

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-505759

(P2010-505759A)

(43) 公表日 平成22年2月25日 (2010.2.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 323/00 (2006.01)	C 0 7 D 323/00 C S P	4 C 0 2 2
A 6 1 K 31/335 (2006.01)	A 6 1 K 31/335	4 C 0 5 0
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C 0 6 3
A 6 1 P 33/06 (2006.01)	A 6 1 P 33/06	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 124 頁) 最終頁に続く		

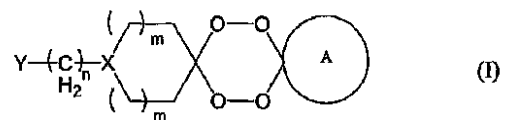
(21) 出願番号	特願2009-529773 (P2009-529773)	(71) 出願人	509089775
(86) (22) 出願日	平成19年10月1日 (2007.10.1)		リバプール・スクール・オブ・トロピカル・メディスン
(85) 翻訳文提出日	平成21年5月29日 (2009.5.29)		イギリス、エル3・5キューエー、リバプール、ペンブルクプレイス
(86) 国際出願番号	PCT/GB2007/003724	(74) 代理人	100100114
(87) 国際公開番号	W02008/038030		弁理士 西岡 伸泰
(87) 国際公開日	平成20年4月3日 (2008.4.3)	(74) 代理人	100128831
(31) 優先権主張番号	0619333.8		弁理士 杉岡 佳子
(32) 優先日	平成18年9月30日 (2006.9.30)	(74) 代理人	100156030
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 辻本 孝臣

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ジスピロテトラオキサン化合物

(57) 【要約】

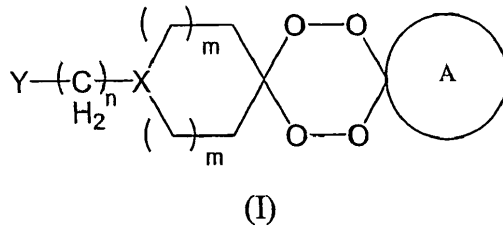
化学式(I)を有している化合物であって、環Aが置換又は非置換の単環式又は多環式の環を表し、 $m =$ 正の整数であり、 $n = 0 \sim 5$ であり、 $X = CH$ であり、 $Y = C(O)NR^1R^2$ 、 NR^1R^2 、又は $S(O)_2R^4$ であって、 R^1 、 R^2 、及び R^4 はそれぞれ、H、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換アミン、置換又は非置換炭素環式環、置換又は非置換複素環式環、又はそれらの任意の組み合わせからなる群より個別に選択されるか又は、 R^1 及び R^2 は、置換又は非置換複素環式環の部分を形成するように連結している、又は、 $X = N$ であり、 $Y = S(O)_2R^3$ であって、 R^3 は、H、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換アミン、置換又は非置換炭素環式環、置換又は非置換複素環式環、又はそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学式(I)を有している化合物であって、



10

該化学式(I)において、

環 A は、置換又は非置換の単環式又は多環式の環を表し、

m = 正の整数であり、

n = 0 ~ 5 であり、

X = CH 及び Y = C(O)NR¹R²、NR¹R²、又は S(O)₂R⁴ であり、
ここで R¹、R²、及び R⁴ は、それぞれ、H、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換アミン、置換又は非置換炭素環式環、置換又は非置換複素環式環、又はその任意の組み合わせからなる群より個別に選択されるか又は、R¹ 及び R² は、置換又は非置換複素環式環の部分を形成するように連結している、又は、

20

X = N であり、Y = S(O)₂R³ 又は C(O)R³ である。但し、R³ は、H、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換アミン、置換又は非置換炭素環式環、置換又は非置換複素環式環、又はそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される化合物。

【請求項 2】

環 A は 3 ~ 30 の炭素原子を含む請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

環 A は 5 ~ 15 の炭素原子を含む請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

環 A は、置換又は非置換の単環又は多環アルキル環である請求項 1、2 又は 3 に記載の化合物。

30

【請求項 5】

環 A は、置換又は非置換シクロペンチル環、置換又は非置換シクロヘキシル環、置換又は非置換シクロドデカニル環、置換又は非置換アダマンチル基からなる群より選択される上記請求項の何れかに記載の化合物。

【請求項 6】

X = CH、Y = C(O)NR¹R²、又は NR¹R²、R¹ = H、R² = アルキル基であり、エステル基、アミン基又はアミド基で置換される上記請求項の何れかに記載の化合物。

