
スキーム S は本発明の範囲内のヒドロキサム酸化合物を調製するための別の手段を示し、これらは分割方法を使用して分割されてもよい。

## スキーム S



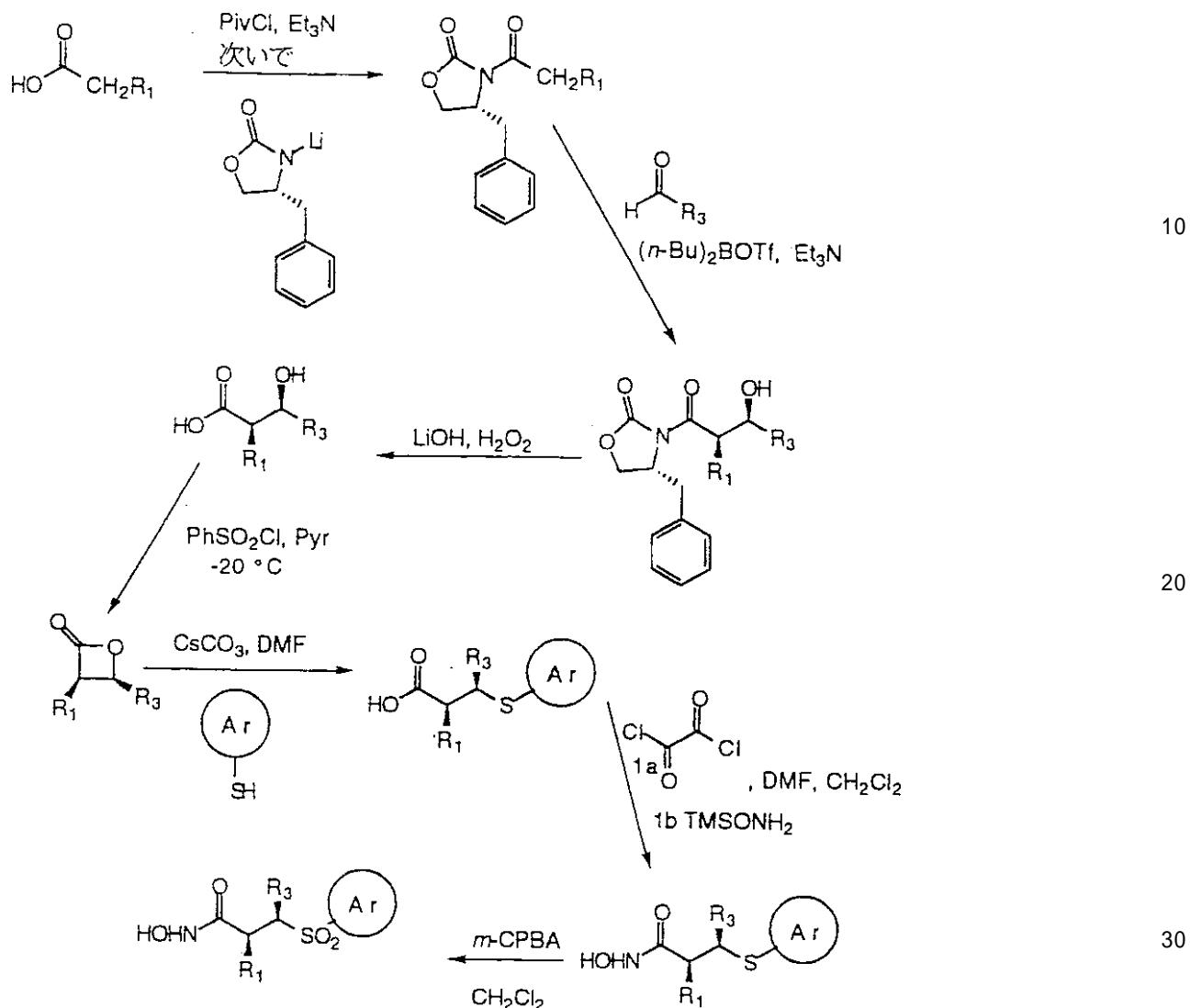
スキーム T は本発明の範囲内の立体異性体のヒドロキサム酸化合物を調製するための手段を示す。

## スキーム T



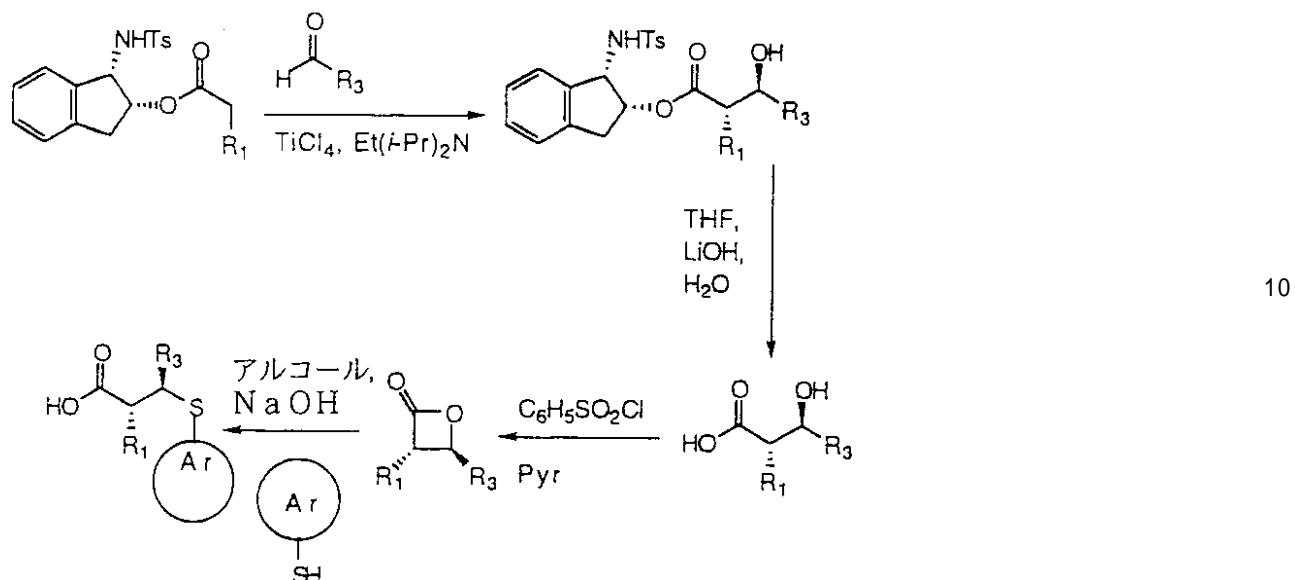
スキーム U は本発明の範囲内の立体異性体のヒドロキサム酸化合物を調製するための別の手段を示す。

## スキーム U



スキーム V は本発明の範囲内の立体異性体のヒドロキサム酸化合物に変換し得る立体異性体の酸化合物を調製するための別の手段を示す。

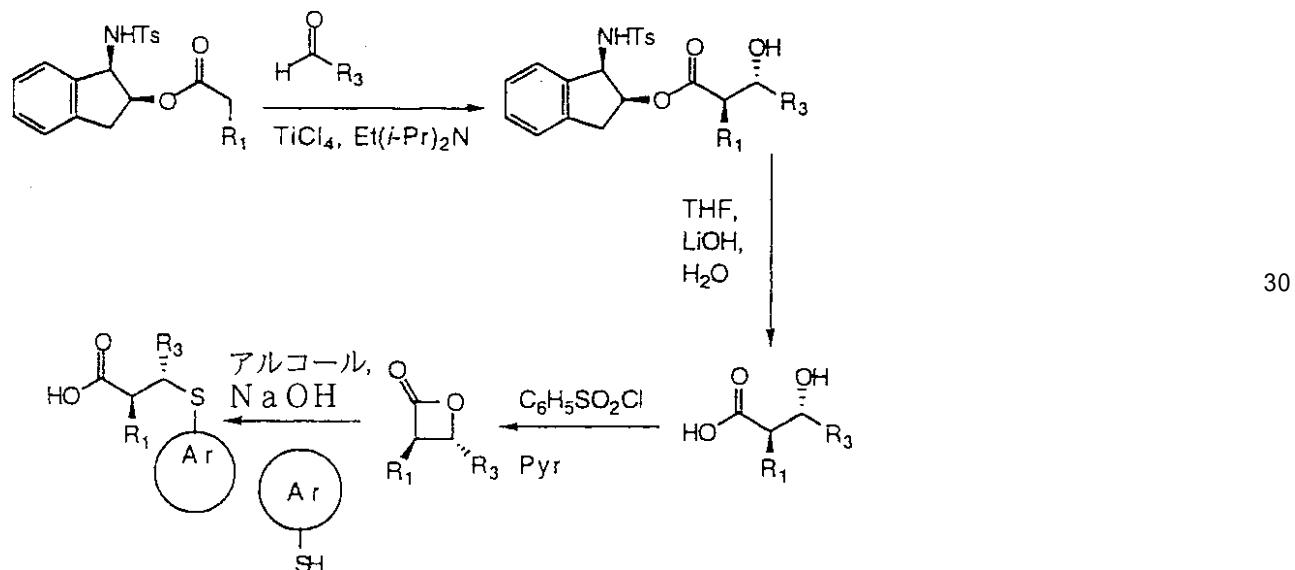
## スキーム V



スキーム W は本発明の範囲内の立体異性体のヒドロキサム酸化合物に変換し得る立体異性体の酸化合物を調製するための別の手段を示す。

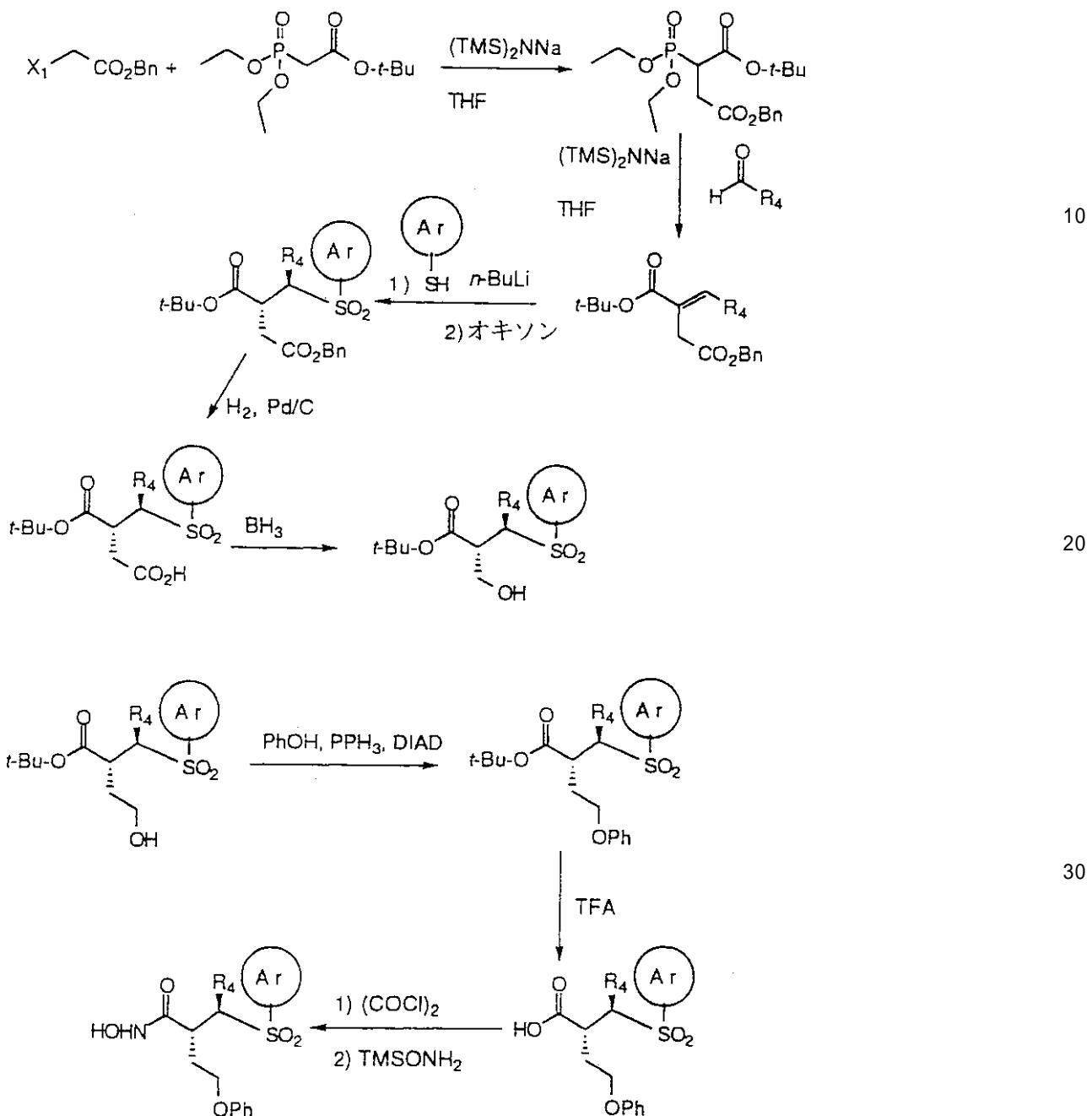
## スキーム W

20

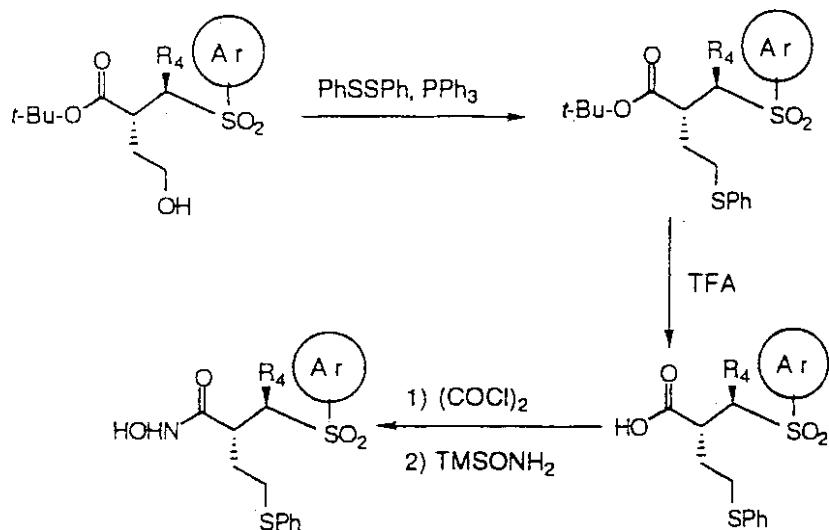


スキーム X は本発明の範囲内の立体異性体のヒドロキサム酸化合物を調製するための別の手段を示す。

## スキーム X

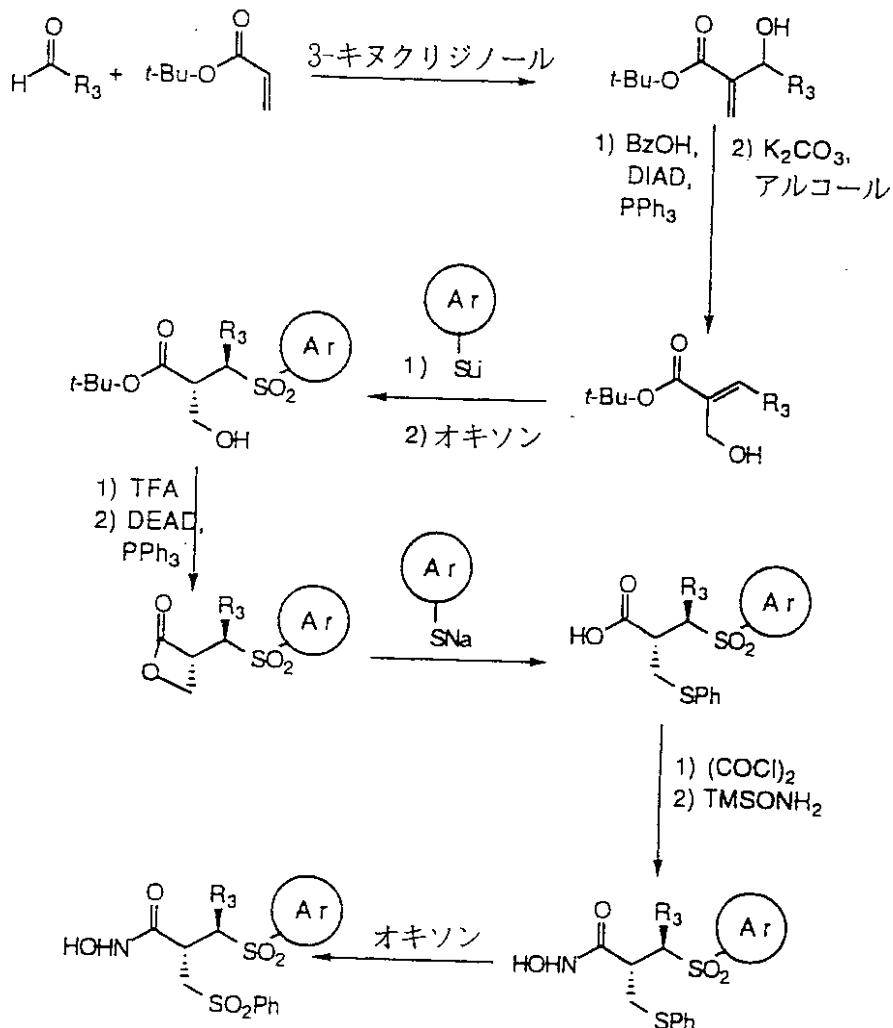


## スキーム X (続き)



スキーム Y は本発明の範囲内の立体異性体のヒドロキサム酸化合物を調製するための別の手段を示す。

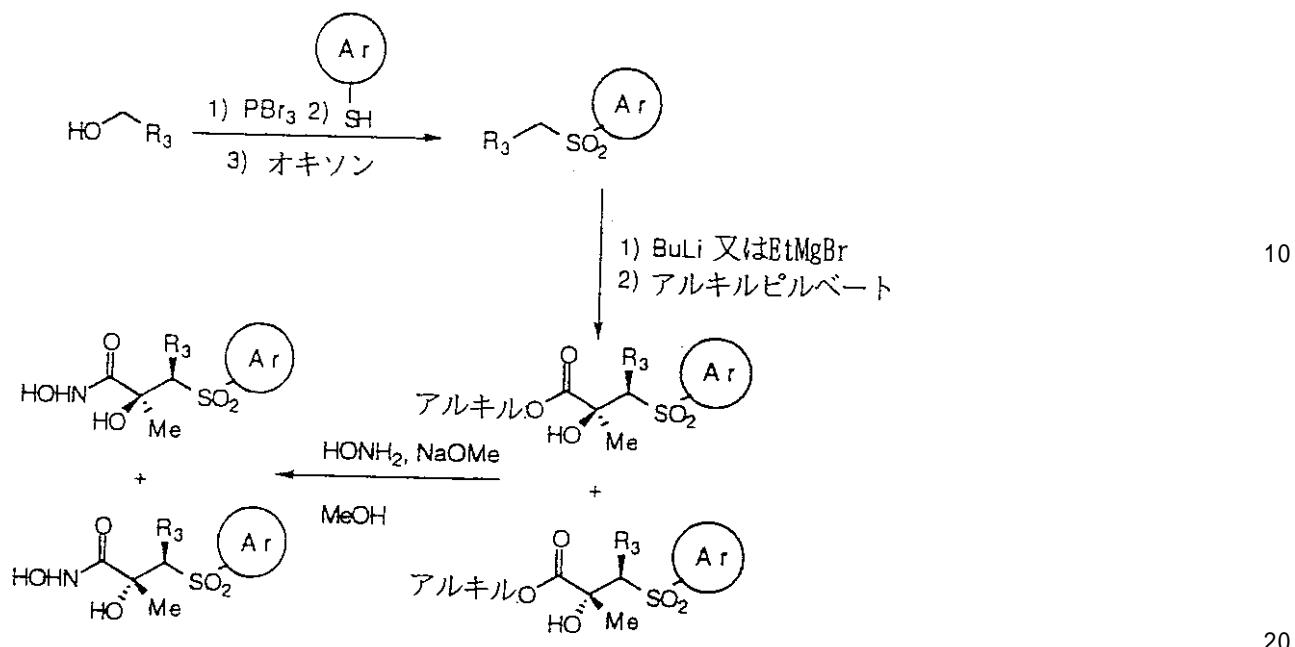
## スキーム Y



スキーム Z は本発明の範囲内の立体異性体のヒドロキサム酸化合物を調製するための別の

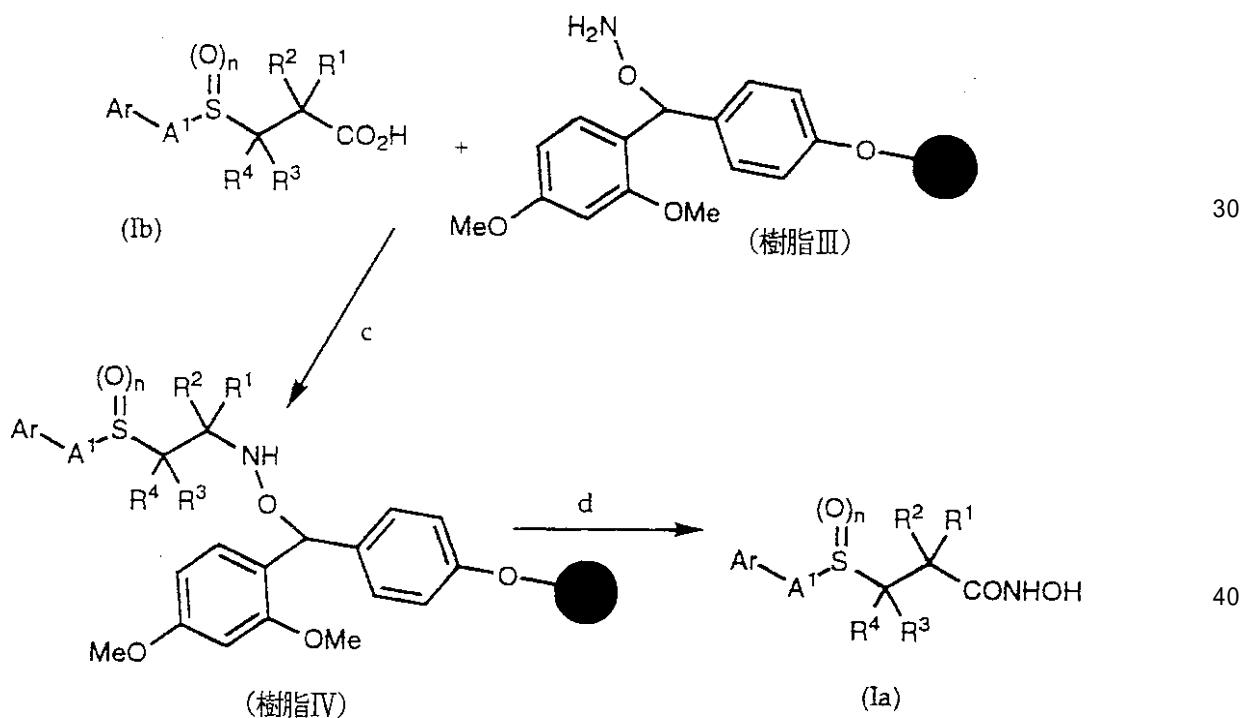
手段を示す。

スキーム Z



スキーム A A は固相を使用して本発明の範囲内のヒドロキサム酸化合物を調製するための別の手段を示す。

スキーム A A<sup>a</sup>



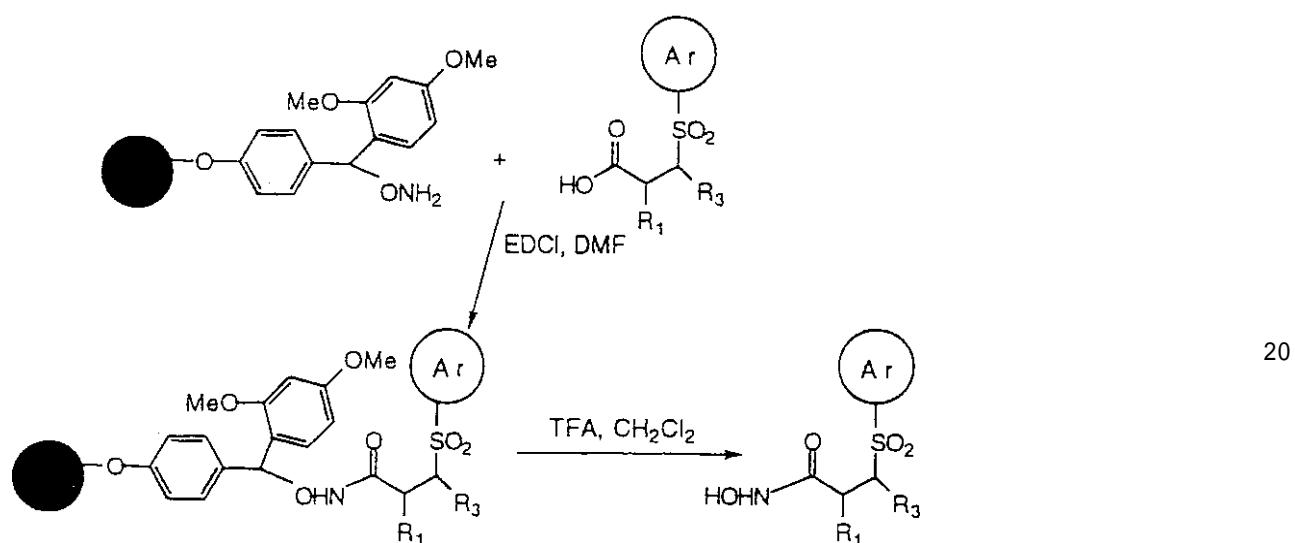
<sup>a</sup> 試薬及び条件: c) 3 - (4 - メチルオキシフェニルスルホニル) プロピオン酸 (5 当量) ; 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド 塩酸塩 (EDCI 5 当量) ; DMF ; 25°C ; 12 時間。d) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 50% の TFA (100 当量) ; 30 分間。

樹脂IIIは、スキームA A、工程cのように、式(Ib)（式中、 $A^1$ は $(R^5R^6C)_m$ であり、かつAr、n、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は先に定義されたとおりである）の酸とカップリングされてヒドロキサメートエステル樹脂（樹脂IV）を生じ得る。そのカップリング反応はEDCIの如きカルボジイミドの存在下で不活性溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド中で室温で都合良く行い得る。次いで樹脂IVはジクロロメタンの如き不活性溶媒中で酸、例えば、トリフルオロ酢酸で処理されて式(Ia)のヒドロキサム酸を遊離し得る。

又、スキームA Bは固相を使用して本発明の範囲内のヒドロキサム酸化合物を調製するための別の手段を示す。

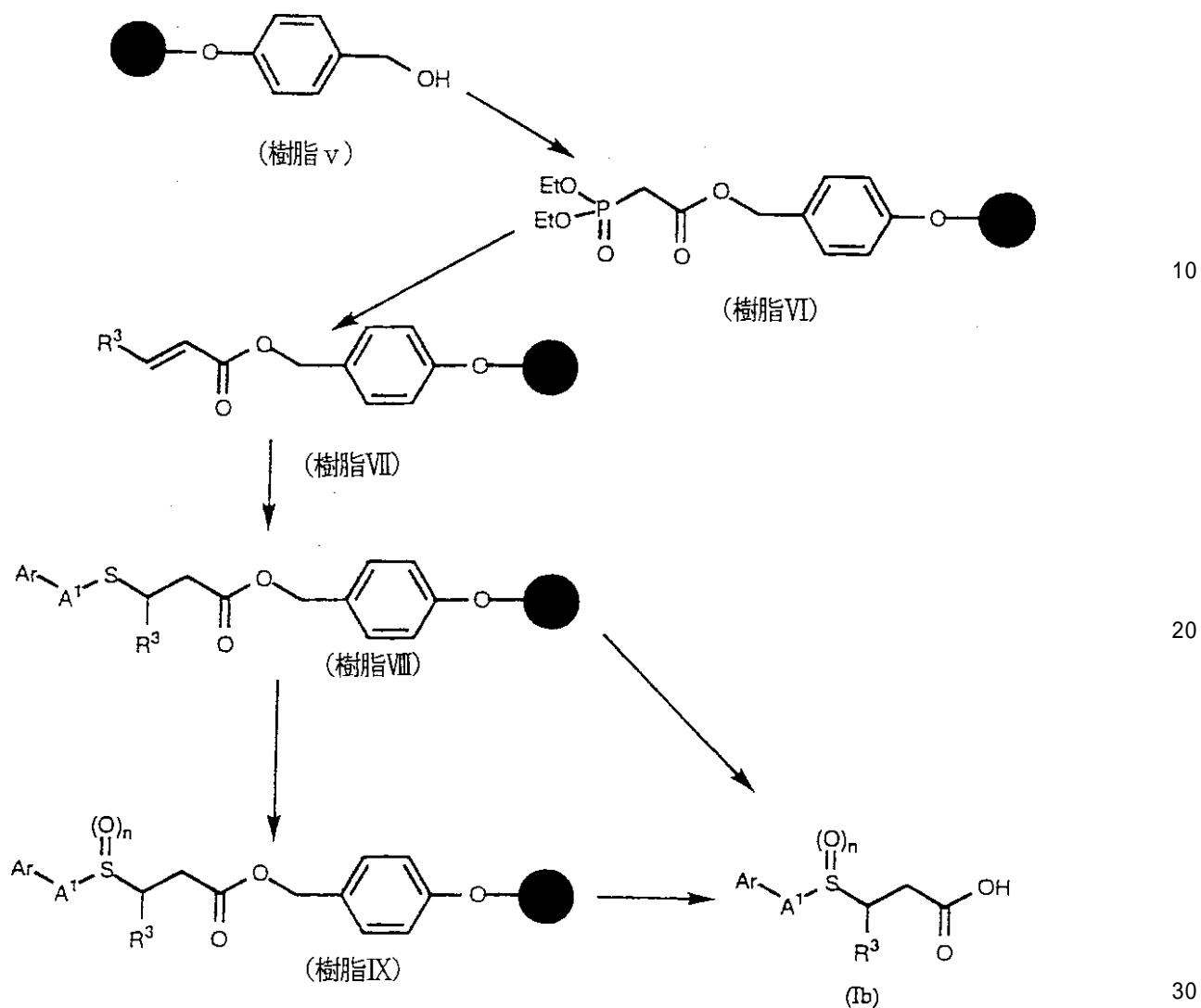
スキームA B<sup>a</sup>

10



樹脂Vの如き樹脂は、スキームA Cに示されるように、式(Ib)（式中、Ar、 $A^1$ 、n、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は先に定義されたとおりである）の化合物を調製するのに使用し得る。

## スキーム A C



例えば、ワング (Wang) 樹脂 (樹脂 V) は、スキーム A C、工程 1 で、ジメチルホルムアミドの如き不活性溶媒中で 2, 6 - ジクロロベンゾイルクロリド及びピリジンの存在下でほぼ室温でジエチルホスホノ酢酸で処理されてエステル化樹脂 (樹脂 VI) を生じる。

ジエチルホスホノアセトキシ - 樹脂 (樹脂 VI) は、スキーム A C、工程 2 で、トルエンの如き不活性溶媒中で約 0 で塩基、例えば、カリウムビス (トリメチルシリル) アミドで処理され、続いてほぼ室温で式 (II) のアルデヒド



(式中、 $R^3$  は先に定義されたとおりである)

と反応させられてアルケノエート樹脂 (樹脂 VII) を生じる。

次いで樹脂 VII がスキーム A C、工程 3 のようにして式 (III)



(式中、 $Ar$  及び  $A^1$  は先に定義されたとおりである)

のチオールと反応させられてアルカノエート樹脂 (樹脂 VIII) を生じる。そのミカエル付加は温和な塩基性条件下で、例えば、水酸化リチウムの存在下でほぼ室温で都合良く行い得る。

次いで樹脂 VIII がジクロロメタンの如き不活性溶媒中でトリフルオロ酢酸の如き酸による処理により加水分解されて式 (Ib) の酸を遊離し得る。

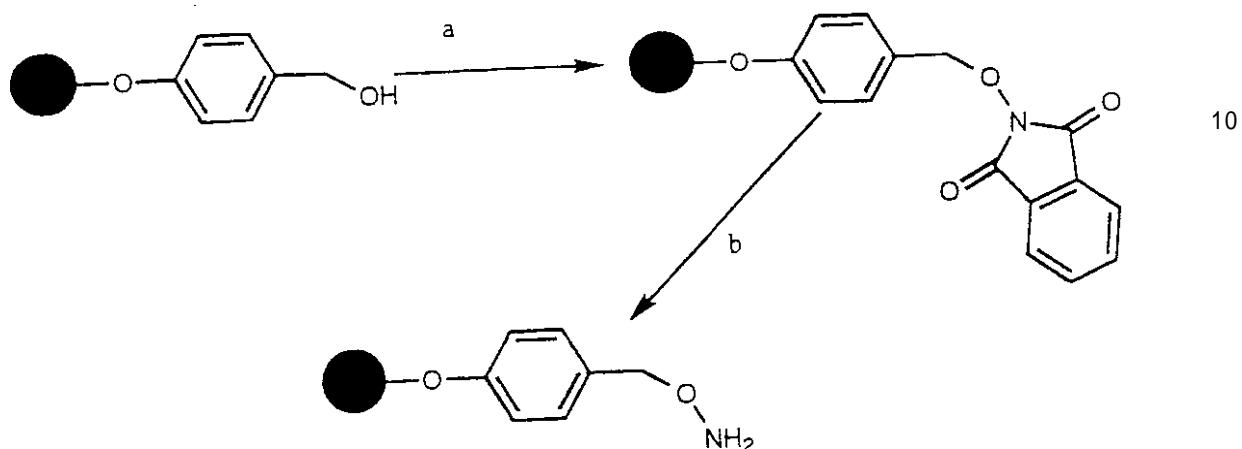
又、樹脂 VIII はジオキサンの如き不活性溶媒中でほぼ室温の温度で m - クロロ過安息香酸の如き酸化剤で処理されて樹脂 IX を生じ得る。

次いで樹脂 IX がジクロロメタンの如き不活性溶媒中でトリフルオロ酢酸の如き酸による処

理により加水分解されて式(Ib)の酸を遊離し得る。

又、樹脂Vはヒドロキシリルアミン誘導体化樹脂に変換されてもよく、これが本発明の範囲内の化合物の調製に又使用し得る。ヒドロキシリルアミン誘導体化樹脂は一層酸安定性であり、スキームA Dのようにして合成される。

スキームA D<sup>a</sup>



20

<sup>a</sup> 試薬及び条件: a) N-ヒドロキシフルタリイミド (5当量) ; トリフェニルホスフィン (3当量) ; DIAD (3当量) ; THF; 0°C~25°C; 12時間、b) 40%のメチルアミン水溶液 (115当量) ; THF; 40°C; 2時間。

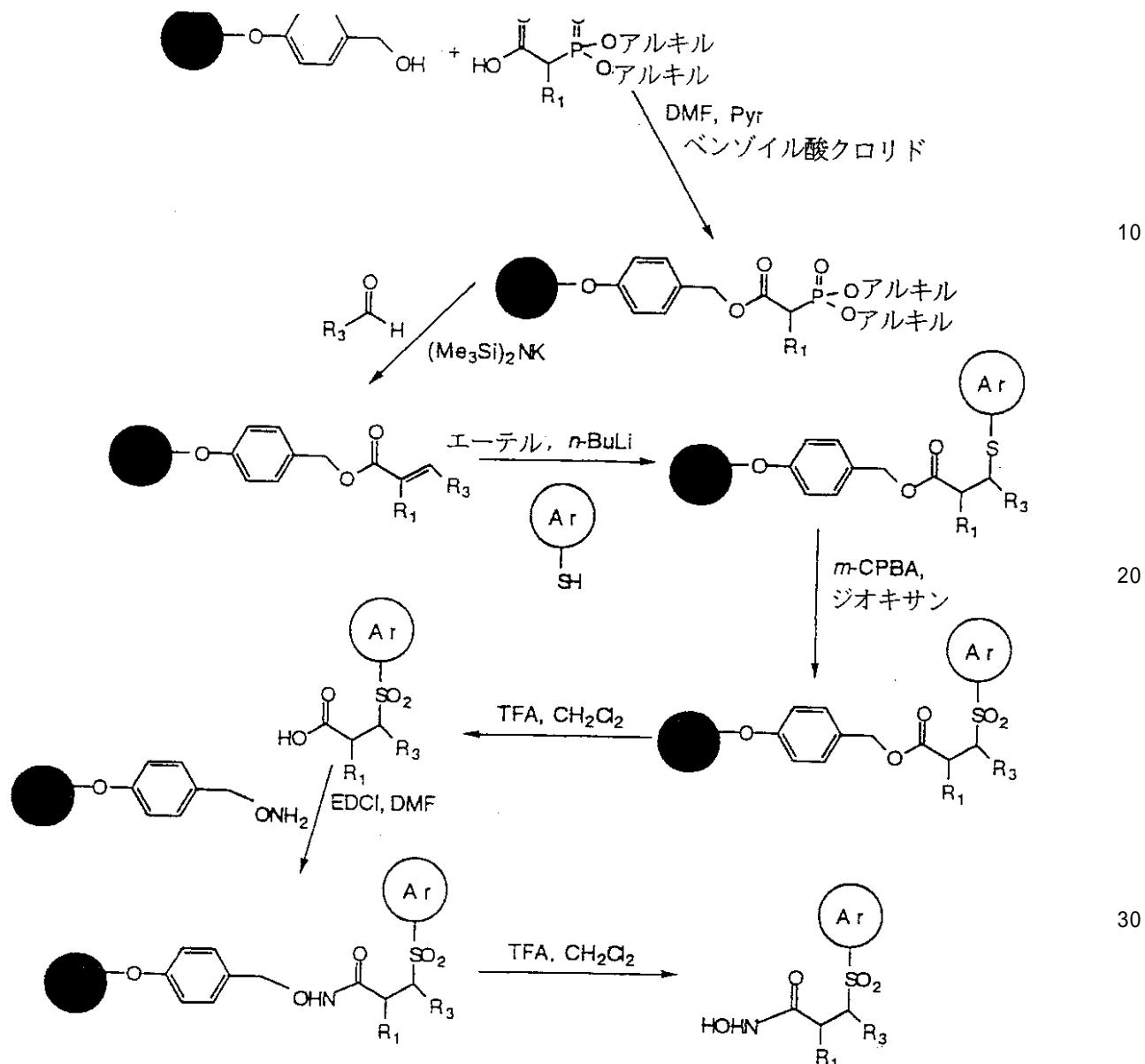
N-ヒドロキシフルタリイミドは、ミツノブ条件 (Mitsunobu, O., *Synthesis* 1981, 1) を使用して樹脂にカップリングされる。フルタリイミド保護はTHF中で40°で約2時間のメチルアミノリシス又はt-ブタノールもしくはTHF/t-ブタノール中で膨潤された樹脂のヒドラジノリシスにより除去される。フルタリイミド保護を開裂するためのメチルアミンの使用は、普通使用されるヒドラジノリシス操作 (Wo-Lif, S. 及び Hasan, S.K. *Can. J. Chem.* 48, 3572 (1970) よりも有意な利点を与える。

スキームA Eは本発明の範囲内のヒドロキサム酸を調製するための手段を示す。固相ペプチド合成に使用される操作と同様の操作を使用して、カルボン酸が樹脂に容易にカップリングされる。こうして、EDCIがDMFに溶解された式Ib (例えば、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>が水素である) のカルボン酸を樹脂に効果的にカップリングする。次いで得られるO-樹脂結合ヒドロキサム酸が10分間にわたってDCM中10%のTFAとの反応により固相から遊離される。リンク (Rink) ハンドル (H.Rink, *Tet. Lett.*, 28, 3787-3790, 1987) は短時間の期間にわたって温和なアシドリシス下で開裂されるという利点を有する (即ち、10~15分間のDCM中10%のTFA)。

30

40

## スキーム A E

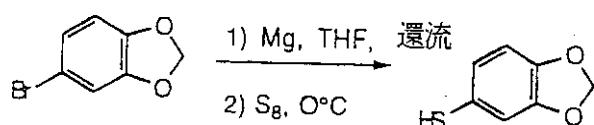


しかしながら、樹脂のコストのために、ワング担体 ((a) S.S.Wang, J.Am.Chem.Soc., 95, 1328 (1973); b) G.Lu, S.Mojsov, J.P.Tam. 及び R.B.Merrifield, J.Org.Chem., 46, 3433 (1981)) で相当する機能性樹脂を合成することが望ましい。

スキーム A F は本明細書中のスキームに有益な物質で開始して Ar 部分を調製するための手段を示す。

## スキーム A F

40



本発明の化合物は遊離塩基又は酸の形態又はその医薬上許される塩の形態で有益である。全ての形態が本発明の範囲内にある。

本発明の化合物が塩基性部分で置換されている場合、酸付加塩が生成され、使用に単に一

50

層好都合の形態である。実際には、塩形態の使用は遊離塩基形態の使用に本来相当する。酸付加塩を調製するのに使用し得る酸として、好ましくは、有機塩基と合わされた時に医薬上許される塩、即ち、陰イオンが塩の医薬投薬量で患者に無毒性であり、その結果、遊離塩基に固有のTNFに対する有益な抑制効果が陰イオンに起因する副作用により損なわれないような塩を生成する酸が挙げられる。前記塩基性化合物の医薬上許される塩が好ましいが、特別な塩それ自体が、例えば、塩が精製、及び同定の目的のみに生成される場合、又はそれがイオン交換操作により医薬上許される塩を調製する際の中間体として使用される場合のように中間体生成物としてのみ所望されるとしても、全ての酸付加塩が遊離塩基形態の源として有益である。本発明の範囲内の医薬上許される塩は、下記の酸から誘導される塩である。鉱酸、例えば、塩酸、硫酸、リン酸及びスルファミン酸、並びに有機酸、例えば、酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、マロン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクロヘキシルスルファミン酸、キナ酸等。相当する酸付加塩は下記の塩を含む。ハロゲン化水素酸塩、例えば、塩酸塩及び臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、スルファミン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、マロン酸塩、シウ酸塩、サリチル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、メチレン-ビス- -ヒドロキシナフト工酸塩、ゲンチセート、メシレート、イセチオネート及びジ-p-トルオイルタートレート、メタンスルホネート、エタンスルホネート、ベンゼンスルホネート、p-トルエンスルホネート、シクロヘキシルスルファメート及びキナ酸塩の夫々。

本発明の更に別の特徴によれば、本発明の化合物の酸付加塩は既知の方法の適用又は採用により適当な酸との遊離塩基の反応により調製される。例えば、本発明の化合物の酸付加塩は、適当な酸を含む水性もしくは水性-アルコール溶液又はその他の好適な溶媒に遊離塩基を溶解し、溶液を蒸発させることにより塩を単離することにより、又は遊離塩基及び酸を有機溶媒中で反応させることにより（この場合には、塩が直接分離し、又は溶液の濃縮により得られる）調製される。

本発明の化合物の酸付加塩は既知の方法の適用又は採用により塩から再生し得る。例えば、本発明の親化合物はアルカリ、例えば、重炭酸ナトリウム水溶液又はアンモニア水溶液による処理によりそれらの酸付加塩から再生し得る。

本発明の化合物が酸性部分で置換されている場合、塩基付加塩が生成され、使用に単に一層好都合の形態である。実際には、塩形態の使用は遊離酸形態の使用に本来相当する。塩基付加塩を調製するのに使用し得る塩基として、好ましくは、有機酸と合わされた時に医薬上許される塩、即ち、陽イオンが塩の医薬投薬量で動物生物に無毒性であり、その結果、遊離酸に固有のTNFに対する有益な抑制効果が陽イオンに起因する副作用により損なわれないような塩を生成する塩基が挙げられる。本発明の範囲内の、例えば、アルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩を含む医薬上許される塩は下記の塩基から誘導される塩である。水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム、水酸化リチウム、水酸化マグネシウム、水酸化亜鉛、アンモニア、トリメチルアンモニア、トリエチルアンモニア、エチレンジアミン、n-メチル-グルカミン、リシン、アルギニン、オルニチン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、n-ベンジルフェネチルアミン、ジエチルアミン、ピペラジン、トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン、テトラメチルアンモニウムヒドロキシド等。

本発明の化合物の金属塩は、水性溶媒又は有機溶媒中の選択された金属の水素化物、水酸化物、炭酸塩又は同様の反応性化合物をその化合物の遊離酸形態と接触させることにより得られる。使用される水性溶媒は水であってもよく、又はそれは水と有機溶媒、好ましくはアルコール、例えば、メタノール又はエタノール、ケトン、例えば、アセトン、脂肪族エーテル、例えば、テトラヒドロフラン、又はエステル、例えば、酢酸エチルとの混合物であってもよい。このような反応は周囲温度で通常行われるが、それらは所望により加熱して行われてもよい。

本発明の化合物のアミン塩は、水性溶媒又は有機溶媒中のアミンをその化合物の遊離酸形

10

20

30

40

50

態と接触させることにより得られる。好適な水性溶媒として、水及び水とアルコール、例えば、メタノール又はエタノール、エーテル、例えば、テトラヒドロフラン、ニトリル、例えば、アセトニトリル、又はケトン、例えば、アセトンとの混合物が挙げられる。アミノ酸塩が同様に調製し得る。

本発明の化合物の塩基付加塩は既知の方法の適用又は採用により塩から再生し得る。例えば、本発明の親化合物は、酸、例えば、塩酸による処理によりそれらの塩基付加塩から再生し得る。

本発明の化合物の塩は、活性化合物としてそれ自体で有益であるだけでなく、例えば、当業者に公知の技術により塩と親化合物、副生物及び/または出発物質との間の溶解性の相違の利用により化合物の精製の目的に有益である。

本発明の化合物は不斉中心を含み得る。これらの不斉中心は独立にR配置又はS配置であり得る。又、式Iの或る化合物は幾何異性を示し得ることが当業者に明らかであろう。幾何異性体はアルケニル部分を含む本発明の化合物のシス形態及びトランス形態を含む。本発明は個々の幾何異性体及び立体異性体並びにこれらの混合物を含む。

このような異性体は、既知の方法の適用又は採用により、例えば、クロマトグラフィー技術及び再結晶技術によりそれらの混合物から分離でき、又はそれらは、例えば、本明細書に記載された方法の適用又は採用によりそれらの中間体の適当な異性体から別々に調製される。

出発物質及び中間体は既知の方法の適用又は採用により、例えば、参考例に記載される方法又はそれらの自明の化学均等物により、又は本発明に従って記載された方法により調製される。

本発明が本発明の化合物の調製を示す以下の例示の実施例により更に説明されるが、これらの実施例により限定されない。

核磁気共鳴スペクトル(NMR)では、化学シフトがテトラメチルシランに対しppmで表される。略号は下記の意味を有する。s=一重線、d=二重線、t=三重線、m=多重線、dd=二重線の二重線、ddd=二重線の二重線の二重線、dt=三重線の二重線、b=ブロード。

