

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4614031号
(P4614031)

(45) 発行日 平成23年1月19日 (2011. 1. 19)

(24) 登録日 平成22年10月29日 (2010. 10. 29)

(51) Int. Cl.	F I
C 0 7 F 9/09 (2006. 01)	C 0 7 F 9/09 C S P U
A 6 1 K 31/66 (2006. 01)	A 6 1 K 31/66
A 6 1 P 3/10 (2006. 01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 9/00 (2006. 01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 29/00 (2006. 01)	A 6 1 P 29/00 1 O 1

請求項の数 15 (全 178 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-601008 (P2000-601008)	(73) 特許権者	000185983
(86) (22) 出願日	平成12年2月22日 (2000. 2. 22)		小野薬品工業株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2000/001005		大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
(87) 国際公開番号	W02000/050429	(74) 代理人	100081086
(87) 国際公開日	平成12年8月31日 (2000. 8. 31)		弁理士 大冢 邦久
審査請求日	平成19年1月29日 (2007. 1. 29)	(72) 発明者	松井 敏明
(31) 優先権主張番号	特願平11-44840		大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号
(32) 優先日	平成11年2月23日 (1999. 2. 23)		小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		内
(31) 優先権主張番号	特願平11-283104	(72) 発明者	大廻 長茂
(32) 優先日	平成11年10月4日 (1999. 10. 4)		大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所
			内
		審査官	本堂 裕司
			最終頁に続く

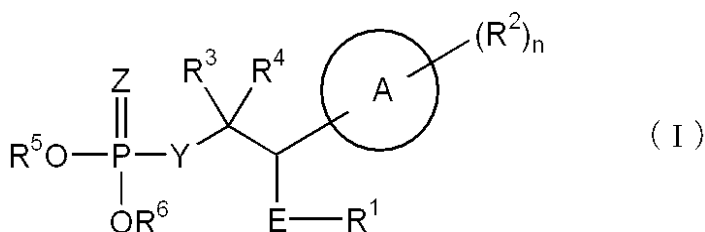
(54) 【発明の名称】 リン酸誘導体を有効成分とする薬剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】

[式中、R¹は

(1) C 1 ~ 2 0 アルキル基、

(2) 1 個の炭素原子が酸素原子、硫黄原子、- S (O) - または - S (O)₂ - 基に置き換わった C 1 ~ 2 0 アルキル基 (ただし、E 基と結合する炭素原子はこれらの基に置き換わらないものとする。)、

(3) C 2 ~ 2 0 アルケニル基、

(4) C 2 ~ 2 0 アルキニル基、

(5) C y c¹ 基 (基中、C y c¹ は単環、二環または三環式の C 3 ~ 1 5 炭素環、あるいは単環、二環または三環式の 1 ~ 4 個の窒素原子、1 ~ 2 個の酸素原子および / または 1

個の硫黄原子を含有する5～15員の複素環を表わす。)、

(6) Cyc^1 基で置換された $C1\sim20$ アルキル基、 $C2\sim20$ アルケニルまたは $C2\sim20$ アルキニル基(基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)を表わし、 Cyc^1 基は下記(a)～(r)から選ばれる1個またはそれ以上の基によって置換されてもよい:

- (a) $C1\sim8$ アルキル基、
- (b) $C1\sim8$ アルコキシ基、
- (c) ニトロ基、
- (d) ハロゲン原子、
- (e) トリフルオロメチル基、
- (f) トリフルオロメチルオキシ基、
- (g) 水酸基、
- (h) シアノ基、

10

(i) $NR^{10}R^{11}$ 基(基中、 R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立して水素原子、 $C1\sim8$ アルキル基、 $C1\sim8$ ヒドロキシアルキル基、 $C2\sim5$ アシル基または $C1\sim8$ アルキルスルホニル基を表わす。)、

(j) $COOR^{20}$ 基(基中、 R^{20} は水素原子または $C1\sim4$ アルキル基を表わす。)、

(k) $CONR^{30}R^{31}$ 基(基中、 R^{30} および R^{31} は、それぞれ独立して水素原子または $C1\sim4$ アルキル基を表わす。)、

(l) $-S(O)_m-R^{32}$ 基(基中、 m は0、1または2を表わし、 R^{32} は $C1\sim8$ アルキル基、または $C1\sim8$ アルコキシ基、 $COOR^{20}$ 基(基中、 R^{20} は前記と同じ意味を表わす。)または $CONR^{30}R^{31}$ 基(基中、 R^{30} および R^{31} は、それぞれ独立して水素原子または $C1\sim4$ アルキル基を表わす。))によって置換された $C1\sim8$ アルキル基を表わす。)、

20

(m) $-O-Cyc^2$ 基(基中、 Cyc^2 は $C3\sim8$ シクロアルキル基またはフェニル基を表わす。)、

(n) $-S-Cyc^2$ 基(基中、 Cyc^2 は前記と同じ意味を表わす。)、

(o) $C1\sim8$ アルコキシ基、 $COOR^{20}$ 基(基中、 R^{20} は前記と同じ意味を表わす。)、 $CONR^{30}R^{31}$ 基(基中、 R^{30} および R^{31} は前記と同じ意味を表わす。)、フェニル基、および水酸基から選択される一つの基によって置換された $C1\sim8$ アルキル基、

30

(p) $C1\sim8$ アルコキシ基、 $COOR^{20}$ 基(基中、 R^{20} は前記と同じ意味を表わす。)、 $CONR^{30}R^{31}$ 基(基中、 R^{30} および R^{31} は前記と同じ意味を表わす。)、フェニル基、および水酸基から選ばれる一つの基によって置換された $C1\sim8$ アルコキシ基、

(q) 単環、二環または三環式の $C3\sim15$ 炭素環、

(r) 単環、二環または三環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5～15員の複素環、

Eは、

- (a) $-NR^7CO-$ 、
- (b) $-NR^7SO_2-$ 、
- (c) $-NR^7CONR^8-$ 、
- (d) $-NR^7COO-$ 、
- (e) $-CONR^7-$ 、
- (f) $-NR^7CS-$ 、
- (g) $-NR^7CSNR^8-$ 、
- (h) $-NR^7CSO-$ 、
- (i) $-CSNR^7-$ または

40

(j) $-NR^7-$ 基(各基中、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して水素原子または $C1\sim4$ アルキル基を表わす。)を表わし、

A環は、単環、二環または三環式の $C3\sim15$ 炭素環、あるいは単環、二環または三環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5

50

～15員の複素環を表わし、

R^2 は、前記のCyc¹基の定義中の置換基(a)～(r)と同じ意味を表わし、

R^3 および R^4 は、

i) それぞれ独立して水素原子、C1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、C1～8ヒドロキシアルキル基またはフェニル基を表わすか、または

ii) 一緒になってC2～6アルキレン基を形成するか、または

iii) 一方の基が R^2 と一緒にC1～5アルキレン基を形成し、他方は水素原子、C1～8アルキル基、またはC1～8アルコキシ基を表わし、

nは、0、1またはそれ以上の整数を表わし、

R^5 および R^6 は、それぞれ独立して水素原子、C1～8アルキル基、フェニル基、フェニル基によって置換されたC1～4アルキル基、シアノ基によって置換されたC1～4アルキル基またはトリハロメチル基によって置換されたC1～4アルキル基を表わし、

YおよびZは、それぞれ独立して酸素原子または硫黄原子を表わす。

ただし、

(1) nが2またはそれ以上の整数を表わすとき、 R^2 は同じでも異なってもよく、

(2) R^1 または R^2 が硫黄原子を含有する基を表わすとき、Yは酸素原子を表わし、かつ R^1 と R^2 は同時に硫黄原子を含有する基を表わさない。]

で示されるリン酸誘導体、またはその非毒性塩。

【請求項2】

A環が単環、二環または三環式のC3～15炭素環である請求項1記載の化合物。

【請求項3】

A環が単環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する3～4員の複素環である請求項1記載の化合物。

【請求項4】

A環が単環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～7員の複素環である請求項1記載の化合物。

【請求項5】

A環が単環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する8～15員の複素環である請求項1記載の化合物。

【請求項6】

A環が二環または三環式の8～15員の複素環である請求項1記載の化合物。

【請求項7】

R^5 、 R^6 がともに水素原子である請求項1記載の化合物。

【請求項8】

R^5 、 R^6 が同じかもしくは異なって、C1～8アルキル基、フェニル基、フェニル基によって置換されたC1～4アルキル基、シアノ基によって置換されたC1～4アルキル基、トリハロメチル基によって置換されたC1～4アルキル基である請求項1記載の化合物。

【請求項9】

R^5 、 R^6 のうち片方が水素原子であり、他方がC1～8アルキル基、フェニル基、フェニル基によって置換されたC1～4アルキル基、シアノ基によって置換されたC1～4アルキル基またはトリハロメチル基によって置換されたC1～4アルキル基である請求項1記載の化合物。

【請求項10】

化合物が、

(1) ジフェニルー(2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート、

(2) ジフェニルー(2R)-2-N-オクタノイルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート、

(3) フェニルー(2R)-2-オクタノイルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート

- 、
- (4) (2 R) - 2 - オクタノイルアミノ - 2 - シクロヘキシルエチルホスフェート、
- (5) ビス (2, 2, 2 - トリクロロエチル) - (2 R) - 2 - テーブトキシカルボニルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (6) ビス (2, 2, 2 - トリクロロエチル) - (2 R) - 2 - オクタノイルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (7) (2 R) - 2 - オクタノイルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (8) (2 S) - 2 - オクタノイルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (9) 1 - メチル - 2 - ノナノイルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (10) 1 - メチル - 2 - オクタノイルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、 10
- (11) 2 - オクタノイルアミノ - 2 - フェニル - 1, 1 - プロパノエチルホスフェート、
- (12) (1 S, 2 R) - 1 - メチル - 2 - オクタノイルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (13) (1 R, 2 S) - 1 - メチル - 2 - オクタノイルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (14) (1 R, 2 R) - 1 - メチル - 2 - オクタノイルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (15) (1 S, 2 S) - 1 - メチル - 2 - オクタノイルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (16) ジベンジル - (1 R, 2 R) - 1 - オクタノイルアミノインダン - 2 - イルホスフェート、 20
- (17) (1 R, 2 R) - 1 - オクタノイルアミノインダン - 2 - イルホスフェート、
- (18) (1 R, 2 R) - 1 - オクタノイルアミノインダン - 2 - イルホスフェート、
- (19) (1 R, 2 S) - 1 - オクタノイルアミノインダン - 2 - イルホスフェート、
- (20) ジベンジル - (2 R) - 2 - (5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (21) (2 R) - 2 - (5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (22) (2 R) - 2 - ノナノイルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (23) (2 R) - 2 - デカノイルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、 30
- (24) (2 R) - 2 - ウンデカノイルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (25) 2 - ヘプチルアミノカルボニル - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (26) (2 R) - 2 - プロピオニルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (27) (2 R) - 2 - ブチリルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (28) (2 R) - 2 - ペンタノイルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (29) (2 R) - 2 - ヘキサノイルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (30) (2 R) - 2 - ヘプタノイルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (31) (2 R) - 2 - シクロプロピルカルボニルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (32) (2 R) - 2 - テーブチルカルボニルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、 40
- (33) (2 R) - 2 - アセチルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (34) (2 R) - 2 - エトキシカルボニルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (35) (2 R) - 2 - (N - メチル - N - オクタノイルアミノ) - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (36) (2 R) - 2 - ヘキシルオキシカルボニルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (37) (2 R) - 2 - (2, 2 - ジメチルオクタノイルアミノ) - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (38) (2 R) - 2 - (2, 2 - プロパノオクタノイルアミノ) - 2 - フェニルエチルホスフェート、 50

- (39) (2 R) - 2 - (2 - メチルオクタノイルアミノ) - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (40) (2 R) - 2 - ベンゾイルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (41) (2 R) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (42) (2 R) - 2 - オクチルスルホニルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (43) (2 R) - 2 - (N' - ヘキシルウレイド) - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (44) (2 R) - 2 - フェニル - 2 - (4 - プロピルオキシブタノイル) アミノエチルホスフェート、
- (45) (2 R) - 2 - (6 - メトキシヘキサノイル) アミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、 10
- (46) (2 R) - 2 - フェニル - 2 - (2 - プロピルバレリル) アミノエチルホスフェート、
- (47) (2 R) - 2 - (2 - ペンチルオキシアセチル) アミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (48) (2 R) - 2 - (5 - エトキシバレリル) アミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (49) (1 S, 2 R) - 2 - ヘプタノイルアミノ - 1 - メチル - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (50) (1 S, 2 R) - 1 - メチル - 2 - ノナノイルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、 20
- (51) 2 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (52) 2 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (53) 2 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (54) 2 - (2 - メチルフェニル) - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (55) 2 - (3 - メチルフェニル) - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (56) 2 - (4 - メチルフェニル) - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (57) 2 - (ナフタレン - 1 - イル) - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (58) 2 - (ナフタレン - 2 - イル) - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (59) 2 - オクタノイルアミノ - 2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) エチルホスフェート、 30
- (60) 2 - オクタノイルアミノ - 2 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) エチルホスフェート、
- (61) 2 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (62) 2 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (63) 2 - (3 - エトキシフェニル) - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (64) 2 - オクタノイルアミノ - 2 - (3 - プロピルオキシフェニル) エチルホスフェート、
- (65) 2 - (3 - イソプロピルオキシフェニル) - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、 40
- (66) 2 - オクタノイルアミノ - 2 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) エチルホスフェート、
- (67) (2 R) - 2 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (68) 2 - ヘプタノイルアミノ - 2 - (3 - メトキシフェニル) エチルホスフェート、
- (69) 2 - ヘキサノイルアミノ - 2 - (3 - メトキシフェニル) エチルホスフェート、
- (70) 2 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - バレリルアミノエチルホスフェート、
- (71) 2 - (3 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、 50

- (72) 2- (3-ブトキシフェニル) - 2-オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (73) 2-オクタノイルアミノ- 2- (3-ペンチルオキシフェニル) エチルホスフェート、
- (74) 2- (3-ヘキシルオキシフェニル) - 2-オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (75) 2- (3-メトキシメチルフェニル) - 2-オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (76) 2- (3-シクロペンチルオキシフェニル) - 2-オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (77) 2- (3- (2-メチルプロピルオキシ) フェニル) - 2-オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (78) 2-アセチルアミノ- 2- (3-メトキシフェニル) エチルホスフェート、
- (79) 2-オクタノイルアミノ- 2- (3-トリフルオロメチルオキシフェニル) エチルホスフェート、
- (80) 2- (3-ジメチルアミノカルボニルメチルオキシフェニル) - 2-オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (81) (2S) - 2- (3-メトキシフェニル) - 2-オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (82) 2- (3-シクロブチルオキシフェニル) - 2-オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (83) 2- (3- (1-エチルプロピルオキシ) フェニル) - 2-オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (84) 2- (3-メトキシメトキシフェニル) - 2-オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (85) (1S, 2R) - 2- (3-メトキシフェニル) - 1-メチル- 2-オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (86) (1S, 2R) - 2- (3-イソプロピルオキシフェニル) - 1-メチル- 2-オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (87) (1R, 2R) - 2- (3-メトキシフェニル) - 1-メチル- 2-オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (88) (1R, 2S) - 2- (3-メトキシフェニル) - 1-メチル- 2-オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (89) (1S, 2S) - 2- (3-メトキシフェニル) - 1-メチル- 2-オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (90) ジ-tert-ブチル- (2R) - 2-ペンチルチオアセチルアミノ- 2-フェニルエチルホスフェート、
- (91) (2R) - 2-ペンチルチオアセチルアミノ- 2-フェニルエチルホスフェート、
- (92) (2R) - 2-ペンチルチオアセチルアミノ- 2-フェニルエチルホスフェート、
- (93) 2- (4-クロロフェニル) - 2-オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (94) (1S, 2R) - 1-メチル- 2- (2-ペンチルチオアセチル) アミノ- 2-フェニルエチルホスフェート、
- (95) 2- (3-クロロフェニル) - 2-オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (96) 2- (2-クロロフェニル) - 2-オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (97) 2- (3-メチルチオフェニル) - 2-オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (98) 2- (3-メチルスルホニルフェニル) - 2-オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (99) 2- (3-イソプロピルチオフェニル) - 2-オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (100) (2R)-ビス (2-シアノエチル) - 2-オクタノイルアミノ- 2-フェニルエチルチオホスフェート、

10

20

30

40

50

- (101) (2 R) - 2 - オクタノイルアミノ - 2 - フェニルエチルチオリン酸、
- (102) (1 S, 2 R) - [ビス(2 - シアノエチル)] - 1, 2 - ジフェニル - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (103) (1 S, 2 R) - 2 - オクタノイルアミノ - 1, 2 - ジフェニルエチルホスフェート、
- (104) 2 - オクタノイルアミノ - 2 - (3 - ベンジルオキシフェニル) エチルホスフェート、
- (105) ジエチル - (2 R) - S - (2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - フェニル) エタンホスホロチオエート、
- (106) (2 R) - S - (2 - オクタノイルアミノ - 2 - フェニルエチル) - O, O' - ジエチルホスフォロチオエート、 10
- (107) (2 R) - S - (2 - オクタノイルアミノ - 2 - フェニルエチル) ホスフォロチオエート、
- (108) 2 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (109) 2 - (3 - ヒドロキシメチルフェニル) - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (110) (1 S, 2 R) - 2 - (3 - ヒドロキシメチルフェニル) - 1 - メチル - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (111) 2 - (3 - エトキシカルボニルメトキシフェニル) - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、 20
- (112) (1 S, 2 R) - 2 - (3 - メトキシカルボニルフェニル) - 1 - メチル - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (113) 2 - (3 - メトキシカルボニルメチルフェニル) - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (114) 2 - (3 - メトキシフェニル) - 1, 1 - ジメチル - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (115) 2 - (3 - メチルスルホニルアミノフェニル) - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (116) (1 S, 2 R) - 2 - (3 - メトキシカルボニルメチルフェニル) - 1 - メチル - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、 30
- (117) 2 - (3 - メトキシカルボニルフェニル) - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (118) (1 S, 2 R) - 2 - ヘキシルオキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - 2 - (3 - メトキシフェニル) エチルホスフェート、
- (119) (1 S, 2 R) - 2 - ヘキシルオキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (120) (1 S, 2 R) - 2 - ヘキシルオキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - 2 - (3 - イソプロピルオキシフェニル) エチルホスフェート、
- (121) (1 S, 2 R) - 2 - ヘキシルオキシカルボニルアミノ - 2 - (3 - メトキシカルボニルフェニル) - 1 - メチルエチルホスフェート、 40
- (122) (1 S, 2 R) - 1 - メチル - 2 - (3 - メチルチオフェニル) - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (123) (1 S, 2 R) - 2 - ヘキシルオキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - 2 - (3 - メチルチオフェニル) エチルホスフェート、
- (124) (1 R, 2 R) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - オクタノイルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、
- (125) 2 - (3 - カルボキシフェニル) - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、
- (126) 2 - (3 - カルボキシメチルフェニル) - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフ 50

エート、

(127) (2R) - 2 - (2 - ペンチルスルホニルアセチル) アミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート、

(128) (2R) - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、

(129) ジフェニル - (1S, 2R) - 2 - (3 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、

またはその非毒性塩である請求項2記載の化合物。

【請求項11】

化合物が、

(1) 2 - (1, 3 - ジオキサインダン - 5 - イル) - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、

(2) 2 - (1, 3 - ジオキサインダン - 4 - イル) - 2 - オクタノイルアミノエチルホスフェート、

またはその非毒性塩である請求項4記載の化合物。

【請求項12】

化合物が、

(1) 2 - オクタノイルアミノ - 2 - (チオフェン - 2 - イル) エチルホスフェート、

(2) 2 - オクタノイルアミノ - 2 - (ピリジン - 2 - イル) エチルホスフェート、

(3) 2 - オクタノイルアミノ - 2 - (ピリジン - 3 - イル) エチルホスフェート、

またはその非毒性塩である請求項5記載の化合物。

【請求項13】

請求項1に記載の一般式(I)で示されるリン酸誘導体またはその非毒性塩を有効成分として含有するTNF α 産生阻害剤。

【請求項14】

請求項1に記載の一般式(I)で示されるリン酸誘導体またはその非毒性塩を有効成分として含有する慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、肝炎、敗血症、出血性ショック、多発性硬化症、脳梗塞、糖尿病、間質性肺炎、ブドウ膜炎、疼痛、糸球体腎炎、HIV関連疾患、悪液質、心筋梗塞、慢性心不全、口腔アフタ、ハンセン氏病、感染症の予防および／または治療剤。

【請求項15】

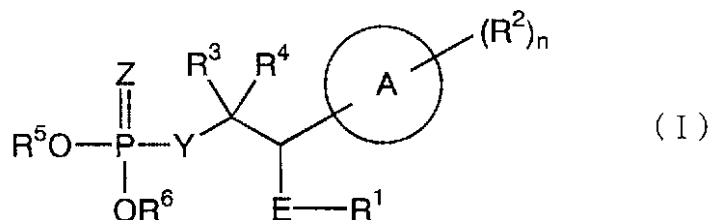
請求項1記載の一般式(I)で示されるリン酸誘導体、それらの非毒性塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明はリン酸誘導体に関する。さらに詳しくは、

1) 一般式(I)



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示されるリン酸誘導体およびその非毒性塩、

2) それらの製造方法、および

3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

背景技術

腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor α : TNF α)は、腫瘍部位に出血性壊死を誘導する因子として発見された。TNF α は主にマクロファージから

産生されるが、その他にもリンパ系細胞（CD4＋T細胞、CD8＋T細胞、B細胞）、好中球、星細胞、血管内皮細胞や平滑筋細胞でも産生されることが確認されている。TNF α は多種類の細胞に作用し様々な生理活性を示し、その中でも特に生体防御の基本ともいべき炎症反応において重要な役割を担っていると考えられている。炎症反応の発症・進展にはマクロファージや好中球が深く関わっているが、TNF α はマクロファージに対してはその傷害活性を亢進させ、TNF α 、インターロイキン-1（IL-1）、インターロイキン-6（IL-6）、インターロイキン-8（IL-8）等の炎症性サイトカインの遊離を促進し、さらに好中球に対しては貪食、脱顆粒、走化性、接着分子の発現を亢進すると同時に、血小板活性化因子や活性酸素の産生を上昇させることが明らかとなっている。また、免疫反応において重要な役割を果たしているT細胞に対しては、増殖、イン

10

TNF α の病態への関与としては以下のことが報告されている。

（１）劇症肝炎患者の血中TNF α レベルは、急性重症肝炎患者に比べさらに高値を示し、このことが劇症化の一因と考えられる〔H. Iwaiら、Crit. Care. Med., 26, 873（1998）参照〕。

（２）炎症性腸疾患患者の腸粘膜組織中のTNF α 含量は著明に増加していた〔Z. Kmiec、Arch. Immunol. Ther. Exp., 46, 143（1998）参照〕。

20

（３）抗TNF α 抗体をクローン病患者に投与すると、内視鏡所見が改善された〔D. W. Hommesら、Haemostasis, 27, 269（1997）参照〕。

（４）インスリン依存性糖尿病患者において、血中TNF α レベルと血糖値は相関していた〔M. Muc-Wierzgónら、Pol. Arch. Med. Wewn., 97, 426（1998）参照〕。

（５）間質性肺炎患者の肺胞マクロファージのTNF α 産生能は健常人に比べ亢進していた〔J. Ancocheaら、Arch. Bronconeumol., 33, 335（1997）参照〕。

（６）抗TNF α 抗体はマウスブドウ膜炎モデルにおいて有効であった〔G. Sartaniら、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 37, 2211（1996）参照〕。

30

（７）TNF α 産生阻害剤であるサリドマイドは、ベネットモデルにおいて機械的刺激アロデニアおよび熱刺激疼痛を減弱させ、血管組織所見を改善した〔C. Sommerら、Pain, 74, 83（1998）参照〕。

（８）サリドマイドはHIV患者の下痢および体重減少を改善した〔D. Sharpstoneら、Gastroenterol., 112, 1823（1997）参照〕。

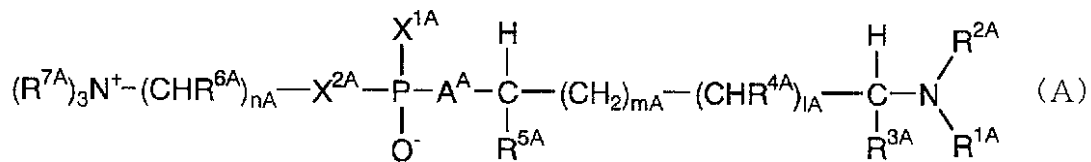
（９）抗TNF α 抗体を中大脳動脈再開通モデルに投与すると、梗塞巣は縮小した〔G. Yangら、Neuroreport, 9, 2131（1998）参照〕。

従って、TNF α 産生を阻害する薬剤は、TNF α をはじめとする炎症性サイトカインによって引き起こされる種々の疾患の予防および／または治療に有用と考えられる。TNF α の生理作用ならびに病態との関わりを考慮すると、このような薬剤は、例えば、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、肝炎、敗血症、出血性ショック、多発性硬化症、脳梗塞、糖尿病、間質性肺炎、ブドウ膜炎、疼痛、糸球体腎炎、HIV関連疾患、悪液質、心筋梗塞、慢性心不全、口腔アフタ、ハンセン氏病、感染症等に有効であると考えられる。

40

従来 of 技術

例えば、特開昭55-118494号明細書には、一般式（A）



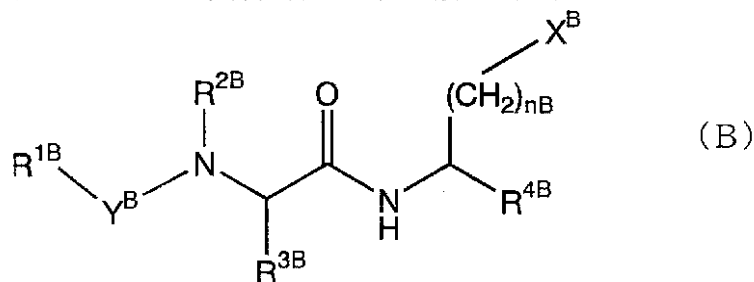
(式中、 R^{1A} および R^{2A} は同一かまたは異なってもよく、水素原子、置換基を有するか有しないアルキル基、アルケニル基、アルアルキル基、アリール基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルアルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、複素環を表わし、 R^{3A} および R^{5A} は同一かまたは異なってもよく、水素原子、カルボキシル基、置換基を有するか有しないアルキル基、アルケニル基、アルアルキル基、アリール基、アルコキシカルボニル基、複素環を表わし、 R^{4A} は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルアルキル基、アリール基等を表わし、 A^A は酸素原子、硫黄原子、 $-NR^{8A}-$ 基（基中、 R^{8A} は水素原子等を表わす。）を表わし、 R^{6A} は同一かまたは異なってもよく、水素原子、置換基を有するか有しないアルキル基、アルアルキル基を表わし、 R^{7A} はアルキル基、アルアルキル基を表わし、 X^{1A} および X^{2A} は酸素原子、硫黄原子を表わし、 l^A および m^A はそれぞれ、0、1、2を表わし、 n^A は2、3を表わす。）

10

で示されるホスホリルコリン型化合物が抗腫瘍剤として有用であることが記載されている。

また、WO 96 / 2 2 9 6 6 号明細書には、一般式 (B)

20



(式中、 X^B は $-COOH$ 、 $-P^-(O)_3H$ 、 $-SO_2R^{5B}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OP^-(O)_3H$ 、 $-COOR^{4B}$ および $-CON(R^{4B})_2$ 基を表わし、 Y^B は $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-PO_2-$ 基を表わし、 R^{1B} はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環等を表わし、 R^{2B} は水素原子、アリール基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基等を表わし、 R^{3B} はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環等を表わすかまたは R^{2B} および R^{3B} は結合している原子と一緒に複素環を形成し、 R^{4B} はアリール基、アルキル基、シクロアルキル基等を表わし、 n^B は0、1、2を表わす。)

30

で示される化合物が細胞接着阻害剤として有用であることが記載されている。

発明の目的

本発明者らは、TNF α 産生阻害活性を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式 (I) で示されるリン酸誘導体が目的を達成することを見出した。

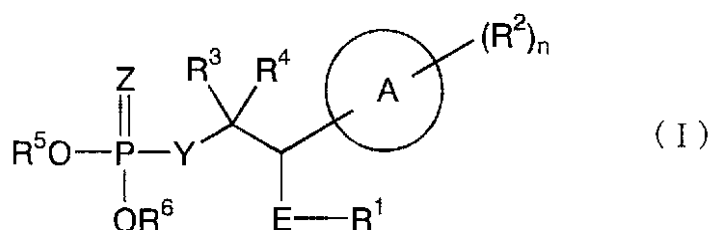
本発明の一般式 (I) で示されるリン酸誘導体は、TNF α 産生阻害剤としては全く知られていない化合物である。

40

発明の開示

本発明は

1) 一般式 (I)



50

[式中、 R^1 は

(1) $C_1 \sim 20$ アルキル基、
(2) 1個の炭素原子が酸素原子、硫黄原子、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ 基に置き換わった $C_1 \sim 20$ アルキル基（ただし、E基と結合する炭素原子はこれらの基に置き換わらないものとする。）、

(3) $C_2 \sim 20$ アルケニル基、

(4) $C_2 \sim 20$ アルキニル基、

(5) Cyc^1 基（基中、 Cyc^1 は単環、二環または三環式の $C_3 \sim 15$ 炭素環、あるいは単環、二環または三環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の複素環を表わす。）、(6) Cyc^1 基で置換された $C_1 \sim 20$ アルキル基、 $C_2 \sim 20$ アルケニルまたは $C_2 \sim 20$ アルキニル基（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）を表わし、

Cyc^1 基は下記 (a) ～ (r) から選ばれる1個またはそれ以上の基によって置換されてもよい：

(a) $C_1 \sim 8$ アルキル基、

(b) $C_1 \sim 8$ アルコキシ基、

(c) ニトロ基、

(d) ハロゲン原子、

(e) トリフルオロメチル基、

(f) トリフルオロメチルオキシ基、

(g) 水酸基、

(h) シアノ基、

(i) $NR^{10}R^{11}$ 基（基中、 R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立して水素原子、 $C_1 \sim 8$ アルキル基、 $C_1 \sim 8$ ヒドロキシアルキル基、 $C_2 \sim 5$ アシル基または $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル基を表わす。）、

(j) $COOR^{20}$ 基（基中、 R^{20} は水素原子または $C_1 \sim 4$ アルキル基を表わす。）

、
(k) $CONR^{30}R^{31}$ 基（基中、 R^{30} および R^{31} は、それぞれ独立して水素原子または $C_1 \sim 4$ アルキル基を表わす。）、

(l) $-S(O)_m-R^{32}$ 基（基中、 m は0、1または2を表わし、 R^{32} は $C_1 \sim 8$ アルキル基、または $C_1 \sim 8$ アルコキシ基、 $COOR^{20}$ 基（基中、 R^{20} は前記と同じ意味を表わす。）または $CONR^{30}R^{31}$ 基（基中、 R^{30} および R^{31} は、それぞれ独立して水素原子または $C_1 \sim 4$ アルキル基を表わす。）によって置換された $C_1 \sim 8$ アルキル基を表わす。）、

(m) $-O-Cyc^2$ 基（基中、 Cyc^2 は $C_3 \sim 8$ シクロアルキル基またはフェニル基を表わす。）、

(n) $-S-Cyc^2$ 基（基中、 Cyc^2 は前記と同じ意味を表わす。）、

(o) $C_1 \sim 8$ アルコキシ基、 $COOR^{20}$ 基（基中、 R^{20} は前記と同じ意味を表わす。）、 $CONR^{30}R^{31}$ 基（基中、 R^{30} および R^{31} は前記と同じ意味を表わす。）、フェニル基、および水酸基から選択される一つの基によって置換された $C_1 \sim 8$ アルキル基、

(p) $C_1 \sim 8$ アルコキシ基、 $COOR^{20}$ 基（基中、 R^{20} は前記と同じ意味を表わす。）、 $CONR^{30}R^{31}$ 基（基中、 R^{30} および R^{31} は前記と同じ意味を表わす。）、フェニル基、および水酸基から選ばれる一つの基によって置換された $C_1 \sim 8$ アルコキシ基、

(q) 単環、二環または三環式の $C_3 \sim 15$ 炭素環、

(r) 単環、二環または三環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の複素環、

Eは、

(a) $-NR^7CO-$ 、

10

20

30

40

50

(b) $-NR^7SO_2-$ 、
 (c) $-NR^7CONR^8-$ 、
 (d) $-NR^7COO-$ 、
 (e) $-CONR^7-$ 、
 (f) $-NR^7CS-$ 、
 (g) $-NR^7CSNR^8-$ 、
 (h) $-NR^7CS-O-$ 、
 (i) $-CSNR^7-$ または
 (j) $-NR^7-$ 基（各基中、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して水素原子またはC1～4アルキル基を表わす。）を表わし、

10

A環は、単環、二環または三環式のC3～15炭素環、あるいは単環、二環または三環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の複素環を表わし、

R^2 は、前記した置換基(a)～(r)と同じ意味を表わし、

R^3 および R^4 は、

i) それぞれ独立して水素原子、C1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、C1～8ヒドロキシアルキル基またはフェニル基を表わすか、または

ii) 一緒になってC2～6アルキレン基を形成するか、または

iii) 一方の基が R^2 と一緒にC1～5アルキレン基を形成し、他方は水素原子、C1～8アルキル基、またはC1～8アルコキシ基を表わし、

20

nは、0、1またはそれ以上の整数を表わし、

R^5 および R^6 は、それぞれ独立して水素原子、C1～8アルキル基、フェニル基、フェニル基によって置換されたC1～4アルキル基、シアノ基によって置換されたC1～4アルキル基またはトリハロメチル基によって置換されたC1～4アルキル基を表わし、

YおよびZは、それぞれ独立して酸素原子または硫黄原子を表わす。

ただし、

(1) nが2またはそれ以上の整数を表わすとき、 R^2 は同じでも異なってもよく、

(2) R^1 または R^2 が硫黄原子を含有する基を表わすとき、Yは酸素原子を表わし、かつ R^1 と R^2 は同時に硫黄原子を含有する基を表わさない。]

で示されるリン酸誘導体、またはその非毒性塩、

30

2) それらの製造方法、および

3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

本明細書中で用いるC1～4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体を意味する。

本明細書中で用いるC1～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体を意味する。

本明細書中で用いるC1～20アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、エイコシル基およびこれらの異性体を意味する。

40

本明細書中で用いるC2～20アルケニル基とは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、ノナデセニル、イコセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ノナジエニル、デカジエニル、ウンデカジエニル、ドデカジエニル、トリデカジエニル、テトラデカジエニル、ペンタデカジエニル、ヘキサデカジエニル、ヘプタデカジエニル、オクタデカジエニル、ノナデカジエニル、イコサジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル、ノナトリエニル、デカトリエニル、ウンデカトリエニル、ドデカトリエニル、トリデカトリエニル、テトラデカトリエニル、ペンタデカトリエニル、ヘキサデカトリエニル、ヘプタデ

50

カトリエニル、オクタデカトリエニル、ノナデカトリエニル、イコサトリエニル基およびこれらの異性体を意味する。

本明細書中で用いるC 2～20アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペンタデシニル、ヘキサデシニル、ヘプタデシニル、オクタデシニル、ノナデシニル、イコシニル、ブタジイニル、ペンタジイニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジイニル、ノナジイニル、デカジイニル、ウンデカジイニル、ドデカジイニル、トリデカジイニル、テトラデカジイニル、ペンタデカジイニル、ヘキサデカジイニル、ヘプタデカジイニル、オクタデカジイニル、ノナデカジイニル、イコサジイニル、ヘキサトリイニル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル、ノナトリイニル、デカトリイニル、ウンデカトリイニル、ドデカトリイニル、トリデカトリイニル、テトラデカトリイニル、ペンタデカトリイニル、ヘキサデカトリイニル、ヘプタデカトリイニル、オクタデカトリイニル、ノナデカトリイニル、イコサトリイニル基およびこれらの異性体を意味する。

10

本明細書中で用いるC 1～8アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびこれらの異性体を意味する。

本明細書中で用いるC 1～5アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン基およびこれらの異性体を意味する。

本明細書中で用いるC 2～6アルキレン基とは、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基およびこれらの異性体を意味する。

20

本明細書中で用いるC 2～5アシル基とは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル基およびこれらの異性体を意味する。

本明細書中で用いるハロゲン原子とは、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素原子を意味する。

本明細書中で用いるC 3～8シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基を意味する。

本明細書中で用いるC 1～8ヒドロキシアルキル基とは、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、ヒドロキシヘキシル、ヒドロキシヘプチル、ヒドロキシオクチル基およびこれらの異性体を意味する。

本明細書中で用いるフェニル基で置換されたC 1～4アルキル基とは、フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル基を意味する。本明細書中で用いるシアノ基で置換されたC 1～4アルキル基とは、シアノメチル、シアノエチル、シアノプロピル、シアノブチル基を意味する。

30

本明細書で用いるトリハロメチル基で置換されたC 1～4アルキル基とは、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、トリブromoメチルまたはトリヨードメチル基によって置換されたメチル基、エチル基、プロピル基またはブチル基を意味する。

本明細書中で用いる単環、二環または三環式のC 3～15炭素環には、単環、二環、三環式のC 3～15炭素環アリアルまたはその一部または全部が飽和したものが含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、フルオレン、フェナントレン、アントラセン、アセナフチレン、ビフェニレン、パーヒドロペンタレン、パーヒドロインデン、パーヒドロナフタレン、パーヒドロアズレン、パーヒドロフルオレン、パーヒドロフェナントレイン、パーヒドロアントラセン、パーヒドロアセナフチレン、パーヒドロビフェニレン、アダマンタン環等が挙げられる。

40

本明細書中で用いる単環、二環または三環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の複素環には、単環、二環、三環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の複素環アリアルまたはその一部または全部飽和したものが含まれる。

前記した単環、二環または三環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／ま

50

たは1個の硫黄原子を含有する5～15員の複素環アリールとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、オキサゼピン、チオフェン、チアイン（チオピラン）、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサアジン、オキサジアジン、オキサアゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアアジン、チアジアジン、チアアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、カルバゾール、アクリジン環等が挙げられる。

10

前記した単環、二環、三環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の複素環で一部または全部飽和したものとしては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ペペリジン、ペペラジン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベン

20

30

40

本発明において、記号



は当業者にとって明らかなように、特に断わらない限り紙面の手前（β位）に結合していることを表わし、記号



は、特に断わらない限り紙面の向こう側（α位）に結合していることを表わし、記号

50



は β 位または α 位 (β 位または α 位のどちらかの単一物であるが構造未決定) に結合していることを表わし、記号



は、 β 位および α 位に結合している化合物の混合物であることを表わす。

一般式 (I) 中、A 環としては、好ましくは単環、二環、三環式の C 3 ~ 15 炭素環であり、より好ましくは単環の C 3 ~ 7 炭素環であり、さらに好ましくはベンゼン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン環であり、最も好ましくはベンゼン環である。

一般式 (I) 中、 R^3 および R^4 としては、好ましくはそれぞれ独立して水素原子または C 1 ~ 8 アルキル基を表わす場合であり、より好ましくは C 1 ~ 4 アルキル基を表わす場合であり、最も好ましくはそれぞれが独立して水素原子、メチル基を表わす場合である。

一般式 (I) 中、 R^3 および R^4 のうち一方が水素原子を表わし、他方が水素原子以外の基を表わす場合、水素原子は α 位 (紙面の向こう側) に結合し、水素原子以外の基は β 位 (紙面の手前) に結合したものが好ましい。

一般式 (I) 中、E としては、好ましくは $-NR^7CO-$ 、 $-NR^7SO_2-$ 、 $-NR^7CONR^8-$ 、 $-NR^7COO-$ 基であり、より好ましくは $-NR^7CO-$ 基または $-NR^7COO-$ 基 (各基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) であり、最も好ましくは、 $-NHCO-$ 基または $-NHCOO-$ 基である。

一般式 (I) 中、E は α 位、 β 位のどちらに結合してもよく、好ましくは β 位 (紙面の手前) に結合した場合である。

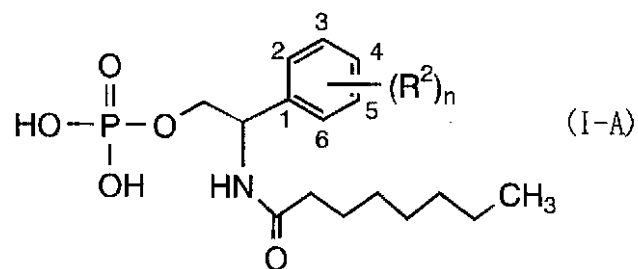
一般式 (I) 中、 R^1 としては、好ましくは C 1 ~ 20 アルキル基であり、より好ましくは C 5 ~ 10 アルキル基であり、最も好ましくはヘプチル基である。

一般式 (I) 中、 R^2 としては、好ましくは C 1 ~ 8 アルキル基、C 1 ~ 8 アルコキシ基、C 1 ~ 8 アルキルチオ基または $COOR^{20}$ 基 (R^{20} は前記と同じ意味を表わす。) であり、より好ましくは C 1 ~ 4 アルコキシ基、C 1 ~ 4 アルキルチオ基、 $COOR^{20}$ 基 (R^{20} は C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) であり、最も好ましくはメトキシ基、イソプロピルオキシ基、メチルチオ基またはメトキシカルボニル基である。

一般式 (I) 中、 R^2 がベンゼン環に置換する場合、その置換位置としては 3 位が好ましい。

一般式 (I) 中、n としては、好ましくは 0 ~ 5 であり、より好ましくは 0 ~ 2 である。具体的には、後述する実施例で示される化合物および以下の表 1 ~ 89 で示される化合物が好ましい。なお、下記の表中、各基の前の数字は置換位置を表わし、Me はメチル基を表わし、Et はエチル基を表わし、Ph はフェニル基を表わし、Py はピリジル基を表わす。

表 1



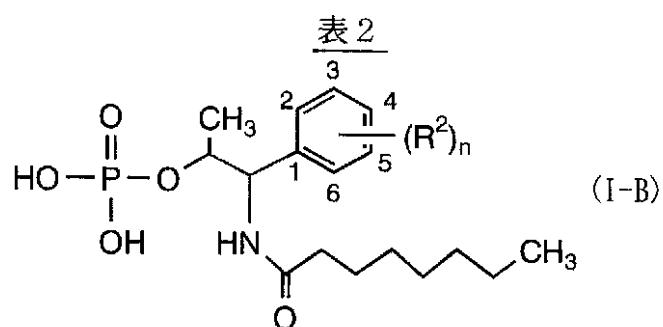
番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	4-F
2	2-Me	22	2,4,6-tri-F
3	3-Me	23	2-Br
4	4-Me	24	3-Br
5	3,4-di-Me	25	4-Br
6	3,5-di-Me	26	2-Cl
7	2,4,6-tri-Me	27	3-Cl
8	2-OMe	28	4-Cl
9	3-OMe	29	4-I
10	4-OMe	30	3-OMe,5-F
11	3,4-di-OMe	31	3-CF ₃
12	3,5-di-OMe	32	4-CF ₃
13	2,4,6-tri-OMe	33	3-Me,5-CF ₃
14	3-Me-5-OMe	34	4-OH
15	3,4-di-Me,5-OMe	35	4-CN
16	2-NO ₂	36	4-NH ₂
17	3-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	4-NO ₂	38	4-COOH
19	2-F	39	4-Ph
20	3-F	40	4-(4-Py)

10

20

30

40



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	4-F
2	2-Me	22	2,4,6-tri-F
3	3-Me	23	2-Br
4	4-Me	24	3-Br
5	3,4-di-Me	25	4-Br
6	3,5-di-Me	26	2-Cl
7	2,4,6-tri-Me	27	3-Cl
8	2-OMe	28	4-Cl
9	3-OMe	29	4-I
10	4-OMe	30	3-OMe,5-F
11	3,4-di-OMe	31	3-CF ₃
12	3,5-di-OMe	32	4-CF ₃
13	2,4,6-tri-OMe	33	3-Me,5-CF ₃
14	3-Me,5-OMe	34	4-OH
15	3,4-di-Me,5-OMe	35	4-CN
16	2-NO ₂	36	4-NH ₂
17	3-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	4-NO ₂	38	4-COOH
19	2-F	39	4-Ph
20	3-F	40	4-(4-Py)

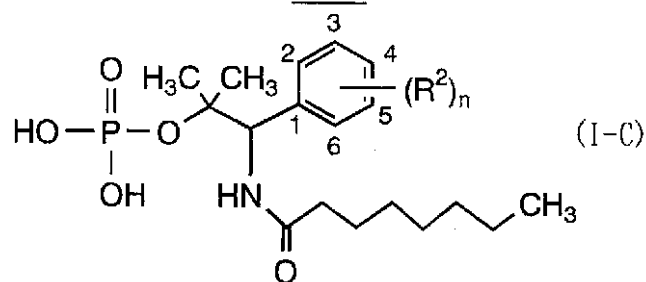
10

20

30

40

表 3



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	4-F
2	2-Me	22	2,4,6-tri-F
3	3-Me	23	2-Br
4	4-Me	24	3-Br
5	3,4-di-Me	25	4-Br
6	3,5-di-Me	26	2-Cl
7	2,4,6-tri-Me	27	3-Cl
8	2-OMe	28	4-Cl
9	3-OMe	29	4-I
10	4-OMe	30	3-OMe,5-F
11	3,4-di-OMe	31	3-CF ₃
12	3,5-di-OMe	32	4-CF ₃
13	2,4,6-tri-OMe	33	3-Me,5-CF ₃
14	3-Me,5-OMe	34	4-OH
15	3,4-di-Me,5-OMe	35	4-CN
16	2-NO ₂	36	4-NH ₂
17	3-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	4-NO ₂	38	4-COOH
19	2-F	39	4-Ph
20	3-F	40	4-(4-Py)

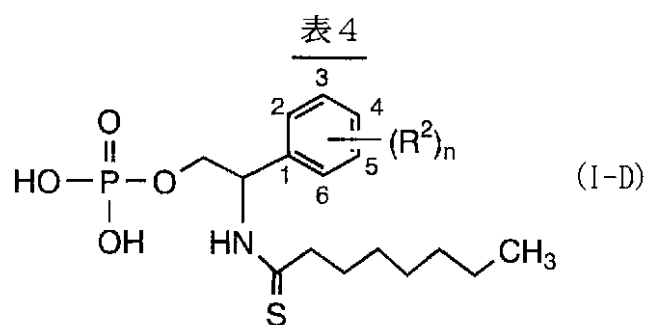
10

20

30

40

表 4



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	4-F
2	2-Me	22	2,4,6-tri-F
3	3-Me	23	2-Br
4	4-Me	24	3-Br
5	3,4-di-Me	25	4-Br
6	3,5-di-Me	26	2-Cl
7	2,4,6-tri-Me	27	3-Cl
8	2-OMe	28	4-Cl
9	3-OMe	29	4-I
10	4-OMe	30	3-OMe,5-F
11	3,4-di-OMe	31	3-CF ₃
12	3,5-di-OMe	32	4-CF ₃
13	2,4,6-tri-OMe	33	3-Me,5-CF ₃
14	3-Me,5-OMe	34	4-OH
15	3,4-di-Me,5-OMe	35	4-CN
16	2-NO ₂	36	4-NH ₂
17	3-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	4-NO ₂	38	4-COOH
19	2-F	39	4-Ph
20	3-F	40	4-(4-Py)