【請求項 7】

前記アルキル基は、エチル基である請求項 6 に記載の化合物。

40

【請求項 8】

前記アミノ基は、ジエチルアミノエチル基である請求項 6 又は 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記エステル基は、メチルエステル基である請求項 6 又は 7 に記載の化合物。

【請求項 10】

X = CH、Y = C(O)NR¹R²、又は NR¹R²、R¹ = H であり、R² は、置換又は非置換炭素環式環、或いは置換又は非置換複素環式環を含み、0、1、又は複数のメチレン基が、前記炭素環式又は複素環式環と、Y 群の窒素原子との間に提供されている請求項 1 乃至 5 の何れか 1 つに記載の化合物。

50

【請求項 11】

R^2 は、3～6の炭素原子を含む置換又は非置換シクロアルキル基を含む請求項10に記載の化合物。

【請求項 12】

前記シクロアルキル基は、Y群の窒素原子に直接結合される請求項11に記載の化合物。

【請求項 13】

R^2 は、3～6の炭素原子及び少なくとも一つのヘテロ原子を含んでいる置換又は非置換複素環式基を含み、前記又は各ヘテロ原子は、窒素、酸素及び硫黄からなる群より別々に選択される請求項10に記載の化合物。

10

【請求項 14】

前記複素環式基が2つのメチレン基を介してY群の窒素原子に連結される請求項13に記載の化合物。

【請求項 15】

前記複素環式基は、ピロリジル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルフォリニル基及びチオモルフォリニルスルホン基からなる群より選択される請求項13又は14に記載の化合物。

【請求項 16】

$X = CH$ 、 $Y = C(O)NR^1R^2$ 又は NR^1R^2 であり、ピロリジル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルフォリニル基及びチオモルフォリニルスルホン基からなる群より選択される置換又は非置換複素環式環の部分を形成するよう R^1 及び R^2 が連結している請求項1乃至5の何れか1つに記載の化合物。

20

【請求項 17】

$X = N$ 、 $Y = S(O)_2R^3$ 、又は $C(O)R^3$ であり、 R^3 は、ピロリジル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルフォリニル基及びチオモルフォリニルスルホン基からなる群より選択される置換又は非置換フェニル基、又は、置換又は非置換複素環式基である請求項1乃至5の何れか1つに記載の化合物。

【請求項 18】

$m = 1$ 、 $n = 0$ 、 $X = CH$ 、そして $Y = NHR^2$ であり、 R^2 は、H、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換アミン、置換又は非置換炭素環式環、置換又は非置換複素環式環、又はそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される請求項1に記載の化合物。

30

【請求項 19】

$m = 1$ 、 $n = 1$ 、 $X = CH$ 、 $Y = C(O)NR^1R^2$ であり、 R^1 及び R^2 はそれぞれ、H、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換アミン、置換又は非置換炭素環式環、置換又は非置換複素環式環、又はそれらの任意の組み合わせからなる群より個別に選択されるか又は、 R^1 及び R^2 は置換又は非置換複素環式環の部分を形成するように連結している請求項1に記載の化合物。

【請求項 20】

$m = 1$ 、 $n = 0$ 、 $X = N$ 、 $Y = S(O)_2R^3$ 、又は $C(O)R^3$ であり、 R^3 は、H、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換アミン、置換又は非置換炭素環式環、置換又は非置換複素環式環、又はそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される請求項1に記載の化合物。

40

【請求項 21】

環Aは、アダマンチル基である請求項18、19又は20に記載の化合物。

【請求項 22】

$m = 1$ 、 $n = 0$ 、 $X = CH$ 、そして $Y = NHR^2$ であり、 R^2 は、H、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換アミン、置換又は非置換炭素環式環、置換又は非置換複素環式環、又はそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される請求項1乃至5の何れか1つに記載の化合物。

50

【請求項 23】

$m = 1$ 、 $n = 1$ 、 $X = CH$ 、 $Y = S(O)_2 R^4$ であり、 R^4 は、H、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換アミン、置換又は非置換炭素環式環、置換又は非置換複素環式環、又はそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される請求項 1 乃至 5 の何れか 1 つに記載の化合物。