#### 実施例 1 7 - フェニル - 3 - フェニルスルホニルヘプタン酸ヒドロキシアミド

##### 工程 A 5 - フェニルペンタナール

###### 方法 1

-78 の乾燥CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(400mL)中の塩化オキサリル(21.6g、170ミリモル)の機械攪拌溶液に、DMSO(22.3g、360ミリモル)を45分間にわたって滴下して添加する。15分間攪拌した後、5 - フェニルペンタノール(25g、150ミリモル)を添加し、内部温度を-55 に温める。この温度で30分間攪拌した後、反応を-78 に冷却し、トリエチルアミン(104mL、750ミリモル)を20分間にわたって徐々に添加する。15分間攪拌した後、反応浴を除去し、温度を40分間にわたって20 に温める。次いで反応混合物を水500mLで洗浄する。次いで水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×50mL)で逆抽出する。合わせた有機フラクションを2NのHCl 300mL、水100mL、NaHCO<sub>3</sub> 200mL、食塩水100mLで洗浄し、乾燥させる(MgSO<sub>4</sub>)。その溶液を真空で濃縮して5 - フェニルペンタナール(25g)を得、これを工程Bに直接使用する。

###### 方法 2

EtOAc、トルエン及び水の7:7:1混合物(258mL)中に5 - フェニルペンタノール(10g、60ミリモル)、臭化ナトリウム(6.45g、63ミリモル)及びテンポ(TEMPO)(95mg、0.6ミリモル)を含む溶液を0 に冷却する。激しく攪拌しながら、NaHCO<sub>3</sub>(43.85g、520ミリモル)で飽和したNaOCl水溶液(0.35M、571mL、200ミリモル)を10分間隔で5回に分けて添加する。最終の添加後のTLC分析は完全な反応を示した。エタノール(20mL)を添加し、その混合物を水(500mL)とEtOAc(500mL)の間に分配する。水層をEtOAc(2×500mL)で抽出し、合わせた有機相を5 %のNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(500mL)、水(200mL)及び食塩水(200mL)で連続して洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して5 - フェニルペンタナールをオレンジ色の油として得、これを更に精製しないで使用する(推定収率100%)。TLC分析[石油エーテル/EtOAc、9:1、R<sub>f</sub>(アルコール)=0.20、R<sub>f</sub>(アルデヒド)=0.60] <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.65(m, 4H), 2.35(m, 2H), 2.60(t, 2H), 7.10-7.30(m, 5H), 9.75

10

20

30

40

50

(s, 1H) ppm

## 工程 B t - ブチル 7 - フェニル - ヘプタ - 2 - エノエート

t - ブチルジエチルホスホノアセテート (18g、70ミリモル) を乾燥THF (250mL) に溶解し、-40 に冷却する。NaH (油中60%、2.8g、70ミリモル) を添加し、反応を0 に温める。ガス発生を冷却で調節し、次いで20 で30分間攪拌する。5 - フェニルペンタナール (11.3g、70ミリモル) を添加し、反応液を20分間攪拌する。反応液を半分の容積に濃縮し、石油エーテル (500mL) を添加する。反応液を水100mL、0.5NのHCl100mL、NaHCO<sub>3</sub>、食塩水で洗浄し、乾燥させる (MgSO<sub>4</sub>)。溶液を真空で濃縮して t - ブチル 7 - フェニルヘプタ - 2 - エノエートを得、これを工程 C に直接使用する。

## 工程 C 7 - フェニル - ヘプタ - 2 - エン酸

10

t - ブチル 7 - フェニルヘプタ - 2 - エノエート (19g、70ミリモル) を乾燥CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (25mL) を徐々に添加する。5 時間後、反応液を真空で濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を使用してカラムクロマトグラフィーにより精製して 7 - フェニルヘプタ - 2 - エン酸 (7g、34ミリモル) を得る。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 12-10 (br, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 3H), 7.06 (dd, J=15.7, 7Hz, 1H), 5.80 (d, J=15.7Hz, 1H), 2.62 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.25 (q, J=7Hz, 2H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.56-1.46 (m, 2H)

## 工程 D 7 - フェニルヘプタ - 2 - エン酸ヒドロキシアミド

7 - フェニルヘプタ - 2 - エン酸 (7g、34ミリモル) を乾燥THFに溶解し、0 に冷却する。ジフェニルホスフィンクロリド (CIP(0)Ph<sub>2</sub>) (7.1mL、37ミリモル) を添加し、続いてトリエチルアミン (4.7mL、34ミリモル) を滴下して添加する。0 で45分後に、O - (トリメチルシリル)ヒドロキシルアミン (TMSONH<sub>2</sub>) (4.3g、37ミリモル) 及びトリエチルアミン (4.7mL、34ミリモル) の混合物を0 で滴下して添加する。浴を除去し、反応液を20 で2 時間攪拌する。次いで反応液を濾過し、固体をEtOAc (500mL) で抽出する。EtOAcを1NのHCl 60mL、食塩水50mLで洗浄し、乾燥させる (MgSO<sub>4</sub>)。得られる溶液を真空で濃縮して白色の固体を得、これをEt<sub>2</sub>Oですり砕いて精製して 7 - フェニルヘプタ - 2 - エン酸ヒドロキシアミド (3.9g、18ミリモル) を得る。MS (EI) m/e 219 (M<sup>+</sup>)。

20

分析 (C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>) C, H, N

## 工程 E 7 - フェニル - 3 - フェニルスルファニルヘプタン酸ヒドロキシアミド

7 - フェニル - ヘプタ - 2 - エン酸ヒドロキシアミド (0.3g、1.4ミリモル) を 1, 4 - デオキサン (6mL) 中でチオフェノール (0.26g、2.4ミリモル) 及びピペリジン (0.04g、0.5ミリモル) と合わせ、4 時間にわたって85 に加熱する。冷却後、反応液を真空で濃縮し、5 %のMeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を使用してカラムクロマトグラフィーにより精製して 7 - フェニル - 3 - フェニルスルファニルヘプタン酸ヒドロキシアミドを得る。

30

## 工程 F 7 - フェニル - 3 - フェニルスルホニルヘプタン酸ヒドロキシアミド

MeOH (8mL) 中の 7 - フェニル - 3 - フェニルスルファニルヘプタン酸ヒドロキシアミド (0.39g、1.2ミリモル) の溶液を0 に冷却し、水 (8mL) 中のオキソソ (1.1g、1.8ミリモル) の溶液を10分間にわたって滴下して添加する。浴を除去し、反応を20 に温め、16時間攪拌する。次いでその混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>70mLと水50mLの間に分配し、水層を逆抽出し (2 x 20mL)、有機フラクションを合わせ、食塩水で洗浄し、乾燥させる (MgSO<sub>4</sub>)。溶液を真空で濃縮し、CH<sub>3</sub>CN/0.1%のTFAを使用して逆相HPLCにより精製して純粋な 7 - フェニル - 3 - フェニルスルホニルヘプタン酸ヒドロキシアミドを得る。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.88 (d, J=7Hz, 2H), 7.74-7.58 (m, 3H), 7.24-7.08 (m, 5H), 3.66-3.61 (m, 1H), 2.64 (dd, J=15.2, 4.8Hz, 1H), 2.50 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.26 (dd, J=15.2, 8.4Hz, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.50-1.27 (m, 5H); MS (FAB) m/e 384 (M+H)<sup>+</sup> 分析 (C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S) C, H, N

40

又、工程 E の生成物は以下の反応工程 G - I により調製されてもよい。

## 工程 G t - ブチル 7 - フェニル - 3 - フェニルスルファニルヘプタノエート

t - ブチル 7 - フェニルヘプタ - 2 - エノエート (2g、7.7ミリモル) 及びチオフェノール (1.2g、11ミリモル) をTHF (25mL) に溶解し、0 に冷却する。n - ブチルリチウム (ヘキサン中2.5M、0.3mL、0.7ミリモル) を滴下して添加し、反応を温め、20 で3 時間攪拌する。反応液を真空で濃縮し、5 %のEt<sub>2</sub>O / 石油エーテルを使用してカラムクロマト

50

グラフィーにより精製して t - ブチル 7 - フェニル - 3 - フェニルスルファニルヘプタノエートを得る。

工程 H 7 - フェニル - 3 - フェニルスルファニルヘプタン酸

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL) 中の t - ブチル 7 - フェニル - 3 - フェニルスルファニルヘプタノエート (1.8g、6.5ミリモル) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (6mL) を徐々に添加する。反応液を5時間攪拌し、真空で濃縮して 7 - フェニル - 3 - フェニルスルファニルヘプタン酸を得、これを工程 I に直接使用する。

工程 I 7 - フェニル - 3 - フェニルスルファニルヘプタン酸ヒドロキシアミド

7 - フェニル - 3 - フェニルスルファニルヘプタン酸 (2g、6.5ミリモル) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL) に溶解し、0 に冷却する。塩化オキサリル (1.1mL、13ミリモル) を滴下して添加し、浴を除去し、反応を温め、20 で2時間攪拌する。次いで反応液を真空で濃縮し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で共沸する。得られる油を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL) に溶解し、0 に冷却し、O - (トリメチルシリル) ヒドロキシルアミン (1.7g、16ミリモル) を滴下して添加する。浴を除去し、反応を20 に温める。次いで反応液を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100mL) と 1N の HCl (50mL) の間に分配し、次いで有機層を分離し、水 (40mL) で洗浄し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、真空で濃縮して 7 - フェニル - 3 - フェニルスルファニルヘプタン酸ヒドロキシアミドを得る。

実施例 2 3 - (4 - アセトアミドフェニルスルホニル) - 7 - フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド

実施例 1、工程 E のチオフェノールを 4 - アセトアミドチオフェノールで置換する場合、3 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - 7 - フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドを調製し、続いてこれを実施例 1、工程 F のようにして反応させた時、下記の特性を有する標題化合物を調製する。

m.p. 165-169 、  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.85-7.78 (m, 4H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 3H), 3.63-3.55 (m, 1H), 2.64 (dd,  $J=15.1, 4.9\text{Hz}$ , 1H), 2.50 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.24 (dd,  $J=15.1, 8.3\text{Hz}$ , 1H), 2.17 (s, 3H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.52-1.29 (m, 5H); MS (FAB) m/e 419 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

分析 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ ) C, H, N

実施例 3 3 - (2 - ナフタレンスルホニル) - 7 - フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド

実施例 1、工程 E のチオフェノールを 2 - ナフタレンチオールで置換する場合、3 - (2 - ナフタレンスルファニル) - 7 - フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドを調製し、続いてこれを実施例 1、工程 F のようにして反応させた時、下記の特性を有する標題化合物を調製する。

M.P. 60-64 、  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.51 (s, 1H), 8.12-8.01 (m, 3H), 7.85 (dd,  $J=8.6, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.76-7.64 (m, 2H), 7.18-7.05 (m, 3H), 6.98 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 2.73 (dd,  $J=15.1, 4.9\text{Hz}$ , 1H), 2.45-2.40 (m, 2H), 2.30 (dd,  $J=15.1, 8.3\text{Hz}$ , 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.61-1.30 (m, 5H); MS (FAB) m/e 411 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>; 分析 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$ ) C, H, N

実施例 4 3 - (4 - メトキシフェニルスルホニル) - 7 - フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド

実施例 1、工程 E のチオフェノールを 4 - メトキシベンゼンチオールで置換する場合、3 - (4 - メトキシフェニルスルファニル) - 7 - フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドを調製し、続いてこれを実施例 1、工程 F のようにして反応させた時、下記の特性を有する標題化合物を調製する。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.79 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 7.17 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 3.89 (s, 3H), 3.57-3.50 (bm, 1H), 2.79-2.70 (bm, 1H), 2.52 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.48-2.37 (bm, 1H), 1.81-1.70 (bm, 1H), 1.59-1.22 (bm, 5H); MS (FAB) m/e 391 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>; 分析 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$ ) C, H, N

実施例 5 3 - (ベンジルスルホニル) - 7 - フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド

実施例 1、工程 E のチオフェノールをベンジルメルカプタンで置換する場合、3 - (ベン

10

20

30

40

50

ジルスルファニル) - 7 - フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドを調製し、続いてこれを実施例 1、工程 F のようにして反応させた時、下記の特性を有する標題化合物を調製する。

<sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, CD<sub>3</sub>OD ) 7.45-7.42 ( m, 2H ) , 7.39-7.36 ( m, 3H ) , 7.24-7.22 ( m, 2H ) , 7.16-7.11 ( m, 3H ) , 4.42 ( d, J=13.8Hz, 1H ) , 4.37 ( d, J=13.8Hz, 1H ) , 3.55 ( m, 1H ) , 2.75 ( d, J=15.4, 5.6Hz, 1H ) , 2.58 ( t, J=7.4Hz, 2H ) , 2.35 ( dd, J=15.4, 7.4Hz, 1H ) , 2.01-1.89 ( m, 1H ) , 1.68-1.33 ( m, 5H ) ; MS ( FAB ) m/e 376 ( M+H ) <sup>+</sup> ; 分析 ( C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>S ) C, H, N

実施例 6 N - ヒドロキシ - 3 - ( 4 - メトキシベンゼンスルホニル ) - 4 - フェニルブチルアミド

工程 A t - ブチル - 4 - フェニルブタ - 2 - エノエート

10

アルゴン雰囲気下の 25 °C の THF 100mL 中の t - ブチルジエチルホスホニアセテート 12.15mL ( 45.78 ミリモル ) の溶液に、油分散液中 60% の NaH 1.83g ( 45.78 ミリモル ) を添加する。その反応混合物を 25 °C で 45 分間攪拌し、その時点でフェニルアセトアルデヒド 5.41mL ( 41.62 ミリモル ) を添加する。25 °C で 30 分後に、反応液を 1N の HCl とエチルエーテルの間に分配する。有機層を無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空で濃縮する。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して t - ブチル - 4 - フェニルブタ - 2 - エノエート 6.3g ( 69 % ) を黄色の油として得る。

工程 B 4 - フェニルブタ - 2 - エン酸

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100mL 及びトリフルオロ酢酸 30mL 中の t - ブチル - 4 - フェニルブタ - 2 - エノエート 6.3g ( 28.86 ミリモル ) の溶液を 25 °C で 18 時間攪拌する。反応液を真空で濃縮して 4 - フェニルブタ - 2 - エン酸 4.67g ( 99.85 % ) を黄色の結晶性固体として得る。

20

工程 C 3 - ( 4 - メトキシフェニルスルファニル ) - 4 - フェニル酪酸

4 - フェニルブタ - 2 - エン酸 2g ( 12.53 ミリモル ) 、 4 - メトキシベンゼンチオール 1.8 mL ( 14.8 ミリモル ) 、及びピペリジン 0.4mL ( 3.7 ミリモル ) の混合物をボンベ中で 18 時間にわたって 110 °C で加熱する。反応液をエチルエーテルと 1N の HCl の間に分配する。有機層を無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空で濃縮する。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して 3 - ( 4 - メトキシフェニルスルファニル ) - 4 - フェニル酪酸 3.07g ( 82 % ) を白色の結晶性固体として得る。

工程 D N - ヒドロキシ - 3 - ( 4 - メトキシフェニルスルファニル ) - 4 - フェニルブチルアミド

30

アルゴン雰囲気中の 25 °C の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 30mL 中の 3 - ( 4 - メトキシフェニルスルファニル ) - 4 - フェニル酪酸 1g ( 3.31 ミリモル ) の溶液に、DMF 0.2mL 、 続いて CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の塩化オキサリルの 2M の溶液 4.1mL ( 8.27 ミリモル ) を添加する。25 °C で 1.5 時間攪拌した後、O - トリメチルシリルヒドロキシルアミン 2.1mL ( 16.53 ミリモル ) を添加し、次いでこれを 25 °C で 18 時間攪拌する。反応液を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> と 1N の HCl の間に分配する。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空で濃縮する。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して N - ヒドロキシ - 3 - ( 4 - メトキシフェニルスルファニル ) - 4 - フェニルブチルアミド 0.86g ( 82 % ) を黄色の結晶性固体として得る。

工程 E N - ヒドロキシ - 3 - ( 4 - メトキシフェニルスルホニル ) - 4 - フェニルブチルアミド

40

0 °C のメタノール 50mL 中の N - ヒドロキシ - 3 - ( 4 - メトキシフェニルスルファニル ) - 4 - フェニルブチルアミド 0.86g ( 2.71 ミリモル ) の溶液に、水 15mL に溶解したオキソン 2.5g ( 4.1 ミリモル ) の溶液を滴下する。25 °C で 18 時間攪拌した後、反応液を真空で濃縮し、次いで酢酸エチルと水の間に分配する。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、次いで真空で濃縮する。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーそして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / ヘキサンによる結晶化により精製して N - ヒドロキシ - 3 - ( 4 - メトキシフェニルスルホニル ) - 4 - フェニルブチルアミド 0.38g ( 40 % ) を白色の結晶性固体の形態で得る。m.p. 118-120 °C 。

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO-d<sub>6</sub> ) 2.05-2.15 ( m, 1H ) , 2.4-2.55 ( m, 1H ) , 2.6-2.75 ( m, 1H ) , 3.0-3.1 ( m, 1H ) , 3.8-3.95 ( m, 1H ) , 3.85 ( s, 3H ) , 7.05-7.3 ( m, 7H ) , 7.7-7.85 ( d, 2H ) , 8.8 ( s, 1H ) , 10.5 ( s, 1H )

50

実施例7 N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-3-フェニルブロピオニアミド

4-フェニルブタ-2-エン酸に代えてケイ皮酸を使用して、実施例6、工程3～5に従って標題化合物の調製を行ってN-ヒドロキシ-3-(4-メトキシベンゼンスルファニル)-3-フェニルブロピオニアミドを得、次いでこれを白色の結晶性固体の形態のN-ヒドロキシ-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-3-フェニルブロピオニアミド0.744gに変換する。m.p.157-159。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.7-2.9 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.7-4.8 (m, 1H), 7.0-7.1 (d, 2H), 7.1-7.2 (d, 2H), 7.2-7.35 (m, 3H), 7.45-7.55 (d, 2H), 8.8 (s, 1H), 10.5 (s, 1H)

実施例8 3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-5-フェニルペンタン酸ヒドロキシアミド 10

出発アルデヒドとしてフェニルアセトアルデヒドに代えてヒドロシンナムアルデヒドを使用して、実施例6、工程1～5に従って標題化合物の調製を行って3-(4-メトキシベンゼンスルファニル)-5-フェニルペンタン酸ヒドロキシアミドを得、次いでこれをオフホワイトの結晶性固体の形態の3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-5-フェニルペンタン酸ヒドロキシアミド0.694gに変換する。m.p.65-68。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.6-1.8 (m, 1H), 1.85-2.1 (m, 1H), 2.2-2.35 (m, 1H), 2.45-2.8 (m, 3H), 3.45-3.6 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 7.05-7.35 (m, 7H), 7.7-7.85 (d, 2H), 8.95 (s, 1H), 10.6 (s, 1H)

実施例9 3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-6-フェニルヘキサン酸ヒドロキサミド 20

出発アルデヒドとして4-フェニルブチルアルデヒド（これを以下の操作により調製する）を使用して、実施例6、工程1～5に従って標題化合物の調製を行う。

#### 4-フェニルブタノールの酸化

アルゴン雰囲気下の-78 のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>100mL中の塩化オキサリル20mL (39.94ミリモル、1.2当量)の溶液に、DMSO 5.7mL (79.88ミリモル)を滴下して添加する。-78 で1時間攪拌した後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>20mLに溶解した4-フェニルブタノール5g (33.28ミリモル)を滴下して添加する。その反応混合物を-78 で2時間攪拌した後、トリエチルアミン23.2mL (166.42ミリモル)を滴下して添加する。次いでその反応混合物を-78 で0.5時間、0 で1時間、そして25 で1時間攪拌する。反応液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と1NのHClの間に分配する。有機層を水で良く洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空で濃縮して4-フェニルブチルアルデヒド5g (100%)を黄色の油の形態で得る。

工程1～5に従って3-(4-メトキシベンゼンスルファニル)-6-フェニルヘキサン酸を得、次いでこれを白色のフォームの形態の3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-6-フェニルヘキサン酸ヒドロキサミド1.23gに変換する。m.p.43-46。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.3-1.85 (m, 4H), 2.05-2.2 (m, 1H), 2.4-2.65 (m, 3H), 3.45-3.6 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 7.05-7.35 (m, 7H), 7.65-7.8 (d, 2H), 8.85 (s, 1H), 10.55 (s, 1H)

実施例10 3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-3-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキサミド

出発アルデヒドに代えてメチル5-フェニルブチルケトンを使用して、実施例6、工程1～5に従って、標題化合物の調製を行う。そのケトンを以下の操作により調製する。

アルゴン雰囲気下の0 のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>75mL中の5-フェニル吉草酸2g (11.22ミリモル)の溶液に、DMF 2滴、続いて塩化オキサリル7mL (14.03ミリモル)を添加する。これを25 で1時間攪拌し、次いでN, O-ジメチルヒドロキシリアルアミン塩酸塩1.4g (14.03ミリモル)及びピリジン2.7mL (33.66ミリモル、3当量)を連続して添加し、25 で72時間攪拌する。反応液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と1NのHClの間に分配する。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空で濃縮して5-フェニルペンタン酸-メトキシ-メチルアミド2.5g (100%)を黄色の油の形態で得る。

アルゴン雰囲気下の-78 のTHF50mL中の上からの5-フェニルペンタン酸-メトキシ-メチルアミド2.5g (11.30ミリモル)の溶液に、ジエチルエーテル中1.4MのMeLi 9mL (12.43ミリモル、1.1当量)を添加する。これを-78 で0.5時間攪拌し、1NのHClの添加により反

10

20

30

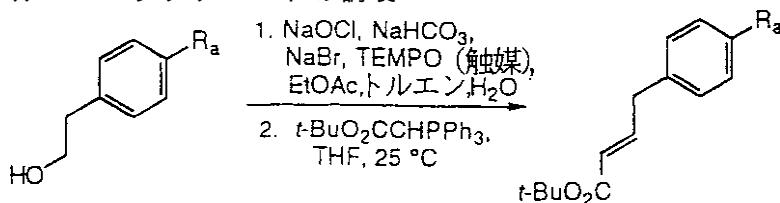
40

50

応を停止する。反応液をジエチルエーテルと水の間に分配する。有機層を無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空で濃縮してメチル5-フェニルブチルケトン2g(100%)を赤褐色の液体の形態で得る。

工程1～5に従って、3-(4-メトキシベンゼンスルファニル)-3-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキサミドを得、これを白色の固体の形態の3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-3-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキサミド0.946gに変換する。m.p.52-55。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.35(s,3H), 1.45-1.7(m,4H), 1.7-1.95(m,2H), 2.5-2.75(m,4H), 3.9(s,3H), 6.95-7.05(d,2H), 7.1-7.25(m,3H), 7.25-7.35(m,2H), 7.65-7.8(d,2H), 7.6-8.1(bs,1H), 9.35(s,1H)

実施例11 本発明の化合物のR<sub>3</sub>位中の変化を行うための(E)-t-ブチル4-アリール-2-ブテノエートの調製



#### 工程A フェニルアセトアルデヒドの調製

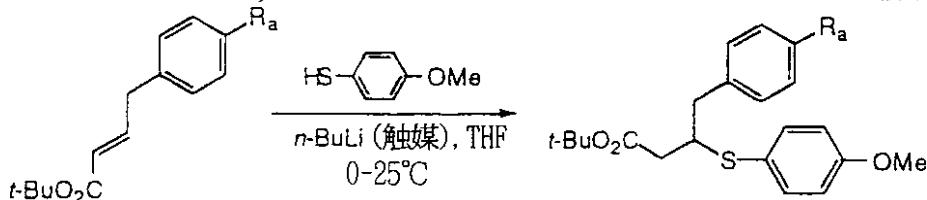
Leannaら(Tetrahedron Lett. 33, 5029 (1992))により記載された操作の改良に従って、2-フェネチルアルコール(R<sub>a</sub>=フェニル、O-フェニル、O-ベンジル、O-n-ブチル)を酸化し、以下に4-ビフェニルアセトアルデヒド(即ち、R<sub>a</sub>がフェニルである場合)の調製について記載する。

EtOAc、トルエン、及び水の7:7:1混合物(30mL)中に2-(4-ビフェニル)エチルアルコール(1g、5.04ミリモル)、NaBr(0.53g、5.19ミリモル)、及びテンポ(8mg、0.05ミリモル)を含む溶液を0℃に冷却する。激しく攪拌しながら、NaHCO<sub>3</sub>(3.7g、44ミリモル)で飽和したNaOCl水溶液(0.35M、47mL、16.6ミリモル)を15分間隔で4回に分けて添加する。最後の添加後に、反応はTLC分析により完結している。白色の不均一の反応混合物を周囲温度に温め、ジエチルエーテル及び水で希釈する。層を分離し、有機相をNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液及び食塩水で連続して洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮する。その粗アルデヒドはTLC分析により均一である(ヘキサン/酢酸エチル、2:1、R<sub>f</sub>(アルコール)=0.35、R<sub>f</sub>(アルデヒド)=0.55)、更に精製しないで直接使用する。

#### 工程B (E)-t-ブチル4-フェニル-2-ブテノエートの調製

無水THF(30mL)中に工程Bの粗アルデヒドを含む溶液に、(t-ブトキシカルボニルメチレン)トリフェニルホスホラン(1.9g、5.04ミリモル)を添加する。15分後に、ウィックヒ試薬の追加の部分(0.6g、1.5ミリモル)を添加して反応を完結するように誘導する。その反応混合物を真空で濃縮し、粗エステルをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル、19:1)により精製してt-ブチル4-(4-ビフェニル)-2-ブテノエート1.26g(85%)を無色の油として得、これはTLC分析により均一である(ヘキサン/酢酸エチル、2:1、R<sub>f</sub>(エステル)=0.85)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.48(s,9H), 3.52(d,2H), 5.75(d,1H), 7.02(dt,1H), 7.21-7.62(m,9H) ppm

#### 実施例12 本発明の化合物のR<sub>3</sub>位中の変化を行うための(±)-t-ブチル3-(4-メトキシフェニル)スルファニル-4-アリールブタノエートの調製



Naitoら(J.Org.Chem. 56, 6556 (1991))により記載された操作の改良に従って、幾つかの(E)-t-ブチル4-アリール-2-ブテノエート(R<sub>a</sub>=フェニル、O-フェニ

10

20

30

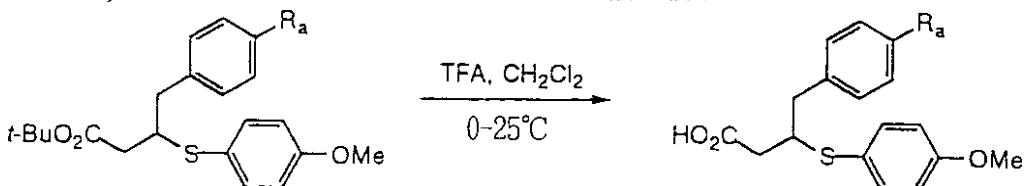
40

50

ル、O-ベンジル、O-n-ブチル)への4-メトキシベンゼンチオールの共役付加を行い、(±)-t-ブチル3-(4-メトキシフェニル)スルファニル-4-(4-ベンジルオキシ)ブタノエートの調製について以下に記載する。

0 の無水THF (5mL) 中に4-メトキシベンゼンチオール (1.14g、8.32ミリモル) を含む溶液に、n-BuLi (ヘキサン中1.1M、75mL、0.08ミリモル) を添加する。15分後に、無水THF (3mL) 中に(E)-t-ブチル4-(4-ベンジルオキシ)ブテノエート (0.54g、1.66ミリモル) を含む溶液を添加し、その反応混合物を周囲温度に温める。16時間後に、その反応混合物をジエチルエーテル及び水で希釈する。層を分離し、有機相をNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液及び食塩水で連続して洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗(±)-t-ブチル3-(4-メトキシフェニル)スルフィニル-4-(4-ベンジルオキシ)ブタノエート (0.61g、79%) を更に精製しないで使用する。TLC分析 (ヘキサン/ジエチルエーテル、10:1、R<sub>f</sub> (ブテノエート)=0.60、R<sub>f</sub> (ブタノエート)=0.25) <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.45 (s, 9H), 2.36 (m, 2H), 2.79 (ABq, 2H), 3.44 (5重線, 1H), 3.80 (s, 3H), 5.03 (s, 3H), 6.80-7.45 (m, 13H) ppm

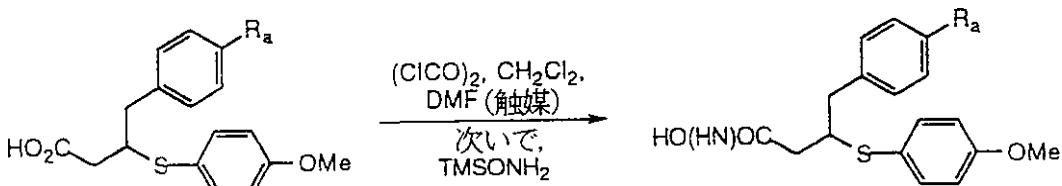
実施例13 本発明の化合物のR<sub>3</sub>位中の変化を行うための(±)-3-(4-メトキシフェニル)スルファニル-4-アリールブタン酸の調製



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のTFAを使用して、一連の(±)-t-ブチル3-(4-メトキシフェニル)スルフィニル-4-アリールブタノエート (R<sub>a</sub>=フェニル、O-フェニル、O-ベンジル、O-n-ブチル)を脱エステル化するための一般的な操作を行い、以下に(±)-3-(4-メトキシフェニル)スルフィニル-4-(4-ベンジルオキシ)ブタノエートの調製について記載する。

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12mL) 中に(±)-t-ブチル3-(4-メトキシフェニル)スルフィニル-4-(4-ベンジルオキシ)ブタノエート (0.61g、1.31ミリモル) を含む溶液を0℃に冷却する。トリフルオロ酢酸 (3mL) を一度に添加し、その反応混合物を周囲温度に温める。16時間後に、その反応混合物を真空で濃縮する。粗(±)-3-(4-メトキシフェニル)スルフィニル-4-(4-ベンジルオキシ)ブタノエート (0.53g、100%) を更に精製しないで使用する。TLC分析 (ヘキサン/酢酸エチル、1:1、R<sub>f</sub> (エステル)=0.95、R<sub>f</sub> (酸)=0.30) <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.52 (m, 2H), 2.83 (ABq, 2H), 3.48 (5重線, 1H), 3.79 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 6.80-7.45 (m, 13H), 7.98 (br s, 1H) ppm

実施例14 本発明の化合物のR<sub>3</sub>位中の変化を行うための(±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルファニル-4-アリールブチルアミドの調製



(±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルファニル-4-(4-ビフェニル)ブチルアミドの調製について以下に記載される一般的な操作を使用して、一連の(±)-3-(4-メトキシフェニル)スルファニル-4-アリールブタノエート (R<sub>a</sub>=フェニル、O-フェニル、O-ベンジル、O-n-ブチル)から相当するキドロキサム酸への変換を行う。

無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50mL) 中に(±)-3-(4-メトキシフェニル)スルファニル-4-(4-ビフェニル)ブタノエート (0.82g、2.17ミリモル) 及びDMF (0.17mL、2.17ミリモル) を含む溶液に、塩化オキサリル (0.69g、5.43ミリモル) をシリングにより添加する。1時間後に、TMSONH<sub>2</sub> (1.14g、10.8ミリモル) を一度に添加する。その反応混合物をジクロロメ

10

20

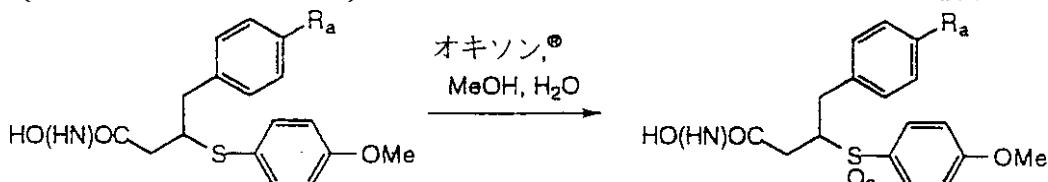
30

40

50

タン及び水で希釈する。層を分離し、有機相を1MのHCl、水及び食塩水で連続して洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗(±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルファニル-4-(4-ビフェニル)ブチルアミド(0.51g、60%)を更に精製しないで使用する。TLC分析(酢酸エチル、1:1、R<sub>f</sub>(酸)=0.20、R<sub>f</sub>(ヒドロキサム酸)=0.20)<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.38(ABq, 2H), 2.90(m, 2H), 3.59(m, 1H), 3.74(s, 3H), 6.81(d, 2H), 7.18-7.57(m, 11H), 8.01(s, 1H) ppm

実施例15 本発明の化合物のR<sub>3</sub>位中の変化を行うための(±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルホニル-4-アリールブチルアミドの調製



(±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルホニル-4-(4-n-ブトキシフェニル)ブチルアミド及び(±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルホニル-4-(4-フェノキシフェニル)ブチルアミドの夫々の調製について以下に記載される一般的な操作に従って、オキソソ又はm-CPBAを使用して、一連の(±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルファニル-4-アリールブチルアミド(R<sub>a</sub>=フェニル、O-フェニル、O-ベンジル、O-n-ブチル)の酸化を行う。

20

### 1. オキソソによる酸化

#### (±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルホニル-4-(4-n-ブトキシフェニル)ブチルアミド

0 のMeOH(25mL)中に(±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルファニル-4-(4-n-ブトキシフェニル)ブチルアミド(540mg、1.38ミリモル)を含む溶液に、水(20mL)中のオキソソ(1.27g、2.07ミリモル)の溶液を添加する。不均一混合物を周囲温度に温める。16時間後に、その混合物をジエチルエーテル及び水で希釈し、層を分離する。有機相をNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液及び食塩水で連続して洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗スルホンをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ~ 10% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)により精製して(±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルホニル-4-(4-n-ブトキシフェニル)ブチルアミド270mg(47%)を透明なガラス質の固体として得、これはTLC分析により均一である(酢酸エチル、R<sub>f</sub>(スルフィド)=0.80、R<sub>f</sub>(スルホン)=0.74)。m.p.55-60。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 0.89(t, 3H), 1.39(m, 2H), 1.60(m, 2H), 2.22(ABq, 2H), 2.72(ABq, 2H), 3.81(s, 3H), 3.82(m, 1H), 6.70(d, 2H), 6.95(d, 2H), 7.08(d, 2H), 7.72(d, 2H), 8.76(s, 1H), 10.5(s, 1H) ppm; 質量スペクトル(FAB), m/z 422 (M+H)<sup>+</sup>

#### (±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルホニル-4-(4-ベンジルオキシフェニル)ブチルアミド

オキソソを使用して先の操作を適用して以下のように特性決定される標題化合物を得る。白色の無定形粉末、m.p.128-130。TLC分析(ヘキサン / 酢酸エチル、1:2、R<sub>f</sub>(スルフィド)=0.45、R<sub>f</sub>(スルホン)=0.33)<sup>1</sup>H NMR(300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 2.24(ABq, 2H), 2.75(ABq, 2H), 3.80(m, 1H), 3.81(s, 3H), 4.99(s, 2H), 6.80(d, 2H), 6.99(d, 2H), 7.08(d, 2H), 7.22-7.42(m, 5H), 7.71(d, 2H), 8.76(s, 1H), 10.44(s, 1H) ppm; 質量スペクトル(FAB), m/z 456 (M+H)<sup>+</sup>

### 2. m-CPBAによる酸化

#### (±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルホニル-4-(4-フェノキシフェニル)ブチルアミド

0 の無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)中に(±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルファニル-4-(4-フェノキシフェニル)ブチルアミド(0.84g、2.05ミリモル)

20

30

40

50

を含む溶液に、m - C P B A (1.70g、10.2ミリモル)を添加する。その反応混合物を周囲温度に温め、更に3時間攪拌する。不均一混合物をジエチルエーテル及び水で希釈し、層を分離する。有機相をNaHSO<sub>3</sub>水溶液、NaHCO<sub>3</sub>水溶液及び食塩水で連續して洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗スルホンをフラッショナリーカガルクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ~ 5% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)により精製して(±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルホニル-4-(4-フェノキシフェニル)ブチルアミド190mg(21%)をガラス質の白色の固体として得、これはTLC分析により均一である(ヘキサン/酢酸エチル、1:2、R<sub>f</sub>(スルフィド)=0.50、R<sub>f</sub>(スルホン)=0.40)。m.p.65-70。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 2.34 (ABq, 2H), 2.83 (ABq, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (m, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.08 (m, 5H), 7.31 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 8.78 (s, 1H), 10.47 (s, 1H) ppm; 質量スペクトル(FAB), m/z 442 (M+H)<sup>+</sup>

(±)-N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)スルホニル-4-(4-ビフェニル)ブチルアミド

m - C P B A を使用して先の操作を適用して以下のように特性決定される標題化合物を得る。透明な粘稠なガラス、TLC分析(5%のMeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、R<sub>f</sub>(スルフィド)=0.50、R<sub>f</sub>(スルホン)=0.45) <sup>1</sup>H NMR (300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 2.30 (ABq, 2H), 2.84 (ABq, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 7.02-7.78 (m, 13H), 8.76 (s, 1H), 10.49 (s, 1H) ppm; 質量スペクトル(FAB), m/z 426 (M+H)<sup>+</sup>

実施例15 3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-3-エチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキサミド

実施例6に従って、標題化合物の調製を行うが、出発ケトン(エチル-5-フェニルブチルケトン)をスキームGに従って製造する。

アルゴン雰囲気下の-78 のTHF20mL中のN-メチル-N-メトキシ-5-フェニルペンタニアミド1.5g(6.78ミリモル)の溶液に、THF中1MのEtMgBr13.56mL(13.56ミリモル、2当量)を添加する。これを-78 で0.25時間、0 で0.75時間攪拌し、1NのHClの添加により反応を停止する。反応液をジエチルエーテルと水の間に分配する。有機層を無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空で濃縮してエチル-5-フェニルブチルケトン1.3g(100%)を黄色の油の形態で得る。

次いでエチル-5-フェニルブチルケトンを実施例6、工程A-Cに従って反応させて3-(4-メトキシフェニルスルファニル)-3-エチル-7-フェニルヘプタン酸を生成する。

0 のMeOH 50mL中の3-(4-メトキシフェニルスルファニル)-3-エチル-7-フェニルヘプタン酸0.95g(2.45ミリモル)の溶液に、水15mLに溶解したオキソソ2.26g(3.68ミリモル、1.5当量)の溶液を滴下する。25 で18時間攪拌した後、反応液を真空で濃縮し、次いで酢酸エチルと水の間に分配する。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで真空で濃縮する。ヘキサンによる処理により結晶化して3-(4-メトキシフェニルスルホニル)-3-エチル-7-フェニルヘプタン酸1g(100%)を白色の粉末として得た。

塩化メチレン50mL中の3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-3-エチル-7-フェニルヘプタン酸0.4g(0.99ミリモル)の溶液に、O-ベンジル-ヒドロキシリルアミン塩酸塩0.47g(2.96ミリモル、3当量)、HOBT 0.13g(0.247ミリモル)、n-メチルモルホリン(NMM)0.54mL(4.94ミリモル、5当量)、及びEDCI 0.25g(1.28ミリモル、1.3当量)を添加する。25 で18時間攪拌した後、反応液を塩化メチレンと1NのHClの間に分配する。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで真空で濃縮する。フラッショナリーカガルクロマトグラフィーにより精製してN-ベンジルオキシ-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)-3-エチル-7-フェニルヘプタンアミド0.463g(92%)を無色の油の形態で得た。

EtOH75mL中のN-ベンジルオキシ-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)-3-エチル-7-フェニルヘプタンアミド0.463g(0.91ミリモル)の溶液を50psiのH<sub>2</sub>のもとに0.2gの10%のPd/カーボンとともに3日間振とうする。混合物を濾過し、真空で濃縮する。フラッショナリーカガルクロマトグラフィーにより精製して3-(4-メトキシベンゼンスル

10

20

30

40

50

ホニル) - 3 - エチル - 7 - フェニルヘプタン酸ヒドロキサミド0.1g (26%) を白色のフォームの形態で得た。m.p.44-46。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (TMS) 0.97 (t, 3H), 1.45-1.9 (m, 8H), 2.4 (s, 2H), 2.55 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 7.1-7.25 (m, 5H), 7.28 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.83 (s, 1H), 10.6 (s, 1H)

実施例16 3 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 3 , 7 - ジフェニルヘプタン酸ヒドロキサミド

実施例6 に従って、標題化合物の調製を行うが、出発ケトン(フェニル - 5 - フェニルブチルケトン)をスキームGに従って製造する。

アルゴン雰囲気下の-78 のTHF20mL中のN - メチル - N - メトキシ - 5 - フェニルペンタンアミド1.5g (6.78ミリモル) の溶液に、THF中1.8MのPhLi 7.5mL (13.56ミリモル、2当量) を添加する。これを-78 で0.5時間攪拌し、1NのHClの添加により反応を停止する。

10

反応液をジエチルエーテルと水の間に分配する。有機層を無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空で濃縮する。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製してフェニル - 5 - フェニルブチルケトン1.3g (80%) を黄色の油の形態で得た。

次いでフェニル - 5 - フェニルブチルケトンを実施例6、工程A - Eに従って反応させて3 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 3 , 7 - ジフェニルヘプタン酸ヒドロキサミド0.051g (48%) をベージュ色の粉末の形態で得る。m.p.75-78。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (TMS) 1.4-1.7 (m, 4H), 2.4-2.55 (m, 2H), 2.6 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.93 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.1-7.35 (m, 10H), 8.78 (s, 1H), 10.65 (s, 1H)

実施例17 N - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 3 - メチルブチルアミド

20

実施例6、工程C - Dのようにして、4 - フェニルブタ - 2 - エン酸に代えて市販の3 , 3 - ジメチルアクリル酸を使用して標題化合物を調製する。生成物を酢酸エチル及びエーテルで結晶化させてN - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 3 - メチルブチルアミド0.275g (61%) を白色の粉末の形態で得る。m.p.153-154。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (TMS) 1.25 (s, 6H), 2.25 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 7.18 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 8.85 (s, 1H), 10.6 (s, 1H)

実施例18 N - ヒドロキシ - 2 - [1 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル)シクロペンチル]アセトアミド

フェニルアセトアルデヒドに代えてシクロペンタノンを使用した以外は実施例6、工程A - Eに従って標題化合物を調製してN - ヒドロキシ - 2 - [1 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル)シクロペンチル]アセトアミド0.435g (74%) を白色の粉末の形態で得る。m.p.148-150。生成物をエーテル及びヘキサンで再結晶する。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (TMS) 1.5 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.3 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.18 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.85 (s, 1H), 10.65 (s, 1H)

30

実施例18 N - ヒドロキシ - 2 - [1 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 4 - フェニルシクロヘキシル] - アセトアミド

フェニルアセトアルデヒドに代えて4 - フェニルシクロヘキサンを使用した以外は実施例6、工程A - Eに従って標題化合物を調製してN - ヒドロキシ - 2 - [1 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - シクロペンチル]アセトアミド0.396g (23%) を白色の粉末の形態で得る。m.p.210。生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル及びメタノールで結晶化させる。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (TMS) 1.72 (m, 6H), 2.1 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.53 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.15 (d, 2H), 7.25 (m, 5H), 7.78 (d, 2H), 8.75 (s, 1H), 10.55 (s, 1H)

40

実施例19 (2 R<sup>\*</sup>, 3 R<sup>\*</sup>) - 2 - アミノ - 3 - (4 - メトキシベンゼン)スルホニル - 7 - フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド

標題化合物を以下の工程に従って調製する。

工程A (Z) - アリル2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 7 - フェニル - 2 - ヘプテノエート

0 に冷却したEtOAc (60mL)、トルエン (60mL)、及び水 (9mL) 中の5 - フェニルペン

50

タノール (5g、30.4ミリモル)、NaBr (3.2g、31.3ミリモル)、及びテンポ<sup>R</sup> (48mg、0.3ミリモル) の溶液に、NaOCl (H<sub>2</sub>O中0.35M、287mL、100.4ミリモル) 及びNaHCO<sub>3</sub> (22.2g、264.8ミリモル) を含む溶液を30分間にわたって少しづつ (50mL) 添加する。反応をEtOH (10mL) の添加により停止する。2相混合物を分離し、有機相をNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液 (2X 100mL)、食塩水 (100mL) で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗5-フェニルペンタナールを得、これはTLC分析により均一であり [ヘキサン/EtOAc、4:1、R<sub>f</sub> (5-フェニルペンタノール) = 0.30、R<sub>f</sub> (5-フェニルペンタナール) = 0.65]、これを更に精製しないで使用する。

無水THF (20mL) 中の粗アルデヒドを無水THF (200mL) 中にn- (ベンジルオキシカルボニル) - - ホスホノグリシントリメチルエステル (12.1g、36.5ミリモル)、及びDBU (6.1g、39.5ミリモル) を含む溶液に0で添加する。30分後に、反応混合物をEtOAc (200mL) 及び水 (200mL) で希釈する。希HCl水溶液 (1M、50mL) を添加し、層を分離する。有機相を1MのHCl (50mL)、水 (50mL)、食塩水 (50mL) で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗 (Z) - メチル2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-7-フェニル-2-ヘプテノエートを得、これはTLC分析により均一であり [ヘキサン/EtOAc、4:1、R<sub>f</sub> (メチル2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-7-フェニル-2-ヘプテノエート) = 0.45]、これを更に精製しないで使用する。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.49 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 2.22 (q, 2H), 2.60 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.19 (br s, 1H), 6.62 (t, 1H), 7.12-7.40 (m, 10H) ppm

1, 4-ジオキサン (100mL) 中に粗エステルを含む溶液に、NaOH水溶液 (1M、50mL) を周囲温度で添加する。16時間後に、追加部分のNaOH (1M、50mL) を添加し、TLC分析がエステルの完全な消費を明らかにするまで攪拌を2時間続ける。反応混合物をジエチルエーテル (200mL) 及び水 (200mL) で希釈し、層を分離する。水相を濃HCl (10mL) で酸性にし、ジエチルエーテル (2X 100mL) で抽出する。合わせた有機抽出物を水 (50mL)、食塩水 (50mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗 (Z) - 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-7-フェニル-2-ヘプテン酸を得、これはTLC分析により均一であり [ヘキサン/EtOAc、4:1、R<sub>f</sub> (2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-7-フェニル-2-ヘプテン酸) = 0.01]、これを更に精製しないで使用する。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.50 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 2.26 (q, 2H), 2.60 (t, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.22 (br s, 1H), 6.79 (t, 1H), 7.10-7.38 (m, 10H) ppm