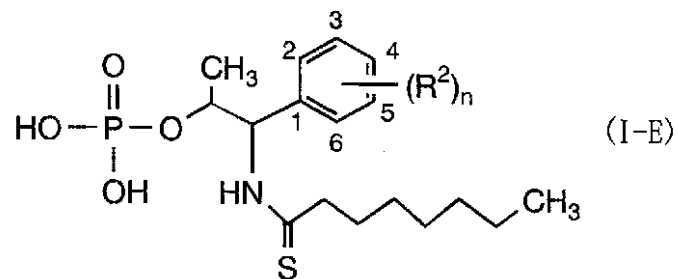
10

20

30

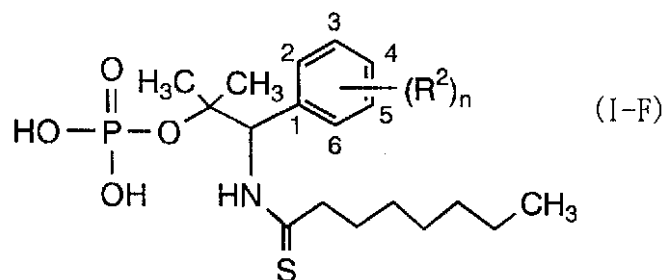
40

表 5



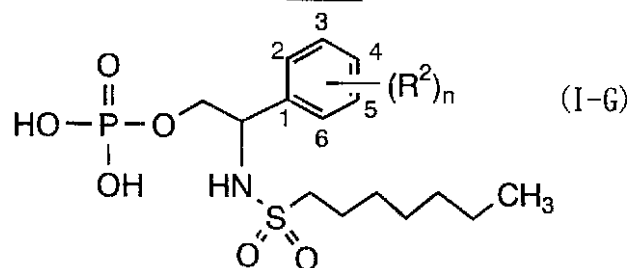
番号	$(\text{R}^2)_n$	番号	$(\text{R}^2)_n$
1	H	21	4-F
2	2-Me	22	2,4,6-tri-F
3	3-Me	23	2-Br
4	4-Me	24	3-Br
5	3,4-di-Me	25	4-Br
6	3,5-di-Me	26	2-Cl
7	2,4,6-tri-Me	27	3-Cl
8	2-OMe	28	4-Cl
9	3-OMe	29	4-I
10	4-OMe	30	3-OMe,5-F
11	3,4-di-OMe	31	3-CF ₃
12	3,5-di-OMe	32	4-CF ₃
13	2,4,6-tri-OMe	33	3-Me,5-CF ₃
14	3-Me,5-OMe	34	4-OH
15	3,4-di-Me,5-OMe	35	4-CN
16	2-NO ₂	36	4-NH ₂
17	3-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	4-NO ₂	38	4-COOH
19	2-F	39	4-Ph
20	3-F	40	4-(4-Py)

表 6



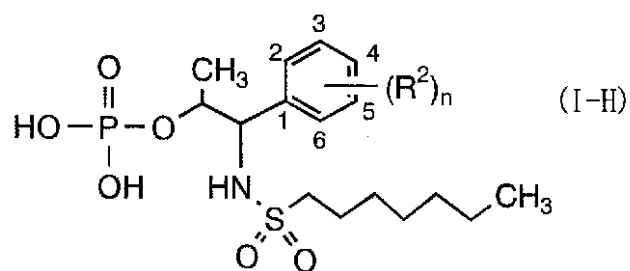
番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	4-F
2	2-Me	22	2,4,6-tri-F
3	3-Me	23	2-Br
4	4-Me	24	3-Br
5	3,4-di-Me	25	4-Br
6	3,5-di-Me	26	2-Cl
7	2,4,6-tri-Me	27	3-Cl
8	2-OMe	28	4-Cl
9	3-OMe	29	4-I
10	4-OMe	30	3-OMe,5-F
11	3,4-di-OMe	31	3-CF ₃
12	3,5-di-OMe	32	4-CF ₃
13	2,4,6-tri-OMe	33	3-Me,5-CF ₃
14	3-Me,5-OMe	34	4-OH
15	3,4-di-Me,5-OMe	35	4-CN
16	2-NO ₂	36	4-NH ₂
17	3-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	4-NO ₂	38	4-COOH
19	2-F	39	4-Ph
20	3-F	40	4-(4-Py)

表 7



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	4-F
2	2-Me	22	2,4,6-tri-F
3	3-Me	23	2-Br
4	4-Me	24	3-Br
5	3,4-di-Me	25	4-Br
6	3,5-di-Me	26	2-Cl
7	2,4,6-tri-Me	27	3-Cl
8	2-OMe	28	4-Cl
9	3-OMe	29	4-I
10	4-OMe	30	3-OMe,5-F
11	3,4-di-OMe	31	3-CF ₃
12	3,5-di-OMe	32	4-CF ₃
13	2,4,6-tri-OMe	33	3-Me,5-CF ₃
14	3-Me,5-OMe	34	4-OH
15	3,4-di-Me,5-OMe	35	4-CN
16	2-NO ₂	36	4-NH ₂
17	3-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	4-NO ₂	38	4-COOH
19	2-F	39	4-Ph
20	3-F	40	4-(4-Py)

表 8



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	4-F
2	2-Me	22	2,4,6-tri-F
3	3-Me	23	2-Br
4	4-Me	24	3-Br
5	3,4-di-Me	25	4-Br
6	3,5-di-Me	26	2-Cl
7	2,4,6-tri-Me	27	3-Cl
8	2-OMe	28	4-Cl
9	3-OMe	29	4-I
10	4-OMe	30	3-OMe,5-F
11	3,4-di-OMe	31	3-CF ₃
12	3,5-di-OMe	32	4-CF ₃
13	2,4,6-tri-OMe	33	3-Me,5-CF ₃
14	3-Me,5-OMe	34	4-OH
15	3,4-di-Me,5-OMe	35	4-CN
16	2-NO ₂	36	4-NH ₂
17	3-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	4-NO ₂	38	4-COOH
19	2-F	39	4-Ph
20	3-F	40	4-(4-Py)

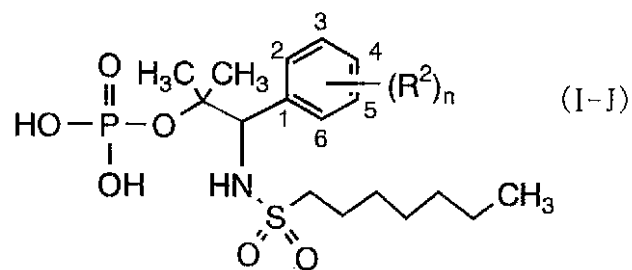
10

20

30

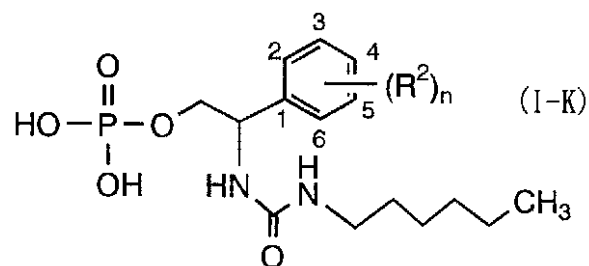
40

表 9



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	4-F
2	2-Me	22	2,4,6-tri-F
3	3-Me	23	2-Br
4	4-Me	24	3-Br
5	3,4-di-Me	25	4-Br
6	3,5-di-Me	26	2-Cl
7	2,4,6-tri-Me	27	3-Cl
8	2-OMe	28	4-Cl
9	3-OMe	29	4-I
10	4-OMe	30	3-OMe,5-F
11	3,4-di-OMe	31	3-CF ₃
12	3,5-di-OMe	32	4-CF ₃
13	2,4,6-tri-OMe	33	3-Me,5-CF ₃
14	3-Me,5-OMe	34	4-OH
15	3,4-di-Me,5-OMe	35	4-CN
16	2-NO ₂	36	4-NH ₂
17	3-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	4-NO ₂	38	4-COOH
19	2-F	39	4-Ph
20	3-F	40	4-(4-Py)

表 10



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	4-F
2	2-Me	22	2,4,6-tri-F
3	3-Me	23	2-Br
4	4-Me	24	3-Br
5	3,4-di-Me	25	4-Br
6	3,5-di-Me	26	2-Cl
7	2,4,6-tri-Me	27	3-Cl
8	2-OMe	28	4-Cl
9	3-OMe	29	4-I
10	4-OMe	30	3-OMe,5-F
11	3,4-di-OMe	31	3-CF ₃
12	3,5-di-OMe	32	4-CF ₃
13	2,4,6-tri-OMe	33	3-Me,5-CF ₃
14	3-Me,5-OMe	34	4-OH
15	3,4-di-Me,5-OMe	35	4-CN
16	2-NO ₂	36	4-NH ₂
17	3-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	4-NO ₂	38	4-COOH
19	2-F	39	4-Ph
20	3-F	40	4-(4-Py)

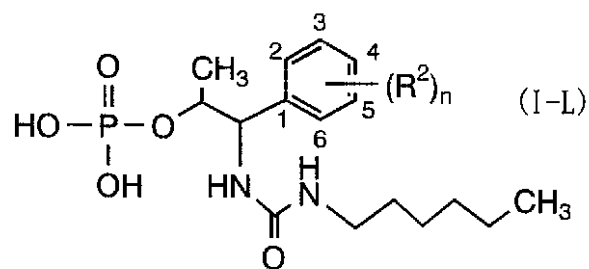
10

20

30

40

表 1 1



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	4-F
2	2-Me	22	2,4,6-tri-F
3	3-Me	23	2-Br
4	4-Me	24	3-Br
5	3,4-di-Me	25	4-Br
6	3,5-di-Me	26	2-Cl
7	2,4,6-tri-Me	27	3-Cl
8	2-OMe	28	4-Cl
9	3-OMe	29	4-I
10	4-OMe	30	3-OMe,5-F
11	3,4-di-OMe	31	3-CF ₃
12	3,5-di-OMe	32	4-CF ₃
13	2,4,6-tri-OMe	33	3-Me,5-CF ₃
14	3-Me,5-OMe	34	4-OH
15	3,4-di-Me,5-OMe	35	4-CN
16	2-NO ₂	36	4-NH ₂
17	3-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	4-NO ₂	38	4-COOH
19	2-F	39	4-Ph
20	3-F	40	4-(4-Py)

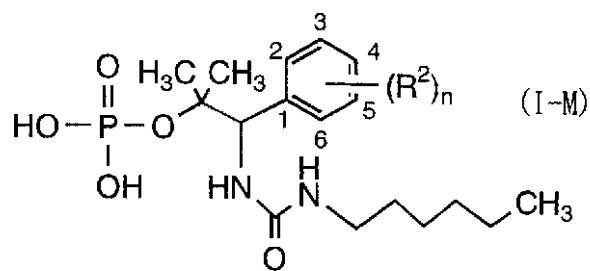
10

20

30

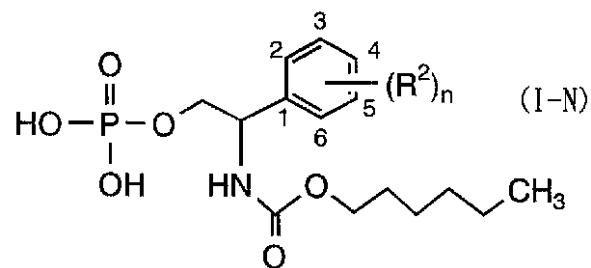
40

表 1 2



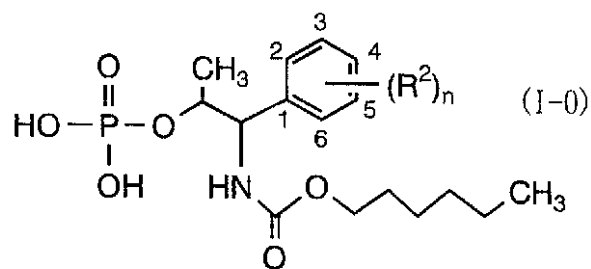
番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	4-F
2	2-Me	22	2,4,6-tri-F
3	3-Me	23	2-Br
4	4-Me	24	3-Br
5	3,4-di-Me	25	4-Br
6	3,5-di-Me	26	2-Cl
7	2,4,6-tri-Me	27	3-Cl
8	2-OMe	28	4-Cl
9	3-OMe	29	4-I
10	4-OMe	30	3-OMe,5-F
11	3,4-di-OMe	31	3-CF ₃
12	3,5-di-OMe	32	4-CF ₃
13	2,4,6-tri-OMe	33	3-Me,5-CF ₃
14	3-Me,5-OMe	34	4-OH
15	3,4-di-Me,5-OMe	35	4-CN
16	2-NO ₂	36	4-NH ₂
17	3-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	4-NO ₂	38	4-COOH
19	2-F	39	4-Ph
20	3-F	40	4-(4-Py)

表 1 3



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	4-F
2	2-Me	22	2,4,6-tri-F
3	3-Me	23	2-Br
4	4-Me	24	3-Br
5	3,4-di-Me	25	4-Br
6	3,5-di-Me	26	2-Cl
7	2,4,6-tri-Me	27	3-Cl
8	2-OMe	28	4-Cl
9	3-OMe	29	4-I
10	4-OMe	30	3-OMe,5-F
11	3,4-di-OMe	31	3-CF ₃
12	3,5-di-OMe	32	4-CF ₃
13	2,4,6-tri-OMe	33	3-Me,5-CF ₃
14	3-Me,5-OMe	34	4-OH
15	3,4-di-Me,5-OMe	35	4-CN
16	2-NO ₂	36	4-NH ₂
17	3-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	4-NO ₂	38	4-COOH
19	2-F	39	4-Ph
20	3-F	40	4-(4-Py)

表 1 4



番号	$(R^2)_n$	番号	$(R^2)_n$
1	H	21	4-F
2	2-Me	22	2,4,6-tri-F
3	3-Me	23	2-Br
4	4-Me	24	3-Br
5	3,4-di-Me	25	4-Br
6	3,5-di-Me	26	2-Cl
7	2,4,6-tri-Me	27	3-Cl
8	2-OMe	28	4-Cl
9	3-OMe	29	4-I
10	4-OMe	30	3-OMe,5-F
11	3,4-di-OMe	31	3-CF ₃
12	3,5-di-OMe	32	4-CF ₃
13	2,4,6-tri-OMe	33	3-Me,5-CF ₃
14	3-Me,5-OMe	34	4-OH
15	3,4-di-Me,5-OMe	35	4-CN
16	2-NO ₂	36	4-NH ₂
17	3-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	4-NO ₂	38	4-COOH
19	2-F	39	4-Ph
20	3-F	40	4-(4-Py)

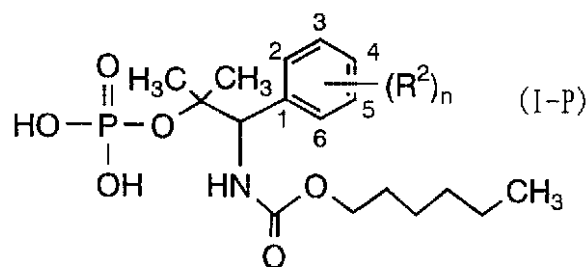
10

20

30

40

表 1 5



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	4-F
2	2-Me	22	2,4,6-tri-F
3	3-Me	23	2-Br
4	4-Me	24	3-Br
5	3,4-di-Me	25	4-Br
6	3,5-di-Me	26	2-Cl
7	2,4,6-tri-Me	27	3-Cl
8	2-OMe	28	4-Cl
9	3-OMe	29	4-I
10	4-OMe	30	3-OMe,5-F
11	3,4-di-OMe	31	3-CF ₃
12	3,5-di-OMe	32	4-CF ₃
13	2,4,6-tri-OMe	33	3-Me,5-CF ₃
14	3-Me,5-OMe	34	4-OH
15	3,4-di-Me,5-OMe	35	4-CN
16	2-NO ₂	36	4-NH ₂
17	3-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	4-NO ₂	38	4-COOH
19	2-F	39	4-Ph
20	3-F	40	4-(4-Py)

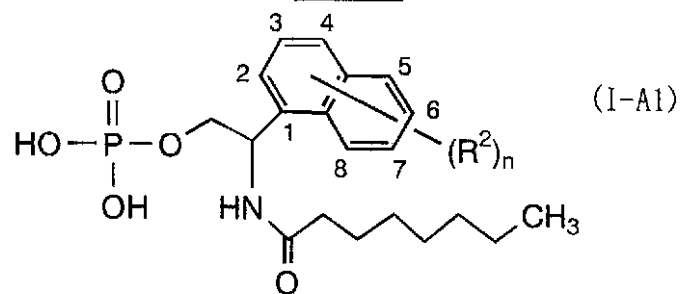
10

20

30

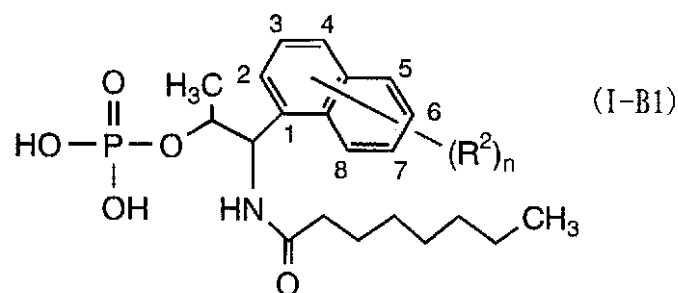
40

表 1 6



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	3-Cl
2	2-Me	22	4-Cl
3	3-Me	23	3-Br
4	4-Me	24	4-Br
5	5-Me	25	4-I
6	6-Me	26	3-CF ₃
7	7-Me	27	4-CF ₃
8	8-Me	28	6-CF ₃
9	3,4-di-Me	29	3-Me,6-CF ₃
10	4,6-di-Me	30	4-OH
11	2,3,4-tri-Me	31	5-OH
12	3,5,7-tri-Me	32	6-OH
13	2-OMe	33	8-OH
14	4-OMe	34	3,4-di-Me,6-OH
15	2-OMe,5,6-di-Me	35	4-CN
16	3-NO ₂	36	4-NH ₂
17	4-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	6-NO ₂	38	4-COOH
19	3-F	39	4-Ph
20	4-F	40	4-(4-Py)

表 1 7



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	3-Cl
2	2-Me	22	4-Cl
3	3-Me	23	3-Br
4	4-Me	24	4-Br
5	5-Me	25	4-I
6	6-Me	26	3-CF ₃
7	7-Me	27	4-CF ₃
8	8-Me	28	6-CF ₃
9	3,4-di-Me	29	3-Me,6-CF ₃
10	4,6-di-Me	30	4-OH
11	2,3,4-tri-Me	31	5-OH
12	3,5,7-tri-Me	32	6-OH
13	2-OMe	33	8-OH
14	4-OMe	34	3,4-di-Me,6-OH
15	2-OMe,5,6-diMe	35	4-CN
16	3-NO ₂	36	4-NH ₂
17	4-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	6-NO ₂	38	4-COOH
19	3-F	39	4-Ph
20	4-F	40	4-(4-Py)

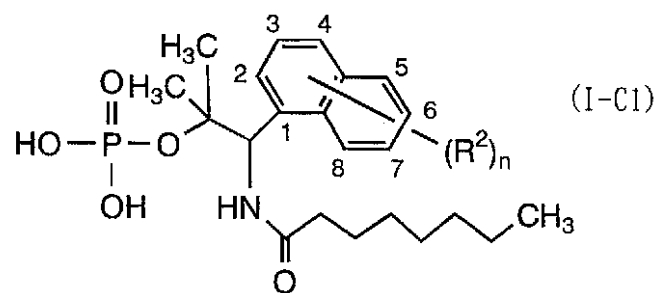
10

20

30

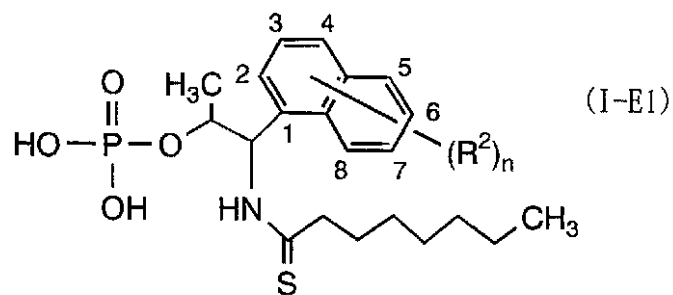
40

表 18



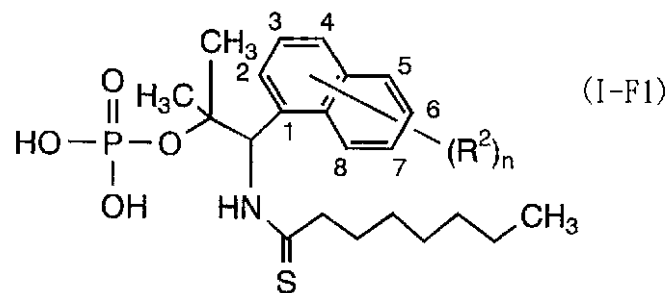
番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	3-Cl
2	2-Me	22	4-Cl
3	3-Me	23	3-Br
4	4-Me	24	4-Br
5	5-Me	25	4-I
6	6-Me	26	3-CF ₃
7	7-Me	27	4-CF ₃
8	8-Me	28	6-CF ₃
9	3,4-di-Me	29	3-Me,6-CF ₃
10	4,6-di-Me	30	4-OH
11	2,3,4-tri-Me	31	5-OH
12	3,5,7-tri-Me	32	6-OH
13	2-OMe	33	8-OH
14	4-OMe	34	3,4-di-Me,6-OH
15	2-OMe,5,6-di-Me	35	4-CN
16	3-NO ₂	36	4-NH ₂
17	4-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	6-NO ₂	38	4-COOH
19	3-F	39	4-Ph
20	4-F	40	4-(4-Py)

表 2 0



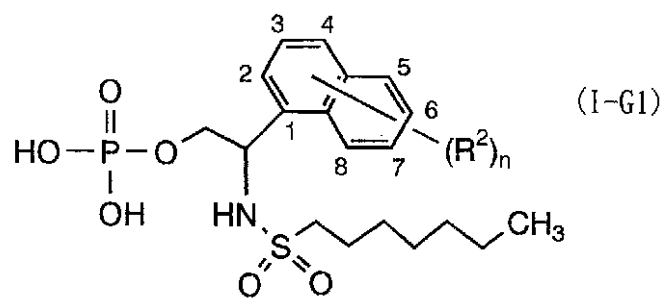
番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	3-Cl
2	2-Me	22	4-Cl
3	3-Me	23	3-Br
4	4-Me	24	4-Br
5	5-Me	25	4-I
6	6-Me	26	3-CF ₃
7	7-Me	27	4-CF ₃
8	8-Me	28	6-CF ₃
9	3,4-di-Me	29	3-Me,6-CF ₃
10	4,6-di-Me	30	4-OH
11	2,3,4-tri-Me	31	5-OH
12	3,5,7-tri-Me	32	6-OH
13	2-OMe	33	8-OH
14	4-OMe	34	3,4-di-Me,6-OH
15	2-OMe,5,6-di-Me	35	4-CN
16	3-NO ₂	36	4-NH ₂
17	4-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	6-NO ₂	38	4-COOH
19	3-F	39	4-Ph
20	4-F	40	4-(4-Py)

表 2 1



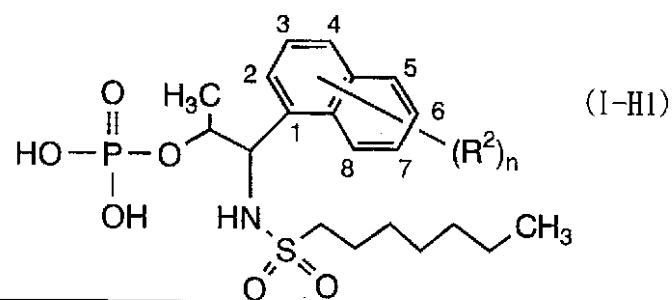
番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	3-Cl
2	2-Me	22	4-Cl
3	3-Me	23	3-Br
4	4-Me	24	4-Br
5	5-Me	25	4-I
6	6-Me	26	3-CF ₃
7	7-Me	27	4-CF ₃
8	8-Me	28	6-CF ₃
9	3,4-di-Me	29	3-Me,6-CF ₃
10	4,6-di-Me	30	4-OH
11	2,3,4-tri-Me	31	5-OH
12	3,5,7-tri-Me	32	6-OH
13	2-OMe	33	8-OH
14	4-OMe	34	3,4-di-Me,6-OH
15	2-OMe,5,6-diMe	35	4-CN
16	3-NO ₂	36	4-NH ₂
17	4-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	6-NO ₂	38	4-COOH
19	3-F	39	4-Ph
20	4-F	40	4-(4-Py)

表 2 2



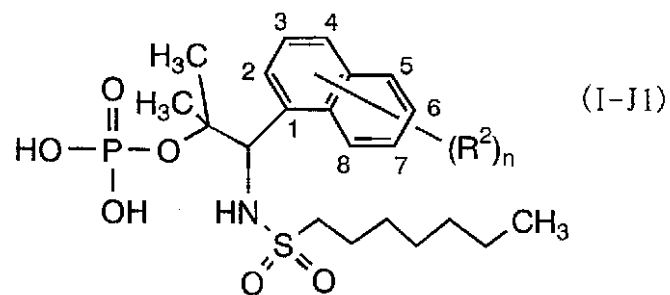
番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	3-Cl
2	2-Me	22	4-Cl
3	3-Me	23	3-Br
4	4-Me	24	4-Br
5	5-Me	25	4-I
6	6-Me	26	3-CF ₃
7	7-Me	27	4-CF ₃
8	8-Me	28	6-CF ₃
9	3,4-di-Me	29	3-Me,6-CF ₃
10	4,6-di-Me	30	4-OH
11	2,3,4-tri-Me	31	5-OH
12	3,5,7-tri-Me	32	6-OH
13	2-OMe	33	8-OH
14	4-OMe	34	3,4-di-Me,6-OH
15	2-OMe,5,6-di-Me	35	4-CN
16	3-NO ₂	36	4-NH ₂
17	4-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	6-NO ₂	38	4-COOH
19	3-F	39	4-Ph
20	4-F	40	4-(4-Py)

表 2 3



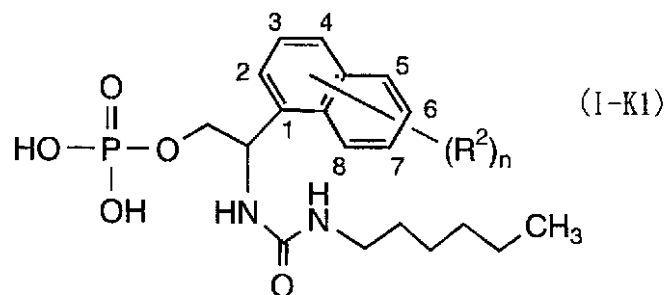
番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	3-Cl
2	2-Me	22	4-Cl
3	3-Me	23	3-Br
4	4-Me	24	4-Br
5	5-Me	25	4-I
6	6-Me	26	3-CF ₃
7	7-Me	27	4-CF ₃
8	8-Me	28	6-CF ₃
9	3,4-di-Me	29	3-Me,6-CF ₃
10	4,6-di-Me	30	4-OH
11	2,3,4-tri-Me	31	5-OH
12	3,5,7-tri-Me	32	6-OH
13	2-OMe	33	8-OH
14	4-OMe	34	3,4-di-Me,6-OH
15	2-OMe,5,6-di-Me	35	4-CN
16	3-NO ₂	36	4-NH ₂
17	4-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	6-NO ₂	38	4-COOH
19	3-F	39	4-Ph
20	4-F	40	4-(4-Py)

表 2 4



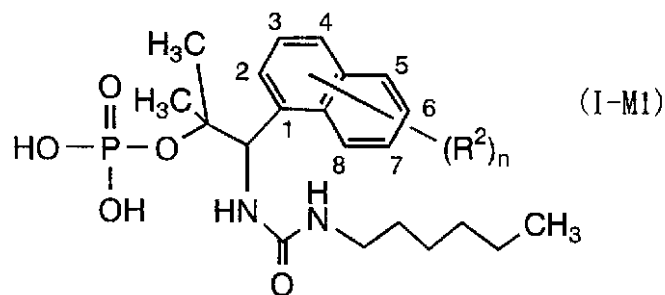
番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	3-Cl
2	2-Me	22	4-Cl
3	3-Me	23	3-Br
4	4-Me	24	4-Br
5	5-Me	25	4-I
6	6-Me	26	3-CF ₃
7	7-Me	27	4-CF ₃
8	8-Me	28	6-CF ₃
9	3,4-di-Me	29	3-Me,6-CF ₃
10	4,6-di-Me	30	4-OH
11	2,3,4-tri-Me	31	5-OH
12	3,5,7-tri-Me	32	6-OH
13	2-OMe	33	8-OH
14	4-OMe	34	3,4-di-Me,6-OH
15	2-OMe,5,6-di-Me	35	4-CN
16	3-NO ₂	36	4-NH ₂
17	4-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	6-NO ₂	38	4-COOH
19	3-F	39	4-Ph
20	4-F	40	4-(4-Py)

表 2 5



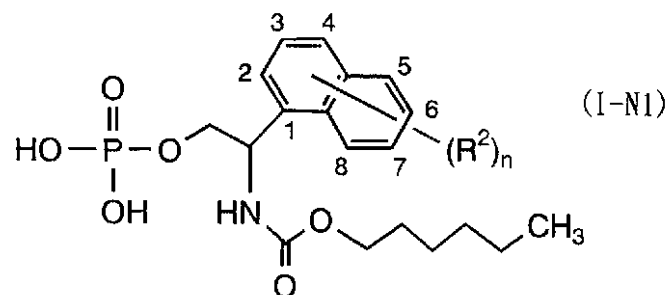
番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	3-Cl
2	2-Me	22	4-Cl
3	3-Me	23	3-Br
4	4-Me	24	4-Br
5	5-Me	25	4-I
6	6-Me	26	3-CF ₃
7	7-Me	27	4-CF ₃
8	8-Me	28	6-CF ₃
9	3,4-di-Me	29	3-Me,6-CF ₃
10	4,6-di-Me	30	4-OH
11	2,3,4-tri-Me	31	5-OH
12	3,5,7-tri-Me	32	6-OH
13	2-OMe	33	8-OH
14	4-OMe	34	3,4-di-Me,6-OH
15	2-OMe,5,6-di-Me	35	4-CN
16	3-NO ₂	36	4-NH ₂
17	4-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	6-NO ₂	38	4-COOH
19	3-F	39	4-Ph
20	4-F	40	4-(4-Py)

表 2 7



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	3-Cl
2	2-Me	22	4-Cl
3	3-Me	23	3-Br
4	4-Me	24	4-Br
5	5-Me	25	4-I
6	6-Me	26	3-CF ₃
7	7-Me	27	4-CF ₃
8	8-Me	28	6-CF ₃
9	3,4-di-Me	29	3-Me,6-CF ₃
10	4,6-di-Me	30	4-OH
11	2,3,4-tri-Me	31	5-OH
12	3,5,7-tri-Me	32	6-OH
13	2-OMe	33	8-OH
14	4-OMe	34	3,4-di-Me,6-OH
15	2-OMe,5,6-di-Me	35	4-CN
16	3-NO ₂	36	4-NH ₂
17	4-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	6-NO ₂	38	4-COOH
19	3-F	39	4-Ph
20	4-F	40	4-(4-Py)

表 2 8



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	3-Cl
2	2-Me	22	4-Cl
3	3-Me	23	3-Br
4	4-Me	24	4-Br
5	5-Me	25	4-I
6	6-Me	26	3-CF ₃
7	7-Me	27	4-CF ₃
8	8-Me	28	6-CF ₃
9	3,4-di-Me	29	3-Me,6-CF ₃
10	4,6-di-Me	30	4-OH
11	2,3,4-tri-Me	31	5-OH
12	3,5,7-tri-Me	32	6-OH
13	2-OMe	33	8-OH
14	4-OMe	34	3,4-di-Me,6-OH
15	2-OMe,5,6-diMe	35	4-CN
16	3-NO ₂	36	4-NH ₂
17	4-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	6-NO ₂	38	4-COOH
19	3-F	39	4-Ph
20	4-F	40	4-(4-Py)

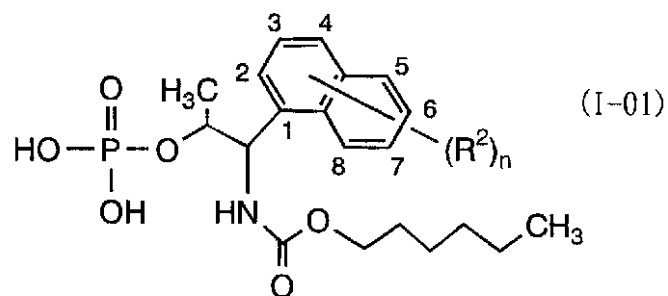
10

20

30

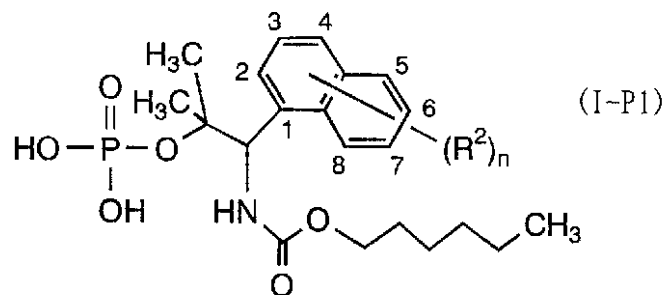
40

表 2 9

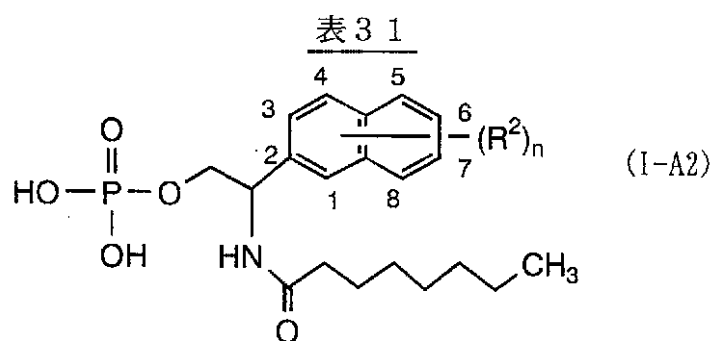


番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	3-Cl
2	2-Me	22	4-Cl
3	3-Me	23	3-Br
4	4-Me	24	4-Br
5	5-Me	25	4-I
6	6-Me	26	3-CF ₃
7	7-Me	27	4-CF ₃
8	8-Me	28	6-CF ₃
9	3,4-di-Me	29	3-Me,6-CF ₃
10	4,6-di-Me	30	4-OH
11	2,3,4-tri-Me	31	5-OH
12	3,5,7-tri-Me	32	6-OH
13	2-OMe	33	8-OH
14	4-OMe	34	3,4-di-Me,6-OH
15	2-OMe,5,6-di-Me	35	4-CN
16	3-NO ₂	36	4-NH ₂
17	4-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	6-NO ₂	38	4-COOH
19	3-F	39	4-Ph
20	4-F	40	4-(4-Py)

表 3 0



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	3-Cl
2	2-Me	22	4-Cl
3	3-Me	23	3-Br
4	4-Me	24	4-Br
5	5-Me	25	4-I
6	6-Me	26	3-CF ₃
7	7-Me	27	4-CF ₃
8	8-Me	28	6-CF ₃
9	3,4-di-Me	29	3-Me,6-CF ₃
10	4,6-di-Me	30	4-OH
11	2,3,4-tri-Me	31	5-OH
12	3,5,7-tri-Me	32	6-OH
13	2-OMe	33	8-OH
14	4-OMe	34	3,4-di-Me,6-OH
15	2-OMe,5,6-diMe	35	4-CN
16	3-NO ₂	36	4-NH ₂
17	4-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	6-NO ₂	38	4-COOH
19	3-F	39	4-Ph
20	4-F	40	4-(4-Py)



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	3-Cl
2	1-Me	22	4-Cl
3	3-Me	23	3-Br
4	4-Me	24	4-Br
5	5-Me	25	4-I
6	6-Me	26	3-CF ₃
7	7-Me	27	4-CF ₃
8	8-Me	28	6-CF ₃
9	3,4-di-Me	29	3-Me,6-CF ₃
10	4,6-di-Me	30	4-OH
11	1,3,4-tri-Me	31	5-OH
12	3,5,7-tri-Me	32	6-OH
13	1-OMe	33	8-OH
14	5-OMe	34	3,4-di-Me,6-OH
15	1-OMe,5,6-di-Me	35	4-CN
16	3-NO ₂	36	4-NH ₂
17	4-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	6-NO ₂	38	4-COOH
19	3-F	39	4-Ph
20	4-F	40	4-(4-Py)

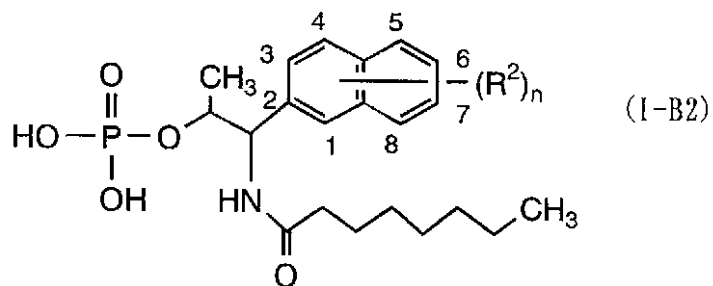
10

20

30

40

表 3 2



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	3-Cl
2	1-Me	22	4-Cl
3	3-Me	23	3-Br
4	4-Me	24	4-Br
5	5-Me	25	4-I
6	6-Me	26	3-CF ₃
7	7-Me	27	4-CF ₃
8	8-Me	28	6-CF ₃
9	3,4-di-Me	29	3-Me,6-CF ₃
10	4,6-di-Me	30	4-OH
11	1,3,4-tri-Me	31	5-OH
12	3,5,7-tri-Me	32	6-OH
13	1-OMe	33	8-OH
14	5-OMe	34	3,4-di-Me,6-OH
15	1-OMe-5,6-di-Me	35	4-CN
16	3-NO ₂	36	4-NH ₂
17	4-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	6-NO ₂	38	4-COOH
19	3-F	39	4-Ph
20	4-F	40	4-(4-Py)

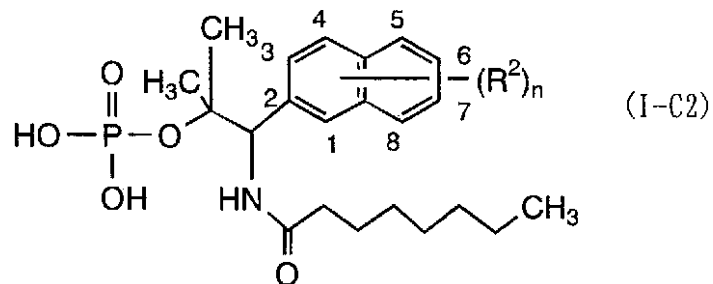
10

20

30

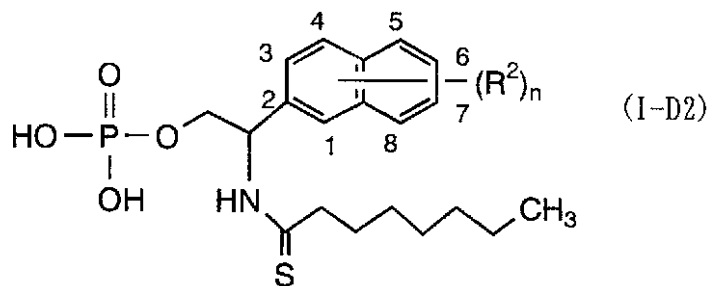
40

表 3 3



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	3-Cl
2	1-Me	22	4-Cl
3	3-Me	23	3-Br
4	4-Me	24	4-Br
5	5-Me	25	4-I
6	6-Me	26	3-CF ₃
7	7-Me	27	4-CF ₃
8	8-Me	28	6-CF ₃
9	3,4-di-Me	29	3-Me,6-CF ₃
10	4,6-di-Me	30	4-OH
11	1,3,4-tri-Me	31	5-OH
12	3,5,7-tri-Me	32	6-OH
13	1-OMe	33	8-OH
14	5-OMe	34	3,4-di-Me,6-OH
15	1-OMe,5,6-di-Me	35	4-CN
16	3-NO ₂	36	4-NH ₂
17	4-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	6-NO ₂	38	4-COOH
19	3-F	39	4-Ph
20	4-F	40	4-(4-Py)

表 3 4



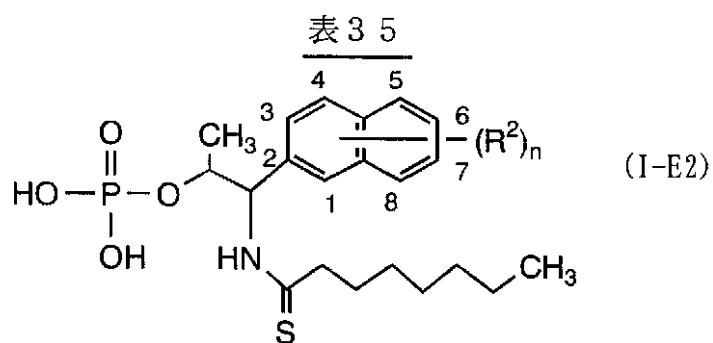
番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	3-Cl
2	1-Me	22	4-Cl
3	3-Me	23	3-Br
4	4-Me	24	4-Br
5	5-Me	25	4-I
6	6-Me	26	3-CF ₃
7	7-Me	27	4-CF ₃
8	8-Me	28	6-CF ₃
9	3,4-di-Me	29	3-Me,6-CF ₃
10	4,6-di-Me	30	4-OH
11	1,3,4-tri-Me	31	5-OH
12	3,5,7-tri-Me	32	6-OH
13	1-OMe	33	8-OH
14	5-OMe	34	3,4-di-Me,6-OH
15	1-OMe,5,6-di-Me	35	4-CN
16	3-NO ₂	36	4-NH ₂
17	4-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	6-NO ₂	38	4-COOH
19	3-F	39	4-Ph
20	4-F	40	4-(4-Py)

10

20

30

40



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	3-Cl
2	1-Me	22	4-Cl
3	3-Me	23	3-Br
4	4-Me	24	4-Br
5	5-Me	25	4-I
6	6-Me	26	3-CF ₃
7	7-Me	27	4-CF ₃
8	8-Me	28	6-CF ₃
9	3,4-di-Me	29	3-Me,6-CF ₃
10	4,6-di-Me	30	4-OH
11	1,3,4-tri-Me	31	5-OH
12	3,5,7-tri-Me	32	6-OH
13	1-OMe	33	8-OH
14	5-OMe	34	3,4-di-Me,6-OH
15	1-OMe,5,6-di-Me	35	4-CN
16	3-NO ₂	36	4-NH ₂
17	4-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	6-NO ₂	38	4-COOH
19	3-F	39	4-Ph
20	4-F	40	4-(4-Py)

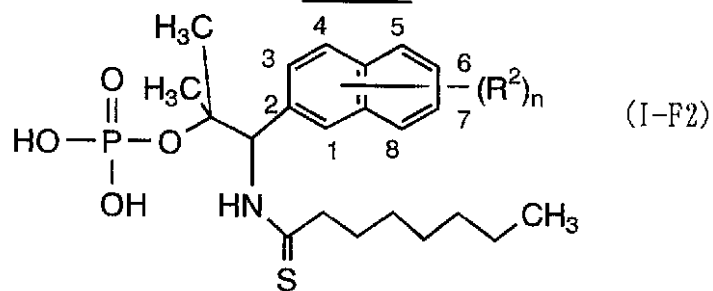
10

20

30

40

表 3 6



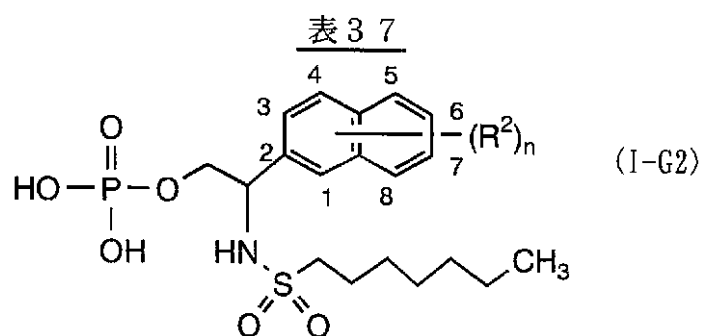
番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	3-Cl
2	1-Me	22	4-Cl
3	3-Me	23	3-Br
4	4-Me	24	4-Br
5	5-Me	25	4-I
6	6-Me	26	3-CF ₃
7	7-Me	27	4-CF ₃
8	8-Me	28	6-CF ₃
9	3,4-di-Me	29	3-Me,6-CF ₃
10	4,6-di-Me	30	4-OH
11	1,3,4-tri-Me	31	5-OH
12	3,5,7-tri-Me	32	6-OH
13	1-OMe	33	8-OH
14	5-OMe	34	3,4-di-Me,6-OH
15	1-OMe,5,6-di-Me	35	4-CN
16	3-NO ₂	36	4-NH ₂
17	4-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	6-NO ₂	38	4-COOH
19	3-F	39	4-Ph
20	4-F	40	4-(4-Py)

10

20

30

40



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	3-Cl
2	1-Me	22	4-Cl
3	3-Me	23	3-Br
4	4-Me	24	4-Br
5	5-Me	25	4-I
6	6-Me	26	3-CF ₃
7	7-Me	27	4-CF ₃
8	8-Me	28	6-CF ₃
9	3,4-di-Me	29	3-Me,6-CF ₃
10	4,6-di-Me	30	4-OH
11	1,3,4-tri-Me	31	5-OH
12	3,5,7-tri-Me	32	6-OH
13	1-OMe	33	8-OH
14	5-OMe	34	3,4-di-Me,6-OH
15	1-OMe,5,6-di-Me	35	4-CN
16	3-NO ₂	36	4-NH ₂
17	4-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	6-NO ₂	38	4-COOH
19	3-F	39	4-Ph
20	4-F	40	4-(4-Py)

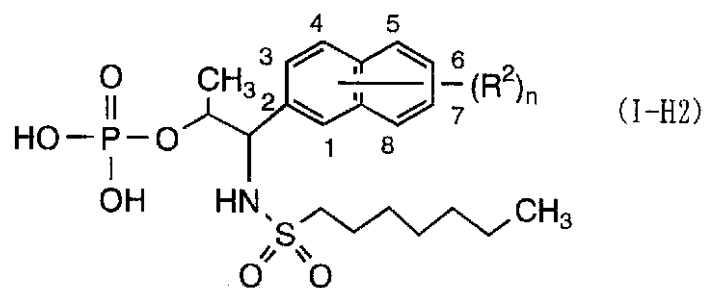
10

20

30

40

表 3 8



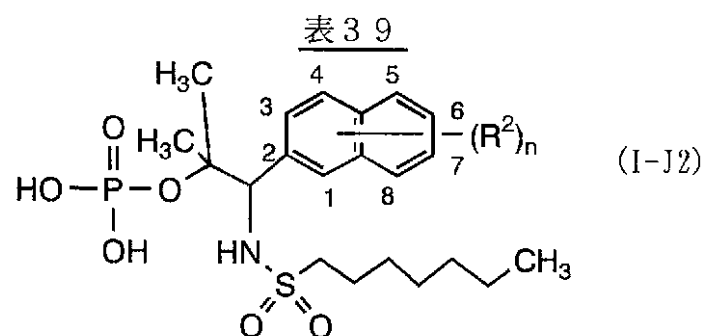
番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	3-Cl
2	1-Me	22	4-Cl
3	3-Me	23	3-Br
4	4-Me	24	4-Br
5	5-Me	25	4-I
6	6-Me	26	3-CF ₃
7	7-Me	27	4-CF ₃
8	8-Me	28	6-CF ₃
9	3,4-di-Me	29	3-Me,6-CF ₃
10	4,6-di-Me	30	4-OH
11	1,3,4-tri-Me	31	5-OH
12	3,5,7-tri-Me	32	6-OH
13	1-OMe	33	8-OH
14	5-OMe	34	3,4-di-Me,6-OH
15	1-OMe-5,6-diMe	35	4-CN
16	3-NO ₂	36	4-NH ₂
17	4-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	6-NO ₂	38	4-COOH
19	3-F	39	4-Ph
20	4-F	40	4-(4-Py.)