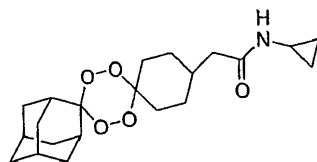
【請求項 24】

$m = 1$ 、 $n = 0$ 、 $X = N$ 、そして $Y = C(O)R^3$ であり、 R^3 は、置換又は非置換アミン基、又は、窒素原子が複素環式環をカルボニル炭素原子又は Y 群に接続する場合、前記窒素原子を含んでいる置換又は非置換複素環式環である請求項 1 乃至 5 の何れか 1 つに記載の化合物。

10

【請求項 25】

化学式 (II) を有している化合物。

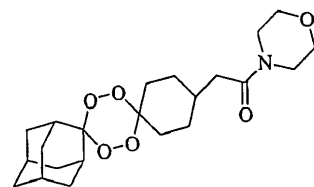


(II)

20

【請求項 26】

化学式 (III) を有している化合物。

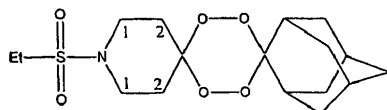


(III)

30

【請求項 27】

化学式 (IX) を有している化合物。

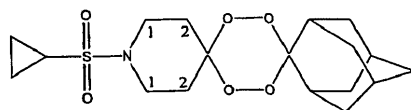


(IX)

【請求項 28】

化学式 (X) を有している化合物。

40



(X)

【請求項 29】

上記請求項の何れかに記載の化合物及び医薬的に許容可能な賦形剤を具備している医薬組成物。

50

【請求項 30】

請求項 1 乃至 28 の何れか 1 つに記載の化合物及び医薬的に許容可能な賦形剤を具えているマラリアの治療のための医薬組成物。

【請求項 31】

マラリアの治療のための薬剤の作製における請求項 1 乃至 28 の何れか 1 つに記載の化合物の使用。

【請求項 32】

請求項 1 乃至 28 の何れか 1 つに記載の化合物の治療有効量を人間又は動物の患者に投与することを含む前記患者のマラリア治療の方法。

【請求項 33】

請求項 1 乃至 28 の何れか 1 つに記載の化合物及び医薬的に許容可能な賦形剤を具えている癌治療のための医薬組成物。

【請求項 34】

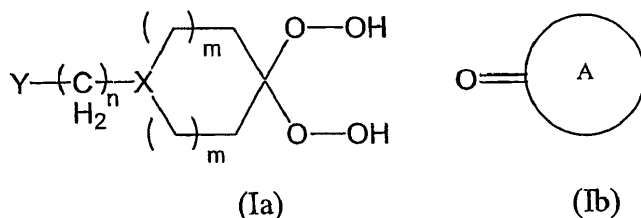
癌治療のための薬剤作製における請求項 1 乃至 28 の何れか 1 つに記載の化合物の使用。

【請求項 35】

請求項 1 乃至 28 の何れか 1 つに記載の化合物の治療有効量を人間又は動物の患者に投与することを含む、前記患者の癌治療方法。

【請求項 36】

請求項 1 に記載の化合物を生成する方法であって、化学式 (I a) を有しているビスヒドロペルオキシド化合物と、化学式 (I b) を有するケトンとを反応させることを含む方法。



【請求項 37】

適切な出発物質を酸化剤を用いて酸化させ、未反応の過剰の酸化剤から化合物 (I a) を分離することによって、化合物 (I a) と化合物 (I b) とを反応させる前に化合物 (I a) を調製する請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

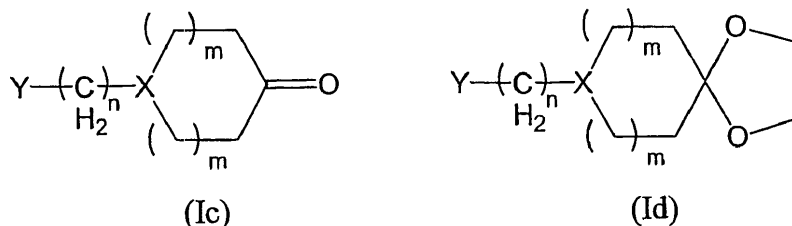
前記酸化剤は過酸化水素である請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記適切な出発物質の酸化がアセトニトリルの存在下で行なわれる請求項 37 又は 38 に記載の方法。