臭化アリル (3.6g、30.4ミリモル) を無水DMF (60mL) 中の粗酸及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.6g、62ミリモル) の激しく攪拌した混合物に周囲温度で添加する。2時間後に、反応混合物をジエチルエーテル (200mL) 及び水 (100mL) で希釈し、層を分離する。有機相を水 (5X 100mL)、食塩水 (50mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗エステルをシリカゲルでクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc、19:1) にかけて (Z) - アリル2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-7-フェニル-2-ヘプテノエート9.5g (79%、3工程) を無色透明の油として得、これはTLC分析により均一である [ヘキサン/EtOAc、4:1、R<sub>f</sub> (アリル2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-7-フェニル-2-ヘプテノエート) = 0.40]。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.48 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 2.21 (q, 2H), 2.58 (t, 2H), 4.61 (d, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.20 (d, 1H), 5.28 (d, 1H), 5.87 (m, 1H), 6.26 (br s, 1H), 6.63 (t, 1H), 7.10-7.34 (m, 10H) ppm

工程B (2R\*, 3R\*) - アリル2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3- (4-メトキシフェニル) スルファニル-7-フェニルヘプタノエート

n-ブチルリチウム (ヘキサン中1.1M、1.1mL、1.21ミリモル) を無水THF (200mL) 中に4-メトキシベンゼンチオール (17.1g、121ミリモル) を含む溶液に0で添加する。15分後に、無水THF (40mL) 中に (Z) - アリル2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-7-フェニル-2-ヘプテノエート (9.5g、24.2ミリモル) を含む溶液を添加する。反応混合物を徐々に周囲温度に温める。16時間後、反応混合物を濃縮し (約30% v/v)、残渣をジエチルエーテル (300mL) に溶解する。エーテル溶液を5%のNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液 (5X 50mL)、食塩水 (50mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗スルフィド

10

20

30

40

50

をシリカゲルでクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc、19:1~9:1)にかけて(2R\*, 3R\*)-アリル2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシベンゼン)スルファニル-7-フェニルヘプタノエート12.5g(96%)を無色透明な油として得、これはTLC分析により均一である[ヘキサン/EtOAc、4:1、R<sub>f</sub>(アリル2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシベンゼン)スルファニル-7-フェニルヘプタノエート)=0.42]。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.64(m, 6H), 2.62(m, 2H), 3.54(m, 1H), 3.79(s, 3H), 4.07(dd, 1H), 4.37(dd, 1H), 4.70(dd, 1H), 5.15(s, 2H), 5.23(m, 1H), 5.62-5.80(m, 2H), 6.82(m, 2H), 7.22(m, 2H), 7.28-7.47(m, 10H) ppm; 質量スペクトル(FAB)m/z 534(M+H)<sup>+</sup>

工程C (2R\*, 3R\*)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシベンゼン)スルファニル-7-フェニルヘプタン酸 10

無水THF(200mL)中に(2R\*, 3R\*)-アリル2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシベンゼン)スルファニル-7-フェニルヘプタノエート(12.5g、23.4ミリモル)、Ph<sub>3</sub>P(6g、23.4ミリモル)、(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd(2g、2.34ミリモル)、及び冰酢酸HOAc(4mL)を含む溶液を周囲温度で4時間攪拌する。反応混合物を濃縮し、次いでEtOAc(200mL)に溶解する。EtOAc溶液を希NaOH水溶液(3×50mL)、1MのHCl水溶液(50mL)、食塩水(50mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗酸をシリカゲルでクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>~10%のMeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)にかけて(2R\*, 3R\*)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシベンゼン)スルファニル-7-フェニルヘプタン酸11.4g(99%)を吸湿性の白色のフォームとして得、これはTLC分析により均一である[5%のMeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、R<sub>f</sub>(アリル2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシベンゼン)スルファニル-7-フェニルヘプタノエート)=0.85; R<sub>f</sub>(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシベンゼン)スルファニル-7-フェニルヘプタン酸)=0.45]。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.63(m, 6H), 2.60(m, 2H), 3.47(m, 1H), 3.71(s, 3H), 4.59(m, 1H), 5.10(s, 2H), 5.56(d, 1H), 6.72(d, 2H), 7.10-7.40(m, 12H) ppm; 質量スペクトル(FAB)m/z 494(M+H)<sup>+</sup>

工程D (2R\*, 3R\*)-N-ベンジルオキシ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシベンゼン)スルファニル-7-フェニルヘプタンアミド

無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(70mL)中に(2R\*, 3R\*)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシベンゼン)スルファニル-7-フェニルヘプタン酸(3.1g、6.28ミリモル)、HOBT(0.85g、6.28ミリモル)、O-ベンジル-ヒドロキシルアミンHCl(3g、18.8ミリモル)、n-メチルモルホリン(3.1g、31.4ミリモル)、及びEDAC·HCl(1.6g、8.16ミリモル)を含む溶液を周囲温度で16時間攪拌する。反応混合物を濃縮し、残渣をEtOAc(100mL)に溶解する。EtOAc溶液を0.5MのHCl水溶液(3×30mL)、食塩水(30mL)で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗アミドをシリカゲルでクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc、4:1~2:1)にかけて(2R\*, 3R\*)-N-ベンジルオキシ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシベンゼン)スルファニル-7-フェニルヘプタンアミド3g(79%)を白色のフォームとして得、これはTLC分析により均一である[ヘキサン/EtOAc、1:1、R<sub>f</sub>(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシベンゼン)スルファニル-7-フェニルヘプタン酸)=0.01; R<sub>f</sub>(N-ベンジルオキシ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシベンゼン)スルファニル-7-フェニルヘプタンアミド)=0.75]。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.38-1.74(m, 6H), 2.57(m, 2H), 3.40(m, 1H), 3.76(s, 3H), 4.07(m, 1H), 4.84(m, 2H), 5.05(m, 2H), 5.79(m, 1H), 6.77(d, 2H), 7.13-7.36(m, 17H), 9.07(br s, 1H) ppm

工程E (2R\*, 3R\*)-N-ベンジルオキシ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシベンゼン)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミド

MeOH(200mL)中に(2R\*, 3R\*)-N-ベンジルオキシ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシベンゼン)スルファニル-7-フェニルヘプタンアミド(3g、5.01ミリモル)を含む0の溶液に、水(200mL)中のオキソソ(6.2g、10ミリモル)を添加する。白色の2相混合物を周囲温度に徐々に温める。16時間後に、反応混合物 50

を真空で濃縮してMeOHを除去し、水(100mL)で希釈し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2X100mL)で洗浄する。合わせた有機抽出物をNaHSO<sub>3</sub>(3X50mL)、食塩水(50mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗スルホキシドをシリカゲルでクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc、4:1)にかけてスルホキシドのジアステレオマー混合物1.8g(58%)を得、これはTLC分析により均一であることが明らかであった[ヘキサン/EtOAc、1:1、R<sub>f</sub>(スルホキシド)=0.55]。

0 で、実用銘柄のm-C P B A(1g、5.85ミリモル)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(60mL)中に先に調製したスルホキシドの混合物(1.8g、2.92ミリモル)を含む溶液に添加する。反応混合物を周囲温度に温める。1時間後に、反応混合物を真空で濃縮し、残渣をジエチルエーテル(100mL)に溶解する。エーテル溶液をNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液(3X20mL)、NaHCO<sub>3</sub>水溶液(3X20mL)、食塩水(20mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗スルホンをシリカゲルでクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc、4:1)にかけて(2R\*, 3R\*)-N-ベンジルオキシ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシベンゼン)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミド1.8g(97%)をオフホワイトの固体として得、これはTLC分析により均一である[ヘキサン/EtOAc、1:1、R<sub>f</sub>(N-ベンジルオキシ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシベンゼン)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミド)=0.72]。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.24-1.58(m, 4H), 1.70(m, 2H), 2.46(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.98(m, 1H), 4.72(m, 1H), 4.91(dd, 2H), 5.09(s, 3H), 5.99(d, 1H), 6.96(d, 2H), 7.04(d, 2H), 7.12-7.44(m, 13H), 7.74(d, 2H), 9.01(br s, 1H) ppm; 質量スペクトル(FAB) m/z 631 (M+H)<sup>+</sup>

工程F (2R\*, 3R\*)-2-アミノ-3-(4-メトキシベンゼン)スルホニル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド

MeOH(250mL)中に(2R\*, 3R\*)-N-ベンジルオキシ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシベンゼン)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミド(10g、15.8ミリモル)、及び10%のパラジウム/カーボン(500mg)を含む溶液を周囲温度で8時間にわたって水素の雰囲気(60PSI)のもとに振とうする。反応混合物をセライトのパッドで濾過し、固体をMeOH(3X50mL)で洗浄する。透明な濾液を真空で濃縮して粗生成物を得、これを水性MeOHで再結晶して(2R\*, 3R\*)-2-アミノ-3-(4-メトキシベンゼン)スルホニル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド4.6g(71%)をオフホワイトの固体として得、これはTLC分析により均一である[n-BuOH/HOAc/水、4:1:1、R<sub>f</sub>(N-ベンジルオキシ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシベンゼン)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミド)=0.99; R<sub>f</sub>(2-アミノ-3-(4-メトキシベンゼン)スルホニル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド)=0.62]。m.p.103-106。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.14-1.42(m, 2H), 1.43-1.63(m, 2H), 1.81(m, 2H), 2.47(t, 2H), 3.68(br s, 1H), 3.84(s, 4H), 6.97(d, 2H), 7.03(d, 2H), 7.14-7.25(m, 3H), 7.77(d, 2H) ppm 分析、C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Sとしての計算値: C, 59.1; H, 6.45; N, 6.89 実測値: C, 57.6; H, 6.53; N, 6.51

実施例20 N-ヒドロキシ-2-[ (3, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル] -6-フェニルヘキサンアミド

標題化合物を以下の工程に従って調製する。

工程A メチル2-(3, 4-ジメトキシフェニルチオ)アセテート

アセトン(40mL)中の3, 4-ジメトキシチオフェノール(3g、17.6ミリモル)、メチルブロモアセテート(1.67mL、17.6ミリモル)及び炭酸カリウム(2.4g、17.6ミリモル)の混合物を4時間にわたって還流下で加熱する。混合物を濾過し、濾液を水に添加し、エーテルで抽出する。エーテル層を水洗し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を真空で除去する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー(7:3のヘキサン:酢酸エチル)にかけて1を油(2.6g、65%)として得る。

<sup>1</sup>H NMR(330MHz, CDCl<sub>3</sub>) (TMS) 3.57(s, 2H), 3.72(s, 3H), 3.88(s, 6H), 6.79(d, 1H), 7.00-7.10(m, 2H)

10

20

30

40

50

工程 B メチル (3, 4 -ジメトキシフェニルスルホニル) アセテート  
 ジクロロメタン (70mL) 中のメチル 2 - (3, 4 -ジメトキシフェニルチオ) アセテート (2.6g、11.5ミリモル) の溶液に、5分間にわたって50%のm -クロロペルオキシ安息香酸 (11.8g、34.5ミリモル) を少しづつ添加する。混合物を室温で2時間攪拌し、濾過する。濾液をメタ重亜硫酸ナトリウム水溶液で抽出し、次いで重炭酸ナトリウム水溶液で抽出する。有機層を水洗し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を真空で除去する。残渣を熱い酢酸エチルに溶解し、溶液をヘキサンで希釈してメチル (3, 4 -ジメトキシフェニルスルホニル) アセテート (1.6g、52%) を沈殿させる。m.p.81-3。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) (TMS) 3.72 (s, 3H), 3.94 (d, 6H), 4.12 (s, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.58 (d, 1H)

10

工程 C メチル 2 - [ (3, 4 -ジメトキシフェニル) スルホニル] - 6 - フェニルヘキサノエート

無水DMF (15mL) 中の60%のNaH (0.23g、5.84ミリモル) の懸濁液に、DMF 20mL中のメチル (3, 4 -ジメトキシフェニルスルホニル) アセテート (1.6g、5.84ミリモル) の溶液を10分間にわたって滴下して添加する。その混合物を室温で20分間攪拌する。1 - プロモ - 4 - フェニルブタン (1.6g、5.84ミリモル) を添加し、その混合物を室温で24時間攪拌する。その混合物を5%のHClに添加し、エーテルで抽出する。有機層を水洗し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。溶媒を真空で除去し、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー (7:3のヘキサン:酢酸エチル) にかけてメチル 2 - [ (3, 4 -ジメトキシフェニル) スルホニル] - 6 - フェニルヘキサノエート (1.3g、55%) を得る。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) (TMS) 1.30-1.42 (m, 2H), 1.52-1.68 (m, 2H), 1.95-2.12 (m, 2H), 2.48-2.68 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.92 (d, 7H), 6.95 (d, 1H), 7.07-7.18 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 4H), 7.44 (d, 1H); MS (EI) m/e 406 (M<sup>+</sup>)

20

工程 D 2 - [ (3, 4 -ジメトキシフェニル) スルホニル] - 6 - フェニルヘキソ酸エタノール (15mL) 中のメチル 2 - [ (3, 4 -ジメトキシフェニル) スルホニル] - 6 - フェニルヘキサノエート (1.3g、3.2ミリモル) 及び10%の水酸化ナトリウム (15mL) の溶液を20分間にわたって還流下に加熱する。その溶液を冷却し、HCl水溶液に添加し、エーテルで抽出する。有機層を水洗し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。溶媒を真空で除去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、その溶液をヘキサンで希釈して 2 - [ (3, 4 -ジメトキシフェニル) スルホニル] - 6 - フェニルヘキソ酸 (0.5g、40%) を沈殿させる。m.p.114-16。分析 (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>S) C, H <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) (TMS) 1.28-1.48 (m, 2H), 1.54-1.70 (m, 2H), 1.87-2.05 (m, 2H), 2.48-2.64 (m, 2H), 3.88 (d, 7H), 6.97 (d, 1H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 4H), 7.40-7.50 (m, 1H)

30

工程 E N - ヒドロキシ - 2 - [ (3, 4 -ジメトキシフェニル) スルホニル] - 6 - フェニルヘキサンアミド

ジクロロメタン (10mL) 中の 2 - [ (3, 4 -ジメトキシフェニル) スルホニル] - 6 - フェニルヘキソ酸 (0.3g、0.76ミリモル) の溶液に、1Mの塩化オキサリル (1.5mL、1.5ミリモル) を添加する。その溶液を室温で1時間攪拌する。更に数mLの塩化オキサリルを添加し、溶液を室温で一夜攪拌する。溶媒を真空で除去し、残渣をジクロロメタンに溶解し、O - (トリメチルシリル) ヒドロキシリルアミン (2mL) を添加する。その混合物を室温で30分間攪拌する。その混合物を5%のHClに注ぎ、ジクロロメタンで抽出する。有機層を水洗し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。溶媒を真空で除去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、その溶液をヘキサンで希釈して N - ヒドロキシ - 2 - [ (3, 4 -ジメトキシフェニル) スルホニル] - 6 - フェニルヘキサンアミド (0.3g、100%) を沈殿させる。m.p.180-8。分析 (C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>S) C, H, N <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sup>6</sup>) (TMS) 1.18-1.45 (m, 2H), 1.50-1.68 (m, 2H), 1.72-2.02 (m, 2H), 2.42-2.60 (m, 2H), 3.69-3.80 (m, 1H), 3.90 (d, 6H), 6.96 (d, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.18-7.28 (m, 2H), 7.40-7.52 (m, 3H)

40

実施例21 (E) - N - ヒドロキシ - 3 - [ (3, 4 -ジメトキシフェニル) チオ] - 7 - フェニル - 2 - ヘプテンアミド

標題化合物を以下の工程に従って調製する。

50

## 工程 A メチル 3 - ケト - 7 - フェニルヘプテノエート

0 の無水DMF (50mL) 中の60%のNaH (2.76g、69ミリモル) の懸濁液に、DMF (50mL) 中のメチルアセトアセテート (8g) の溶液を10分間にわたって滴下して添加する。その混合物を-25 に冷却し、2.5Mのn - ブチルリチウム (27.6mL、69ミリモル) を5分間で滴下して添加する。その混合物を5分間攪拌し、1 - プロモ - 3 - フェニルプロパン (10.48mL、69ミリモル) を5分間で滴下して添加する。冷却浴を除去し、混合物を室温で2時間攪拌する。その混合物を水に注ぎ、エーテルで抽出する。有機層を水洗し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。溶媒を真空で除去し、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー (6:1のヘキサン : 酢酸エチル) にかけてメチル 3 - ケト - 7 - フェニルヘプテノエートを油 (8g、50%) として生成する。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) (TMS) 1.50-1.68 (m, 4H), 2.42-2.62 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.18-7.30 (m, 3H)

## 工程 B メチル (E) 及び (Z) - 3 - クロロ - 7 - フェニル - ヘプテノエート

ヘキサン (60mL) 中のメチル 3 - ケト - 7 - フェニルヘプテノエート (8g、34ミリモル) 及び五塩化リン (14.1g、68ミリモル) の混合物を2時間にわたって還流下に加熱する。その溶液を氷で冷却し、メタノール (5mL) を徐々に添加する。その混合物を室温で10分間攪拌し、水に添加し、ヘキサンで抽出する。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を真空で除去する。残渣をジクロロメタン (70mL) に溶解し、2Mの塩化オキサリル17mLを添加する。その溶液を2時間攪拌し、溶媒を真空で除去する。残渣をジクロロメタンに溶解し、若干のメタノールを添加する。30分間攪拌した後、溶媒を減圧で除去する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー (20:1のヘキサン : 酢酸エチル) にかけてメチル (E) - 3 - クロロ - 7 - フェニル - 2 - ヘプテノエート (2.1g、25%) をカラムからの最初の成分として得、メチル (Z) - 3 - クロロ - 7 - フェニル - 2 - ヘプテノエート (1.4g、17%) をカラムからの第二成分として得る。メチル (E) - 3 - クロロ - 7 - フェニル - 2 - ヘプテノエート、<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) (TMS) 1.58-1.69 (m, 4H), 2.57-2.60 (m, 2H), 2.92-3.04 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 6.06 (s, 1H), 7.12-7.22 (m, 3H), 7.22-7.45 (m, 2H); メチル (Z) - 3 - クロロ - 7 - フェニル - 2 - ヘプテノエート、<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) (TMS) 1.58-1.78 (m, 4H), 2.38-2.50 (m, 2H), 2.57-2.62 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 6.00 (s, 1H), 7.12-7.27 (m, 3H), 7.27-7.38 (m, 2H)

## 工程 C メチル (E) - 3 - [(3, 4 - ジメトキシフェニル) チオ] - 7 - フェニル - 2 - ヘプテノエート

メタノール (50mL) 中のメチル (E) - 3 - クロロ - 7 - フェニル - 2 - ヘプテノエート (1.3g、5.1ミリモル)、3, 4 - ジメトキシチオフェノール (0.86g、5.1ミリモル) 及び炭酸カリウム (0.7g、5.1ミリモル) の混合物を3時間にわたって還流下に加熱する。その混合物を濾過し、濾液を水に注ぎ、エーテルで抽出する。有機層を水洗し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。溶媒を真空で除去し、残渣をクロマトグラフィー (4:1のヘキサン : 酢酸エチル) にかけてメチル (E) - 3 - [(3, 4 - ジメトキシフェニル) チオ] - 7 - フェニル - 2 - ヘプテノエート (0.6g、31%) を得る。少量をヘキサンで再結晶してm.p.53-5を得る。

分析 (C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>S) C, H <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) (TMS) 1.68-1.82 (m, 4H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.80-2.92 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.12 (s, 1H), 6.82-6.92 (m, 2H), 6.98-7.08 (m, 1H), 7.13-7.31 (m, 5H); MS (EI) m/e 386 (M<sup>+</sup>)

## 工程 D (E) - [(3, 4 - ジメトキシフェニル) チオ] - 7 - フェニル - 2 - ヘプテン酸

エタノール (15mL) 中のメチル (E) - 3 - [(3, 4 - ジメトキシフェニル) チオ] - 7 - フェニル - 2 - ヘプテノエート (1.3g、3.3ミリモル) 及び10%の水酸化ナトリウム (10mL) の溶液を2時間にわたって還流下に加熱する。少量の水を添加して固体を沈殿させ、これを空気乾燥させる。固体を酢酸エチルに溶解し、その溶液をヘキサンで曇点に希釀して (E) - [(3, 4 - ジメトキシフェニル) チオ] - 7 - フェニル - 2 - ヘプテン酸 (0.4g、37%) を沈殿させる。m.p.138-40。分析 (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>S) C, H <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) (TMS) 1.62-1.78 (m, 4H), 2.53-2.67 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.86 (s, 3H)

) , 3.96 ( s, 3H ) , 5.12 ( s, 1H ) , 6.84-6.92 ( m, 2H ) , 7.00-7.08 ( m, 1H ) , 7.12-7.31 ( m, 5H )

工程 F ( E ) - N - ヒドロキシ - 3 - [ ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) チオ ] - 7 - フェニル - 2 - ヘプテンアミド

ジクロロメタン ( 20mL ) 中の ( E ) - [ ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) チオ ] - 7 - フェニル - 2 - ヘプテン酸 ( 0.4g, 1.1ミリモル ) の溶液に、2Mの塩化オキサリル数mLを添加する。その溶液を室温で2時間攪拌する。溶媒を真空中で除去し、残渣をジクロロメタンに溶解し、O - ( トリメチルシリル ) ヒドロキシルアミン ( 2 mL ) を添加する。その混合物を1時間攪拌し、HCl水溶液に注ぎ、ジクロロメタンで抽出する。有機層を真空中で除去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、その溶液をヘキサンで畳点に希釈して ( E ) - N - ヒドロキシ - 3 - [ ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) チオ ] - 7 - フェニル - 2 - ヘプテンアミド ( 0.3g, 75% ) を沈殿させる。m.p.165-7 。分析 ( C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>S · 1/4 H<sub>2</sub>O ) C, H, N  
<sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) ( TMS ) 1.68-1.80 ( m, 4H ) , 2.58-2.62 ( m, 2H ) , 2.88-3.00 ( m, 2H ) , 3.86 ( s, 3H ) , 3.91 ( s, 3H ) , 4.88 ( s, 1H ) , 6.82-6.92 ( m, 2H ) , 7.00-7.08 ( m, 1H ) , 7.11-7.30 ( m, 5H ) ; MS ( FAB ) m/e 387 ( M+H )<sup>+</sup>

実施例22 ( E ) - N - ヒドロキシ - 3 - [ ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) スルホニル ] - 7 - フェニル - 2 - ヘプテンアミド

メタノール ( 20mL ) 中の ( E ) - N - ヒドロキシ - 3 - [ ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) チオ ] - 7 - フェニル - 2 - ヘプテンアミド ( 0.3g, 0.77ミリモル ) の溶液に、水10mLに溶解したオキソソル1g ( 1.6ミリモル ) を添加する。その混合物を室温で18時間攪拌する。その混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。溶媒を真空中で除去し、残渣を酢酸エチルに溶解する。その溶液をヘキサンで畳点に希釈して ( E ) - N - ヒドロキシ - 3 - [ ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) スルホニル ] - 7 - フェニル - 2 - ヘプテンアミド ( 0.16g, 50% ) を沈殿させる。m.p.123-6 。分析 ( C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>S ) C, H, N  
<sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sup>6</sup> ) ( TMS ) 1.36-1.60 ( m, 4H ) , 2.42-2.55 ( m, 2H ) , 2.69-2.82 ( m, 2H ) , 3.88 ( s, 3H ) , 3.93 ( s, 3H ) , 6.89-7.20 ( m, 7H ) , 7.40-7.50 ( m, 1H ) ; MS ( FAB ) m/e 419 ( M+H )<sup>+</sup>

実施例23 ( Z ) - N - ヒドロキシ - 3 - [ ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) チオ ] - 7 - フェニル - 2 - ヘプテンアミド

標題化合物を以下の工程に従って調製する。

工程 A メチル ( Z ) - 3 - [ ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) チオ ] - 7 - フェニル - 2 - ヘプテノエート

メタノール ( 30mL ) 中のメチル ( Z ) - 3 - クロロ - 7 - フェニル - ヘプテノエート ( 0.7g, 2.77ミリモル ) 、 3 , 4 - ジメトキシチオフェノール ( 0.47g, 2.77ミリモル ) 及び炭酸カリウム ( 0.38g, 2.77ミリモル ) の混合物を3時間にわたって還流下に加熱する。その混合物をHCl水溶液に添加し、エーテルで抽出する。有機層を水洗し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー ( 4:1のヘキサン : 酢酸エチル ) にかけてメチル ( Z ) - 3 - [ ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) チオ ] - 7 - フェニル - 2 - ヘプテノエートを油 ( 0.8g, 31% ) として得る。<sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) ( TMS ) 1.30-1.53 ( m, 3H ) , 1.62-1.76 ( m, 1H ) , 2.03-2.18 ( m, 2H ) , 2.38-2.48 ( m, 1H ) , 2.64-2.74 ( m, 1H ) , 3.72 ( s, 3H ) , 3.78-3.90 ( m, 6H ) , 5.78 ( s, 1H ) , 6.72-6.82 ( m, 1H ) , 6.92-7.00 ( m, 1H ) , 7.05-7.10 ( m, 1H ) , 7.20-7.38 ( m, 5H )

工程 B ( Z ) - [ ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) チオ ] - 7 - フェニル - 2 - ヘプテン酸

エタノール ( 15mL ) 中のメチル ( Z ) - 3 - [ ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) チオ ] - 7 - フェニル - 2 - ヘプテノエート ( 0.9g, 2.3ミリモル ) 及び2Nの水酸化ナトリウム数mLの溶液を3時間にわたって還流下に加熱する。その混合物をHCl水溶液に注ぎ、エーテルで抽出する。有機層を水洗し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。溶媒を真空中で除去し、残渣を酢酸エチルに溶解する。その溶液をヘキサンで畳点に希釈して ( Z ) - 3 - [ ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) チオ ] - 7 - フェニル - 2 - ヘプテン酸 ( 0.13g, 15% ) を沈殿させる。m.p

10

20

30

40

50

.128-30。分析 (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>S) C,H <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) (TMS) 1.32-1.48 (m, 4H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.82 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.98-7.10 (m, 3H), 7.10-7.28 (m, 3H)

工程C (Z)-N-ヒドロキシ-3-[ (3,4-ジメトキシフェニル)チオ]-7-フェニル-2-ヘプテンアミド

ジクロロメタン (20mL) 中の (Z)-3-[ (3,4-ジメトキシフェニル)チオ]-7-フェニル-2-ヘプテン酸 (0.3g, 0.8ミリモル) の溶液に、2Mの塩化オキサリル数mLを添加する。その溶液を室温で20分間攪拌する。溶媒を真空で除去し、残渣をジクロロメタンに溶解する。この溶液に、O-(トリメチルシリル)ヒドロキシルアミン (1mL) を添加する。その混合物を室温で40分間攪拌し、HCl水溶液に添加する。その混合物をエーテルで抽出する。有機層を水洗し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。溶媒を真空で除去する。残渣を酢酸エチルに溶解し、その溶液をヘキサンで疊点に希釈して (E) 形態の一部を得る。濾液をヘキサンで更に希釈して (E)-N-ヒドロキシ-3-[ (3,4-ジメトキシフェニル)チオ]-7-フェニル-2-ヘプテンアミド (0.078g, 26%) を生成する。m.p. 148-50。分析 (C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>S) C,H,N <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) (TMS) 1.35-1.50 (m, 4H), 2.04-2.18 (m, 2H), 2.42-2.52 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.68 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.98-7.11 (m, 3H), 7.11-7.30 (m, 3H)

実施例24 N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)チオ-2-(1-プロパン-3-イル)-7-フェニルヘプタノアミド

標題化合物を以下の工程に従って調製する。

工程A メチル3-オキソ-2-(1-プロパン-3-イル)ブタノエート

アセトン (70mL) 中のメチルアセトアセテート (11.6g, 100ミリモル)、臭化アリル (12.1g, 100ミリモル) 及び炭酸カリウム (13.8g, 100ミリモル) の混合物を18時間にわたって還流下に加熱する。その混合物を濾過し、濾液を蒸発させる。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー (15:1のヘキサン:酢酸エチル) にかけてメチル3-オキソ-2-(1-プロパン-3-イル)ブタノエート (8.8g, 47%) を得る。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) (TMS) 2.22 (s, 3H), 2.58 (t, 2H), 3.54 (t, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.90-5.12 (m, 2H), 5.60-5.82 (m, 1H)

工程B メチル3-オキソ-2-(1-プロパン-3-イル)-7-フェニルヘプタノエート

無水THF (70mL) 中の60%の水素化ナトリウム (2g, 51.2ミリモル) の懸濁液に、THF (20mL) 中のメチル3-オキソ-2-(1-プロパン-3-イル)ブタノエート (8g, 51.2ミリモル) を10分間にわたって滴下して添加する。その混合物を-25℃に冷却し、2.5Mのn-ブチルリチウム (20.4mL, 51.2ミリモル) を5分間にわたって滴下して添加する。その混合物を5分間攪拌し、THF (10mL) 中の1-ブロモ-3-フェニルプロパン (7.78mL, 51.2ミリモル) を5分間にわたって滴下して添加する。その混合物を室温で2時間攪拌する。その混合物を5%のHCl水溶液に注ぎ、エーテルで抽出する。有機層を水洗し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。溶媒を真空で除去し、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー (9:1のヘキサン:酢酸エチル) にかけてメチル3-オキソ-2-(1-プロパン-3-イル)-7-フェニルヘプタノエート (7.4g, 53%) を得る。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) (TMS) 1.53-1.68 (m, 4H), 2.08-2.20 (m, 1H), 2.42-2.62 (m, 4H), 3.48 (t, 1H), 3.52 (t, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.94-5.18 (m, 2H), 5.62-5.70 (m, 1H), 7.08-7.30 (m, 5H)

工程C メチル3-ヒドロキシ-2-(1-プロパン-3-イル)-7-フェニルヘプタノエート

メタノール (30mL) 中のメチル3-オキソ-2-(1-プロパン-3-イル)-7-フェニルヘプタノエート (7.4g, 26.98ミリモル) の溶液に、ホウ水素化ナトリウム (1.2g, 3.2ミリモル) を5分間にわたって少しづつ添加する。その混合物を室温で30分間攪拌する。その混合物を5%のHCl水溶液に注ぎ、エーテルで抽出する。有機層を水洗し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。溶媒を真空で除去してメチル3-ヒドロキシ-2-(1-プロパン-3-イル)-7-フェニルヘプタノエートを油 (6.5g, 91%) として得る。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

10

20

30

40

50

$\text{I}_3$ ) (TMS) 1.42-1.72 (m, 4H), 2.08-2.22 (m, 1H), 2.30-2.62 (m, 4H), 2.78 (t, 1H), 3.48 (t, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.72-3.98 (m, 1H), 4.90-5.12 (m, 2H), 5.60-5.88 (m, 1H), 7.07-7.30 (m, 5H); MS (FAB) m/e 276 (M+H)<sup>+</sup>

工程D メチル3-メタンスルホニルオキシ-2-(1-プロパン-3-イル)-7-フェニルヘプタノエート

ジクロロメタン(70mL)中のメチル3-ヒドロキシ-2-(1-プロパン-3-イル)-7-フェニルヘプタノエート(6.5g, 23.5ミリモル)の溶液に、トリエチルアミン(4.7g, 47ミリモル)を添加する。この混合物に、メタンスルホニルクロリド(1.96mL, 25.5ミリモル)を5分間にわたって滴下して添加する。DMAP数mgを添加し、その混合物を室温で1時間攪拌する。その混合物を5%のHClに注ぎ、エーテルで抽出する。有機層を水洗し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させる。溶媒を真空で除去してメチル3-メタンスルホニルオキシ-2-(1-プロパン-3-イル)-7-フェニルヘプタノエートを油(7.1g, 85%)として得る。<sup>1</sup>H NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (TMS) 1.38-1.80 (m, 4H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.32-2.48 (m, 2H), 2.48-2.68 (m, 2H), 2.70-2.90 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 3H), 3.48 (t, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.82-4.92 (m, 1H), 4.92-5.12 (m, 2H), 5.60-5.82 (m, 1H), 7.10-7.35 (m, 5H); MS (FAB) m/e 354 (M+H)<sup>+</sup>

工程E メチル3-(4-メトキシフェニル)チオ-2-(1-プロパン-3-イル)-7-フェニルヘプタノエート

メタノール(70mL)中のメチル3-メタンスルホニルオキシ-2-(1-プロパン-3-イル)-7-フェニルヘプタノエート(7.1g, 20ミリモル)、4-メトキシチオフェノール(2.8g, 20ミリモル)及び炭酸カリウム(2.76g, 20ミリモル)の混合物を4時間にわたって還流下に加熱する。その混合物を濾過し、濾液をHCl水溶液に添加し、エーテルで抽出する。エーテル層を5%の水酸化ナトリウムで抽出する。有機層を水洗し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させる。溶媒を真空で除去し、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー(20:1のヘキサン:酢酸エチル)にかけてメチル3-(4-メトキシフェニル)チオ-2-(1-プロパン-3-イル)-7-フェニルヘプタノエート(1g, 12.5%)を得る。<sup>1</sup>H NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (TMS) 1.5840-1.70 (m, 4H), 2.48-2.75 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.78 (s, 6H), 4.13 (s, 1H), 4.90-5.08 (m, 2H), 5.60-5.80 (m, 1H), 6.80 (m, 3H), 7.10-7.48 (m, 6H); MS (FAB) m/e 398 (M<sup>+</sup>)

工程F 3-(4-メトキシフェニル)チオ-2-(1-プロパン-3-イル)-7-フェニルヘプタン酸

1Nの水酸化ナトリウム(10mL)を含むエタノール(15mL)中のメチル3-(4-メトキシフェニル)チオ-2-(1-プロパン-3-イル)-7-フェニルヘプタノエート(1g, 2.5ミリモル)の混合物を3時間にわたって還流下に加熱する。その混合物を冷却し、5%のHClに添加し、エーテルで抽出する。有機層を水洗し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させる。溶媒を真空で除去し、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー(1:1のヘキサン:酢酸エチル)にかけて3-(4-メトキシフェニル)チオ-2-(1-プロパン-3-イル)-7-フェニルヘプタン酸を油(0.2g, 21%)として得る。<sup>1</sup>H NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (TMS) 1.35-1.65 (m, 4H), 1.70-1.90 (m, 1H), 2.02-2.36 (m, 1H), 2.45-2.62 (m, 2H), 2.68-2.87 (m, 1H), 3.02-3.32 (m, 2H), 3.62-3.92 (m, 4H), 4.87-5.09 (m, 2H), 5.42-5.68 (m, 1H), 6.7862-6.90 (m, 3H), 7.02-7.42 (m, 6H); MS (FAB) m/e 384 (M+H)<sup>+</sup>

工程G N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)チオ-2-(1-プロパン-3-イル)-7-フェニルヘプタンアミド

ジクロロメタン(20mL)中の3-(4-メトキシフェニル)チオ-2-(1-プロパン-3-イル)-7-フェニルヘプタン酸(0.2g, 0.52ミリモル)の溶液に、1Mの塩化オキサリル数mLを添加する。その混合物を室温で2時間攪拌する。溶液を蒸発させ、残渣をジクロロメタン(15mL)に溶解する。この溶液に、O-(トリメチルシリル)ヒドロキシリルアミン2mLを添加する。その混合物を室温で1時間攪拌する。混合物を5%のHCl水溶液に注ぎ、ジクロロメタンで抽出する。有機層を水洗し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させる。溶媒を真空で除去してN-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)チオ-2-(1-プロパン-3-

10

20

30

40

50

-イル) -7-フェニルヘプタンアミド0.2gを油として得、これを更に精製しないで次の工程に使用する(100%);MS(FAB)m/e399(M<sup>+</sup>)。

実施例25 N-ヒドロキシ-2-(1-プロパン-3-イル)-3-(4-メトキシフェニル)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミド

メタノール(10mL)中のN-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)チオ-2-(1-プロパン-3-イル)-7-フェニルヘプタンアミド(0.2g、0.5ミリモル)の溶液に、水5mL中のオキソソ(0.3g、0.5ミリモル)の溶液を添加する。その混合物を室温で18時間攪拌する。その混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。溶媒を真空で除去し、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー(4:1のヘキサン:酢酸エチル、次いで100%のメタノール)にかける。メタノール残渣を逆相HPLC(55-60%のアセトニトリル:0.1%のTFA)により更に精製してN-ヒドロキシ-2-(1-プロパン-3-イル)-3-(4-メトキシフェニル)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミド(0.02g、10%)をフォームとして得る。MS(FAB)m/e431(M+H)<sup>+</sup>

メタノール(30mL)中のN-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)チオ-2-(1-プロパン-3-イル)-7-フェニルヘプタンアミド(0.9g、2.2ミリモル)の溶液に、水20mL中のオキソソ(2.77g、4.4ミリモル)の溶液を5分間にわたって徐々に添加する。その混合物を室温で18時間攪拌する。その混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。溶媒を真空で除去し、残渣をキラルHPLCによりクロマトグラフィーにかけて四つのフラクション-0.01g、0.02g、0.033g及び0.08gを得る。

実施例26 N-ヒドロキシ-2-[ (3,4-ジメトキシフェニル)チオ] -3-(3-フェニルプロピル-1-イル)-1-シクロペンテンカルボキサミド

標題化合物を以下の工程に従って調製する。

工程A メチル2-オキソ-3-(3-フェニルプロピル-1-イル)シクロペンタンカルボキシレート

氷浴中の無水THF(30mL)中の60%のNaH(1.2g、30ミリモル)の懸濁液に、THF 10mL中のメチル2-オキソシクロペンタン-カルボキシレート(4.26g、30ミリモル)の溶液を5分間にわたって滴下して添加する。その混合物を室温で20分間攪拌する。その混合物を-25に冷却し、2.5Mのn-ブチルリチウムを5分間にわたって添加する(12mL、30ミリモル)。5分間攪拌した後、1-ブロモ-3-フェニルプロパン(4.6mL、30ミリモル)を添加する。その混合物を室温で3時間攪拌する。その混合物を水に注ぎ、エーテルで抽出する。有機層を水洗し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。溶媒を真空で除去し、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー(6:1のヘキサン:酢酸エチル)にかけてメチル2-オキソ-3-(3-フェニルプロピル-1-イル)シクロペンタンカルボキシレート(1g、13%)を得る。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)(TMS)1.22-1.50( m,2H),1.62-1.90( m,4H),2.12-2.38( m,4H),2.58-2.69( m,2H),3.75( s,3H),7.10-7.32( m,5H);MS(EI)m/e260(M<sup>+</sup>)

工程B メチル2-クロロ-3-(3-フェニルプロピル-1-イル)-1-シクロペンテンカルボキシレート

ヘキサン(40mL)中のメチル2-オキソ-3-(3-フェニルプロピル-1-イル)シクロペンタンカルボキシレート(1g、3.8ミリモル)の混合物に、五塩化リン(1.5g、7.6ミリモル)を添加する。その混合物を2.5時間にわたって還流下に加熱する。その溶液を氷中で冷却し、メタノール(数mL)を添加する。その混合物を室温で15分間攪拌する。その混合物を水に注ぎ、ヘキサンで抽出する。有機層を水洗し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。有機層を真空で除去し、残渣をジクロロメタンに溶解する。この溶液に、2Mの塩化オキサリル(数mL)を添加する。その混合物を室温で2時間攪拌する。溶媒を真空で除去し、残渣をジクロロメタンに溶解し、メタノール(数mL)を添加する。その溶液を室温で15分間攪拌する。溶媒を真空で除去し、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー(20:1のヘキサン:酢酸エチル)にかけてメチル2-クロロ-3-(3-フェニルプロピル-1-イル)-1-シクロペンテンカルボキシレート(0.2g、20%)を得る。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)(TMS)1.50-1.70( m,4H),1.78-1.92( m,1H),2.07-2.19( m,1H),2.53-2.71( m,4H),2.78-

10

20

30

40

50

2.92 ( m, 1H ) , 3.78 ( s, 3H ) , 7.17-7.32 ( m, 5H ) ; MS ( EI ) m/e 278 ( M<sup>+</sup> )

工程C メチル 2 - [ ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) チオ ] - 3 - ( 3 - フェニルプロピル - 1 - イル ) - 1 - シクロペンテンカルボキシレート

メタノール ( 20mL ) 中のメチル 2 - クロロ - 3 - ( 3 - フェニルプロピル - 1 - イル ) - 1 - シクロペンテンカルボキシレート ( 0.2g, 0.72ミリモル ) 、 3 , 4 - ジメトキシチオフェノール ( 0.12g, 0.72ミリモル ) 及び炭酸カリウム ( 0.1g, 0.72ミリモル ) の混合物を 6 時間にわたって還流下に加熱する。室温で 2 日間放置した後、その混合物を更に 4 時間にわたって還流下に加熱する。その混合物を水に注ぎ、エーテルで抽出する。有機層を水洗し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。溶媒を真空で除去し、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー ( 4:1のヘキサン : 酢酸エチル ) にかけてメチル 2 - [ ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) チオ ] - 3 - ( 3 - フェニルプロピル - 1 - イル ) - 1 - シクロペンテンカルボキシレート ( 0.17g, 58% ) を得る。<sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) ( TMS ) 1.10-1.70 ( m, 5H ) , 1.88-1.98 ( m, 1H ) , 2.31-2.40 ( t, 3H ) , 2.58-2.70 ( t, 3H ) , 3.78 ( s, 3H ) , 3.84 ( s, 3H ) , 3.90 ( s, 3H ) , 6.68-6.75 ( d, 1H ) , 6.95-7.09 ( m, 4H ) , 7.17-7.30 ( m, 3H ) ; MS ( EI ) m/e 412 ( M<sup>+</sup> )

工程D 2 - [ ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) チオ ] - 3 - ( 3 - フェニルプロピル - 1 - イル ) - 1 - シクロペンテンカルボン酸

エタノール ( 10mL ) 中のメチル 2 - [ ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) チオ ] - 3 - ( 3 - フェニルプロピル - 1 - イル ) - 1 - シクロペンテンカルボキシレート ( 0.5g, 1.2ミリモル ) 及び 10% の水酸化ナトリウム ( 5mL ) の混合物を 4 時間にわたって還流下に加熱する。その混合物を冷却し、HCl水溶液に注ぐ。その混合物をエーテルで抽出する。有機層を水洗し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。溶媒を真空で除去して 2 - [ ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) チオ ] - 3 - ( 3 - フェニルプロピル - 1 - イル ) - 1 - シクロペンテンカルボン酸 ( 0.4g, 85% ) を得る。m.p. 146-8 。分析 ( C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>S ) C, H, N <sup>1</sup>H-NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) ( TMS ) 1.10-1.70 ( m, 5H ) , 1.83-2.02 ( m, 1H ) , 2.32-2.41 ( t, 2H ) , 2.60-2.72 ( m, 3H ) , 3.84 ( s, 3H ) , 3.90 ( s, 3H ) , 6.69-6.75 ( d, 1H ) , 6.94-7.00 ( m, 2H ) , 7.00-7.10 ( d, 2H ) , 7.18-7.32 ( m, 3H ) ; MS ( EI ) m/e 398 ( M<sup>+</sup> )

工程E N - ヒドロキシ - 2 - [ ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) チオ ] - 3 - ( 3 - フェニルプロピル - 1 - イル ) - 1 - シクロペンテンカルボキサミド

ジクロロメタン ( 20mL ) 中の 2 - [ ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) チオ ] - 3 - ( 3 - フェニルプロピル - 1 - イル ) - 1 - シクロペンテンカルボン酸 ( 0.6g, 1.5ミリモル ) の溶液に、2Mの塩化オキサリル ( 1.5mL, 3ミリモル ) を添加する。その混合物を室温で 1 分間攪拌する。溶媒を真空で除去し、残渣をジクロロメタンに溶解し、O - ( トリメチルシリル ) ヒドロキシルアミン ( 0.3mL, 3ミリモル ) を添加する。その混合物を室温で 3 分間攪拌する。その混合物を 5% のHClに注ぎ、ジクロロメタンで抽出する。有機層を水洗し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。溶媒を真空で除去し、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー ( 100% の酢酸エチル ) にかける。生成物を最小量の酢酸エチルに溶解し、その溶液をヘキサンで疊点に希釈し、室温で一夜放置して N - ヒドロキシ - 2 - [ ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) チオ ] - 3 - ( 3 - フェニルプロピル - 1 - イル ) - 1 - シクロペンテンカルボキサミドを沈殿させる ( 0.1g, 16% ) 。m.p. 44-6 。分析 ( C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>S · 1/4H<sub>2</sub>O ) C, H, N <sup>1</sup>H-NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) ( TMS ) 1.42-1.78 ( m, 5H ) , 1.90-2.08 ( m, 1H ) , 2.38-2.50 ( m, 2H ) , 2.59-2.78 ( m, 3H ) , 3.82 ( s, 3H ) , 3.90 ( s, 3H ) , 6.72-6.79 ( d, 1H ) , 6.88-6.98 ( m, 2H ) , 6.98-7.10 ( d, 2H ) , 7.10-7.30 ( m, 3H ) , 9.02 ( s, 1H ) ; MS ( イオン噴霧 ) m/e 413 ( M+H ) <sup>+</sup>

実施例27 N - ヒドロキシ - 2 - [ ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) スルホニル ] - 3 - ( 3 - フェニルプロピル - 1 - イル ) - 1 - シクロペンテンカルボキサミド

メタノール ( 15mL ) 中の N - ヒドロキシ - 2 - [ ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) チオ ] - 3 - ( 3 - フェニルプロピル - 1 - イル ) - 1 - シクロペンテンカルボキサミド ( 0.2g, 0.4ミリモル ) の溶液に、水 5mLに溶解したオキソン 0.5g ( 0.8ミリモル ) を添加する。その混合物を室温で 18 時間攪拌する。その混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有

10

20

30

40

50

機層を水洗し、 $MgSO_4$ で乾燥させる。溶媒を真空で除去し、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー（100%の酢酸エチル、次いで100%のメタノール）にかける。メタノールを真空で除去し、残渣をエーテル（50mL）ですり碎き、濾過する。濾液を真空で除去し、残渣をメタノールに溶解し、その溶液を水で希釈し、凍結乾燥してN-ヒドロキシ-2-[（3,4-ジメトキシフェニル）スルホニル]-3-[（3-フェニルプロピル-1-イル）-1-シクロペンテンカルボキサミド（0.02g、11%）を得る。m.p.70-3。分析（ $C_{23}H_{27}NO_6S \cdot 1/4 H_2O$ ）C,H,N  $^1H$ -NMR（300MHz,  $CDCl_3$ ）（TMS）1.22-1.90（m, 6H）, 2.40-2.60（m, 2H）, 2.75-2.88（m, 2H）, 3.08-3.12（m, 1H）, 3.95（s, 3H）, 3.98（s, 3H）, 6.88-6.98（d, 1H）, 7.08-7.32（m, 5H）; MS（Fab）m/e 446（M $^+$ ）<sup>10</sup>