10

20

30

40



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	3-Cl
2	1-Me	22	4-Cl
3	3-Me	23	3-Br
4	4-Me	24	4-Br
5	5-Me	25	4-I
6	6-Me	26	3-CF ₃
7	7-Me	27	4-CF ₃
8	8-Me	28	6-CF ₃
9	3,4-di-Me	29	3-Me,6-CF ₃
10	4,6-di-Me	30	4-OH
11	1,3,4-tri-Me	31	5-OH
12	3,5,7-tri-Me	32	6-OH
13	1-OMe	33	8-OH
14	5-OMe	34	3,4-di-Me,6-OH
15	1-OMe-5,6-diMe	35	4-CN
16	3-NO ₂	36	4-NH ₂
17	4-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	6-NO ₂	38	4-COOH
19	3-F	39	4-Ph
20	4-F	40	4-(4-Py)

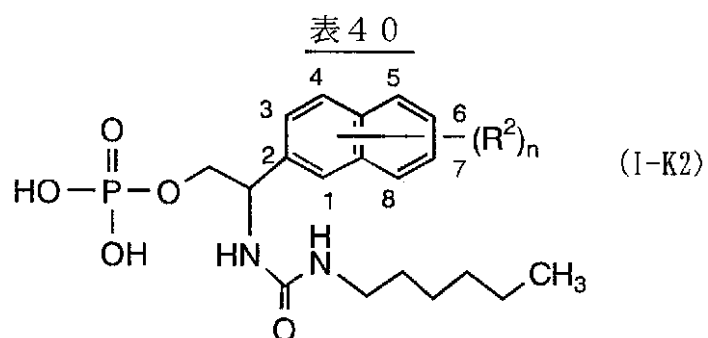
10

20

30

40

表 4 0



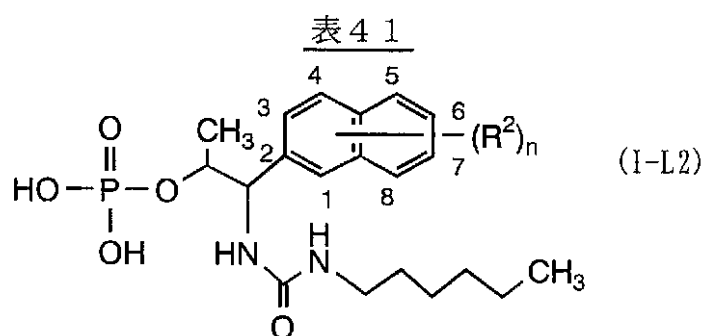
番号	$(R^2)_n$	番号	$(R^2)_n$
1	H	21	3-Cl
2	1-Me	22	4-Cl
3	3-Me	23	3-Br
4	4-Me	24	4-Br
5	5-Me	25	4-I
6	6-Me	26	3-CF ₃
7	7-Me	27	4-CF ₃
8	8-Me	28	6-CF ₃
9	3,4-di-Me	29	3-Me,6-CF ₃
10	4,6-di-Me	30	4-OH
11	1,3,4-tri-Me	31	5-OH
12	3,5,7-tri-Me	32	6-OH
13	1-OMe	33	8-OH
14	5-OMe	34	3,4-di-Me,6-OH
15	1-OMe,5,6-di-Me	35	4-CN
16	3-NO ₂	36	4-NH ₂
17	4-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	6-NO ₂	38	4-COOH
19	3-F	39	4-Ph
20	4-F	40	4-(4-Py)

10

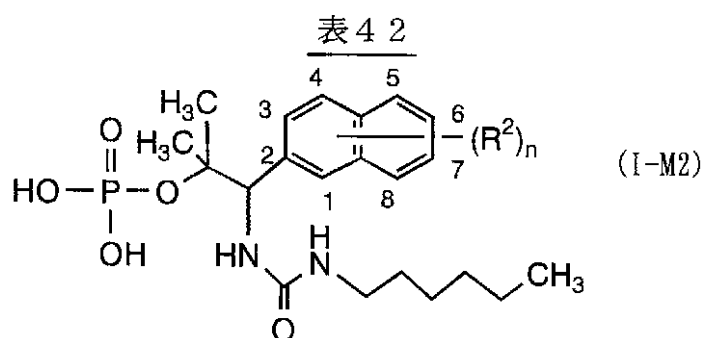
20

30

40

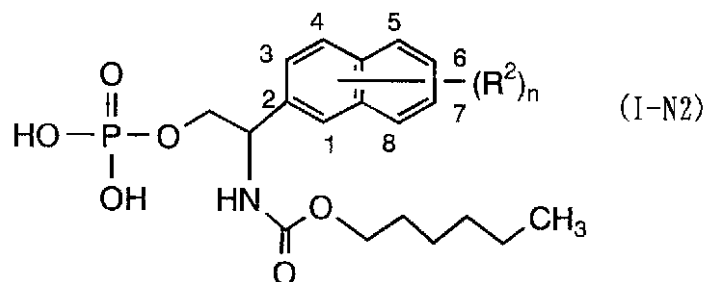


番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	3-Cl
2	1-Me	22	4-Cl
3	3-Me	23	3-Br
4	4-Me	24	4-Br
5	5-Me	25	4-I
6	6-Me	26	3-CF ₃
7	7-Me	27	4-CF ₃
8	8-Me	28	6-CF ₃
9	3,4-di-Me	29	3-Me,6-CF ₃
10	4,6-di-Me	30	4-OH
11	1,3,4-tri-Me	31	5-OH
12	3,5,7-tri-Me	32	6-OH
13	1-OMe	33	8-OH
14	5-OMe	34	3,4-di-Me,6-OH
15	1-OMe,5,6-di-Me	35	4-CN
16	3-NO ₂	36	4-NH ₂
17	4-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	6-NO ₂	38	4-COOH
19	3-F	39	4-Ph
20	4-F	40	4-(4-Py)



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	3-Cl
2	1-Me	22	4-Cl
3	3-Me	23	3-Br
4	4-Me	24	4-Br
5	5-Me	25	4-I
6	6-Me	26	3-CF ₃
7	7-Me	27	4-CF ₃
8	8-Me	28	6-CF ₃
9	3,4-di-Me	29	3-Me,6-CF ₃
10	4,6-di-Me	30	4-OH
11	1,3,4-tri-Me	31	5-OH
12	3,5,7-tri-Me	32	6-OH
13	1-OMe	33	8-OH
14	5-OMe	34	3,4-di-Me,6-OH
15	1-OMe,5,6-di-Me	35	4-CN
16	3-NO ₂	36	4-NH ₂
17	4-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	6-NO ₂	38	4-COOH
19	3-F	39	4-Ph
20	4-F	40	4-(4-Py)

表 4 3



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	3-Cl
2	1-Me	22	4-Cl
3	3-Me	23	3-Br
4	4-Me	24	4-Br
5	5-Me	25	4-I
6	6-Me	26	3-CF ₃
7	7-Me	27	4-CF ₃
8	8-Me	28	6-CF ₃
9	3,4-di-Me	29	3-Me,6-CF ₃
10	4,6-di-Me	30	4-OH
11	1,3,4-tri-Me	31	5-OH
12	3,5,7-tri-Me	32	6-OH
13	1-OMe	33	8-OH
14	5-OMe	34	3,4-di-Me,6-OH
15	1-OMe,5,6-di-Me	35	4-CN
16	3-NO ₂	36	4-NH ₂
17	4-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	6-NO ₂	38	4-COOH
19	3-F	39	4-Ph
20	4-F	40	4-(4-Py)

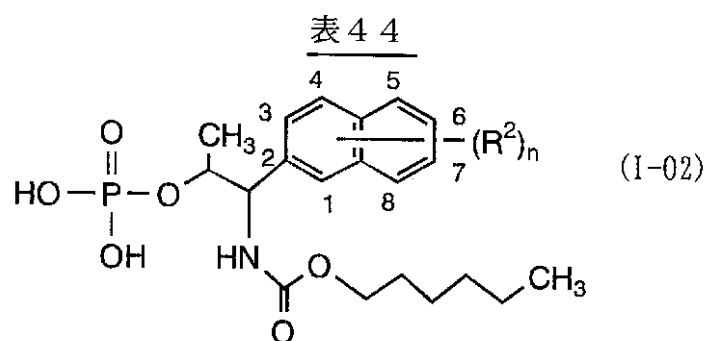
10

20

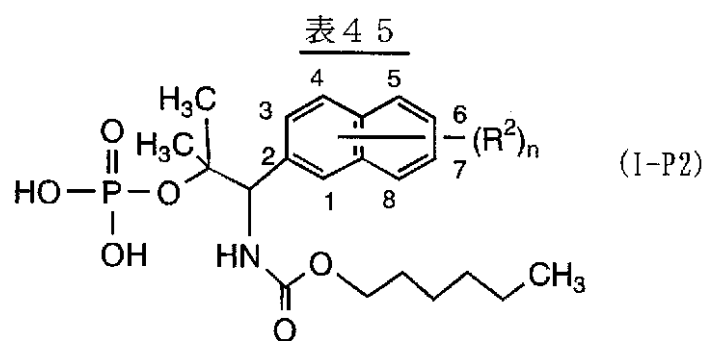
30

40

表 4 4

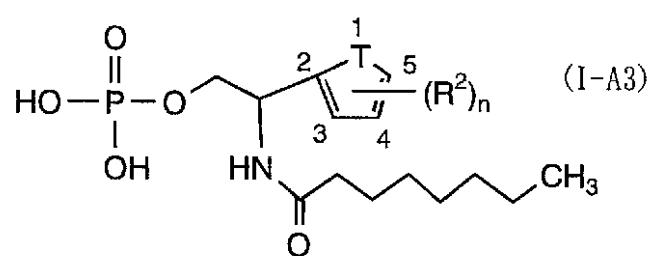


番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	3-Cl
2	1-Me	22	4-Cl
3	3-Me	23	3-Br
4	4-Me	24	4-Br
5	5-Me	25	4-I
6	6-Me	26	3-CF ₃
7	7-Me	27	4-CF ₃
8	8-Me	28	6-CF ₃
9	3,4-di-Me	29	3-Me,6-CF ₃
10	4,6-di-Me	30	4-OH
11	1,3,4-tri-Me	31	5-OH
12	3,5,7-tri-Me	32	6-OH
13	1-OMe	33	8-OH
14	5-OMe	34	3,4-di-Me,6-OH
15	1-OMe,5,6-di-Me	35	4-CN
16	3-NO ₂	36	4-NH ₂
17	4-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	6-NO ₂	38	4-COOH
19	3-F	39	4-Ph
20	4-F	40	4-(4-Py)



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	21	3-Cl
2	1-Me	22	4-Cl
3	3-Me	23	3-Br
4	4-Me	24	4-Br
5	5-Me	25	4-I
6	6-Me	26	3-CF ₃
7	7-Me	27	4-CF ₃
8	8-Me	28	6-CF ₃
9	3,4-di-Me	29	3-Me,6-CF ₃
10	4,6-di-Me	30	4-OH
11	1,3,4-tri-Me	31	5-OH
12	3,5,7-tri-Me	32	6-OH
13	1-OMe	33	8-OH
14	5-OMe	34	3,4-diMe,6-OH
15	1-OMe,5,6-di-Me	35	4-CN
16	3-NO ₂	36	4-NH ₂
17	4-NO ₂	37	4-NHCOCH ₃
18	6-NO ₂	38	4-COOH
19	3-F	39	4-Ph
20	4-F	40	4-(4-Py)

表 4 6

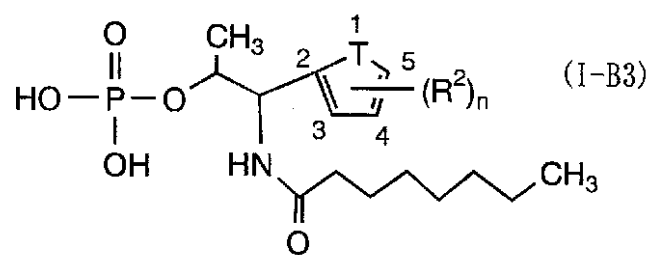


番号	T	(R ²) _n	番号	T	(R ²) _n
1	O	H	12	S	H
2	O	3-Me	13	S	3-Me
3	O	4-Me	14	S	4-Me
4	O	5-Me	15	S	5-Me
5	O	3,4-di-Me	16	S	3,4-di-Me
6	O	3,5-di-Me	17	S	3,5-di-Me
7	O	5-NO ₂	18	S	5-NO ₂
8	O	3-Me,5-NO ₂	19	S	3-Me,5-NO ₂
9	O	4-Me,5-NO ₂	20	S	4-Me,5-NO ₂
10	O	5-CN	21	S	5-CN
11	O	5-COOH	22	S	5-COOH

10

20

表 4 7

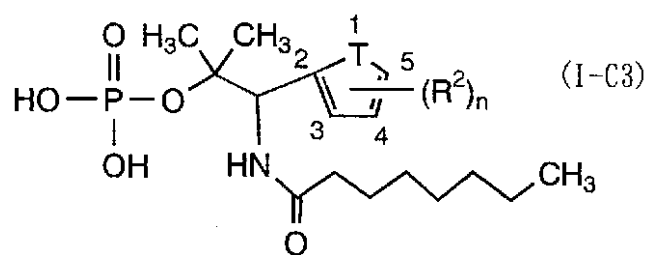


番号	T	(R ²) _n	番号	T	(R ²) _n
1	O	H	12	S	H
2	O	3-Me	13	S	3-Me
3	O	4-Me	14	S	4-Me
4	O	5-Me	15	S	5-Me
5	O	3,4-di-Me	16	S	3,4-di-Me
6	O	3,5-di-Me	17	S	3,5-di-Me
7	O	5-NO ₂	18	S	5-NO ₂
8	O	3-Me,5-NO ₂	19	S	3-Me,5-NO ₂
9	O	4-Me,5-NO ₂	20	S	4-Me,5-NO ₂
10	O	5-CN	21	S	5-CN
11	O	5-COOH	22	S	5-COOH

10

20

表 4 8

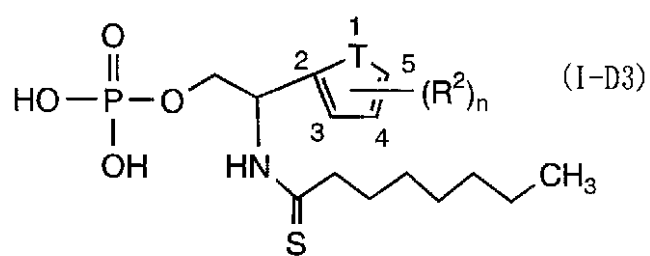


番号	T	(R ²) _n	番号	T	(R ²) _n
1	O	H	12	S	H
2	O	3-Me	13	S	3-Me
3	O	4-Me	14	S	4-Me
4	O	5-Me	15	S	5-Me
5	O	3,4-di-Me	16	S	3,4-di-Me
6	O	3,5-di-Me	17	S	3,5-di-Me
7	O	5-NO ₂	18	S	5-NO ₂
8	O	3-Me,5-NO ₂	19	S	3-Me,5-NO ₂
9	O	4-Me,5-NO ₂	20	S	4-Me,5-NO ₂
10	O	5-CN	21	S	5-CN
11	O	5-COOH	22	S	5-COOH

10

20

表 4 9

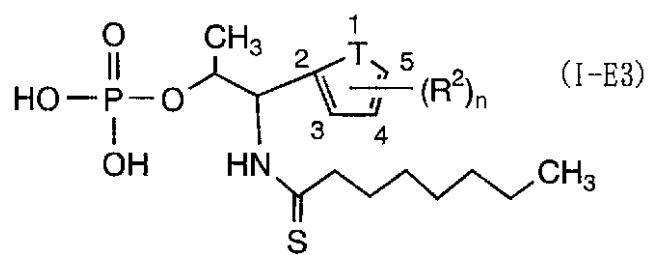


番号	T	(R ²) _n	番号	T	(R ²) _n
1	O	H	12	S	H
2	O	3-Me	13	S	3-Me
3	O	4-Me	14	S	4-Me
4	O	5-Me	15	S	5-Me
5	O	3,4-di-Me	16	S	3,4-di-Me
6	O	3,5-di-Me	17	S	3,5-di-Me
7	O	5-NO ₂	18	S	5-NO ₂
8	O	3-Me,5-NO ₂	19	S	3-Me,5-NO ₂
9	O	4-Me,5-NO ₂	20	S	4-Me,5-NO ₂
10	O	5-CN	21	S	5-CN
11	O	5-COOH	22	S	5-COOH

10

20

表 5 0

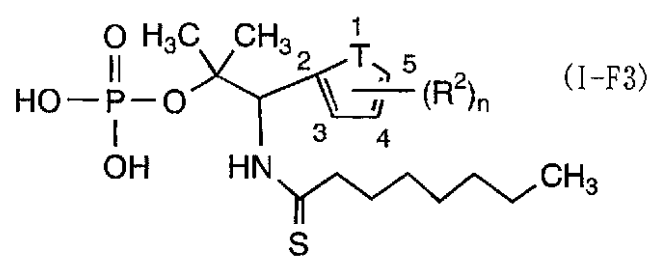


番号	T	(R ²) _n	番号	T	(R ²) _n
1	O	H	12	S	H
2	O	3-Me	13	S	3-Me
3	O	4-Me	14	S	4-Me
4	O	5-Me	15	S	5-Me
5	O	3,4-di-Me	16	S	3,4-di-Me
6	O	3,5-di-Me	17	S	3,5-di-Me
7	O	5-NO ₂	18	S	5-NO ₂
8	O	3-Me,5-NO ₂	19	S	3-Me,5-NO ₂
9	O	4-Me,5-NO ₂	20	S	4-Me,5-NO ₂
10	O	5-CN	21	S	5-CN
11	O	5-COOH	22	S	5-COOH

10

20

表 5 1

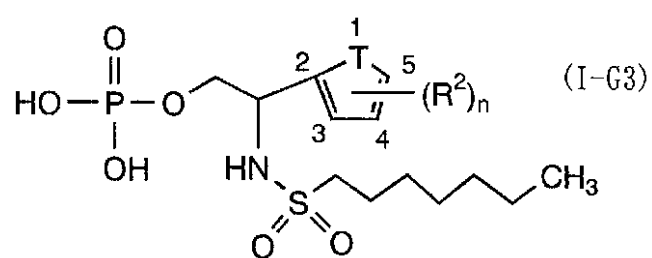


番号	T	(R ²) _n	番号	T	(R ²) _n
1	O	H	12	S	H
2	O	3-Me	13	S	3-Me
3	O	4-Me	14	S	4-Me
4	O	5-Me	15	S	5-Me
5	O	3,4-di-Me	16	S	3,4-di-Me
6	O	3,5-di-Me	17	S	3,5-di-Me
7	O	5-NO ₂	18	S	5-NO ₂
8	O	3-Me,5-NO ₂	19	S	3-Me,5-NO ₂
9	O	4-Me,5-NO ₂	20	S	4-Me,5-NO ₂
10	O	5-CN	21	S	5-CN
11	O	5-COOH	22	S	5-COOH

10

20

表 5 2

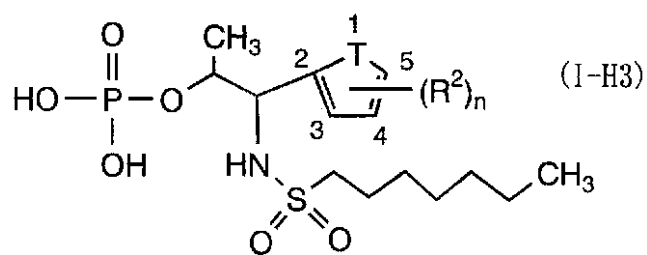


番号	T	(R ²) _n	番号	T	(R ²) _n
1	O	H	12	S	H
2	O	3-Me	13	S	3-Me
3	O	4-Me	14	S	4-Me
4	O	5-Me	15	S	5-Me
5	O	3,4-di-Me	16	S	3,4-di-Me
6	O	3,5-di-Me	17	S	3,5-di-Me
7	O	5-NO ₂	18	S	5-NO ₂
8	O	3-Me,5-NO ₂	19	S	3-Me,5-NO ₂
9	O	4-Me,5-NO ₂	20	S	4-Me,5-NO ₂
10	O	5-CN	21	S	5-CN
11	O	5-COOH	22	S	5-COOH

10

20

表 5 3

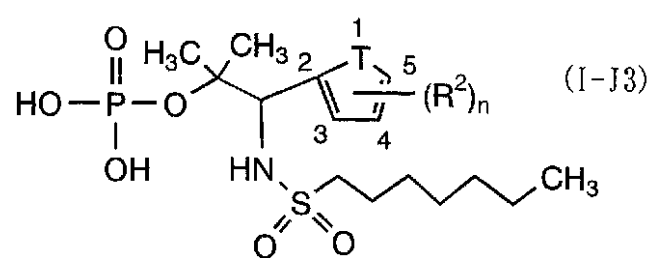


番号	T	(R ²) _n	番号	T	(R ²) _n
1	O	H	12	S	H
2	O	3-Me	13	S	3-Me
3	O	4-Me	14	S	4-Me
4	O	5-Me	15	S	5-Me
5	O	3,4-di-Me	16	S	3,4-di-Me
6	O	3,5-di-Me	17	S	3,5-di-Me
7	O	5-NO ₂	18	S	5-NO ₂
8	O	3-Me,5-NO ₂	19	S	3-Me,5-NO ₂
9	O	4-Me,5-NO ₂	20	S	4-Me,5-NO ₂
10	O	5-CN	21	S	5-CN
11	O	5-COOH	22	S	5-COOH

10

20

表 5 4

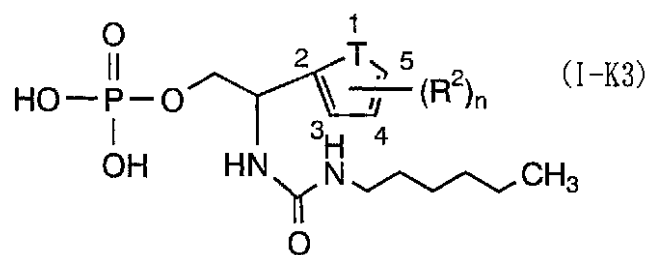


番号	T	(R ²) _n	番号	T	(R ²) _n
1	O	H	12	S	H
2	O	3-Me	13	S	3-Me
3	O	4-Me	14	S	4-Me
4	O	5-Me	15	S	5-Me
5	O	3,4-di-Me	16	S	3,4-di-Me
6	O	3,5-di-Me	17	S	3,5-di-Me
7	O	5-NO ₂	18	S	5-NO ₂
8	O	3-Me,5-NO ₂	19	S	3-Me,5-NO ₂
9	O	4-Me,5-NO ₂	20	S	4-Me,5-NO ₂
10	O	5-CN	21	S	5-CN
11	O	5-COOH	22	S	5-COOH

10

20

表 5 5

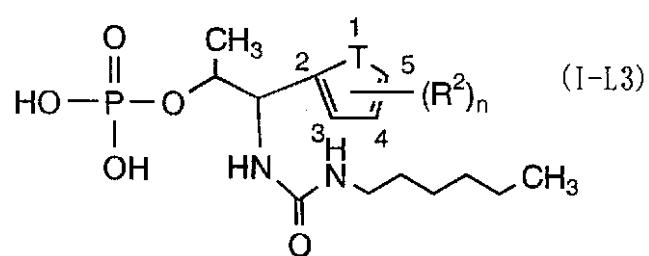


番号	T	(R ²) _n	番号	T	(R ²) _n
1	O	H	12	S	H
2	O	3-Me	13	S	3-Me
3	O	4-Me	14	S	4-Me
4	O	5-Me	15	S	5-Me
5	O	3,4-di-Me	16	S	3,4-di-Me
6	O	3,5-di-Me	17	S	3,5-di-Me
7	O	5-NO ₂	18	S	5-NO ₂
8	O	3-Me,5-NO ₂	19	S	3-Me,5-NO ₂
9	O	4-Me,5-NO ₂	20	S	4-Me,5-NO ₂
10	O	5-CN	21	S	5-CN
11	O	5-COOH	22	S	5-COOH

10

20

表 5 6

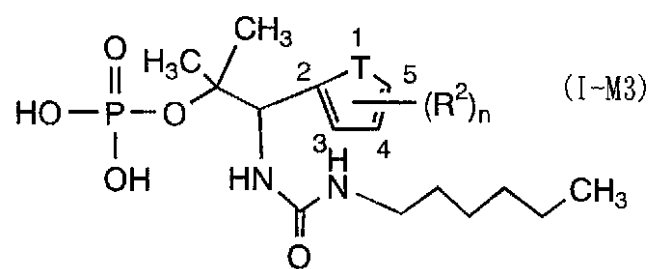


番号	T	(R ²) _n	番号	T	(R ²) _n
1	O	H	12	S	H
2	O	3-Me	13	S	3-Me
3	O	4-Me	14	S	4-Me
4	O	5-Me	15	S	5-Me
5	O	3,4-di-Me	16	S	3,4-di-Me
6	O	3,5-di-Me	17	S	3,5-di-Me
7	O	5-NO ₂	18	S	5-NO ₂
8	O	3-Me,5-NO ₂	19	S	3-Me,5-NO ₂
9	O	4-Me,5-NO ₂	20	S	4-Me,5-NO ₂
10	O	5-CN	21	S	5-CN
11	O	5-COOH	22	S	5-COOH

10

20

表 5 7

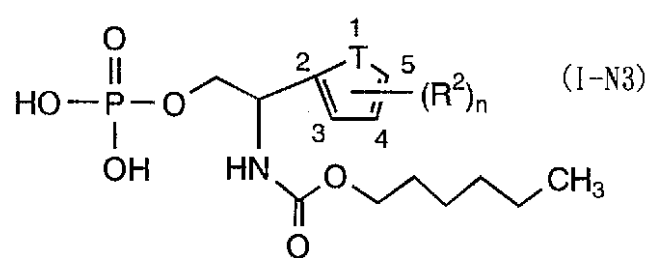


番号	T	(R ²) _n	番号	T	(R ²) _n
1	O	H	12	S	H
2	O	3-Me	13	S	3-Me
3	O	4-Me	14	S	4-Me
4	O	5-Me	15	S	5-Me
5	O	3,4-di-Me	16	S	3,4-di-Me
6	O	3,5-di-Me	17	S	3,5-di-Me
7	O	5-NO ₂	18	S	5-NO ₂
8	O	3-Me,5-NO ₂	19	S	3-Me,5-NO ₂
9	O	4-Me,5-NO ₂	20	S	4-Me,5-NO ₂
10	O	5-CN	21	S	5-CN
11	O	5-COOH	22	S	5-COOH

10

20

表 5 8

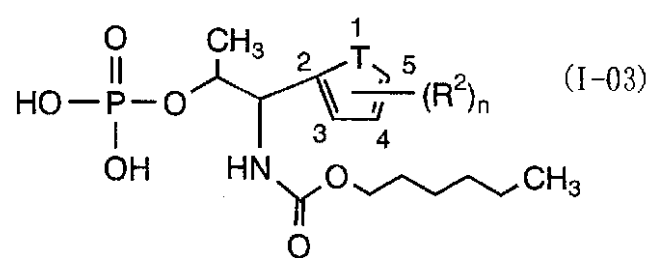


番号	T	(R ²) _n	番号	T	(R ²) _n
1	O	H	12	S	H
2	O	3-Me	13	S	3-Me
3	O	4-Me	14	S	4-Me
4	O	5-Me	15	S	5-Me
5	O	3,4-di-Me	16	S	3,4-di-Me
6	O	3,5-di-Me	17	S	3,5-di-Me
7	O	5-NO ₂	18	S	5-NO ₂
8	O	3-Me,5-NO ₂	19	S	3-Me,5-NO ₂
9	O	4-Me,5-NO ₂	20	S	4-Me,5-NO ₂
10	O	5-CN	21	S	5-CN
11	O	5-COOH	22	S	5-COOH

10

20

表 5 9

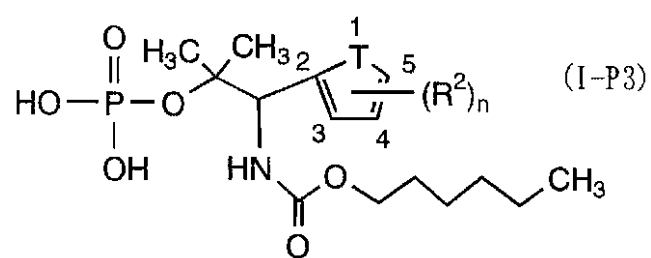


番号	T	(R ²) _n	番号	T	(R ²) _n
1	O	H	12	S	H
2	O	3-Me	13	S	3-Me
3	O	4-Me	14	S	4-Me
4	O	5-Me	15	S	5-Me
5	O	3,4-di-Me	16	S	3,4-di-Me
6	O	3,5-di-Me	17	S	3,5-di-Me
7	O	5-NO ₂	18	S	5-NO ₂
8	O	3-Me,5-NO ₂	19	S	3-Me,5-NO ₂
9	O	4-Me,5-NO ₂	20	S	4-Me,5-NO ₂
10	O	5-CN	21	S	5-CN
11	O	5-COOH	22	S	5-COOH

10

20

表 6 0

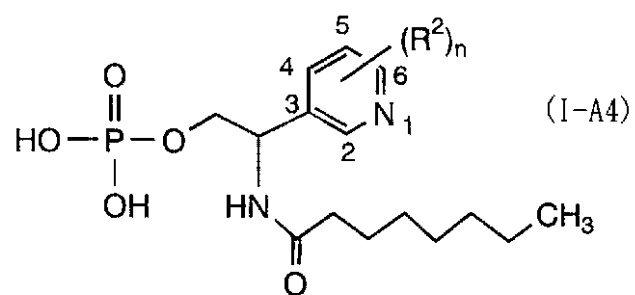


番号	T	(R ²) _n	番号	T	(R ²) _n
1	O	H	12	S	H
2	O	3-Me	13	S	3-Me
3	O	4-Me	14	S	4-Me
4	O	5-Me	15	S	5-Me
5	O	3,4-di-Me	16	S	3,4-di-Me
6	O	3,5-di-Me	17	S	3,5-di-Me
7	O	5-NO ₂	18	S	5-NO ₂
8	O	3-Me,5-NO ₂	19	S	3-Me,5-NO ₂
9	O	4-Me,5-NO ₂	20	S	4-Me,5-NO ₂
10	O	5-CN	21	S	5-CN
11	O	5-COOH	22	S	5-COOH

10

20

表 6 1



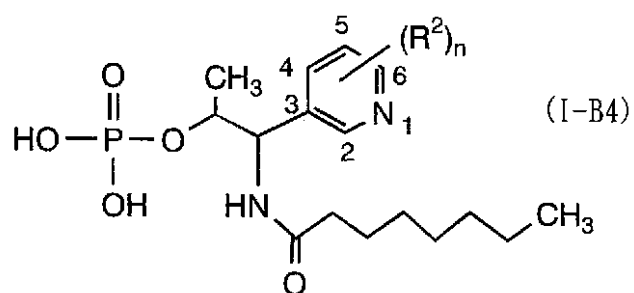
番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	16	2-NO ₂
2	2-Me	17	5-NO ₂
3	4-Me	18	4-F
4	5-Me	19	4-Cl
5	6-Me	20	5-F
6	2,4-di-Me	21	5-Br
7	2,5-di-Me	22	2-OH
8	4,5-di-Me	23	4-OH
9	2-OMe	24	5-OH
10	4-OMe	25	6-OH
11	5-OMe	26	4-Me,5-NO ₂
12	6-OMe	27	4-Me,5-OH
13	2-Me,5-OMe	28	4-OH,5-NO ₂
14	4-Me,5-OMe	29	2-CN
15	5-Me,4-OMe	30	2-COOH

10

20

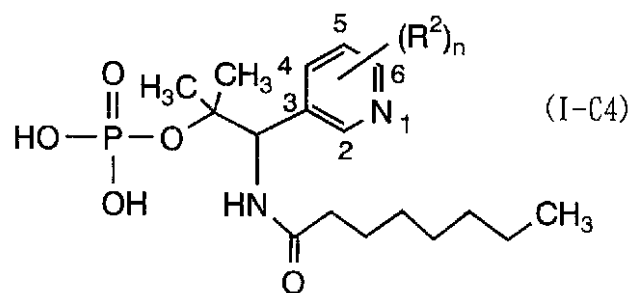
30

表 6 2



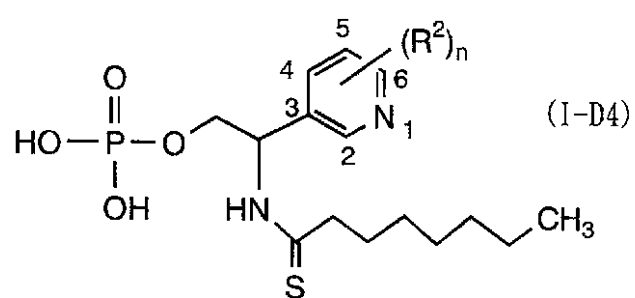
番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	16	2-NO ₂
2	2-Me	17	5-NO ₂
3	4-Me	18	4-F
4	5-Me	19	4-Cl
5	6-Me	20	5-F
6	2,4-di-Me	21	5-Br
7	2,5-di-Me	22	2-OH
8	4,5-di-Me	23	4-OH
9	2-OMe	24	5-OH
10	4-OMe	25	6-OH
11	5-OMe	26	4-Me,5-NO ₂
12	6-OMe	27	4-Me,5-OH
13	2-Me,5-OMe	28	4-OH,5-NO ₂
14	4-Me,5-OMe	29	2-CN
15	5-Me,4-OMe	30	2-COOH

表 6 3



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	16	2-NO ₂
2	2-Me	17	5-NO ₂
3	4-Me	18	4-F
4	5-Me	19	4-Cl
5	6-Me	20	5-F
6	2,4-di-Me	21	5-Br
7	2,5-di-Me	22	2-OH
8	4,5-di-Me	23	4-OH
9	2-OMe	24	5-OH
10	4-OMe	25	6-OH
11	5-OMe	26	4-Me,5-NO ₂
12	6-OMe	27	4-Me,5-OH
13	2-Me,5-OMe	28	4-OH,5-NO ₂
14	4-Me,5-OMe	29	2-CN
15	5-Me,4-OMe	30	2-COOH

表 6 4



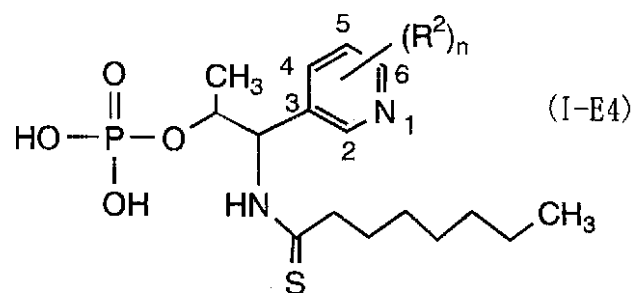
番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	16	2-NO ₂
2	2-Me	17	5-NO ₂
3	4-Me	18	4-F
4	5-Me	19	4-Cl
5	6-Me	20	5-F
6	2,4-di-Me	21	5-Br
7	2,5-di-Me	22	2-OH
8	4,5-di-Me	23	4-OH
9	2-OMe	24	5-OH
10	4-OMe	25	6-OH
11	5-OMe	26	4-Me,5-NO ₂
12	6-OMe	27	4-Me,5-OH
13	2-Me,5-OMe	28	4-OH,5-NO ₂
14	4-Me,5-OMe	29	2-CN
15	5-Me,4-OMe	30	2-COOH

10

20

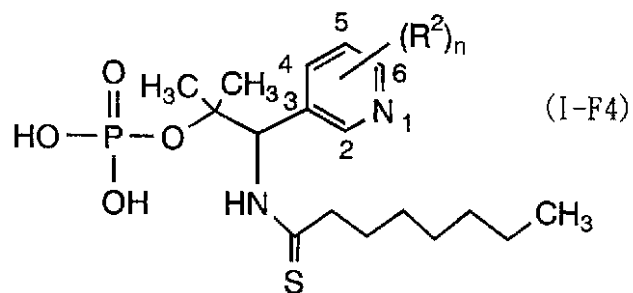
30

表 6 5



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	16	2-NO ₂
2	2-Me	17	5-NO ₂
3	4-Me	18	4-F
4	5-Me	19	4-Cl
5	6-Me	20	5-F
6	2,4-di-Me	21	5-Br
7	2,5-di-Me	22	2-OH
8	4,5-di-Me	23	4-OH
9	2-OMe	24	5-OH
10	4-OMe	25	6-OH
11	5-OMe	26	4-Me,5-NO ₂
12	6-OMe	27	4-Me,5-OH
13	2-Me,5-OMe	28	4-OH,5-NO ₂
14	4-Me,5-OMe	29	2-CN
15	5-Me,4-OMe	30	2-COOH

表 6 6



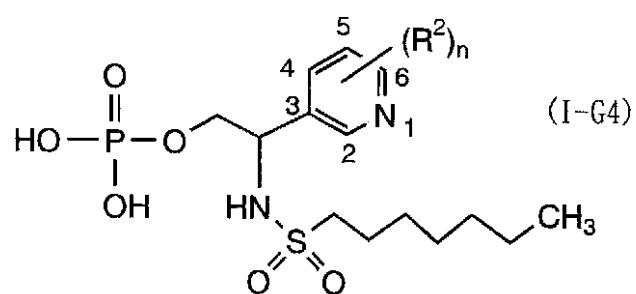
番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	16	2-NO ₂
2	2-Me	17	5-NO ₂
3	4-Me	18	4-F
4	5-Me	19	4-Cl
5	6-Me	20	5-F
6	2,4-di-Me	21	5-Br
7	2,5-di-Me	22	2-OH
8	4,5-di-Me	23	4-OH
9	2-OMe	24	5-OH
10	4-OMe	25	6-OH
11	5-OMe	26	4-Me,5-NO ₂
12	6-OMe	27	4-Me,5-OH
13	2-Me,5-OMe	28	4-OH,5-NO ₂
14	4-Me,5-OMe	29	2-CN
15	5-Me,4-OMe	30	2-COOH

10

20

30

表 6 7



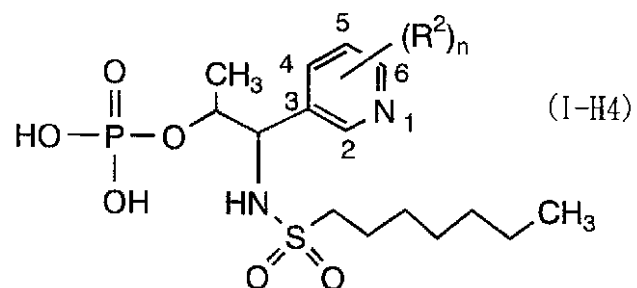
番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	16	2-NO ₂
2	2-Me	17	5-NO ₂
3	4-Me	18	4-F
4	5-Me	19	4-Cl
5	6-Me	20	5-F
6	2,4-di-Me	21	5-Br
7	2,5-di-Me	22	2-OH
8	4,5-di-Me	23	4-OH
9	2-OMe	24	5-OH
10	4-OMe	25	6-OH
11	5-OMe	26	4-Me,5-NO ₂
12	6-OMe	27	4-Me,5-OH
13	2-Me,5-OMe	28	4-OH,5-NO ₂
14	4-Me,5-OMe	29	2-CN
15	5-Me,4-OMe	30	2-COOH

10

20

30

表 6 8



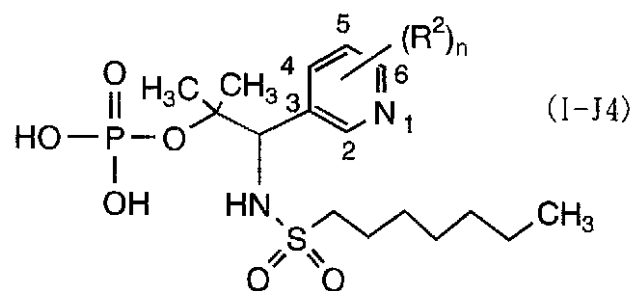
番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	16	2-NO ₂
2	2-Me	17	5-NO ₂
3	4-Me	18	4-F
4	5-Me	19	4-Cl
5	6-Me	20	5-F
6	2,4-di-Me	21	5-Br
7	2,5-di-Me	22	2-OH
8	4,5-di-Me	23	4-OH
9	2-OMe	24	5-OH
10	4-OMe	25	6-OH
11	5-OMe	26	4-Me,5-NO ₂
12	6-OMe	27	4-Me,5-OH
13	2-Me,5-OMe	28	4-OH,5-NO ₂
14	4-Me,5-OMe	29	2-CN
15	5-Me,4-OMe	30	2-COOH

10

20

30

表 6 9



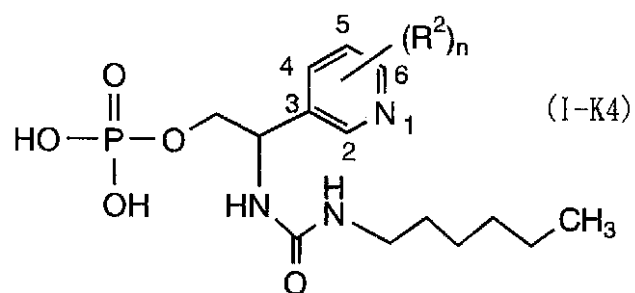
番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	16	2-NO ₂
2	2-Me	17	5-NO ₂
3	4-Me	18	4-F
4	5-Me	19	4-Cl
5	6-Me	20	5-F
6	2,4-di-Me	21	5-Br
7	2,5-di-Me	22	2-OH
8	4,5-di-Me	23	4-OH
9	2-OMe	24	5-OH
10	4-OMe	25	6-OH
11	5-OMe	26	4-Me,5-NO ₂
12	6-OMe	27	4-Me,5-OH
13	2-Me,5-OMe	28	4-OH,5-NO ₂
14	4-Me,5-OMe	29	2-CN
15	5-Me,4-OMe	30	2-COOH

10

20

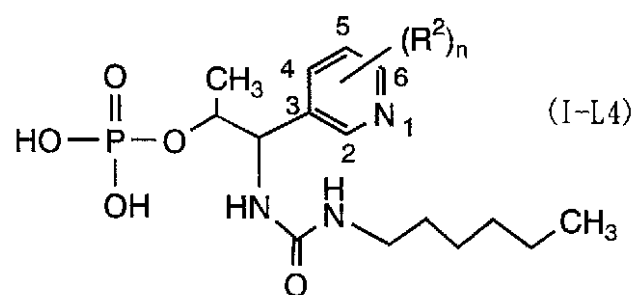
30

表 7 0



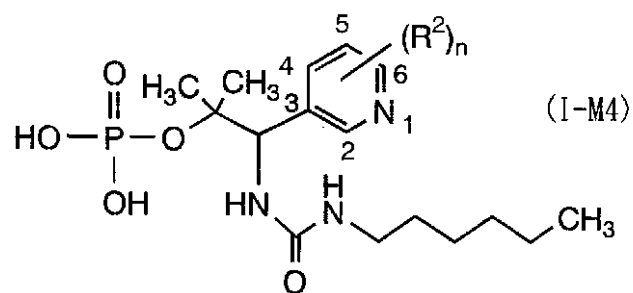
番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	16	2-NO ₂
2	2-Me	17	5-NO ₂
3	4-Me	18	4-F
4	5-Me	19	4-Cl
5	6-Me	20	5-F
6	2,4-di-Me	21	5-Br
7	2,5-di-Me	22	2-OH
8	4,5-di-Me	23	4-OH
9	2-OMe	24	5-OH
10	4-OMe	25	6-OH
11	5-OMe	26	4-Me,5-NO ₂
12	6-OMe	27	4-Me,5-OH
13	2-Me,5-OMe	28	4-OH,5-NO ₂
14	4-Me,5-OMe	29	2-CN
15	5-Me,4-OMe	30	2-COOH

表 7 1



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	16	2-NO ₂
2	2-Me	17	5-NO ₂
3	4-Me	18	4-F
4	5-Me	19	4-Cl
5	6-Me	20	5-F
6	2,4-di-Me	21	5-Br
7	2,5-di-Me	22	2-OH
8	4,5-di-Me	23	4-OH
9	2-OMe	24	5-OH
10	4-OMe	25	6-OH
11	5-OMe	26	4-Me,5-NO ₂
12	6-OMe	27	4-Me,5-OH
13	2-Me,5-OMe	28	4-OH,5-NO ₂
14	4-Me,5-OMe	29	2-CN
15	5-Me,4-OMe	30	2-COOH

表 7 2



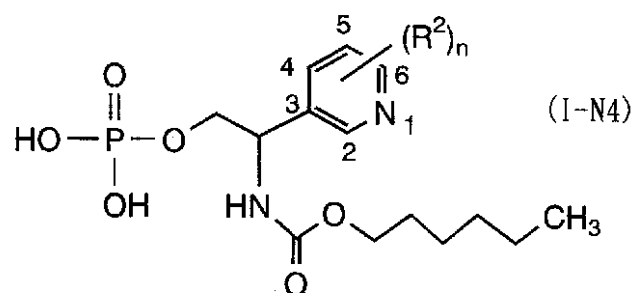
番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	16	2-NO ₂
2	2-Me	17	5-NO ₂
3	4-Me	18	4-F
4	5-Me	19	4-Cl
5	6-Me	20	5-F
6	2,4-di-Me	21	5-Br
7	2,5-di-Me	22	2-OH
8	4,5-di-Me	23	4-OH
9	2-OMe	24	5-OH
10	4-OMe	25	6-OH
11	5-OMe	26	4-Me,5-NO ₂
12	6-OMe	27	4-Me,5-OH
13	2-Me,5-OMe	28	4-OH,5-NO ₂
14	4-Me,5-OMe	29	2-CN
15	5-Me,4-OMe	30	2-COOH

10

20

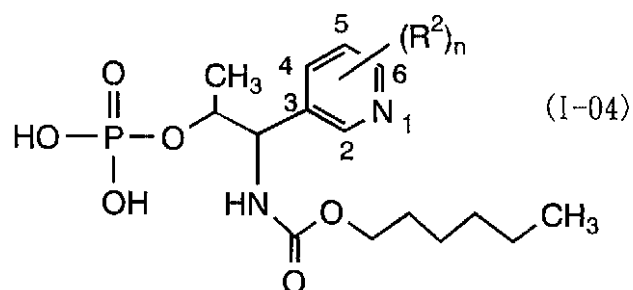
30

表 7 3



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	16	2-NO ₂
2	2-Me	17	5-NO ₂
3	4-Me	18	4-F
4	5-Me	19	4-Cl
5	6-Me	20	5-F
6	2,4-di-Me	21	5-Br
7	2,5-di-Me	22	2-OH
8	4,5-di-Me	23	4-OH
9	2-OMe	24	5-OH
10	4-OMe	25	6-OH
11	5-OMe	26	4-Me,5-NO ₂
12	6-OMe	27	4-Me,5-OH
13	2-Me,5-OMe	28	4-OH,5-NO ₂
14	4-Me,5-OMe	29	2-CN
15	5-Me,4-OMe	30	2-COOH

表 7 4



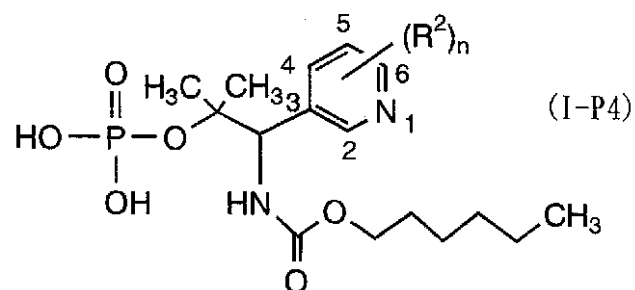
番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	16	2-NO ₂
2	2-Me	17	5-NO ₂
3	4-Me	18	4-F
4	5-Me	19	4-Cl
5	6-Me	20	5-F
6	2,4-di-Me	21	5-Br
7	2,5-di-Me	22	2-OH
8	4,5-di-Me	23	4-OH
9	2-OMe	24	5-OH
10	4-OMe	25	6-OH
11	5-OMe	26	4-Me,5-NO ₂
12	6-OMe	27	4-Me,5-OH
13	2-Me,5-OMe	28	4-OH,5-NO ₂
14	4-Me,5-OMe	29	2-CN
15	5-Me,4-OMe	30	2-COOH

10

20

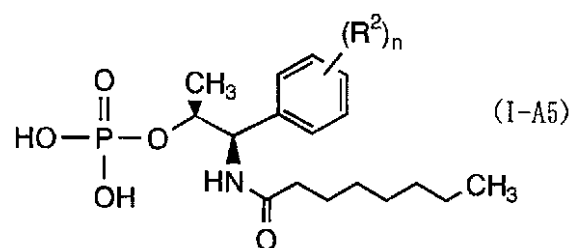
30

表 7 5



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	16	2-NO ₂
2	2-Me	17	5-NO ₂
3	4-Me	18	4-F
4	5-Me	19	4-Cl
5	6-Me	20	5-F
6	2,4-di-Me	21	5-Br
7	2,5-di-Me	22	2-OH
8	4,5-di-Me	23	4-OH
9	2-OMe	24	5-OH
10	4-OMe	25	6-OH
11	5-OMe	26	4-Me,5-NO ₂
12	6-OMe	27	4-Me,5-OH
13	2-Me,5-OMe	28	4-OH,5-NO ₂
14	4-Me,5-OMe	29	2-CN
15	5-Me,4-OMe	30	2-COOH

表 7 6



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	22	3-SMe
2	3-Me	23	3-SOMe
3	3-OMe	24	3-SO ₂ Me
4	3-NO ₂	25	3-NHSO ₂ Me
5	3-F	26	3-NHCOMe
6	3-Cl	27	3-NMe ₂
7	3-OH	28	3-NH ₂
8	3-CN	29	3-NHMe
9	3-COOH	30	3-SCH ₂ OMe
10	3-COOMe	31	3-S(CH ₂) ₂ OMe
11	3-CONH ₂	32	3-S(CH ₂) ₂ COOEt
12	3-O-CH ₂ -OMe	33	3-S(CH ₂) ₂ CONMe ₂
13	3-O-CH ₂ -COOEt	34	3-CONMe ₂
14	3-CF ₃	35	2,5-di-OMe
15	3-OCF ₃	36	3-S- 
16	3-O-CH ₂ -Ph	37	3-S- 
17	3-CH ₂ -OMe	38	3-O- 
18	3-CH ₂ -COOEt	39	3-O- 
19	3-O(CH ₂) ₂ OH	40	3-O- 
20	3-O(CH ₂) ₂ NMe ₂	41	3-O- 
21	3-O- 		