【請求項 40】

前記適切な出発物質は、化合物 (I c) 及び (I d) からなる群より選択される請求項 37、38 又は 39 に記載の方法。



【請求項 41】

10

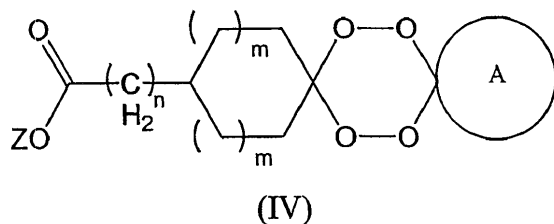
20

30

40

50

$X = CH$ 及び $Y = C(O)NR^1R^2$ である請求項 1 に記載の化合物を作成する方法であって、該方法は NHR^1R^2 と化学式 (I V) を有する化合物との間のアミドカップリング反応を含み、

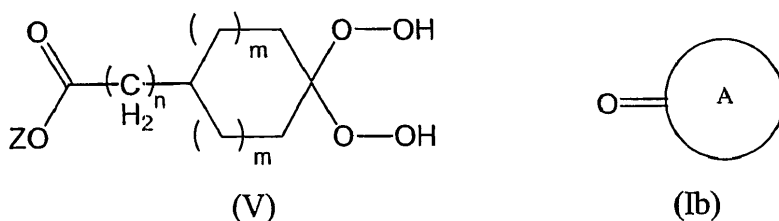


10

ここで、 $Z = H$ 又はアルキルである方法。

【請求項 4 2】

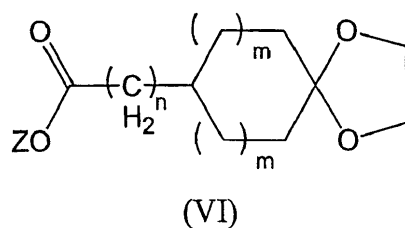
化合物 (V) と化合物 (I b) とを反応させることによって化合物 (I V) を調製する請求項 4 1 に記載の方法。



20

【請求項 4 3】

化合物 (V I) を酸化させることによって化合物 (V) を調製する請求項 4 2 に記載の方法。



30

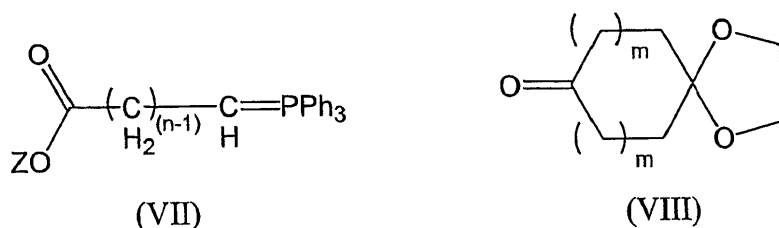
【請求項 4 4】

化合物 (V I) の酸化は、過酸化水素の添加によって行う請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

請求項 4 3 又は 4 4 に記載の方法であって、但し $n = 1 \sim 4$ であり、化合物 (V I I) と化合物 (V I I I) とを、該化合物間でウィッティヒ反応を容易にする条件の下で反応させて、その後該ウィッティヒ反応の結果として形成される $C = C$ 結合を水素化することによって、化合物 (V I) を調製する方法。

40

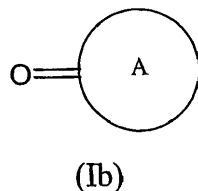
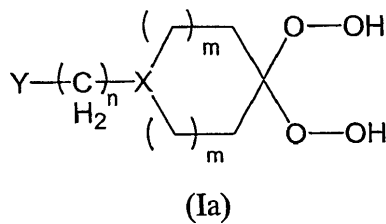
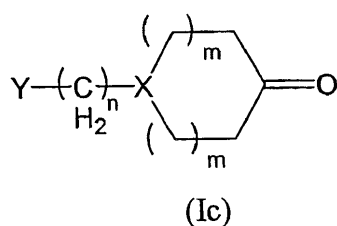


【請求項 4 6】

請求項 1 に記載の化合物を生成する方法であって、該方法は、ケトン化合物 (I c) と酸

50

化剤とを反応混合物内で反応させて前記ケトン(Ic)を酸化させ、ビスヒドロペルオキシド化合物(Ia)を提供することと、前記反応混合物にケトン化合物(Ib)を加えて、化合物(Ia)と前記ケトン(Ib)とを反応させることを含み、前記酸化反応及び前記化合物(Ia)と化合物(Ib)との反応は、フッ素化アルコール溶媒の存在下で行われる方法。