実施例28 N-ヒドロキシ-3-[（3,4-ジメトキシフェニル）-7-フェニル-2-ヘプテンアミド

標題化合物を以下の工程に従って調製する。

工程A 1-[（3,4-ジメトキシフェニル）-1-オキソ-5-フェニルペンタンジクロロメタン（70mL）中の5-フェニル吉草酸（10g、56.1ミリモル）の溶液に、2Mの塩化オキサリル（33.5mL、67ミリモル）を添加する。その混合物を室温で18時間攪拌する。溶媒を真空で除去する。残渣をジクロロメタン（60mL）に溶解し、ベラトロール（11.6g、84ミリモル）を添加する。その混合物を氷中で冷却し、塩化アルミニウム（7.4g、56.1ミリモル）を10分間にわたって少しづつ添加する。その混合物を室温に温めて3時間攪拌する。その混合物をHCl水溶液に添加し、ジクロロメタンで抽出する。有機層を水洗し、 $MgSO_4$ で乾燥させる。溶媒を真空で除去し、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー（7:3のヘキサン：酢酸エチル）にかけて1-[（3,4-ジメトキシフェニル）-1-オキソ-5-フェニルペンタン（5.5g、33%）を得る。m.p.56-8。 $^1H$ -NMR（300MHz,  $CDCl_3$ ）（TMS）1.68-1.82（m, 4H）, 2.52-2.61（t, 2H）, 2.88-2.98（t, 2H）, 3.95（s, 6H）, 6.82-6.92（m, 2H）, 7.10-7.30（m, 4H）, 7.48-7.60（m, 2H）; MS（EI）m/e 298（M $^+$ ）<sup>20</sup>

工程B エチル3-[（3,4-ジメトキシフェニル）-7-フェニル-2-ヘプテノエート

氷浴中で冷却した無水THF（15mL）中のトリエチルホスホノアセテート（0.38g、1.68ミリモル）の溶液に、0.5Mのカリウムビス（トリメチルシリル）アミド（3.36mL、1.68ミリモル）を3分間で滴下して添加する。その混合物を20分間攪拌し、THF（10mL）中の1-[（3,4-ジメトキシフェニル）-1-オキソ-5-フェニルペンタン（0.5g、1.68ミリモル）の溶液を3分間で滴下して添加する。その混合物を3日間にわたって還流下に加熱する。その混合物を飽和塩化アンモニウム溶液に添加し、エーテルで抽出する。有機層を水洗し、 $MgSO_4$ で乾燥させる。溶媒を真空で除去し、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー（4:1のヘキサン：酢酸エチル）にかけてエチル3-[（3,4-ジメトキシフェニル）-7-フェニル-2-ヘプテノエート（0.1g、16%）を得る。 $^1H$  NMR（300MHz,  $CDCl_3$ ）（TMS）1.29-1.36（t, 3H）, 1.42-1.58（m, 2H）, 1.62-1.75（m, 2H）, 2.53-2.62（t, 2H）, 3.08-3.19（t, 2H）, 3.89（s, 6H）, 4.16-4.26（q, 2H）, 6.02（s, 1H）, 6.82-6.88（d, 1H）, 6.90-7.10（d, 1H）, 7.00-7.10（m, 1H）, 7.10-7.20（m, 3H）, 7.20-7.30（m, 2H）; MS（EI）m/e 368（M $^+$ ）<sup>30</sup>

工程C 3-[（3,4-ジメトキシフェニル）-7-フェニル-2-ヘプテン酸

エタノール（30mL）中にエチル3-[（3,4-ジメトキシフェニル）-7-フェニル-2-ヘプテノエート（0.9g、2.4ミリモル）及び10%の水酸化ナトリウム（10mL）を含む混合物を1時間にわたって還流下に加熱する。その混合物を冷却し、HCl水溶液に添加し、エーテルで抽出する。有機層を水洗し、 $MgSO_4$ で乾燥させる。溶媒を真空で除去して3-[（3,4-ジメトキシフェニル）-7-フェニル-2-ヘプテン酸を油（0.7g、87%）として得る。 $^1H$ -NMR（300MHz,  $CDCl_3$ ）（TMS）1.48-1.60（m, 2H）, 1.60-1.80（m, 2H）, 2.58-2.69（t, 2H）, 3.10-3.20（t, 2H）, 3.90（s, 6H）, 6.08（s, 1H）, 6.80-6.90（d, 1H）, 6.90-6.98（s, 1H）, 6.98-7.09（d, 1H）, 7.09-7.32（m, 5H）; MS（EI）m/e 340（M $^+$ ）<sup>40</sup>

工程D N-ヒドロキシ-3-[（3,4-ジメトキシフェニル）-7-フェニル-2-ヘプテンアミド

10

20

30

40

50

ジクロロメタン (20mL) 中の33 (0.7g、2.1ミリモル) の溶液に、2Mの塩化オキサリル (3mL、6ミリモル) を添加する。その混合物を室温で15分間攪拌する。溶媒を真空で除去し、残渣をジクロロメタンに溶解する。この溶液に、O- (トリメチルシリル) ヒドロキシルアミン (0.5mL、3.6ミリモル) を添加する。その混合物を室温で30分間攪拌する。その混合物をHCl水溶液に添加し、ジクロロメタンで抽出する。有機層を水洗し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。溶媒を真空で除去し、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー (1:1のヘキサン:酢酸エチル、次いで100%の酢酸エチル) にかける。生成物残渣をエーテル (1mL) に溶解し、蒸発させてN-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル-7-フェニル-2-ヘプテンアミドを吸湿性フォーム (0.08g、11%) として得る。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) (TMS) 1.42-1.78 (m, 4H), 2.51-2.63 (t, 2H), 3.08-3.22 (t, 2H), 4.01 (s, 6H), 5.78 (s, 1H), 6.80-6.92 (m, 2H), 6.92-7.08 (m, 1H), 7.10-7.32 (m, 5H); MS (イオン噴霧) m/e 356 (M+)<sup>+</sup>

実施例28 N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル-7-フェニルヘプタンアミド

標題化合物を以下の工程に従って調製する。

工程A エチル3-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-フェニルヘプタノエート 10%のPd/C (数mg) を含むエタノール (20mL) 中のエチル3-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-フェニル-2-ヘプテノエート (0.4g、1.1ミリモル) の溶液を室温で4時間にわたって水素の気球の下で攪拌する。触媒を濾過し、溶媒を真空で除去してエチル3-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-フェニルヘプタノエート (0.3g、73%) を油として生成する。<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) (TMS) 1.11-1.20 (t, 3H), 1.20-1.65 (m, 6H), 2.45-2.59 (m, 4H), 2.92-3.10 (m, 1H), 3.82 (s, 6H), 4.00-4.08 (q, 2H), 6.62-6.82 (m, 3H), 7.02-7.28 (m, 5H); MS (EI) m/e 370 (M<sup>+</sup>)

工程B 3-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-フェニルヘプタン酸

エタノール (10mL) 中のエチル3-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-フェニルヘプタノエート (0.3g、0.8ミリモル) 及び10%の水酸化ナトリウム (5mL) の溶液を30分間にわたって還流下に加熱する。その混合物を冷却し、HCl水溶液に添加し、エーテルで抽出する。有機層を水洗し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。溶媒を真空で除去して3-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-フェニルヘプタン酸 (0.25g、92%) を得る。MS (EI) m/e 342 (M<sup>+</sup>)

工程C N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル-7-フェニルヘプタンアミド

ジクロロメタン (20mL) 中の3-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-フェニルヘプタン酸 (0.25g、0.7ミリモル) の溶液に、2Mの塩化オキサリル (数mL) を添加する。その溶液を室温で30分間攪拌する。溶媒を真空で除去し、残渣をジクロロメタンに溶解する。この溶液に、O- (トリメチルシリル) ヒドロキシルアミン (0.2mL) を添加する。その混合物を室温で1時間攪拌する。その混合物をHCl水溶液に注ぎ、ジクロロメタンで抽出する。有機層を水洗し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。溶媒を真空で除去し、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー (100%の酢酸エチル、次いで100%のメタノール) にかける。生成物残渣を酢酸エチルで碎き、濾過する。蒸発させた濾液をメタノールに溶解し、水で希釈する。その溶液を凍結乾燥してN-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル-7-フェニルヘプタンアミド (0.03g、11%) を得る。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) (TMS) 1.10-1.78 (m, 6H), 2.18-2.64 (m, 4H), 2.94-3.08 (m, 1H), 3.88 (s, 6H), 6.60-6.82 (m, 3H), 7.04-7.28 (m, 5H); MS (EI) m/e 357 (M<sup>+</sup>)

実施例29 (+)-及び(-)-(2S,3R)-N-ヒドロキシ-2-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルホニル)-7-フェニルヘプタンアミド

標題化合物を以下の工程に従って調製する。

工程A 4-フェニルスルファニルブタン酸

周囲温度の無水THF (400mL) 中の水素化ナトリウム (鉛油中60%、10.4g、0.26モル) の

懸濁液に、チオフェノール (26g、0.23モル) をシリジンにより滴下して添加する。得られる白色の懸濁液を窒素雰囲気下で30分間攪拌し、次いで - ブチロラクトン (22.4g、0.26モル) を添加する。その混合物を加熱して穏やかに還流し、6時間攪拌し、その後それは固体塊になり、室温に冷却し、一夜放置する。その混合物を1NのNaOH (100mL) を含む水 (1200mL) に溶解し、ジエチルエーテル (2 X 500mL) で抽出する。水層を1NのHClで酸性にし、ジエチルエーテル (3 X 500mL) で抽出する。有機抽出物を食塩水 (300mL) で洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して白色の固体を得、これをシリカゲルでクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc、19:1 9:1) にかけて 4 - フェニルスルファニルブタン酸 (36.6g、79%) を白色の固体として得る。TLC分析 [石油エーテル / EtOAc、1:1、R<sub>f</sub> (チオフェノール) = 0.90、R<sub>f</sub> (酸) = 0.50] m.p.73-74。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.95 (5重線, J=7.1Hz, 2H), 2.52 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.97 (t, J=7.1Hz, 2H), 7.1-7.3 (m, 5H) ppm 質量スペクトル (EI) m/z 196 (M)<sup>+</sup>

## 工程 B 4 - フェニルスルホニルブタン酸

0 のメタノール (300mL) 中に 4 - フェニルスルファニルブタン酸 (16g、81.5ミリモル) を含む溶液に、水 (300mL) 中のオキソノン (72.5g、122ミリモル) の溶液を添加する。その反応混合物を周囲温度に徐々に温める。6時間後に、不均一混合物を真空で濃縮してメタノールを除去し、濃縮物を水 (300mL) に溶解する。その水溶液を塩化ナトリウムで飽和し、次いでジエチルエーテル (2 x 200mL) 及び酢酸エチル (200mL) で抽出する。合わせた有機抽出物をNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (100mL)、食塩水 (100mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して 4 - フェニルスルホニルブタン酸とメチル 4 - フェニルスルホニルブタノエートの混合物を得る。<sup>20</sup>

その粗生成物混合物を1:1:1のMeOH/THF/水 (150mL) に溶解する。周囲温度で、LiOH-水和物 (3.8g、89.6ミリモル) を一度に添加する。16時間後に、反応混合物を真空で濃縮し、水 (100mL) で希釈する。黄色の溶液を脱色炭 (2g) で処理し、セライトのパッドで濾過する。固体を水 (3 x 50mL) で洗浄し、淡黄色の濾液をジエチルエーテル (2 x 50mL) で洗浄する。その水溶液を濃HCl (20mL) で濃縮し、ジエチルエーテル (2 x 100mL) で抽出する。合わせた有機抽出物を食塩水 (50mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮する。その粗酸をシリカゲルでクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5 %のMeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) により精製して 4 - フェニルスルホニルブタン酸 (16.1g、87%) を白色の固体として得、これはTLC分析により均一である (ヘキサン / 酢酸エチル、1:1、R<sub>f</sub> (スルフィド) = 0.45、R<sub>f</sub> (スルホン) = 0.15)。m.p.94-95。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.01 (dt, J=7.5, 7.1Hz, 2H), 2.50 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.17 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.53-7.92 (m, 5H) ppm 質量スペクトル (EI) m/z 229 (M+H)<sup>+</sup>

## 工程 C (+) - 4 - ベンジル - 3 - (4 - フェニルスルファニルブタノイル) オキサゾリジン - 2 - オン

-78 の無水THF (50mL) 中に (+) - (-) - 4 - ベンジル - 2 - オキサゾリジノン (4.9g、28ミリモル) を含む溶液に、n - ブチルリチウム (ヘキサン中2.5m、11.2mL、28ミリモル) を10分間で滴下して添加し、得られる暗黄色の溶液を窒素雰囲気下で1時間にわたって-78 で攪拌する。セパレートフラスコ中、無水THF (50mL) 中の 4 - フェニルスルファニルブタン酸 (5g、25.5ミリモル) の溶液を0 に冷却し、トリメチルアセチルクロリド (3.5mL、28ミリモル) を添加する。次いでトリエチルアミン (4.3mL、30.6ミリモル) を滴下して添加し、得られる白色のスラリーを0 で1時間攪拌する。その陰イオン溶液をカニューレにより混合酸無水物スラリーに添加し、得られる淡黄色の不均一混合物を0 で30分間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液で反応停止する。<sup>40</sup>

その混合物を、同じ規模で行った反応の停止生成物と合わせ、真空で50%の容積に濃縮する。残渣を水 (200mL) と酢酸エチル (200mL) の間に分配し、水層を酢酸エチル (2 x 200mL) で抽出する。合わせた有機抽出物を5 %のNaHCO<sub>3</sub> (3 x 100mL)、水 (100mL) 及び食塩水 (100mL) で連続して洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して淡黄色の油を得、これは放置すると結晶化した。その粗生成物をジエチルエーテルですり碎いて 4 - ベンジル - 3 - (4 - フェニルスルファニルブタノイル) オキサゾリジン - 2 - オン (12.5g) <sup>50</sup>

、69% ) を白色の固体として得る。TLC分析 [ 石油エーテル / EtOAc、2:1、R<sub>f</sub> ( 酸 ) = 0.30、R<sub>f</sub> ( オキサゾリジノン ) = 0.65 ] 。m.p.84-85 °。[ ]<sup>23</sup>D+47.8 ° ( c0.5、CHCl<sub>3</sub> ) <sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 2.03 ( 5 重線, J=7.1Hz, 2H ), 2.75 ( dd, J=13.4, 9.6Hz, 1H ), 3.02 ( t, J=7.1Hz, 2H ), 3.09 ( dt, J=7.1, 2.4Hz, 2H ), 3.27 ( dd, J=13.4, 3.4Hz, 1H ), 4.17 ( m, 2H ), 4.65 ( m, 1H ), 7.1-7.4 ( m, 10H ) ppm 質量スペクトル ( EI ) m/z 355 ( M )<sup>+</sup>

工程D ( - ) - 4 - ベンジル - 3 - ( 4 - フェニルスルホニルブタノイル ) オキサゾリジン - 2 - オン

無水THF ( 50mL ) 中に 4 - フェニルスルホニルブタン酸 ( 5g、21.9ミリモル ) を含む溶液を-78 °に冷却する。次いでトリメチルアセチルクロリド ( 2.9g、24.1ミリモル ) を添加し、続いてトリエチルアミン ( 2.66g、26.3ミリモル ) を添加する。その不均一混合物を-78 °で1時間攪拌する。

セパレートフラスコ中で、無水THF ( 50mL ) 中に ( R ) - ( + ) - 4 - ベンジル - 2 - オキサゾリジノン ( 4.27g、24.1ミリモル ) を含む溶液を-78 °に冷却し、続いてn - BuLi ( ヘキサン中1M、15mL、24.1ミリモル ) をシリジにより添加する。-78 °で1時間後に、その予備生成した混合酸無水物溶液をカニューレにより添加し、その反応混合を更に1時間にわたって-78 °に保つ。その反応を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 ( 100mL ) で停止し、周囲温度に温める。THFを真空中で除去し、水層を水 ( 100mL ) とCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 100mL ) の間に分配する。層を分離し、有機相を5 %のNaHCO<sub>3</sub> ( 2 x 50mL ) 、食塩水 ( 50mL ) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物をジエチルエーテル ( 200mL ) ですり砕き、白色の固体 ( 5.9g、69% ) をブナーロートで回収し、次いで新しいジエチルエーテル ( 3 x 50mL ) で洗浄し、乾燥させる。TLC分析、ヘキサン / 酢酸エチル、1:1、R<sub>f</sub> ( 酸 ) = 0.15、R<sub>f</sub> ( 2 - オキサゾリジノン ) = 0.25、R<sub>f</sub> ( 生成物 ) = 0.47 m.p.110-111 °。[ ]<sup>23</sup>D-33.8 ° ( c 1.4、CHCl<sub>3</sub> ) <sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 2.08 ( m, 1H ), 2.73 ( dd, J=13.3, 9.5Hz, 1H ), 3.04 ( dt, J=7.0, 2.5Hz, 2H ), 3.22 ( m, 3H ), 4.16 ( m, 2H ), 4.61 ( m, 1H ), 7.14-7.94 ( m, 10H ) ppm 質量スペクトル ( EI ) m/z 387 ( M )<sup>+</sup>

工程E ( + ) - 4 - ベンジル - 3 - [ 3 - ヒドロキシ - 7 - フェニル - 2 - ( 2 - フェニルスルファニルエチル ) ヘプタノイル ] - オキサゾリジン - 2 - オン

窒素雰囲気下の0 °の無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 30mL ) 中に ( + ) - 4 - ベンジル - 3 - ( 4 - フェニルスルファニルブタノイル ) オキサゾリジン - 2 - オン ( 2g、5.63ミリモル ) を含む溶液に、ジ - n - ブチルホウ素トリフレート ( CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中1M、6.6mL、6.59ミリモル ) を添加する。得られる褐色の溶液に、トリエチルアミン ( 1mL、7.38ミリモル ) を添加する。淡黄色の溶液を-78 °に冷却し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 5mL ) 中の5 - フェニル - 1 - ペンタナール ( 1g、6.25ミリモル ) の溶液をシリジにより添加する。その混合物を-78 °で1時間攪拌し、0

で45分間攪拌し、次いで3:1のメタノール / pH 7 のリン酸塩緩衝液 ( 40mL ) 、続いて2:1のメタノール / 30 %のH<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( 30mL ) の滴下添加により反応を停止する。2相混合物を0 °で1時間攪拌し、次いで1.3gの規模で行った同じ反応液と合わせ、真空で50 %の容積に蒸発させる。残渣を5 %のNaHCO<sub>3</sub> ( 200mL ) とジエチルエーテル ( 200mL ) の間に分配し、層を分離する。水相をジエチルエーテル ( 200mL ) で抽出する。合わせた有機抽出物を5 %のNaHCO<sub>3</sub> ( 3 x 100mL ) 、5 %のNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ( 3 x 100mL ) 、水 ( 100mL ) 、食塩水 ( 100mL ) で連続して洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して黄色の油を得、これをシリカゲルでクロマトグラフィー ( 石油エーテル / EtOAc 9:1 4:1 ) にかけて ( + ) - 4 - ベンジル - 3 - [ 3 - ヒドロキシ - 7 - フェニル - 2 - ( 2 - フェニルスルファニルエチル ) ヘプタノイル ] - オキサゾリジン - 2 - オン ( 2g、43% ) を無色の油として得る。TLC分析 [ 石油エーテル / EtOAc 4:1、R<sub>f</sub> ( オキサゾリジノン ) = 0.50、R<sub>f</sub> ( アルドール生成物 ) = 0.20 ] [ ]<sup>23</sup>D+7.2 ° ( c 1.3、CHCl<sub>3</sub> ) <sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 1.50-1.60 ( m, 7H ), 1.90 ( m, 1H ), 2.20 ( m, 1H ), 2.31 ( d, J=3.6Hz, 1H ), 2.58 ( t, J=7.5Hz ), 2.67 ( dd, J=13.3, 9.9Hz ), 2.85 ( m, 1H ), 3.00 ( m, 1H ), 3.32 ( dd, J=13.3, 3.4Hz ), 3.88 ( m, 1H ), 4.20 ( m, 2H ), 4.65 ( m, 1H ), 7.1-7.35 ( m, 15H ) ppm 質量スペクトル ( FAB ) m/z 517 ( M )<sup>+</sup>

工程F ( - ) - 4 - ベンジル - 3 - [ 3 - ヒドロキシ - 7 - フェニル - 2 - ( 2 - フェ

10

20

30

40

50

ニルスルホニルエチル)ヘプタノイル]-オキサゾリジン-2-オン

無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)中に(-)-4-ベンジル-3-(4-フェニルスルホニルブタノイル)オキサゾリジン-2-オン(2g、5.16ミリモル)を含む溶液を0℃に冷却する。ジ-n-ブチルホウ素トリフレート(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中1M、6mL、6.03ミリモル)を15分間にわたってシリンジにより添加し、続いてトリエチルアミン(0.68g、6.76ミリモル)を添加する。次いでその透明な黄色の溶液を-78℃に冷却する。無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)中の新たに蒸留した5-フェニルペンタナール(0.92g、5.72ミリモル)をその反応混合物に滴下して添加する。30分後、その反応混合物を0℃に温め、1時間にわたってこの温度に保つ。その反応混合物を温度を5℃未満に慎重に保って3:1のメタノール/pH7のリン酸塩緩衝液(30mL)、続いて2:1のメタノール/30%のH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(30mL)の徐々の添加により反応を停止する。

添加が完結した後、反応を更に1時間にわたって0℃に保ち、次いで真空で半分の容積に濃縮する。次いで混合物をジエチルエーテル(100mL)及び水(100mL)で希釈し、層を分離する。有機相を5%のNaHCO<sub>3</sub>(3×50mL)、NaHCO<sub>3</sub>水溶液(3×50mL)、水(50mL)、食塩水(50mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物を同じ規模で行った四つの追加の反応から得られた粗物質と合わせ、シリカゲルクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ジエチルエーテル、19:1/9:1)により精製して(-)-4-ベンジル-3-[3-ヒドロキシ-7-フェニル-2-(2-フェニルスルホニルエチル)ヘプタノイル]-オキサゾリジン-2-オン4g(35%)を無色の粘稠な油として得、これはTLC分析により均一である[CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ジエチルエーテル、19:1、R<sub>f</sub>(オキサゾリジノン)=0.45、R<sub>f</sub>(アルドール生成物)=0.40]。[ ]<sup>23</sup>D-20°(c 7.5、CHCl<sub>3</sub>)<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.42-1.58(m, 6H), 2.06(m, 1H), 2.20(m, 1H), 2.24(d, J=4Hz, 1H), 2.58(t, J=7.5Hz, 2H), 2.69(dd, J=13.3, 9.9Hz, 1H), 3.24(m, 3H), 3.86(m, 1H), 3.98(5重線, J=4.2Hz, 1H), 4.16(m, 2H), 4.65(m, 1H), 7.18-7.52(m, 10H), 7.59(m, 2H), 7.68(m, 1H), 7.90(m, 2H) ppm 質量スペクトル(FAB)m/z 550(M+H)<sup>+</sup>

工程G (+)-4-ベンジル-3-[3-ヒドロキシ-7-フェニル-2-(2-フェニルスルホニルエチル)ヘプタノイル]-オキサゾリジン-2-オン

0℃のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mL)中に(+)-4-ベンジル-3-[3-ヒドロキシ-7-フェニル-2-(2-フェニルスルホニルエチル)ヘプタノイル]-オキサゾリジン-2-オン(2g、3.87ミリモル)を含む溶液に、m-CPBA(75%、0.89g、3.87ミリモル)を添加し、その混合物を0℃で更に20分間攪拌する。m-CPBA(75%、0.89g、3.87ミリモル)を添加し、その混合物を0℃で更に20分間攪拌し、次いで周囲温度で1時間攪拌する。次いでその混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200mL)で希釈し、水(200mL)、5%のNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(2×100mL)、5%のNaHCO<sub>3</sub>(4×100mL)、水(100mL)、食塩水(100mL)で連続して洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して無色の油を得る。その粗生成物を同じ規模で行った反応からの生成物と合わせ、シリカゲルでクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc、2:1)にかけて(+)-4-ベンジル-3-[3-ヒドロキシ-7-フェニル-2-(2-フェニルスルホニルエチル)ヘプタノイル]-オキサゾリジン-2-オン(3.8g、89%)を白色のフォームとして得る。TLC分析[石油エーテル/EtOAc、2:1、R<sub>f</sub>(スルフィド)=0.70、R<sub>f</sub>(スルホン)=0.50]。[ ]<sup>23</sup>D+20.3°(c 0.6、CHCl<sub>3</sub>) m.p. 40-42℃。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.42-1.58(m, 6H), 2.06(m, 1H), 2.20(m, 1H), 2.24(d, J=4.0Hz, 1H), 2.58(t, J=7.5Hz, 2H), 2.69(dd, J=13.3, 9.9Hz, 1H), 3.24(m, 3H), 3.86(m, 1H), 3.98(5重線, J=4.2Hz, 1H), 4.16(m, 2H), 4.65(m, 1H), 7.18-7.52(m, 10H), 7.59(m, 2H), 7.68(m, 1H), 7.90(m, 2H) ppm 質量スペクトル(FAB)m/z 550(M+H)<sup>+</sup>

工程H (-)-2-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-3-ヒドロキシ-7-フェニルヘプタン酸

0℃のTHF(40mL)及び水(10mL)中に(+)-4-ベンジル-3-[3-ヒドロキシ-7-フェニル-2-(2-フェニルスルホニルエチル)ヘプタノイル]-オキサゾリジン-2-オン(3.8g、6.92ミリモル)を含む溶液に、30%のH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(2.83mL、27.6ミリモル)を滴下して添加し、続いてLiOH-水和物(0.46g、11ミリモル)を一度に添加する。そ

10

20

30

40

50

の混合物を0で3.5時間攪拌し、次いでチオ硫酸ナトリウム(3g)を添加し、その混合物を15分間攪拌し、次いで1NのHCl(200mL)と酢酸エチル(200mL)の間に分配する。水層を酢酸エチル(2×100mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を5%のNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(2×100mL)、水(50mL)、食塩水(50mL)で連続して洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して淡黄色の油を得る。その粗生成物を190mgの規模で行った同じ反応の生成物と合わせ、シリカゲルでクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : Et<sub>2</sub>O、2:1)にかけ、次いでシリカで再度クロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : Et<sub>2</sub>O、4:1 2:1 1:1 + 5%のMeOH)にかけて(-)-2-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-3-ヒドロキシ-7-フェニルヘプタン酸(2.55g、90%)を吸湿性の白色のフォームとして得る。TLC分析[石油エーテル/EtOAc、1:1、R<sub>f</sub>(オキサゾリジノン)=0.90、R<sub>f</sub>(酸)=0.15]。[ ]<sup>23</sup>D-7.1°(c0.9、CHCl<sub>3</sub>)<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.25-1.62(m, 7H), 1.91(ブロードs, 1H), 2.10(m, 1H), 2.52(m, 3H), 3.15(m, 1H), 3.34(m, 1H), 3.88(ブロードs, 1H), 7.12-7.25(m, 5H), 7.55(m, 3H), 7.87(d, J=7.6Hz, 2H) ppm 質量スペクトル(EI) m/z 390(M<sup>+</sup>)<sup>+</sup>

工程I (+)-2-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-3-ヒドロキシ-7-フェニルヘプタン酸

上記操作を使用して、(+)-2-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-3-ヒドロキシ-7-フェニルヘプタン酸を(-)-4-ベンジル-3-[3-ヒドロキシ-7-フェニル-2-(2-フェニルスルホニルエチル)]ヘプタノイルオキサゾリジン-2-オン(3.8g、6.91ミリモル)から調製する。最終生成物(2.45g、91%)を吸湿性の白色の固体として得、これはTLC及び<sup>1</sup>H NMR分析によりその鏡像体と同じである。[ ]<sup>23</sup>D+2.1°(c4.1、CHCl<sub>3</sub>) 質量スペクトル(FAB) m/z 391(M+H)<sup>+</sup>

工程J (-)-3-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-4-(4-フェニルブチル)オキセタン-2-オン

0の窒素雰囲気下の無水ピリジン(17mL)中に(-)-2-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-3-ヒドロキシ-7-フェニルヘプタン酸(1g、2.56ミリモル)を含む溶液に、新たに蒸留したベンゼンスルホニルクロリド(0.89g、5.13ミリモル)をシリングにより添加する。得られる暗黄色/オレンジ色の溶液を-20に冷却する。16時間後に、その混合物を氷/水(100mL)と酢酸エチル(50mL)の間に分配し、層を分離する。水相を酢酸エチル(2×50mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を水(4×50mL)、食塩水(50mL)で連続して洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して黄色の油を得る。粗生成物を1.55gの規模で行った同じ反応の生成物と合わせ、シリカゲルでクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc、4:1)にかけて(-)-3-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-4-(4-フェニルブチル)オキセタン-2-オン(1.07g、44%)を淡黄色の油として得る。TLC分析[石油エーテル/EtOAc、2:1、R<sub>f</sub>(酸)=0.05、R<sub>f</sub>(ラクトン)=0.65]。[ ]<sup>23</sup>D-10.1°(c1.0、CHCl<sub>3</sub>)<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.36-1.80(m, 6H), 2.16(m, 2H), 2.62(t, J=7.5Hz, 2H), 3.16(m, 1H), 3.35(m, 1H), 3.79(m, 1H), 4.56(m, 1H), 7.16(m, 3H), 7.28(m, 2H), 7.69(m, 2H), 7.79(m, 1H), 7.91(m, 2H) ppm 質量スペクトル(EI) m/z 373(M+H)<sup>+</sup>

工程K (+)-3-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-4-(4-フェニルブチル)オキセタン-2-オン

上記操作を使用して、(+)-3-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-4-(4-フェニルブチル)オキセタン-2-オンを(+)-2-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-3-ヒドロキシ-7-フェニルヘプタン酸(0.87g、2.22ミリモル)から調製する。最終生成物(0.31g、37%)を粘稠なオレンジ色の油として得、これはTLC、MS及び<sup>1</sup>H NMR分析によりその鏡像体と同じである。[ ]<sup>23</sup>D+8.9°(c2.2、CHCl<sub>3</sub>)

工程L (-)-2-(2-ベンゼンスルホニル-エチル)-3-(3,4-ジメトキシ-フェニルスルファニル)-7-フェニル-ヘプタン酸

アルゴン雰囲気下の無水DMF(10mL)中の炭酸セシウム(0.88g、2.69ミリモル)の激しく攪拌した懸濁液に、3,4-ジメトキシチオフェノール(0.45g、2.69ミリモル)を滴下

様式で添加する。白色の不均一混合物を15分間攪拌し、次いで無水DMF(4mL)中に(-)-3-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-4-(4-フェニルブチル)オキセタン-2-オン(0.50g、1.34ミリモル)を含む溶液を添加する。淡黄色の不均一混合物を室温で2.5時間攪拌し、次いで水(50mL)とジエチルエーテル(50mL)の間に分配する。HCl水溶液(1N、5mL)を添加し、層を分離する。水相をジエチルエーテル(2×20mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を水(10×10mL)、食塩水(20mL)で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して淡黄色の油を得る。粗生成物をシリカゲルでクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH、19:1)にかけて無色の油を得、これをジエチルエーテル(100mL)に溶解し、水(10×30mL)で洗浄して残留DMFを除去する。有機相を食塩水(30mL)で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して(-)-2-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル-スルファニル)-7-フェニルヘプタン酸(0.57g、78%)を白色のフォームとして得る。TLC分析[ヘキサン/EtOAc、2:1、R<sub>f</sub>(ラクトン)=0.65、R<sub>f</sub>(酸)=0.05]。[ ]<sup>23</sup>D-35.3°(c1.0、CHCl<sub>3</sub>)<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.31-1.70(m, 6H), 2.00(m, 1H), 2.30(m, 1H), 2.56(m, 3H), 2.95(m, 1H), 3.25(m, 2H), 3.84(s, 3H), 3.85(s, 3H), 6.77(d, J=8.2Hz, 1H), 6.95(m, 2H), 7.15(m, 3H), 7.25(m, 2H), 7.55(m, 2H), 7.65(m, 1H), 7.90(m, 2H) ppm 質量スペクトル(FAB) m/z 542(M)<sup>+</sup>

工程M (+)-2-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-7-フェニルヘプタン酸

上記操作を使用して、(+)-2-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-7-フェニルヘプタン酸を(+)-3-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-4-(4-フェニルブチル)オキセタン-2-オン(0.34g、0.91ミリモル)から調製する。最終生成物(0.42g、85%)を白色のフォームとして得、これはTLC、MS及び<sup>1</sup>H NMR分析によりその鏡像体と同じである。[ ]<sup>23</sup>D+24.8°(c2.9, CHCl<sub>3</sub>)

工程N (-)-N-ヒドロキシ-2-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-7-フェニルヘプタンアミド

窒素雰囲気下の無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)中に(-)-2-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-7-フェニルヘプタン酸(285mg、0.53ミリモル)を含む溶液に、無水DMF(41μL、0.53ミリモル)、続いて塩化オキサリル(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中2M、0.66mL、1.31ミリモル)を添加する。黄色の溶液を30分間攪拌し、次いでO-(トリメチルシリル)ヒドロキシリルアミン(0.32mL、2.65ミリモル)を滴下して添加する。得られる白色の沈殿を10分間攪拌し、次いで1NのHCl(50mL)と酢酸エチル(50mL)の間に分配する。水層を酢酸エチル(2×20mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を水(30mL)、食塩水(30mL)で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して淡黄色の油を得る。粗生成物を同じ規模で行った反応の生成物と合わせ、シリカゲルでクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH、19:1)にかけて(-)-N-ヒドロキシ-2-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-7-フェニルヘプタンアミド(560mg、95%)をクリーム色のフォームとして得る。TLC分析[石油エーテル/EtOAc、1:2、R<sub>f</sub>(カルボン酸)=0.45、R<sub>f</sub>(ヒドロキサメート)=0.40]。[ ]<sup>23</sup>D-28°(c1.1、CHCl<sub>3</sub>)<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.40-1.80(m, 6H), 2.10(m, 1H), 2.22(m, 1H), 2.60(m, 2H), 2.68(m, 1H), 3.05(ブロードs, 3H), 3.83(s, 3H), 3.84(s, 3H), 6.76(d, J=8.7Hz, 1H), 6.98(m, 2H), 7.12(m, 3H), 7.28(m, 2H), 7.52(m, 2H), 7.64(t, J=7.3Hz, 1H), 7.84(d, J=7.4Hz, 2H), 8.85(ブロードs, 1H) ppm 質量スペクトル(FAB) m/z 557(M)<sup>+</sup>

工程O (+)-N-ヒドロキシ-2-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-7-フェニルヘプタンアミド

上記操作を使用して、(+)-N-ヒドロキシ-2-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-7-フェニルヘプタンアミドを(+)-2-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスル

ファニル) - 7 - フェニルヘプタン酸 (0.5g, 0.92ミリモル) から調製する。最終生成物 (0.25g, 48%) を白色のフォームとして得、これはTLC、MS及び<sup>1</sup>H NMR分析によりその鏡像体と同じである。[ ]<sup>23</sup>D+27.1° (c1.7, CHCl<sub>3</sub>)

工程 P (-) - (2S, 3R) - N - ヒドロキシ - 2 - (2 - ベンゼンスルホニルエチル) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニルスルホニル) - 7 - フェニルヘプタンアミド 0 のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25mL) 中に (-) - N - ヒドロキシ - 2 - (2 - ベンゼンスルホニルエチル) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニルスルファニル) - 7 - フェニルヘプタンアミド (560mg, 1.01ミリモル) を含む溶液に、m - C P B A (75%, 0.23g, 1.01ミリモル) を一度に添加する。その混合物を 0 で15分間攪拌し、次いでm - C P B A (75%, 0.23g, 1.01ミリモル) を添加する。その混合物を周囲温度で45分間攪拌し、次いでCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 0mL) で希釈し、5 % のNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50mL)、5 % のNaHCO<sub>3</sub> (50mL)、水 (50mL)、食塩水 (50mL) で連続して洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して無色の油を得る。粗生成物をシリカゲルでクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1 % のMeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) にかけて吸湿性の白色のフォームを得、これを再度クロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2 % のMeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5 % のMeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) にかけて (-) - (2S, 3R) - N - ヒドロキシ - 2 - (2 - ベンゼンスルホニルエチル) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニルスルホニル) - 7 - フェニルヘプタンアミド (212mg, 3%) を白色のフォームとして得る。TLC分析 [石油エーテル / EtOAc, 1:2, R<sub>f</sub> (スルフィド) = 0.45, R<sub>f</sub> (スルホン) = 0.40]。m.p.78-81°。[ ]<sup>23</sup>D-18.4° (c3.7, CHCl<sub>3</sub>) <sup>1</sup>H NMR (300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 1.06 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.01 (d, J=6.9Hz, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.26 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.5, 2.1Hz, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.88 (s, 1H), 10.68 (s, 1H) ppm 質量スペクトル (ISp) m/z 590 (M+H)<sup>+</sup> 分析 (C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>8</sub>S<sub>2</sub>) 0.975モルH<sub>2</sub>Oについての計算値: C, 57.41; H, 6.14; N, 2.31 実測値C, 57.40; H, 5.90; N, 2.16

工程 Q (+) - (2S, 3R) - N - ヒドロキシ - 2 - (2 - ベンゼンスルホニルエチル) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニルスルホニル) - 7 - フェニルヘプタンアミド 上記操作を使用して、(+) - (2S, 3R) - N - ヒドロキシ - 2 - (2 - ベンゼンスルホニルエチル) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニルスルホニル) - 7 - フェニルヘプタンアミドを (+) - N - ヒドロキシ - 2 - (2 - ベンゼンスルホニルエチル) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニルスルファニル) - 7 - フェニルヘプタンアミド (0.10g, 0.17ミリモル) から調製する。最終生成物 (85mg, 80%) を白色のガラスとして得、これはTLC及び<sup>1</sup>H NMR分析によりその鏡像体と同じである。m.p.76-80°。[ ]<sup>23</sup>D+16.2° (c1.7, CHCl<sub>3</sub>) 質量スペクトル (FAB) m/z 590 (M+H)<sup>+</sup> 分析 (C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>8</sub>S<sub>2</sub>) 0.5モルH<sub>2</sub>Oについての計算値: C, 58.18; H, 6.06; N, 2.34 実測値C, 58.19; H, 6.00; N, 2.26

実施例30: N-ヒドロキシ-3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -4-フェニルブチルアミド

表記化合物を以下の工程に従って調製する。

工程 A : 3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルファニル) -4-フェニルブタン酸

実施例 6 の工程 B と同様にして調製した、4-フェニルブテン-2-酸 (2g, 12.33mM)、3,4-ジメトキシベンゼンチオール (2.1mL, 14.79mM, 1.2eq.) およびピペリジン (0.4mL, 3.7 mM, 0.3eq.) の混合物をボンベ中で110 にて18時間加熱する。この反応系をエチルエーテルと1N HClとの間で分配させる。得られる有機相を無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、真空下で濃縮する。得られる生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、3- (3,4-ジメトキシフェニルスルファニル) -4-フェニルブタン酸 (4.1g, 100%) を黄色油状物として得る: <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>), (TMS) : 2.54 (d, 0.5x2H), 2.56 (d, 0.5x2H), 2.83 (d, 0.5x2H), 2.98 (d, 0.5x2H), 3.56 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.8 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.05 (d, 0.5x1H), 7.09 (d, 0.5x1H), 7.15-7.32 (m, 5H)

工程 B : N-ヒドロキシ-3- (3,4-ジメトキシフェニルスルファニル) -4-フェニルブチルアミド

10

20

30

40

50

アルゴン雰囲気下で、25 にて3- (3,4-ジメトキシフェニルスルファニル) -4-フェニルブタン酸2g (6.02mM) を50mlのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解した溶液に、0.2mlのDMFを、次いで6.02ml (12.03mM, 2eq.) のオキサリルクロリドをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解した2M溶液を添加する。25 にて3時間攪拌した後、この混合物を0 に冷却し、3.7ml (30.08mM, 5eq.) の0-トリメチルシリルヒドロキシルアミンを添加する。次いで、この混合物を25 にて18時間攪拌する。この反応系をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と1N HClとの間で分配させる。得られた有機相を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、真空下で濃縮する。この生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、N-ヒドロキシ-3- (3,4-ジメトキシフェニルスルファニル) -4-フェニルブチルアミドを黄色結晶性固体として得る (1.7g, 81%) : <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) , (TMS) : 2.2 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 3.75 (s, 6H), 6.89-7 (m, 3H), 7.17-7.35 (m, 5H), 8.85 (s, 1H), 10.5 (s, 1H) 10

工程 C : N-ヒドロキシ-3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -4-フェニルブチルアミド

0 にて、1.7g (4.9mM) のN-ヒドロキシ-3- (3,4-ジメトキシフェニルスルファニル) -4-フェニルブチルアミドを50mlのメタノールに溶解した溶液を、6g (9.79mM, 2eq.) のオキソンを50mlの水に溶解した溶液に滴下する。18時間25 にて攪拌した後、この反応系を真空下で濃縮し、次いで酢酸エチルと水との間で分配させる。得られた有機相を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、真空下で濃縮する。この生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、Et<sub>2</sub>O / ヘキサンから結晶化させて、N-ヒドロキシ-3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -4-フェニルブチルアミドを白色の結晶性固体として得る (0.898g, 48%) : m.p. 77-79 。 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) , (TMS) : 2.12 (d, 0.5x1H), 2.18 (d, 0.5x1H), 2.5 (d, 0.5x1H), 2.55 (d, 0.5x1H), 2.68 (d, 0.5x1H), 2.72 (d, 0.5x1H), 3.05 (d, 0.5x1H), 3.09 (d, 0.5x1H), 3.82 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 7.08-7.28 (m, 7H), 7.42 (d, 0.5x1H), 7.45 (d, 0.5x1H), 8.78 (s, 1H), 10.5 (s, 1H) 20

実施例31: N-ヒドロキシ-3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -3-フェニルプロピオンアミド

工程 A : 3- (3,4-ジメトキシフェニルスルファニル) -4-フェニルプロピオン酸

表記化合物を実施例6の工程Cに従って、但し桂皮酸を、4-フェニルブテン-2-酸の代わりに使用し、かつ3,4-ジメトキシベンゼンチオールを、4-メトキシベンゼンチオールの代わりに使用して、白色の結晶性固体として得る (4.025g, 94%) : <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) , (TMS) : 2.95 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.48 (t, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.18-7.28 (m, 3H) 30

工程 B : N-ヒドロキシ-3- (3,4-ジメトキシフェニルスルファニル) -3-フェニルプロピオンアミド

この表記化合物を、実施例6の工程Dにおけるように、淡い橙色の結晶性固体として得る (1.36g, 65%) : <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) , (TMS) : 2.58 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.6 (t, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 7.15-7.32 (m, 5H), 8.78 (s, 1H), 10.45 (s, 1H)

工程 C : N-ヒドロキシ-3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -4-フェニルプロピオンアミド 40

この表記化合物を、実施例6の工程Eにおけるように、淡い橙色の結晶性固体として得る。Et<sub>2</sub>Oで圧潰し、濾過して、白色の粉末として得る (0.43g, 30%) : m.p. 183-184 。 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) , (TMS) : 2.3-2.4 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.72-4.82 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.12-7.22 (m, 3H), 7.22-7.35 (m, 3H), 8.78 (s, 1H), 10.45 (s, 1H)

実施例32: 3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -5-フェニルペンタン酸

工程 A : 5-フェニルペンテン-2-酸t-ブチルエステル

表記化合物を実施例6の工程Aに従って、但し3-フェニルプロパノールを、フェニルアセトアルデヒドの代わりに使用して、黄色の油状物として得る (7.03g, 81%) : <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) , (TMS) : 1.45 (s, 9H), 2.45 (m, 2H), 2.75 (t, 2H), 5.75 (d, 0.5x1H), 5 50

.8 ( d, 0.5x1H ) , 6.85 ( d, 0.5x1H ) , 6.9 ( t, 0.5x1H ) , 7.1-7.3 ( m, 5H )

工程 B : 5-フェニルペンテン-2-酸

表記化合物を実施例 6 の工程 B に従って、白色の結晶性固体として得る ( 5.27g , 99% ) :  
<sup>1</sup>H-NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) , ( TMS ) : 2.58 ( m, 2H ) , 2.8 ( t, 2H ) , 5.82 ( d, 0.5x1H ) , 5.88  
( d, 0.5x1H ) , 7.05-7.35 ( m, 6H )

工程 C : 3- ( 3,4-ジメトキシフェニルスルファニル ) -5-フェニルペンタン酸

表記化合物を実施例31の工程 A に従って、白色の結晶性固体として得る ( 3.75g , 95% ) :  
<sup>1</sup>H-NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) , ( TMS ) : 1.89 ( m, 2H ) , 2.58 ( d, 0.5x2H ) , 2.62 ( d, 0.5x2H ) ,  
2.82 ( m, 1H ) , 2.95 ( m, 1H ) , 3.3 ( m, 1H ) , 3.85 ( s, 3H ) , 3.9 ( s, 3H ) , 6.8 ( d, 1H ) , 7 ( d,  
1H ) , 7.05 ( d, 0.5x1H ) , 7.1 ( d, 0.5x1H ) , 7.15-7.32 ( m, 5H )

工程 D : 3- ( 3,4-ジメトキシフェニルスルファニル ) -5-フェニルペンタン酸ヒドロキシアミド

表記化合物を実施例31の工程 B に従って、褐色の油状物として得る ( 1.77g , 85% ) :  
<sup>1</sup>H-NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) , ( TMS ) : 1.85 ( m, 2H ) , 2.32 ( d, 2H ) , 2.7-2.95 ( m, 2H ) , 3.32 ( m,  
1H ) , 3.82 ( s, 3H ) , 3.88 ( s, 3H ) , 6.75 ( d, 1H ) , 6.92 ( s, 1H ) , 7 ( d, 1H ) , 7.1-7.3 ( m, 5H )  
, 8.7 ( bs, 1H )

工程 E : 3- ( 3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル ) -5-フェニルペンタン酸ヒドロキシアミド

この表記化合物を、実施例31の工程 C におけるように調製し、得られた生成物をヘキサン中の50% Et<sub>2</sub>Oで圧潰し、濾過して、白色の粉末として得る ( 1.5g , 78% ) : m.p. 161-162  
<sup>1</sup>H-NMR ( 300MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) , ( TMS ) : 1.7 ( m, 1H ) , 1.95 ( m, 1H ) , 2.25 ( d, 0.5x1H ) , 2  
.3 ( d, 0.5x1H ) , 2.45-2.75 ( m, 3H ) , 3.6 ( m, 1H ) , 3.82 ( s, 3H ) , 3.88 ( s, 3H ) , 7.08 ( d, 2  
H ) , 7.15-7.3 ( m, 5H ) , 7.42 ( d, 1H ) , 8.95 ( s, 1H ) , 10.62 ( s, 1H )