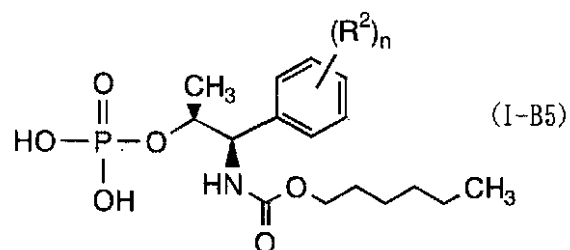
10

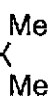
20

30

40

表 7 7



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	22	3-SMe
2	3-Me	23	3-SOMe
3	3-OMe	24	3-SO ₂ Me
4	3-NO ₂	25	3-NHSO ₂ Me
5	3-F	26	3-NHCOMe
6	3-Cl	27	3-NMe ₂
7	3-OH	28	3-NH ₂
8	3-CN	29	3-NHMe
9	3-COOH	30	3-SCH ₂ OMe
10	3-COOMe	31	3-S(CH ₂) ₂ OMe
11	3-CONH ₂	32	3-S(CH ₂) ₂ COOEt
12	3-O-CH ₂ -OMe	33	3-S(CH ₂) ₂ CONMe ₂
13	3-O-CH ₂ -COOEt	34	3-CONMe ₂
14	3-CF ₃	35	2,5-di-OMe
15	3-OCF ₃	36	3-S- 
16	3-O-CH ₂ -Ph	37	3-S- 
17	3-CH ₂ -OMe	38	3-O- 
18	3-CH ₂ -COOEt	39	3-O- 
19	3-O(CH ₂) ₂ OH	40	3-O- 
20	3-O(CH ₂) ₂ NMe ₂	41	3-O- 
21	3-O- 		

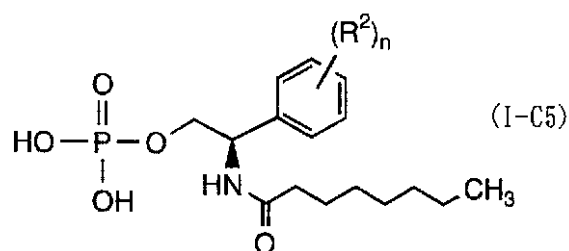
10

20

30

40

表 7 8



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	22	3-SMe
2	3-Me	23	3-SOMe
3	3-OMe	24	3-SO ₂ Me
4	3-NO ₂	25	3-NHSO ₂ Me
5	3-F	26	3-NHCOMe
6	3-Cl	27	3-NMe ₂
7	3-OH	28	3-NH ₂
8	3-CN	29	3-NHMe
9	3-COOH	30	3-SCH ₂ OMe
10	3-COOMe	31	3-S(CH ₂) ₂ OMe
11	3-CONH ₂	32	3-S(CH ₂) ₂ COOEt
12	3-O-CH ₂ -OMe	33	3-S(CH ₂) ₂ CONMe ₂
13	3-O-CH ₂ -COOEt	34	3-CONMe ₂
14	3-CF ₃	35	2,5-di-OMe
15	3-OCF ₃	36	3-S-
16	3-O-CH ₂ -Ph	37	3-S-
17	3-CH ₂ -OMe	38	3-O-
18	3-CH ₂ -COOEt	39	3-O-
19	3-O(CH ₂) ₂ OH	40	3-O-
20	3-O(CH ₂) ₂ NMe ₂	41	3-O-
21	3-O-		

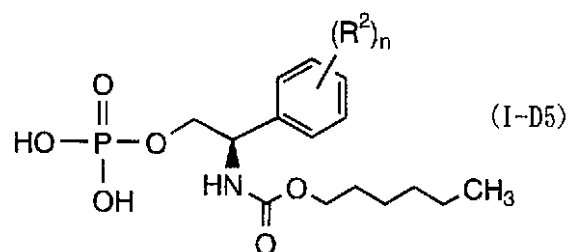
10

20

30

40

表 7 9



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	22	3-SMe
2	3-Me	23	3-SOMe
3	3-OMe	24	3-SO ₂ Me
4	3-NO ₂	25	3-NHSO ₂ Me
5	3-F	26	3-NHCOMe
6	3-Cl	27	3-NMe ₂
7	3-OH	28	3-NH ₂
8	3-CN	29	3-NHMe
9	3-COOH	30	3-SCH ₂ OMe
10	3-COOMe	31	3-S(CH ₂) ₂ OMe
11	3-CONH ₂	32	3-S(CH ₂) ₂ COOEt
12	3-O-CH ₂ -OMe	33	3-S(CH ₂) ₂ CONMe ₂
13	3-O-CH ₂ -COOEt	34	3-CONMe ₂
14	3-CF ₃	35	2,5-di-OMe
15	3-OCF ₃	36	3-S-
16	3-O-CH ₂ -Ph	37	3-S-
17	3-CH ₂ -OMe	38	3-O-
18	3-CH ₂ -COOEt	39	3-O-
19	3-O(CH ₂) ₂ OH	40	3-O-
20	3-O(CH ₂) ₂ NMe ₂	41	3-O-
21	3-O-		

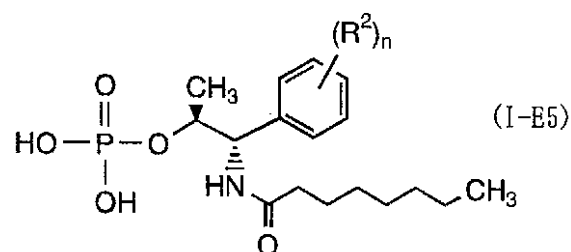
10

20

30

40

表 8 0



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	22	3-SMe
2	3-Me	23	3-SOMe
3	3-OMe	24	3-SO ₂ Me
4	3-NO ₂	25	3-NHSO ₂ Me
5	3-F	26	3-NHCOMe
6	3-Cl	27	3-NMe ₂
7	3-OH	28	3-NH ₂
8	3-CN	29	3-NHMe
9	3-COOH	30	3-SCH ₂ OMe
10	3-COOMe	31	3-S(CH ₂) ₂ OMe
11	3-CONH ₂	32	3-S(CH ₂) ₂ COOEt
12	3-O-CH ₂ -OMe	33	3-S(CH ₂) ₂ CONMe ₂
13	3-O-CH ₂ -COOEt	34	3-CONMe ₂
14	3-CF ₃	35	2,5-di-OMe
15	3-OCF ₃	36	3-S- 
16	3-O-CH ₂ -Ph	37	3-S- 
17	3-CH ₂ -OMe	38	3-O- 
18	3-CH ₂ -COOEt	39	3-O- 
19	3-O(CH ₂) ₂ OH	40	3-O- 
20	3-O(CH ₂) ₂ NMe ₂	41	3-O- 
21	3-O- 		

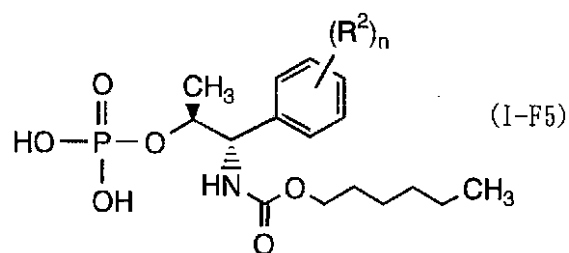
10

20

30

40

表 8 1



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	22	3-SMe
2	3-Me	23	3-SOMe
3	3-OMe	24	3-SO ₂ Me
4	3-NO ₂	25	3-NHSO ₂ Me
5	3-F	26	3-NHCOMe
6	3-Cl	27	3-NMe ₂
7	3-OH	28	3-NH ₂
8	3-CN	29	3-NHMe
9	3-COOH	30	3-SCH ₂ OMe
10	3-COOMe	31	3-S(CH ₂) ₂ OMe
11	3-CONH ₂	32	3-S(CH ₂) ₂ COOEt
12	3-O-CH ₂ -OMe	33	3-S(CH ₂) ₂ CONMe ₂
13	3-O-CH ₂ -COOEt	34	3-CONMe ₂
14	3-CF ₃	35	2,5-di-OMe
15	3-OCF ₃	36	3-S- 
16	3-O-CH ₂ -Ph	37	3-S- 
17	3-CH ₂ -OMe	38	3-O- 
18	3-CH ₂ -COOEt	39	3-O- 
19	3-O(CH ₂) ₂ OH	40	3-O- 
20	3-O(CH ₂) ₂ NMe ₂	41	3-O- 
21	3-O- 		

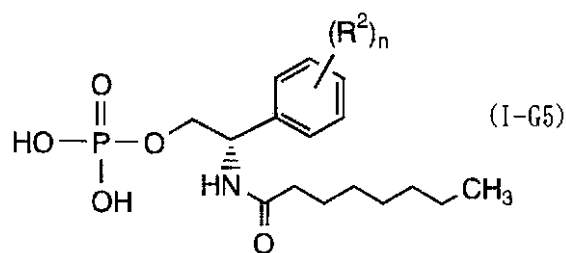
10

20

30

40

表 8 2



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	22	3-SMe
2	3-Me	23	3-SOMe
3	3-OMe	24	3-SO ₂ Me
4	3-NO ₂	25	3-NHSO ₂ Me
5	3-F	26	3-NHCOMe
6	3-Cl	27	3-NMe ₂
7	3-OH	28	3-NH ₂
8	3-CN	29	3-NHMe
9	3-COOH	30	3-SCH ₂ OMe
10	3-COOMe	31	3-S(CH ₂) ₂ OMe
11	3-CONH ₂	32	3-S(CH ₂) ₂ COOEt
12	3-O-CH ₂ -OMe	33	3-S(CH ₂) ₂ CONMe ₂
13	3-O-CH ₂ -COOEt	34	3-CONMe ₂
14	3-CF ₃	35	2,5-di-OMe
15	3-OCF ₃	36	3-S-
16	3-O-CH ₂ -Ph	37	3-S-
17	3-CH ₂ -OMe	38	3-O-
18	3-CH ₂ -COOEt	39	3-O-
19	3-O(CH ₂) ₂ OH	40	3-O-
20	3-O(CH ₂) ₂ NMe ₂	41	3-O-
21	3-O-		

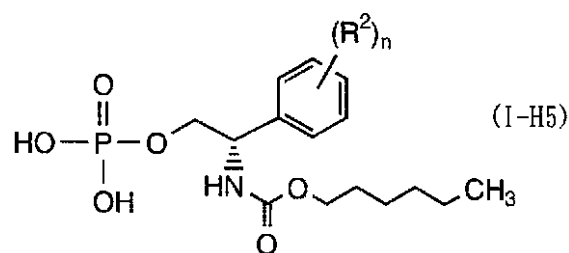
10

20

30

40

表 8 3



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	22	3-SMe
2	3-Me	23	3-SOMe
3	3-OMe	24	3-SO ₂ Me
4	3-NO ₂	25	3-NHSO ₂ Me
5	3-F	26	3-NHCOMe
6	3-Cl	27	3-NMe ₂
7	3-OH	28	3-NH ₂
8	3-CN	29	3-NHMe
9	3-COOH	30	3-SCH ₂ OMe
10	3-COOMe	31	3-S(CH ₂) ₂ OMe
11	3-CONH ₂	32	3-S(CH ₂) ₂ COOEt
12	3-O-CH ₂ -OMe	33	3-S(CH ₂) ₂ CONMe ₂
13	3-O-CH ₂ -COOEt	34	3-CONMe ₂
14	3-CF ₃	35	2,5-di-OMe
15	3-OCF ₃	36	3-S- 
16	3-O-CH ₂ -Ph	37	3-S- 
17	3-CH ₂ -OMe	38	3-O- 
18	3-CH ₂ -COOEt	39	3-O- 
19	3-O(CH ₂) ₂ OH	40	3-O- 
20	3-O(CH ₂) ₂ NMe ₂	41	3-O- 
21	3-O- 		

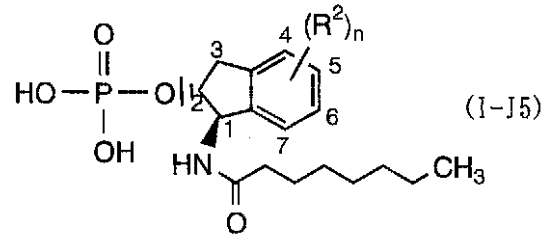
10

20

30

40

表 8 4



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	22	4-SMe
2	4-Me	23	4-SOMe
3	4-OMe	24	4-SO ₂ Me
4	4-NO ₂	25	4-NHSO ₂ Me
5	4-F	26	4-NHCOMe
6	4-Cl	27	4-NMe ₂
7	4-OH	28	4-NH ₂
8	4-CN	29	4-NHMe
9	4-COOH	30	4-SCH ₂ OMe
10	4-COOMe	31	4-S(CH ₂) ₂ OMe
11	4-CONH ₂	32	4-S(CH ₂) ₂ COOEt
12	4-O-CH ₂ -OMe	33	4-S(CH ₂) ₂ CONMe ₂
13	4-O-CH ₂ -COOEt	34	4-CONMe ₂
14	4-CF ₃	35	4,7-di-OMe
15	4-OCF ₃	36	4-S- 
16	4-O-CH ₂ -Ph	37	4-S- 
17	4-CH ₂ -OMe	38	4-O- 
18	4-CH ₂ -COOEt	39	4-O- 
19	4-O(CH ₂) ₂ OH	40	4-O- 
20	4-O(CH ₂) ₂ NMe ₂	41	4-O- 
21	4-O- 		

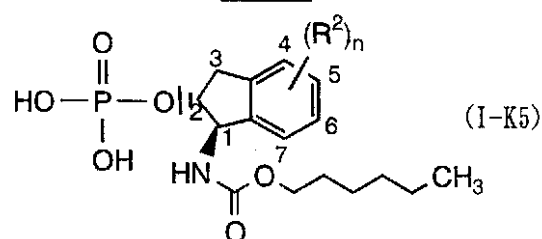
10

20

30

40

表 8 5



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	22	4-SMe
2	4-Me	23	4-SOMe
3	4-OMe	24	4-SO ₂ Me
4	4-NO ₂	25	4-NHSO ₂ Me
5	4-F	26	4-NHCOMe
6	4-Cl	27	4-NMe ₂
7	4-OH	28	4-NH ₂
8	4-CN	29	4-NHMe
9	4-COOH	30	4-SCH ₂ OMe
10	4-COOMe	31	4-S(CH ₂) ₂ OMe
11	4-CONH ₂	32	4-S(CH ₂) ₂ COOEt
12	4-O-CH ₂ -OMe	33	4-S(CH ₂) ₂ CONMe ₂
13	4-O-CH ₂ -COOEt	34	4-CONMe ₂
14	4-CF ₃	35	4,7-di-OMe
15	4-OCF ₃	36	4-S- 
16	4-O-CH ₂ -Ph	37	4-S- 
17	4-CH ₂ -OMe	38	4-O- 
18	4-CH ₂ -COOEt	39	4-O- 
19	4-O(CH ₂) ₂ OH	40	4-O- 
20	4-O(CH ₂) ₂ NMe ₂	41	4-O- 
21	4-O- 		

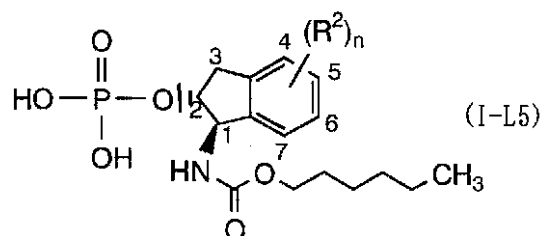
10

20

30

40

表 8 6



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	22	5-SMe
2	5-Me	23	5-SOMe
3	5-OMe	24	5-SO ₂ Me
4	5-NO ₂	25	5-NHSO ₂ Me
5	5-F	26	5-NHCOMe
6	5-Cl	27	5-NMe ₂
7	5-OH	28	5-NH ₂
8	5-CN	29	5-NHMe
9	5-COOH	30	5-SCH ₂ OMe
10	5-COOMe	31	5-S(CH ₂) ₂ OMe
11	5-CONH ₂	32	5-S(CH ₂) ₂ COOEt
12	5-O-CH ₂ -OMe	33	5-S(CH ₂) ₂ CONMe ₂
13	5-O-CH ₂ -COOEt	34	5-CONMe ₂
14	5-CF ₃	35	5,7-di-OMe
15	5-OCF ₃	36	5-S- 
16	5-O-CH ₂ -Ph	37	5-S- 
17	5-CH ₂ -OMe	38	5-O- 
18	5-CH ₂ -COOEt	39	5-O- 
19	5-O(CH ₂) ₂ OH	40	5-O- 
20	5-O(CH ₂) ₂ NMe ₂	41	5-O- 
21	5-O- 		

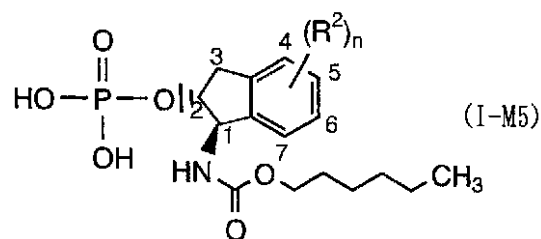
10

20

30

40

表 8 7



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	22	5-SMe
2	5-Me	23	5-SOMe
3	5-OMe	24	5-SO ₂ Me
4	5-NO ₂	25	5-NHSO ₂ Me
5	5-F	26	5-NHCOMe
6	5-Cl	27	5-NMe ₂
7	5-OH	28	5-NH ₂
8	5-CN	29	5-NHMe
9	5-COOH	30	5-SCH ₂ OMe
10	5-COOMe	31	5-S(CH ₂) ₂ OMe
11	5-CONH ₂	32	5-S(CH ₂) ₂ COOEt
12	5-O-CH ₂ -OMe	33	5-S(CH ₂) ₂ CONMe ₂
13	5-O-CH ₂ -COOEt	34	5-CONMe ₂
14	5-CF ₃	35	5,7-di-OMe
15	5-OCF ₃	36	5-S- 
16	5-O-CH ₂ -Ph	37	5-S- 
17	5-CH ₂ -OMe	38	5-O- 
18	5-CH ₂ -COOEt	39	5-O- 
19	5-O(CH ₂) ₂ OH	40	5-O- 
20	5-O(CH ₂) ₂ NMe ₂	41	5-O- 
21	5-O- 		

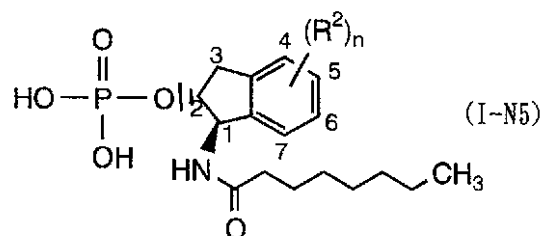
10

20

30

40

表 8 8



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	22	6-SMe
2	6-Me	23	6-SOMe
3	6-OMe	24	6-SO ₂ Me
4	6-NO ₂	25	6-NHSO ₂ Me
5	6-F	26	6-NHCOMe
6	6-Cl	27	6-NMe ₂
7	6-OH	28	6-NH ₂
8	6-CN	29	6-NHMe
9	6-COOH	30	6-SCH ₂ OMe
10	6-COOMe	31	6-S(CH ₂) ₂ OMe
11	6-CONH ₂	32	6-S(CH ₂) ₂ COOEt
12	6-O-CH ₂ -OMe	33	6-S(CH ₂) ₂ CONMe ₂
13	6-O-CH ₂ -COOEt	34	6-CONMe ₂
14	6-CF ₃	35	4,6-di-OMe
15	6-OCF ₃	36	6-S- 
16	6-O-CH ₂ -Ph	37	6-S- 
17	6-CH ₂ -OMe	38	6-O- 
18	6-CH ₂ -COOEt	39	6-O- 
19	6-O(CH ₂) ₂ OH	40	6-O- 
20	6-O(CH ₂) ₂ NMe ₂	41	6-O- 
21	6-O- 		

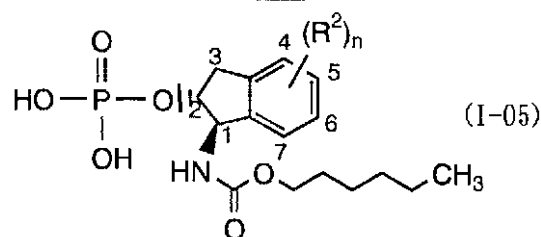
10

20

30

40

表 8 9



番号	(R ²) _n	番号	(R ²) _n
1	H	22	6-SMe
2	6-Me	23	6-SOMe
3	6-OMe	24	6-SO ₂ Me
4	6-NO ₂	25	6-NHSO ₂ Me
5	6-F	26	6-NHCOMe
6	6-Cl	27	6-NMe ₂
7	6-OH	28	6-NH ₂
8	6-CN	29	6-NHMe
9	6-COOH	30	6-SCH ₂ OMe
10	6-COOMe	31	6-S(CH ₂) ₂ OMe
11	6-CONH ₂	32	6-S(CH ₂) ₂ COOEt
12	6-O-CH ₂ -OMe	33	6-S(CH ₂) ₂ CONMe ₂
13	6-O-CH ₂ -COOEt	34	6-CONMe ₂
14	6-CF ₃	35	4,6-di-OMe
15	6-OCF ₃	36	6-S- 
16	6-O-CH ₂ -Ph	37	6-S- 
17	6-CH ₂ -OMe	38	6-O- 
18	6-CH ₂ -COOEt	39	6-O- 
19	6-O(CH ₂) ₂ OH	40	6-O- 
20	6-O(CH ₂) ₂ NMe ₂	41	6-O- 
21	6-O- 		

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルケニル基、アルキニル基およびアルキレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、α、β体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学異性体（D、L、d、l体、+、-体）、クロマトグラフィー分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、これらの任意の割合の化合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

また、一般式（I）で示される本発明化合物の光学異性体は、一般的な光学分割の手法（例えば、ガスクロマトグラフィーまたは高速液体クロマトグラフィーによる分割、ジアステレオマー塩あるいは包接化合物としての結晶化による分割、優先晶出法による分割等）

により得ることができ、あるいは一般的な不斉合成の手法によって製造することもできる。

〔塩〕

一般式（I）で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられ、好ましくは、アルカリ金属の塩である。

10

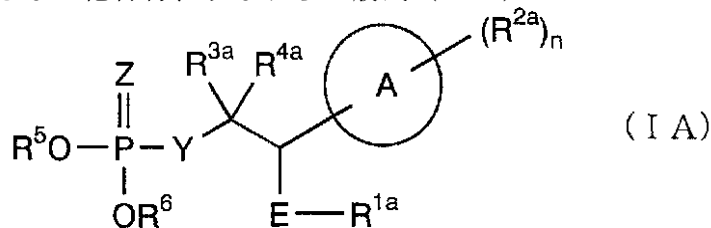
また、一般式（I）で示される本発明化合物およびその塩は、公知の方法により水和物に変換することもできる。

〔本発明化合物の製造方法〕

一般式（I）で示される本発明化合物は、以下に述べる方法、後述する実施例に記載された方法、または公知の方法により製造することができる。

（1）一般式（I）で示される化合物のうち、 R^1 および R^2 がいずれもカルボキシル基、水酸基、アミノ基を含有する基を表わさず、かつ R^3 および R^4 のいずれも水酸基を含有する基を表わさない化合物、すなわち一般式（IA）

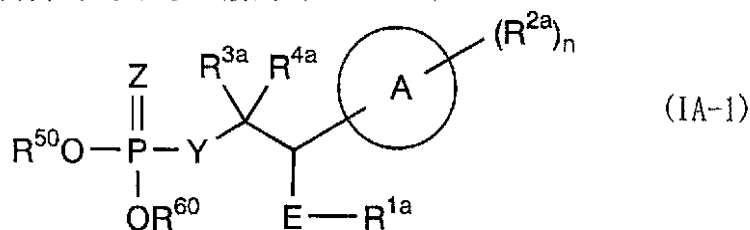
20



（式中、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれ R^1 および R^2 と同じ意味を表わす。ただし、少なくとも一つの基が、カルボキシル基、水酸基またはアミノ基を含有する基を表わす場合、各カルボキシル基、水酸基、アミノ基は保護基で保護されているものとする。 R^{3a} および R^{4a} は、それぞれ R^3 および R^4 と同じ意味を表わす。ただし、少なくとも一方の基が水酸基を含む基を表わす場合、その基は保護基によって保護されているものとし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、以下の（1-1）、（1-2）または（1-3）に示す方法によって製造することができる。

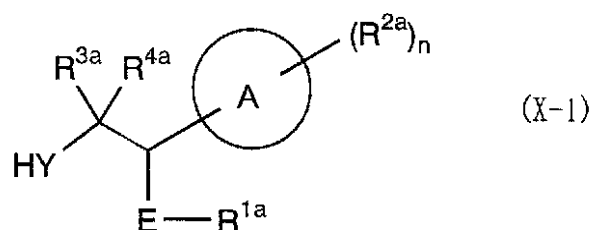
30

（1-1）一般式（IA）で示される化合物のうち、 R^5 および R^6 がともに水素原子を表わさない化合物、すなわち一般式（IA-1）



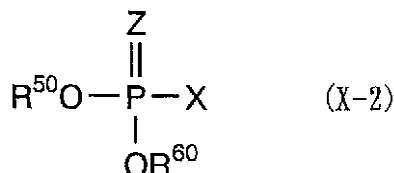
40

（式中、 R^{50} および R^{60} は、それぞれ同じかもしくは異なってC1～8アルキル基、フェニル基、フェニル基で置換されたC1～4アルキル基、トリハロメチル基で置換されたC1～4アルキル基またはシアノ基で置換されたC1～4アルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、一般式（X-1）



50

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と一般式 (X-2)

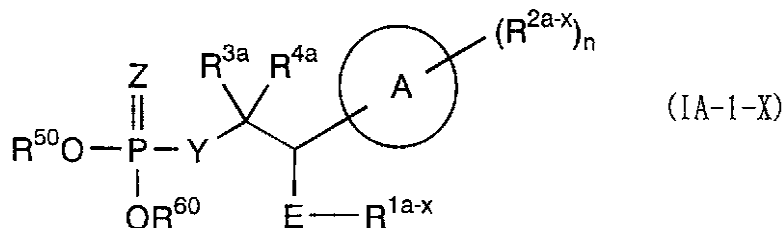


(式中、Xはハロゲン原子または水酸基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応させることによって製造することができる。

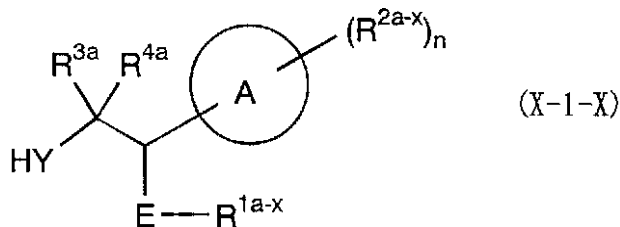
一般式 (X-1) で示される化合物と一般式 (X-2) で示される化合物との反応は公知の方法で行なわれる。例えば、Xがハロゲン原子を表わす場合、三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下、有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、0~40℃の温度で反応させることにより行なわれる。

また、Xが水酸基を表わす場合、有機溶媒 (塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトン、ベンゼン、トルエン等) 中、アゾ化合物 (ジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート、1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン、1, 1'-アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド) 等) およびホスフィン化合物 (トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン等) の存在下、0~60℃の温度で反応させることにより行なわれる。

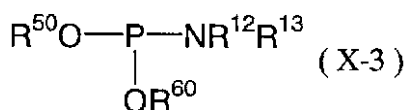
また一般式 (IA-1) で示される化合物のうち、R^{1a} および R^{2a} がともに基中に -S-、-S(O)- を含まない基を表わす化合物、すなわち一般式 (IA-1-X)



(式中、R^{1a-x} および R^{2a-x} は、R^{1a} および R^{2a} と同じ意味を表わす。ただし、いずれの基も -S-、-S(O)- を含まず、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、前記の一般式 (X-1) で示される化合物のうち、R^{1a} および R^{2a} がいずれも -S-、-S(O)- を含有する基を表わさない化合物、すなわち一般式 (X-1-X)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と一般式 (X-3)



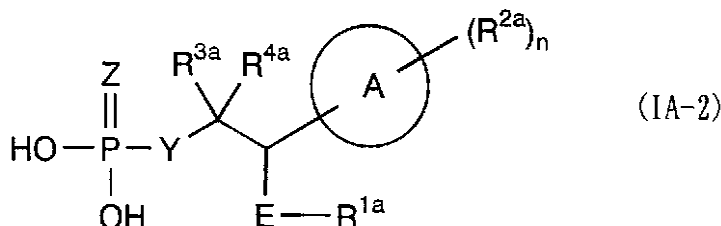
(式中、R¹² および R¹³ は、それぞれ同じかもしくは異なってC1~8アルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応させ、引き続いて酸化反応に付すことによっても製造することができる。

一般式 (X-1-X) で示される化合物と一般式 (X-3) で示される化合物との反応は、テトラゾール等の存在下、不活性有機溶媒 (アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、クロロホルム等) 中、0~40℃の温度で反応させるこ

とにより行なわれる。

上記した酸化反応は、溶媒（アセトニトリル、塩化メチレン、水等）中、酸化剤（3-クロロ過安息香酸、ヨウ素、過酸化水素、t-ブチルヒドロペルオキシド、3H-1, 2-ベンゾチオール-3-オン、1, 1-ジオキシド等）の存在下、0～40℃の温度で反応させることにより行なわれる。

（1-2）一般式（IA）で示される化合物のうち、R⁵およびR⁶がともに水素原子を表わす化合物、すなわち一般式（IA-2）



10

（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、一般式（IA-1）で示される化合物をリン酸の保護基の脱保護反応に付することによって製造することができる。

リン酸の保護基の脱保護反応は公知の反応であり、例えば、

（a）C1～2アルキル基の脱離は、有機溶媒（クロロホルム等）中、ハロゲン化トリメチルシリル（例えば、塩化トリメチルシリル、臭化トリメチルシリル、ヨウ化トリメチルシリル等）を試薬として用いて、アルカリ金属ヨウ化物（例えば、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等）の存在下または非存在下、0～40℃の温度で行なわれる。

20

（b）フェニル基の脱離は、水素雰囲気下、有機溶媒（メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等）中、または溶媒を用いなくて、触媒（酸化白金等）および有機酸（酢酸等）または無機酸（塩酸等）の存在下または非存在下で、0～50℃の温度で24時間～3日間反応させることにより行なわれる。

（c）ベンジル基の脱離は、水素雰囲気下、有機溶媒（メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ピリジン、酢酸等）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム等）の存在下、0～50℃の温度で行なわれる。

（d）2, 2, 2-トリクロロエチル基の脱離は、有機溶媒（メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等）中、または溶媒を用いなくて、亜鉛等の微粉末および有機酸（酢酸等）または無機酸（塩酸等）を用いて、0～50℃の温度で行なわれる。

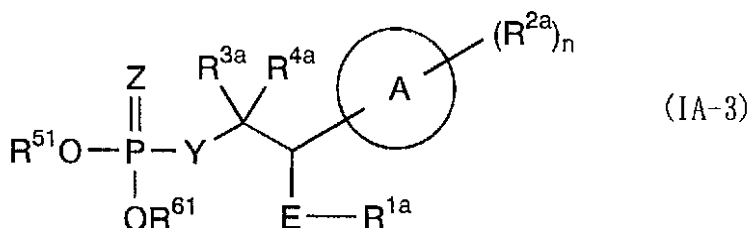
30

R^{1a}がアルケニル基、アルキニル基を含有する基を表わす化合物は、前記の（a）または（d）記載の方法で脱保護反応に付することにより製造することができる。

R^{1a}がアルケニル基、アルキニル基のいずれも含有しない基を表わす化合物は、前記した（a）～（d）記載の方法で脱保護反応に付することにより製造することができる。ただし、R¹基中のCyc¹基および／または環Aが炭素環アリールまたはヘテロ環アリールを含有する基を表わす場合、前記の（a）または（c）～（d）記載の方法で脱保護反応に付することにより製造することができる。また、R¹、R²中にニトロ基を含む場合、前記の（a）または（d）の方法で脱保護反応に付することにより製造することができる。

（1-3）一般式（IA）で示される化合物のうち、R⁵およびR⁶の一方が水素原子を表わし、他方が水素原子以外の基を表わす化合物、すなわち一般式（IA-3）

40



（式中、R⁵¹およびR⁶¹の一方の基は水素原子を表わし、他方の基はC1～8アルキル基、フェニル基、フェニル基で置換されたC1～4アルキル基、トリハロメチル基で置換されたC1～4アルキル基またはシアノ基で置換されたC1～4アルキル基を表わ

50

し、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、以下の(1-3-a)または(1-3-b)に示す方法によって製造することができる。

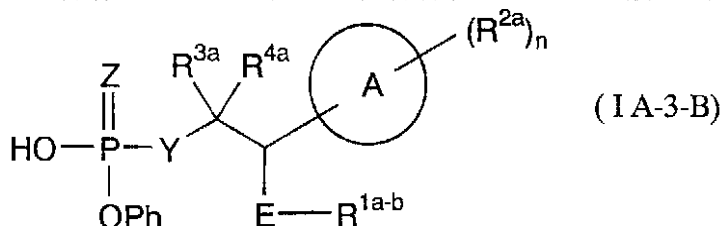
(1-3-a)一般式(IA-3)で示される化合物は、前記の一般式(IA-1)で示される化合物をリン酸の保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。このリン酸の保護基の脱保護反応は保護基の種類により、以下のいずれかの条件のもとで行なうことができる。例えば、

(1)有機溶媒(ジエチルエーテル、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)中、アルカリ金属の水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0~40℃の温度で行なうか、または

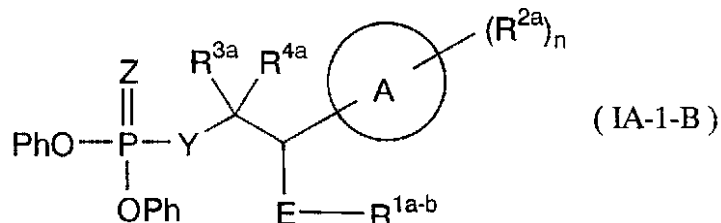
(2)有機溶媒(テトラヒドロフラン、ピリジン等)中、*t*-ブチルアミンまたはテトラブチルアンモニウムヒドロキサイドを用いて、0~100℃の温度で行なうか、または

(3)有機溶媒(2-エトキシエタノール、アセトン等)中、ハロゲン化リチウム(塩化リチウム、臭化リチウム等)またはヨウ化ナトリウムを用いて、加熱還流させることによって脱保護反応を行なうことができる。

(1-3-b)一般式(IA-3)で示される化合物のうち、 $R^{5'}$ および $R^{6'}$ のうちの、一方が水素原子を表わし、他方がフェニル基を表わし、 R^{1a} がアルケニル基、アルキニル基のいずれも含有しない基を表わす化合物、すなわち一般式(IA-3-B)



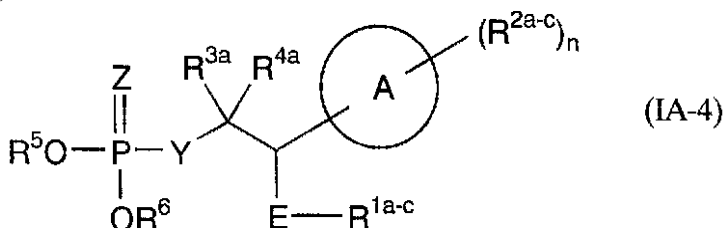
(式中、Phはフェニル基を表わし、 R^{1a-b} は R^{1a} と同じ意味を表わすが、アルケニル基、アルキニル基のいずれも含有しない基を表わすものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(IA-1-B)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をリン酸の保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

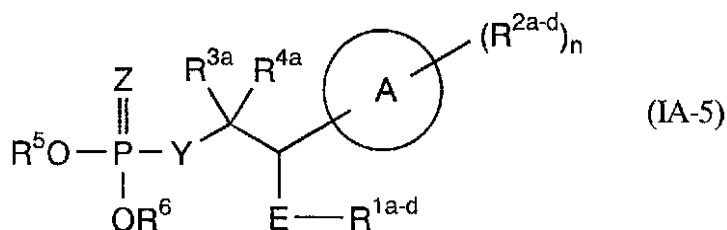
このリン酸の保護基の脱離反応は、水素雰囲気下、有機溶媒(メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等)中、または無溶媒で、触媒(酸化白金等)および有機酸(酢酸等)または無機酸(塩酸等)の存在下または非存在下で、0~50℃の温度で1~3時間反応させることにより行なわれる。

(I-4)一般式(IA)で示される化合物のうち、 R^{1a} および R^{2a} のうちどちらか一方が-S(O)-基または-S(O)₂-基を含有する基を表わす化合物、すなわち一般式(IA-4)



(式中、 R^{1a-c} および R^{2a-c} は、それぞれ R^{1a} および R^{2a} と同じ意味を表わす。ただし、これらのうちどちらか一方が-S(O)-基または-S(O)₂-基を含有する基を表わすものとする。他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は

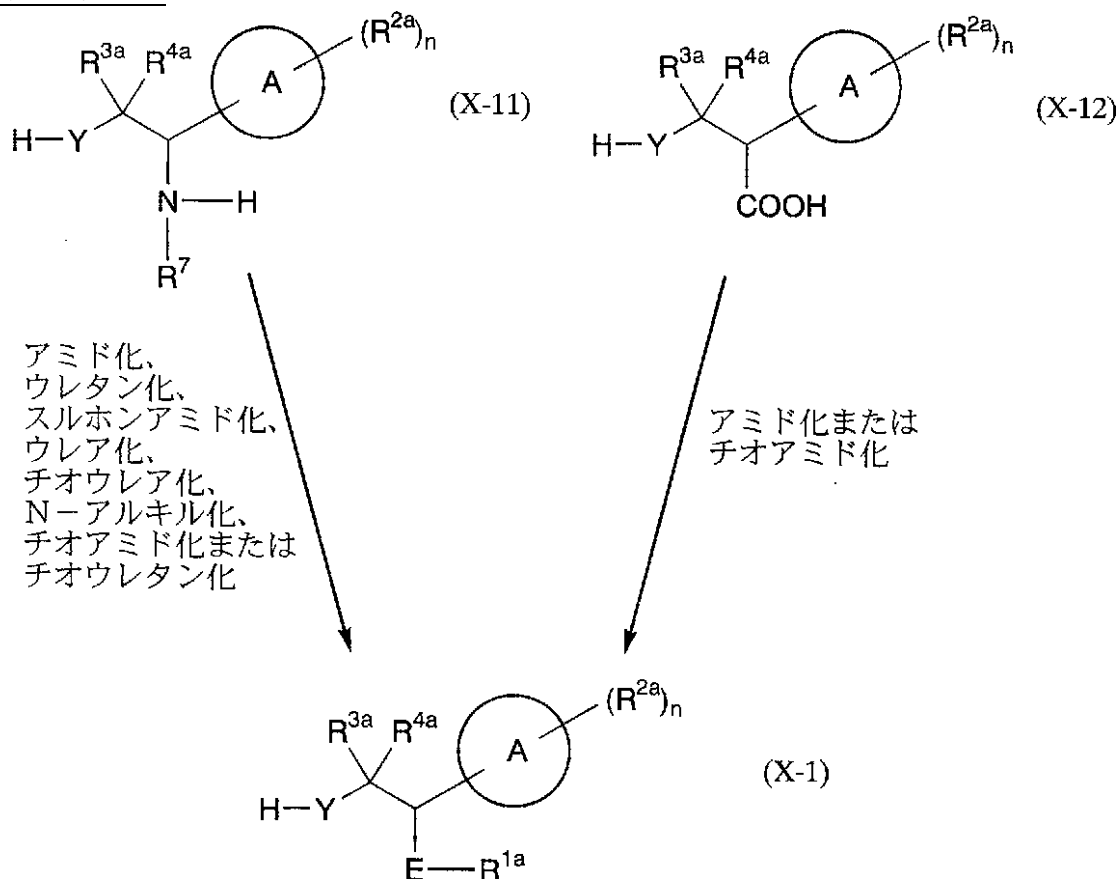
、前記の一般式 (I A-1)、(I A-2)、(I A-3) で示される化合物のうち、 R^{1a} および R^{2a} のどちらか一方が $-S-$ 基を含有する基を表わす化合物、すなわち一般式 (I A-5)



(式中、 R^{1a-d} および R^{2a-d} は、それぞれ R^{1a} および R^{2a} と同じ意味を表わす。ただし、どちらか一方が $-S-$ 基を含有する基を表わす。他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を酸化反応に付すことによっても製造することができる。この酸化反応は公知であり、例えば、適当な有機溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、 t -ブチルアルコール等) 中、酸化剤 (過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、亜硝酸アシル、過ホウ素酸ナトリウム、過酸 (例えば、3-クロロ過安息香酸、過酢酸等)、ポタシウムパーオキシモノスルフェート、過マンガン酸カリウム、クロム酸等) の存在下、 $20 \sim 60^\circ\text{C}$ の温度で反応させることにより行なうことができる。前記の一般式 (X-1) で示される化合物は、以下の反応工程式 1 に従って製造することができる。

工程式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わし、すべての反応工程は、後記する (1 A-1-a)、(1 A-1-b)、(1 A-1-c)、(1 A-1-d-1)、(1 A-1-d-2)、(1 A-1-e)、(1 A-1-f) 記載の方法と同様にして行なうことができる。

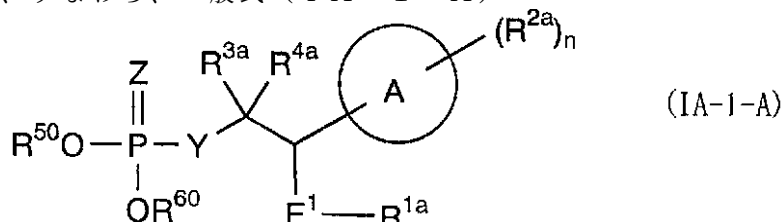
反応工程式 1



一般式 (I A-1) で表わされる化合物のうち、E が $-CONR^7-$ 、 $-CSNR^7-$ 基以外の基、すなわち、 $-NR^7CO-$ 、 $-NR^7SO_2-$ 、 $-NR^7CONR^8-$ 、 $-NR^7COO-$ 、 $-NR^7CS-$ 、 $-NR^7CSNR^8-$ 、 $-NR^7CS-O-$ または $-N$

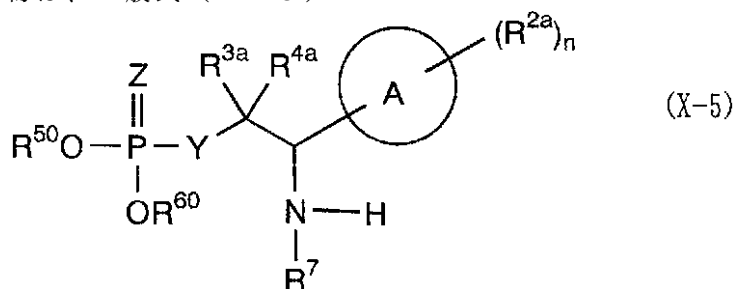
R⁷-基を表わす化合物は以下の(1A-1-a)、(1A-1-b)、(1A-1-c)、(1A-1-d-1)、(1A-1-d-2)、(1A-1-e)または(1A-1-f)で示される方法によっても製造することができる。

(1A-1-a)一般式(IA-1)で示される化合物のうち、Eが-NR⁷CO-基を表わす化合物、すなわち、一般式(IA-1-A)



10

(式中、E¹は-NR⁷CO-基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(X-5)



20

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と一般式(X-6A)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物とをアミド化反応に付すことにより製造することができる。

アミド化反応は公知であり、例えば、

- 1) 酸ハライドを用いる方法、
- 2) 混合酸無水物を用いる方法、
- 3) 縮合剤(EDC、DCC等)を用いる方法等が挙げられる。

30

これらの方法を具体的に説明すると、

1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中または無溶媒で、酸ハライド化剤(オキザリルクロライド、チオニルクロライド等)と-20℃~還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下、アミンと不活性有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、0~40℃の温度で反応させることにより行なわれる。

また、有機溶媒(ジオキサン、テトラヒドロフラン等)中、アルカリ水溶液(重曹水または水酸化ナトリウム溶液等)を用いて、酸ハライドと0~40℃の温度で反応させることにより行なうこともできる。

40

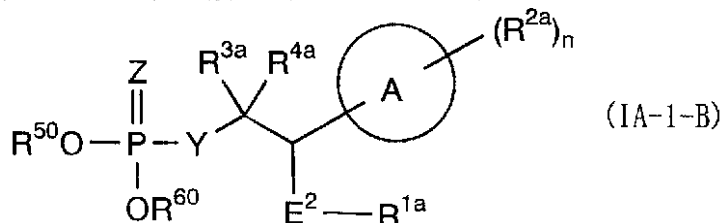
2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中または無溶媒で、三級アミン(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下、酸ハライド(ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等)、または酸誘導体(クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等)と、0~40℃の温度で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、アミンと0~40℃の温度で反応させることにより行なわれる。

3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒(クロロホルム、

50

塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、または無溶媒で、三級アミン(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下または非存在下、縮合剤(1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素等)を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(HOBT)を用いるか用いないで、0~40℃の温度で反応させることにより行なわれる。これら1)、2)および3)の反応は、いずれも不活性ガス(アルゴン、窒素等)雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

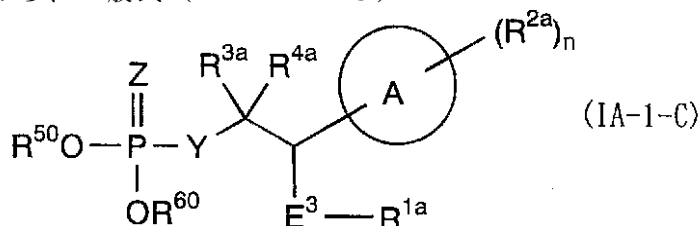
(1A-1-b)一般式(IA-1)で示される化合物のうち、Eが $-NR^7COO-$ 基を表わす化合物、すなわち、一般式(IA-1-B)



(式中、 E^2 は $-NR^7COO-$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、前記の一般式(X-5)で示される化合物と一般式(X-6B) $R^{1a}-OCO-X^1$ (X-6B)

(式中、 X^1 はハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物とをウレタン化反応に付すことにより製造することができる。一般式(X-5)で示される化合物と一般式(X-6B)で示される化合物とのウレタン化反応は、前記したアミド化反応の1)酸ハライドを用いる方法と同様にして行なわれる。

(1A-1-c)一般式(I)で示される化合物のうち、Eが $-NR^7SO_2-$ 基を表わす化合物、すなわち、一般式(IA-1-C)

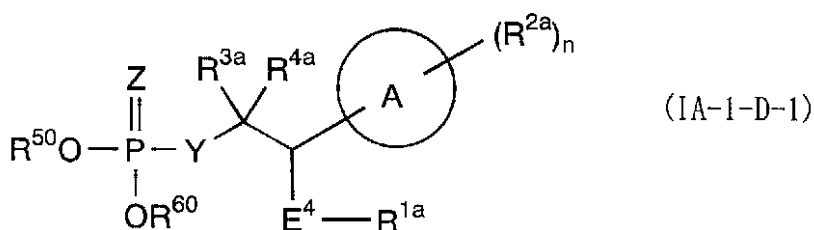


(式中、 E^3 は $-NR^7SO_2-$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、前記の一般式(X-5)で示される化合物と一般式(X-6C) $R^{1a}-SO_2Cl$ (X-6C)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物とをスルホンアミド化反応に付すことにより製造することができる。

スルホンアミド化反応は公知であり、例えば、スルホニルハライドを三級アミン(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下、有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、0~40℃の温度で反応させることにより行なうことができる。

(1A-1-d-1)一般式(I)で示される化合物のうち、Eが $-NR^7CONR^8-$ または $-NR^7CSNR^8-$ 基を表わす化合物、すなわち、一般式(IA-1-D-1)

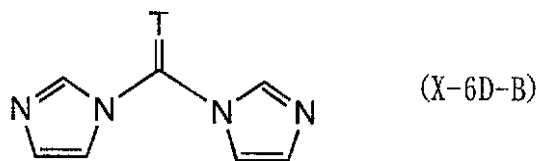


(式中、 E^4 は $-NR^7CONR^8-$ または $-NR^7CSNR^8-$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、

1) 前記の一般式 (X-5) で示される化合物と一般式 (X-6D-A)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式 (X-6D-B)

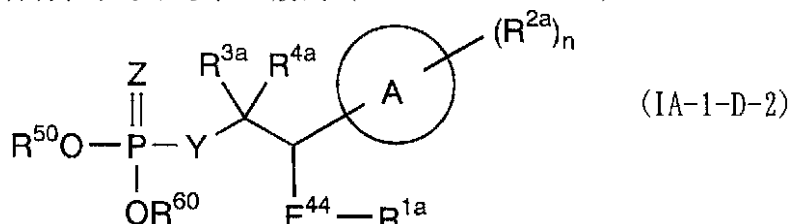


10

(式中、Tは酸素または硫黄原子を表わす。) で示される化合物とを反応させることにより製造することができる。

一般式 (X-5)、(X-6D-A) および (X-6D-B) で示される化合物を用いる反応は、公知の方法で行なうことができる。例えば、有機溶媒 (N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等) 中、アミン (トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下または非存在下、0~80℃の温度で反応させることにより行なわれる。