10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

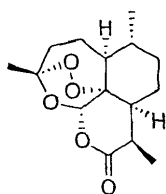
本発明はジスピロテトラオキサン化合物に関し、特に、しかし限定することなく、マラリア及び/又は癌の治療に用いられるためのジスピロテトラオキサン化合物に関し、又このような化合物を製作する方法に関する。

【背景技術】

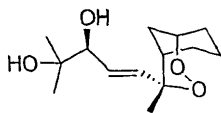
【0002】

アルテミシニンが発見されたこと及び過氧化物ファーマコフォアが抗マラリア活性にとって重要であると立証されたことによって、簡単であるが、有効な合成又は半合成エンドペルオキシドを合成する多くの試みが化学者によって為された。アルテミシニン(2)は、青蒿の自然に生じるエンドペルオキシド・セスキテルペン・ラクトン化合物である。青蒿は、漢方薬において用いられるハーブ治療薬である。アルテミシニン誘導体はマラリアに対して広く用いられるが、費用、供給量及び高い再発率は、依然としてこの薬物群に関する問題である。抗マラリア性効力を有する他の周知の過氧化物としては、イングザオス(Yingzhao) (3)、WR148999 (4)及びステロイド・アミド(5)が挙げられる。

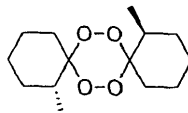
30



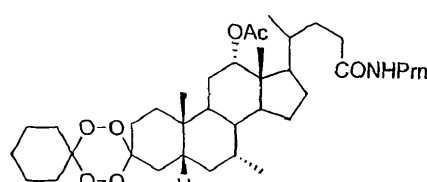
アルテミシニン (2)



イングザオス A (3)



WR148999 (4)



5

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

エンドペルオキシド基は、医薬品化学において重要な官能基である。それは、アルテメテル及びアーテスネートのようなアルテミシニン類の抗マラリア薬において含まれ、その中でそれがヘム(又は遊離鉄(II))と反応すると、寄生虫の死を引き起こす細胞障害性基を生成する。より最近では、アルテミシニン誘導の1,2,4-トリオキサン・モノマー及

50

びダイマーは、癌細胞増殖の有力な抑制因子であることが分かった。説明される半合成化合物における不利な点は、それらの生成には出発物質としてアルテミシニンが必要だということである。アルテミシニンは、青蒿の植物から低い収率で抽出され、かなりの作物生産を必要とする。従って、合成エンドペルオキシドを生成する新たな及び改良された手法の開発の多大な必要性がある。

【 0 0 0 4 】

テトラオキサンは大環状炭化水素及びラクトンの生成のために産業的に最初に用いられたが、V e n n e r s t r o mグループによる先駆的な研究によって、対称テトラオキサンが、生体外で優れた抗マラリア活性を有することが実証された。テトラオキサンは、アルテミシニンのような自然に生じる過酸化物質と類似の活動モードを有すると考えられている。

10

【 0 0 0 5 】

現在までに合成されたテトラオキサンにおける主要な欠点として、安定性に乏しいことや経口的な抗マラリア性活性が低いことが挙げられる。ステロイドを原料とする1, 2, 4, 5-テトラオキサン(例えば(5))を用いたいくつかの最近の成功を除いて、以前合成されたテトラオキサンは、すべて経口的な生体利用性に乏しい。第一世代テトラオキサン誘導体の多くが脂肪親和性が高く、それは吸収が低いことが生体利用性に影響する主な要因であると示唆するが、初回通過代謝が、有効な薬物吸収を減少させる役割をすることも明らかである。

20

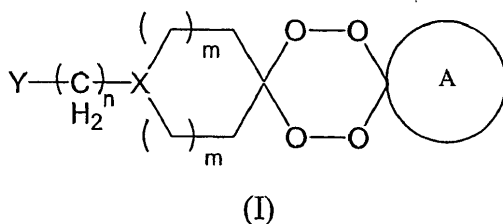
【 0 0 0 6 】

本発明の目的は、1つ又はそれ以上の上記の問題を取り除くか又は緩和することである。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 7 】