実施例33: 3- ( 3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル ) -6-フェニルヘキサン酸ヒドロキシアミド

工程 A : 4-フェニルブチルアルデヒド

-78 にて 20ml ( 39.94mM , 1.2eq. ) のオキサリルクロリドを 100ml の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に溶解した溶液に、5.7ml ( 79.88mM , 2.4eq. ) の DMSO を添加する。 -78 にて 1 時間攪拌した後、5g ( 3  
3.28mM ) の 4-フェニルブタノールを 20ml の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に溶解した溶液を滴下する。 -78 にて  
2 時間攪拌した後、23.2ml ( 166.42mM , 5eq. ) の トリエチルアミンを滴下する。次いで、  
これを -78 にて 0.5 時間、0 にて 1 時間、および 25 にて 1 時間攪拌する。この反応系を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> と 1N HCl との間で分配させる。得られた有機相を水で十分に洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub>  
上で乾燥し、真空下で濃縮して、4-フェニルブチルアルデヒドを黄色油状物として得た ( 5g , 100% ) :  
<sup>1</sup>H-NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) , ( TMS ) : 1.88-2.02 ( m, 2H ) , 2.45 ( t, 2H ) , 2.65  
( t, 2H ) , 2.64 ( t, 2H ) , 7.1-7.35 ( m, 5H ) , 9.72 ( s, 1H )

工程 B : 6-フェニルヘキセン-2-酸 t-ブチルエステル

表記化合物を実施例 6 の工程 A に従って、但しフェニルアセトアルデヒドの代わりに 4-フェニルブチルアルデヒドを使用して、無色の油状物として得る ( 2.34g , 70% ) :  
<sup>1</sup>H-NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) , ( TMS ) : 1.45 ( s, 9H ) , 1.78 ( m, 2H ) , 2.18 ( m, 2H ) , 2.64 ( t, 2H ) , 5.7  
5 ( d, 1H ) , 6.85 ( t, 0.5x1H ) , 6.9 ( t, 0.5x1H ) , 7.1-7.3 ( m, 5H )

工程 C : 6-フェニルヘキセン-2-酸

表記化合物を実施例 6 の工程 B に従って、褐色の油状物として得る ( 1.8g , 100% ) :  
<sup>1</sup>H-NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) , ( TMS ) : 1.8 ( m, 2H ) , 2.25 ( m, 2H ) , 2.65 ( t, 2H ) , 5.82 ( d, 1H ) ,  
7.05-7.3 ( m, 6H ) , 11.72 ( s, 1H )

工程 D : 3- ( 3,4-ジメトキシフェニルスルファニル ) -6-フェニルヘキサン酸

表記化合物を実施例 6 の工程 C に従って、黄色の油状物として得る ( 2.93g , 78% ) :  
<sup>1</sup>H-NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) , ( TMS ) : 1.62 ( m, 2H ) , 1.75-2 ( m, 2H ) , 2.5-2.7 ( m, 4H ) , 3.32 ( m,  
1H ) , 3.85 ( s, 3H ) , 3.9 ( s, 3H ) , 6.75 ( d, 1H ) , 6.95 ( s, 1H ) , 7 ( d, 1H ) , 7.15-7.3 ( m, 5  
H )

工程 E : 3- ( 3,4-ジメトキシフェニルスルファニル ) -6-フェニルヘキサン酸ヒドロキシ

10

20

30

40

50

## アミド

表記化合物を実施例 6 の工程 D に従って、黄色の油状物として得る (0.41g, 98%) : <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) , (TMS) : 1.32-1.6 (m, 2H), 1.6-1.88 (m, 2H), 2.1-2.22 (m, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.79 (s, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 6.9 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.12-7.22 (m, 3H), 7.22-7.3 (m, 2H), 8.8 (s, 1H), 10.43 (s, 1H)

## 工程 F : 3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -6-フェニルヘキサン酸ヒドロキシアミド

表記化合物を実施例 6 の工程 E に従って、白色の結晶性固体として得る (0.285g, 64%) ; m.p. 161-162 ; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) , (TMS) : 1.35-1.85 (m, 4H), 2.1-2.22 (m, 1H), 2.4-2.6 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.04-7.32 (m, 7H), 7.39 (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.55 (s, 1H)

実施例34 : 3- (R<sup>\*</sup>) - (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -2- (S<sup>\*</sup>) -イソプロピル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド

## 工程 A : 5-フェニルペンタナール

-78 にて、15.9ml (182.65mM, 1.2eq.) のオキサリルクロリドを300ml のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解した溶液に、アルゴン雰囲気下で、25.9ml (365.3mM, 2.4eq.) のDMSOを40ml のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解した溶液を滴下する。-78 にて1時間攪拌した後、25g (152.21mM) の5-フェニル-1-ペンタノールを40ml のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解した溶液を滴下する。-78 にて2時間攪拌した後、106ml (761.03mM, 5eq.) のトリエチルアミンを滴添する。次いで、これを-78 にて1時間、次に25 にて一夜攪拌する。この反応系をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と1N HClとの間で分配させる。得られる有機相を十分に水洗し、無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、真空下で乾燥して、23.52g (95%) の5-フェニルペンタナールを黄色油状物として得る。

## 工程 B : メチル3-ヒドロキシ-3-イソプロピル-7-フェニルヘプタノエート

2.4ml (18.49mM, 1.5eq.) のイソプロピルアミンを50ml の無水THFに溶解した溶液に、-78 にて、アルゴン雰囲気下で、9.3ml (14.8mM, 1.2eq.) の1.6MBuLiのヘキサン溶液を添加する。これを-78 にて1時間攪拌し、この時点で1.8ml (13.56mM, 1.1eq.) のメチルイソバレエートを滴下する。この混合物を-78 にて1.5時間攪拌し、この時点で2g (12.33mM) の5-フェニルペンタナールを10ml の無水THFに溶解した溶液を滴下する。これを-78 にて1時間攪拌し、次いで3時間かけて徐々に0 まで加温する。この反応を飽和NH<sub>4</sub>Cl 溶液で停止させ、次いでエーテルと飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液との間で分配させる。得られた有機相を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、真空下で濃縮する。この生成物をフラッショナルクロマトグラフィーで精製して、黄色油状物としてメチル3-ヒドロキシ-3-イソプロピル-7-フェニルヘプタノエートを得る (0.88g, 26%) : <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) , (TMS) : 0.95 (t, 6H), 1.45 (m, 3H), 1.6 (m, 3H), 2.08 (bs, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.35 (t, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.85 (bm, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.25 (m, 2H)

## 工程 C : 3-イソプロピル-4- (4-フェニルブチル) オキセタン-2-オン

0.88g (3.17mM) の該メチル3-ヒドロキシ-3-イソプロピル-7-フェニルヘプタノエートを30ml の1:1:1-THF:MeOH:H<sub>2</sub>Oに溶解した溶液に、1.08g (25.36mM, 8eq.) のLiOH一水和物を添加し、これを25 にて1ヶ月攪拌する。次いで、この混合物を1N HClでpH=6の酸性にし、次に酢酸エチルと水との間で分配させる。得られた有機相を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、真空下で濃縮して、淡黄色の結晶性固体として、メチル3-ヒドロキシ-3-イソプロピル-7-フェニルヘプタン酸を得る (0.59g, 70%) : <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) , (TMS) : 0.98 (d, 6H), 1.35 (m, 1H), 1.55 (m, 5H), 2.1 (m, 1H), 2.35 (t, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.88 (m, 1H), 6.08 (bs, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.25 (m, 2H)

## 工程 D : 3-イソプロピル-4- (4-フェニルブチル) オキセタン-2-オン

0.53g (2mM) の該メチル3-ヒドロキシ-3-イソプロピル-7-フェニルヘプタン酸を20ml のピリジンに溶解した溶液に、アルゴン雰囲気下で、0.51ml (4mM, 2eq.) のベンゼンスルホニルクロリドを添加する。この混合物を25 にて18時間攪拌し、次いで真空下で濃縮する。得られた生成物をフラッショナルクロマトグラフィーにより精製して、黄色油状物として、3-イソプロピル-4- (4-フェニルブチル) オキセタン-2-オンを得る (0.38g, 75%)

10

20

30

40

50

7%):  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (TMS): 0.9 (d, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.7 (m, 5H), 2.15 (m, 1H), 2.62 (t, 2H), 3.24 (d, 0.5x1H), 3.28 (d, 0.5x1H), 4.5 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.25 (m, 2H)

工程 E: 3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルファニル) -2-イソプロピル-7-フェニルヘプタン酸

0.35ml (2.47mM, 1.6eq.) の3,4-ジメトキシベンゼンチオールを2mlの2-プロパノールに溶解した溶液に、0にて、1.85ml (1.85mM, 1.2eq.) の1N NaOH溶液を添加する。この混合物を15分間0にて、および30分間25にて攪拌し、次いで0にて冷却する。これを、0.38g (1.54mM) の3-イソプロピル-4-(4-フェニルブチル)オキセタン-2-オンを5mlの2-プロパノールに溶解した溶液に滴下する。これを0にて1時間、次いで25にて3時間攪拌する。これを、1N HClを使用してpH=2の酸性とし、メタノールから数回真空下で濃縮する。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、黄色の油状物として、3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -2-イソプロピル-7-フェニルヘプタン酸を得る (0.53g, 82%):  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (TMS): 1.0 (t, 6H), 1.45 (m, 1H), 1.6 (m, 5H), 2.13 (m, 1H), 2.49 (d, 0.5x1H), 2.52 (d, 0.5x1H), 2.59 (bt, 2H), 3.1 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.78 (d, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.25 (m, 2H)

工程 F: 3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルファニル) -2-イソプロピル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド

0.53g (1.27mM) の3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルファニル) -2-イソプロピル-7-フェニルヘプタン酸を30mlの $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ に溶解した溶液に、25にて、アルゴン雰囲気下で、3滴のDMFを、次いで1.3ml (2.54mM, 2eq.) の2Mオキサリルクロリドの $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液を添加する。これを25にて1.5時間攪拌し、次いで0.78ml (6.36mM, 5eq.) の0-トリメチルシリルヒドロキシルアミンを滴下する。これを25にて2時間攪拌し、次に $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ と1N HClとの間で分配させる。得られる有機相を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、真空下で濃縮する。得られる残渣をエーテルで圧潰し、固体を濾別して、白色の粉末として3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルファニル) -2-イソプロピル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドを得る (0.37g, 67%):  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (TMS): 0.9 (d, 3H), 0.98 (d, 3H), 1.6 (m, 6H), 2.1 (m, 2H), 2.49 (t, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.78 (d, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.26 (m, 2H), 8.35 (m, 1H)

工程 G: 3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -2-イソプロピル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド

0.37g (0.86mM) の該チオ-ヒドロキサミン酸 (7) を20mlのMeOHに溶解した溶液を、0にて、2.6g (4.29mM, 5eq.) のオキソン (oxone) を15mlの水に溶解した溶液に滴下する。これを0にて0.5時間、次いで25にて18時間攪拌する。この混合物を、酢酸エチルと水との間で分配させる。得られる有機相を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、真空下で濃縮する。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、引き続き得られる油状物をエーテルおよびヘキサンで圧潰して、白色粉末として、3- ( $\text{R}^*$ ) - (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -2- ( $\text{S}^*$ ) -イソプロピル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドを得る (0.225g, 57%) m.p. 173-174;  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ), (TMS): 0.8 (d, 3H), 0.9 (d, 3H), 1.2 (m, 1H), 1.4 (m, 3H), 1.7 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.45 (m, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.1 (m, 4H), 7.25 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.5 (s, 1H)

実施例35: (2R,3R)-3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルファニル) -2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド

工程 A: (1S,2R)-シス-1- (トルエン-4-スルホニルアミノ) インダン-2-イル- (2S,3S)-3-ヒドロキシ-2-メチル-7-フェニルヘプタノエート

氷浴で冷却した、(-)- (1S,2R)-シス-1-トルエンスルホニアミド-2-プロピオニルオキシインダン (6.4g, 18mM) の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80ml) 溶液に、1Mの四塩化チタン (21ml, 21mM) を10分間かけて滴下する。この混合物を室温まで昇温させ、更に15分間攪拌する。次に、エチルジイソプロピルアミン (12ml, 68mM) を2分間かけて添加し、この混合物を1時間攪

10

20

30

40

50

拌する。もう一つのフラスコ内で、5-フェニルペンタナール (5.8g, 36mM) を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90mL) 中に溶解し、1Mの四塩化チタン (42mL, 42mM) を6分間に渡り添加する。次いで、この溶液を-78 °C に冷却する。これに35分間かけて該エステルエノレートを滴下する。この混合物を-78 °C にて1時間攪拌し、次いで塩化アンモニウム溶液 (25mL) で反応停止する。付随的な水 (100mL) を添加して、生成されたエマルションを破壊する。該相を分離し、得られた水性相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50mL) で抽出する。併合した有機相を水で (3x200mL) 、pHが6.7となるまで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥する。溶媒を真空下で除去したところ、12gの残渣が得られた。2種の生成物を、プレプ (Prep) 500 HPLC (シリカ, 38%のエーテルの石油エーテル溶液) で精製することにより単離する。遅く溶出する物質 (2g, 21%) は、syn-ジアステレオマーであることが確認され、これは鹼化した際に化合物8を与えた。迅速に溶出する生成物は所定のアンチアイソマー、(1S,2R)-シス-1-(トルエン-4-スルホニルアミノ)インダン-2-イル- (2S,3S)-3-ヒドロキシ-2-メチル-7-フェニルヘプタノエートであるものと確認されている (2.25g, 24%) ; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) , δ: 7.81 (d, J=8.2Hz, 2H) , 7.33-7.14 (m, 11H) , 5.96 (d, J=9.8Hz, 1H) , 5.37 (t, J=5.1Hz, 1H) , 4.89 (dd, J=9.7, 5.1Hz, 1H) , 3.57 (m, 1H) , 3.1 (dd, J=17.2, 5.0Hz, 1H) , 2.88 (d, J=17.1Hz, 1H) , 2.58 (t, J=7.5Hz, 2H) , 2.44 (s, 3H) , 2.46-2.42 (m, 1H) , 1.54-1.25 (m, 6H) , 1.08 (d, J=7.3Hz, 3H) ; MS (イオノンスプレイ) , m/e 522 (M+H)<sup>+</sup>

工程B : (-)- (2S,3S)-3-ヒドロキシ-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸

(1S,2R)-シス-1-(トルエン-4-スルホニルアミノ)インダン-2-イル- (2S,3S)-3-ヒドロキシ-2-メチル-7-フェニルヘプタノエート (2.2g, 4.3mM) をTHF (20mL) に溶解し、これに水酸化リチウム-水和物 (0.45g, 11mM) の水 (10mL) 溶液を添加する。この混合物を室温にて2時間攪拌し、次いで水 (20mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出する (3x30mL)。得られる水性相を2N HClでpH 3の酸性とし、再度酢酸エチルで抽出 (2x100mL) する。得られる有機相を塩水 (15mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥する。該溶媒を真空下で除去して、(-)- (2S,3S)-3-ヒドロキシ-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸を得る (0.81g, 80%) : [α]<sub>D</sub><sup>23</sup>-24 ° (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>) ; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) , δ: 7.30-7.25 (m, 2H) , 7.20-7.16 (m, 3H) , 3.69 (bs, 1H) , 2.63 (t, J=7.5Hz, 2H) , 2.55 (t, J=7.0Hz, 1H) , 1.69-1.38 (m, 6H) , 1.24 (d, J=7.3Hz, 3H) ; MS (FAB) , m/e 237 (M+H)<sup>+</sup>

工程C : (3S,4S)-3-メチル-4-(4-フェニルブチル)オキセタン-2-オン

(-)- (2S,3S)-3-ヒドロキシ-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸 (0.79g, 3.3mM) のピリジン (30mL) 溶液を0 °C に冷却し、ベンゼンスルホニルクロリド (0.85mL, 6.7mM) を1分間かけて添加する。この反応系を氷中で5分間、室温にて2時間および0 °C にて16時間攪拌する。この反応系を氷 (40mL) 中に注ぎ、エーテル (100mL) で抽出する。得られる有機相をNaHCO<sub>3</sub> (30mL) 、1N HCl (2x20mL) および水 (2x30mL) で洗浄する。得られる有機相をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、真空下で濃縮する。得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカ, 25%のエーテルの石油エーテル溶液) により精製して、(3S,4S)-3-メチル-4-(4-フェニルブチル)オキセタン-2-オンを得る (0.28g, 39%) : <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) , δ: 7.31-7.21 (m, 2H) , 7.19-7.15 (m, 3H) , 4.19-4.13 (m, 1H) , 3.25-3.16 (m, 1H) , 2.64 (t, J=7.6Hz, 2H) , 1.95-1.64 (m, 4H) , 1.55-1.40 (m, 2H) , 1.36 (d, J=7.8Hz, 3H) ; MS (EI) , m/e 218 (M<sup>+</sup>)

工程D : (2R,3R)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸

3,4-ジメトキシベンゼンチオール (0.33g, 1.9mM) のイソプロパノール (3mL) 溶液を、氷浴中で冷却し、1Mの水酸化ナトリウム (1.4mL, 1.4mM) を2分間かけて添加する。 (3S,4S)-3-メチル-4-(4-フェニルブチル)オキセタン-2-オン (0.28g, 1.3mM) をイソプロパノール (3mL) に溶解し、0 °C に冷却する。次いで、このチオレートを該オキセタノン溶液に3分に渡り添加する。この混合物を氷冷しつつ5分間攪拌し、次いで室温まで昇温させ、3時間攪拌する。次に、この反応系をHCl/エーテルによりpH 5の酸性とする。メタノールを添加し、該反応混合物を、半-固体残渣が得られるまで、数回共沸させる。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカ, 1%のMeOHのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液) により精製して

10

20

30

40

50

、(2R,3R)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸を得る(0.35g, 69%):  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.28-7.23(m, 2H), 7.19-7.11(m, 3H), 7.04-6.97(m, 2H), 6.67(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 3.84(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.27-3.25(m, 1H), 2.72-2.68(m, 1H), 2.56(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 1.63-1.41(m, 6H), 1.26(d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H);  $\text{MS (EI)}$ ,  $m/e$  389(M+H)<sup>+</sup>

工程E: (+)- (2R,3R)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド

(2R,3R)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸(0.33g, 0.85mM)を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4ml)に溶解し、0°に冷却し、これに2Mのオキサリルクロリドの $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.3ml, 2.6mM)溶液を、3分間に渡り添加する。10分後に、該氷浴を除去し、該反応系を室温にて2時間攪拌する。この反応系を真空中で濃縮し、クロロホルムと共に2回共沸させる。得られる残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4ml)に溶解し、氷中で冷却し、0-トリメチルシリルヒドロキシアミン(0.32ml, 2.6mM)を2分間に渡り添加する。10分後に、この反応系を真空中で濃縮する。得られた残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50ml)中に溶解し、1N HCl(20ml)で洗浄する。この有機相を $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥し、該溶媒を真空中で除去して、(+)- (2R,3R)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドを得る(0.27g, 79%):  $[\alpha]_D^{23}+40^\circ$  (c=1.0,  $\text{CHCl}_3$ ):  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$ : 7.25-7.20(m, 2H), 7.13-7.11(m, 3H), 7.00-6.96(m, 2H), 6.88(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 3.81(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.01-2.95(m, 1H), 2.57-2.55(m, 1H), 2.23-2.15(m, 1H), 1.71-1.41(m, 6H), 1.34(d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H);  $\text{MS (FAB)}$ ,  $m/e$  404(M+H)<sup>+</sup>

工程F: (+)- (2R,3R)-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド

(+)- (2R,3R)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドを得る(0.17g, 0.42mM)をMeOH(2ml)およびTHF(2ml)に溶解し、氷冷する。オキソソ(0.52g, 0.84mM)を水(4ml)に溶解し、該スルフィド溶液に25分間かけて滴下する。5分後に該氷を除去し、該反応系を室温まで昇温させ、一夜攪拌する。該溶媒を真空中で除去し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50ml)を添加し、この溶液を水(30ml)で洗浄する。得られる水性相を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (15ml)で逆抽出し、該有機相を併合し、 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥する。該溶媒を真空中で除去して、(+)- (2R,3R)-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドを得る(0.16g, 88%):  $[\alpha]_D^{23}+5.5^\circ$  (c=1.0,  $\text{CHCl}_3$ ):  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$ : 7.46(dd,  $J=8.3\text{Hz}, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.35(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.23-7.18(m, 2H), 7.13-7.10(m, 2H), 7.03(d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.91(s, 3H), 3.87(s, 3H), 3.45-3.43(m, 1H), 2.82-2.77(m, 1H), 2.43-2.39(m, 2H), 1.70-1.55(m, 2H), 1.41-1.28(m, 3H), 1.36(d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 1.16-1.06(m, 1H);  $\text{MS (FAB)}$ ,  $m/e$  436(M+H)<sup>+</sup>

(1R,2S)インダンキラル助剤から出発して、上記工程A-Fに従って、(-)- (2S,3S)-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルファニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド:  $[\alpha]_D^{23}-44^\circ$  (c=1.0,  $\text{CHCl}_3$ )および(-)- (2S,3S)-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド:  $[\alpha]_D^{23}-5.0^\circ$  (c=1.0,  $\text{CHCl}_3$ )を得る。

実施例36: (2R,3S)-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド

工程A: 4-(S)-ベンジル-3-(3-(R)-ヒドロキシ-2-(S)-メチル-7-フェニルヘプタノイル)オキサゾリジン-2-オン

4-(S)-ベンジル-3-プロピオニル-2-オキサゾリジノン(8.4g, 36mM)を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (60ml)に溶解し、氷浴中で冷却し、これに1Mのジブチルホウ素トリフレートの $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (40ml, 40mM)溶液に5分間かけて添加する。トリエタノールアミン(6.3ml, 45mM)を、反応温度を<3に維持するような速度で滴下する。次いで、該氷浴を、ドライアイス/アセトンに変え、5-フェニルペンタナール(7.8g, 48mM)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20ml)溶液を5分間に渡り添加する。この混合物を-78にて20分間、次いで0にて1時間攪拌する。この反応をpH 7

10

20

30

40

50

の磷酸バッファー (40ml) 、次いでMeOH (120ml) の添加により停止させる。次に、MeOH (80ml) と30%過酸化水素 (40ml) との混合物を、反応温度を<10 に維持するような速度で添加する。この反応系を1時間攪拌し、次いで真空下で濃縮 (浴温<30) する。この残渣をエーテルで抽出 (3x200ml) し、併合したエーテル相をNaHCO<sub>3</sub> (200ml) 、塩水 (20ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、次に真空下で濃縮する。得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカ, 10%の石油エーテルのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液、次いで45%のエーテルの石油エーテル溶液を使用した第二の精製) で精製し、4-(S)-ベンジル-3-(3-(R)-ヒドロキシ-2-(S)-メチル-7-フェニルヘプタノイル)オキサゾリジン-2-オンを得る (9.8g, 70%) :<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) , δ: 7.37-7.14 (m, 10H), 4.73-4.65 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 2H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.27-3.21 (dd, J=13.4Hz, 3.3Hz, 1H), 2.88 (d, J=3.0Hz, 1H), 2.78 (dd, J=13.3Hz, 9.5Hz, 1H), 2.62 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.70-1.34 (m, 6H), 1.25 (d, J=6.8Hz, 3H)

工程B: (+)-(2S,3R)--3-ヒドロキシ-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸

4-(S)-ベンジル-3-(3-(R)-ヒドロキシ-2-(S)-メチル-7-フェニルヘプタノイル)オキサゾリジン-2-オン (7.64g, 19mM) を4:1 THF-水 (100ml) に溶解し、0 に冷却する。これに、30%の過酸化水素 (8.2ml, 80mM) を5分間に渡り添加し、次いで水酸化リチウム-水和物 (1.3g, 32mM) を水 (40ml) に溶解した溶液を10分間に渡り添加し、反応温度を<10 に維持する。この混合物を1時間攪拌する。次いで亜硫酸 (10g, 80mM) を水60mlに添加した溶液を、反応温度を<25 に維持するように注意して添加する。該溶媒を真空下で除去し、水性残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で洗浄 (3x100ml) する。次に、この水性相を氷浴で冷却し、6N HClでpH 1の酸性にし、生成物を酢酸エチル (2x100ml) で抽出する。この溶液をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、真空下で濃縮して、(+)-(2S,3R)--3-ヒドロキシ-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸を得る (3.76g, 84%) :m.p.75-77, [a]<sub>D</sub><sup>23</sup>+20° (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>) :<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) , δ: 7.30-7.25 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 3H), 3.95-3.93 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 3H), 1.69-1.34 (m, 6H), 1.20 (d, J=7.2Hz, 3H); MS (EI), m/e 236 (M<sup>+</sup>)

工程C: (3S,4R)-3-メチル-4-(4-フェニルブチル)オキセタン-2-オン

(+)-(2S,3R)--3-ヒドロキシ-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸を、トリフェニルホスフィン (0.88g, 3.4mM) および2,2'-ジピリジルジスルフィド (0.7g, 3.2mM) のクロロホルム (20ml) 溶液に添加し、20分間攪拌する。水銀 (II) メタンスルホネート (1.6g, 4.2mM) をアセトニトリル (52ml) に懸濁し、48 に加温し、活性化したエステル/クロロホルム溶液を5分間かけて添加する。この添加後、該混合物を1分間加熱し、次いで冷却する。この混合物をセライトを介して濾過し、得られる濾液を真空下で濃縮し、得られる残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカ, 25%のエーテルの石油エーテル溶液) で精製して、(3S,4R)-3-メチル-4-(4-フェニルブチル)オキセタン-2-オンを得る (0.3g, 66%) :<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) , δ: 7.31-7.26 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.64 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.95-1.64 (m, 4H), 1.55-1.40 (m, 5H), 1.37 (d, J=7.5Hz, 3H)

工程D: (2R,3S)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸

3,4-ジメトキシベンゼンチオール (0.35g, 2.1mM) をイソプロパノール (2ml) に溶解した溶液を氷浴で冷却し、1Mの水酸化ナトリウム (1.5ml, 1.5mM) を徐々に添加する。次に、この混合物を、(3S,4R)-3-メチル-4-(4-フェニルブチル)オキセタン-2-オン (0.30g, 1.4mM) をイソプロパノール (2ml) に溶解した0 の溶液を3分間かけて添加する。この反応系を5分間氷中で攪拌し、次いで室温まで昇温させる。全体で1.5時間攪拌した後、該反応系をHCl/エーテルで中和する。メタノールを添加し、該反応混合物を2回共沸させる。得られる粗生成物を勾配溶出のカラムクロマトグラフィー (シリカ, 1-5%のMeOH のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液) により精製して、(2R,3S)-3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸を得る (0.48g, 90%) :<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) , δ: 7.29-7.25 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 3H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.79 (d, J=8.2Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.35-3.25 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.60 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.75-

10

20

30

40

50

1.37 ( m, 6H ) , 1.23 ( d, J=7.0Hz, 3H ) ; MS ( イオンスプレイ ) m/e 389 ( M<sup>+</sup> )

工程 E : ( + ) - ( 2R,3S ) -3- ( 3,4-ジメトキシフェニル-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド

( 2R,3S ) -3- ( 3,4-ジメトキシフェニルスルファニル ) -2-メチル-7-フェニルヘプタン酸 ( 0.48g , 1.2mM ) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 4.5mL ) に溶解し、0 に冷却し、これに、2Mのオキサリルクロリドの CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 1.9mL , 3.8mM ) 溶液を 5 分間かけて添加する。冰浴を取り外し、この反応系を室温まで昇温させる。1.5時間後に、この反応系を真空下で濃縮し、クロロホルムと共に数回共沸させる。得られる粗生成物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 4mL ) に溶解し、0-トリメチルシリルヒドロキシアミド ( 0.4g , 3.6mM ) を徐々に添加する。5 分後に、この反応系を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 20mL ) で希釈し、2N HCl ( 15mL ) で洗浄する。得られる水性相を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 10mL ) で逆抽出し、併合した有機相を水洗 ( 50mL ) し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、真空下で濃縮する。得られる粗生成物をエーテル / 石油エーテルで共沸させ、大量の石油エーテルで圧潰して、( + ) - ( 2R,3S ) -3- ( 3,4-ジメトキシフェニルスルファニル ) -2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドを得る ( 0.45g , 94% ) : [ a ]<sub>D</sub><sup>23</sup>+22° ( c=1.0, CHCl<sub>3</sub> ) : <sup>1</sup>H-NMR ( 300MHz, CD<sub>3</sub>OD ) , δ: 7.25-7.21 ( m, 2H ) , 7.15-7.10 ( m, 3H ) , 7.05-6.98 ( m, 2H ) , 6.87 ( d, J=8.2Hz, 1H ) , 3.81 ( s, 3H ) , 3.80 ( s, 3H ) , 3.17-3.14 ( m, 1H ) , 2.58-2.52 ( m, 2H ) , 2.35-2.30 ( m, 1H ) , 1.75-1.65 ( m, 1H ) , 1.60-1.40 ( m, 5H ) , 1.17 ( d, J=7.0Hz, 3H ) ; MS ( イオンスプレイ ) , m/e 404 ( M+H )<sup>+</sup>; 元素分析 ( C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>S ) C, H, N.

工程 F : ( + ) - ( 2R,3S ) -3- ( 3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル ) -2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド

( + ) - ( 2R,3S ) -3- ( 3,4-ジメトキシフェニルスルファニル ) -2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド ( 0.226g , 0.561mM ) を THF ( 2.5mL ) および MeOH ( 2.5mL ) に溶解し、0 に冷却する。オキソソ ( 0.69g , 1.12mM ) を水 ( 2.5mL ) に溶解し、これを 2 分間かけて添加する。冷却浴を取り外し、この反応系を 2 時間攪拌する。次いで、この反応系を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 25mL ) と水 ( 15mL ) との間で分配させる。得られる水性相を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 2x10mL ) で逆抽出し、併合した有機相を MgSO<sub>4</sub>上で乾燥する。真空下で該溶媒を除去し、残渣をエーテルと共に共沸させることにより、( + ) - ( 2R,3S ) -3- ( 3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル ) -2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドを得る ( 0.19g , 78% ) : [ a ]<sub>D</sub><sup>23</sup>+0.5° ( c=1.0, CHCl<sub>3</sub> ) : <sup>1</sup>H-NMR ( 300MHz, CD<sub>3</sub>OD ) , δ: 7.47 ( dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H ) , 7.36 ( d, J=2.0Hz, 1H ) , 7.23-7.14 ( m, 2H ) , 7.12-7.09 ( m, 2H ) , 7.05-7.03 ( m, 2H ) , 3.92 ( s, 3H ) , 3.87 ( s, 3H ) , 3.56-3.51 ( m, 1H ) , 3.03-2.99 ( m, 1H ) , 2.47-2.43 ( m, 2H ) , 1.84-1.77 ( m, 2H ) , 1.47-1.25 ( m, 4H ) , 1.22 ( d, J=7.1Hz, 3H ) ; MS ( FAB ) , m/e 436 ( M+H )<sup>+</sup>; 元素分析 ( C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub>S · 0.25H<sub>2</sub>O ) C, H, N.

( 4R ) -ベンジルオキサゾリジノンキラル助剤から出発して、上記工程 A-F に従って、( - ) - ( 2S,3R ) -3- ( 3,4-ジメトキシフェニルスルファニル ) -2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド : [ a ]<sub>D</sub><sup>23</sup>-22° ( c=1.0 , CHCl<sub>3</sub> ) および ( - ) - ( 2S,3R ) -3- ( 3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル ) -2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド : [ a ]<sub>D</sub><sup>23</sup>-2.9° ( c=1.0 , CHCl<sub>3</sub> ) を得る。

実施例 37: 1- [ 1- ( 3,4-ジメトキシフェニルスルホニル ) -5-フェニルペンチル ] シクロペンタンカルボン酸ヒドロキシアミド

工程 A : 1- ( 1-ヒドロキシ-5-フェニルペンチル ) シクロペンタンカルボン酸

ジイソプロピルアミン ( 17.5mL , 124mM ) を THF ( 80mL ) に溶解し、-40 に冷却し、2.38M の n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 ( 52mL , 124mM ) を 5 分間に渡り添加する。この反応系を 0 まで加温し、シクロペンタンカルボン酸 ( 6.7mL , 62mM ) の THF ( 60mL ) 溶液を 5 分間に渡り添加する。この反応系を 40 にて 1 時間加熱する。この反応系を -78 に冷却し、5-フェニルペンタナール ( 10g , 62mM ) の THF ( 20mL ) 溶液を 15 分かけて滴下する。冷却浴を取り外し、この反応系を室温にて一夜攪拌する。該反応系を 2N HCl ( 120mL ) で酸性にし、有機物質を真空下で除去する。得られる水性混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 200mL ) で抽出し、この有機相を MgSO<sub>4</sub>上で乾燥する。この溶液を真空下で濃縮し、得られる残渣をカラムクロマトグラフィー ( シリカ , 50% のエーテルの石油エーテル溶液 ) により精製して、1-

10

20

30

40

50

(1-ヒドロキシ-5-フェニルペンチル)シクロペンタンカルボン酸を得る(13.1g, 77%):  
<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.29-7.24(m, 2H), 7.19-7.15(m, 3H), 3.53-3.46(m, 1H), 2.64-2.58(m, 2H), 2.20-2.13(m, 1H), 2.07-1.99(m, 1H), 1.95-1.73(m, 1H), 1.67-1.49(m, 8H), 1.44-1.32(m, 3H); MS(EI), m/e 276(M<sup>+</sup>)

工程B: 3-(4-フェニルブチル)-2-オキサスピロ[3,4]オクタン-1-オン

1-(1-ヒドロキシ-5-フェニルペンチル)シクロペンタンカルボン酸(11.3g, 40.9mM)をピリジン(90ml)に溶解し、0℃に冷却する。ベンゼンスルホニルクロリド(10.4ml, 81mM)を1分かけて添加し、この反応を0℃にて一夜維持する。この反応系を水(100ml)に注ぎ、生成物をエーテル(2x100ml)で抽出する。該エーテル相をNaHCO<sub>3</sub>(100ml)、1N HCl(100ml)および水(2x100ml)で洗浄する。この溶液をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、該溶媒を(加熱なしに)真空下で除去する。得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカ, 15%のエーテルの石油エーテル溶液)により精製して、3-(4-フェニルブチル)-2-オキサスピロ[3,4]オクタン-1-オンを得る(5.6g, 54%); <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.30-7.25(m, 2H), 7.20-7.15(m, 3H), 4.31-4.26(m, 1H), 2.63(t, J=7.6Hz, 2H), 2.22-2.13(m, 1H), 1.99-1.26(m, 13H)

工程C: 1-[1-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-5-フェニルペンチル]シクロペンタンカルボン酸

3-(4-フェニルブチル)-2-オキサスピロ[3,4]オクタン-1-オン(2g, 7.7mM)および3,4-ジメトキシベンゼンチオール(2g, 11.7mM)をイソプロパノール(30ml)に溶解し、0℃に冷却する。1MのNaOH溶液(9.7ml, 9.7mM)を徐々に添加し、5分後、0℃にて、この反応系を室温にて一夜攪拌する。該溶媒を真空下で除去して、得られる残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100ml)に溶解する。この溶液を1N HCl(50ml)、塩水(30ml)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥する。この溶液を真空下で濃縮し、得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカ, 1%のMeOHのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液)により精製して、1-[1-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-5-フェニルペンチル]シクロペンタンカルボン酸を得る(2.2g, 65%); <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.28-7.23(m, 2H), 7.18-7.09(m, 3H), 7.01-6.91(m, 2H), 6.76(d, J=8.1Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.31(dd, J=10.0, 3.0Hz, 1H), 2.58-2.51(m, 2H), 2.18-2.08(m, 2H), 1.89-1.40(m, 12H); MS(EI), m/e 428(M<sup>+</sup>)

工程D: 1-[1-(3,4-ジメトキシフェニルスルホニル)-5-フェニルペンチル]シクロペンタンカルボン酸

1-[1-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-5-フェニルペンチル]シクロペンタンカルボン酸(1g, 2.3mM)をMeOH(6ml)およびTHF(6ml)に溶解し、0℃に冷却する。オキソン(3.5g, 5.7mM)を水(12ml)に溶解し、これを10分かけて滴下する。この反応系を室温にて一夜攪拌する。該有機物を真空下で除去し、該混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2x50ml)で抽出する。併合した有機相をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、真空下で濃縮して、1-[1-(3,4-ジメトキシフェニルスルホニル)-5-フェニルペンチル]シクロペンタンカルボン酸を得る(0.93g, 88%); <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.47(dd, J=8.5, 1.9Hz, 1H), 7.36(d, J=2.1Hz, 1H), 7.27-7.14(m, 3H), 7.04(d, J=6.9Hz, 2H), 6.89(d, J=8.7Hz, 1H), 3.93(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.88-3.85(m, 1H), 2.53(m, 1H), 2.48-2.43(m, 2H), 2.08-1.94(m, 1H), 1.86-1.77(m, 7H), 1.65-1.50(m, 1H), 1.46-1.38(m, 2H), 1.25-1.17(m, 2H); MS(EI), m/e 460(M<sup>+</sup>)

工程E: 1-[1-(3,4-ジメトキシフェニルスルホニル)-5-フェニルペンチル]シクロペンタンカルボン酸ヒドロキシアミド

1-[1-(3,4-ジメトキシフェニルスルホニル)-5-フェニルペンチル]シクロペンタンカルボン酸(0.69g, 1.5mM)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6ml)に溶解し、0℃に冷却し、2MのオキサリルクロリドのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.2ml, 4.4mM)溶液を添加する。この反応系を加温し、室温にて2時間攪拌する。該溶媒を真空下で除去し、残渣をクロロホルム(2x10ml)と共に共沸させる。残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml)に溶解し、0℃にて冷却する。トリメチルシリルヒドロキシアミン(0.52ml, 4.5mM)を1分間かけて添加し、この混合物を5分間攪拌する。次いで、氷浴を取り外し、該反応系を室温にて一夜攪拌する。該溶媒を真空下で除去し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20ml)

)を添加し、該溶液を1N HCl (20ml)で洗浄する。この溶液をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、該溶媒を真空下で除去して1-[1-(3,4-ジメトキシフェニルスルホニル)-5-フェニルペンチル]シクロペンタンカルボン酸ヒドロキシアミドを得る(0.48g, 67%); <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ: 7.44 (dd, J=8.3, 2.0Hz, 1H), 7.36 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.22-7.05 (m, 4H), 6.98 (d, J=7.0Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (m, 4H), 2.38 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.96-1.63 (m, 10H), 1.34-1.27 (m, 2H), 1.21-1.10 (m, 1H), 1.00-0.88 (m, 1H); MS (EI), m/e 476 (M<sup>+</sup>)

実施例38: 1-[1-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-5-フェニルペンチル]シクロペンタンカルボン酸ヒドロキシアミド

実施例38の工程Eの手順を利用する。1-[1-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-5-フェニルペンチル]シクロペンタンカルボン酸(0.5g, 1.2mM)から出発して、この不純な生成物を逆相HPLC (50-100%のCH<sub>3</sub>CNの0.1%TFA/H<sub>2</sub>O溶液, 30分)により精製して、1-[1-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-5-フェニルペンチル]シクロペンタンカルボン酸ヒドロキシアミドを得る(0.15g, 29%); <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 9.03 (bs, 1H), 7.70 (bs, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 3H), 6.99 (dd, J=8.2, 2.0Hz, 1H), 6.94 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (m, 3H), 3.04 (d, J=11.0Hz, 1H), 2.63-2.57 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 1H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.81-1.38 (m, 12H); MS (EI), m/e 443 (M<sup>+</sup>)

実施例39: 3-(3,4-ジメトキシベンゼンズルホニル)-2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド

工程A: メチル3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタノエート

ジイソプロピルアミン(7.2ml, 52mM)をTHF(85ml)に溶解し、これを-78°に冷却し、n-ブチルリチウムのヘキサン(23ml, 52mM)溶液を徐々に添加する。この反応系を-30°にて15分間冷却し、次いで-78°にて再度冷却する。メチルイソブチレート(6ml, 52mM)のTHF(15ml)溶液を20分かけて滴下し、次いで更に40分間攪拌する。次に、5-フェニルペニタナール(7g, 43mM)のTHF(10ml)溶液を10分かけて滴下し、この反応系を1時間攪拌する。酢酸(3ml)を徐々に添加し、次いでNH<sub>4</sub>Cl(20ml)溶液を添加し、この反応系を室温まで加温する。この反応系をエーテル(200ml)と水(150ml)との間で分配させる。得られる有機相を1N HCl(2x50ml)、NaHCO<sub>3</sub>(50ml)および塩水(50ml)で洗浄する。この溶液をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、真空下で濃縮して、メチル3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタノエートを得る(11.2g, 99%); <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.30-7.24 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.60 (dd, J=9.7, 1.9Hz, 1H), 2.61 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.37 (s, 1H), 1.73-1.20 (m, 6H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H); MS (EI), m/e 264 (M<sup>+</sup>)

工程B: メチル3-メタンスルホニルオキシ-2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタノエート

メチル3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタノエート(10g, 38mM)およびトリエチルアミン(6.3ml, 45mM)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml)に溶解し、0°に冷却する。メタンスルホニルクロリド(3.2ml, 42mM)を添加し、この反応系を室温にし1時間攪拌する。次に、この反応混合物をNaHCO<sub>3</sub>(2x40ml)、1N HCl(40ml)および塩水(40ml)で洗浄する。この溶液をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、真空下で溶媒を除去して、メチル3-メタンスルホニルオキシ-2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタノエートを得る(11.2g, 86%); <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.30-7.25 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 3H), 4.99 (dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.62 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.71-1.38 (m, 6H), 1.27 (s, 3H), 1.18 (s, 3H); MS (FAB), m/e 343 (M+H)<sup>+</sup>

工程C: メチル3-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタノエート

ナトリウム(0.5g, 2.2mM)をMeOH(10ml)に添加し、氷冷する。この反応が完了したら、3,4-ジメトキシベンゼンチオール(6g, 3.5mM)のMeOH(5ml)溶液を添加する。2分後に、メチル3-メタンスルホニルオキシ-2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタノエート(3g, 8.8mM)のMeOH(5ml)溶液を添加する。該冷却浴を取り外して、該反応系を室温にて一夜攪

10

20

30

40

50

拌する。該溶媒を真空下で除去し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50ml) を添加し、この溶液を、NaHCO<sub>3</sub> (50ml) 、1N HCl (50ml) および塩水 (50ml) で洗浄する。この溶液をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、真空下で該溶媒を除去する。この生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカ, 20%のエーテルの石油エーテル溶液) で精製して、メチル3- (3,4-ジメトキシフェニルスルファニル) -2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタノエートを得る (0.65g, 18%) :<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) , δ: 7.29-7.24 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 3H), 7.02-6.91 (m, 2H), 6.77 (d, J=8.2Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.22 (dd, J=10.0, 3.2Hz, 1H), 2.64-2.51 (m, 3H), 1.81-1.74 (m, 1H), 1.66-1.42 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 1.22 (s, 3H); MS (FAB), m/e 416 (M<sup>+</sup>)

工程D : メチル3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタノエート 10

メチル3- (3,4-ジメトキシフェニルスルファニル) -2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタノエート (0.81g, 1.9mM) をMeOH (5ml) およびTHF (5ml) に溶解し、0℃に冷却する。オキソソル (2.39g, 3.9mM) を水 (10ml) に溶解し、45分かけてこれに滴下する。この反応系を室温に加温し、一夜攪拌する。該溶媒を真空下で除去し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20ml) を添加し、この溶液を水 (50ml) で洗浄する。得られる水性相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20ml) で逆抽出し、併合した有機相をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥する。該溶媒を真空下で除去して、メチル3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタノエートを得る (0.80g, 95%):<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) , δ: 7.46 (dd, J=8.3, 2.0Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 3H), 7.02 (d, J=6.9Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.3Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.75-3.72 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.42-1.32 (m, 3H), 1.23 (s, 3H); MS (FAB), m/e 449 (M+H)<sup>+</sup> 20

工程E : 3- (3,4-ジメトキシフェニルスルホニル) -2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタン酸水酸化ナトリウム (0.31g, 7.7mM) の水 (4ml) 溶液を、メチル3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタノエート (0.78g, 1.7mM) のMeOH (6ml) 溶液に添加する。この反応系を24時間還流加熱する。次いで、該溶媒を真空下で除去し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20ml) を添加し、この溶液を1N HCl (2x40ml) で洗浄する。得られる有機相をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、該溶媒を真空下で除去して、3- (3,4-ジメトキシフェニルスルホニル) -2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタン酸を得る (0.54g, 73%):<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) , δ: 7.47 (dd, J=8.5, 2.1Hz, 1H), 7.36 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 3H), 7.02 (d, J=7.0Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.76-3.73 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.45-1.35 (m, 3H), 1.29 (s, 3H); MS (FAB), m/e 434 (M<sup>+</sup>) 30

工程F : 3- (3,4-ジメトキシフェニルスルホニル) -2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド

3- (3,4-ジメトキシフェニルスルホニル) -2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタン酸 (0.5g, 1.2mM) をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6ml) に溶解し、氷冷し、2MのオキサリルクロリドのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.7ml, 3.5mM) 溶液を添加する。この反応系を室温まで昇温し、4時間後に、該溶媒を真空下で除去し、得られる残渣をクロロホルムで2回共沸させる。得られる残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4ml) に溶解し、トリメチルシリルヒドロキシラミン (0.42ml, 3.6mM) を添加する。この反応系を15分攪拌し、次いで該溶媒を真空下で除去し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10ml) を添加し、この溶液を1N HClで洗浄する。得られる有機相をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、該溶媒を真空下で除去して、3- (3,4-ジメトキシフェニルスルホニル) -2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドを得る (0.34g, 83%):<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ: 7.45 (dd, J=8.3, 2.0Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.21-7.05 (m, 4H), 6.98-6.95 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.86-3.84 (m, 1H), 2.38-2.33 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.34-1.23 (m, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.98-0.85 (m, 1H); MS (FAB), m/e 450 (M+H)<sup>+</sup> 40

実施例40: 3- (4-メトキシベンゼンスルホニル) -2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド

工程A : メチル3- (4-メトキシフェニルスルファニル) -2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタ 50

## ノエート

メチル3-メタンスルホニルオキシ-2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタノエート (7.7g, 23mM) および4-メトキシベンゼンチオール (5.5ml, 45mM) をMeOH (40ml) に溶解し、炭酸カリウム (4.8g, 35mM) を添加し、この反応系を60 °C にて24時間加熱する。該溶媒を真空下で除去し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100ml) を添加し、次いでNaHCO<sub>3</sub> (60ml)、1N HCl (60ml) および塩水 (100ml) で洗浄する。該溶媒を真空下で除去し、得られる残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカ, 40%の石油エーテルのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液) により精製して、メチル3- (4-メトキシフェニルスルファニル) -2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタノエートを得る (2.1g, 24%) :<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) , δ: 7.36-7.33 (m, 2H), 7.29-7.12 (m, 5H), 6.82-6.79 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.18-3.15 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.57-1.40 (m, 5H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (s, 3H); MS (FAB), m/e 386 (M<sup>+</sup>)