(1A-1-d-2) 一般式 (I) で示される化合物のうち、Eが $-NR^7CONR^8-$ 基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IA-1-D-2)



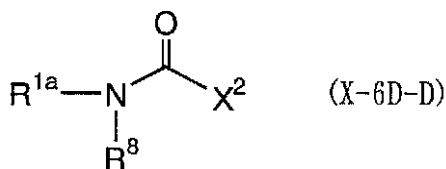
20

(式中、 E^{44} は $-NR^7CONR^8-$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、前記の一般式 (X-5) で示される化合物と一般式 (X-6D-C)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、または一般式 (X-6D-D)

30

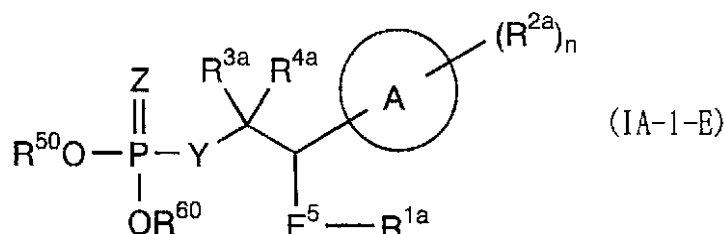


(式中、 X^2 はハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物とを反応させることにより製造することができる。

一般式 (X-5)、(X-6D-C) で示される化合物を用いた反応および一般式 (X-5)、(X-6D-D) で示される化合物を用いた反応は公知であり、例えば有機溶媒 (アセトン、クロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、テトラヒドロフラン等) 中、アミン (トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下または非存在下、0~80℃の温度で反応させるか、または前記アミド化反応の1) 酸ハライドを用いる方法と同様にして行なわれる。

40

(1A-1-e) 一般式 (I) で示される化合物のうち、Eが $-NR^7-$ 基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IA-1-E)



(式中、 E^5 は $-NR^7$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、前記した一般式 (X-5) で示される化合物と一般式 (X-6 E)



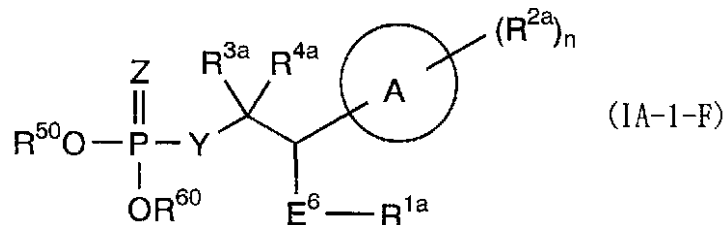
(式中、 X^3 はハロゲン原子または水酸基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物とを反応させることにより製造することができる。

一般式 (X-5) で示される化合物と一般式 (X-6 E) で示される化合物との反応は、N-アルキル化反応または相当する反応である。

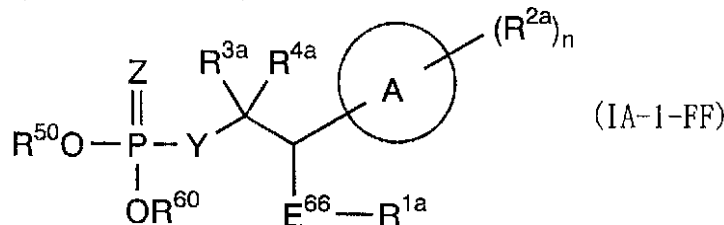
例えば、 X^3 がハロゲン原子を表わす化合物を用いる場合、有機溶媒 (N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等) 中、塩基 (水素化ナトリウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等) の存在下、 $-78 \sim 50^\circ C$ の温度で行なわれる。

また、 X^3 が水酸基を表わす化合物を用いる場合、有機溶媒 (塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトン、ベンゼン、トルエン等) 中、アゾ化合物 (ジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート、1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン、1, 1'-アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド) 等) およびホスフィン化合物 (トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン等) の存在下、 $0 \sim 60^\circ C$ の温度で反応させることにより行なわれる。

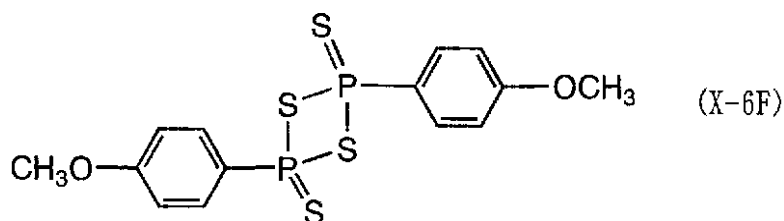
(1A-1-f) 一般式 (I) で示される化合物のうち、E が $-NR^7CS-$ 、 $-NR^7CS-O-$ または $-NR^7CSNR^8-$ 基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IA-1-F)



(式中、 E^6 は $-NR^7CS-$ 、 $-NR^7CS-O-$ または $-NR^7CSNR^8-$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、前記した一般式 (IA-1-A)、(IA-1-B) および (IA-1-D-2) で示される化合物、すなわち、一般式 (IA-1-FF)



(式中、 E^{66} は $-NR^7CO-$ 、 $-NR^7COO-$ または $-NR^7CONR^8-$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式 (X-6 F)



10

20

30

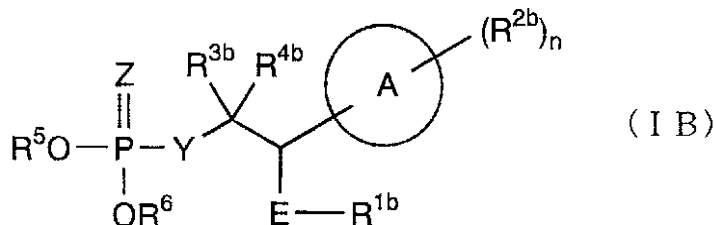
40

50

で示されるラウエッソン試薬 (Lawesson's Reagent) とを反応させることにより製造することができる。

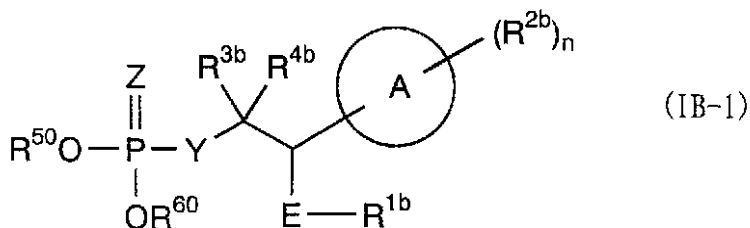
ラウエッソン試薬を用いた反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等) 中、20～150℃の温度で反応させることにより行なわれる。この反応は、不活性ガス (アルゴン、窒素等) 雰囲気下、無水条件で行なうことが好ましい。

(2) 一般式 (I) で示される化合物のうち、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の少なくとも一つの基がカルボキシル基、水酸基またはアミノ基のいずれかを含有する基を表わす化合物、すなわち一般式 (I B)

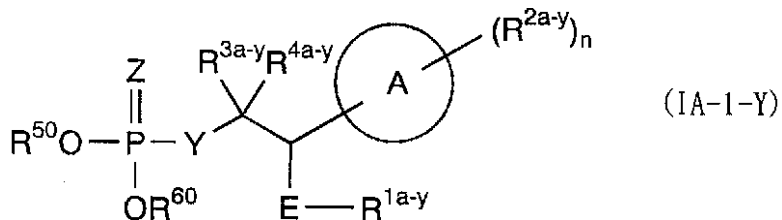


(式中、 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} および R^{4b} は、それぞれ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 と同じ意味を表わす。ただし、それらのうち少なくとも一つの基はカルボキシル基、水酸基、またはアミノ基のいずれかを含有する基を表わすものとする。) で示される化合物は、以下の (2-1)、(2-2) または (2-3) に示す方法によって製造することができる。

(2-1) 一般式 (I B) で示される化合物のうち、 R^5 および R^6 がともに水素原子を表わさない化合物、すなわち一般式 (I B-1)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (I A-1) で示される化合物のうち、少なくとも一つの基が保護基によって保護されたカルボキシル基、水酸基、またはアミノ基を含有する基を表わす化合物、すなわち、(I A-1-Y)



(式中、 R^{1a-y} 、 R^{2a-y} 、 R^{3a-y} および R^{4a-y} は、それぞれ R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} と同じ意味を表わす。ただし、それらのうち少なくとも一つの基が保護基によって保護されたカルボキシル基、水酸基、またはアミノ基を含有する基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をカルボキシル基、水酸基、アミノ基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

リン酸の保護基、カルボキシル基の保護基、水酸基の保護基、アミノ基の保護基の各脱保護反応はよく知られており、当業者には容易に理解できる一般的な脱保護反応、例えば、アルカリ加水分解、酸性条件下における脱保護反応、加水素分解による脱保護反応、シリル含有基の脱保護反応を意味し、これらの反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造される。

カルボキシル基の保護基、水酸基の保護基、アミノ基の保護基の各脱保護反応について説明する。

当業者には容易に理解できることであるが、カルボキシル基の保護基として例えば、メチル基、エチル基、*t*-ブチル基、ベンジル基が挙げられるが、それ以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1991に記載されたものが用いられる。

水酸基の保護基としては、例えばメトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基、アセチル基、ベンジル基が挙げられるが、それ以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1991に記載されたものが用いられる。

10

アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基が挙げられるが、それ以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1991に記載されたものが用いられる。

アルカリ加水分解による脱保護は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

20

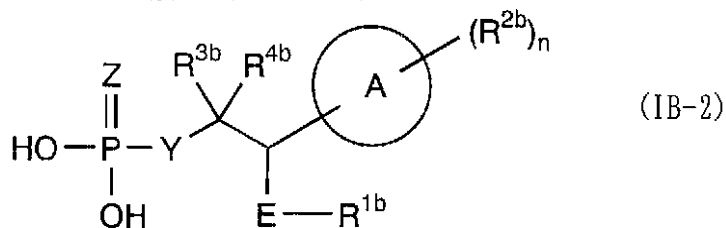
酸条件下での脱保護は、例えば、有機溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、0～100℃の温度で行なわれる。

加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

30

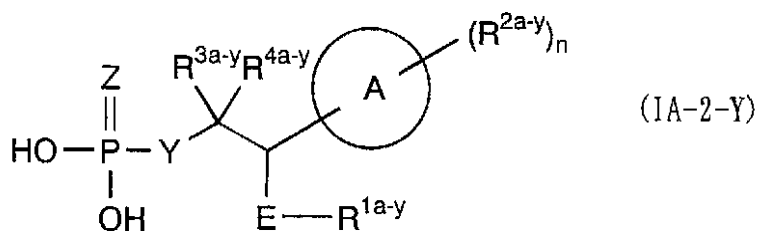
シリル含有基の脱保護は、例えば、水と混和しうる有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

（2-2）一般式（IB）で示される化合物のうち、R⁵およびR⁶がともに水素原子を表わす化合物、すなわち一般式（IB-2）



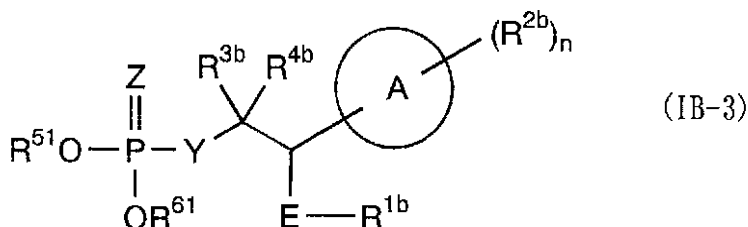
40

（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、前記の一般式（IA-2）で示される化合物のうち、少なくとも一つの基が保護基によって保護されたカルボキシル基、水酸基、またはアミノ基を含有する基を表わす化合物、すなわち一般式（IA-2-Y）

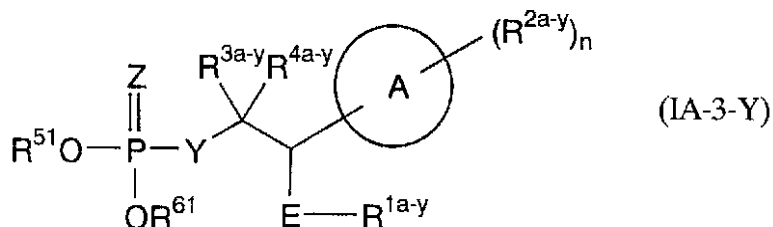


(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をカルボキシル基、水酸基、アミノ基の脱保護反応に付することによって製造することができる。この脱保護反応は前記の方法と同様に行われる。

(2-3) 一般式 (I B) で示される化合物のうち、 R^5 および R^6 のうち一方が水素原子を表わし、他方が水素原子以外の基を表わす化合物、すなわち一般式 (I B-3)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、前記の一般式 (I A-3) で示される化合物のうち、少なくとも一つの基が保護基によって保護されたカルボキシル基、水酸基、またはアミノ基を含有する基を表わす化合物、すなわち、一般式 (I A-3-Y)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をカルボキシル基、水酸基、アミノ基の保護基の脱保護反応に付することによって製造することができる。この脱保護反応は前記の方法と同様に行われる。

一般式 (X-5) で示される化合物は、以下の反応工程式 2 に従って製造することができる。

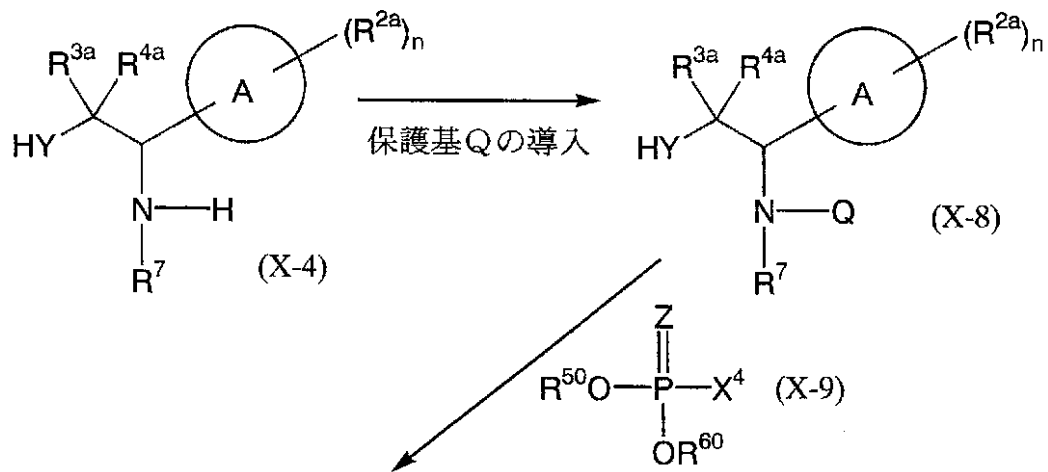
工程式中、 X^4 はハロゲン原子または水酸基を表わし、Q はアミノ基の保護基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

反応工程式 2

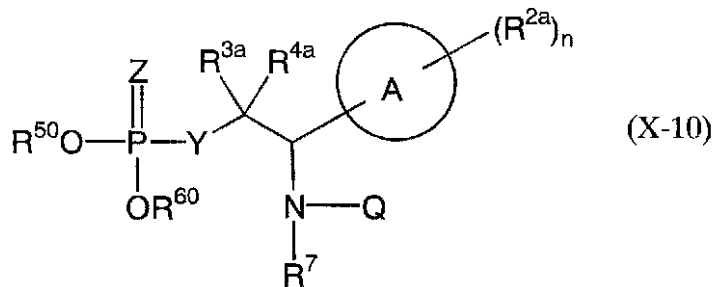
10

20

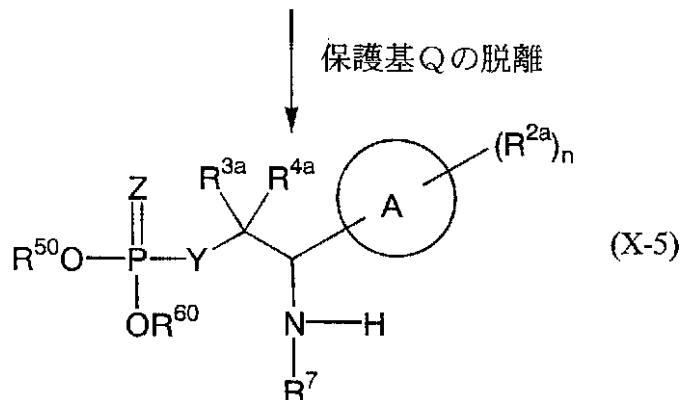
30



10

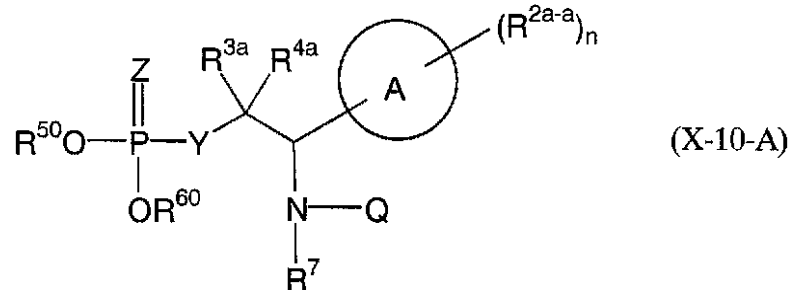


20



30

反応工程式 2 中、一般式 (X-10) で示される化合物のうち、 R^{2a} が $-S-$ または $-S(O)-$ を含まない基を表わす化合物、すなわち一般式 (X-10-A)

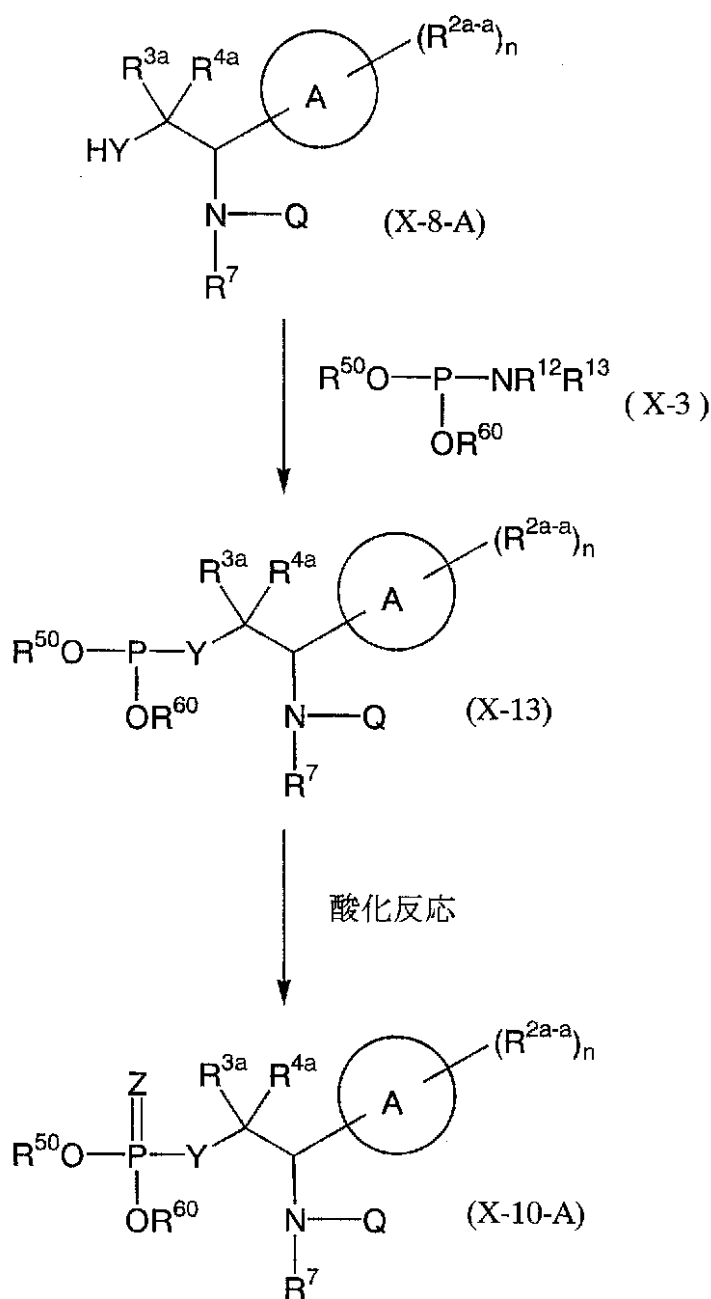


40

(式中、 R^{2a-a} は R^{2a} と同じ意味を表わすが、基中に $-S-$ または $-S(O)-$ を含まず、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の反応工程式 3 に従って製造することもできる。

工程式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。

反応工程式 3



本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲル、アルミナまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィー、または洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよい、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

本発明で用いる出発物質および試薬は、それ自体公知（市販）であるかまたは公知の方法により製造することができる。

例えば、一般式（X-8）で示される化合物のうち、2-アミノ-2-フェニルエタノール（（R）-（-）-2-フェニルグリシノール、（S）-（+）-2-フェニルグリシノール）は、CAS No. 56613-80-0（R体）および20989-17-7（S体）として知られており、また（1R, 2S）-（+）-cis-1-アミノ-2-インダノールおよび（1S, 2R）-（-）-cis-1-アミノ-2-インダノールは、それぞれ、CAS No. 136030-00-7および126456-43-7として知られている。

また、2-アミノ-2-フェニル-1, 1-プロパノエタノールは、シクロブタノンを出発物質として、文献（Larry R. Kpepskiら、SYNTHESIS, 301

10

20

30

40

50

，（１９８６））記載の方法に基づいて製造することができる。

（１Ｓ，２Ｒ）－１－メチル－２－フェニルエタノール、（１Ｒ，２Ｓ）－１－メチル－２－フェニルエタノール、（１Ｒ，２Ｒ）－１－メチル－２－フェニルエタノール、（１Ｓ，２Ｓ）－１－メチル－２－フェニルエタノールは、文献（Ｋ．Ｂａｒｒｙ　Ｓｈａｒｐｌｅｓｓら、*Tetrahedron Lett.* 37（１９），３２１９（１９９６）、*von Vladimir Prelog*ら、*Helvetica Chimica Acta* 66（７），２２７４，（１９８３）、*Christian R. Noe*ら、*Monatsh Chem.*，122（４），２８３（１９９１））記載の方法に基づいて製造することができる。

〔本発明化合物の薬理活性〕

一般式（Ｉ）で示される本発明化合物は、ＴＮＦα産生阻害作用を示すため、ＴＮＦαをはじめとする炎症性サイトカインによって引き起こされる種々の疾患（例えば、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、肝炎、敗血症、出血性ショック、多発性硬化症、脳梗塞、糖尿病、間質性肺炎、ブドウ膜炎、疼痛、糸球体腎炎、ＨＩＶ関連疾患、悪液質、心筋梗塞、慢性心不全、口腔アフタ、ハンセン氏病、感染症等）の予防および／または治療に有用である。

一般式（Ｉ）で示される本発明化合物がＴＮＦα産生阻害作用を有することは以下の実験で確認された。

（ｉ）ＴＮＦα産生阻害活性の測定

ＴＮＦα産生阻害活性の測定は、文献記載の方法（大内和雄編集，*生物科学実験講座* 12，707頁（1994年）廣川書店，東京）に従って行なった。すなわち、雌性マウス（ＢＡＬＢ／ｃ，7週齢）に各種濃度の被験化合物を静脈内投与した後、ＬＰＳ（100μg／マウス）（*Bacto W. E. coli* 055：B5；*DIFCO Lab.* 製）を腹腔内投与した。ＬＰＳ投与90分後、エーテル麻酔下にて腹部大動脈よりヘパリン加血を採取し、ただちに血漿を調製し、－80℃で保存した。血漿中ＴＮＦα量の測定は、マウスサイトカインＥＬＩＳＡキット（*Genzyme* 社製）を用いて行なった。無処置群とＬＰＳ投与群の血漿中ＴＮＦα量の差を100％とし、被験化合物の阻害率（％）および50％阻害用量（ ED_{50} ）を算出した。

後述する実施例で製造した化合物群のうちのいくつかの化合物の ED_{50} 値は、0.01～100mg／kgの範囲にあり、例えば、（２Ｒ）－２－フェニル－２－（Ｎ－オクタノイルアミノ）エチルホスフェート・二ナトリウム塩（実施例8の化合物）の ED_{50} 値は2.6mg／kgであった。

〔毒性〕

本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。

〔医薬品への適用〕

一般式（Ｉ）で示される本発明化合物は、ＴＮＦα産生阻害作用を示すため、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、肝炎、敗血症、出血性ショック、多発性硬化症、脳梗塞、糖尿病、間質性肺炎、ブドウ膜炎、疼痛、糸球体腎炎、ＨＩＶ関連疾患、悪液質、心筋梗塞、慢性心不全、口腔アフタ、ハンセン氏病、感染症等の予防および／または治療剤として有用である。

一般式（Ｉ）で示される本発明化合物、その非毒性の塩、酸付加塩、またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、0.1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より

10

20

30

40

50

少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

発明を実施するための最良の形態

[参考例および実施例]

以下、参考例および実施例によって、本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所に示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は、体積比を表わす。

参考例 1

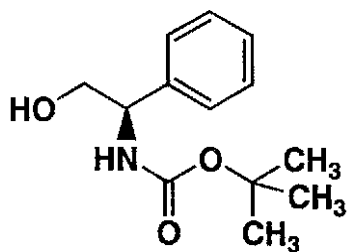
(2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニルエタノール

10

20

30

40



(2R)-2-アミノ-2-フェニルエタノール (5.0 g) のクロロホルム (50 ml) 溶液にジ-tert-ブチルジカーボネート (9.55 g) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた固体をヘキサン-ジエチルエーテル混合液で洗浄し、以下の物

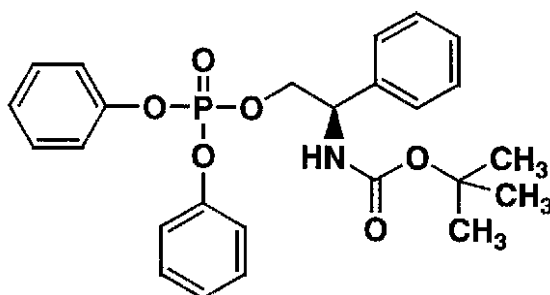
10

性値を有する標題化合物 (8.43 g) を得た。

TLC: Rf 0.35 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1)。

実施例 1

ジフェニル- (2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート



20

氷冷下、参考例1で製造した化合物 (3.04 g) のピリジン (20 ml) 溶液に塩化ホスホン酸ジフェニル (4.12 g) のピリジン (20 ml) 溶液を滴下し、0℃で30分間攪拌した。反応混合液を氷冷下、1N塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた固体をヘキサン-酢酸エチル混合液 (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で洗浄し、以下の物性値を有する本発明化合物 (4.47 g) を得た。

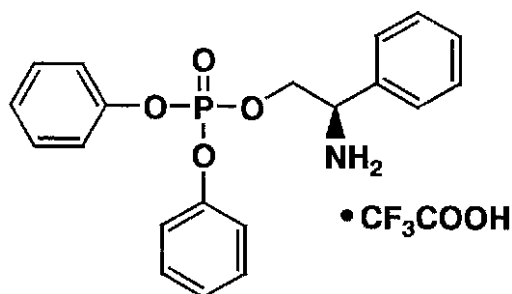
TLC: Rf 0.70 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;

30

NMR (CDCl₃): δ 7.40-7.05 (m, 15H), 5.40-5.15 (br, 1H), 5.08-4.85 (br, 1H), 4.54-4.32 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

参考例 2

ジフェニル- (2R)-2-アミノ-2-フェニルエチルホスフェート・トリフルオロ酢酸塩



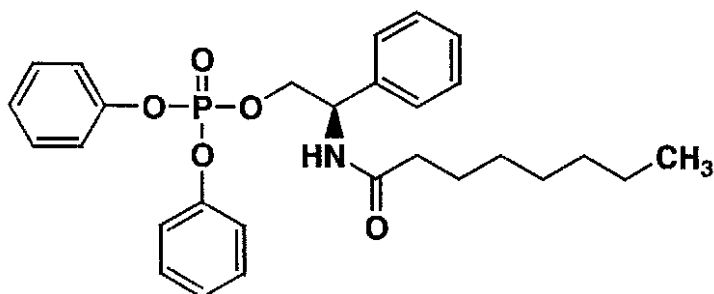
40

実施例1で製造した化合物 (1.1 g) の塩化メチレン (10 ml) 溶液にアニソール (2 ml) およびトリフルオロ酢酸 (5 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。過剰のトリフルオロ酢酸をトルエン共沸しながら濃縮し、減圧下乾燥し、標題化合物の粗生成物を得た。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

実施例 2

ジフェニル- (2R)-2-N-オクタノイルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート

50

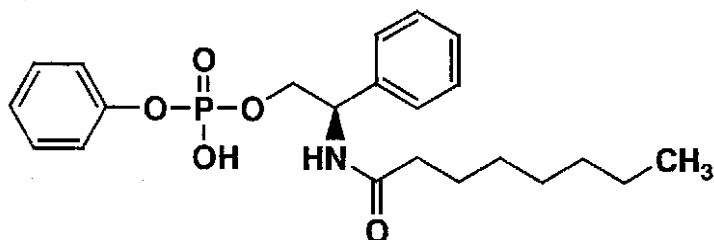


氷冷下、参考例 2 で製造した粗生成物の塩化メチレン（5 m l）溶液にオクタノイルクロリド（707 m g）の塩化メチレン（5 m l）溶液を滴下し、さらにピリジン（0.76 m l）を滴下し、0℃で30分間攪拌した。反応混合物にメタノール（2 m l）を加え、氷冷下、1 N 塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物の粗生成物を得た。得られた粗生成物は、精製せずにそのまま次の反応に用いた。

T L C : R f 0.50（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）。

実施例 3

フェニル－（2 R）－2－オクタノイルアミノ－2－フェニルエチルホスフェート



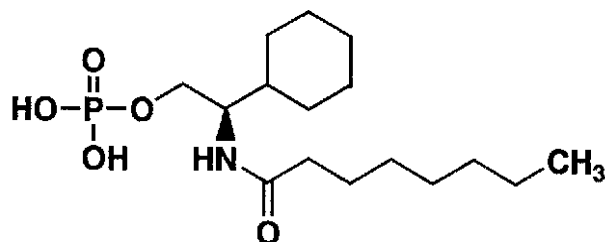
アルゴン雰囲気下、実施例 2 で製造した粗生成物の酢酸（10 m l）溶液に酸化白金・1水和物（1.26 g）を加え、水素置換した。水素雰囲気下、室温で3時間半攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：水＝10：1：0→65：25：4）で精製し、以下の物性値を有する標題化合物（129 m g）を得た。

T L C : R f 0.38（クロロホルム：メタノール：水＝65：25：4）；

N M R (C D ₃ O D) : δ 7.40－6.98 (m, 10 H), 5.15 (t, J = 7 Hz, 1 H), 4.23－3.95 (m, 2 H), 2.21 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.68－1.45 (m, 2 H), 1.27 (s, 8 H), 0.88 (t, J = 6.5 Hz, 3 H)。

実施例 4

（2 R）－2－オクタノイルアミノ－2－シクロヘキシルエチルホスフェート



アルゴン雰囲気下、実施例 2 で製造した粗生成物の酢酸（5 m l）溶液に酸化白金・1水和物（250 m g）を加え、水素置換した。水素雰囲気下、室温で2日間攪拌し、触媒をろ去し、母液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：水＝65：35：8）で精製した。得られた化合物に1 N 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた油状物質をジエチルエーテルで固化させ、減

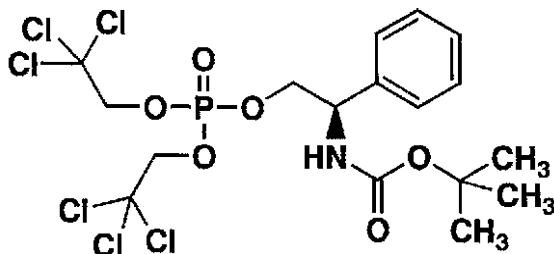
圧下乾燥し、以下の物性値を有する本発明化合物（35mg）を得た。

TLC: Rf 0.47 (n-ブタノール: 酢酸: 水 = 4: 1: 1);

NMR (CDCl₃ + CD₃OD): δ 4.04–3.94 (m, 2H), 3.90–3.78 (m, 1H), 2.21 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.83–1.43 (m, 8H), 1.38–0.95 (m) and 0.88 (t, J = 6.5 Hz) total 16H。

実施例 5

ビス(2, 2, 2-トリクロロエチル) - (2R) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ - 2-フェニルエチルホスフェート



10

参考例 1 で製造した化合物（3.64g）のピリジン（30ml）溶液に氷冷下、塩化ホスホン酸ビス(2, 2, 2-トリクロロエチル)（6.99g）のピリジン（10ml）溶液を滴下し、0℃で15分間攪拌した。反応混合液を酢酸エチルで希釈した。有機層を1N塩酸水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1）で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物（6.66g）を得た。

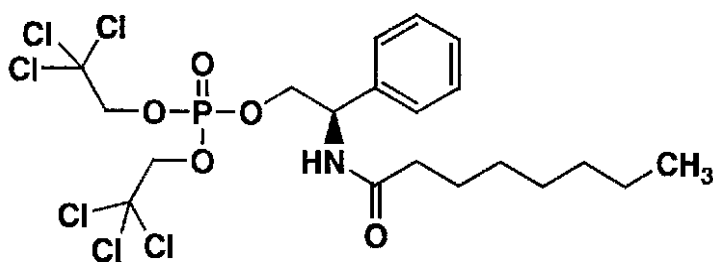
20

TLC: Rf 0.85 (酢酸エチル: ヘキサン = 1: 1);

NMR (CD₃OD): δ 7.40–7.25 (m, 5H), 5.06–4.94 (m, 1H), 4.68–4.56 (m, 4H), 4.48–4.26 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

実施例 6

ビス(2, 2, 2-トリクロロエチル) - (2R) - 2-オクタノイルアミノ - 2-フェニルエチルホスフェート



30

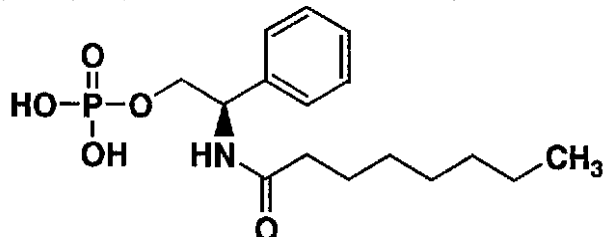
実施例 5 で製造した化合物を用いて、参考例 2 → 実施例 2 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物の粗生成物を得た。得られた粗生成物は、精製せずにそのまま次の反応に用いた。

TLC: Rf 0.70 (酢酸エチル: ヘキサン = 1: 1)。

40

実施例 7

(2R) - 2-オクタノイルアミノ - 2-フェニルエチルホスフェート



実施例 6 で製造した粗生成物の酢酸（5ml）溶液に亜鉛粉末（1.7g）を加え、室温

50

で16時間攪拌した。反応混合液をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸で洗浄し、母液を合わせてトルエン共沸しながら濃縮した。得られた油状物質に1N塩酸水溶液と酢酸エチルを加え、抽出した。有機層を1N塩酸水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：水＝10：1：0→65：25：1→65：25：2）で精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：水＝30：1：0→10：1：0.1→65：25：4）で精製した。得られた白色粉末に1N塩酸水溶液と酢酸エチルを加え、抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を水－ジオキサン混合液より凍結乾燥し、以下の物性値を有する本発明化合物（260mg）を得た。

10

TLC：Rf 0.31（クロロホルム：メタノール：水＝65：25：4）；

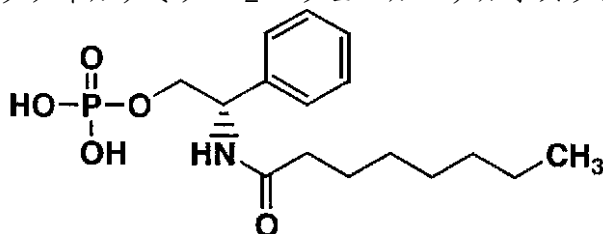
NMR（CD₃OD）：δ 7.40－7.20（m, 5H）, 5.18（dd, J＝7.4, 5.6 Hz, 1H）, 4.20－4.05（m, 2H）, 2.26（t, J＝7 Hz, 2H）, 1.80－1.50（m, 2H）, 1.40－1.10（m, 8H）, 0.89（t, J＝7 Hz, 3H）。

実施例7（1）～実施例7（4）

（2R）－2－アミノ－2－フェニルエタノールの代わりに相当するアミノアルコール誘導体を用いて、参考例1→実施例5→参考例2→実施例2→実施例7で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。実施例7（1）

20

（2S）－2－オクタノイルアミノ－2－フェニルエチルホスフェート



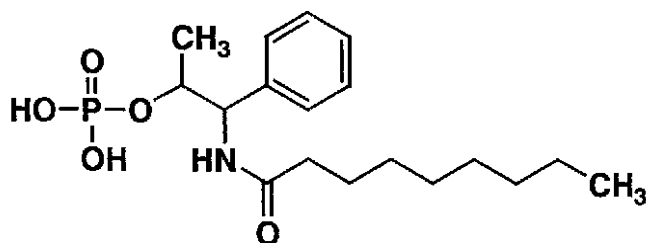
TLC：Rf 0.33（クロロホルム：メタノール：水＝65：25：4）；

NMR（CD₃OD）：δ 7.40－7.20（m, 5H）, 5.19（dd, J＝7.5, 5.7 Hz, 1H）, 4.20－4.05（m, 2H）, 2.26（t, J＝7.5 Hz, 2H）, 1.61（quint, J＝7.5 Hz, 2H）, 1.40－1.20（m, 8H）, 0.89（t, J＝6.6 Hz, 3H）。

30

実施例7（2）

1－メチル－2－ノナノイルアミノ－2－フェニルエチルホスフェート



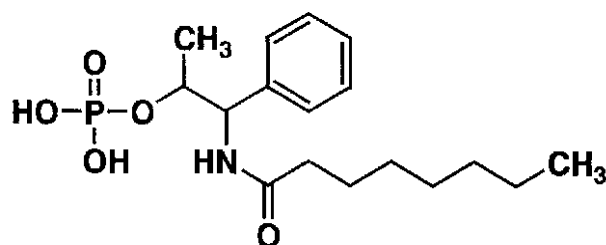
40

TLC：Rf 0.38（クロロホルム：メタノール：水＝65：25：4）；

NMR（CD₃OD）：δ 7.40－7.20（m, 5H）, 5.40－4.98（m, 1H）, 4.72－4.62（m, 1H）, 2.26（t, J＝7.2 Hz, 2H）, 1.66－1.54（m, 2H）, 1.38－1.20（m） and 1.21（d, J＝6.3 Hz） total 13H, 0.89（t, J＝7.2 Hz, 3H）。

実施例7（3）

1－メチル－2－オクタノイルアミノ－2－フェニルエチルホスフェート

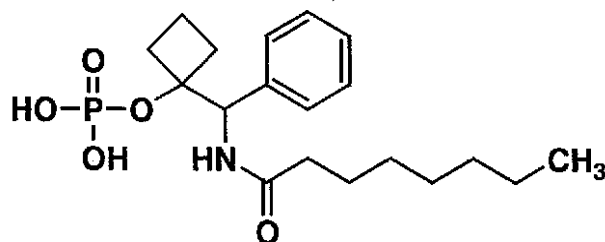


TLC: Rf 0.42 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);
 NMR (CD₃OD): δ 7.40–7.20 (m, 5H), 5.03 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.80–4.50 (m, 1H), 2.27 (t, J=7 Hz, 2H), 1.70–1.50 (m, 2H), 1.40–1.18 (m) and 1.21 (d, J=6.2 Hz) total 11H, 0.88 (t, J=6.6 Hz, 3H)。

10

実施例 7 (4)

2-オクタノイルアミノ-2-フェニル-1,1-プロパノエチルホスフェート



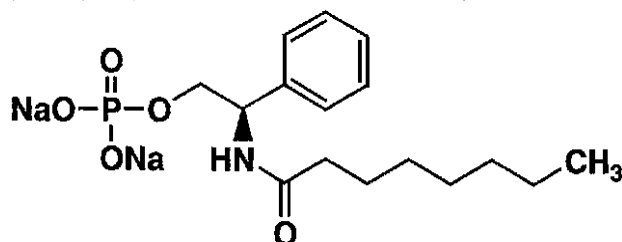
20

TLC: Rf 0.44 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);
 NMR (CD₃OD): δ 7.45–7.38 (m, 2H), 7.35–7.20 (m, 3H), 5.15 (d, J=2.4 Hz, 1H), 2.88 (q, J=12 Hz, 1H), 2.45 (q, J=12 Hz, 1H), 2.32–2.14 (m) and 2.27 (t, J=6 Hz) total 4H, 1.94–1.80 (m, 1H), 1.78–1.52 (m, 3H), 1.40–1.16 (m, 8H), 0.88 (t, J=6.6 Hz, 3H)。

実施例 8

(2R)-2-オクタノイルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩

30



実施例 7 で製造した化合物 (784 mg) のエタノール (50 ml) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4.56 ml) を加え、室温で 10 分間攪拌し、濃縮した。反応混合物にエタノールを加え、濃縮した (2 回)。残渣にジエチルエーテルを加えて固化して、以下の物性値を有する本発明化合物 (780 mg) を得た。

40

TLC: Rf 0.37 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);
 NMR (CD₃OD): δ 7.34 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.26 (t, J=7.0 Hz, 2H), 7.17 (t, J=7.0 Hz, 1H), 4.95–4.80 (m, 1H), 4.04–3.56 (m, 2H), 2.40–2.18 (m, 2H), 1.70–1.50 (m, 2H), 1.40–1.20 (m, 8H), 0.89 (t, J=6.3 Hz, 3H)。

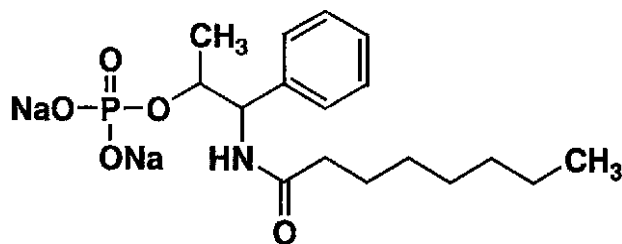
実施例 8 (1) ~ 実施例 8 (2)

実施例 7 (3) または実施例 7 (1) で製造した化合物を用いて、実施例 8 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

50

実施例 8 (1)

1-メチル-2-オクタノイルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩



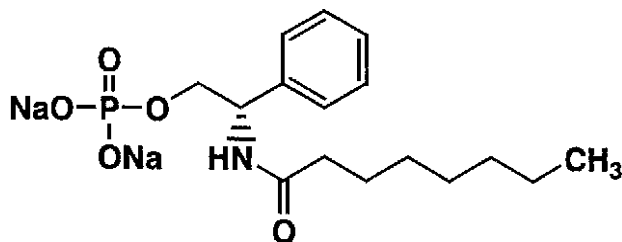
10

TLC: Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);

NMR (CD₃OD): δ 7.45-7.40 (m, 2H), 7.25-7.10 (m, 3H), 4.63-4.58 (m, 2H), 2.34-2.18 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.38-1.10 (m, 8H), 1.03 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.87 (t, J=6.6 Hz, 3H)。

実施例 8 (2)

(2S)-2-オクタノイルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩



20

TLC: Rf 0.40 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);

NMR (CD₃OD): δ 7.36-7.31 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.22-7.13 (m, 1H), 4.93-4.80 (m, 1H), 4.05-3.85 (m, 2H), 2.38-2.18 (m, 2H), 1.66-1.52 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 8H), 0.89 (brt, J=6.6 Hz, 3H)。

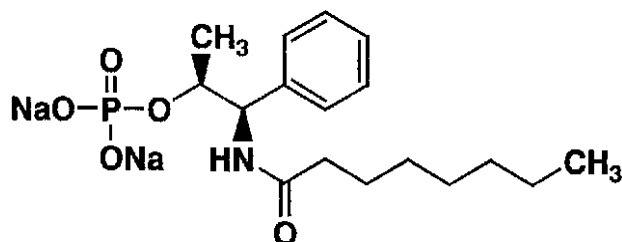
30

実施例 9 (1) ~ 実施例 9 (4)

(2R)-2-フェニルエタノールの代わりに相当するアミノアルコール誘導体を用いて、参考例1→実施例5→参考例2→実施例2→実施例7→実施例8で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 9 (1)

(1S, 2R)-1-メチル-2-オクタノイルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩



40

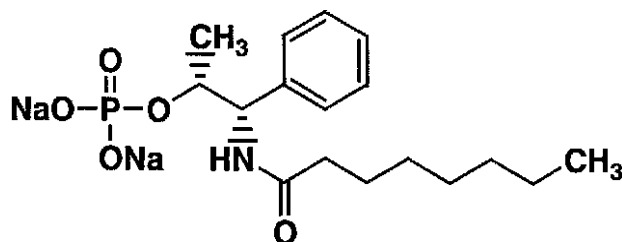
TLC: Rf 0.20 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);

NMR (CD₃OD): δ 7.44 (brd, J=6.6 Hz, 2H), 7.26-7.10 (m, 3H), 4.60 (m, 2H), 2.35-2.18 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.25 (m, 8H), 1.04 (d, J=6 Hz, 3H), 0.84 (t, J=6.3 Hz, 3H)。

実施例 9 (2)

50

(1R, 2S) - 1 - メチル - 2 - オクタノイルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩



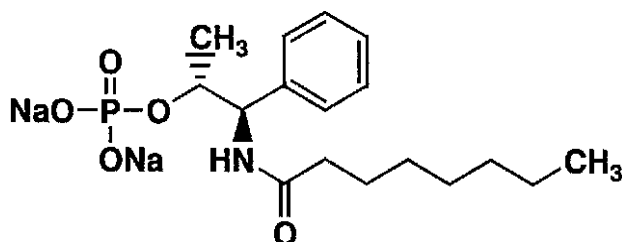
TLC: Rf 0.23 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);

10

NMR (CD₃OD): δ 7.44 (d, J=6.9 Hz, 2H), 7.28-7.12 (m, 3H), 4.61 (m, 2H), 2.35-2.18 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.25 (m, 8H), 1.04 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.87 (t, J=6.3 Hz, 3H)。

実施例 9 (3)

(1R, 2R) - 1 - メチル - 2 - オクタノイルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩



20

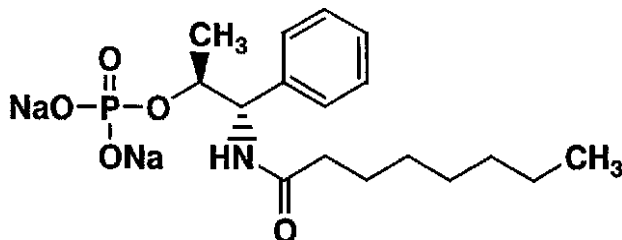
TLC: Rf 0.24 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);

NMR (CD₃OD): δ 7.35 (br d, J=7.2 Hz, 2H), 7.26 (br t, J=7.2 Hz, 2H), 7.18 (m, 1H), 4.40-4.24 (m, 2H), 2.38-2.10 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.35-1.10 (m, 8H), 1.05 (d, J=5.7 Hz, 3H), 0.87 (t, J=6.6 Hz, 3H)。

30

実施例 9 (4)

(1S, 2S) - 1 - メチル - 2 - オクタノイルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩



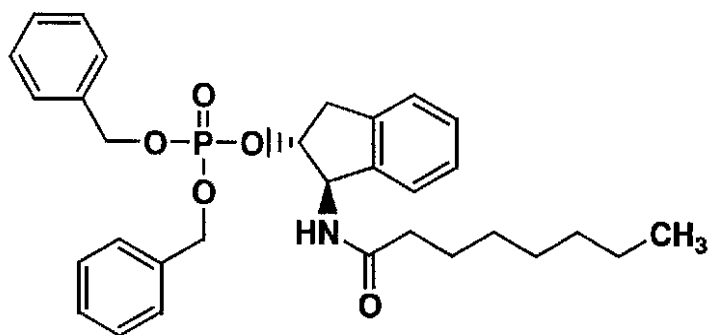
40

TLC: Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.40-7.30 (m, 2H), 7.30-7.15 (m, 3H), 4.41-4.25 (m, 2H), 2.38-2.15 (m, 2H), 1.63-1.45 (m, 2H), 1.38-1.12 (m, 8H), 1.06 (d, J=6.0 Hz, 3H), 0.87 (t, J=6.8 Hz, 3H)。