本発明の第1の態様によれば、化学式(I)を有する化合物が提供され、



30

ここで、環Aは、置換又は非置換の単環式又は多環式の環を表し、mは正の整数であり、nは0~5であり、

X = CHであり、Y = C(O)NR¹R²、NR¹R²、又はS(O)₂R⁴である。但し、R¹、R²、及びR⁴はそれぞれ、H、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換アミン、置換又は非置換炭素環式環、置換又は非置換複素環式環、又はそれらの任意の組み合わせからなる群より個別に選択されるか又は、R¹及びR²は、置換又は非置換複素環式環の部分形成するように連結している、

40

又は、

X = Nであり、Y = S(O)₂R³又はC(O)R³である。但し、R³は、H、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換アミン、置換又は非置換炭素環式環、置換又は非置換複素環式環、又はそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される。

【 0 0 0 8 】

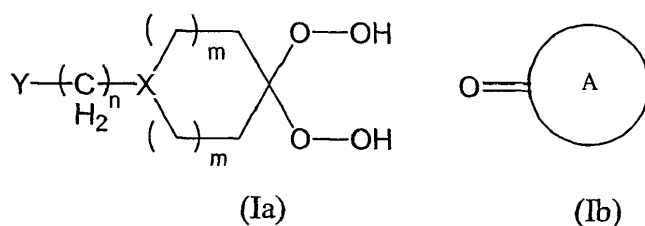
本発明の第1の態様による好ましい化合物は、薬物のテトラオキサン類において先例のない生体内水準の抗マラリア活性を有する。

【 0 0 0 9 】

本発明の第二態様は、本発明の第1の態様に従って化合物を生成する方法を提供し、該

50

方法は、化学式(I a)を有するビスヒドロペルオキシド化合物と、化学式(I b)を有するケトンとを反応させることを含む。



10

【0010】

本発明の第1の態様を形成している化合物において、環Aは、好ましくは3～30の炭素原子、より好ましくは、5～15の炭素原子、そして最も好ましくは6、8、10又は12の炭素原子を含む。環Aは好ましくは置換又は非置換の単環又は多環アルキル環である。

【0011】

二つ以上の環系を含む多環アルキル環は、隣接したリングが2つの隣接した炭素原子を共有するとき「結合」されることが出来、リングが共通の炭素原子を接続している少なくとも2つの共通の炭素原子(橋頭堡)及び少なくとも3つの非周期的鎖(橋)によって形成されるとき、「架橋」されることが出来、又は隣接した環が単一の共通の炭素原子によって連結されるとき、「スピロ」化合物となることが出来る。

20

【0012】

好ましくは、環Aは、置換又は非置換シクロペンチル環、置換又は非置換シクロヘキシル環、置換又は非置換シクロドデカニル環、置換又は非置換アダマンチル基からなる群より選択される。本発明の第1の態様を形成する化合物の特に好ましい実施形態において、環Aは、アダマンチル基である。

【0013】

本発明の第1の態様による化合物の好ましい実施形態において、 $X = CH$ 、 $Y = C(O)NR^1R^2$ 、又は NR^1R^2 、 $R^1 = H$ であり、 $R^2 =$ アルキル基であり、エステル基、アミン基又はアミド基で置換される。

30

前記アルキル基は、エチル基でもよい。

前記アミノ基は、ジエチルアミノエチル基でもよい。

前記エステル基は、メチルエステル基でもよい。

【0014】

本発明の第1の態様による化合物の更なる好ましい実施形態において、 $X = CH$ 、 $Y = C(O)NR^1R^2$ 、又は NR^1R^2 、 $R^1 = H$ であり、 R^2 は、置換又は非置換炭素環式環、置換又は非置換複素環式環を含み、0、1、又は複数のメチレン基が、前記炭素環式又は複素環式環と、Y群の窒素原子との間に提供されている。

【0015】

この実施形態において、 R^2 は、好ましくは、3～6の炭素原子を含む置換又は非置換シクロアルキル基を含む。最も好ましくは、シクロアルキル基は、Y群の窒素原子に直接結合される。

40

【0016】

或いは、 R^2 は、好ましくは、3～6の炭素原子及び少なくとも1つのヘテロ原子を含んでいる置換又は非置換複素環式基を含み、前記又は各ヘテロ原子は、窒素、酸素及び硫黄からなる群より別々に選択される。

【0017】

複素環式基は、任意の適切な数のメチレン基(例えば1、2、3又は4つのメチレン基)によって、Y群の窒素原子に連結されてもよい。複素環式基が2つのメチレン基を介してY群の窒素原子に連結されることが、最も好ましい。