工程 B : メチル3- (4-メトキシベンゼンスルホニル) -2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタノエート

メチル3- (4-メトキシフェニルスルファニル) -2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタノエート (1g, 2.6mM) をMeOH (6ml) およびTHF (6ml) に溶解し、氷冷する。オキソン (3.2g, 5.2mM) を水 (12ml) に溶解し、30分かけて滴下する。この反応系を室温にて一夜攪拌する。該溶媒を真空下で除去し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60ml) を添加し、次いで水 (40ml) で洗浄する。得られる水性相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15ml) で逆抽出し、併合した有機相をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、該溶媒を真空下で除去して、メチル3- (4-メトキシベンゼンスルホニル) -2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタノエートを得る (1.1g, 99%):<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) , δ: 7.79-7.75 (m, 2H), 7.26-7.14 (m, 3H), 7.03-6.93 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.73-3.69 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.68-1.57 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.42-1.28 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.18-1.05 (m, 2H); MS (FAB), m/e 419 (M+H)<sup>+</sup>

工程 C : 3- (4-メトキシベンゼンスルホニル) -2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタン酸水酸化ナトリウム (0.40g, 10mM) の水 (6ml) 溶液を、メチル3- (4-メトキシベンゼンスルホニル) -2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタノエート (1.00g, 2.4mM) のMeOH (8ml) 溶液に添加する。この反応系を24時間加熱還流する。次いで、該溶媒を真空下で除去し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50ml) を添加し、該溶液を1N HCl (2x40ml) で洗浄する。得られる有機相をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、該溶媒を真空下で除去して、3- (4-メトキシベンゼンスルホニル) -2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタン酸を得る (0.64g, 66%):<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) , δ: 7.90-7.80 (m, 2H), 7.26-7.16 (m, 3H), 7.00-6.92 (m, 4H), 4.05-3.92 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.40-1.25 (m, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.12-0.95 (m, 1H)

工程 D : 3- (4-メトキシベンゼンスルホニル) -2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド

3- (4-メトキシベンゼンスルホニル) -2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタン酸 (0.60g, 1.5mM) をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4ml) に溶解し、氷冷し、2MのオキサリルクロリドのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2ml, 4mM) 溶液を添加する。この反応系を室温まで昇温し、3 時間後に、該溶媒を真空下で除去し、残渣を2回クロロホルムと共に共沸させる。得られる残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4ml) に溶解し、トリメチルシリルヒドロキシアミン (0.2ml, 4.5mM) を添加する。この反応系を15分攪拌し、次いで該溶媒を真空下で除去し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40ml) を添加し、該溶液を1N HCl (40ml) および塩水 (20ml) で洗浄する。得られる有機相をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、該溶媒を真空下で除去して、3- (4-メトキシベンゼンスルホニル) -2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドを得る (0.49g, 78%):<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) , δ: 7.80-7.76 (m, 2H), 7.22-7.05 (m, 5H), 6.99 (d, J=7.0Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83-3.78 (m, 1H), 2.37 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.68-1.65 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.20-1.09 (m, 1H), 0.99-0.85 (m, 1H); MS (FAB), m/e 420 (M+H)<sup>+</sup>

実施例41: 3- (4-メトキシベンゼンスルフィニル) -7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド

オキソン (2.34g, 3.8mM) を10mlの水に溶解した溶液を、3- (4-メトキシベンゼンスルフ

10

20

30

40

50

アニル) -7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド (2.84g, 7.9mM) を10mLのメタノールに溶解した溶液に、0°Cにて25分かけて添加する。1時間後、該溶媒を真空下で除去し、ジクロロメタンを添加し、水で洗浄する。得られる水性相をジクロロメタンで抽出し、併合した有機相をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、該溶媒を真空下で除去する。<sup>1</sup>H NMRはジアステレオマー比が9:1であることを示した。この粗生成物をジクロロメタン - メタノール - 石油エーテルから再結晶して単一のジアステレオマー-29 (0.21g, 7%)を得た: m.p. 150-1°C; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ: 7.57-7.52 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 5H), 3.86 (s, 3H), 3.14-3.09 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.26-2.22 (m, 2H), 1.85-1.47 (m, 6H); MS (FAB), m/e 376 (M+H)<sup>+</sup>

実施例42: (±)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミドおよび(±)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミド

工程A: (3,4-メチレンジオキシ)ベンゼンチオール

マグネシウム粉末 (1.35g, 55.3mM) を無水THF (150mL) 中に分散した懸濁液に、還流条件下で、1,2-ジブロモエタン (0.32mL, 3.69mM) を注射針を介して添加する。この混合物を還流条件下で10分間攪拌し、次いで4-ブロモ-1,2-(メチレンジオキシ)ベンゼン (36.9mM) のTHF (50mL) 溶液を注射針を介して添加する。暗褐色のこの混合物を還流条件下で1時間攪拌し、次に0°Cに冷却し、カニューレを介して、攪拌されている硫黄 (1.3g, 40.6mM) のTHF (50mL) 懸濁液に添加する。得られる緑色の懸濁液を室温まで昇温させ、一夜攪拌する。

この混合物を、濃HCl (40mL) を含有する氷水 (400mL) とエーテル (200mL) との間で分配させる。水性相をエーテルで抽出 (3x200mL) し、併合した有機相を連続的に1N HCl (200mL)、水 (200mL)、1NNaOH (200mL)、水 (200mL) および塩水 (200mL) で洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮する。この残渣を同等なスケールの同等な反応により得た生成物と併合し、この混合物をシリカゲル上でクロマトグラフ処理 (3%石油エーテル/EtOAc) して、2:1のジスルフィドとチオールとの混合物を得る。1.75gの(3,4-メチレンジオキシ)ベンゼンチオールを、無色油状物として得る。このチオールをシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより単離する。TLC分析 [石油エーテル/EtOAc, 19:1; R<sub>f</sub> (ブロミド) = 0.40, R<sub>f</sub> (チオール) = 0.35, R<sub>f</sub> (ジスルフィド) = 0.30]; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ: 3.40 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.82 (m, 2H) ppm; マススペクトル (EI), m/z 154 (M<sup>+</sup>)

工程B: (E)-t-ブチル7-フェニル-2-ヘプタノエート

5-フェニルペンタナール (60mM) の無水THF (100mL) 溶液に、室温にて、(t-ブトキシカルボニルメチレン)トリフェニルホスホラン (27.5g, 72mM) を添加する。得られる橙色の溶液を2.5時間攪拌し、その後のTLC分析は反応が完全であることを示した。この反応混合物を真空下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲル上でのクロマトグラフィー処理 (ヘキサン/EtOAc, 19:1) にかけて、12.4gのt-ブチル7-フェニル-2-ヘプタノエート (80%) を無色油状物として得る。TLC分析 [石油エーテル/EtOAc, 9:1; R<sub>f</sub> (アルデヒド) = 0.60, R<sub>f</sub> (エステル) = 0.80]; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ: 1.45 (s, 9H), 1.65 (m, 4H), 2.18 (q, 2H), 2.61 (t, 2H), 5.70 (d, 1H), 6.82 (dt, 1H), 7.10-7.30 (m, 5H) ppm

工程C: (±)-t-ブチル-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルファニル-7-フェニルヘプタノエート

3,4-ジメトキシチオフェノール (8.25mL, 57.6mM) の無水THF (100mL) 溶液に、0°Cにて、n-BuLi (2.5Mヘキサン溶液, 0.77mL, 1.92mM) を添加し、この溶液を15分間窒素雰囲気下で攪拌する。t-ブチル7-フェニル-2-ヘプタノエート (10g, 38.4mM) のTHF (100mL) 溶液を滴下し、得られた混合物を室温まで昇温させ、一夜攪拌する。TLC分析は反応が完了したことを示す。この反応混合物を水 (300mL) で希釈し、エーテル (3x250mL) で抽出する。併合した有機抽出液を連続的に飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液 (4x200mL)、水 (200mL) および塩水 (200mL) で洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮して淡黄色の油を得、これをシリカゲル上でのクロマトグラフィー [石油エーテル/EtOAc, 9:1] 処理に付して、14.9gの(±)-

10

20

30

40

50

t-ブチル-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルファニル-7-フェニルヘプタノエート(90%)を無色油状物として得る。TLC分析〔石油エーテル/EtOAc, 9:1; R<sub>f</sub>(ヘプタノエート)=0.80, R<sub>f</sub>(ヘプタノエート)=0.50〕; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 1.44(s, 9H), 1.48-1.68(m, 6H), 2.42(dABq, 2H), 2.60(t, 2H), 3.28(t, 1H), 3.85(d, 6H), 6.75(d, 1H), 7.00(dd, 2H), 7.15(d, 3H), 7.25(t, 2H) ppm; マススペクトル(FAB), m/z 447(M+H)<sup>+</sup>

工程D: (±)-t-ブチル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)スルファニル-7-フェニルヘプタノエート

(3,4-メチレンジオキシ)ベンゼンチオールを使用して、上記の手順を適用して、3.6gの(±)-t-ブチル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)スルファニル-7-フェニルヘプタノエート(77%)を淡黄色の油状物として得る。TLC分析〔石油エーテル/EtOAc, 19:1; R<sub>f</sub>(ヘプタノエート)=0.75, R<sub>f</sub>(ヘプタノエート)=0.35〕; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 1.45(s, 9H), 1.58(m, 6H), 2.40(m, 2H), 2.60(app. t, 2H), 3.25(m, 1H), 5.96(s, 2H), 6.74(d, 1H), 6.95(m, 2H), 7.10-7.30(m, 5H) ppm

工程E: (±)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルファニル-7-フェニルヘプタン酸0に冷却した、t-ブチル-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルファニル-7-フェニルヘプタノエート(14.9g, 0.03M)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(150ml)溶液に、トリフロロ酢酸(30ml)を添加する。この溶液を室温まで昇温させ、一夜攪拌し、その後TLC分析は反応が完了したことを示す。この反応混合物を真空下で濃縮し、得られる褐色の残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー〔石油エーテル/EtOAc, 1:1〕処理に付して、11.9gの(±)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルファニル-7-フェニルヘプタン酸(91%)を淡黄色の油状物として得る。TLC分析〔石油エーテル/EtOAc, 1:1; R<sub>f</sub>(ヘプタノエート)=0.95, R<sub>f</sub>(酸)=0.15〕; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 1.5-1.65(m, 6H), 2.55(m, 4H), 3.30(t, 1H), 3.85(d, 6H), 6.80(d, 1H), 6.98-7.31(m, 7H) ppm; マススペクトル(FAB), m/z 374(M<sup>+</sup>)

工程F: (±)-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)スルファニル-7-フェニルヘプタン酸

(±)-t-ブチル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)スルファニル-7-フェニルヘプタノエートに、上記の手順を適用して、2.33gの(±)-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)スルファニル-7-フェニルヘプタン酸(75%)を、淡黄色油状物として得る。TLC分析〔石油エーテル/EtOAc, 4:1; R<sub>f</sub>(ヘプタノエート)=0.50, R<sub>f</sub>(酸)=0.15〕; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 1.55(m, 6H), 2.55(m, 4H), 4.45(br s, 1H), 5.95(s, 2H), 6.72(d, 1H), 6.92(d, 2H), 7.10-7.30(m, 5H) ppm; マススペクトル(APCI), m/z 359(M+H)<sup>+</sup>

工程G: (±)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルファニル-7-フェニルヘプタンアミド

(±)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルファニル-7-フェニルヘプタン酸(0.5g, 1.34mM)およびDMF(0.1ml, 1.34mM)の無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(25ml)溶液に、オキサリルクロリド(0.29ml, 3.34mM)を滴下する。30分後に、TMSONH<sub>2</sub>(0.82ml, 6.7mM)を滴添し、得られる白色の懸濁液を10分間攪拌する。その後のTLC分析は反応が完了したことを示す。この反応混合物を1N HCl(100ml)とCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml)との間で分配させる。水性相をEtOAc(2x50ml)で抽出し、併合した有機相を水(50ml)および塩水(50ml)で洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮して、僅かに褐色の油状物を得る。

この粗製ヒドロキサム酸を、14mMスケールで実施した同等な2度の反応の生成物と併合し、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-2%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-3%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)処理して、9.83gの(±)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルファニル-7-フェニルヘプタンアミド(91%)を僅かに褐色のガムとして得る。TLC分析〔ヘキサン/EtOAc, 1:2; R<sub>f</sub>(酸)=0.20, R<sub>f</sub>(ヒドロキサム酸)=0.20〕; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ: 1.30-1.60(m, 6H), 2.22(m, 2H), 2.50(m, 2H), 3.25(br s, 1H), 3.72(br s, 6H), 6.92(d, 3H), 7.14(d, 3H), 7.25(t, 2H), 8.80(s, 1H), 10.40(s, 1H) ppm; マススペクトル(FAB), m/z 389(M<sup>+</sup>)

工程H: (±)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)スルファニル-7-フェニルヘプタンアミド

10

20

30

40

50

(±)-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)スルファニル-7-フェニルヘプタン酸に対して、上記の手順を適用して、0.36gの(±)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)スルファニル-7-フェニルヘプタンアミド(35%)を淡黄色の油状物として得る。TLC分析〔石油エーテル/EtOAc,1:1;R<sub>f</sub>(酸)=0.20,R<sub>f</sub>(ヒドロキサム酸)=0.10〕;<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>): δ: 1.58(m,6H), 2.31(br d,2H), 2.58(br t,2H), 3.28(m,1H), 5.95(s,2H), 6.70(d,1H), 6.90(d,2H), 7.10-7.30(m,5H) ppm;マススペクトル(FAB), m/z 374(M+H)<sup>+</sup>

工程I: (±)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミド

(±)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルファニル-7-フェニルヘプタンアミド(5.3g, 13.6mM)のメタノール(200ml)溶液に、0にて、オキソ(12.56g, 20.4mM)の水(200ml)溶液を、添加ロートを介して添加する。得られる白色の懸濁液を室温まで加温し、一夜攪拌した。その後のTLC分析は反応が完了したことを示した。この混合物を半分の体積まで濃縮し、次いで水(200ml)とEtOAc(200ml)との間で分配させる。得られる水性相をEtOAc(2x200ml)で抽出し、併合した有機相を塩水(100ml)で洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、蒸発させる。この粗製スルホンをシリカゲル上のクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)処理にかけ、次いでCHCl<sub>3</sub>により圧漬して、3.1gの(±)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミド(54%)を白色固体として得る。TLC分析〔CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH,19:1;R<sub>f</sub>(スルフィド)=0.2,R<sub>f</sub>(スルホン)=0.18〕; m.p.157-159; <sup>1</sup>H NMR(300MHz,d<sub>6</sub>-DMSO): δ: 1.2-1.54(m,6H), 1.72(m,1H), 2.10(dd,1H), 3.82(d,6H), 7.06-7.30(m,7H), 7.40(d,1H), 8.88(s,1H), 10.50(s,1H) ppm;マススペクトル(FAB), m/z 422(M+H)<sup>+</sup>

工程J: (±)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミド

上記手順を、(±)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)スルファニル-7-フェニルヘプタンアミドに適用して、0.14gの(±)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミド(36%)を白色泡状物として得る。TLC分析〔石油エーテル/EtOAc,1:1;R<sub>f</sub>(スルフィド)=0.10,R<sub>f</sub>(スルホン)=0.05〕; <sup>1</sup>H NMR(300MHz,d<sub>6</sub>-DMSO): δ: 1.18-1.52(m,6H), 1.70(m,1H), 2.08(dd,1H), 2.40(m,2H), 3.49(m,1H), 6.15(s,2H), 7.10(dd,4H), 7.20(m,2H), 7.30(m,2H), 8.88(s,1H), 10.52(s,1H) ppm;マススペクトル(FAB), m/z 406(M+H)<sup>+</sup>

実施例43: (-)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミドおよび(+) -N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミド

(±)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミドの2種のエナンショマーを、HPLC(キラルパック(Chiralpak)AD, ヘプタン/イソプロパノール, 3:1; 流量: 1ml/分; 230nmにてUV検出)により分離して、2種のエナンショマー、即ち(+) -および(-)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミドを、ジエチルエーテルにより圧漬後に、白色の泡状物として得る。

(-)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミド: HPLC分析: t<sub>R</sub>=7.12分, ee=99.5%; [ ]<sub>D</sub>-7.8°; m.p.64-66

(+)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミド: HPLC分析: t<sub>R</sub>=9.08分, ee=99.3%; [ ]<sub>D</sub>+8.0°; m.p.62-66

上記方法に従って、但し3-(4-メトキシフェニルスルホニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドを、(±)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル-7-フェニルヘプタンアミドのを代わりに使用して、(+) -3-(4-メトキシフェニルスルホニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドおよび(-)-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドを得る。

実施例44: (±)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルフィニル-7-フェニル

10

20

20

30

30

40

50

## ルヘプタンアミド

(±)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルファニル-7-フェニルヘプタンアミド(1.26g, 3.24mM)の無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)溶液に、0℃にて、m-CPBA(0.56g, 3.24mM)を一度に添加する。この混合物を10分間攪拌する。その後のTLC分析は反応の完全であることを示した。エタノール(2mL)を添加し、この混合物を水(100mL)とEtOAc(100mL)との間で分配させる。水性相をEtOAc(2x50mL)で抽出し、併合した有機相を順次5%の水性Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>(50mL)、水(50mL)、5%水性NaHCO<sub>3</sub>(50mL)、水(50mL)および塩水(50mL)で洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮する。得られる黄色の油状物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-2%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)処理にかけて、0.5gの(±)-N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)スルフィニル-7-フェニルヘプタンアミド(38%)を、白色の泡状物形状にあるジアステレオマー混合物(2:1)として得る。TLC分析 [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 19:1; R<sub>f</sub>(スルフィド)=0.20, R<sub>f</sub>(スルホキシド)=0.10]; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ: 1.35-1.72(m, 6H), 1.88-2.20(m, 2H), 2.49(m, 2H), 3.05(m, 1H), 3.78(br s, 6H), 7.0-7.18(m, 6H), 7.22(m, 2H), 8.88(m, 1H), 10.49(m, 1H) ppm; マススペクトル(FAB), m/z 406(M+H)<sup>+</sup>

実施例45: (±)-(2R\*, 3R\*)-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(2-フェノキシエチル)ヘプタン酸ヒドロキシアミド

工程A: 4-ベンジル, 1-t-ブチル 2-(ジエトキシホスホリル)サクシネート

ナトリウムヘキサメチルジシリルアジドのTHF(111mL, 111mM)溶液を、15分かけて、0℃にてt-ブチルジエチルホスホノアセテート(23.4g, 92.8mM)のTHF(45mL)溶液に添加する。10分後に、ベンジル2-ブロモアセテート(24.4g, 107mM)のTHF(15mL)溶液を30分かけて滴下する。次いで、この反応系を23℃にて12時間攪拌する。次に、THFを真空下で除去し、得られる残渣をエーテル(200mL)中にとり、1N HCl(3x60mL)および塩水(100mL)で洗浄する。この溶液を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、真空下で濃縮して、4-ベンジル, 1-t-ブチル 2-(ジエトキシホスホリル)サクシネートを油状物(37g)として得、これを更に精製することなく使用する。

工程B: 4-ベンジル, 1-t-ブチル 2-(5-フェニルペンチリデン)サクシネート

5-フェニルペンタナール(11g, 68mM)および4-ベンジル, 1-t-ブチル 2-(ジエトキシホスホリル)サクシネート(33g, 81mM)の混合物を、THF(140mL)中に溶解し、0℃に冷却する。ナトリウムヘキサメチルジシリルアジドのTHF(75mL, 75mM)溶液を20分かけて添加し、この反応系を23℃に加温する。30分後に、この反応系を石油エーテル(300mL)と1N HCl(150mL)との間に分配させる。得られる有機相をNaHCO<sub>3</sub>(100mL)、塩水(75mL)で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、真空下で濃縮する。得られる残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカ, 20%のエーテルの石油エーテル溶液)処理して、4-ベンジル, 1-t-ブチル 2-(5-フェニルペンチリデン)サクシネート(18.5g, 67%, 2段階)を、<sup>1</sup>H NMRにより明らかな通り、混合物(3.3:1; E/Z)として得る。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7.35-7.13(m, 10H), 6.86(t, 0.77H, (E)-CH=), 5.94(t, 0.23H, (Z)-CH=), 5.12(s, 0.23H), 5.10(s, 0.77H), 3.33(s, 0.77H), 3.24(s, 0.23H), 2.63-2.53(m, 2.23H), 2.17(q, 2H), 1.68-1.56(m, 2.77H), 1.52-1.44(m, 1H), 1.41(s, 9H); MS(FAB), m/e 409(M+H)<sup>+</sup>

工程C: 4-ベンジル, 1-t-ブチル 2-(R\*)-[1-(R\*)-(4-メトキシフェニルスルホニル)-5-フェニルペンチル]サクシネート

4-メトキシベンゼンチオール(9.2g, 66mM)をTHF(10mL)に溶解し、0℃に冷却する。触媒量のn-BuLi(2.3M; 1.6mL, 3.7mM)を徐々に添加する。4-ベンジル, 1-t-ブチル 2-(5-フェニルペンチリデン)サクシネートのTHF(20mL)溶液を添加し、この反応系を23℃に加温し、12時間攪拌する。

この粗製チオール付加生成物をTHF(170mL)およびMeOH(100mL)に溶解し、0℃に冷却する。オキソソ(81g, 132mM)の水(270mL)溶液を15分かけて徐々に添加する。この反応系を24時間攪拌し、得られる有機相を真空下で除去する。残留する水性懸濁液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(500mL)と追加の水(300mL)との間に分配させる。これらの相を分離し、得られる水性相を追加のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2x100mL)で逆抽出する。併合した有機溶液を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、真空

10

20

30

40

50

下で濃縮して、ジアステレオマーの混合物を得、これを勾配溶出カラムクロマトグラフィー（シリカ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中0.5%-3% MeOH）により分離する。迅速溶出異性体（2.2g, 10%）： $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : δ: 7.78 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.37-7.30 (m, 5H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.18-7.08 (m, 3H), 6.98-6.95 (m, 2H), 5.12 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.47-3.42 (m, 1H), 2.90 (dd,  $J=16.7, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 2.67 (dd,  $J=16.7, 11.5\text{Hz}$ , 1H), 2.53 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.09-1.95 (m, 1H), 1.68-1.52 (m, 4H), 1.32-1.27 (m, 1H), 1.29 (s, 9H); 4-ベンジル, 1-t-ブチル 2- (R<sup>\*</sup>) - [1- (R<sup>\*</sup>) - (4-メトキシフェニルスルホニル) -5-フェニルペンチル] サクシネート (16.3g, 76%) :  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : δ: 7.78 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.37-7.30 (m, 5H), 7.25-7.15 (m, 3H), 7.05-6.97 (m, 4H), 5.16 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.33-3.16 (m, 2H), 2.64 (dd,  $J=16.5, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 2.44 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.57-1.18 (m, 4H), 1.43 (s, 9H); MS (FAB), m/e 581 (M+H)<sup>+</sup>

工程D : (±)-1-t-ブチル2- (R<sup>\*</sup>) - [1- (R<sup>\*</sup>) - (4-メトキシフェニルスルホニル) -5-フェニルペンチル] コハク酸

4-ベンジル, 1-t-ブチル 2- (R<sup>\*</sup>) - [1- (R<sup>\*</sup>) - (4-メトキシフェニルスルホニル) -5-フェニルペンチル] サクシネート (4.6g, 7.9mM) をMeOH (60mL) およびTHF (6mL) に溶解し、この溶液をN<sub>2</sub>でバージする。炭素担持パラジウム (10%) (0.55g) を添加し、この反応系を再度N<sub>2</sub>でバージする。次に、この反応系をH<sub>2</sub>でバージし、2時間激しく攪拌する。この反応系をN<sub>2</sub>でバージし、セライトを通して濾過し、MeOHで洗浄する。濾液を真空下で濃縮して、(±)-1-t-ブチル2- (R<sup>\*</sup>) - [1- (R<sup>\*</sup>) - (4-メトキシフェニルスルホニル) -5-フェニルペンチル] コハク酸を得る (3.8g, 98%) :  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : δ: 9.2 (bs, 1H), 7.79 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.27-7.13 (m, 3H), 7.05 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 7.00 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.28-3.10 (m, 2H), 2.65 (d,  $J=16\text{Hz}$ , 1H), 2.52-2.47 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.62-1.18 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)

工程E : (±)-t-ブチル (2R<sup>\*</sup>, 3R<sup>\*</sup>) -2- (2-ヒドロキシエチル) -3- (4-メトキシベンゼンスルホニル) -7-フェニルヘプタノエート

(±)-1-t-ブチル2- (R<sup>\*</sup>) - [1- (R<sup>\*</sup>) - (4-メトキシフェニルスルホニル) -5-フェニルペンチル] コハク酸 (1.8g, 3.7mM) をTHF (15mL) に溶解し、0℃に冷却する。ボラン-THF (6.5mL, 6.5mM) の1M溶液を5分かけて滴下する。5分後に、0℃にて、この反応系を23℃まで加温し、6時間攪拌する。この反応系を1N HCl (5mL) により注意して反応停止し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100mL) で抽出する。得られる有機相を塩水 (40mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、濃縮して粗製アルコールを得る。この不純な生成物を勾配溶出カラムクロマトグラフィー（シリカ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中1%-3% MeOH）により精製して、(±)-t-ブチル (2R<sup>\*</sup>, 3R<sup>\*</sup>) -2- (2-ヒドロキシエチル) -3- (4-メトキシベンゼンスルホニル) -7-フェニルヘプタノエート (1.66g, 94%) を得る:  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : δ: 7.79 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.27-7.12 (m, 3H), 7.08 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 6.98 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 3.87 (s, 3H), 3.73-3.61 (m, 2H), 3.55-3.49 (m, 1H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.50 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.92-1.75 (m, 3H), 1.60-1.24 (m, 4H), 1.49 (s, 9H); MS (FAB) m/e 477 (M+H)<sup>+</sup>

工程F : (±)-t-ブチル (2R<sup>\*</sup>, 3R<sup>\*</sup>) -3- (4-メトキシベンゼンスルホニル) -7-フェニル-2- (2-フェノキシエチル) ヘプタノエート

(±)-t-ブチル (2R<sup>\*</sup>, 3R<sup>\*</sup>) -2- (2-ヒドロキシエチル) -3- (4-メトキシベンゼンスルホニル) -7-フェニルヘプタノエート (0.36g, 0.75mM)、フェノール (92mg, 0.97mM) およびトリフェニルホスフィン (0.23g, 0.9mM) をTHF (4mL) に溶解し、0℃に冷却する。ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.18mL, 0.9mM) を滴下し、この反応系を50℃にて7時間加熱する。この反応系を冷却し、エーテル (100mL) で希釈し、1N HCl (40mL)、水 (40mL)、NaHCO<sub>3</sub> (50mL) および塩水 (40mL) で洗浄する。MgSO<sub>4</sub>上で乾燥した後、この溶液を真空下で濃縮し、得られる残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカ、30%のエーテルの石油エーテル溶液）により精製して、(±)-t-ブチル (2R<sup>\*</sup>, 3R<sup>\*</sup>) -3- (4-メトキシベンゼンスルホニル) -7-フェニル-2- (2-フェノキシエチル) ヘプタノエート (0.14g, 34%) を得る:  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : δ: 7.80 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.30-6.91 (m, 10H)

), 6.81 ( d, J=8.0Hz, 2H ), 4.15-4.09 ( m, 1H ), 4.04 ( m, 1H ), 3.87 ( s, 3H ), 3.65 ( m, 1H ), 3.02-2.96 ( m, 1H ), 2.61 ( t, J=7.7Hz, 2H ), 2.50 ( m, 2H ), 2.49-2.37 ( m, 1H ), 2.23-2.17 ( m, 1H ), 1.84-1.76 ( m, 1H ), 1.70-1.51 ( m, 2H ), 1.50 ( s, 9H ), 1.35-1.23 ( m, 1H )

工程 G : ( ± ) - ( 2R<sup>\*</sup>, 3R<sup>\*</sup> ) -3- ( 4-メトキシベンゼンスルホニル ) -7- フェニル-2- ( 2-フェノキシエチル ) ヘプタン酸

( ± ) -t- ブチル ( 2R<sup>\*</sup>, 3R<sup>\*</sup> ) -3- ( 4-メトキシベンゼンスルホニル ) -7- フェニル-2- ( 2-フェノキシエチル ) ヘプタノエート ( 0.14g, 0.54mM ) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 7mL ) に溶解し、 0 に冷却し、 THF ( 1mL ) を徐々に添加する。該浴を取り除き、この反応系を 4 時間攪拌する。この反応系を真空下で濃縮し、得られる残渣を逆相HPLC ( 0.1% TFA/H<sub>2</sub>O 中 50-100% CH<sub>3</sub>CN ) により精製して、 ( ± ) - ( 2R<sup>\*</sup>, 3R<sup>\*</sup> ) -3- ( 4-メトキシベンゼンスルホニル ) -7- フェニル-2- ( 2-フェノキシエチル ) ヘプタン酸 ( 0.19g, 70% ) を得る: <sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : δ: 7.81 ( d, J=8.8Hz, 2H ), 7.29-7.15 ( m, 5H ), 7.08 ( d, J=7.3Hz, 2H ), 6.98-6.91 ( m, 3H ), 6.81 ( d, J=8.3Hz, 2H ), 4.17-4.03 ( m, 2H ), 3.83 ( s, 3H ), 3.80-3.75 ( m, 1H ), 3.17-3.14 ( m, 1H ), 2.58-2.50 ( m, 3H ), 2.30-2.18 ( m, 1H ), 1.90-1.77 ( m, 2H ), 1.60-1.45 ( m, 3H ), 1.41-1.30 ( m, 1H ); MS ( FAB ) m/e 497 ( M+H )<sup>+</sup>

工程 H : ( ± ) - ( 2R<sup>\*</sup>, R<sup>\*</sup> ) -3- ( 4-メトキシベンゼンスルホニル ) -7- フェニル-2- ( 2-フェノキシエチル ) ヘプタン酸ヒドロキシアミド

( ± ) - ( 2R<sup>\*</sup>, 3R<sup>\*</sup> ) -3- ( 4-メトキシベンゼンスルホニル ) -7- フェニル-2- ( 2-フェノキシエチル ) ヘプタン酸 ( 0.17g, 0.34mM ) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 1mL ) に溶解し、 0 に冷却する。オキサリルクロリドの CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 0.5mL, 1mM ) 溶液を滴下し、該浴を取り外し、該反応系を加温し、 23 にて 3 時間攪拌する。次いで、この反応を真空下で濃縮し、 CHCl<sub>3</sub> と共に共沸させる。得られる油状物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3mL ) に溶解し、 0 に冷却し、 0- ( トリメチルシリル ) ヒドロキシラミン ( 0.16g, 1.7mM ) を滴下する。該浴を取り外し、該反応系を 20 まで昇温する。次いで、この反応系を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 20mL ) と 1N HCl ( 10mL ) との間で分配させる。次に、得られる有機相を分離し、水 ( 10mL ) で洗浄し、乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) し、真空下で濃縮する。得られる生成物を逆相HPLC ( 0.1% TFA/H<sub>2</sub>O 中 65% CH<sub>3</sub>CN ) により精製して、 ( ± ) - ( 2R<sup>\*</sup>, R<sup>\*</sup> ) -3- ( 4-メトキシベンゼンスルホニル ) -7- フェニル-2- ( 2-フェノキシエチル ) ヘプタン酸ヒドロキシアミド ( 0.12g, 69% ) を得る: <sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : δ: 7.73 ( d, J=8.8Hz, 2H ), 7.28-7.14 ( m, 5H ), 7.08 ( d, J=7.0Hz, 2H ), 6.97-6.89 ( m, 3H ), 6.73 ( d, J=8.1Hz, 2H ), 3.89-3.71 ( m, 5H ), 3.27-3.20 ( m, 2H ), 2.51 ( t, J=7.2Hz, 2H ), 2.45-2.32 ( m, 1H ), 1.98-1.75 ( m, 3H ), 1.55-1.38 ( m, 3H ), 1.35-1.22 ( m, 1H ); <sup>13</sup>C NMR ( 75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : δ: 168.74, 164.06, 158.25, 141.93, 130.70, 129.46, 128.88, 128.34, 128.30, 125.78, 121.06, 114.63, 114.36, 66.37, 65.16, 55.67, 38.36, 35.30, 31.00, 30.35, 27.75, 25.34; MS ( FAB ) m/e 512 ( M+H )<sup>+</sup>; 元素分析 ( C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>0</sub><sub>6</sub>S · 0.2 H<sub>2</sub>O ) C, H, N.

実施例46: ( ± ) - ( 2R<sup>\*</sup>, 3R<sup>\*</sup> ) -3- ( 4-メトキシベンゼンスルホニル ) -7- フェニル-2- ( 2-フェニルスルファニルエチル ) ヘプタン酸ヒドロキシアミド

工程 A : ( ± ) -t- ブチル ( 2R<sup>\*</sup>, 3R<sup>\*</sup> ) -3- ( 4-メトキシフェニルスルホニル ) -7- フェニル-2- ( 2-フェニルスルファニルエチル ) ヘプタノエート

( ± ) -t- ブチル ( 2R<sup>\*</sup>, 3R<sup>\*</sup> ) -2- ( 2-ヒドロキシエチル ) -3- ( 4-メトキシベンゼンスルホニル ) -7- フェニルヘプタノエート ( 1.1g, 2.3mM ) およびフェニルジスルフィド ( 1g, 4.6mM ) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 10mL ) に溶解し、 0 に冷却し、 n- トリブチルホスフィン ( 1.2mL, 4.6mM ) を滴下する。2 時間後、この反応系を NaHCO<sub>3</sub> ( 150mL ) と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 100mL ) との間で分配させる。得られる有機相を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 50mL ) で逆抽出し、併合した有機相を H<sub>2</sub>O ( 50mL ) で洗浄し、乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) し、真空下で濃縮する。得られる残渣をカラムクロマトグラフィー ( シリカ, 25% のエーテルの石油エーテル溶液 ) により精製して、 ( ± ) -t- ブチル ( 2R<sup>\*</sup>, 3R<sup>\*</sup> ) -3- ( 4-メトキシフェニルスルホニル ) -7- フェニル-2- ( 2-フェニルスルファニルエチル ) ヘプタノエート ( 0.74g, 57% ) を得る: <sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : δ: 7.76 ( d, J=8.9Hz, 2H ), 7.27-7.13 ( m, 8H ), 7.06 ( d, J=8.3Hz, 2H ), 6.97 ( d, J=8.9Hz, 2H ), 3.86 ( s, 3H ), 3.52-3.48 ( m, 1H ), 3.27-3.18 ( m, 1H ), 2.99-2.87 ( m, 2H ), 2.45 ( t, J=7.3Hz, 2H ), 2.43-2.32 ( m, 1H ), 1.98-1.82 ( m, 1H ), 1.72-1.58 ( m, 3H ), 1.50 ( s, 9H ), 1.45-1.15 ( m,

10

20

30

40

50

3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): δ: 171.23, 163.63, 141.98, 135.74, 130.64, 128.96, 128.88, 128.26, 125.96, 125.76, 114.29, 81.70, 66.31, 55.63, 42.91, 35.32, 32.10, 30.79, 28.01, 26.86, 26.65, 26.20; MS (FAB) m/e 568 ( $M^+$ )

工程 B : ( ± ) - ( 2R<sup>\*</sup>,3R<sup>\*</sup> ) -3- ( 4-メトキシベンゼンスルホニル ) -7- フェニル-2- ( 2-フェニルスルファニルエチル ) ヘプタン酸

表記化合物を(±)-(2R\*,3R\*)-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(2-フェノキシエチル)ヘプタン酸の調製で使用した方法に従って、但し(±)-t-ブチル(2R\*,3R\*)-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)-7-フェニル-2-(2-フェニルスルファニルエチル)ヘプタノエートを出発物質として使用して、調製する。(±)-t-ブチル(2R\*,3R\*)-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)-7-フェニル-2-(2-フェニルスルファニルエチル)ヘプタノエート(0.8g, 1.4mM)は、(±)-(2R\*,3R\*)-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(2-フェニルスルファニルエチル)ヘプタノエート(0.7g, 97%)を与える。分析的に純粋なサンプルは、再結晶化(EtOAc/ヘキサン)により調製する:m.p. 99-101; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 9.3-8.7 (bs, 1H), 7.78 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.28-7.13 (m, 8H), 7.06 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.97 (d, J=8.9Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.19-3.15 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.47 (t, J=7.1Hz, 2H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.72-1.32 (m, 5H), 1.25-1.12 (m, 1H); MS (FAB) m/e 512 (M<sup>+</sup>); 元素分析 (C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>S) C, H, N.

工程 C : ( ± ) - ( 2R<sup>\*</sup>, 3R<sup>\*</sup> ) -3- ( 4-メトキシベンゼンスルホニアミド ) フェニルスルファニルエチル ) ヘプタン酸ヒドロキシアミド

表記化合物を(±)-(2R\*,R\*)-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(2-フェノキシエチル)ヘプタン酸ヒドロキシアミドの調製で使用した方法に従って、但し(±)-(2R\*,3R\*)-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(2-フェニルスルファニルエチル)ヘプタン酸を出発物質として使用して、調製する。(±)-(2R\*,3R\*)-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(2-フェニルスルファニルエチル)ヘプタン酸(0.64g, 1.2mM)は、(±)-(2R\*,3R\*)-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(2-フェニルスルファニルエチル)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(0.5g, 79%)を与える:<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 9.44 (bs, 1H), 7.75 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.28-7.14 (m, 8H), 7.05 (d, J=7.2Hz, 2H), 6.99 (d, J=9.0Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.46 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.43-2.30 (m, 1H), 1.83-1.17 (m, 8H); MS (FAB) m/e 528 (M+H)<sup>+</sup>; 元素分析 (C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>O<sub>5</sub>NS<sub>2</sub> · 0.3H<sub>2</sub>O) C, H, N.

エナンショマーを、キラル (Chiral) パックADカラムを使用し、EtOH / ヘキサン中の0.1% THFの40/60混合物で溶出する、キラルHPLCにより分離して、迅速溶出異性体：(2R\*, 3R\*) -3- (4-メトキシベンゼンスルホニル) -7- フェニル-2- (2-フェニルスルファニルエチル) ヘプタン酸ヒドロキシアミド:  $[\alpha]_D = -50^\circ$  および遅延溶出異性体：(2R\*, 3R\*) -3- (4-メトキシベンゼンスルホニル) -7- フェニル-2- (2-フェニルスルファニルエチル) ヘプタン酸ヒドロキシアミド:  $[\alpha]_D = +40^\circ$  を得る。

実施例47:  $(2R^*, 3R^*)$ -3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(2-フェニルスルファニルエチル)ヘプタン酸ヒドロキシアミドおよび $(\pm)$ - $(2R^*, 3S^*)$ -3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(2-ベンゼンスルホニルメチル)ヘプタン酸ヒドロキシアミド

工程 A : t-ブチル2-(1-ヒドロキシ-5-フェニルペンチル)アクリレート

t-ブチルアクリレート (6.7g, 46mM)、5-フェニルペンタナール (3.7g, 23mM) および3-キヌクリジノール (0.38g, 3mM) を併合し、N<sub>2</sub>雰囲気下で攪拌する。24時間後に、攪拌を終了し、得られる溶液を周囲温度にて16時間放置する。TLC分析 (30%のエーテルの石油エーテル溶液) は、この反応がほぼ完了していることを示した。この生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカ, 20%のエーテルの石油エーテル溶液) により精製して、t-ブチル2-(1-ヒドロキシ-5-フェニルペンチル)アクリレート (6g, 45%) を得る: <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7.29-7.24 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 3H), 6.10 (d, J=1.1Hz, 1H), 5.67 (s, 1H)

) , 4.33 ( q, J=6.7Hz, 1H ) , 2.74 ( d, J=6.7Hz, 1H ) , 2.61 ( t, J=7.6Hz, 2H ) , 1.70-1.53 ( m, 4H ) , 1.50 ( s, 9H ) , 1.50-1.32 ( m, 2H ) ;  $^{13}\text{C}$  NMR ( 75.5MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : δ : 165.93, 143.91, 142.51, 128.32, 128.20, 125.57, 123.82, 81.35, 71.79, 36.17, 35.82, 31.26, 28.04, 25.54; MS ( EI ) m/e 291 ( M+H ) <sup>+</sup>

工程 B : ( E ) -2-t-ブトキシカルボニル-7-フェニルヘプト-2-エニルベンゾエート  
ジイソプロピルアゾジカルボキシレート ( 5mL , 25mM ) を 5 分間に渡り、 t-ブチル2-(1-ヒドロキシ-5-フェニルペンチル)アクリレート ( 5.59g , 19.3mM ) 、安息香酸 ( 3g , 25mM ) およびトリフェニルホスフィン ( 6.5g , 25mM ) の THF ( 100mL ) 溶液に、 -55 にて添加する。この反応を -55 ~ -50 にて 45 分間維持し、次にこの反応系を 0 まで昇温する。該溶液をエーテル ( 300mL ) で希釈し、 1N NaOH ( 2x40mL ) および塩水 ( 70mL ) で洗浄する。  
得られる溶液を乾燥 (  $\text{MgSO}_4$  ) し、真空下で濃縮する。この粗反応生成物を部分的に 20% エーテル石油エーテルに溶解し、スラリーとしてシリカゲルカラムに適用する。このカラムを勾配溶出 ( シリカ , 10-20% のエーテルの石油エーテル溶液 ) を利用して溶出して、 ( E ) -2-t-ブトキシカルボニル-7-フェニルヘプト-2-エニルベンゾエート ( 6.2g , 82% ) を得る :  $^1\text{H}$  NMR ( 300MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : δ : 8.01 ( d, J=7.0Hz, 2H ) , 7.53-7.49 ( m, 1H ) , 7.41 ( t, J=7.5Hz, 2H ) , 7.28-7.23 ( m, 2H ) , 7.20-7.10 ( m, 3H ) , 6.99 ( t, J=7.8Hz, 1H ) , 5.05 ( s, 2H ) , 2.61 ( q, J=7.5Hz, 2H ) , 2.36 ( q, J=7.5Hz, 2H ) , 1.72-1.46 ( m, 4H ) , 1.47 ( s, 9H ) ; MS ( FAB ) m/e 395 ( M+H ) <sup>+</sup>

工程 C : t-ブチル ( E ) -2-ヒドロキシメチル-7-フェニルヘプト-2-エノエート  
( E ) -2-t-ブトキシカルボニル-7-フェニルヘプト-2-エニルベンゾエート ( 5.9g , 15mM ) を  $\text{MeOH}$  ( 75mL ) に溶解し、 0 にて冷却する。  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 2g , 15mM ) を攪拌しつつ添加し、この反応系を 23 まで昇温させる。 2 時間後に、この反応系を  $\text{HOAc}$  で中和し、その体積の約半分まで濃縮する。エーテル ( 500mL ) で希釈した後、得られる溶液を水 ( 50mL ) および塩水 ( 50mL ) で洗浄する。得られる溶液を乾燥 (  $\text{MgSO}_4$  ) し、真空下で濃縮する。この粗反応混合物をカラムクロマトグラフィー ( シリカ , 25% のエーテルの石油エーテル溶液 ) で精製して、 t-ブチル ( E ) -2-ヒドロキシメチル-7-フェニルヘプト-2-エノエート ( 2.2g , 51% ) を得る :  $^1\text{H}$  NMR ( 300MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : δ : 7.30-7.25 ( m, 2H ) , 7.20-7.15 ( m, 3H ) , 6.75 ( t, J=7.7Hz, 1H ) , 4.28 ( d, J=6.8Hz, 2H ) , 2.65-2.60 ( m, 3H ) , 2.26 ( q, J=7.5Hz, 2H ) , 1.71-1.61 ( m, 2H ) , 1.53-1.43 ( m, 11H )

工程 D : ( ± ) -t-ブチル ( 2R<sup>\*</sup>, 3R<sup>\*</sup> ) -2-ヒドロキシメチル-3-(4-メトキシフェニルスルファニル)-7-フェニルヘプタノエート  
*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 ( 0.6mL , 1.4mM ) を、 0 にて、 4-メトキシベンゼンチオール ( 2g , 14mM ) と THF ( 10mL ) との混合物に徐々に添加する。 2 分後、 t-ブチル ( E ) -2-ヒドロキシメチル-7-フェニルヘプト-2-エノエート ( 2.2g , 7.59mM ) の THF ( 7mL ) 溶液を添加し、この反応系を室温まで昇温させる。 1 時間後、この反応系を真空下で濃縮し、得られる粗生成物を、勾配溶出を利用したカラムクロマトグラフィー ( シリカ , 15-30% のエーテルの石油エーテル溶液 ) で精製して、 ( ± ) -t-ブチル ( 2R<sup>\*</sup>, 3R<sup>\*</sup> ) -2-ヒドロキシメチル-3-(4-メトキシフェニルスルファニル)-7-フェニルヘプタノエート ( 3g , 92% ) を得る :  $^1\text{H}$  NMR ( 300MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : δ : 7.39-7.34 ( m, 2H ) , 7.30-7.25 ( m, 2H ) , 7.20-7.13 ( m, 3H ) , 6.86-6.81 ( m, 2H ) , 4.07-3.98 ( m, 1H ) , 3.93-3.86 ( m, 1H ) , 3.80 ( s, 3H ) , 3.26-3.19 ( m, 1H ) , 2.67-2.60 ( m, 1H ) , 2.58 ( t, J=7.2Hz, 2H ) , 2.38 ( t, J=6.6Hz, 1H ) , 1.65-1.47 ( m, 6H ) , 1.46 ( s, 9H ) ; MS ( FAB ) m/e 430 ( M<sup>+</sup> )

工程 E : ( ± ) -t-ブチル ( 2R<sup>\*</sup>, 3R<sup>\*</sup> ) -2-ヒドロキシメチル-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニルヘプタノエート

オキソン ( 6.4g , 10mM ) の水 ( 30mL ) 溶液を、 0 にて、 ( ± ) -t-ブチル ( 2R<sup>\*</sup>, 3R<sup>\*</sup> ) -2-ヒドロキシメチル-3-(4-メトキシフェニルスルファニル)-7-フェニルヘプタノエート ( 3g , 7mM ) の THF ( 10mL ) およびメタノール ( 15mL ) 溶液に滴下する。この反応系を 23 にて 6 時間攪拌する。次いでこの混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 150mL ) と水 ( 75mL ) との間で分配させる。得られる相を分離し、該水性相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 2x30mL ) で逆抽出する。これら有機相を併合し、  $\text{NaHCO}_3$  ( 50mL ) で洗浄し、乾燥 (  $\text{MgSO}_4$  ) し、真空下で濃縮して、 ( ± ) -t-ブチ

10

20

30

40

50

ル (2R\*,3R\*)-2-ヒドロキシメチル-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニルヘプタノエート (3.1g, 96%) を得る。これを更に精製することなしに使用する。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ: 7.81-7.76 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.09-6.98 (m, 4H), 4.30-4.21 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.67-3.61 (m, 1H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.82 (dd, J=9.0, 5.5Hz, 1H), 2.48 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.51-1.35 (m, 3H), 1.25-1.13 (m, 1H); MS (FAB) m/e 463 (M+H)<sup>+</sup>

工程 F : (±)- (2R\*,3R\*)-2-ヒドロキシメチル-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニルヘプタノエート (3.1g, 6.7mM) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20ml) 溶液に添加する。この反応を TLC 分析 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 5% MeOH) により追跡し、該エステルの全てが消費される前に該反応系を濃縮し、CHCl<sub>3</sub> (3x15ml) と共に共沸させる。得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 5% MeOH) により精製して、純粋な (±)- (2R\*,3R\*)-2-ヒドロキシメチル-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニルヘプタノエート (1.4g, 51%) を得る: <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ: 7.78 (d, J=7.0Hz, 2H), 7.25-7.11 (m, 3H), 7.07-6.93 (m, 4H), 6.5-5.7 (bs, 1H), 4.34-4.26 (bm, 1H), 3.95-3.89 (bm, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81-3.69 (bm, 1H), 3.13-3.06 (bm, 1H), 2.46-2.37 (bm, 2H), 1.75-1.67 (bm, 2H), 1.48-1.30 (bm, 3H), 1.22-1.09 (bm, 1H); MS (FAB) m/e 406 (M+H)<sup>+</sup>

工程 G : (±)-3-(R\*)-[1-(R\*)-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-5-フェニルペンチル]オキセタン-2-オン (20ml) 溶液に添加する。この反応を TLC 分析 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 5% MeOH) により追跡し、該エステルの全てが消費される前に該反応系を濃縮し、該エステルの全てが消費される前に該反応系を濃縮し、得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 5% MeOH) により精製して、純粋な (±)-3-(R\*)-[1-(R\*)-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-5-フェニルペンチル]オキセタン-2-オン (0.63g, 63%) を得る: <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ: 7.75-7.70 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 7.03-6.95 (m, 2H), 4.41 (t, J=6.2Hz, 1H), 4.31 (t, J=5.4Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.44-3.37 (m, 1H), 2.53 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.58-1.38 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (75.5MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ: 167.83, 164.25, 141.89, 130.91, 128.21, 128.17, 125.65, 114.65, 113.91, 65.04, 63.83, 55.68, 50.47, 35.16, 30.91, 27.04, 25.73; MS (FAB) m/e 389 (M+H)<sup>+</sup>

工程 H : (±)- (2R\*,3S\*)-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(フェニルスルファニルメチル)ヘプタノエート (20ml) 溶液に添加する。この反応を TLC 分析 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 5% MeOH) により追跡し、該エステルの全てが消費される前に該反応系を濃縮し、得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 5% MeOH) により精製して、純粋な (±)- (2R\*,3S\*)-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(フェニルスルファニルメチル)ヘプタノエート (0.64g, 82%) を得る: m.p. 133-135°C; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ: 7.75 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.30-7.17 (m, 8H), 7.06 (d, J=7.3Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.6Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.63 (bs, 1H), 3.52 (dd, J=14.2, 7.7Hz, 1H), 3.14 (dd, J=14.2, 5.2Hz, 1H), 2.98 (bs, 1H), 2.43 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.78-1.62 (m, 1H), 1.50-1.34 (m, 2H), 1.28-1.07 (m, 2H); MS (FAB) m/e 489 (M<sup>+</sup>); 元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>) C, H, N.