実施例 10

ジベンジル - (1R, 2R) - 1 - オクタノイルアミノインダン - 2 - イルホスフェート



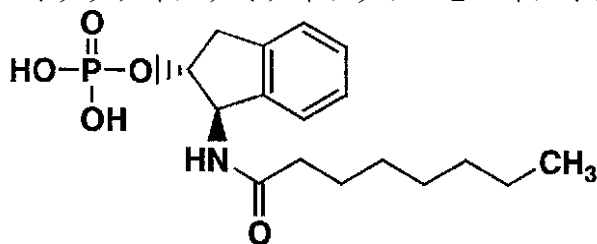
(1R, 2S)-1-アミノインダン-2-オールを用いて実施例2で示される方法と同様に操作して得られた(1R, 2S)-1-(N-オクタノイルアミノ)インダン-2-オール(1.10g)、トリフェニルホスフィン(1.26g)およびリン酸ジベンジル(1.33g)をテトラヒドロフラン(12ml)に溶解し、0℃に冷却し、ジエチルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液)(2.1ml)を滴下し、室温で24時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3：1→2：1)で精製し、さらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=5：1→4：1)で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(260mg)を得た。

TLC：Rf0.55(塩化メチレン：メタノール=19：1)；

NMR(CDCl₃)：δ 7.40-7.15(m, 14H), 5.89(d, J=8.1Hz, 1H), 5.53(dd, J=8.1, 7.5Hz, 1H), 5.10-5.01(m, 4H), 4.92(m, 1H), 3.22(dd, J=15.6, 6.9Hz, 1H), 3.01(dd, J=15.6, 7.8Hz, 1H), 2.17(dd, J=8.1, 7.2Hz, 2H), 1.80-1.55(m, 2H), 1.40-1.20(m, 8H), 0.87(t, J=6.9Hz, 3H)。

実施例11

(1R, 2R)-1-オクタノイルアミノインダン-2-イルホスフェート



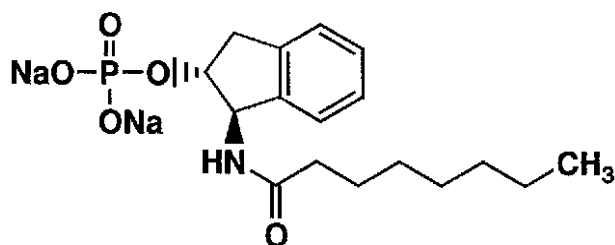
実施例10で製造した化合物(245mg)のメタノール(5ml)溶液に、10%パラジウム-炭素(30mg)を加え、水素雰囲気下、2時間攪拌した。反応混合物をろ過し、濃縮した。得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄し、以下の物性値を有する本発明化合物(133mg)を得た。

TLC：Rf0.29(クロロホルム：メタノール：水=65：25：4)；

NMR(CD₃OD)：δ 7.30-7.10(m, 4H), 5.39(d, J=5.8Hz, 1H), 4.85(m, 1H), 3.40(dd, J=16.0, 7.0Hz, 1H), 3.04(dd, J=16.0, 6.4Hz, 1H), 2.26(t, J=7.2Hz, 2H), 1.75-1.55(m, 2H), 1.50-1.20(m, 8H), 0.90(t, J=7.0Hz, 3H)。

実施例12

(1R, 2R)-1-オクタノイルアミノインダン-2-イルホスフェート・二ナトリウム塩



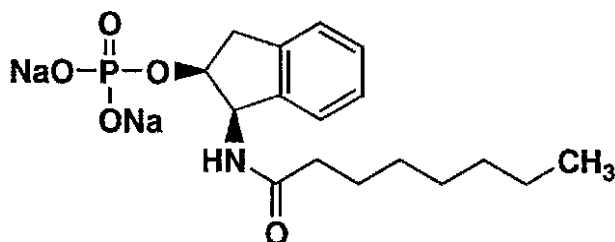
実施例 11 で製造した化合物を用いて、実施例 8 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.29 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);

NMR (CD₃OD): δ 7.14 (m, 4H), 5.16 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.67 (ddd, J=8.0, 7.6, 7.0 Hz, 1H), 3.41 (dd, J=15.8, 7.0 Hz, 1H), 2.94 (dd, J=15.8, 8.0 Hz, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.45–1.20 (m, 8H), 0.89 (m, 3H)。

実施例 13

(1R, 2S)-1-オクタノイルアミノインダン-2-イルホスフェート・二ナトリウム塩



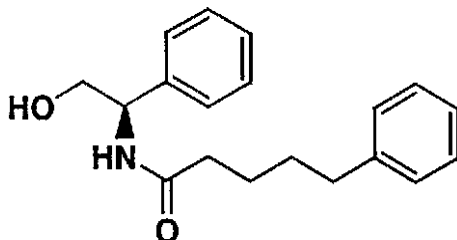
参考例 2 で製造した化合物の代わりに (1R, 2S)-1-アミノインダン-2-オールを用いて実施例 2 → 実施例 5 → 実施例 7 → 実施例 8 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.29 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);

NMR (CD₃OD): δ 7.25–7.05 (m, 4H), 5.27 (d, J=4.8 Hz, 1H), 5.01 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.03 (dd, J=16.4, 4.4 Hz, 1H), 2.50–2.25 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.50–1.20 (m, 8H), 0.90 (m, 3H)。

参考例 3

(2R)-2-(5-フェニルペンタノイルアミノ)-2-フェニルエタノール

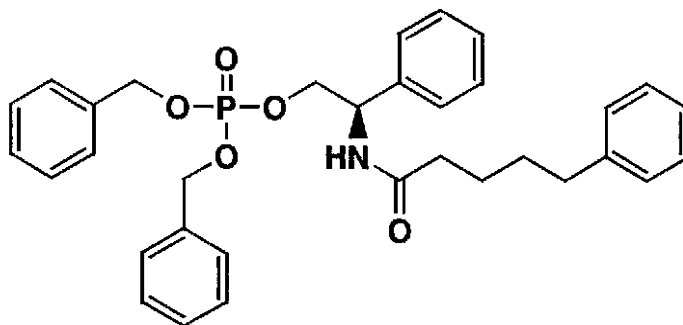


5-フェニルペンタン酸 (1.25 g) およびヒドロキシベンゾトリアゾール (1.18 g) の N, N'-ジメチルホルムアミド (25 ml) 溶液に 0℃ で、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (1.74 g) を加え、1 時間攪拌し、(2R)-2-アミノ-2-フェニルエタノール (960 mg) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (150 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 2 N 塩酸水溶液、2 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.09 g) を得た。

TLC: Rf 0.35 (塩化メチレン:メタノール=19:1)。

実施例 14

ジベンジル- (2R) -2- (5-フェニルペンタノイルアミノ) -2-フェニルエチル
ホスフェート



10

参考例 3 で製造した化合物 (594 mg) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に -78 °C で、n-ブチルリチウム (1.54 M ヘキサン溶液) (1.3 ml) を滴下し、5 分間攪拌し、ジベンジルホスホクロリデート (1 M テトラヒドロフラン溶液) (3 ml) を加え、-78 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) および水 (10 ml) を加え、室温に昇温し、酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、1 N 塩酸水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (597 mg) を得た。

20

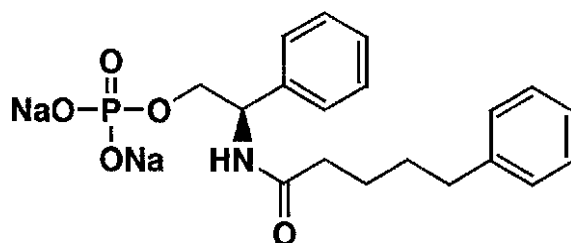
TLC: Rf 0.25 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.40-7.10 (m, 20H), 6.65 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.95 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.90 (dd, J=8.4, 2.6 Hz, 2H), 4.18 (dd, J=8.6, 5.0 Hz, 2H), 2.58 (brt, J=7.0 Hz, 2H), 2.19 (brt, J=7.0 Hz, 2H), 1.80-1.50 (m, 4H)。

実施例 15

(2R) -2- (5-フェニルペンタノイルアミノ) -2-フェニルエチルホスフェート
・二ナトリウム塩

30



実施例 11 で製造した化合物の代わりに実施例 14 で製造した化合物を用いて、実施例 11 → 実施例 8 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

40

TLC: Rf 0.21 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.32 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.25-7.10 (m, 8H), 4.85 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 2.59 (brt, J=5.7 Hz, 2H), 2.38-2.25 (m, 2H), 1.62 (m, 4H)。

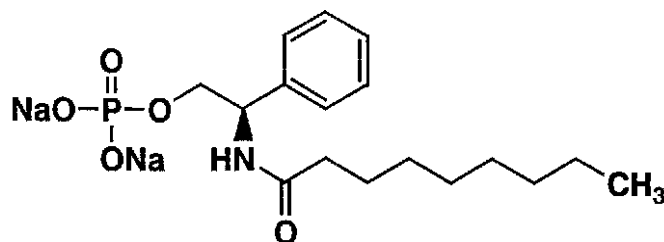
実施例 15 (1) ~ 実施例 15 (3)

5-フェニルペンタン酸の代わりに相当するカルボン酸、および (2R) -2-アミノ-2-フェニルエタノールの代わりに相当するアミノアルコールを用いて、参考例 3 → 実施例 14 → 実施例 11 → 実施例 8 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

50

実施例 15 (1)

(2R)-2-ノナノイルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩



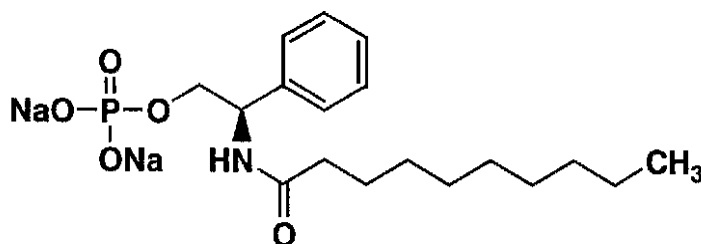
TLC: Rf 0.24 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

10

NMR (CD₃OD): δ 7.36–7.13 (m, 5H), 4.80 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.40–1.15 (m, 10H), 0.88 (brt, J=7.0 Hz, 3H)。

実施例 15 (2)

(2R)-2-デカノイルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩



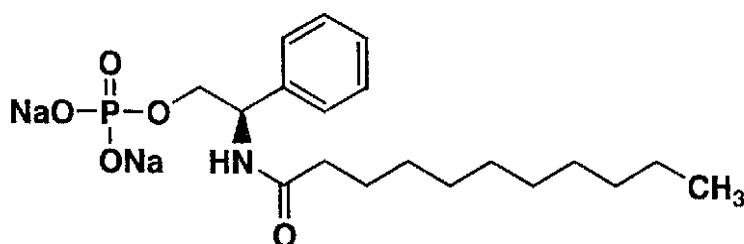
20

TLC: Rf 0.25 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.36–7.13 (m, 5H), 4.80 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.40–1.20 (m, 12H), 0.88 (brt, J=7.0 Hz, 3H)。

実施例 15 (3)

(2R)-2-ウンデカノイルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩



30

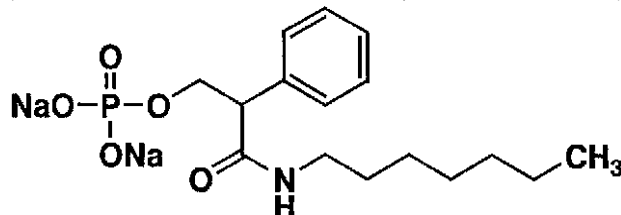
TLC: Rf 0.27 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.36–7.16 (m, 5H), 4.80 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.40–1.15 (m, 14H), 0.88 (brt, J=6.4 Hz, 3H)。

40

実施例 15 (4)

2-ヘプチルアミノカルボニル-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩



5-フェニルペンタン酸の代わりに3-ヒドロキシ-2-フェニルプロピオン酸、また (2R)-2-アミノ-2-フェニルエタノールの代わりにN-ヘプチルアミンを用いて、

50

参考例 3 → 実施例 1 4 → 実施例 1 1 → 実施例 8 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール : 水 = 65 : 35 : 8) ;

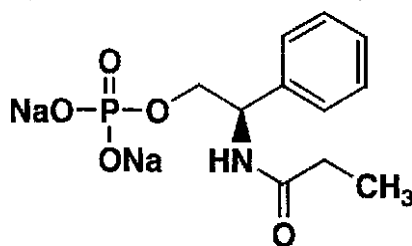
NMR (CD₃OD) : δ 7.42–7.33 (m, 2H), 7.33–7.15 (m, 3H), 4.28 (ddd, J=9.9, 9.9, 7.5 Hz, 1H), 4.03 (ddd, J=9.9, 6.3, 5.1 Hz, 1H), 3.87 (dd, J=9.9, 5.1 Hz, 1H), 3.24 (td, J=13.4, 7.5 Hz, 1H), 3.10 (td, J=13.4, 7.1 Hz, 1H), 1.60–1.40 (m, 2H), 1.40–1.15 (m, 8H), 0.87 (t, J=6.8 Hz, 3H)。

実施例 1 6 (1) ~ 実施例 1 6 (1 6)

参考例 2 で製造した化合物の代わりに (2R)-2-アミノ-2-フェニルエタノール、およびオクタノイルクロリドの代わりに相当する化合物を用いて、実施例 2 → 実施例 1 4 → 実施例 1 1 → 実施例 8 と同様に操作して、以下の物性値を有する化合物を得た。

実施例 1 6 (1)

(2R)-2-プロピオニルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩

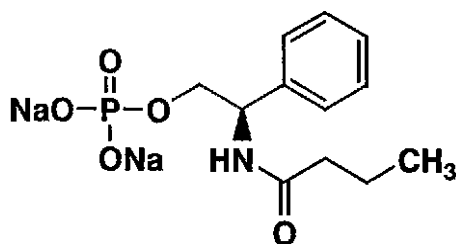


TLC : Rf 0.10 (クロロホルム : メタノール : 水 = 65 : 25 : 4) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.40–7.15 (m, 5H), 4.85 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 2.30 (q, J=7.6 Hz, 2H), 1.11 (t, J=7.6 Hz, 3H)。

実施例 1 6 (2)

(2R)-2-ブチリルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩

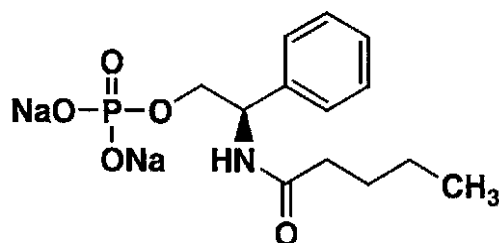


TLC : Rf 0.12 (クロロホルム : メタノール : 水 = 65 : 25 : 4) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.40–7.15 (m, 5H), 4.85 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 1.63 (ddq, J=7.2, 7.2, 7.2 Hz, 2H), 0.93 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

実施例 1 6 (3)

(2R)-2-ペンタノイルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩



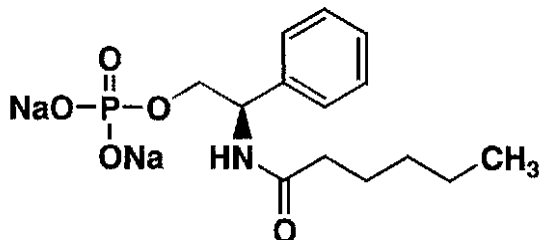
TLC : Rf 0.15 (クロロホルム : メタノール : 水 = 65 : 25 : 4) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.40–7.15 (m, 5H), 4.90 (m, 1H),

3.95 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 0.91 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

実施例 16 (4)

(2R)-2-ヘキサノイルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩



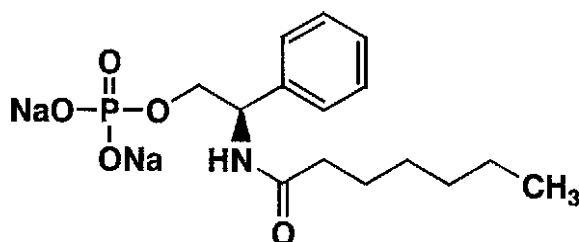
10

TLC: Rf 0.15 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4) ;

NMR (CD_3OD): δ 7.40–7.10 (m, 5H), 4.90 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 2.33 (ddd, $J=14.0, 7.2, 7.2$ Hz, 1H), 2.23 (ddd, $J=14.0, 7.2, 7.2$ Hz, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.31 (m, 4H), 0.89 (brt, $J=7.2$ Hz, 3H)。

実施例 16 (5)

(2R)-2-ヘプタノイルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩



20

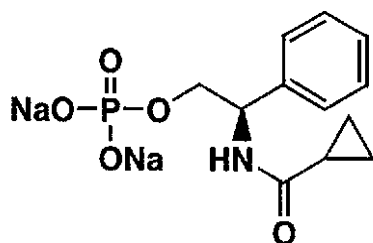
TLC: Rf 0.16 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4) ;

NMR (CD_3OD): δ 7.40–7.10 (m, 5H), 4.90 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 2.33 (ddd, $J=14.0, 7.2, 7.2$ Hz, 1H), 2.23 (ddd, $J=14.0, 7.2, 7.2$ Hz, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.31 (m, 6H), 0.88 (brt, $J=7.2$ Hz, 3H)。

30

実施例 16 (6)

(2R)-2-シクロプロピルカルボニルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩



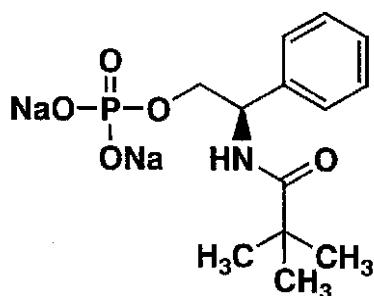
40

TLC: Rf 0.55 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8) ;

NMR (CD_3OD): δ 7.35 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 0.37 (m, 4H)。

実施例 16 (7)

(2R)-2-tert-ブチルカルボニルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩

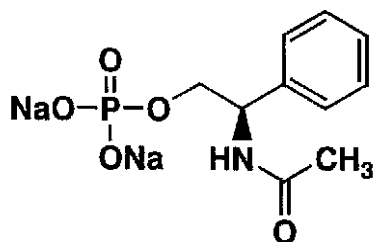


TLC: Rf 0.45 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.33 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.26 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.16 (t, J=7.5 Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.98 (t, J=6.3 Hz, 2H), 1.23 (s, 9H). 10

実施例 16 (8)

(2R)-2-アセチルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩



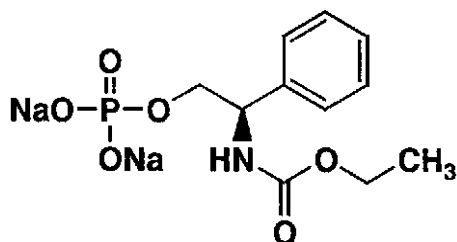
20

TLC: Rf 0.23 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.40-7.15 (m, 5H), 4.85 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 2.00 (s, 3H).

実施例 16 (9)

(2R)-2-エトキシカルボニルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩



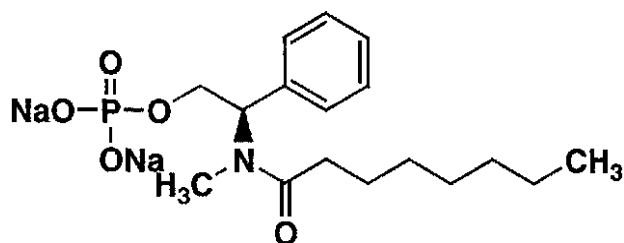
30

TLC: Rf 0.26 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.36-7.15 (m, 5H), 4.72 (dd, J=8.4, 3.6 Hz, 1H), 4.03-3.81 (m, 4H), 1.19 (brt, J=6.6 Hz, 3H).

実施例 16 (10)

(2R)-2-(N-メチル-N-オクタノイルアミノ)-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩 40



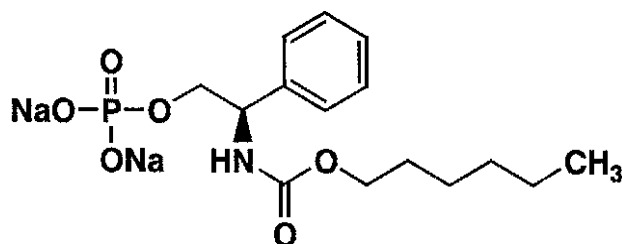
TLC: Rf 0.23 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);

NMR (CD₃OD): δ 7.34-7.20 (m, 5H), 5.94 (dd, J=9 50

. 0, 6. 0 Hz, 0. 55 H), 5. 32 (dd, J=9. 0, 5. 1 Hz, 0. 45 H), 4. 41-4. 13 (m, 2 H), 2. 93 (s, 1. 65 H), 2. 88 (s, 1. 35 H), 2. 60-2. 35 (m, 2 H), 1. 60 (m, 2 H), 1. 45-1. 20 (m, 8 H), 0. 89 (m, 3 H)。

実施例 16 (11)

(2R)-2-ヘキシロキシカルボニルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩



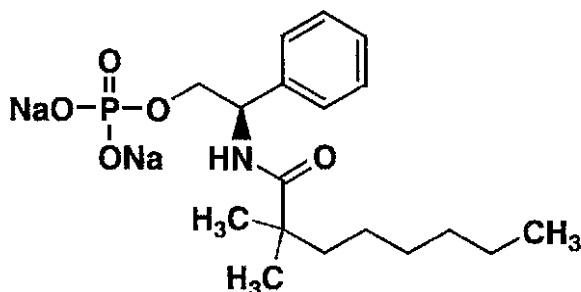
10

TLC: Rf 0. 16 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);
NMR (CD₃OD): δ 7. 36-7. 14 (m, 5 H), 4. 70 (m, 1 H), 3. 97-3. 78 (m, 4 H), 1. 65-1. 10 (m, 8 H), 0. 88 (m, 3 H)。

実施例 16 (12)

(2R)-2-(2, 2-ジメチルオクタノイルアミノ)-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩

20

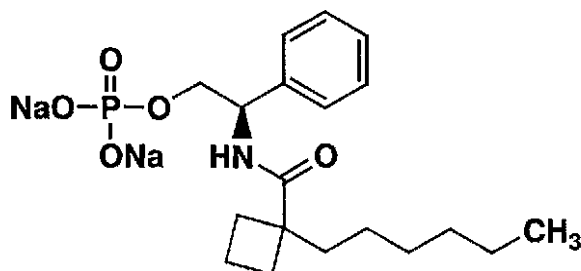


TLC: Rf 0. 18 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);
NMR (CD₃OD): δ 7. 36-7. 14 (m, 5 H), 4. 85 (m, 1 H), 3. 97 (brt, J=6. 2 Hz, 2 H), 1. 53-1. 46 (m, 2 H), 1. 40-1. 00 (m, 8 H), 1. 25 (s, 3 H), 1. 14 (s, 3 H), 0. 86 (brt, J=6. 6 Hz, 3 H)。

30

実施例 16 (13)

(2R)-2-(2-プロパノオクタノイルアミノ)-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩



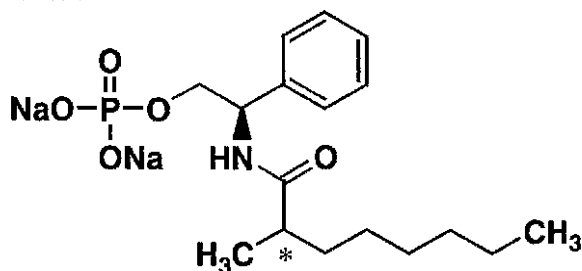
40

TLC: Rf 0. 18 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);
NMR (CD₃OD): δ 7. 38-7. 16 (m, 5 H), 4. 90 (m, 1 H), 3. 97 (brt, J=6. 2 Hz, 2 H), 2. 60-2. 30 (m, 2 H), 2. 05-1. 65 (m, 6 H), 1. 35-1. 00 (m, 8 H), 0. 86 (brt, J=6. 6 Hz, 3 H)。

実施例 16 (14)

50

(2R)-2-(2-メチルオクタノイルアミノ)-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩 (低極性体)



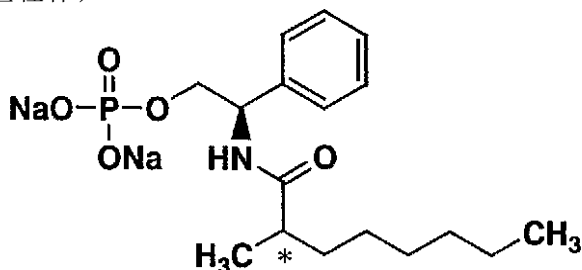
(*)の絶対配置は決定していないが、単一化合物 (低極性体) である。なお、この化合物は実施例 16 (15) の化合物のジアステレオマーに相当する。) 10

TLC: Rf 0.25 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);

NMR (CD₃OD): δ 7.34 (brd, J=6.9 Hz, 2H), 7.25 (brt, J=7.2 Hz, 2H), 7.16 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.03-3.88 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.40-1.20 (m, 9H), 1.10 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.88 (brt, J=6.6 Hz, 3H)。

実施例 16 (15)

(2R)-2-(2-メチルオクタノイルアミノ)-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩 (高極性体) 20



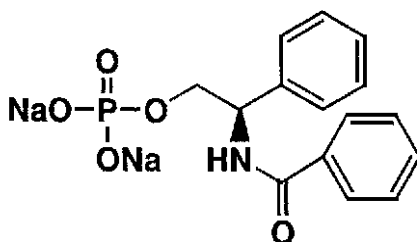
(*)の絶対配置は決定していないが、単一化合物 (高極性体) である。なお、この化合物は実施例 16 (14) の化合物のジアステレオマーに相当する。) 30

TLC: Rf 0.20 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);

NMR (CD₃OD): δ 7.36 (brd, J=7.2 Hz, 2H), 7.25 (brt, J=7.2 Hz, 2H), 7.17 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.40-1.15 (m, 9H), 1.08 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.88 (brt, J=6.6 Hz, 3H)。

実施例 16 (16)

(2R)-2-ベンゾイルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩



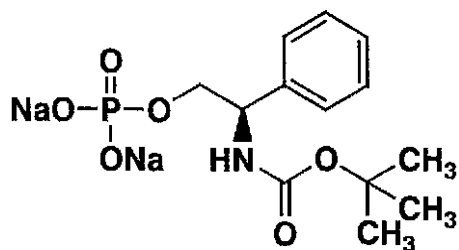
TLC: Rf 0.21 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 8.00 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 2H), 7.50-7.39 (m, 5H), 7.32-7.15 (m, 3H), 5.10 (brt, J=8.4 Hz, 1H), 4.08 (m, 2H)。

実施例 16 (17)

(2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート・二ナ 50

トリウム塩



参考例 1 で製造した化合物を用いて、実施例 1 4 → 実施例 1 1 → 実施例 8 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

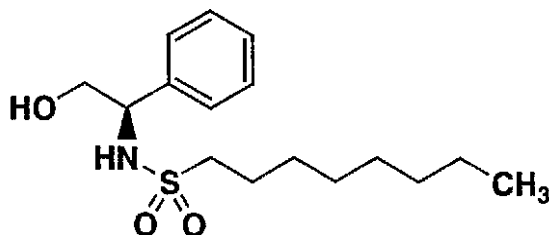
10

TLC : Rf 0.46 (クロロホルム : メタノール : 水 = 65 : 35 : 8) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.66 (br, 1H), 4.00 – 3.76 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

参考例 4

(2R) - 2 - オクチルスルホニルアミノ - 2 - フェニルエタノール



20

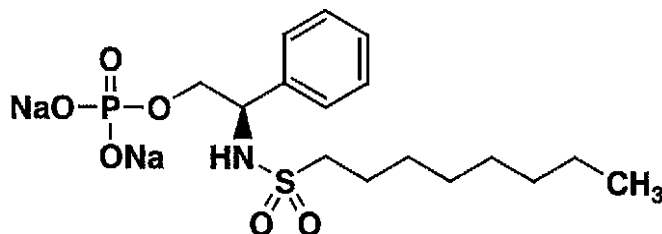
(2R) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエタノール (960 mg) の塩化メチレン (30 ml) 溶液にトリエチルアミン (2.0 ml) を加え、-78℃に冷却した。この溶液にクロロトリメチルシラン (0.90 ml) を滴下し、-78℃で3時間、0℃で1時間攪拌し、再び-78℃に冷却した。この混合物に1-オクタンスルホニルクロリド (1.4 ml) を滴下し、-78℃で2時間、0℃で15時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 ml) で希釈し、1N塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 → 3 : 2) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.70 g) を得た。

30

TLC : Rf 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1)。

実施例 1 7

(2R) - 2 - オクチルスルホニルアミノ - 2 - フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩



40

参考例 3 で製造した化合物の代わりに参考例 4 で製造した化合物を用いて、実施例 1 4 → 実施例 1 1 → 実施例 8 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

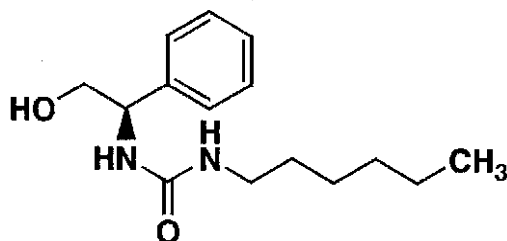
TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール : 水 = 65 : 35 : 8) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.45 – 7.23 (m, 5H), 4.57 (dd, J = 7.4, 5.6 Hz, 1H), 3.92 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.40 – 1.10 (m, 10H), 0.88 (brt, J = 7.0 Hz, 3H)。

参考例 5

50

(2R)-2-(N'-ヘキシルウレイド)-2-フェニルエタノール

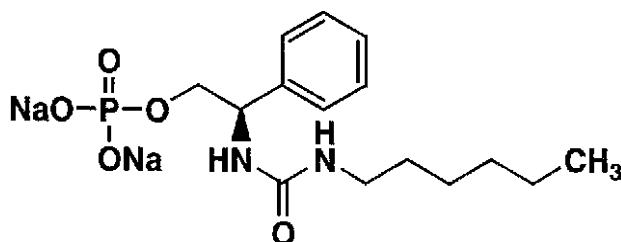


(2R)-2-アミノ-2-フェニルエタノール (960 mg) を塩化メチレン (20 ml) に溶解し、0℃に冷却し、ヘキシルイソシアナート (1.0 ml) を加え、0℃で30分間、室温で1時間攪拌した。この溶液を1N塩酸水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、乾燥し、減圧濃縮した。得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄し、以下の物性値を有する標題化合物 (930 mg) を得た。

TLC: Rf 0.30 (塩化メチレン: メタノール = 19:1)。

実施例 18

(2R)-2-(N'-ヘキシルウレイド)-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩



参考例 5 で製造した化合物を用いて、実施例 14 → 実施例 11 → 実施例 8 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.23 (クロロホルム: メタノール: 水 = 65:35:8) ;

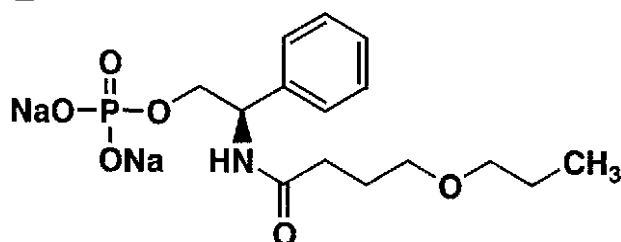
NMR (CD₃OD) : δ 7.37-7.11 (m, 5H), 4.73 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.03-3.80 (m, 2H), 3.05 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.50-1.20 (m, 8H), 0.88 (br t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例 19 ~ 実施例 19 (50)

5-フェニルペンタン酸の代わりに相当するカルボン酸、および (2R)-2-アミノ-2-フェニルエタノールもしくは相当するアミノアルコールを用いて、参考例 3 → 実施例 14 → 実施例 11 → 実施例 8 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 19

(2R)-2-フェニル-2-(4-プロピルオキシブタノイル)アミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



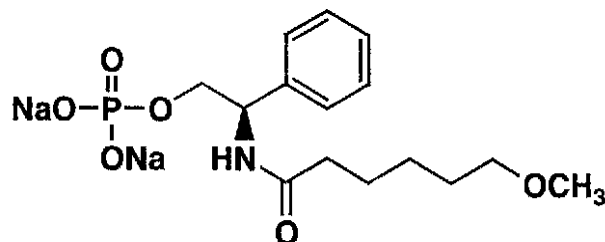
TLC: Rf 0.28 (クロロホルム: メタノール: 水 = 65:35:8) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.40-7.10 (m, 5H), 5.02-4.85 (m, 1H), 4.10-3.90 (m, 2H), 3.42 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.50-2.20 (m, 2H), 1.98-

1.78 (m, 2H), 1.70–1.45 (m, 2H), 0.91 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

実施例 19 (1)

(2R)-2-(6-メトキシヘキサノイル)アミノ-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩



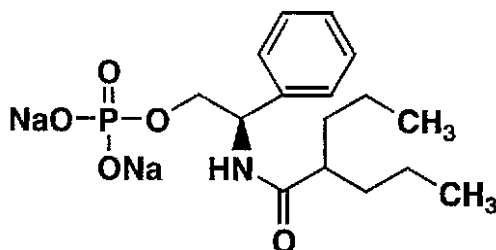
10

TLC: Rf 0.26 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8)；

NMR (CD₃OD) : δ 7.40–7.14 (m, 5H), 4.98–4.82 (m, 1H), 4.02–3.85 (m, 2H), 3.37 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.40–2.20 (m, 2H), 1.70–1.50 (m, 4H), 1.50–1.30 (m, 2H)。

実施例 19 (2)

(2R)-2-フェニル-2-(2-プロピルバレル)アミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



20

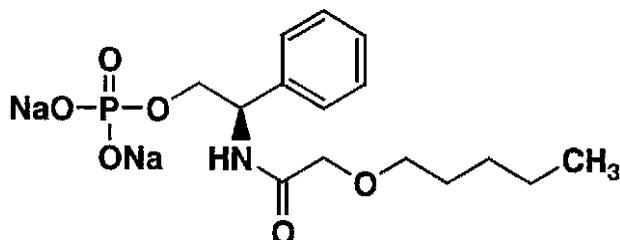
TLC: Rf 0.31 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8)；

NMR (CD₃OD) : δ 7.40–7.10 (m, 5H), 5.00–4.78 (m, 1H), 4.05–3.90 (m, 2H), 2.50–2.30 (m, 1H), 1.70–1.10 (m, 8H), 0.90 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J=6.8$ Hz, 3H)。

30

実施例 19 (3)

(2R)-2-(2-ペンチルオキシアセチル)アミノ-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩



40

TLC: Rf 0.18 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4)；

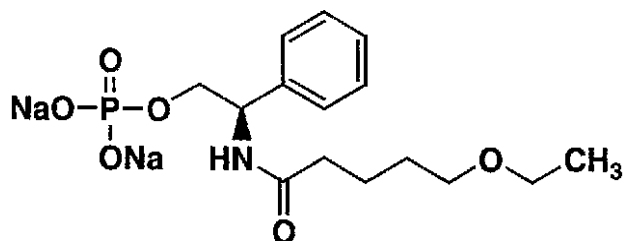
NMR (CD₃OD) : δ 7.36 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.30–7.19 (m, 3H), 5.03 (dd, $J=8.1, 4.5$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.95 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 3.50 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.70–1.55 (m, 2H), 1.50–1.30 (m, 4H), 0.90 (brt, $J=6.0$ Hz, 3H)。

実施例 19 (4)

(2R)-2-(5-エトキシバレル)アミノ-2-フェニルエチルホスフェート・二

50

ナトリウム塩

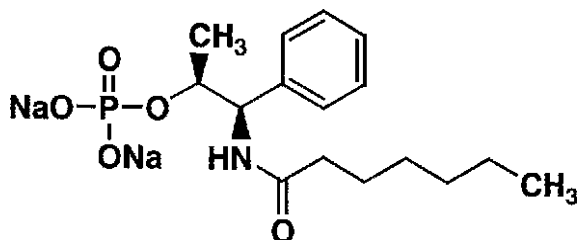


TLC: Rf 0.13 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);

NMR (CD₃OD): δ 7.36 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.30–7.15 (m, 3H), 4.90 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.45 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.41 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.31 (m, 2H), 1.70–1.50 (m, 4H), 1.15 (t, J=7.2 Hz, 3H). 10

実施例 19 (5)

(1S, 2R)-2-ヘプタノイルアミノ-1-メチル-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩

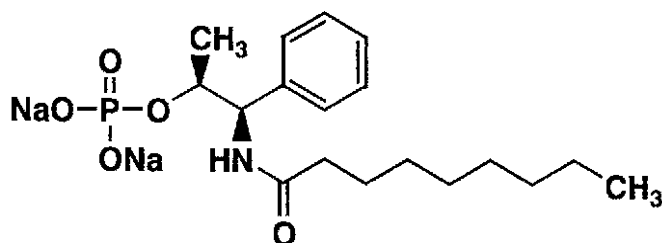


TLC: Rf 0.44 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.43 (d, J=6.9 Hz, 2H), 7.28–7.13 (m, 3H), 4.63 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.26 (m, 6H), 1.04 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.87 (t, J=6.0 Hz, 3H). 20

実施例 19 (6)

(1S, 2R)-1-メチル-2-ノナノイルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩 30

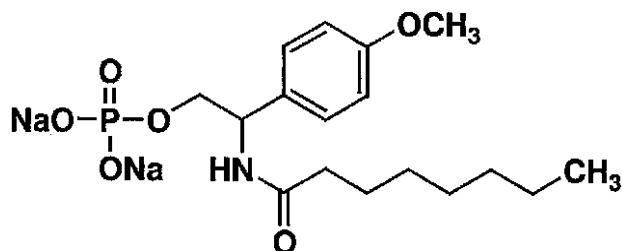


TLC: Rf 0.47 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.43 (b r d, J=6.9 Hz, 2H), 7.27–7.13 (m, 3H), 4.63 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.25 (m, 10H), 1.04 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.88 (t, J=6.0 Hz, 3H). 40

実施例 19 (7)

2-(4-メトキシフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



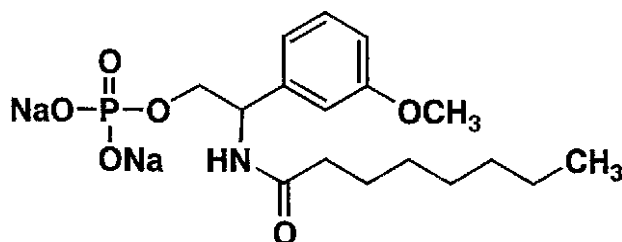
TLC: Rf 0.28 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.26 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.82 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.92-4.80 (m, 1H), 4.00-3.85 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.38-2.18 (m, 2H), 1.68-1.50 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 8H), 0.89 (t, J=6.5 Hz, 3H).

10

実施例 19 (8)

2-(3-メトキシフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



20

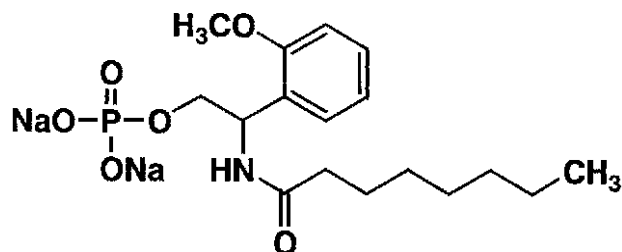
TLC: Rf 0.28 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.18 (dd, J=8.1, 8.1 Hz, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 6.78-6.72 (m, 1H), 4.95-4.80 (m, 1H), 4.02-3.85 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.40-2.20 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 8H), 0.89 (t, J=6.3 Hz, 3H).

実施例 19 (9)

2-(2-メトキシフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩

30



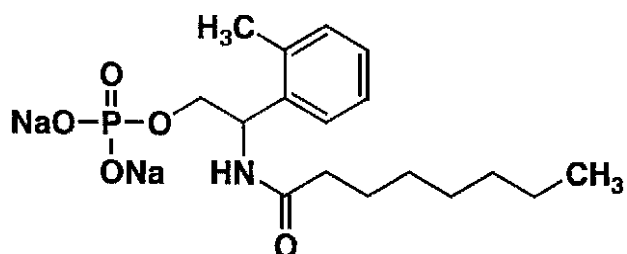
TLC: Rf 0.28 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.26 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.85 (dd, J=7.5, 7.5 Hz, 1H), 5.29 (dd, J=7.8, 3.6 Hz, 1H), 4.08-3.95 (m, 1H), 3.95-3.80 (m, 4H), 2.40-2.20 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 8H), 0.89 (t, J=6.6 Hz, 3H).

40

実施例 19 (10)

2-(2-メチルフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



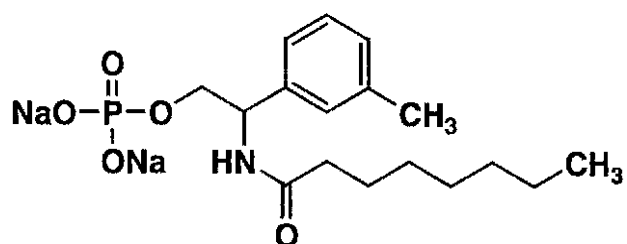
TLC: Rf 0.33 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.33–7.28 (m, 1H), 7.13–7.05 (m, 3H), 5.12 (t, J=6.3 Hz, 1H), 3.87 (t like, J=6.3 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.36–2.17 (m, 2H), 1.64–1.52 (m, 2H), 1.33–1.22 (m, 8H), 0.88 (br. t, J=6.6 Hz, 3H)。

10

実施例 19 (11)

2-(3-メチルフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



20

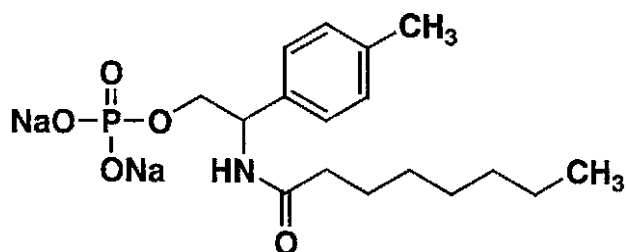
TLC: Rf 0.33 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.17–7.10 (m, 3H), 7.04–6.90 (m, 1H), 4.85 (dd, J=6.3, 4.5 Hz, 1H), 4.00–3.86 (m, 2H), 2.38–2.18 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.68–1.52 (m, 2H), 1.38–1.20 (m, 8H), 0.88 (br. t, J=6.3 Hz, 3H)。

実施例 19 (12)

2-(4-メチルフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩

30



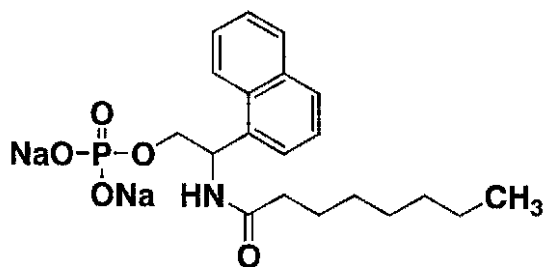
TLC: Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.22 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.1 Hz, 2H), 4.90–4.85 (m, 1H), 3.99–3.86 (m, 2H), 2.36–2.17 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.67–1.52 (m, 2H), 1.38–1.24 (m, 8H), 0.93–0.86 (m, 3H)。

40

実施例 19 (13)

2-(ナフタレン-1-イル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



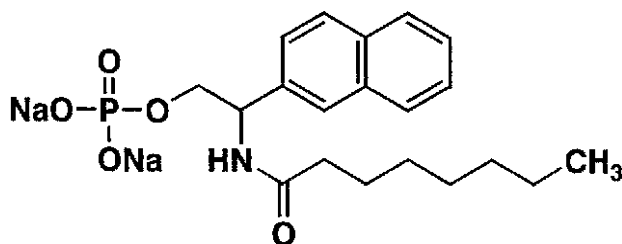
TLC: Rf 0.33 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 8.21 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.88-7.76 (m, 2H), 7.59-7.41 (m, 4H), 5.95 (dd, J=7.5 Hz, 4.5 Hz, 1H), 4.31-4.23 (m, 1H), 4.14-4.06 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.29-1.26 (m, 8H), 0.89-0.85 (m, 3H)。

10

実施例 19 (14)

2-(ナフタレン-2-イル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



20

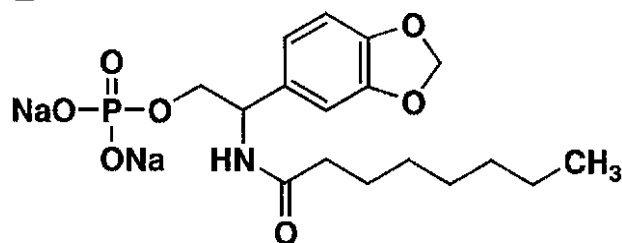
TLC: Rf 0.28 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.80-7.75 (m, 4H), 7.50 (dd, J=6.9 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 5.06 (dd, J=7.2 Hz, 3.6 Hz, 1H), 4.15-3.98 (m, 2H), 2.43-2.23 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.31-1.26 (m, 8H), 0.88-0.84 (m, 3H)。

実施例 19 (15)

2-(1,3-ジオキサインダン-5-イル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩

30



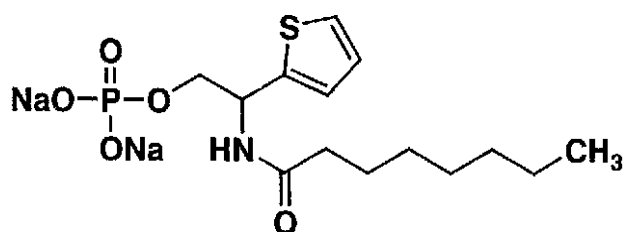
TLC: Rf 0.35 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 6.86 (d, J=1.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.80 (dd, J=7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.00-3.81 (m, 2H), 2.38-2.14 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 8H), 0.95-0.83 (m, 3H)。

40

実施例 19 (16)

2-オクタノイルアミノ-2-(チオフエン-2-イル)エチルホスフェート・二ナトリウム塩



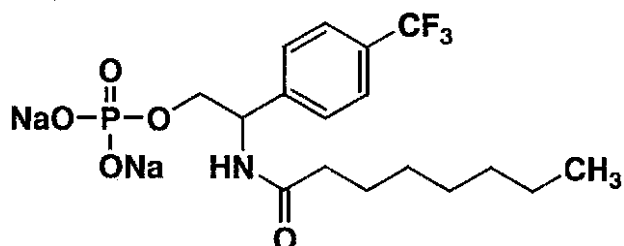
TLC: Rf 0.33 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.20 (dd, J=5.0, 1.4 Hz, 1H), 7.03 (br. d, J=3.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, J=5.0, 3.4 Hz, 1H), 5.22 (dd, J=7.4, 4.8 Hz, 1H), 4.15–3.97 (m, 2H), 2.38–2.13 (m, 2H), 1.70–1.50 (m, 2H), 1.40–1.20 (m, 8H), 0.93–0.82 (m, 3H)。

10

実施例 19 (17)

2-オクタノイルアミノ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチルホスフェート・二ナトリウム塩



20

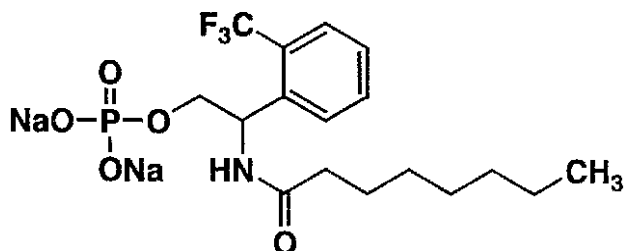
TLC: Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.60 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.12–5.09 (m, 1H), 4.13–4.04 (m, 2H), 2.30–2.25 (m, 2H), 1.66–1.53 (m, 2H), 1.38–1.21 (m, 8H), 0.92–0.85 (m, 3H)。

実施例 19 (18)

2-オクタノイルアミノ-2-(2-トリフルオロメチルフェニル)エチルホスフェート・二ナトリウム塩

30



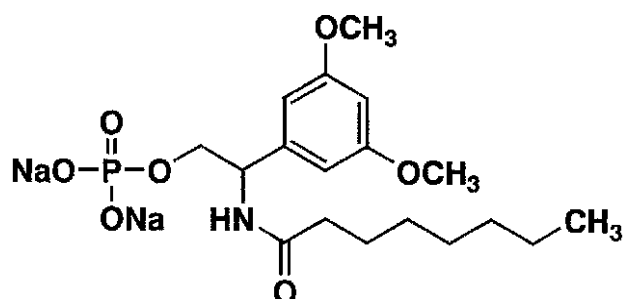
TLC: Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.67 (t, J=8 Hz, 2H), 7.58 (t, J=8 Hz, 1H), 7.41 (t, J=8 Hz, 1H), 5.41 (dd, J=6.9, 3.6 Hz, 1H), 4.13–4.02 (m, 1H), 4.00–3.90 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.40–1.20 (m, 8H), 0.88 (t, J=6.3 Hz, 3H)。

40

実施例 19 (19)