工程 I : (±)- (2R\*,3S\*)-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(フェニルスルファニルメチル)ヘプタノエート (20ml) 溶液に添加する。この反応を TLC 分析 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 5% MeOH) により追跡し、該エステルの全てが消費される前に該反応系を濃縮し、得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 5% MeOH) により精製して、純粋な (±)- (2R\*,3S\*)-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(フェニルスルファニルメチル)ヘプタノエート (0.64g, 82%) を得る: m.p. 133-135°C; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ: 7.75 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.30-7.17 (m, 8H), 7.06 (d, J=7.3Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.6Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.63 (bs, 1H), 3.52 (dd, J=14.2, 7.7Hz, 1H), 3.14 (dd, J=14.2, 5.2Hz, 1H), 2.98 (bs, 1H), 2.43 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.78-1.62 (m, 1H), 1.50-1.34 (m, 2H), 1.28-1.07 (m, 2H); MS (FAB) m/e 489 (M<sup>+</sup>); 元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>) C, H, N.

## エニルスルファニルメチル)ヘプタン酸ヒドロキシアミド

( $\pm$ )-(2R\*,3S\*)-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(フェニルスルファニルメチル)ヘプタン酸(0.42g, 0.84mM)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3mL)に溶解し、0に冷却する。オキサリルクロリドのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(1.5mL, 3mM)を滴下し、該浴を取り外し、この反応系を加温し、23にて1時間攪拌する。次いで、この反応系を真空下で濃縮し、CHCl<sub>3</sub>と共に共沸させる。得られる油状物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)に溶解し、0に冷却し、0-(トリメチルシリル)ヒドロキシアミン(0.3mL, 2.6mM)を滴下する。該浴を取り外し、この反応系を20に昇温する。次いで、この反応系をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)と1N HCl(10mL)との間で分配させる。次に、得られる有機相を分離し、水(10mL)で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、かつ真空下で濃縮して、( $\pm$ )-(2R\*,3S\*)-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(フェニルスルファニルメチル)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(0.37g, 87%)を得る。この反応から得られたこの物質は分析的に純粹である:m.p.133-135; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ: 7.74-7.69(m, 2H), 7.32-7.17(m, 1H), 7.15-7.08(m, 1H), 7.06-7.01(m, 4H), 3.87(s, 3H), 3.49(dd, J=13.8, 5.3Hz, 1H), 3.39(q, J=5.3Hz, 1H), 3.21(dd, J=13.8, 9.8Hz, 1H), 2.98-2.85(m, 1H), 2.43(t, J=7.3Hz, 2H), 1.78-1.71(m, 2H), 1.41-1.10(m, 4H); MS(FAB) m/e 514(M+H)<sup>+</sup>; 元素分析(C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub>)C, H, N.

工程J: ( $\pm$ )-(2R\*,3S\*)-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(ベンゼンスルホニルメチル)ヘプタン酸ヒドロキシアミド

( $\pm$ )-t-ブチル(2R\*,3R\*)-2-ヒドロキシメチル-3-(4-メトキシフェニルスルファニル)-7-フェニルヘプタノエートの、( $\pm$ )-t-ブチル(2R\*,3R\*)-2-ヒドロキシメチル-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニルヘプタノエートへの酸化手順を利用して、( $\pm$ )-(2R\*,3S\*)-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(フェニルスルファニルメチル)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(80mg)を( $\pm$ )-(2R\*,3S\*)-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-フェニル-2-(ベンゼンスルホニルメチル)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(78mg, 87%)に転化する。この反応から得た物質は分析的に純粹である;<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ: 7.92(d, J=7.5Hz, 2H), 7.78-7.61(m, 5H), 7.23-7.02(m, 7H), 3.92-3.78(m, 5H), 3.35-3.23(m, 2H), 2.41(t, J=7.4Hz, 2H), 1.68-1.62(m, 2H), 1.40-1.05(m, 4H); MS(FAB) m/e 545(M+H)<sup>+</sup>; 元素分析(C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>7</sub>S<sub>2</sub>)C, H, N.

実施例48: ( $\pm$ )-2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド

工程A: 1-(5-フェニルペンタン-1-スルホニル)-4-メトキシベンゼンホスホラストリブロミド(7.1mL, 75mM)を攪拌しつつ、徐々に、5-フェニルペンタノール(25g, 150mM)に0にて添加する。該浴を取り外し、この反応系を23にて2時間攪拌し、次いで70に昇温する。3時間後に、該反応系を冷却し、氷(250g)上に注ぐ。この混合物をエーテル(500mL)で抽出する。得られる有機相を水(100mL)、NaHCO<sub>3</sub>(2x200mL)で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)する。得られる溶液を真空下で濃縮して上記ブロミド(28g)を得る。これを更に精製することなく使用する。この粗製ブロミドをEtOH(70mL)および4-メトキシベンゼンチオール(18g, 130mM)に溶解し、0に冷却する。21% (w/w)のNaOEtのEtOH溶液(46mL, 120mM)を徐々に添加し、この反応系を50に加温する。26時間後、この反応系を冷却し、真空下で濃縮して、粗製スルフィド(36g)を得、これを更に精製することなく使用する。この粗製スルフィドをMeOH(500mL)およびTHF(75mL)に溶解し、10に冷却する。オキソン(115g, 187mM)の水(500mL)溶液を1時間かけて徐々に添加する。この反応系を周囲温度まで昇温させ、18時間攪拌する。得られる有機相を真空下で除去し、得られる混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(800mL)と水(500mL)との間で分配させる。この水性相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2x100mL)で逆抽出し、得られる有機相を併合する。乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、該有機相を真空下で濃縮し、得られる固体をMeOHから2回再結晶化させ、純粹な1-(5-フェニルペンタン-1-スルホニル)-4-メトキシベンゼン(28.3g, 3段階に対して58%)を得る:m.p.64-65; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7.81(d, J=8.7Hz, 2H), 7.28-7.23(m, 2H), 7.17(d, J=6.7Hz, 1H), 7.11(d, J=7.5Hz, 2H), 7.01(d, J=8.7Hz, 2H), 3.88(s, 3H), 3.06-3.01(m, 2H), 2.57(t, J=7.6Hz, 2H), 1.77-1.66(m, 2H), 1.62-1.54(m, 2H), 1.43-50

1.35 ( m, 2H ) ; MS ( FAB ) m/e 319 ( M+H ) <sup>+</sup>

工程 B : ( ± ) -メチル2-ヒドロキシ-3- ( 4-メトキシベンゼンスルホニル ) -2-メチル-7-フェニルヘプタノエート

n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 ( 1.9ml , 4.4mM ) を、 1- ( 5-フェニルペンタン-1-スルホニル ) -4-メトキシベンゼン ( 1.35g , 4.24mM ) のTHF ( 15ml ) 溶液に、 -78 にて滴下する。この反応系を-78 にて15分間攪拌し、 -30 まで15分かけて昇温し、次いで再度-78

に戻す。次いで、この溶液を、カニューレにより、予め-78 に冷却したメチルピルベート ( 0.82g , 7.2mM ) のTHF ( 5ml ) 溶液に注入する。15分後に、この反応系を徐々に-30 まで15分かけて昇温させ、その後NH<sub>4</sub>Cl ( 15ml ) 溶液で反応停止する。この反応系を、

エーテル ( 150ml ) と水 ( 50ml )との間で分配させ、得られる相を分離する。該エーテル相を塩水 ( 50ml ) で洗浄し、乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) し、真空下で濃縮する。得られる粗生成物を勾配溶出クロマトグラフィー ( シリカ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の1%MeOH ) により精製して、メチル2-ヒドロキシ-3- ( 4-メトキシベンゼンスルホニル ) -2-メチル-7-フェニルヘプタノエート生成物 ( 0.60g , 35% ) のジアステレオマー混合物 ( 2:3の比 ) を得る。各異性体の分析用サンプルは同一の条件を使用して更にクロマトグラフィー処理することにより得る。

上部異性体: メチル2-ヒドロキシ-3- ( 4-メトキシベンゼンスルホニル ) -2-メチル-7-フェニルヘプタノエート: <sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : δ: 7.78 ( d, J=8.7Hz, 2H ) , 7.28-7.23 ( m, 2H ) , 7.19-7.14 ( m, 1H ) , 7.06 ( d, J=7.6Hz, 2H ) , 6.99-6.94 ( m, 2H ) , 4.0-3.7 ( br, 1H ) , 3.87 ( s, 3H ) , 3.78 ( s, 3H ) , 3.34-3.30 ( m, 1H ) , 2.45 ( t, J=7.5Hz, 2H ) , 1.98-1.75 ( m, 2H ) , 1.61 ( s, 3H ) , 1.48-1.38 ( m, 2H ) , 1.29-1.10 ( m, 2H ) ; MS ( FAB ) m/e 421 ( M+H ) <sup>+</sup>; 下

部異性体: メチル2-ヒドロキシ-3- ( 4-メトキシベンゼンスルホニル ) -2-メチル-7-フェニルヘプタノエート: <sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : δ: 7.77-7.74 ( m, 2H ) , 7.28-7.23 ( m, 2H ) , 7.20-7.15 ( m, 1H ) , 7.09 ( d, J=7.6Hz, 2H ) , 6.99-6.94 ( m, 2H ) , 3.87 ( s, 3H ) , 3.84 ( s, 3H ) , 3.64 ( bs, 1H ) , 3.52 ( t, J=6.5Hz, 1H ) , 2.51 ( t, J=7.5Hz, 2H ) , 1.92-1.86 ( m, 2H ) , 1.52-1.33 ( m, 4H ) , 1.41 ( s, 3H ) ; MS ( FAB ) m/e 421 ( M+H ) <sup>+</sup>

工程 C : ( ± ) 2-ヒドロキシ-3- ( 4-メトキシベンゼンスルホニル ) -2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド

ナトリウム球 ( 0.13g , 5.7mM ) を、 0 にて、ヒドロキシラミン塩酸塩 ( 0.29g , 4.2mM ) のMeOH ( 4ml ) 溶液に添加する。この反応系を、該ナトリウム全てが反応するまで、加温する。この混合物を、 ( ± ) -メチル2-ヒドロキシ-3- ( 4-メトキシベンゼンスルホニル ) -2-メチル-7-フェニルヘプタノエート ( 0.6g , 1.4mM ) に添加し、 23 にて攪拌する。12

時間後、追加のヒドロキシラミン塩酸塩 ( 0.15g , 2.2mM ) およびナトリウム ( 60mg , 2.6mM ) を、冷却しつつ順次添加する。1時間後、この反応系をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 100ml ) と飽和NH<sub>4</sub>Cl 溶液 ( 50ml )との間で分配させる。得られる水性相を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 2x20ml ) で逆抽出する。

併合した有機相を0.5N HCl ( 30ml ) 、塩水 ( 30ml ) で洗浄し、乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) し、真空下で濃縮する。得られる粗生成物を逆相HPLC ( 0.1% TFA/H<sub>2</sub>O 中 40-100% CH<sub>3</sub>CN、30分 ) により精製して、ジアステレオマーの混合物としてヒドロキサム酸 ( ± ) 2-ヒドロキシ-3- ( 4-メトキシベンゼンスルホニル ) -2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミドを得る。これらのジアステレオマーを分取TLC ( シリカ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の4%MeOH ) によって多重溶出により分離する: 上部異性体: 2-ヒドロキシ-3- ( 4-メトキシベンゼンスルホニル ) -2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド: <sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : δ: 9.25 ( bs, 1H ) , 7.77 ( d, J=8.7Hz, 2H ) , 7.27-7.12 ( m, 3H ) , 7.06-6.96 ( m, 4H ) , 4.34 ( bs, 1H ) , 3.87 ( s, 3H ) , 3.47-3.42 ( m, 1H ) , 2.37 ( t, J=7.6Hz, 2H ) , 1.78-1.52 ( m, 4H ) , 1.70 ( s, 3H ) , 1.45-1.10 ( m, 2H ) ; MS ( イオンスプレイ ) m/e 422 ( M+H ) <sup>+</sup>; 下部異性体: 2-ヒドロキシ-3- ( 4-メトキシベンゼンスルホニル ) -2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド: <sup>1</sup>

H NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : δ: 9.50 ( bs, 1H ) , 7.74 ( bm, 2H ) , 7.28-7.12 ( m, 3H ) , 7.07-7.03 ( m, 4H ) , 5.0-4.4 ( br, 1H ) , 3.87 ( s, 3H ) , 3.65-3.55 ( bm, 1H ) , 2.48 ( bt, 2H ) , 1.98-1.90 ( bm, 2H ) , 1.55-1.18 ( bm, 7H ) ; MS ( イオンスプレイ ) m/e 422 ( M+H ) <sup>+</sup>

実施例49: ( ± ) -3- ( 4-メトキシフェニルスルファニル ) -2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド

10

20

30

40

50

## (E)-エチル2-メチル-7-フェニルヘプト-2-エノエート

トリエチル-2-ホスホノプロピオネート(12g, 50mM)および5-フェニルペンタナール(7g, 43mM)を無水THF(100mL)に溶解し、10℃に冷却する。ナトリウムエトキシドのエタノール溶液(23mL, 21%, 43mM)を20分間かけて徐々に添加し、この反応系を23℃に加温する。1時間攪拌した後、この反応を、飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液(30mL)の添加により停止させる。

この反応系を真空下で濃縮して該THFを除去し、石油エーテル(400mL)で希釈し、1N HCl(100mL)、H<sub>2</sub>O(100mL)、NaHCO<sub>3</sub>(100mL)および塩水(100mL)で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)する。この溶液を真空下で濃縮し、2%エーテル/石油エーテルを溶出液として使用した、シリカゲルのプラグ(plug)を介して濾過することにより精製して、(E)-エチル2-メチル-7-フェニルヘプト-2-エノエート(8.9g, 84%)を得る。これは少量(10%)のZ-異性体を含有する:<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7.29-7.23(m, 2H), 7.19-7.14(m, 3H), 6.75(dt, J=15.5, 1.5Hz, 1H), 4.18(q, J=7.1Hz, 2H), 2.62(t, J=7.5Hz, 2H), 2.18(q, J=7.0Hz, 2H), 1.81(s, 3H), 1.70-1.59(m, 2H), 1.54-1.42(m, 2H), 1.28(t, J=7.1Hz, 3H); MS(FAB), m/e 247(M+H)<sup>+</sup>

## 工程B: (E)-2-メチル-7-フェニルヘプト-2-エン酸

水酸化ナトリウム(1.4g, 35mM)を、(E)-エチル2-メチル-7-フェニルヘプト-2-エノエート(8.6g, 35mM)のMeOH(40mL)および水(2mL)溶液に、0℃にて溶解する。この反応系を23℃にて2時間攪拌し、次いで50℃にて24時間加熱する。冷却後、この反応系を真空下で濃縮し、2N HCl(15mL)とCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(60mL)との間で分配させる。得られる水性相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2x30mL)で逆抽出し、得られる有機相を併合し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)する。この溶液を真空下で濃縮し、勾配溶出クロマトグラフィー(シリカ, 20-40%のエーテルの石油エーテル溶液)により精製して、(E)-2-メチル-7-フェニルヘプト-2-エン酸(4.9g, 65%)を得る:<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7.30-7.23(m, 2H), 7.20-7.14(m, 3H), 6.90(dt, J=15.4, 1.3Hz, 1H), 2.62(t, J=7.5Hz, 2H), 2.22(q, J=7.0Hz, 2H), 1.81(s, 3H), 1.69-1.58(m, 2H), 1.55-1.43(m, 2H); MS(FAB), m/e 219(M+H)<sup>+</sup>

## 工程C: (±)-3-(4-メトキシフェニルスルファニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸

(E)-2-メチル-7-フェニルヘプト-2-エン酸(2.2g, 10mM)、4-メトキシベンゼンチオール(2.8g, 20mM)およびピペリジン(0.1mL, 1mM)を併合し、85℃にて12時間加熱する。この反応系を冷却し、かつ勾配溶出クロマトグラフィー(シリカ, 35-100%のエーテルの石油エーテル溶液)により精製して、(±)-3-(4-メトキシフェニルスルファニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸(0.9g, 25%)を得る:<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7.39-7.34(m, 2H), 7.29-7.25(m, 2H), 7.20-7.11(m, 3H), 6.81(m, 2H), 3.79(s, 1.5H), 3.78(s, 1.5H), 3.30-3.16(m, 1H), 2.70-2.54(m, 3H), 1.72-1.40(m, 6H), 1.28(d, J=7.0Hz, 1.5H), 1.22(d, J=7.0Hz, 1.5H); MS(FAB), m/e 359(M+H)<sup>+</sup>

## 工程D: (±)-3-(4-メトキシフェニルスルファニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド

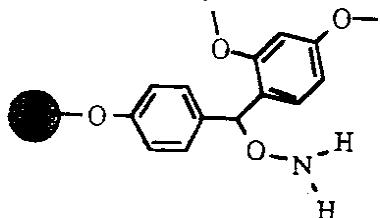
(±)-3-(4-メトキシフェニルスルファニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸(0.38g, 1.1mM)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)に溶解し、0℃に冷却する。オキサリルクロリドのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(0.7mL, 1.4mM)を滴下し、該浴を取り外し、この反応系を加温し、23℃にて3時間攪拌する。次いで、この反応系を真空下で濃縮し、CHCl<sub>3</sub>と共に共沸させる。得られる油状物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3mL)に溶解し、0℃に冷却し、0-(トリメチルシリル)ヒドロキシラミン(0.4mL, 3.4mM)を滴添する。該浴を取り外し、該反応系を20℃に加温する。次いで、この反応系をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)と1N HCl(10mL)との間で分配させる。次いで、得られる有機相を分離し、水(10mL)で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、真空下で濃縮して、(±)-3-(4-メトキシフェニルスルファニル)-2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド(0.37g, 90%)を得る。これを更に精製することなく使用する:<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7.30-7.18(m, 4H), 7.14-7.07(m, 3H), 7.80-7.73(m, 2H), 3.73(s, 1.5H), 3.72(s, 1.5H), 3.12-3.06(m, 0.5H), 2.97-2.90(m, 0.5H), 2.53(m, 2H), 2.32-2.19(m, 1H), 1.68-1.50

.25 ( m, 6H ) , 1.16 ( d, J=7.0Hz, 1.5H ) , 1.11 ( d, J=7.0Hz, 1.5H ) ; MS ( FAB ) , m/e 374 ( M+H ) <sup>+</sup>

工程 E : ( ± ) -3- ( 4-メトキシベンゼンスルホニル ) -2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド

( ± ) -3- ( 4-メトキシフェニルスルファニル ) -2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド ( 0.37g , 1.1mM ) の MeOH ( 10ml ) 溶液を 0 <sup>10</sup> に冷却し、オキソン ( 1.2g , 1.9mM ) の水 ( 8ml ) 溶液を10分間かけて滴下する。該浴を取り外し、該反応系を20 <sup>10</sup> に昇温し、16時間攪拌する。次いで、この混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 70ml ) と水 ( 50ml )との間で分配させる。該水性相を逆抽出 ( 2x20ml ) し、有機画分を併合し、塩水で洗浄し、乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) する。この溶液を真空下で濃縮し、CH<sub>3</sub>CN/0.1% TFAを使用した逆相HPLCで精製して、( ± ) -3- ( 4-メトキシベンゼンスルホニル ) -2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド ( 0.35g , 79% ) を得る : MS ( FAB ) , m/e 406 ( M+H ) <sup>+</sup>。これらのジアステレオマーを、MeOH/0.2%TFAを使用した逆相HPLCにより分離して、迅速溶出異性体 : 3- ( 4-メトキシベンゼンスルホニル ) -2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド ( 15mg ) : <sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, DMSO ) : 10.60 ( s, 1H ) , 8.88 ( bs, 1H ) , 7.76 ( d, J=8.7Hz, 2H ) , 7.24 ( t, J=7.7Hz, 2H ) , 7.16-7.12 ( m, 3H ) , 7.06 ( d, J=7.0Hz, 2H ) , 3.85 ( s, 3H ) , 3.34-3.27 ( m, 1H ) , 2.65-2.58 ( m, 1H ) , 2.40-2.31 ( m, 2H ) , 1.62-1.05 ( m, 6H ) , 1.19 ( d, J=6.9Hz, 3H ) ; および緩慢溶出異性体 : 3- ( 4-メトキシベンゼンスルホニル ) -2-メチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド ( 60mg ) : <sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, DMSO ) : 10.57 ( s, 1H ) , 8.75 ( bs, 1H ) , 7.76 ( d, J=8.6Hz, 2H ) , 7.24 ( t, J=7.7Hz, 2H ) , 7.16-7.13 ( m, 3H ) , 7.06 ( d, J=7.0Hz, 2H ) , 3.85 ( s, 3H ) , 3.43-3.38 ( m, 1H ) , 2.88-2.83 ( m, 1H ) , 2.42-2.35 ( m, 2H ) , 1.75-1.67 ( m, 2H ) , 1.41-1.30 ( m, 2H ) , 1.23-1.10 ( m, 2H ) , 1.06 ( d, J=7.1Hz, 3H )

実施例50: 4- ( 2', 4' -ジメトキシフェニル-0-メチルヒドロキシラミン ) フェノキシメチル - コポリ ( スチレン-1%-ジビニルベンゼン ) -樹脂 ( 100-200メッシュ )



リンク ( Rink ) 酸樹脂 ( 1g , 0.63mM ) を周囲温度にて、DMF ( 10ml ) により15分間膨潤させる。N-ヒドロキシフルタリイミド ( 514mg , 3.15mM ) を、該樹脂懸濁液に添加し、次いでベンゼンスルホン酸 ( 19mg , 0.13mM ) を添加する。この混合物を機械的攪拌装置により攪拌し、50 <sup>40</sup> にて5時間加熱する。次に、この混合物を周囲温度まで冷却し、更に12時間攪拌し、その後該樹脂を濾別し、DMF ( 5x25ml ) 、DMF:H<sub>2</sub>O ( 70:30; 5x25ml ) 、THF ( 10x25ml ) およびジエチルエーテル ( 10x25ml ) で強く洗浄する。次に、該樹脂を40 <sup>40</sup> にて高真空中で一夜乾燥する。樹脂IIのIRスペクトルは、フルタリイミドカルボニルの伸縮に対応する、1733cm<sup>-1</sup>にカルボニルの吸収を示す。%Nに基づく元素分析は0.26:0.28 ( 計算値 ) であることを示した ( 付加率=0.18mM/g ) 。ベンゼンスルホン酸の代わりにカンファースルホン酸を使用して、もう一つの手順を以下のように実施する ( 1734cm<sup>-1</sup>にカルボニル伸縮を観測 ) 。

該樹脂を10分間t-ブタノール20mlで膨潤させる。ヒドラジンハイドレート ( 10ml ) を、該混合物に添加し、この反応系を機械的に攪拌しつつ12時間60 <sup>40</sup> に加温する。その後この反応系を周囲温度まで冷却する。該樹脂を濾別し、DMF ( 10x25ml ) 、THF ( 10x25ml ) およびジエチルエーテル ( 10x25ml ) で強く洗浄し、次いで40 <sup>40</sup> にて高真空中で一夜乾燥する。

樹脂IIIのIRスペクトルは、出発物質中に存在する1733cm<sup>-1</sup>にカルボニルの伸縮吸収を示さなかった。%Nに基づく元素分析は0.43:0.42 ( 付加レベル0.3 mM/gに相当 ) ( カンファースルホン酸を合成で使用 ) であることを示した。%Nは0.57; 0.54 ( 付加率0.38mM/gに相当 ) 。

実施例51: 3- ( 4-メトキシフェニルスルホニル ) プロピオン酸の、樹脂IIIとのカップリ

10

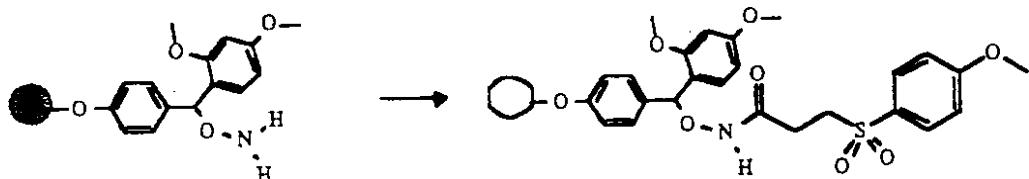
20

30

40

50

ング



樹脂III 200mgをDMF(3mL)で膨潤する。この懸濁液に、3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオン酸(610mg, 2.5mM)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDCI; 477mg, 2.5mM)を、周囲温度にて添加する。この反応混合物を渦流振盪器を使用して、12時間周囲温度にて振盪し、その後該樹脂を濾別し、かつDMF:H<sub>2</sub>O(80:20; 5x5mL)、DMF(5x5mL)、THF(5x5mL)およびジエチルエーテル(5x5mL)で強く洗浄する。この樹脂IVを40℃にて12時間高真空中で乾燥する。そのIRスペクトルは、該結合したヒドロキサメートに対応する、1675cm<sup>-1</sup>におけるカルボニル吸収を示す。

#### 実施例52：樹脂IVからのヒドロキサム酸の開裂

樹脂IV(200mg)を、3mLの塩化メチレンで10分間膨潤する。トリフルオロ酢酸(TFA; 0.3mL)を、該混合物に周囲温度にて滴下し、得られる混合物を30分間攪拌する。この樹脂は、該TFAの添加の際に暗青色に変わった。次いで、この混合物を濾過し、塩化メチレン5mLづつで2回洗浄する。得られる濾液をロータリーエバポレーターで蒸発させて、20mgの粗生成物を得る。この粗反応混合物のLC/MSトレースはこれが75面積%以上の所定の生成物(3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオン酸が6面積%で存在)を含むことを示す：<sup>1</sup>H NMR(MeOH-d<sub>4</sub>): 2.45(t, 2H), 3.45(t, 2H), 3.90(s, 3H), 7.15(d, 2H), 7.85(d, 2H)。

#### 実施例53：4-O-メチルヒドロキシラミン)フェノキシメチルコポリ(スチレン-1%-ジビニルベンゼン)-樹脂(100-200メッシュ)の合成

1Lのジャケットを備えた、底部のバルブとオーバーヘッドスターーラーをもつ反応器(エース(Ace)カタログ#8090)に、ワン(Wang)樹脂(18.35g, 20meq)およびテトラヒドロフラン(THF, 450mL)を投入する。この混合物を約15分間穏やかに攪拌し、次いでできる限り、多孔質ガラスフリットを備えたチューブを介して、真空吸引器により除去する。新たにTHFを添加し、次いでトリフェニルホスフィン(15.74g, 60mM)およびN-ヒドロキシタルイミド(16.31g, 100mM)を添加する。得られる混合物を攪拌し、-5~0℃に冷却する。ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(11.8mL, 60mM)を、温度を<5℃に維持するように、徐々に添加する。この添加が完了したら、該攪拌した混合物を徐々に室温まで昇温させ、一夜攪拌する。上記のような浸漬チューブを介して吸引することにより、反応液をできる限り除去する。該樹脂を、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF, 200mL)を投入することにより洗浄し、該混合物を3-5分間攪拌し、次いで吸引によって可能な限りの洗液を除去する。同様に、該樹脂を周期的に、追加部分のDMFおよびメタノール(2回)、THF(2回)およびメタノール(1回)で洗浄する。該樹脂の一部を分析の目的で取り出す: IR 1734cm<sup>-1</sup> (C=O)。

該反応器内に残された該樹脂に、THF(400mL)および200mLの、メチルアミン(2.31M)の40%水性溶液を添加する。この反応混合物を、40℃にて2時間穏やかに攪拌し、次いで室温まで冷却(この混合物をこの温度に一夜維持することができる)する。吸引により、可能な限りの反応液を除去し、該樹脂を上記のような溶媒列で洗浄する。最後のメタノール洗浄に引き続き、追加のメタノールを使用して、該樹脂を該反応器の底部からフラッシングし、これを濾過により単離する。この濾過した樹脂を真空中で、NMT 40℃にて乾燥する。収量18-18.5g樹脂: アミン付加率1.02meq/g (p-トルエンスルホン酸によるTHFの電位差滴定に基づく); IR(微量) 3316cm<sup>-1</sup> (w, -NH<sub>2</sub>)。元素分析によりC, 87.07%; H, 7.77%; N, 1.58%であることが分かり、これは1.13窒素原子/g樹脂に相当する。

#### 樹脂の検定

4-ニトロフェニルエタンヒドロキサム酸の調製: 200mgの該乾燥した樹脂のサンプル(約0.2mM)を、5-または10-mLの樹脂反応器(ポリプロピレンフリットを備えたポリプロピレ

10

20

30

40

50

ンシリジバーレル)に投入する。この樹脂を無水DMFで約15分間膨潤させ、次いで115mgの1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDCI, 0.6mM)を添加する。次に、この混合物に、4-ニトロフェニル酢酸(115mg, 0.6mM)を添加する。この反応器にキャップを施し、該混合物を一夜ゆっくりと攪拌する(ロッカーベッド装置を使用)。この反応液を真空濾過(該樹脂反応器は小さなゴム製の真空フラスコアダプタを介して挿入する)して除去し、該樹脂を数部分(2-3ml)の以下の溶媒で洗浄する。即ち、DMF(4-5部分)、MeOHまたは50%水性DMF(3-4部分)、THF(3-4部分)およびMeOH(2-3部分)。この樹脂(依然としてシリジ反応器内にある)を、NMT 40にて真空下で、少なくとも4時間乾燥する。

この乾燥した樹脂に、2mlのジクロロメタン(DCM)、次いで2mlのトリフロロ酢酸(TFA)を添加する。更に、20mlの水を添加する(ヒドロキサム酸生成物からの「無水物」の形成を減ずると考えられる)。この混合物を約1時間反応させ、この反応液を、風袋の分かっているコレクタにあける。この樹脂を1-21mlづつのDCMで、次に1-21mlづつのトルエンで洗浄する。この併合した濾液をNMT 30にて約2mlまで濃縮し、追加のトルエン2mlを添加し、得られる溶液を真空下で濃縮乾固する(ロータリーエバポレーター、次いでNMT 30にて真空オープンで、TFAの存在下での加熱は該「無水物」不純物の形成を促進することに注意)。得られる残渣を秤量し、重量%純度について分析する(標準応答因子(response factor)としてカルボン酸を使用する)。4-ニトロフェニルエタンヒドロキサム酸に関する典型的な結果: 60-70wt%純度において29-30mgの固形分; 90-97A%純度(261nm): <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD): 8.13(d, 2H), 7.25(d, 2H), 4.85(bs, OH, NH), 3.55(s, 2H); <sup>13</sup>C NMR: 169.4, 144.3, 131.3, 124.6, 40.2。これは、1meq/gにおける、樹脂からの50-55%なる付加/クリップ(load/clip)化学収率を反映する。

#### 実施例54: ワン(Wang)樹脂の合成

##### 工程 A

ワン樹脂(20g, 15mM)を300mlの無水DMFで15分間膨潤する。次いで、ジエチルホスホノ酢酸(8.83g, 45mM)のDMF(50ml)溶液を、次いでピリジン(7.12g, 90mM)および2,6-ジクロロベンゾイルクロリド(9.4g, 45mM)を添加する。得られる混合物を室温にて20時間攪拌する。該樹脂を濾別し、連続的にDMF(3x)、H<sub>2</sub>O(3x)、DMF(3x)、THF(10x)およびEt<sub>2</sub>O(10x)で洗浄し、次に40にて20時間真空下で乾燥する。

IR(微量) (C=O) 1738cm<sup>-1</sup>

##### 工程 B

工程 A の該投入樹脂(1g, 0.75mM)を無水THF(10ml)で15分間膨潤させ、次いでカリウムビス(トリメチルシリル)アミドの0.5Mトルエン(4ml)溶液を0にて添加する。この混合物を室温まで昇温させ、30分間振盪する。次いで、該溶媒を該樹脂の上部から排液し、次いで無水シクロヘキサン(10ml)およびイソバレルアルデヒド(0.17g, 2mM)を添加する。この混合物を約72時間振盪し、工程 A におけるように処理する。

IR(微量) (C=O) 1718cm<sup>-1</sup>

##### 工程 C

3,4-ジメトキシベンゼンチオール(11.9g, 70mM)の無水THF(54.4ml)溶液に、0にて、2.5Mのn-ブチルリチウム(5.6ml, 14mM)の溶液を添加し、この溶液を室温にて15分間攪拌する。

該工程 B からの該樹脂(0.25g, 0.19mM)を無水THF(2.5ml)で15分間膨潤させ、4mlの上で調製した1Nチオール/チオレート母液を添加する。この混合物を約100時間振盪し、工程 A におけるように処理する。

IR(微量) (C=O) 1732cm<sup>-1</sup>

##### 工程 D

工程 3 からの樹脂(0.25g, 0.19mM)を、1,4-ジオキサン(5ml)で15分間膨潤させ、m-クロロパーオキシ安息香酸(0.44g, 2.5mM)の1,4-ジオキサン(2ml)溶液を添加する。この混合物を16時間振盪し、工程 A におけるように処理する。

##### 工程 E

10

20

30

40

50

工程 D からの樹脂 (0.25g, 0.19mM) を、1:1 ジクロロメタン / トリフロロ酢酸 (3ml) で 1-2 時間処理する。この樹脂を濾過し、ジクロロメタン (2x1ml) で洗浄する。併合した濾液を真空下で濃縮して、3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -5-メチルヘキサン酸 (9.8mg) を得る。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.85 (d, 3H), 0.92 (d, 3H), 1.4 (m, 1H), 1.6-1.8 (m, 2H), 2.55 (dd, 1H), 2.9 (dd, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.0 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.5 (d, 1H)

MS (APCI; ループ) m/z 348 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 331 (M+H)<sup>+</sup>

#### 工程 F

該ヒドロキシルアミン結合ワン樹脂 (50mg, 0.037mM) を、無水DMF (1ml) で 15 分間膨潤させ、次いで 1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (30mg, 0.16mM)、および工程 E からの該カルボン酸の無水DMF (1ml) 溶液を添加する。この混合物を 20 時間振盪し、工程 A におけるように処理する。

#### 工程 G

工程 F からの該樹脂を 1:1 ジクロロメタン / トリフロロ酢酸 (2ml) で 1.5 時間処理する。この樹脂を濾過し、ジクロロメタン (2x1ml) で洗浄する。併合した濾液を真空下で濃縮して、3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -5-メチルヘキサン酸ヒドロキシアミン (9.8mg) を得る。

MS (H-isp; LCMS) m/z 363 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 346 (M+H)<sup>+</sup>

以下のヒドロキサム酸化合物を、適当な出発物質を使用し、本実施例の工程に従って合成する。

5- (4-ブトキシフェニル) -3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) ペンタン酸ヒドロキシアミド : MS (APCI; LCMS) m/z 466 (M+H)<sup>+</sup>

3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) ヘキサン酸ヒドロキシアミド : MS (H-isp; LCMS) m/z 332 (M+H)<sup>+</sup>

3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -4-メチルペンタン酸ヒドロキシアミド : MS (H-isp; LCMS) m/z 332 (M+H)<sup>+</sup>

3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -5-メチルヘキサン酸ヒドロキシアミド : MS (H-isp; LCMS) m/z 346 (M+H)<sup>+</sup>

3- (3-ベンジルオキシフェニル) -3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -N-ヒドロキシプロピオニアミド : MS (H-isp; LCMS) m/z 472 (M+H)<sup>+</sup>

3- (2-ベンジルオキシフェニル) -3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -N-ヒドロキシプロピオニアミド : MS (APCI; LCMS) m/z 472 (M+H)<sup>+</sup>

3- (3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) -3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -N-ヒドロキシプロピオニアミド : MS (APCI; LCMS) m/z 502 (M+H)<sup>+</sup>

3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -N-ヒドロキシ-3- (3-フェノキシフェニル) プロピオニアミド : MS (APCI; LCMS) m/z 458 (M+H)<sup>+</sup>

3- (3- (4-クロロフェノキシ) フェニル) -3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -N-ヒドロキシプロピオニアミド : MS (H-isp; LCMS) m/z 492 (M+H)<sup>+</sup>

3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -N-ヒドロキシ-3- (3- (4-メトキシフェノキシ) フェニル) プロピオニアミド : MS (H-isp; LCMS) m/z 488 (M+H)<sup>+</sup>

2- [ビフェニル-4-イル- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -メチル] -4-メチルペンタン酸 (16mg) を介して、2- [ビフェニル-4-イル- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -メチル] -4-メチルペンタン酸ヒドロキシアミド : <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.9-1.1 (2xd, 6H), 1.6 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.7 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 4.3 (d, 1H), 6.6-7.5 (一連のm, 12H); MS (APCI; LCMS) m/z 500 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 483 (M+H)<sup>+</sup>; は 2- [ビフェニル-4-イル- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -メチル] -4-メチルペンタン酸ヒドロキシアミド (4.9mg) を生成 : MS (APCI; LCMS) m/z 515 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 498 (M+H)<sup>+</sup>

2- [ (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) - (4-フェノキシフェニル) メチル] -N-ヒド

ロキシ-4- (2-メトキシエトキシ) プチルアミド : MS (APCI; LCMS) m/z 560 (M+H)<sup>+</sup>  
 2- [ (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) - (4-フェノキシフェニル) メチル] -N-ヒドロキシブチルアミド : MS (APCI; LCMS) m/z 486 (M+H)<sup>+</sup>  
 4-ベンゼンスルホニル-2- [ビフェニル-4-イル- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -メチル] -N-ヒドロキシ-4-フェニルブチルアミド : MS (isp; ループ) m/z 610 (M+H)<sup>+</sup>  
 2- [ビフェニル-4-イル- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -メチル] -N-ヒドロキシ-4- (2-メトキシエトキシ) プチルアミド : MS (isp; ループ) m/z 544 (M+H)<sup>+</sup>  
 2- [ビフェニル-4-イル- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -メチル] -N-ヒドロキシブチルアミド : MS (APCI; LCMS) m/z 470 (M+H)<sup>+</sup> 10  
 2- [ビフェニル-4-イル- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -メチル] -4-メチルペンタン酸ヒドロキシアミド : MS (APCI; LCMS) m/z 498 (M+H)<sup>+</sup>  
 2- [ビフェニル-4-イル- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -メチル] -N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド : MS (APCI; LCMS) m/z 484 (M+H)<sup>+</sup>  
 2- [ビフェニル-4-イル- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -メチル] -7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド : MS (APCI; LCMS) m/z 588 (M+H)<sup>+</sup>  
 2- [ビフェニル-4-イル- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -メチル] -5-フェニルペンタン酸ヒドロキシアミド : MS (APCI; LCMS) m/z 560 (M+H)<sup>+</sup>  
 2- [ (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) - (4-フェノキシフェニル) メチル] -N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド : MS (APCI; LCMS) m/z 500 (M+H)<sup>+</sup> 20  
 2- [ (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) - (4-フェノキシフェニル) メチル] -7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド : MS (APCI; LCMS) m/z 604 (M+H)<sup>+</sup>  
 3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -2-エチルヘキサン酸ヒドロキシアミド : MS (APCI; LCMS) m/z 360 (M+H)<sup>+</sup>: 工程Cの改良法。反応温度: 60 ; 反応時間: 2x20時間  
 3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -2- (3-フェニルプロピル) ヘキサン酸ヒドロキシアミド : MS (APCI; LCMS) m/z 450 (M+H)<sup>+</sup>: 工程Cの改良法。反応温度: 60 ; 反応時間: 2x20時間 30  
 2- [ (3-ベンジルオキシフェニル) - (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) メチル] -5-フェニルペンタン酸ヒドロキシアミド : MS (APCI; ループ) m/z 590 (M+H)<sup>+</sup>: 工程Cの改良法。反応温度: 60 ; 反応時間: 2x20時間

## 実施例55: リンク樹脂の合成

## 工程A

該ヒドロキシアミン結合リンク樹脂 (0.1g, 0.031mM) を無水DMF (1ml) で15分間膨潤させ、次いで1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (30mg, 0.16mM) および無水DMF 1ml中の、実施例54の工程A-Eにおけるように調製した適当なカルボン酸の溶液を添加する。この混合物を20時間振盪し、実施例54の工程Aに記載のように処理する。

## 工程B

該工程Aからの樹脂 (0.1g, 0.031mM) を、9:1 ジクロロメタン / トリフロロ酢酸 (2ml) で1時間処理する。この樹脂を濾別し、ジクロロメタン (2x1ml) で洗浄する。併合した濾液を真空下で濃縮して、以下のヒドロキサム酸を得る：

N- [2- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -3-ヒドロキシカルバモイルプロピル] -N-メチルベンズアミド : MS (APCI; ループ) m/z 437 (M+H)<sup>+</sup>

N- [2- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -3-ヒドロキシカルバモイルブチル] -N-メチルベンズアミド : MS (APCI; ループ) m/z 451 (M+H)<sup>+</sup>

メチル - フェニル - カルバミン酸3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -4-ヒドロキシカルバモイルブチルエステル : MS (APCI; ループ) m/z 452 (M+H)<sup>+</sup> - 15 [3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -4-ヒドロキシカルバモイルブチル] メチルカルバミン酸ベンジルエステル : MS (APCI; ループ) m/z 481 (M+H)<sup>+</sup> 50

3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)ヘキサン二酸-1-ヒドロキシアミド-6- (メチルフェニルアミド) : MS (APCI; ループ) m/z 451 (M+H)<sup>+</sup>

3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)ヘプタン二酸-1-ヒドロキシアミド-7- (メチルフェニルアミド) : MS (APCI; ループ) m/z 465 (M+H)<sup>+</sup>

3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -6- (1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)ヘキサン酸ヒドロキシアミド : MS (APCI; ループ) m/z 477 (M+H)<sup>+</sup>

7- (3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) -3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -7-オキソヘプタン酸ヒドロキサミド : MS (APCI; ループ) m/z 491 (M+H)<sup>+</sup>

7- (3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) -3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -6-オキソヘキサン酸ヒドロキサミド : MS (APCI; ループ) m/z 477 (M+H)<sup>+</sup>

7-ベンゾ(1,3)ジオキソール-5-イル-3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)ヘプタン酸ヒドロキサミド : MS (APCI; ループ) m/z 466 (M+H)<sup>+</sup>

3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -3- (チエン-3-イル) -N-ヒドロキシプロピオニアミド : MS (APCI; ループ) m/z 372 (M+H)<sup>+</sup>

3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -5- フェニルペンタン酸ヒドロキシアミド : MS (APCI; ループ) m/z 394 (M+H)<sup>+</sup>

3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -5- (3-フェノキシフェニル) ペンタン酸ヒドロキシアミド : MS (APCI; ループ) m/z 486 (M+H)<sup>+</sup>

5- (4-ベンジルオキシフェニル) -3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) ペンタン酸ヒドロキシアミド : MS (APCI; ループ) m/z 500 (M+H)<sup>+</sup>

#### 実施例56：付加樹脂を主体とする合成

##### 工程 A

ワン樹脂 (2g, 1.5mM) をDMF (20mL) で15分間膨潤させる。次いで、該ホスホノ酢酸のDMF (1.13g, 4.5mM) 溶液を添加し、次にピリジン (0.71g, 9mM) および2,6-ジクロロベンゾイルクロリド (0.94g, 4.5mM) を添加する。この混合物を室温にて20時間攪拌する。該樹脂を濾別し、連続的にDMF (3x)、H<sub>2</sub>O (3x)、DMF (3x)、THF (10x) およびEt<sub>2</sub>O (10x) で洗浄し、次いで真空下で40℃にて20時間乾燥する。

IR (微量) (C=O) 1730cm<sup>-1</sup>

##### 工程 B

工程 A からの処理樹脂 (0.5g, 0.375mM) を、無水THF (5mL) で15分間膨潤させ、次いで0℃にて、カリウムビス(トリメチルシリル)アミドをトルエン (2mL) に溶解した0.5M溶液を添加する。この混合物を室温まで昇温させ、30分間振盪する。該溶媒を該樹脂の上部から排液し、次いで無水シクロヘキサン (10mL) および該アルデヒド (0.25g, 1mM) を添加する。該混合物を約72時間振盪し、かつ工程 A に記載のように処理する。

IR (微量) (C=O) 1704cm<sup>-1</sup>

##### 工程 C

3,4-ジメトキシベンゼンチオール (11.9g, 70mM) の無水THF (54.4mL) 溶液に、0℃にて2.5Mのn-ブチルリチウム (5.6mL, 14mM) の溶液を添加し、この溶液を室温にて15分間攪拌する。

工程 2 からの該樹脂 (0.2g, 0.15mM) を無水THF (2.5mL) で15分間膨潤させ、4mLの上で調製した1Nチオール/チオレート母液を添加する。この混合物を約100時間振盪し、工程1のように処理する。該チオール溶液は、IRスペクトル ((C=O) 1703cm<sup>-1</sup>) により証拠付けられるように、完了しなかった。この反応を、上記手順を2回繰り返すことにより完了させる。

IR (微量) (C=O) 1731cm<sup>-1</sup>

##### 工程 D

工程 C からの樹脂 (0.2g, 0.15mM) をジオキサン (5mL) で15分間膨潤させ、m-クロロパーオキシ安息香酸 (0.44g, 2.5mM) のジオキサン (2mL) 溶液を添加する。この混合物を16時間振盪し、かつ上記工程 1 のように処理する。

##### 工程 E

10

20

30

40

50

工程 D の樹脂 (0.2g, 0.15mM) を、1:1 ジクロロメタン / トリフロロ酢酸 (3ml) で1-2時間処理する。この樹脂を濾別し、ジクロロメタン (2x1ml) で洗浄する。併合した濾液を真空下で濃縮し、2- [ (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) - (4- (4-フルオロベンジルオキシフェニル) メチル) ] -4-メチルペンタン酸 (40mg) を得る。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.7-1.1 (2xd, 6H), 1.55 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.18 (d, 1H), 4.9 (s, 2H), 6.6-7.4 (一連のm, 11H); MS (H-isop; ループ) m/z 548 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 531 (M+H)<sup>+</sup>

#### 工程 F

該ヒドロキシアミン結合リンク樹脂 (0.1g, 0.031mM) を無水DMF (1ml) で15分間膨潤させ、次いで1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (20mg, 0.1mM) および工程 5 からのカルボン酸の無水DMF (1ml) 溶液を添加する。この混合物を20時間振盪し、工程 A に記載のように処理する。

#### 工程 G

工程 F からの樹脂 (0.1g, 0.031mM) を9:1 ジクロロメタン / トリフロロ酢酸 (2ml) で1時間処理する。この樹脂を濾別し、ジクロロメタン (2x1ml) で洗浄する。併合した濾液を真空下で濃縮し、2- [ (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) - (4- (4-フルオロベンジルオキシフェニル) メチル) ] -4-メチルペンタン酸ヒドロキシアミド (2.3mg) を得る : MS (H-isop; LCMS) m/z 546 (M+H)<sup>+</sup>

以下のヒドロキサム酸化合物を、適当な出発物質を使用し、かつ本実施例の諸工程に従つて合成する。

3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -7-フェニル-2- (4-フェニルブチル) ヘプタン酸ヒドロキシアミド : MS (APCI; LCMS) m/z 554 (M+H)<sup>+</sup>

2- [ 1- (3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -5-フェニルペンチル) ] -N 1-ヒドロキシ-N 4-メチル-N 4-フェニルサクシニアミド : MS (APCI; LCMS) m/z 568 (M<sup>+</sup>)

3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -7-フェニル-2- (3-フェニルブロピル) ヘプタン酸ヒドロキシアミド : MS (APCI; LCMS) m/z 540 (M+H)<sup>+</sup>

3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -2-イソプロピル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド : MS (APCI; LCMS) m/z 464 (M+H)<sup>+</sup>

3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -2-イソブチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド : MS (APCI; LCMS) m/z 478 (M+H)<sup>+</sup>

3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -7-フェニル-2-プロピルヘプタン酸ヒドロキシアミド : MS (APCI; LCMS) m/z 464 (M+H)<sup>+</sup>

3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -7-フェニル-2- (4-フェニルブチル) ヘプタン酸ヒドロキシアミド : MS (APCI; LCMS) m/z 450 (M+H)<sup>+</sup>

3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -2- [ 2- (2-メトキシエトキシ) エチル] -7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド : MS (APCI; LCMS) m/z 524 (M+H)<sup>+</sup>

3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -2-ベンゼンスルホニルエチル-7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド : MS (APCI; LCMS) m/z 590 (M+H)<sup>+</sup>

3- (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) -7-フェニル-2- (5-フェニルペンチル) ヘプタン酸ヒドロキシアミド : MS (APCI; LCMS) m/z 568 (M+H)<sup>+</sup>

4-ベンゼンスルホニル-2- [ (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) - (4- (4-フルオロベンジルオキシ) フェニル) メチル] -N-ヒドロキシブチルアミド : MS (APCI; LCMS) m/z 658 (M+H)<sup>+</sup>

2- [ (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) - (4- (4-フルオロベンジルオキシ) フェニル) メチル] -N-ヒドロキシ-4-フェニルブチルアミド : MS (APCI; LCMS) m/z 594 (M+H)<sup>+</sup>

2- [ (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) - (4- (4-フルオロベンジルオキシ) フェニル) メチル] -N-ヒドロキシ-4- (2-メトキシエトキシ) ブチルアミド : MS (APCI; LCMS) m/z 592 (M+H)<sup>+</sup>

2- [ (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) - (4- (4-フルオロベンジルオキシ) フェニル) メチル] -N-ヒドロキシ-4- (2-メトキシエトキシ) ブチルアミド : MS (APCI; LCMS) m/z 592 (M+H)<sup>+</sup>

2- [ (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) - (4- (4-フルオロベンジルオキシ) フェニル) メチル] -N-ヒドロキシ-4- (2-メトキシエトキシ) ブチルアミド : MS (APCI; LCMS) m/z 592 (M+H)<sup>+</sup>

10

20

30

40

50

ル)メチル] -N-ヒドロキシブチルアミド: MS (APCI; LCMS) m/z 518 (M+H) +  
 2- [ (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) - (4- (4-フルオロベンジルオキシ) フェニル) メチル] ペンタン酸ヒドロキシアミド: MS (APCI; LCMS) m/z 532 (M+H) +  
 2- [ (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) - (4- (4-フルオロベンジルオキシ) フェニル) メチル] -4-メチルペンタン酸ヒドロキシアミド: MS (APCI; LCMS) m/z 546 (M+H) +  
 2- [ (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) - (4- (4-フルオロベンジルオキシ) フェニル) メチル] -N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド: MS (APCI; LCMS) m/z 532 (M+H) +  
 2- [ (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) - (4- (4-フルオロベンジルオキシ) フェニル) メチル] -7-フェニルヘプタン酸ヒドロキシアミド: MS (APCI; LCMS) m/z 636 (M+H) +

10

2- [ (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) - (4- (4-フルオロベンジルオキシ) フェニル) メチル] -5-フェニルペンタン酸ヒドロキシアミド: MS (APCI; LCMS) m/z 608 (M+H) +  
 2- [ (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) - (4- (4-フルオロベンジルオキシ) フェニル) メチル] -N-1-ヒドロキシ-N 4-メチル-N 4-フェニルサクシンイミド: MS (APCI; LCMS) m/z 637 (M+H) +  
 2- [ (3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル) - (4- (4-フルオロベンジルオキシ) フェニル) メチル] -6-フェニルヘキサン酸ヒドロキシアミド: MS (APCI; LCMS) m/z 622 (M+H) +

## 実施例57: 付加樹脂を主体とする合成

20

## 工程 A

ワン樹脂 (20g, 15mM) を無水DMF (300ml) で15分間膨潤させる。次いで、ジエチルホスホノ酢酸 (8.83g, 45mM) のDMF (50ml) 溶液を添加し、次いでピリジン (7.12g, 90mM) および2,6-ジクロロベンゾイルクロリド (9.4g, 45mM) を添加する。この混合物を室温にて20時間攪拌する。該樹脂を濾別し、かつ連続的にDMF (3x)、H<sub>2</sub>O (3x)、DMF (3x)、THF (10x) およびEt<sub>2</sub>O (10x) で洗浄し、次に真空下で40°にて20時間乾燥する。

IR (微量) (C=O) 1738cm<sup>-1</sup>

## 工程 B

該工程 A からの処理樹脂 (1g, 0.63mM) を無水THF (10ml) で15分間膨潤させ、次いで1M のリチウムビス (トリメチルシリル) アミドのTHF (1.6ml, 1.57eq.) 溶液を0°にて添加する。この混合物を室温まで昇温させ、30分間振盪する。次に、該溶媒を該樹脂の上部から排液し、次に無水シクロヘキサン (10ml) および4-エトキシベンザルデヒド (0.5g, 3.3mM) を添加する。該混合物を約72時間振盪する。次いで、該樹脂を濾別し、かつ連続的にDMF (3x)、H<sub>2</sub>O (3x)、DMF (3x)、THF (10x) およびEt<sub>2</sub>O (10x) で洗浄し、次に真空下で40°にて20時間乾燥する。

30

IR (微量) (C=O) 1709cm<sup>-1</sup>

## 工程 C

4-メトキシベンゼンチオール (0.6ml, 5mM) の無水THF (1ml) 溶液に、0°にて、n-ブチルリチウム (ヘキサン中2.5M; 0.02ml, 0.05mM) を添加し、かつこの溶液を室温にて15分間攪拌する。ポリブロピレンペプチド合成カートリッジを含むこの工程 2 からの樹脂 (1g, 0.63mM) を、無水THF (10ml) で15分間膨潤させる。上で調製した1Nのチオール / チオレート母液を添加する。この混合物を約100時間振盪する。次いで、該樹脂を濾別し、連続的にDMF (3x)、H<sub>2</sub>O (3x)、DMF (3x)、THF (10x) およびEt<sub>2</sub>O (10x) で洗浄し、次に真空下で40°にて20時間乾燥する。

40

IR (微量) (C=O) 1734cm<sup>-1</sup>

## 工程 D

工程 C からの樹脂 (1g, 0.63mM) を、1,4-ジオキサン (5ml) で15分間膨潤させ、m-クロロパーオキシ安息香酸 (0.863g, 5mM) の1,4-ジオキサン (2ml) 溶液を添加する。この混合物を16時間振盪し、次いで該樹脂を濾別し、連続的にDMF (3x)、H<sub>2</sub>O (3x)、DMF (3x)、THF (10x) およびEt<sub>2</sub>O (10x) で洗浄し、次に真空下で40°にて20時間乾燥する。

50

## 工程 E

工程 D の樹脂 (1g, 0.63mM) を、1:1 ジクロロメタン / トリフルオロ酢酸 (8mL) で1-2時間処理する。この樹脂を濾別し、ジクロロメタン (2x1mL) で洗浄する。併合した濾液を真空中で濃縮して、3- (4-メトキシベンゼンスルホニル) -3- (エトキシフェニル) プロピオニ酸 (84mg; 34%) を得る。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>3</sub>) : 1.42 (t, J=9.0Hz, 3H), 3.08 (dd, J=10.8Hz, 1H), 3.44 (dd, J=7.2Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.02 (q, J=9.0Hz, 2H), 4.54 (dd, J=7.1Hz, 1H), 6.72 (d, J=12.6Hz, 2H), 6.82 (d, J=12.3Hz, 2H), 6.98 (d, J=12.4Hz, 2H), 7.42 (d, J=12.3Hz, 2H), 7.52 (bs, 1H)

MS (H-isp; LCMS) ; m/z=387 (M+Na)<sup>+</sup>, 382 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 365 (M+H)<sup>+</sup>

10

## 工程 F

該ヒドロキシアミン結合リンク樹脂 (200mg, 0.04mM) を無水DMF (1mL) で15分間膨潤させ、次いで1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (38mg, 0.2mM) および工程 5 からのカルボン酸 (84mg, 0.2mM) の無水DMF (1mL) 溶液を添加する。この混合物を20時間振盪し。次いで、この樹脂を濾別し、連続的にDMF (3x)、H<sub>2</sub>O (3x)、DMF (3x)、THF (10x) およびEt<sub>2</sub>O (10x) で洗浄し、次に真空中で40 °C にて20時間乾燥する。

## 工程 G

工程 F からの樹脂 (200mg, 0.04mM) を1:1 ジクロロメタン / トリフルオロ酢酸 (3mL) で30分間処理する。この樹脂を濾別し、ジクロロメタン (2x1mL) で洗浄する。併合した濾液を真空中で濃縮し、3- (4-メトキシベンゼンスルホニル) -3- (4-エトキシフェニル) プロピオニ酸ヒドロキシアミド (9.6mg) を得る : MS (H-isp; LCMS) ; m/z=402 (M+Na)<sup>+</sup>, 380 (M+H)<sup>+</sup>

20

以下のヒドロキサム酸化合物を、適当な出発物質を使用し、かつ本実施例の諸工程に従つて合成する。

3- (4-メトキシベンゼンスルホニル) -3- (4-ビフェニル) プロピオニ酸ヒドロキシアミド : MS (H-isp; LCMS) ; m/z=412 (M+H)<sup>+</sup>; A%=89% (約220nm)

実施例 3 : 3- (4-メトキシベンゼンスルホニル) -3- (4-フェノキシフェニル) プロピオニ酸ヒドロキシアミド : MS (H-isp; LCMS) ; m/z=428 (M+H)<sup>+</sup>; A%=75% (約220nm)

実施例 4 : 3- (4-メトキシベンゼンスルホニル) -3- (4-ベンジルオキシフェニル) プロ

30

ピオニ酸ヒドロキシアミド : MS (H-isp; LCMS) ; m/z=422 (M+H)<sup>+</sup>; A%=60% (約220nm)

実施例 6 : 3- (4-メトキシベンゼンスルホニル) -3- (4-フルオロベンジルオキシフェニル) プロピオニ酸ヒドロキシアミド : MS (H-isp; LCMS) ; m/z=460 (M+H)<sup>+</sup>; A%=68% (約220nm)

実施例 7 : 3- (4-メトキシベンゼンスルホニル) -3- (4- (3-トリフルオロメチルフェノキシ) -フェニルプロピオニ酸ヒドロキシアミド : MS (H-isp; LCMS) ; m/z=496 (M+H)<sup>+</sup>; A%=74% (約220nm)

式 I の化合物は有用な薬理活性を呈し、従つて薬理組成物に配合して、幾つかの医学的諸疾患に罹った患者の治療に使用される。

より具体的には、本発明の範囲内の化合物は環状AMPホスホジエステラーゼ阻害剤、特にタイプIV環状AMPホスホジエステラーゼ阻害剤である。本発明は、式 I の化合物および該式 I の化合物を含有する組成物を提供し、これらは、環状AMPホスホジエステラーゼ、特にタイプIV環状AMPホスホジエステラーゼの阻害剤の投与によって改善または予防できる、状態に罹った、または罹りやすい患者の治療法において使用される。例えば、本発明の範囲内の化合物は、気管支拡張薬および喘息 - 予防薬並びにエオジン好性蓄積および好酸球の機能を阻害する薬剤、例えば炎症性気道疾患、特に可逆性気道障害または喘息の治療のための、および疾患性のエオジン好性蓄積を包含する、病因により特徴付けられる、あるいは該病因をもつその他の疾患および状態の治療のための薬剤として有用である。環状AMPホスホジエステラーゼの阻害剤、例えば式 I の化合物の投与によって改善または予防できる状態のその他の例としては、炎症性諸疾患、例えばアトピー性皮膚炎、じんま疹、

40

50

アレルギー性鼻炎、乾癬、リューマチ性関節炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、成人性呼吸器疾患症候群および尿崩症、他の増殖性皮膚疾患、例えば角化症および種々の型の皮膚炎、大脳代謝阻害に関連する状態、例えば脳性老化、多重梗塞性痴呆症、老化性痴呆症（アルツハイマー病）、およびパーキンソン病に関連する記憶障害、および神経保護（neuroprotectant）活性により改善される状態、例えば心拍停止、卒中および間欠性跛行を例示できる。

更に、本発明の範囲内の化合物は、腫瘍壞死因子、特にTNF- $\alpha$ の阻害剤である。従って、本発明は式Iの化合物、および該式Iの化合物を含有する組成物を提供し、これらはTNF- $\alpha$ の阻害剤の投与によって改善または予防できる、状態に罹った、または罹りやすい患者の治療法において使用される。例えば、本発明の範囲内の化合物は炎症性、感染性、免疫性または悪性諸疾患において有用である。例えば、本発明の化合物は関節炎、リューマチ性関節炎およびその他の関節の炎症状態、例えばリューマチ性脊椎炎および骨関節炎を包含する、接合部炎症の治療において有用である。また、本発明の化合物はクローン病、血行力学的ショック、乾癬、鬱血性心臓障害、線維性疾患、多発性硬化症、放射線障害、免疫抑制性モノクローナル抗体の投与に伴う毒性、例えばOKT3またはCAMPATH-1および超毒性肺胞傷害、敗血症症候群、敗血症ショック、グラム陰性敗血症、毒物ショック症候群、急性呼吸窮迫症候群、喘息および他の慢性肺疾患、骨吸収性疾患、再灌流（reperfusion）傷害、移植片対宿主反応、同種移植片拒絶および癲病の治療において有用である。更に、本発明の化合物はウイルス感染および寄生虫性感染等の感染症、例えば脳性マラリア等のマラリア、ミコバクテリア感染、髄膜炎、感染による熱病および筋痛症、HIV、AIDS、カヘキシー、例えばAIDSまたは癌カヘキシーによる二次的なカヘキシーの治療において有用である。10

式Iの化合物で治療することのできる状態のもう一つの群は、中枢神経系の疾患および障害、例えば脳の外傷、虚血、ハンチントン病および遅発性ジスキネジーを包含する。

式Iの化合物で治療することのできるその他の疾患状態は、クローン病、潰瘍性大腸炎、熱病（pyresis）、全身性狼瘡、紅斑、多発性硬化症、タイプI真性糖尿病、乾癬、ベーチェット病、アナフィラキシー様紫斑腎炎、慢性糸球体腎炎、炎症性膀胱疾患および白血病を包含する。20

本発明の治療法の特定の態様は、喘息の治療である。もう一つの本発明の治療法の特定の態様は、接合部炎症の治療である。30

更に、本発明の範囲内の化合物は、マトリックスメタロプロテイナーゼ（MMPs）、特にコラーゲナーゼ、ストロメリシン（stromelysin）およびゼラチナーゼ、またはSchwartz MA, Van Wart HE, Prog. Med. Chem., 1992, 29, pp.271-334に記載されているものの阻害剤である。従って、本発明は式Iの化合物、および該式Iの化合物を含有する組成物を提供し、これらはMMPの阻害剤の投与により改善または予防できる、状態に罹った、または罹りやすい患者の治療法において使用される。病理的状態、例えば組織破壊、例えばリューマチ性関節炎、骨関節炎、骨減少症、例えばオステオポローシス、歯周炎、歯肉炎、隔壁性、表皮性または胃性潰瘍、および腫瘍転移、侵襲または成長の治療または予防は、MMPの阻害剤により媒介される可能性がある。MMP阻害剤は、またTNFの生産を阻害し、従ってTNFの生産または活性を阻害する状態の治療または予防、例えば上記のような有害量のTNFに関連する疾患状態の治療または予防において有用である。40

過度のTNFの生産は、同様にMMP-媒介組織分解により特徴付けられる幾つかの疾患または状態において注目されているので、MMPsおよびTHF両者を阻害する化合物は、これら両メカニズムが関与している疾患または状態の治療または予防において特に有利であり得る。本発明の更なる特徴によれば、環状AMPホスホジエステラーゼ、特にタイプIV環状AMPホスホジエステラーゼ、またはTNF特にTNF- $\alpha$ 、またはMMPの阻害剤の投与により改善または予防できる状態、例えば前に記載した諸状態に罹っている、または罹りやすいヒトまたは動物患者の治療法をも提供する。該方法は、有効量の式Iの化合物または式Iの該化合物を含有する組成物を、該患者に投与する工程を含む。ここで「有効量」とは、環状AMPホスホジエステラーゼおよび/またはTNFの阻害において有効な、即ち所定の治療効果を発揮50

する本発明の化合物の量を意味する。

本発明において、治療とは予防的治療並びに確定した状態の治療をも包含するものと理解すべきである。

本発明は、またその範囲に薬理組成物をも含み、該組成物は製薬上許容される量の、少なくとも1種の式Iの化合物を、製薬上許容される担体または賦形剤との組み合わせで含有する。

実際に、本発明に従って治療するための化合物または組成物は、任意の適当な手段、例えば吸入、局所、腸管外、直腸または口腔を介して投与することができるが、これらは好ましくは経口投与される。

式Iの化合物は、最も適した経路での投与を可能とする剤形で与えられ、また本発明は、ヒトまたは獣医学で使用するのに適した、本発明の少なくとも1種の化合物を含有する薬理組成物にも関する。これらの組成物は通常の方法に従って、1種以上の製薬上許容されるアジュバントまたは賦形剤を使用して調製することができる。該アジュバントは、特に希釈剤、滅菌水性媒体および種々の無毒の有機溶媒を包含する。本発明の組成物は錠剤、ピル、顆粒剤、粉剤、水性液剤または懸濁剤、注射用溶液、エリキシルまたはシロップ等の剤形で与えることができ、また甘味料、香味料、着色剤、または安定剤からなる群から選ばれる1種以上の薬物を、製薬上許容される処方を得る目的で含むことができる。

賦形剤の選択および該賦形剤中の活性物質の含有率は、一般的に該物質の溶解性および科学的特徴、投与の特定の形式および製薬実務において見られる規定に従って決定される。

賦形剤、例えばラクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、磷酸二カルシウムおよび崩壊促進剤、例えば澱粉、アルギン酸およびマグネシウムステアレート、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルク等の滑剤と組み合わせた幾つかの複合シリカゲル等が、例えば錠剤の調製のために使用できる。カプセルの調製のためには、ラクトースおよび高分子量ポリエチレングリコールを使用することが有利である。水性懸濁液を使用する場合、これらは乳化剤または懸濁を容易にする試薬を含むことができる。希釈剤、例えばスクロース、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロールおよびクロロホルムまたはこれらの混合物を使用することができる。

腸管外投与のためには、食用油、例えばゴマ油、落花生油またはオリーブ油あるいは水性有機溶媒、例えば水とプロピレングリコール、注射可能な有機エステル、例えばエチルオレエート、並びに製薬上許容される塩の滅菌水性溶液中に本発明の化合物を分散させたエマルジョン、懸濁液または溶液を使用する。本発明の化合物の塩の溶液は、特に筋肉内または皮下注射による投与のために特に有用である。純粋な蒸留水に塩を溶解した溶液をも含む、該水性溶液は、静脈内投与のために使用できるが、そのpHは調節され、適当に緩衝され、かつ十分な量のグルコースまたは塩化ナトリウムにより等張化されており、また加熱、照射および/または精密濾過により滅菌されていることを条件とする。

局所投与用の、本発明の化合物を含有するゲル（水性またはアルコールベースの）、クリームまたは軟膏剤を使用できる。本発明の化合物は、またパッチ形状で適用するためのゲルまたはマトリックスベースに配合することも可能であり、これは経皮バリヤーを通して、化合物の制御された放出を可能とする。

吸入による投与のためには、本発明の化合物は、ネブライザーまたは懸濁液もしくは溶液エーロゾルで使用するのに適した、適当な担体中に溶解または懸濁することができ、あるいは乾燥粉末吸入剤で使用するための適当な固体担体に吸収または吸着させることも可能である。

直腸投与用の固体組成物は、公知の方法に従って処方され、少なくとも1種の式Iの化合物を含有する坐剤を包含する。

本発明の組成物中の活性成分の割合は、変えることができ、適当な用量を達成するような割合を構成すべきことが必要とされる。明らかに、幾つかの単位投与剤形をほぼ同時に投与することができる。使用する用量は、医師または資格のある医療専門家により決定され、所定の治療効果、投与経路および治療期間および患者の状態に依存する。成人の場合、該用量は一般的に、吸入に対しては約0.001～約50、好ましくは約0.001～約5mg/kg体重 /

10

20

30

40

50

日、経口投与に対しては、約0.01～100、好ましくは0.1～70、より好ましくは0.5～10mg/kg 体重/日、また静脈内投与に対しては、約0.001～約10、好ましくは0.01～1mg/kg 体重/日である。各特定の場合において、該用量は治療すべき患者に特徴的な因子、例えば年齢、体重、一般的な健康状態および本発明の化合物の有効性に影響を与える可能性のあるその他の特徴に従って決定される。

本発明の化合物は、所定の治療効果を得るために必要な頻度で投与できる。幾人かの患者は、より高いまたはより少量の用量に対して迅速に応答でき、またより一層低い持続的用量で十分な場合もあり得る。他の患者については、各特定の患者の生理的要件に従って、1日当たり1～4回の用量なる率で、長期間治療する必要がある可能性がある。一般的に、該活性物質は1日当たり1～4回経口投与できる。勿論、他の患者に対しては、1日当たり1または2以上の用量を指示する必要がある。

本発明の化合物は、また他の治療薬、例えば環状AMP産生を促進するb-作用薬およびPGE<sub>2</sub>を包含する薬物との組み合わせで使用することも可能である。本発明は、本発明の化合物と、1以上の上記治療薬との組み合わせをも包含するものと理解すべきである。

本発明の範囲内の化合物は、文献に記載されているテストに従って、顕著な薬理活性を示し、該テスト結果は、ヒトおよび他の哺乳動物における薬理活性と相關しているものと考えられている。以下の薬理的なインビボおよびインビトロテスト結果は、本発明の化合物を特徴付けるのに典型的なものである。

#### インビボおよびインビトロテスト手順

##### 1. (a) PDE IV活性に及ぼす化合物の阻害作用

###### 1.1 モルモットのマクロファージ由来のPDEの調製

この方法は、Turner等によりBr. J. Pharmacol., 1993, 108, p.876に記載されている。

簡単にいえば、ウマ-血清処理(0.5ml, i.p.)したダンキンハートレイ(Dunkin Hartley)モルモット(250-400g)の腹腔から、細胞を収穫し、マクロファージを不連続(55%, 65%, 70% v/v)勾配(パーコル(Percoll))遠心分離により精製した。洗浄したマクロファージを細胞培養フラスコに適用し、接着させる。これらの細胞をハンクス(Hank's)液で洗浄し、該フラスコから搔きだし、遠心分離処理(1000g)する。上澄を取り出し、使用するまで、該ペレットを-80にて保存した。このペレットを、20mMのトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンHCl, pH7.5、2mMの塩化マグネシウム、1mMのジチオスリートール、5mMのEDTA、0.25mMのスクロース、20mMのp-トシリル-L-リジンクロロメチルケトン、10mg/mlのロイペプチドおよび2000U/mlのアプロチニン中でホモジネートする。

###### 1.2 PED活性の測定

PED活性は、トンプソン(Thompson)等の2段階放射性同位元素法(Adv. Cyclic Nucl. Res., 1979, 10, p. 69)により、マクロファージホモジネート内で測定する。この反応混合物は20mMのトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンHCl(pH8)、10mMの塩化マグネシウム、4mMの2-メルカプトエタノール、0.2mMのエチレンビス(オキシエチレンニトリロ)テトラ酢酸および0.05mg/mlのウシ血清アルブミンを含む。該基質の濃度は1μMである。検査した化合物に対するIC<sub>50</sub>値(即ち、基質加水分解の50%阻害をもたらす濃度)を、濃度-応答カーブ(ここで濃度範囲は0.01nM～40μMである)から決定する。

###### 1.3 ヒト血小板由来のPDEの調製

この方法は、R.E.ワイシャー(Weishaar)等(Biochem. Pharmacol., 1986, 35, p.787)に記載されている。

###### 1.4 PDE活性の測定

PDE活性を、トンプソン(Thompson)等の放射性同位元素法(Adv. Cyclic Nucl. Res., 1979, 10, p. 69)により測定する。30にて30分間のインキュベートに引き続き、[<sup>3</sup>H]-グアノシン5'-モノホスフェートを、カチオン交換カラム上での溶出により、該基質、即ちグアノシン[<sup>3</sup>H]-グアノシン3':5'-環状モノホスフェートから分離し、かつ液体シンチレーションカウンタ(LS 1701, Beckman)、液体シンチレーションカクテル(フローシント(Flow Scint)III, Packard)を使用して測定する。基質の濃度は1μMである。検査した化合物に関する、該IC<sub>50</sub>の値(即ち、基質加水分解の50%阻害をもたらす濃度)を、濃度-応答カーブ(ここで濃度範囲は0.01nM～40μMである)から決定する。

10

20

30

40

50

度)は濃度-応答カーブ(ここで濃度範囲は $10^{-11}M$ ~ $10^{-5}M$ である)から決定する。

## 2. 化合物のインビボ気管支拡張作用

### 2.1 気管支拡張の測定

アンダーウッド(Underwood)等のPulm. Pharmacol., 1992, 5, p.203に記載された方法に従って、麻酔したモルモットおよびラットにおけるインビボテストにより、気管支弛緩活性を測定する。該方法においては、ヒスタミン(または他の痙攣原物質、例えばメタコリンまたはロイコトリエンD<sub>4</sub>)により誘発される気管支痙攣に及ぼされる効果が測定される。化合物は痙攣原物質の投与前1時間に経口投与する。

## 3. モルモットにおける抗原(オボアルブミン-誘発エオジン好性)に及ぼす化合物のインビボ活性

10

### 3.1 動物の処理および好酸球数の測定

雄のダンキンハートレイ(Dunkin Hartley)モルモット(体重200-250g)を、i.p.経路で、水酸化アルミニウムの100mg/ml懸濁液1ml中の10 $\mu$ gのオボアルブミンを使用して感作し、該感作の28日後に、モルモットに化合物を経口投与する。この手順の23時間後に投与を繰り返し、その60分後にモルモットを、噴霧塩水またはオボアルブミン(1%塩水溶液)で15秒間感作する。この感作の24時間後に、該モルモットを殺し、その肺臓を温塩水ですすぐ。全および差分細胞数計数を行う。

## 4. インビボでのラットにおける抗原-誘発性エオジン好性に対する化合物の阻害作用

### 4.1 ラットの処理および好酸球数の測定

20

体重150-250gの雄ブラウンノルウェイ(Brown Norway)ラットを0、12および21日に、オボアルブミン(100 $\mu$ g, i.p.)で感作する。ラットに、27-32日の間の何れかの日に抗原投与する。該抗原投与の24時間および1時間前に、化合物をラットに経口投与する。ラットを、噴霧塩水またはオボアルブミン(1%塩水溶液)に30分間暴露することにより、抗原投与する。該抗原投与の24時間後に、該ラットを殺し、その気道を生理塩水溶液ですすぐ。全および差分細胞数計数を行う。

## 5. ヒト単球によるTNF- $\alpha$ の遊離に及ぼすインビトロ阻害作用

ヒト末梢血単球(PBMs)によるTNF- $\alpha$ 産生に及ぼす、化合物の阻害作用を以下のように検討する。

### 5.1 血液白血球の調製

血液を正常なドナーから取り出し、デキストランと混合し、赤血球を35分間37℃にて沈降させる。白血球を、不連続(18, 20, 22%)メトリザミド(metrizamide)勾配を介する遠心処理により分画する。30-40%のPBMsを含有する単核細胞画分をハンクス液に懸濁し、使用するまで4℃にて保存する。

30

### 5.2 TNF- $\alpha$ の測定

PBMに富むメトリザミド画分からの細胞を、沈降させ(200gにて20℃で10分間)、10<sup>6</sup>PBMs/ml培地にて再懸濁させる。ここで、該培地は1%(v/v)のFCS、50U/mlのペニシリンおよび50mg/mlのストレプトマイシン(Gibco, UK)を含有するRPMI1640である。次いで、96ウェルプレートに2x10<sup>5</sup>細胞/ウェルの密度で適用する。該培地(200 $\mu$ l)を、全ての非付着細胞を除去すべく交換し、残りの付着したPBMsを一夜(18時間)インキュベータ内に維持した。抗原投与の1時間前に、該培地を、テストすべき化合物または薬物賦形剤を含有する培地と交換する。コントロール処理およびテスト用の化合物は、濃度範囲3x10<sup>-10</sup>M~3x10<sup>-6</sup>Mの範囲内にある。次いで、10ng/mlのLPS(Sigma, UKからのE.コリ055 B5)を含有するまたはこれを含まない培地(50 $\mu$ l)を添加する。次に、インキュベーションを更に4時間継続する。細胞上澄を取り出し、-20℃で保存する。

40

細胞上澄中のTNF- $\alpha$ の濃度は標準的なサンドイッチELISA法を利用して定量する。ELISAプレート(Costar, UK)を4℃にて一夜、pH9.9の重炭酸バッファー中の3mg/mlのポリクローナル山羊抗-ヒトTNF- $\alpha$ 抗体(British Biotechnology, UK)で被覆する。1/500希釈のウサギポリクローナル抗-ヒトTNF- $\alpha$ 抗体(Janssen Biochimica, ベルギー)を、第二の抗体として使用し、また1/8000希釈のポリクローナル山羊抗-ウサギIgGホースラディッシュユーパーオキシダーゼ(Calbiochem, USA)を検出抗体として使用する。発色を、タイ

50

テック (Titek) プレートリーダーを使用して、450nmにおける吸光度により測定する。TNF- $\alpha$  の濃度は、組み換えヒトTNF- $\alpha$  (British Biotechnology, UK) (0.125-8ng/ml) を使用した、標準的カーブから内挿法により算出する。データ (log (濃度) 対 log (応答) カーブ) は、マルチカルク (Multicalc) (Wallac Pharmacia, UK) シフトウェアプログラムを使用して、線形回帰により適合させる ( $p>0.99$ )。基底TNF- $\alpha$  の濃度は、100pg/ml未満であり、一方で該PBMsのLPS (リポポリサッカライド) 刺激は、TNF- $\alpha$  の濃度を3-10ng/mlまで増大する。

### 5.3 結果

本発明の範囲内の化合物は、濃度約0.01nM～約10  $\mu$ Mにおいて、ヒトPBMsからの誘発TNF- $\alpha$  の遊離の阻害を生ずる。

10

6. 覚醒したモルモットにおける、抗原 - 誘発気管支狭窄に及ぼす、化合物の阻害作用

#### 6.1 モルモットの感作および抗原 - 誘発気管支狭窄の測定

雄ダンキン - ハートレイモルモット (550-700g) を上記のように感作する。比気道抵抗 (SRaw) を、ペンノック (Pennock) 等 (J. Appl. Physiol., 1979, 46, p.399) の変法を利用して、全身体プレチスマグラフィーにより、覚醒した動物で測定する。テスト化合物または賦形剤は、抗原投与の24時間および1時間前に経口投与する。抗原投与の30分前に、該動物にメピラミン (mepyramine) (30mg/kg, i.p. 経路) を注入して、過敏性の虚脱を防止し、該プレチスマグラフィーチャンバーに入れ、そこでSRawを1分間隔で測定する。次いで、静止SRawを測定する。動物をオボアルブミンのエーロゾルで抗原投与し、SRawを、5分毎に、15分に渡り測定する。

20

7. インビオでの、麻酔したラットにおいて、抗原 - 誘発された気管支狭窄に対する化合物の阻害作用

#### 7.1 ラットの処理および抗原 - 誘発された気管支狭窄の測定

体重150-250gの雄ブラウンノルウェイラットを0、12および21日にオボアルブミン (100  $\mu$ g, i.p.) で感作する。ラットは、27-32日の間の何れかの日に抗原投与する。抗原投与の24時間および1時間前に、ラットに化合物を経口投与する。ラットを麻酔にかけ、呼吸メカニクソフトウェアを使用して、肺機能 (気道抵抗および肺コンプライアンス) の記録を可能とする。ラットをi.v. 経路でオボアルブミンで感作し、気道抵抗および肺コンプライアンスにおけるピーク変化を測定する。

#### 8. LPS-感作マウスにおける血清TNF- $\alpha$ 濃度に及ぼす化合物の阻害作用

30

#### 8.1 動物の処理およびマウスTNF- $\alpha$ の測定

雌Balb/cマウス (6-8週齢、体重20-22g、Charles River, UK) の5匹以上の群に、p.o. 経路で、1.5% (w/v) のカルボキシメチルセルロースに懸濁させた化合物を投与し、次いで最小時間30分後に、30mgのLPSをi.p. 経路で投与する。90分後に、該動物を二酸化炭素による窒息によって殺し、心臓穿刺によって血液採取する。血液を4℃にて凝固させ、遠心処理 (12,000gで5分間) し、TNF- $\alpha$  分析用の血清を採取する。TNF- $\alpha$  濃度を、市販品として入手でき、製造業者による推薦による、Genzyme (Cat. no. 1509.00) のマウスTNF- $\alpha$  ELISAキットを使用して測定する。TNF- $\alpha$  の値は、組み換えマウスTNF- $\alpha$  標準カーブから計算する。

#### 9. 雌Balb/cマウスにおける全身性生体利用性；静脈内投与

40

投与用の頸静脈の露出のための外科手術に引き続き、テスト化合物のジメチルスルホキシド溶液を1mg/kg体重なる用量で添加する。経口投与。

1.5%水性カルボキシメチルセルロース中に分散したテスト化合物の懸濁液を1mg/kg体重なる用量で、ガバージュにより腹部に導入する。i.v. または経口投与に引き続き、二酸化炭素による窒息後、心臓穿刺により血液を得、各動物に対して投与後の単一時点において血液を採取する。3匹の動物を各時点において殺す。血液サンプルは、i.v. および経口投与後の、以下の時点において採取する：5分 (i.v. のみ)、0.25、0.5、1、2、3、4、5.5、7および24時間。対応する血漿を、各血液サンプルの遠心分離により得る。次いで、該血漿サンプル中の薬物含有率を、公知の方法によって測定する。

#### 9.1 代謝

50

## (i) マウス肝臓ホモジネートの調製

新鮮なマウスの肝臓をスクロース - 磷酸バッファー中にホモジネートする。遠心分離処理に引き続き、得られる上澄（肝臓ホモジネート）を新鮮な状態で使用するか、あるいは液体窒素中で1分間凍結し、使用前に-30~-40にて保存する。

## (ii) 化合物とマウス肝臓ホモジネートとのインキュベーション

0.5mlのマウス肝臓ホモジネートに、水性塩化マグネシウム（1ml, 0.15M）、ニコチンアミド（1ml, 0.5M）およびpH7.4のトリスバッファー（8.5ml, 0.1M）の混合物に8mgのNADPHを転化し、攪拌した混合物からとった0.5mlを添加する。該化合物は溶媒10ml中1mg/mlの濃度で添加する。インキュベートは37に維持する。サンプルを0分、5分、10分、20分および30分に採取し、該インキュベートは100mlのアセトニトリルの添加により停止する。このインキュベートサンプル中の薬物含有率は公知の方法を利用して測定する。

## 10. ラットにおけるストレプトコッカス細胞壁 - 誘発関節炎

## 10.1 S. パイオゲネス (pyogenes) の精製細胞壁の調製

精製S. パイオゲネス細胞壁を、S. パイオゲネスグループA株D-58の対数増殖期の培養物の細胞ペレットから調製する。全バクテリアを、ガラスピーブと共に粉碎することによりホモジネートし、粗製細胞壁を遠心処理により集め、引き続きドデシル硫酸ナトリウムの2% PBS溶液、次いでPBSで洗浄し、混入しているタンパク質および核酸を除去する。この細胞壁を、超音波処理および分画遠心により更に精製して、100,000gにてペレット化した精製処方物を得る。この物質を滅菌したPBSに懸濁し、細胞壁の量を、該処方物のラムノース含有率（精製した細胞壁は28重量%のラムノースを含む）を測定することにより決定する。この物質を0.22mMフィルタを介して濾過し、関節炎誘発のために使用するまで、4にて保存する。

## 10.2 関節炎誘発および関節部径の測定

第0日目に、体重140-160gの雌ルイス (Lewis) ラットの、左または右側の脛足根骨関節内に、関節間分節経路で、精製S. パイオゲネス細胞壁抽出物（10mlの滅菌塩水中10mg）を注入する。20日目に、尾の側面静脈を介して、精製細胞壁（100mlの滅菌塩水中100mg）を静脈内注射した。関節部の径を、i.v. 注射の直前に、カリパスを使用して、以前に関節間分節経路で注射された関節部の側面および外側のくるぶしを横切るように測定し、次いで24日目まで毎日測定する。正味の関節部の径は、反対側の関節部についての値を差し引くことにより求める。体重も毎日測定する。化合物または賦形剤は20-23日に経口ガバージュにより投与する。典型的には、1群当たり8~10匹の動物を使用する。各用量に対して、毎日の全投与量は、ほぼ9a.m. および3p.m. に与えられる、2つの等価なアリコートに分割される。

MMP検定

MMP活性に関する検定は、Knight, C. Graham, Willenbrock, Frances & Murphy, Gillian FEBS. 1992, 296 (3), pp.263-266に記載の方法を幾分改良した方法により、本質的に保証される。

コラーゲナーゼ (MMP-1) : バイオゲネシス (Biogenesis) # 5980-0157; 最終濃度 5nM

基質 : Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH<sub>2</sub> ( BACHEM # M1895 ) ; 最終濃度 50nM ( DMSO 中 6.25mM のアリコートを凍結し、アッセイバッファー中に 62.5 μM まで希釈 )

40 インキュベート時間 : 室温にて 6 時間

ゼラチナーゼ-A (MMP-2) : バイオゲネシス (Biogenesis) # 5980-0257; 最終濃度 2nM

基質 : Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH<sub>2</sub> ( BACHEM # M1895 ) ; 最終濃度 25 μM ( DMSO 中 6.25mM のアリコートを凍結し、アッセイバッファー中に 25 μM まで希釈 )

インキュベート時間 : 室温にて 1 時間

ストロメリシン (MMP-3) : バイオゲネシス (Biogenesis) # 5980-0357; 最終濃度 2nM

基質 : Mca-Arg-Pro-Lys-Pro-Tyr-Ala-Nva-Trp-Met-Lys (Dnp)-NH<sub>2</sub> ( BACHEM # M2105 ) ; 最終濃度 10 μM ( DMSO 中 1.25mM のアリコートを凍結し、アッセイバッファー中に 12.5 μM まで希釈 )

インキュベート時間 : 室温にて 6 時間

10

20

30

40

50

アッセイバッファー : 50mM HEPES, 10mM CaCl<sub>2</sub>, 0.1% BRIJ-35, 0.2% NaN<sub>3</sub>, pH7.0  
 酵素を、所定の最終濃度よりも11倍高い濃度でアッセイバッファー溶液として調製し、1mLアリコートとして保存する。活性化 : 1mLアリコート当たり、50mLのトリプシン (Sigma # T-1426) を、添加 (最終濃度10nMを得る) し、37°Cにて30分間インキュベートする。50 μLのトリプシンインヒビタ (SIGMA # t-0637) を添加し、混合し、ペレット化してビーズを除去する。アッセイバッファー中に10倍に希釈する。

	μLバッファー	μL化合物	μL酵素	μL基質	
ブランク	40	0	0	160	
コントロール	20	0	20	160	10
化合物	0	20	20	160	

化合物を最終濃度10 μMにてテストする (化合物ウエルと同一の濃度で、希釈DMSOをコントロールに添加すべきである)。

活性は、340nmにて励起し、400nmで発光する、サイトフルオール (Cytofluor) 蛍光プレートリーダーで測定する。

本発明は、その精神並びにその必須の属性から逸脱することなしに、他の特定の形態で実施することも可能である。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 61K	31/095 (2006.01)	A 61K 31/095
A 61K	31/38 (2006.01)	A 61K 31/38
A 61K	31/40 (2006.01)	A 61K 31/40
A 61P	43/00 (2006.01)	A 61P 43/00 111
A 61P	35/00 (2006.01)	A 61P 35/00

## (74)代理人

弁理士 今城 俊夫

## (74)代理人

弁理士 小川 信夫

## (74)代理人

弁理士 村社 厚夫

## (74)代理人

弁理士 浅井 賢治

## (72)発明者 グローンバーグ ロバート ディー

アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 19426 カレッジヴィル アイアンブリッジ ドライブ  
4173

## (72)発明者 ナインシュワンダー ケント ダブリュー

アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 19473 シュウェンクスヴィル クリークサイド ウェ  
イ 103

## (72)発明者 ジューリック スティーヴァン ダブリュー

アメリカ合衆国 イリノイ州 60048 リバティーヴィル ピーオーボックス 7704

## (72)発明者 マッギーハン ジェラード エム

アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 19425 チェスター スプリングス スプリング ハウ  
ス ロード 1711

## (72)発明者 パーンズ クリストファー ジェイ

アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 19010 ローズモント モントローズ アベニュー 1  
38 ユニット 49

## (72)発明者 コンドン スティーヴン エム

アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 19425 チェスター スプリングス ヴィレッジ レー  
ン 1453

## (72)発明者 モーリセッテト マシュー エム

アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 19464 ポツタウン リンダ レーン 1922

## (72)発明者 サルヴィーノ ジョゼフ エム

アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 19473 シュウェンスクヴィル セカンド ストリート  
272

## (72)発明者 スコーテス アントニー シー

アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 19406 キング オブ プラッシャー ベイドラ ロー  
ド 240

## (72)発明者 ウルリック ジョン ダブリュー

アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 19473 シュウェンスクヴィル アスペン ウェイ 6  
2

審査官 井上 千弥子

## (56)参考文献 特開平09-249638 (JP, A)

特開平03-200772 (JP, A)

特開昭53-103430 (JP, A)

特開昭52-144601 (JP, A)

米国特許第04029812 (US, A)

米国特許第03994997 (US, A)

特開昭50-160267 (JP, A)

特開昭50-121218 (JP, A)

Chemie, Biochemie, Biophysik, Biologie, 1966年, Vol.21, No.2, p.180-182

Przemysl Chemiczny, 1964年, Vol.43, No.5, p.260-262

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

CA/REGISTRY(STN)