2-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



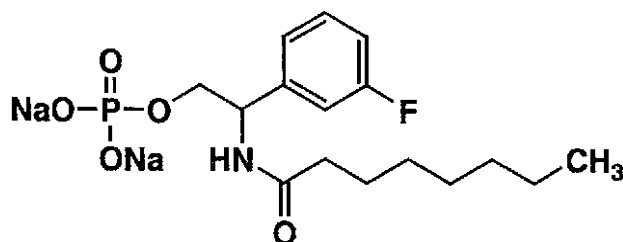
TLC: Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 6.51 (d, J=2.4 Hz, 2H), 6.30 (t, J=2.4 Hz, 1H), 4.83 (dd, J=7.8, 4.2 Hz, 1H), 4.01–3.87 (m, 2H), 3.73 (s, 6H), 2.39–2.18 (m, 2H), 1.70–1.52 (m, 2H), 1.37–1.24 (m, 8H), 0.92–0.85 (m, 3H)。

10

実施例 19 (20)

2-(3-フルオロフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



20

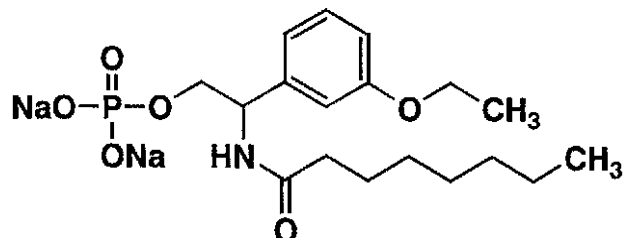
TLC: Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.27 (dt, J=5.7, 7.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.11–7.07 (m, 1H), 6.94–6.87 (m, 1H), 4.91–4.87 (m, 1H), 4.05–3.88 (m, 2H), 2.38–2.20 (m, 2H), 1.68–1.53 (m, 2H), 1.34–1.24 (m, 8H), 0.92–0.85 (m, 3H)。

30

実施例 19 (21)

2-(3-エトキシフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



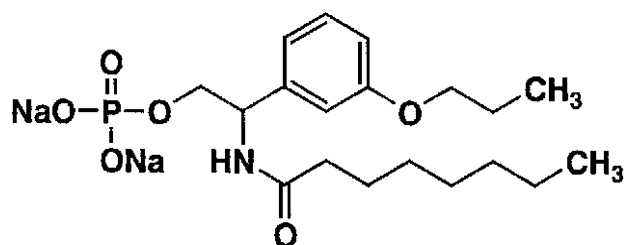
40

TLC: Rf 0.22 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);

NMR (CD₃OD): δ 7.15 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.72 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.05–3.87 (m, 4H), 2.38–2.18 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.35 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.30–1.20 (m, 8H), 0.88 (brt, J=6.6 Hz, 3H)。

実施例 19 (22)

2-オクタノイルアミノ-2-(3-プロピルオキシフェニル)エチルホスフェート・二ナトリウム塩

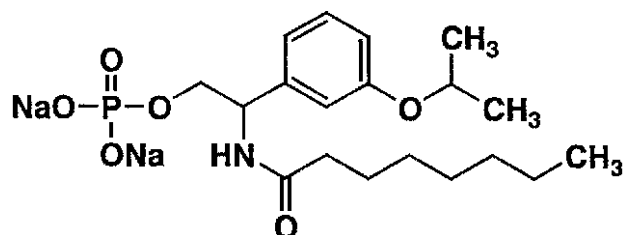


TLC: Rf 0.22 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);
 NMR (CD₃OD): δ 7.15 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.72 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.00-3.87 (m, 4H), 2.38-2.18 (m, 2H), 1.76 (tq, J=7.5, 7.5 Hz, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.38-1.20 (m, 8H), 1.02 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.88 (brt, J=6.6 Hz, 3H)

10

実施例 19 (23)

2-((3-イソプロピルオキシフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



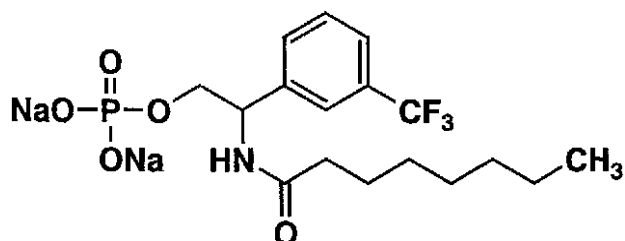
20

TLC: Rf 0.22 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);
 NMR (CD₃OD): δ 7.14 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.72 (dd, J=8.1, 2.4 Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.56 (qq, J=6.0, 6.0 Hz, 1H), 4.00-3.87 (m, 2H), 2.38-2.18 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.38-1.20 (m, 8H), 1.28 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.26 (d, J=6.0 Hz, 3H), 0.88 (brt, J=6.6 Hz, 3H)

30

実施例 19 (24)

2-((3-トリフルオロメチルフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩

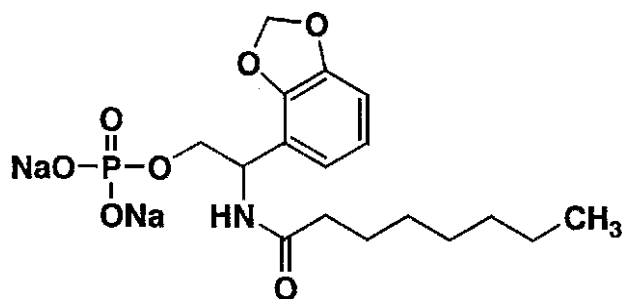


40

TLC: Rf 0.26 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);
 NMR (CD₃OD): δ 7.65-7.63 (m, 2H), 7.55-7.47 (m, 2H), 5.12 (dd, J=6.6 Hz, 4.2 Hz, 1H), 4.13-3.98 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.31-1.23 (m, 8H), 0.90-0.86 (m, 3H)

実施例 19 (25)

2-((1,3-ジオキサインダン-4-イル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



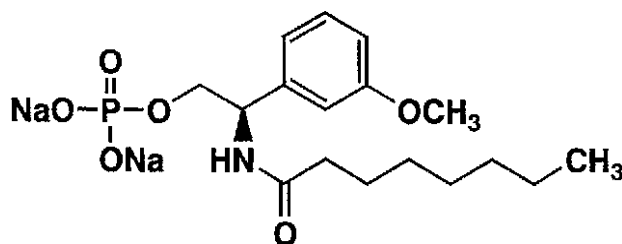
TLC: Rf 0.31 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);

NMR (CD₃OD): δ 6.81 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.73 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.66 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 5.93 (dd, J=3.9, 1.2 Hz, 2H), 5.03 (t, J=6.0 Hz, 1H), 4.01 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 8H), 0.89 (t, J=6.6 Hz, 3H)。

10

実施例 19 (26)

(2R)-2-(3-メトキシフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



20

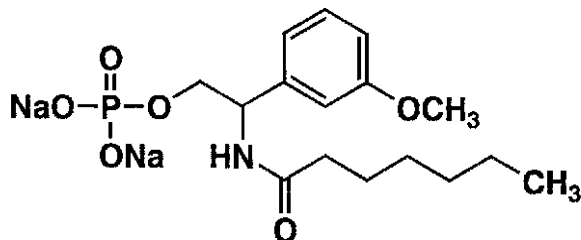
TLC: Rf 0.51 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.18 (dd, J=8.1, 8.1 Hz, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 6.78-6.72 (m, 1H), 4.95-4.80 (m, 1H), 4.02-3.85 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.40-2.20 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 8H), 0.89 (t, J=6.8 Hz, 3H)。

30

実施例 19 (27)

2-ヘプタノイルアミノ-2-(3-メトキシフェニル)エチルホスフェート・二ナトリウム塩



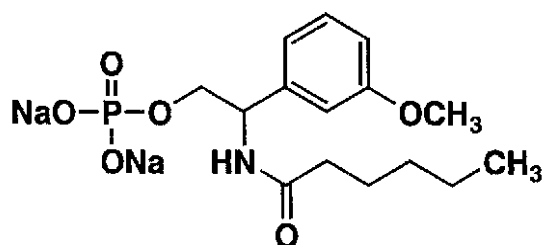
40

TLC: Rf 0.40 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.17 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.92-6.89 (m, 2H), 6.75-6.72 (m, 1H), 4.86-4.84 (m, 1H), 4.01-3.87 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.38-2.18 (m, 2H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.34-1.29 (m, 6H), 0.88 (t, J=6.6 Hz, 3H)。

実施例 19 (28)

2-ヘキサノイルアミノ-2-(3-メトキシフェニル)エチルホスフェート・二ナトリウム塩



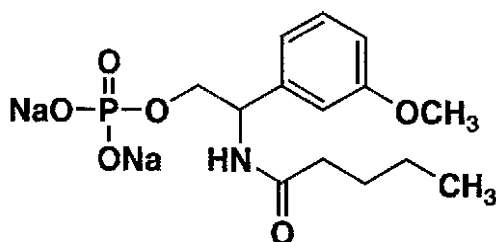
TLC: Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.17 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.92-6.90 (m, 2H), 6.76-6.72 (m, 1H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.02-3.88 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.30-2.19 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.66-1.29 (m, 4H), 0.89 (t, J=6.9 Hz, 3H)。

10

実施例 19 (29)

2-(3-メトキシフェニル)-2-バレリルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



20

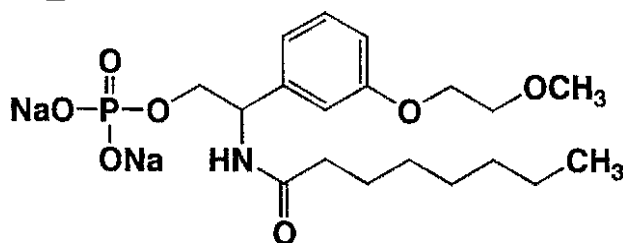
TLC: Rf 0.21 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.16 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.92-6.89 (m, 2H), 6.75-6.71 (m, 1H), 4.88-4.83 (m, 1H), 4.01-3.88 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.38-2.19 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.40-1.28 (m, 2H), 0.91 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

実施例 19 (30)

2-(3-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩

30



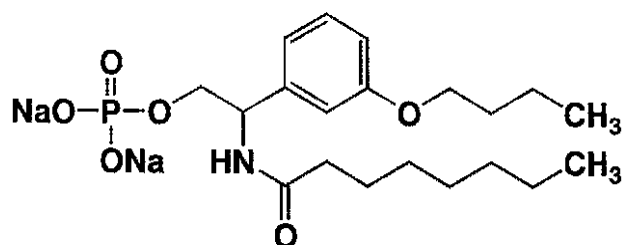
TLC: Rf 0.36 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);

NMR (CD₃OD): δ 7.17 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.80-6.74 (m, 1H), 4.80-4.78 (m, 1H), 4.16-4.04 (m, 2H), 4.02-3.88 (m, 2H), 3.72 (t, J=4.5 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.40-2.18 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 8H), 0.89 (br t, J=6.6 Hz, 3H)。

40

実施例 19 (31)

2-(3-ブトキシフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩

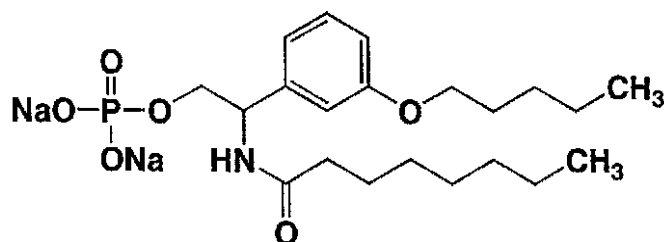


TLC: Rf 0.35 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);
 NMR (CD₃OD): δ 7.15 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.72 (dd, J=8.1, 2.4 Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.00–3.87 (m, 4H), 2.40–2.18 (m, 2H), 1.77–1.40 (m, 6H), 1.40–1.20 (m, 8H), 0.97 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.88 (brt, J=6.3 Hz, 3H)。

10

実施例 19 (32)

2-オクタノイルアミノ-2-(3-ペンチルオキシフェニル)エチルホスフェート・二ナトリウム塩



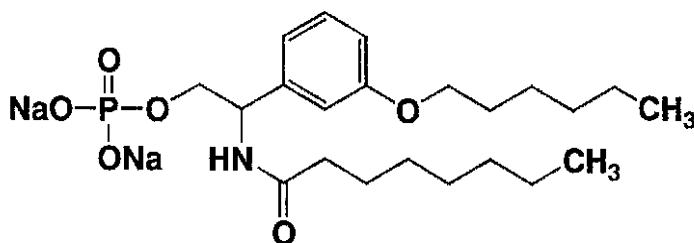
20

TLC: Rf 0.35 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);
 NMR (CD₃OD): δ 7.15 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.72 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.00–3.87 (m, 4H), 2.40–2.18 (m, 2H), 1.80–1.20 (m, 16H), 0.94 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.88 (brt, J=6.3 Hz, 3H)。

実施例 19 (33)

2-(3-ヘキシルオキシフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩

30

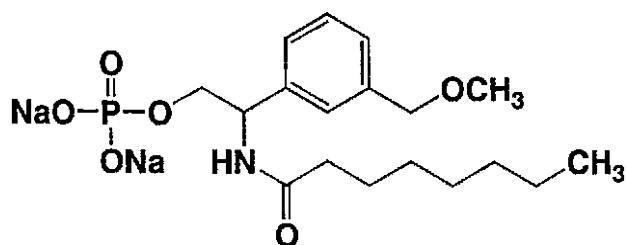


TLC: Rf 0.35 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);
 NMR (CD₃OD): δ 7.15 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.73 (dd, J=8.1, 2.4 Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.00–3.87 (m, 4H), 2.40–2.18 (m, 2H), 1.80–1.20 (m, 18H), 0.92 (t, J=6.9 Hz, 3H), 0.88 (brt, J=6.6 Hz, 3H)。

40

実施例 19 (34)

2-(3-メトキシメチルフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



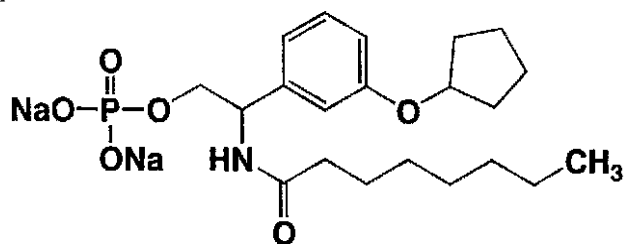
TLC: Rf 0.41 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.32 (brs, 1H), 7.31–7.23 (m, 2H), 7.17 (brd, J=6.6 Hz, 1H), 4.92–4.87 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.02–3.88 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.38–2.19 (m, 2H), 1.66–1.53 (m, 2H), 1.35–1.24 (m, 8H), 0.92–0.85 (m, 3H)。

10

実施例 19 (35)

2-(3-(シクロペンチルオキシフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



20

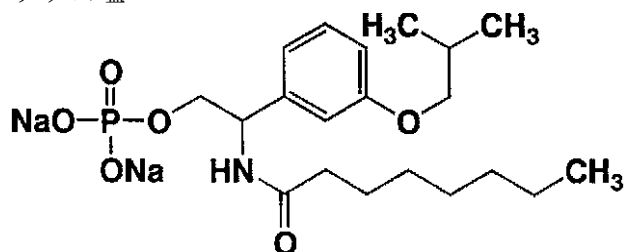
TLC: Rf 0.26 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);

NMR (CD₃OD): δ 7.14 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.69 (dd, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.00–3.87 (m, 2H), 2.40–2.18 (m, 2H), 1.95–1.50 (m, 10H), 1.40–1.20 (m, 8H), 0.88 (brt, J=6.6 Hz, 3H)。

実施例 19 (36)

2-(3-(2-メチルプロピルオキシ)フェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩

30



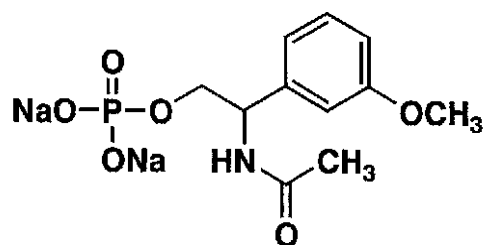
TLC: Rf 0.26 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);

NMR (CD₃OD): δ 7.15 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.73 (dd, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.00–3.88 (m, 2H), 3.75–3.65 (m, 2H), 2.39–2.18 (m, 2H), 2.09–1.95 (m, 1H), 1.70–1.50 (m, 2H), 1.40–1.20 (m, 8H), 1.01 (d, J=6.9 Hz, 6H), 0.88 (brt, J=6.6 Hz, 3H)。

40

実施例 19 (37)

2-アセチルアミノ-2-(3-メトキシフェニル)エチルホスフェート・二ナトリウム塩



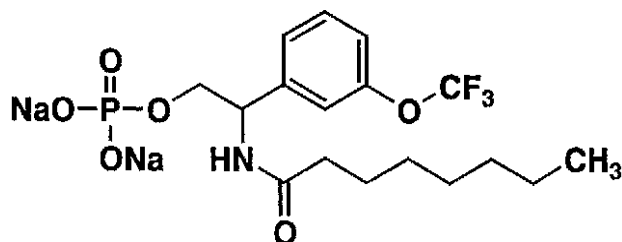
TLC: Rf 0.13 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.17 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.92–6.89 (m, 2H), 6.76–6.72 (m, 1H), 4.86–4.82 (m, 1H), 4.02–3.88 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)。

10

実施例 19 (38)

2-オクタノイルアミノ-2-(3-トリフルオロメチルオキシフェニル)エチルホスフェート・二ナトリウム塩



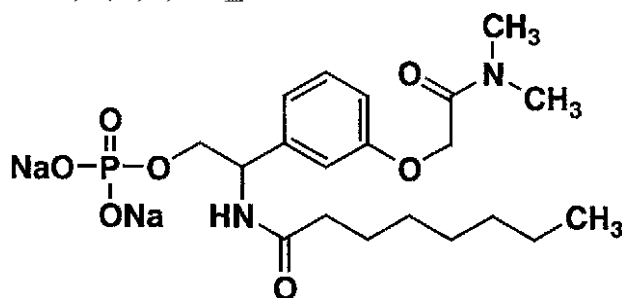
20

TLC: Rf 0.37 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.37 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.11–7.07 (m, 1H), 4.90 (dd, J=8.1 Hz, 3.9 Hz, 1H), 4.06–3.89 (m, 2H), 2.39–2.19 (m, 2H), 1.63–1.53 (m, 2H), 1.35–1.26 (m, 8H), 0.88 (t, J=6.9 Hz, 3H)。

実施例 19 (39)

2-(3-ジメチルアミノカルボニルメチルオキシフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



30

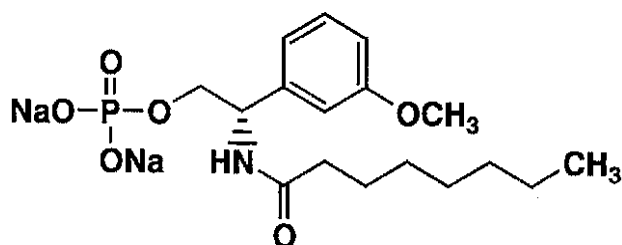
TLC: Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.18 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.98–6.96 (m, 2H), 6.83–6.80 (m, 1H), 4.88–4.84 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.99–3.91 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.38–2.18 (m, 2H), 1.66–1.53 (m, 2H), 1.30–1.28 (m, 8H), 0.88 (t, J=6.9 Hz, 3H)。

40

実施例 19 (40)

(2S)-2-(3-メトキシフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



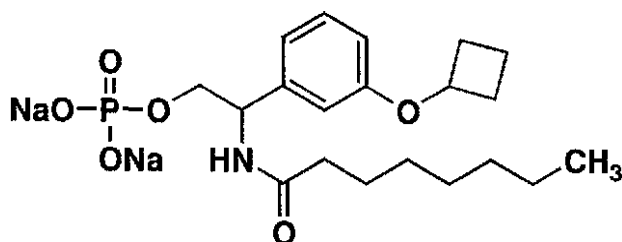
TLC: Rf 0.26 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.17 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.92-6.89 (m, 2H), 6.76-6.71 (m, 1H), 4.89-4.83 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.42-2.17 (m, 2H), 1.67-1.55 (m, 2H), 1.29-1.25 (m, 8H), 0.88 (t, J=7.0 Hz, 3H).

10

実施例 19 (41)

2-(3-シクロブチルオキシフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



20

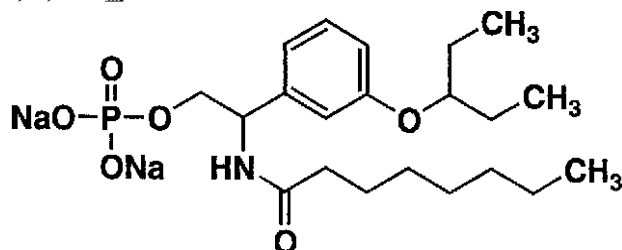
TLC: Rf 0.21 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);

NMR (CD₃OD): δ 7.13 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.89 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 6.79 (br t, J=1.8 Hz, 1H), 6.63 (dd, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.98-3.86 (m, 2H), 2.50-2.00 (m, 6H), 1.85-1.50 (m, 4H), 1.40-1.20 (m, 8H), 0.88 (br t, J=6.6 Hz, 3H).

30

実施例 19 (42)

2-(3-(1-エチルプロピルオキシ)フェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



40

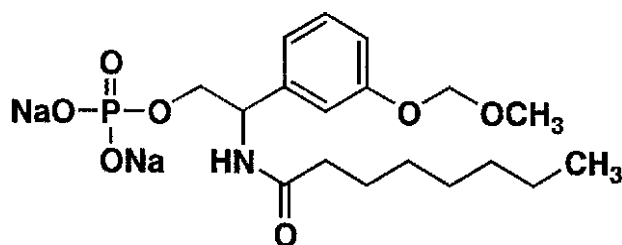
TLC: Rf 0.23 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);

NMR (CD₃OD): δ 7.14 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.72 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.00-3.87 (m, 2H), 2.40-2.18 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 6H), 1.40-1.20 (m, 8H), 0.94 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.93 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.88 (br t, J=6.9 Hz, 3H).

実施例 19 (43)

2-(3-メトキシメトキシフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩

50



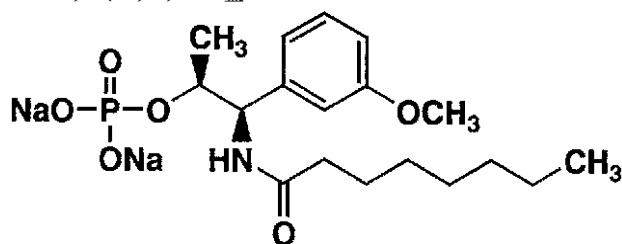
TLC: Rf 0.28 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.18 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.01 (brs, 1H), 6.98 (brd, J=7.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J=7.8, 2.1, 0.9 Hz, 1H), 5.16 (d, J=6.6 Hz, 1H), 5.13 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.88-4.82 (m, 1H), 4.01-3.87 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.38-2.18 (m, 2H), 1.69-1.53 (m, 2H), 1.36-1.24 (m, 8H), 0.91-0.86 (m, 3H)。

10

実施例 19 (44)

(1S, 2R)-2-((3-メトキシフェニル)-1-メチル-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



20

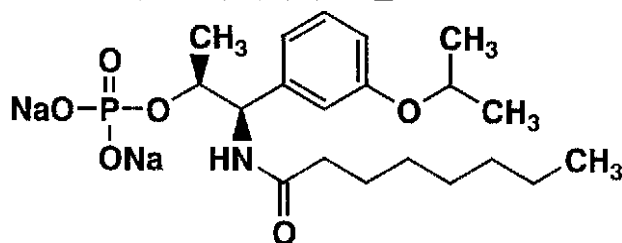
TLC: Rf 0.28 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.14 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.01-6.99 (m, 2H), 6.74 (ddd, J=8.4, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 4.65-4.53 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.35-2.19 (m, 2H), 1.61-1.49 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 8H), 1.05 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.88-0.84 (m, 3H)。

30

実施例 19 (45)

(1S, 2R)-2-((3-イソプロピルオキシフェニル)-1-メチル-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



40

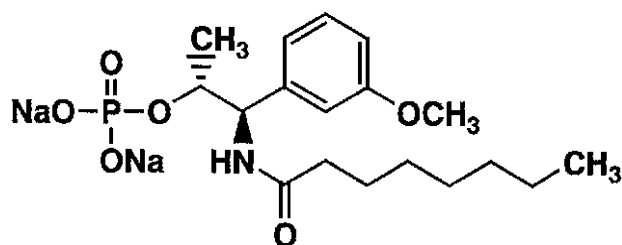
TLC: Rf 0.33 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.12 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.99 (brd, J=7.8 Hz, 1H), 6.96 (brs, 1H), 6.73-6.69 (m, 1H), 4.64-4.54 (m, 3H), 2.35-2.19 (m, 2H), 1.61-1.49 (m, 2H), 1.29 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.26 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.30-1.20 (m, 8H), 1.06 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.89-0.84 (m, 3H)。

実施例 19 (46)

(1R, 2R)-2-((3-メトキシフェニル)-1-メチル-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩

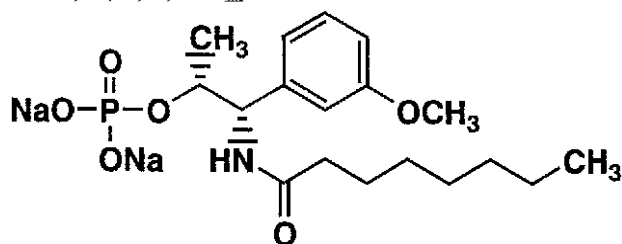
50



TLC: Rf 0.28 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);
 NMR (CD₃OD): δ 7.16 (dd, J=8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.74 (ddd, J=8.0, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 4.35-4.29 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.38-2.12 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 8H), 1.05 (d, J=6.0 Hz, 3H), 0.86 (brt, J=6.6 Hz, 3H)。

実施例 19 (47)

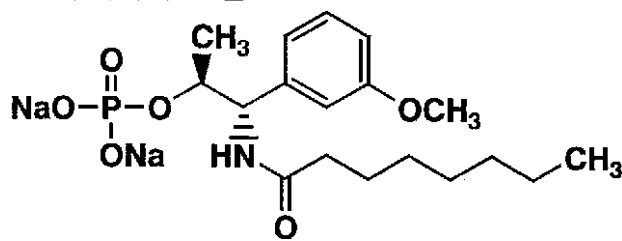
(1R, 2S)-2-((3-メトキシフェニル)-1-メチル-2-オクタノイルアミノ)エチルホスフェート・二ナトリウム塩



TLC: Rf 0.20 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);
 NMR (CD₃OD): δ 7.13 (dd, J=8.1, 8.1 Hz, 1H), 7.01-6.99 (m, 2H), 6.73 (ddd, J=8.1, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 4.63-4.57 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.36-2.18 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 8H), 1.05 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.86 (brt, J=6.6 Hz, 3H)。

実施例 19 (48)

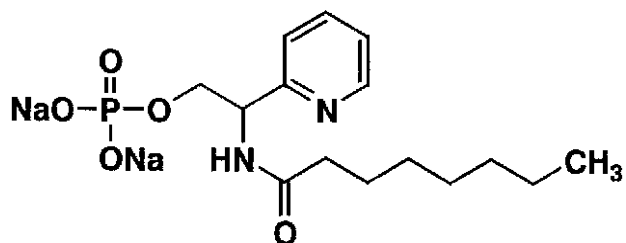
(1S, 2S)-2-((3-メトキシフェニル)-1-メチル-2-オクタノイルアミノ)エチルホスフェート・二ナトリウム塩



TLC: Rf 0.22 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);
 NMR (CD₃OD): δ 7.16 (dd, J=8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.74 (ddd, J=8.0, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 4.35-4.29 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.38-2.12 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 8H), 1.05 (d, J=6.0 Hz, 3H), 0.86 (brt, J=6.6 Hz, 3H)。

実施例 19 (49)

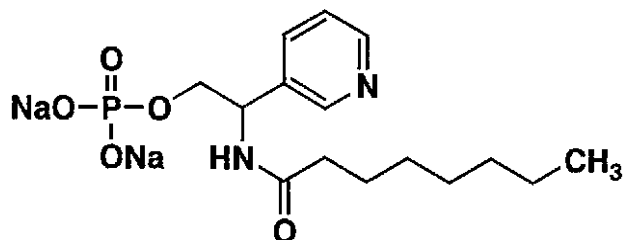
2-オクタノイルアミノ-2-(ピリジン-2-イル)エチルホスフェート・二ナトリウム塩



TLC: Rf 0.12 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);
 NMR (CD₃OD): δ 8.42 (brd, J=5.1 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J=7.5, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (brd, J=7.8 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J=7.5, 5.1, 1.2 Hz, 1H), 4.94 (dd, J=6.3, 3.6 Hz, 1H), 4.17 (ddd, J=10.8, 6.6, 3.6 Hz, 1H), 4.08 (ddd, J=10.8, 7.2, 6.3 Hz, 1H), 2.40–2.24 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.40–1.20 (m, 8H), 0.89 (brt, J=6.6 Hz, 3H)。

実施例 19 (50)

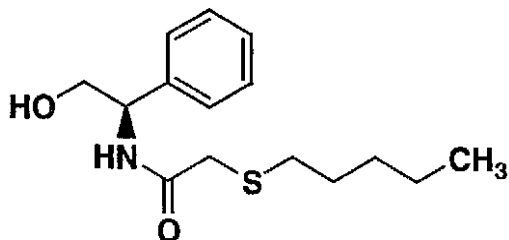
2-オクタノイルアミノ-2-(ピリジン-3-イル)エチルホスフェート・二ナトリウム塩



TLC: Rf 0.11 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);
 NMR (CD₃OD): δ 8.54 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.36 (dd, J=5.0, 1.6 Hz, 1H), 7.88 (brd, J=8.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.2, 5.0 Hz, 1H), 4.93 (dd, J=6.4, 3.8 Hz, 1H), 4.18–3.89 (m, 2H), 2.33–2.24 (m, 2H), 2.40–2.24 (m, 2H), 1.70–1.50 (m, 2H), 1.40–1.15 (m, 8H), 0.87 (brt, J=6.6 Hz, 3H)。

参考例 6

2-ペンチルチオアセチルアミノ-2-フェニルエタノール

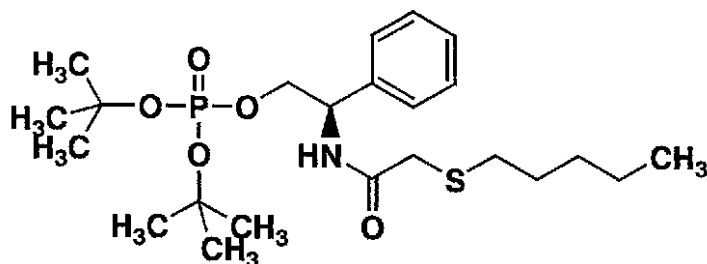


フェニルペンタン酸の代わりにペンチルチオ酢酸を用いて参考例 3 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.12 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);
 NMR (CDCl₃): δ 7.56 (brd, J=6.9 Hz, 1H), 7.40–7.30 (m, 5H), 5.09 (ddd, J=7.8, 4.8, 4.8 Hz, 1H), 3.90 (brd, J=4.8 Hz, 2H), 3.30 (d, J=16.8 Hz, 1H), 3.23 (d, J=16.8 Hz, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.53 (brt, J=6.9 Hz, 2H), 1.65–1.50 (m, 2H), 1.40–1.20 (m, 4H), 0.87 (brt, J=7.2 Hz, 3H)。

実施例 20

ジ-tert-ブチル- (2R) - 2-ペンチルチオアセチルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート



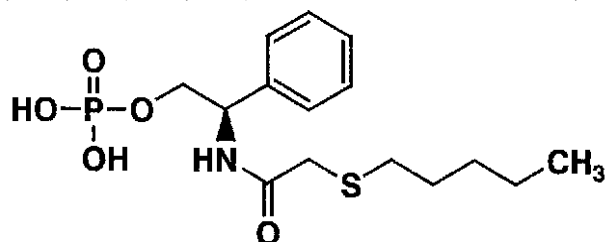
10

参考例 6 で製造した化合物 (281 mg) のベンゼン (2 ml) 溶液に、水素化ナトリウム (60% 油分散物) (80 mg) を加え、30 分間還流した。反応混合物を室温まで放冷し、ジ-tert-ブチルホスホロプロミダート (272 mg) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を加え、30℃で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、乾燥後、濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (400 mg) を得た。

TLC: Rf 0.16 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1)。

実施例 21

(2R) - 2-ペンチルチオアセチルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート



20

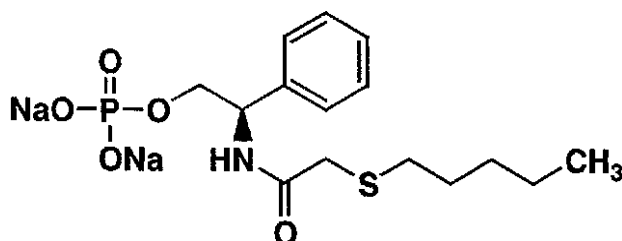
実施例 20 で製造した化合物 (400 mg) のベンゼン (5 ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 ml) を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に塩化メチレン (5 ml) および 2N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、抽出した。水層をジクロロメタンで3回洗浄した後、水層に 2N 塩酸水溶液 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (284 mg) を得た。

30

TLC: Rf 0.35 (クロロホルム: メタノール: 水 = 65:35:8)。

実施例 22

(2R) - 2-ペンチルチオアセチルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩



40

実施例 21 で製造した化合物を、実施例 8 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.35 (クロロホルム: メタノール: 水 = 65:35:8) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.37 (br d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.26 (br t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.18 (m, 1H), 4.92 (dd, J = 8.1, 4.5 Hz, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.36 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.52 (br t, J = 7.2 Hz, 2H)

50

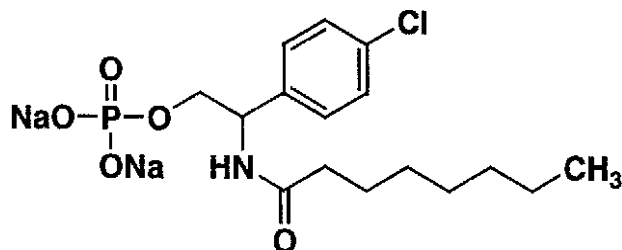
), 1.54 (m, 2H), 1.30 (m, 4H), 0.87 (brt, $J=7.2$ Hz, 3H)。

実施例 22 (1) ~ 実施例 22 (7)

5-フェニルペンタン酸の代わりに相当するカルボン酸および(2R)-2-アミノ-2-フェニルエタノールの代わりに相当するアミノアルコールを用いて、参考例 3 → 実施例 20 → 実施例 21 → 実施例 22 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 22 (1)

2-(4-クロロフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩

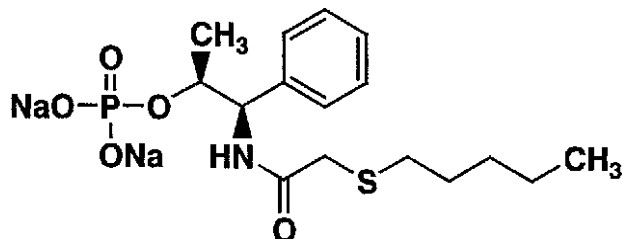


TLC: Rf 0.39 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.36-7.33 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.08-3.93 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.30-1.27 (m, 8H), 0.91-0.86 (m, 3H)。

実施例 22 (2)

(1S, 2R)-1-メチル-2-(2-ペンチルチオアセチル)アミノ-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩

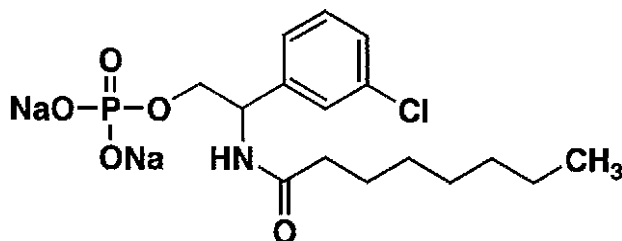


TLC: Rf 0.25 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.45 (brd, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.26-7.15 (m, 3H), 4.65 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.33 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 2.48 (brt, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 4H), 1.03 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.85 (brt, $J=7.2$ Hz, 3H)。

実施例 22 (3)

2-(3-クロロフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



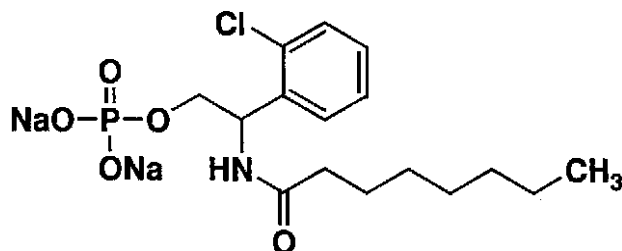
TLC: Rf 0.33 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.37 (s, 1H), 7.30-7.20 (m, 3H),

5.02 (dd, $J=6.9, 4.2$ Hz, 1H), 4.10–3.90 (m, 2H), 2.35–2.13 (m, 2H), 1.70–1.55 (m, 2H), 1.40–1.10 (m, 8H), 0.88 (t, $J=6.6$ Hz, 3H)。

実施例 22 (4)

2-(2-クロロフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



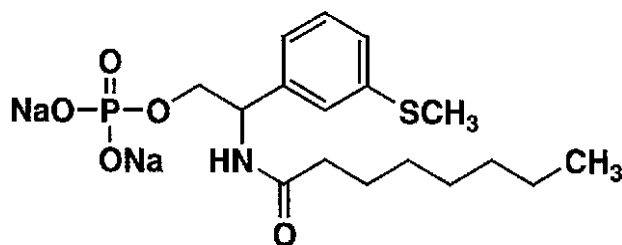
10

TLC: Rf 0.26 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.46–7.42 (m, 1H), 7.38–7.33 (m, 1H), 7.29–7.20 (m, 2H), 5.44 (dd, $J=7.0$ Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.15–3.90 (m, 2H), 2.32–2.24 (m, 2H), 1.65–1.54 (m, 2H), 1.36–1.22 (m, 8H), 0.88 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

実施例 22 (5)

2-(3-メチルチオフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



20

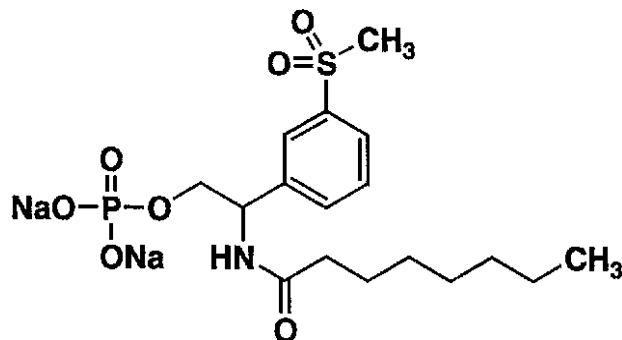
TLC: Rf 0.37 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.25 (m, 1H), 7.18 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.14–7.07 (m, 2H), 4.89–4.83 (m, 1H), 4.04–3.85 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.42–2.16 (m, 2H), 1.68–1.52 (m, 2H), 1.35–1.24 (m, 8H), 0.92–0.84 (m, 3H)。

30

実施例 22 (6)

2-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



40

TLC: Rf 0.31 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8) ;

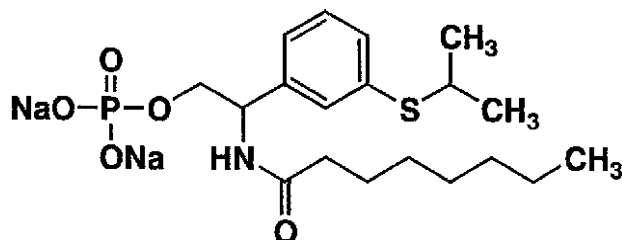
NMR (CD₃OD) : δ 7.95 (brs, 1H), 7.80 (brd, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.74 (brd, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=7.8$

50

H z, 1 H), 5.00–4.95 (m, 1 H), 4.14–3.89 (m, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 2.43–2.18 (m, 2 H), 1.68–1.52 (m, 2 H), 1.36–1.22 (m, 8 H), 0.93–0.84 (m, 3 H)。

実施例 22 (7)

2-(3-イソプロピルチオフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩

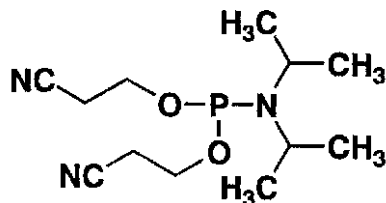


10

TLC: Rf 0.27 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);
NMR (CD₃OD): δ 7.36 (br s, 1 H), 7.22 (m, 3 H), 4.84 (m, 1 H), 4.00–3.90 (m, 2 H), 3.37 (m, 1 H), 2.41–2.17 (m, 2 H), 1.70–1.50 (m, 2 H), 1.40–1.20 (m, 8 H), 1.24 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 0.88 (br t, J=6.6 Hz, 3 H)。

参考例 7

ビス(2-シアノエトキシ)(ジイソプロピルアミノ)ホスフィン



20

2-シアノエチル-N, N, N', N'-テトライソプロピルホスホロジアミド (5.0 g) の塩化メチレン (80 ml) 溶液に、室温でジイソプロピルアミン・テトラゾール塩 (1.42 g) およびエチレンジアノヒドリン (1.30 g) の塩化メチレン (10 ml) 溶液を加え、90 分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (2.30 g) を得た。

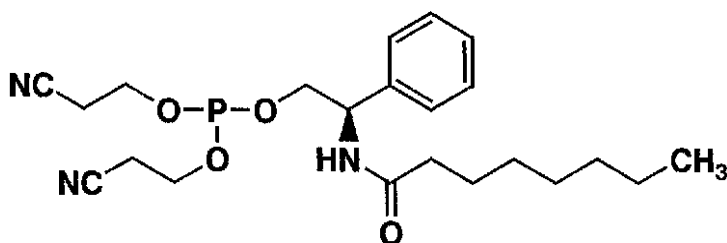
30

TLC: Rf 0.73 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);
NMR (CDCl₃): δ 4.00–3.75 (m, 4 H), 3.75–3.50 (m, 2 H), 2.66 (td, J=6.4, 0.7 Hz, 4 H), 1.20 (d, J=6.6 Hz, 12 H)。

参考例 8

(2R)-2-オクタノイルアミノ-2-フェニルエトキシビス(2-シアノエトキシ)ホスフィン

40



(2R)-2-オクタノイルアミノ-2-フェニルエタノール (789 mg) のアセトニトリル (8 ml) 溶液に、テトラゾール (420 mg) と参考例 7 で製造した化合物 (1

50

． 14 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝ 1：1）で精製し、以下の物性値を有する標題化合物（1.20 g）を得た。

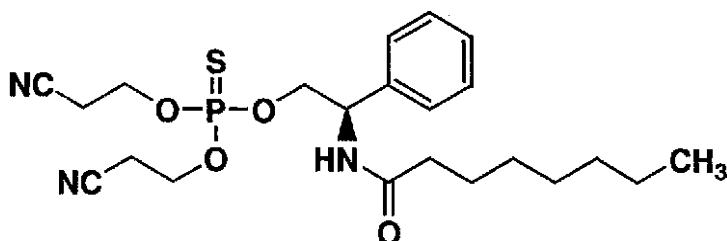
TLC：Rf 0.22（ヘキサン：酢酸エチル＝ 1：1）；

NMR (CDCl₃)：δ 7.45－7.20 (m, 5H), 6.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.28 (td, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 4.20－4.05 (m, 2H), 4.05－3.80 (m, 4H), 2.57 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.25 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.75－1.50 (m, 2H), 1.40－1.15 (m, 8H), 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

10

実施例 23

(2R)－ビス(2－シアノエチル)－2－オクタノイルアミノ－2－フェニルエチルチオホスフェート



20

参考例 8 で製造した化合物（1.16 g）のアセトニトリル（11 ml）溶液に 3H-1, 2-ベンゾジチオール-3-オン 1, 1-ジオキソド（590 mg）を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝ 1：1）で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物（797 mg）を得た。

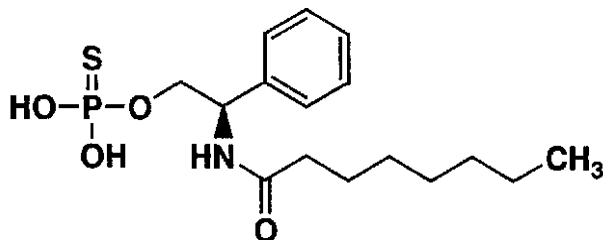
TLC：Rf 0.24（ヘキサン：酢酸エチル＝ 1：1）；

NMR (CDCl₃)：δ 7.50－7.22 (m, 5H), 6.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.40－5.30 (m, 1H), 4.40－4.26 (m, 2H), 4.26－4.00 (m, 4H), 2.75－2.60 (m, 4H), 2.26 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.78－1.50 (m, 2H), 1.50－1.18 (m, 8H), 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

30

実施例 24

(2R)－2－オクタノイルアミノ－2－フェニルエチルチオリン酸



40

実施例 23 で製造した化合物（736 mg）のエタノール（10 ml）溶液に、50%ジメチルアミン水溶液（10 ml）を加え、50℃で 12 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に 1N 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層に 2N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、水層を塩化メチレンで洗浄した。水層に 2N 塩酸水溶液を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣にヘキサンを加えて結晶化させ、以下の物性値を有する本発明化合物（473 mg）を得た。

TLC：Rf 0.35（クロロホルム：メタノール：水＝ 65：35：8）；

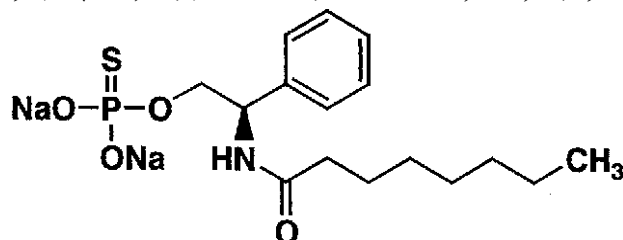
NMR (CD₃OD)：δ 7.40－7.22 (m, 5H), 5.19 (dd, J = 7.7, 5.0 Hz, 1H), 4.25－4.05 (m, 2H), 2.27 (t, J = 7.5

50

4 H z, 2 H), 1.70–1.55 (m, 2 H), 1.40–1.20 (m, 8 H), 0.89 (t, J = 6.8 H z, 3 H)。

実施例 2 5

(2 R) – 2 – オクタノイルアミノ – 2 – フェニルエチルチオリン酸・二ナトリウム塩



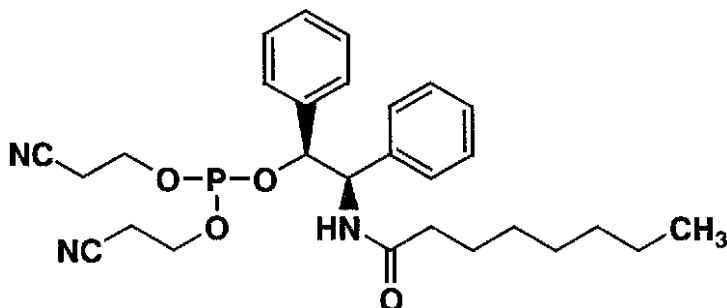
10

実施例 2 3 で製造した化合物 (458 mg) を用いて実施例 8 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物 (472 mg) を得た。TLC: Rf 0.35 (クロロホルム: メタノール: 水 = 65:35:8) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.35 (d, J = 7.2 H z, 2 H), 7.27 (dd, J = 7.2, 7.2 H z, 2 H), 7.19 (t, J = 7.2 H z, 1 H), 4.92 (t, J = 6.3 H z, 1 H), 4.06 (dd, J = 7.8, 6.3 H z, 2 H), 2.40–2.20 (m, 2 H), 1.70–1.50 (m, 2 H), 1.40–1.20 (m, 8 H), 0.89 (t, J = 6.6 H z, 3 H)。

参考例 9

(1 S, 2 R) – [ビス (2 – シアノエトキシ)] – 1, 2 – ジフェニル – 2 – オクタノイルアミノエトキシホスファイト



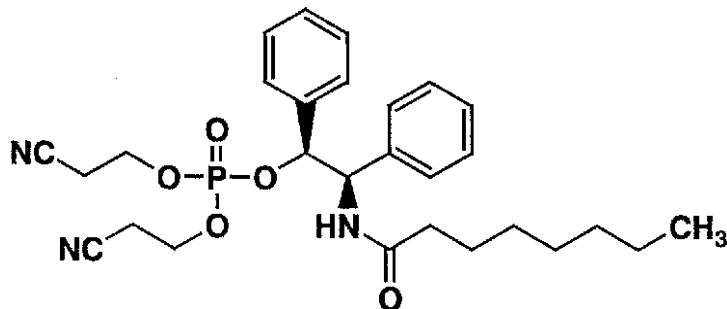
30

(2 R) – 2 – アミノ – 2 – フェニルエタノールの代わりに (1 S, 2 R) – 2 – アミノ – 1, 2 – ジフェニルエタノールを用いて参考例 3 → 参考例 8 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.43 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1)。

実施例 2 6

(1 S, 2 R) – [ビス (2 – シアノエチル)] – 1, 2 – ジフェニル – 2 – オクタノイルアミノエチルホスフェート



40

参考例 9 で製造した化合物 (1.15 g) の塩化メチレン (30 ml) 溶液に氷冷下、3 – クロロ過安息香酸 (純度約 57%, 685 mg) を加え、0℃で30分撹拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層をアルミナカラムに通し、溶出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合

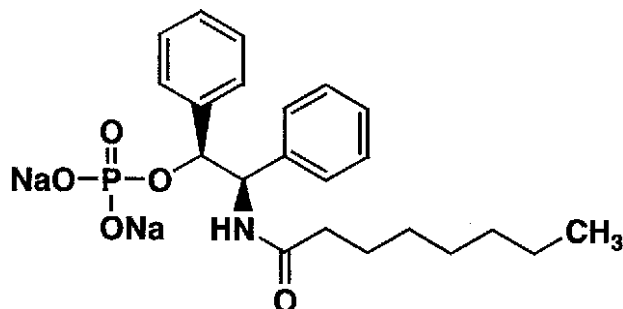
50

物 (1.0 g) を得た。

TLC: Rf 0.20 (塩化メチレン: 酢酸エチル = 1:1)。

実施例 27

(1S, 2R) - 2-オクタノイルアミノ-1, 2-ジフェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩



10

実施例 26 で製造した化合物を用いて、実施例 24 → 実施例 8 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

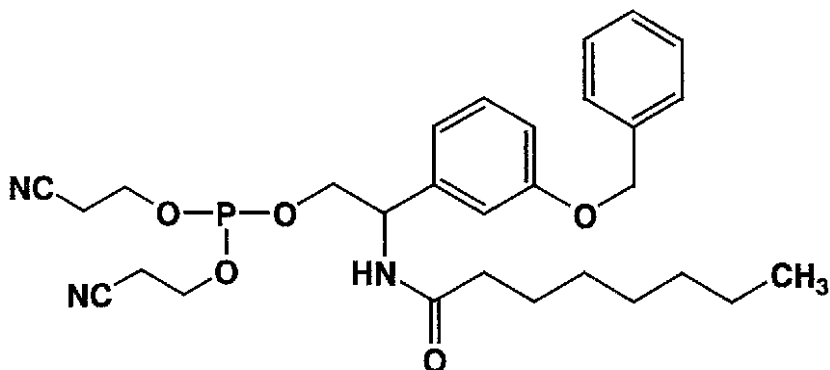
TLC: Rf 0.41 (クロロホルム: メタノール: 水 = 65:25:4) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.20–7.05 (m) and 7.00 (m) total 10H, 5.68 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.40–2.30 (m, 2H), 1.65–1.55 (m, 2H), 1.40–1.20 (m, 8H), 0.88 (t, J = 6.3 Hz, 3H)。

20

参考例 10

ビス(2-シアノエトキシ) - 2-オクタノイルアミノ-2-(3-ベンジルオキシフェニル) エチルホスファイト



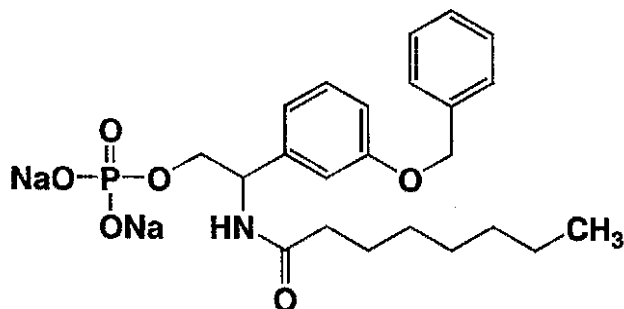
30

(1S, 2R) - 2-アミノ-1, 2-ジフェニルエタノールの代わりに 2-(3-ベンジルオキシフェニル) アミノエタノールを用いて、参考例 3 → 参考例 8 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する標題化合物を得た。TLC: Rf 0.75 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:3)。

実施例 28

2-オクタノイルアミノ-2-(3-ベンジルオキシフェニル) エチルホスフェート・二ナトリウム塩

40



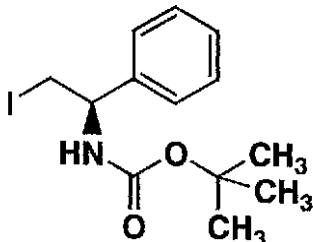
参考例 10 で製造した化合物を用いて、実施例 26 → 実施例 24 → 実施例 8 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

50

TLC: Rf 0.44 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);
 NMR (CD₃OD): δ 7.46–7.26 (m, 5H), 7.18 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.94 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 5.08 (d, J=12 Hz, 1H), 5.03 (d, J=12 Hz, 1H), 4.95–4.80 (m, 1H), 4.03–3.88 (m, 2H), 2.40–2.18 (m, 2H), 1.65–1.48 (m, 2H), 1.40–1.20 (m, 8H), 0.86 (br t, J=6.9 Hz, 3H)。

参考例 11

(2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-1-ヨードエタン



10

参考例1で製造した化合物(3.0g)のジエチルエーテル(60ml)-アセトニトリル(20ml)溶液に0℃でトリフェニルホスフィン(3.96g)、イミダゾール(1.2g)およびヨウ素(4.16g)を加え、0℃で4時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(3.4g)を得た。

20

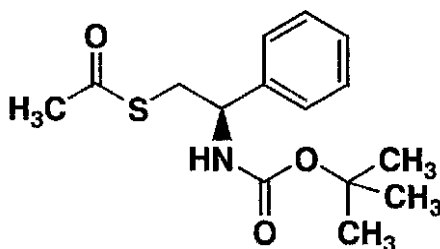
TLC: Rf 0.65 (ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.40–7.23 (m, 5H), 5.04 (br, 1H), 4.86–4.50 (m, 1H), 3.60–3.43 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

参考例 12

(2R)-S-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニル)エチル-1-アセトチオエート

30



参考例11で製造した化合物(3.40g)のアセトン(50ml)溶液にチオ酢酸カリウム(1.68g)を加え30分間還流した。室温まで冷却したあと、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物(2.86g)を得た。

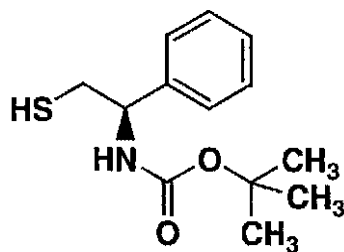
40

TLC: Rf 0.45 (ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.40–7.23 (m, 5H), 5.07 (br, 1H), 4.83 (br, 1H), 3.34–3.14 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。

参考例 13

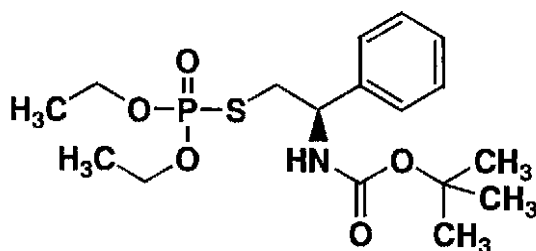
(2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニルエタンチオール



参考例 12 で製造した化合物 (1.05 g) のメタノール (25 ml) – ジオキサン (15 ml) 溶液に炭酸カリウム (983 mg) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物 (900 mg) を得た。
 TLC: Rf 0.80 (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1);
 NMR (CDCl₃): δ 7.40–7.23 (m, 5H), 5.20 (br, 1H), 4.90 (br, 1H), 3.05–2.83 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.17 (t, J = 8.1 Hz, 1H)。

実施例 29

ジエチル – (2R) – S – (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニル) エタンホスホロチオエート

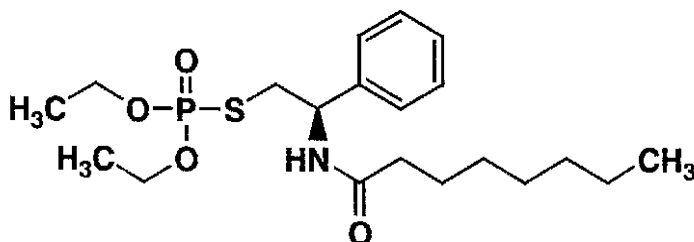


参考例 13 で製造した化合物 (900 mg) のピリジン (15 ml) 溶液にジメチルアミノピリジン (869 mg)、クロロリン酸ジエチル (924 mg) を加え、混合物を室温で 2 日間攪拌した。反応混合物を 1 N 塩酸水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (300 mg) を得た。

TLC: Rf 0.55 (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1);
 NMR (CDCl₃): δ 7.40–7.23 (m, 5H), 5.83 (br, 1H), 4.83 (br, 1H), 4.30–4.03 (m, 4H), 3.18 (dd, J = 15, 7.5 Hz, 2H), 1.40 (s) and 1.35 (m) total 15H。

実施例 30

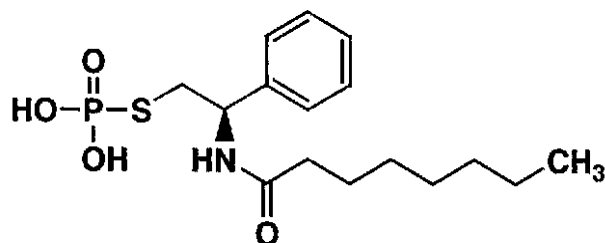
(2R) – S – (2-オクタノイルアミノ-2-フェニルエチル) – O, O' – ジエチルホスフォロチオエート



実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 29 で製造した化合物を用いて、参考例 2 → 実施例 2 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。
 TLC: Rf 0.43 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1)。

実施例 31

(2R) – S – (2-オクタノイルアミノ-2-フェニルエチル) ホスフォロチオエート



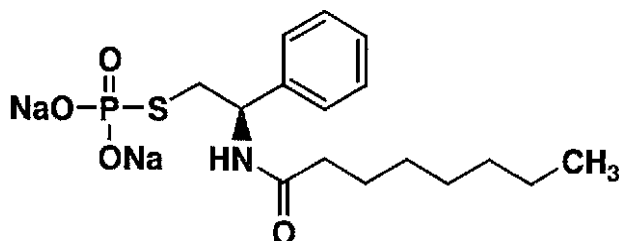
実施例 30 で製造した化合物 (280 mg) のクロロホルム (2 ml) 溶液に、プロモトリメチルシラン (0.35 ml) を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に 1 N 塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (157 mg) を得た。

TLC: Rf 0.23 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.40–7.20 (m, 5H), 5.12 (dd, J=9.2, 5.6 Hz, 1H), 3.24–3.00 (m, 2H), 2.56 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.44–1.20 (m, 8H), 0.89 (m, 3H)。

実施例 32

(2R)-S-(2-オクタノイルアミノ-2-フェニルエチル)ホスフォロチオエート・二ナトリウム塩



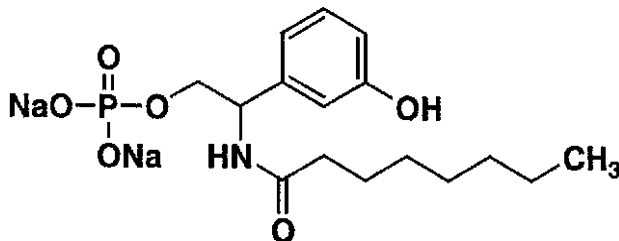
実施例 7 で製造した化合物の代わりに実施例 31 で製造した化合物を用いて、実施例 8 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.23 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.38–7.10 (m, 5H), 4.90–4.70 (m, 1H), 3.20–2.98 (m, 2H), 2.50–2.10 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.40–1.10 (m, 8H), 0.89 (t, J=6.3 Hz, 3H)。

実施例 33

2-(3-ヒドロキシフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



実施例 19 (43) で製造した化合物のフリー体 (460 mg) のメタノール (10 ml) 溶液に 6 N 塩酸水溶液を加えて pH 1 に調整し、室温で終夜撹拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をエタノール (10 ml) に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.61 ml) を加え、室温で 10 分間撹拌し、濃縮した。残渣にエタノールを加え

、濃縮して、以下の物性値を有する本発明化合物（325mg）を得た。

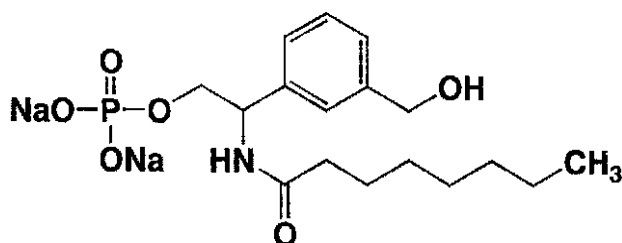
TLC: Rf 0.22 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.04 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.78 (br s, 1H), 6.74 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 6.59 (dd, J=7.8, 2.4 Hz, 1H), 4.82 (dd, J=8.1, 3.9 Hz, 1H), 4.00-3.86 (m, 2H), 2.36-2.18 (m, 2H), 1.68-1.53 (m, 2H), 1.35-1.24 (m, 8H), 0.91-0.86 (m, 3H)。

実施例 34

2-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩

10



(2R)-2-アミノ-2-フェニルエタノールの代わりに2-アミノ-2-(3-メトキシメトキシメチルフェニル)エタノールを用いて、参考例3→参考例8→実施例26→実施例24→実施例33で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

20

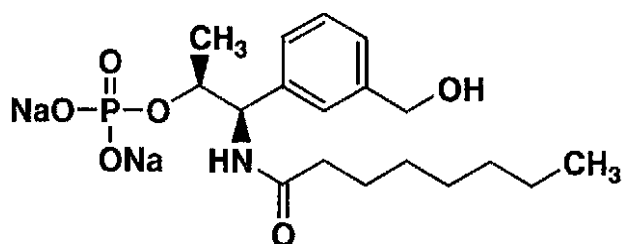
TLC: Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.34 (br s, 1H), 7.25-7.18 (m, 3H), 4.90-4.87 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.03-3.88 (m, 2H), 2.37-2.19 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.34-1.25 (m, 8H), 0.91-0.86 (m, 3H)。

実施例 34 (1)

(1S, 2R)-2-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-1-メチル-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩

30



(2R)-2-アミノ-2-(3-メトキシメトキシメチルフェニル)エタノールの代わりに(1S, 2R)-2-アミノ-1-メチル-2-(3-メトキシメトキシメチルフェニル)エタノールを用いて、実施例34で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

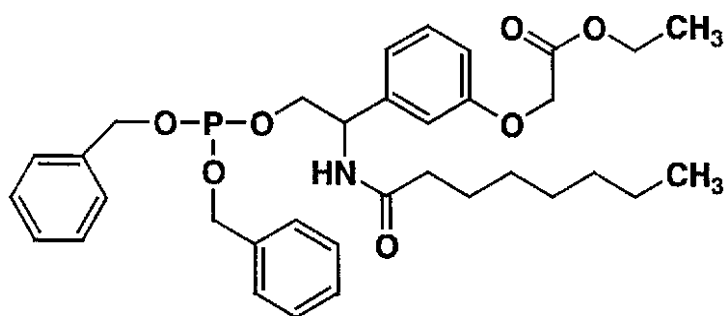
40

TLC: Rf 0.26 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.45 (br s, 1H), 7.31 (dt, J=7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 4.62-4.53 (m, 4H), 2.29-2.23 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.32-1.22 (m, 8H), 1.04 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.89-0.84 (m, 3H)。

参考例 14

ビス(ベンジルオキシ)-2-(3-エトキシカルボニルメトキシフェニル)-2-オクタノイルアミノエトキシホスフィン

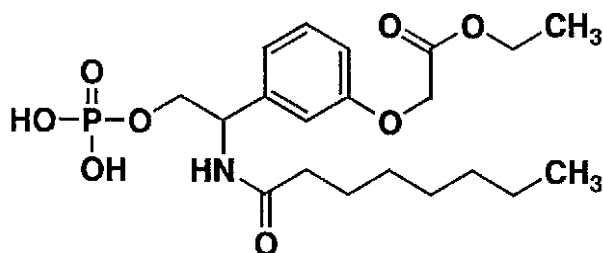


(2R)-2-octanoylamino-2-phenylethanolの代わりに2-octanoylamino-2-(3-ethoxycarbonylphenyl)ethanol、また参考例7で製造した化合物の代わりにジベンジルオキシジイソプロピルアミノホスフィンを用いて、参考例8で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する標題化合物を得た。
TLC: Rf 0.65 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1)。

10

実施例 3 5

2-(3-ethoxycarbonylphenyl)-2-octanoylaminoethyl phosphate



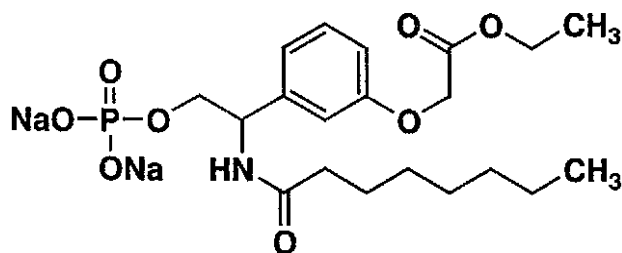
20

参考例14で製造した化合物を用いて、実施例26→実施例11で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム: メタノール: 水 = 65: 35: 8)。

実施例 3 6

2-(3-ethoxycarbonylphenyl)-2-octanoylaminoethyl phosphate・二ナトリウム塩



30

実施例35で製造した化合物(390mg)を用いて、1N水酸化ナトリウム水溶液の代わりに1M炭酸水素ナトリウム水溶液(1.74ml)を用いて実施例8で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム: メタノール: 水 = 65: 35: 8) ;

40

NMR (CD₃OD) : δ 7.19 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.76 (m, 1H), 4.85-4.83 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.04-3.86 (m, 2H), 2.40-2.18 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.40-1.20 (m) and 1.28 (t, J = 7.2 Hz) total 11H, 0.89 (br t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例 3 6 (1) ~ 実施例 3 6 (6)

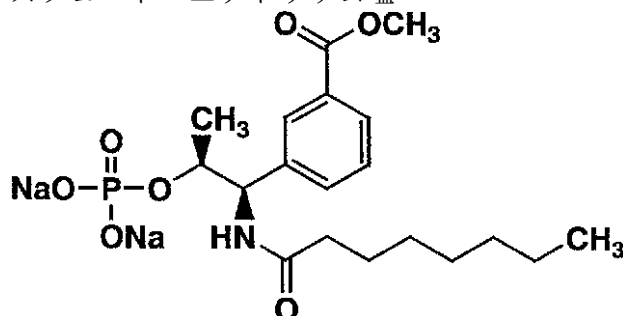
(2R)-2-amino-2-phenylethanolの代わりに相当するアミノアルコール、5-phenylpentanoic acidの代わりに相当するカルボン酸を用いて、参考例3→参考例14→実施例35→実施例36で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発

50

明化合物を得た。

実施例 36 (1)

(1S, 2R) - 2 - (3-メトキシカルボニルフェニル) - 1-メチル-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



10

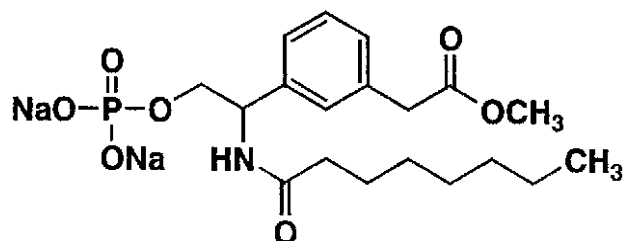
TLC: Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 8.03 (brs, 1H), 7.86 (brd, J=7.8 Hz, 1H), 7.75 (brd, J=7.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.69-4.60 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.35-2.19 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.32-1.16 (m, 8H), 1.04 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.88-0.83 (m, 3H)。

実施例 36 (2)

2 - (3-メトキシカルボニルメチルフェニル) - 2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩

20



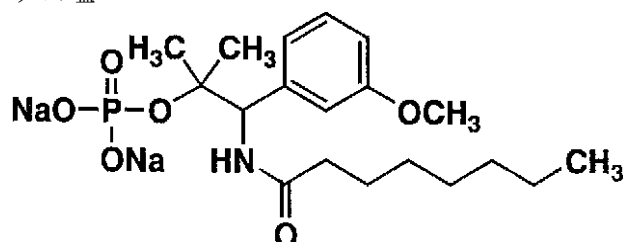
TLC: Rf 0.42 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.25-7.19 (m, 3H), 7.13-7.10 (m, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 4.02-3.87 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.37-2.18 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.37-1.25 (m, 8H), 0.88 (t, J=6.9 Hz, 3H)。

30

実施例 36 (3)

2 - (3-メトキシフェニル) - 1,1-ジメチル-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



40

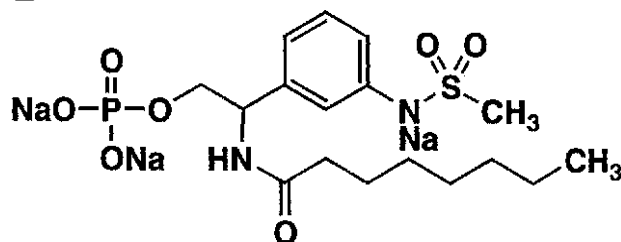
TLC: Rf 0.31 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);

NMR (CD₃OD): δ 7.13 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 2H), 6.73-6.69 (m, 1H), 4.49 (d, J=1.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.27 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.32-1.23 (m, 8H), 1.16 (s, 3H), 0.86 (t, J=6.3 Hz, 3H)。

50

実施例 36 (4)

2-((3-メチルスルホニルアミノフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・三ナトリウム塩

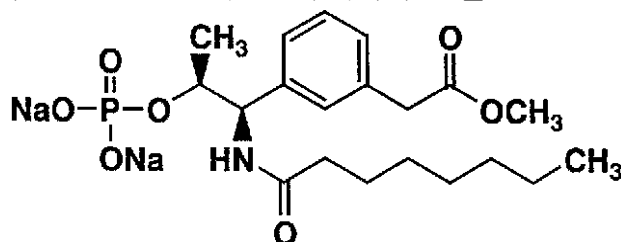


10

TLC: Rf 0.29 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);
 NMR (CD₃OD): δ 7.08 (brs, 1H), 7.05 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.93 (brd, J=7.5 Hz, 1H), 6.79 (brd, J=7.5 Hz, 1H), 4.84-4.81 (m, 1H), 4.00-3.87 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.36-2.18 (m, 2H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 8H), 0.91-0.86 (m, 3H)

実施例 36 (5)

(1S, 2R)-2-((3-メトキシカルボニルメチルフェニル)-1-メチル-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



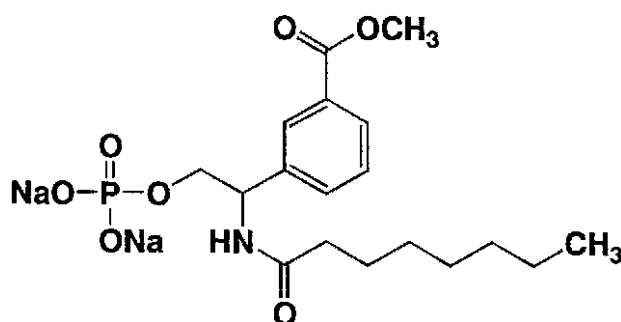
20

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);
 NMR (CD₃OD): δ 7.37-7.32 (m, 2H), 7.20 (brt, J=7.5 Hz, 1H), 7.11 (brd, J=7.5 Hz, 1H), 4.63-4.54 (m, 2H), 3.68 (d, J=15.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.60 (d, J=15.0 Hz, 1H), 2.34-2.18 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 2H), 1.34-1.20 (m, 8H), 1.04 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.89-0.84 (m, 3H)。

30

実施例 36 (6)

2-((3-メトキシカルボニルフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



40

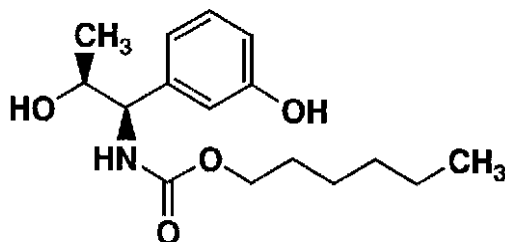
TLC: Rf 0.34 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);
 NMR (CD₃OD): δ 8.01 (brs, 1H), 7.86 (brd, J=8.1 Hz, 1H), 7.61 (brd, J=8.1 Hz, 1H), 7.39 (t, J=8.1 Hz, 1H), 4.94 (dd, J=8.1, 3.9 Hz, 1H), 4.06-3.93 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.39-2.20 (m, 2H), 1.66-1.53 (m, 2H), 1.34-1.22 (m, 8H), 0.91-0.84 (m, 3H)

50

）。

参考例 15

(1S, 2R) - 2-ヘキシルオキシカルボニルアミノ-1-メチル-2-(3-ヒドロキシフェニル)エタノール



10

(1R, 2S) - 2-ヒドロキシ-1-(3-ヒドロキシフェニル)プロピルアミン (17.2 g) のテトラヒドロフラン (500 ml) 溶液に、0.5 M 炭酸水素ナトリウム水溶液 (500 ml) を加え、0℃で攪拌した。クロロギ酸ヘキシル (14 g) のジオキサン (20 ml) 溶液を滴下し、0℃で30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (300 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 → 2 : 1 → 3 : 2) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (24.2 g) を得た。

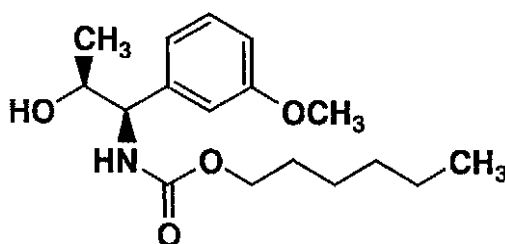
TLC : Rf 0.22 (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.16 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.78-6.72 (m, 3H), 5.70 (brd, J = 7.4 Hz, 1H), 4.56 (brs, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.70-1.40 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 6H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.87 (brt, J = 6.8 Hz, 3H)。

20

参考例 16

(1S, 2R) - 2-ヘキシルオキシカルボニルアミノ-1-メチル-2-(3-メトキシフェニル)エタノール



30

参考例 15 で製造した化合物 (5.90 g) の N, N'-ジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に、炭酸カリウム (6.91 g)、ヨウ化メチル (2.0 ml) を加え、45℃で13時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 7 : 1 → 5 : 1 → 3 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (4.11 g) を得た。

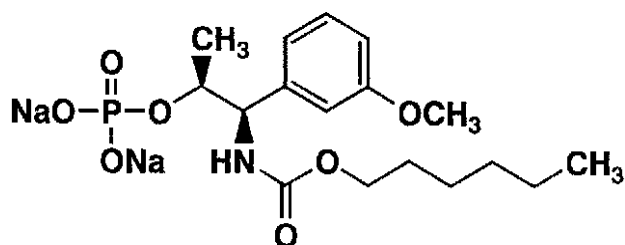
40

TLC : Rf 0.33 (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.26 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 6.89-6.82 (m, 3H), 5.53 (brd, J = 7.4 Hz, 1H), 4.60 (brs, 1H), 4.20-3.95 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.90-1.70 (m, 3H), 1.40-1.20 (m, 6H), 1.10 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.87 (brt, J = 6.6 Hz, 3H)。

実施例 37

(1S, 2R) - 2-ヘキシルオキシカルボニルアミノ-1-メチル-2-(3-メトキシフェニル)エチルホスフェート・二ナトリウム塩



2-オクタノイルアミノ-2-(3-エトキシカルボニルメトキシフェニル)エタノールの代わりに参考例16で製造した化合物を用いて、参考例14→実施例26→実施例11→実施例8で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

10

TLC: Rf 0.42 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4);

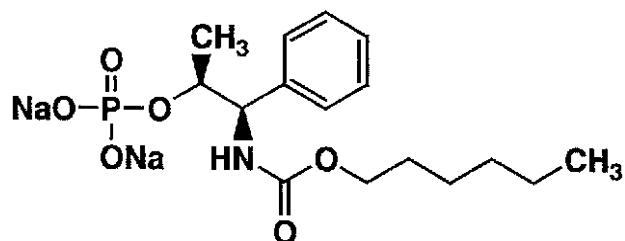
NMR (CD₃OD): δ 7.16 (t, J=8 Hz, 1H), 7.04-6.94 (m, 2H), 6.78-6.72 (m, 1H), 4.68-4.54 (m, 1H), 4.52 (brs) and 4.40 (brs) total 1H, 3.94 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.64-1.50 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 6H), 1.06 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.88 (m, 3H)

。

実施例37(1)

(1S, 2R)-2-ヘキシルオキシカルボニルアミノ-1-メチル-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩

20



参考例16で製造した化合物の代わりに(1S, 2R)-2-ヘキシルオキシカルボニルアミノ-1-メチル-2-フェニルエタノールを用いて、実施例37で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。TLC: Rf 0.44 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

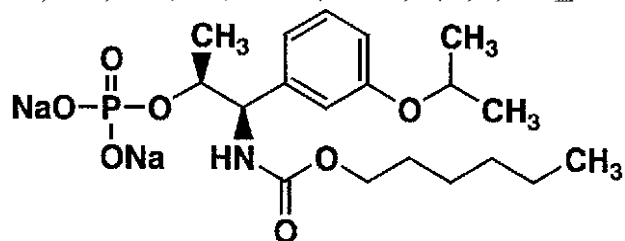
30

NMR (CD₃OD): δ 7.43 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.30-7.15 (m, 3H), 4.62 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.93 (t, J=6.6 Hz, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.43-1.15 (m, 6H), 1.04 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.88 (t, J=6.9 Hz, 3H)。

実施例37(2)

(1S, 2R)-2-ヘキシルオキシカルボニルアミノ-1-メチル-2-(3-イソプロピルオキシフェニル)エチルホスフェート・二ナトリウム塩

40



参考例16で製造した化合物の代わりに(1S, 2R)-2-ヘキシルオキシカルボニルアミノ-1-メチル-2-(3-イソプロピルオキシフェニル)エタノールを用いて、実施例37で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

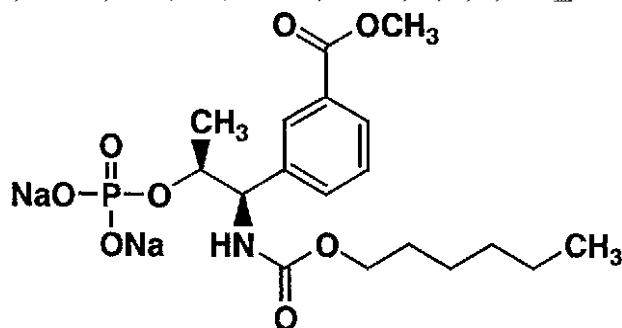
TLC: Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

50

NMR (CD₃OD) : δ 7.14 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.01–6.96 (m, 2H), 6.72 (dd, J=7.2 Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.64–4.58 (m, 2H), 4.50–4.37 (m, 1H), 3.96–3.78 (m, 2H), 1.61–1.51 (m, 2H), 1.40–1.25 (m, 12H), 1.06 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.90–0.86 (m, 3H)。

実施例 37 (3)

(1S, 2R) – 2 – ヘキシルオキシカルボニルアミノ – 2 – (3 – メトキシカルボニルフェニル) – 1 – メチルエチルホスフェート・二ナトリウム塩



10

参考例 16 で製造した化合物の代わりに (1S, 2R) – 2 – ヘキシルオキシカルボニルアミノ – 1 – メチル – 2 – (3 – メトキシカルボニル) フェニルエタノールを用いて、参考例 14 → 実施例 26 → 実施例 11 → 実施例 36 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

20

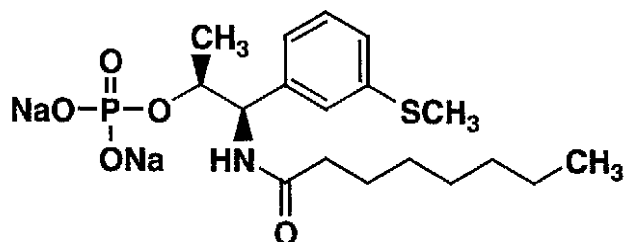
TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール : 水 = 65 : 35 : 8) ;

NMR (CD₃OD) : δ 8.03–7.96 (m, 1H), 7.87 (brd, J=7.8 Hz, 1H), 7.76 (brd, J=7.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.70–4.59 (m, 1H), 4.56–4.47 (m, 1H), 3.94–3.70 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.60–1.49 (m, 2H), 1.37–1.22 (m, 6H), 1.04 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.91–0.78 (m, 3H)。

実施例 38

(1S, 2R) – 1 – メチル – 2 – (3 – メチルチオフェニル) – 2 – オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩

30



(2R) – 2 – アミノ – 2 – フェニルエタノールの代わりに (1S, 2R) – 2 – アミノ – 1 – メチル – 2 – (3 – メチルチオフェニル) エタノールを用いて、参考例 3 → 実施例 5 → 実施例 7 → 実施例 8 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

40

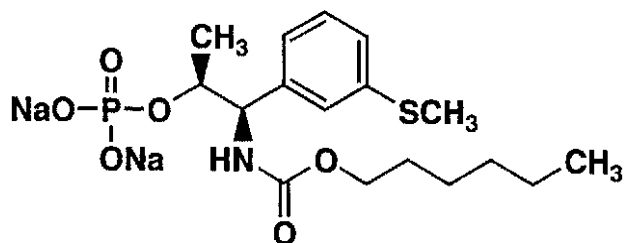
TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール : 水 = 65 : 25 : 4) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.31 (brs, 1H), 7.24 (brd, J=7.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.10 (brd, J=7.5 Hz, 1H), 4.60 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.35–2.18 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.30–1.20 (m, 8H), 1.05 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.86 (brt, J=6.6 Hz, 3H)。

実施例 39

(1S, 2R) – 2 – ヘキシルオキシカルボニルアミノ – 1 – メチル – 2 – (3 – メチルチオフェニル) エチルホスフェート・二ナトリウム塩

50



(1R, 2S) - 2-ヒドロキシ-1-(3-ヒドロキシフェニル)プロピルアミンの代わりに(1S, 2R) - 2-アミノ-1-メチル-2-(3-メチルチオフェニル)エタノールを用いて、参考例15→実施例5→実施例7→実施例8で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

10

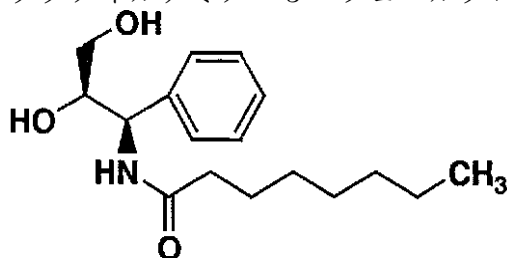
TLC: Rf 0.62 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.31-7.16 (m, 3H), 7.10 (dt, J=7.5 Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.66-4.56 (m, 1H), 4.47-4.37 (m, 1H), 3.95-3.78 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.39-1.23 (m, 6H), 1.04 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.88 (t, J=6.9 Hz, 3H)。

参考例 17

(2R, 3R) - 3-オクタノイルアミノ-3-フェニルプロパン-1, 2-ジオール

20



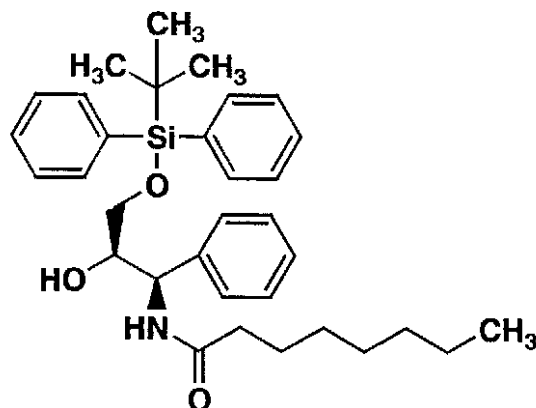
(2R) - 2-アミノ-2-フェニルエタノールの代わりに(2R, 3R) - 3-アミノ-3-フェニルプロパン-1, 2-ジオールを用いて参考例3で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.60 (酢酸エチル)。

30

参考例 18

(2R, 3R) - 2-ヒドロキシ-3-オクタノイルアミノ-3-フェニルプロピル-tert-ブチルジフェニルシリルエーテル



40

参考例17で製造した化合物(1.27g)のジメチルホルムアミド(20ml)溶液に室温でイミダゾール(589mg)およびtert-ブチルジフェニルクロロシラン(1.43g)を加え、終夜攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物(2.3g)を得た。

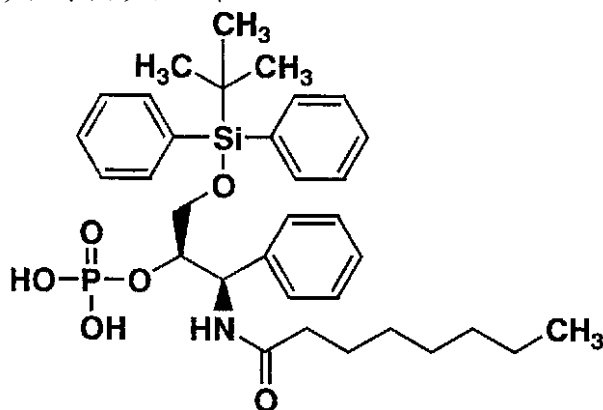
TLC: Rf 0.35 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

50

NMR (CDCl₃) : δ 7.73 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.45–7.30 (m, 6H), 7.28–7.20 (m, 5H), 6.70 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.19 (dd, J=8.1, 4.2 Hz, 1H), 3.99 (dd, J=9.6, 4.2 Hz, 1H), 3.59 (dd, J=10.8, 4.2 Hz, 1H), 3.48 (dd, J=10.8, 5.7 Hz, 1H), 2.18 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.38–1.15 (m, 8H), 1.09 (s, 9H), 0.87 (t, J=6.6 Hz, 3H)。

参考例 19

(1R, 2R) - 1-tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル-2-オクタノイルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート

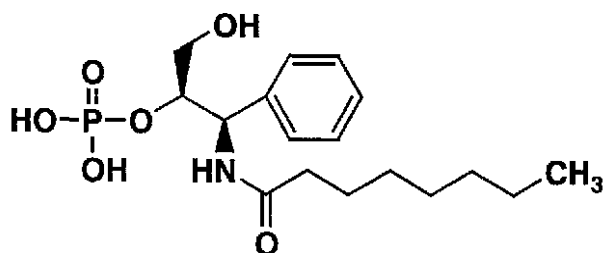


2-オクタノイルアミノ-2-(3-エトキシカルボニルメトキシフェニル)エタノールの代わりに参考例 18 で製造した化合物を用いて、参考例 14 → 実施例 26 → 実施例 11 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール : 水 = 65 : 25 : 4)。

実施例 40

(1R, 2R) - 1-ヒドロキシメチル-2-オクタノイルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート



参考例 19 で製造した化合物 (1.83 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、室温で 1 M テトラブチルアンモニウムフルオリド・テトラヒドロフラン溶液 (7.5 ml) を加え、15 分間攪拌した。反応混合物に水および 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え pH 12 とし、ジエチルエーテルで抽出した。水層に 2 N 塩酸水溶液を加え pH 1 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して以下の物性値を有する本発明化合物 (700 mg) を得た。

TLC : Rf 0.23 (クロロホルム : メタノール : 水 = 65 : 25 : 4) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.42–7.20 (m, 5H), 5.28 (d, J=5 Hz, 1H), 4.60–4.43 (m, 1H), 3.60–3.40 (m, 2H), 2.28 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.40–1.20 (m, 8H), 0.88 (m, 3H)。

実施例 41

(1R, 2R) - 1-ヒドロキシメチル-2-オクタノイルアミノ-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩

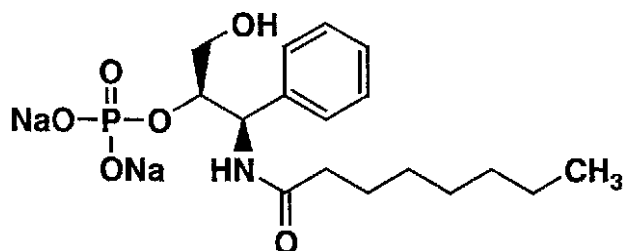
10

20

30

40

50



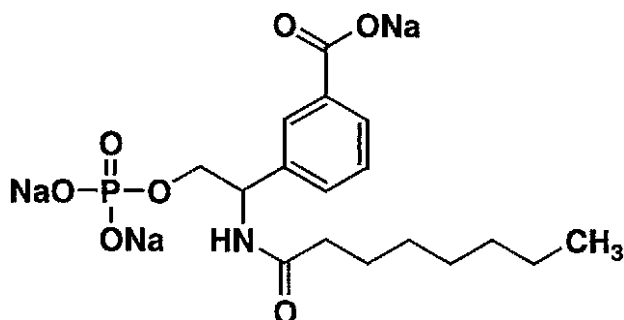
実施例 40 で製造した化合物を用いて実施例 8 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.23 (クロロホルム : メタノール : 水 = 65 : 25 : 4) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.26 – 7.14 (m, 3H), 4.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.38 – 3.25 (m, 2H), 2.36 – 2.18 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.38 – 1.18 (m, 8H), 0.86 (t, J = 6.3 Hz, 3H)。

実施例 42

2-(3-カルボキシフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・三ナトリウム塩



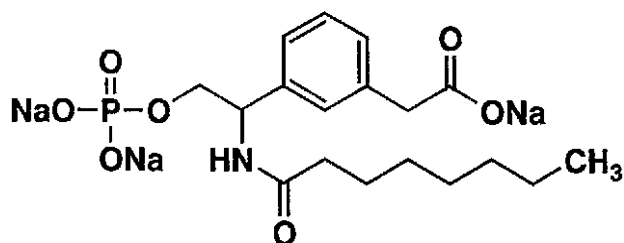
実施例 36 (6) で製造した化合物 (775 mg) をエタノール (5.0 ml) およびテトラヒドロフラン (5.0 ml) 混合溶媒に溶解し、氷冷下 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.96 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に 2 N 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N 塩酸水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣にエタノールおよび 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温で 10 分間攪拌し、濃縮した。反応混合物にエタノールを加え、濃縮して、下記物性値を有する本発明化合物 (750 mg) を得た。

TLC : Rf 0.20 (クロロホルム : メタノール : 水 = 65 : 35 : 8) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.96 (b r s, 1H), 7.80 (d t, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (b r d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.98 – 4.94 (m, 1H), 4.04 – 3.90 (m, 2H), 2.38 – 2.20 (m, 2H), 1.65 – 1.54 (m, 2H), 1.34 – 1.22 (m, 8H), 0.90 – 0.86 (m, 3H)。

実施例 42 (1)

2-(3-カルボキシメチルフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・三ナトリウム塩



実施例 36 (6) で製造した化合物の代わりに実施例 36 (2) で製造した化合物を用いて、実施例 42 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を

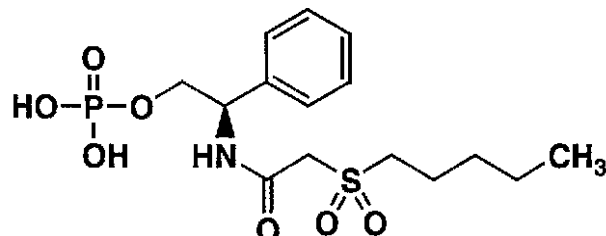
得た。

TLC: Rf 0.28 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.26 (br s, 1H), 7.18 (br s, 3H), 4.92-4.88 (m, 1H), 4.02-3.88 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.34-2.18 (m, 2H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.36-1.24 (m, 8H), 0.90-0.86 (m, 3H)。

実施例 4 3

(2R)-2-(2-ペンチルスルホニルアセチル)アミノ-2-フェニルエチルホスフェート



10

実施例 2 1 で製造した化合物 (166 mg) のメタノール (2.5 ml) 溶液に 0℃ でポタシウムパーオキシモノスルフェート (商品名: オキシソ) (311 mg) の水 (2.5 ml) 溶液を加え、0℃ で 3 時間、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をメタノールで洗浄し、濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、1 N 塩酸

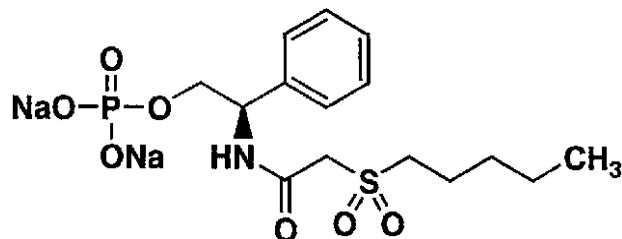
20

(132 mg) を得た。

TLC: Rf 0.16 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4)。

実施例 4 4

(2R)-2-(2-ペンチルスルホニルアセチル)アミノ-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩



30

実施例 7 で製造した化合物の代わりに実施例 4 3 で製造した化合物を用いて、実施例 8 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物 (148 mg) を得た。

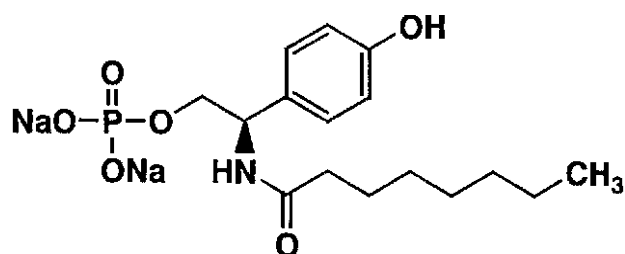
TLC: Rf 0.16 (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.40 (br d, J=7.2 Hz, 2H), 7.30-7.15 (m, 3H), 4.91 (dd, J=8.1, 3.9 Hz, 1H), 4.05-3.90 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 4H), 0.89 (br t, J=7.2 Hz, 3H)。

40

実施例 4 5

(2R)-2-(4-ヒドロキシフェニル)-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート・二ナトリウム塩



(2R)-2-アミノ-2-フェニルエタノールの代わりに(2R)-2-アミノ-2-(4-ベンジルオキシフェニル)エタノールを用いて、参考例3→参考例14→実施例26→実施例11→実施例8で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

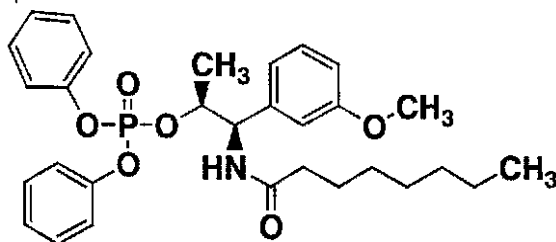
10

TLC: Rf 0.26 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

NMR (CD₃OD): δ 7.14 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.68 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.82 (dd, J=8.1, 4.8 Hz, 1H), 3.95-3.86 (m, 2H), 2.35-2.16 (m, 2H), 1.66-1.52 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 8H), 0.91-0.86 (m, 3H)。

実施例46

ジフェニル-(1S, 2R)-2-メトキシフェニル-1-メチル-2-オクタノイルアミノエチルホスフェート



20

参考例1で製造した化合物の代わりに(1S, 2R)-2-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-2-オクタノイルアミノエタノールを用いて、実施例1で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。TLC: Rf 0.47 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

30

NMR (CDCl₃): δ 7.34 (m, 4H), 7.24-7.15 (m, 7H), 6.88-6.74 (m, 3H), 6.69 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.10-4.98 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.60-1.46 (m, 2H), 1.34-1.14 (m) and 1.24 (d, J=6.3 Hz) total 11H, 0.85 (t, J=6.6 Hz, 3H)。

[製剤例]

製剤例1

以下の各成分を常法により混合したのち、打錠して、一錠中に5mgの活性成分を含有する錠剤100錠を得た。

- ・(R)-2-(N-オクタノイルアミノ)-2-フェニルエチルホスフェート・二ナトリウム塩(実施例8で製造した化合物) . . . 500mg
- ・カルボキシメチルセルロースカルシウム . . . 200mg
- ・ステアリン酸マグネシウム . . . 100mg
- ・微結晶セルロース . . . 9.2g

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 F	9/165	(2006.01)	C 0 7 F	9/165	U
C 0 7 F	9/58	(2006.01)	C 0 7 F	9/58	Z
C 0 7 F	9/655	(2006.01)	C 0 7 F	9/655	
C 0 7 F	9/6553	(2006.01)	C 0 7 F	9/6553	

- (56)参考文献 米国特許第05610176 (US, A)
 ASCHAUER, H. et al, Highly purified lipid X is devoid of immunostimulatory activity. Isolation and characterization of immunostimulating contaminants in a batch of synthetic lipid X, Journal of Biological Chemistry, 1990年, Vol.265, No.16, p.9159-64

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07F 9/09
 A61K 31/66
 A61P 3/10
 A61P 9/00
 A61P 29/00
 A61P 31/00
 A61P 43/00
 C07F 9/165
 C07F 9/58
 C07F 9/655
 C07F 9/6553
 CA/REGISTRY(STN)