50

【0018】

前記複素環式基は、好ましくは、ピロリジル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルフォリニル基及びチオモルフォリニルスルホン基からなる群より選択される。

【0019】

本発明の第1の態様による化合物の更なる好ましい実施形態において、 $X = CH$ 、 $Y = C(O)NR^1R^2$ 又は NR^1R^2 であり、 R^1 及び R^2 は、ピロリジル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルフォリニル基及びチオモルフォリニルスルホン基からなる群より選択される置換又は非置換複素環式環の部分を形成するように連結される。

【0020】

本発明の第1の態様による化合物の他の好ましい実施形態において、 $X = N$ 、 $Y = S(O)_2R^3$ 、又は $C(O)R^3$ である。但し R^3 は、ピロリジル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルフォリニル基及びチオモルフォリニルスルホン基からなる群より選択される置換又は非置換フェニル基、又は、置換又は非置換複素環式基である。

10

【0021】

本発明の第1の態様を形成している化合物の更に他の好ましい実施形態において、 $m = 1$ 、 $n = 0$ 、 $X = CH$ 、そして $Y = NHR^2$ であり、 R^2 は、 H 、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換アミン、置換又は非置換炭素環式環、置換又は非置換複素環式環又はそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される。

【0022】

好ましくは、環Aは、アダマンチル基である。

20

【0023】

更なる好ましい実施形態において、 $m = 1$ 、 $n = 1$ 、 $X = CH$ 、 $Y = S(O)_2R^4$ であり、 R^4 は、 H 、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換アミン、置換又は非置換炭素環式環、置換又は非置換複素環式環、又はそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される。

【0024】

環Aが $C_4 \sim C_{15}$ 炭素環式基であることが好ましい。より好ましくは、環Aは、シクロヘキサニル炭素環式基及びアダマンチル基から選択される。

【0025】

本発明の第1の態様のまた更なる好ましい実施形態において、 $m = 1$ 、 $n = 0$ 、 $X = N$ 、そして $Y = C(O)R^3$ であり、 R^3 は、置換又は非置換アミン基、又は窒素原子を含んでいる置換又は非置換複素環式環であり、但し前記窒素原子が複素環式環をカルボニル炭素原子又はY群に接続する。

30

【0026】

R^3 が置換されるアミン基である場合、即ち、アミン基の窒素原子が水素原子以外の原子及び/又は基で置換される場合、置換のパターンは、対称又は非対称でもよい。1つ又は両方のアミン置換基は同じ又は異なるアルキル又はアリール基でもよく、それは、それ自身置換又は非置換でもよい。好ましくは、アミン基は、1つ又は2つのメチル、エチル又はプロピル基で置換される。アミン基は、フェニル基等の芳香族基で置換されてもよい。

40

【0027】

環Aは、 $C_4 \sim C_{15}$ 炭素環式基でもよく、好ましくはシクロヘキサニル炭素環式基又はアダマンチル基である。

【0028】

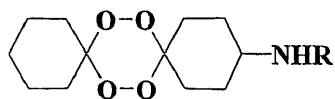
R^3 が、窒素原子が複素環式環をカルボニル炭素原子に接続する前記窒素原子を含んでいる置換又は非置換複素環式環である場合、 R^3 は、好ましくはピロリジル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルフォリニル基及びチオモルフォリニルスルホン基の部分を形成する。

【0029】

実施例において後述するように、適切なケトンを様々なアミノ化合物で還元的にアミノ

50

化することによって、化合物 14 ~ 19 が生成され、それは本発明の第 1 の態様において好ましい化合物を表す。



14-19

14 $R = CH(CH_2)_2$ 17 $R = CH_2CH_2N(CH_2)_4O$ 15 $R = CH_2CH_2N(CH_2)_4$ 18 $R = CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$

10

16 $R = CH_2CH_2N(CH_2)_5$ 19 $R = (CH_2)_4O$

【 0 0 3 0 】

本発明の第 1 の態様の化合物の又更なる好ましい実施形態において、 $m = 1$ 、 $n = 1$ 、 $X = CH$ 、 $Y = C(O)NR^1R^2$ であり、 R^1 及び R^2 はそれぞれ、H、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換炭素環式環、置換又は非置換複素環式環、又はそれらの任意の組み合わせからなる群より個別に選択されるか又は、 R^1 及び R^2 は置換又は非置換複素環式環の部分を形成するように連結している。

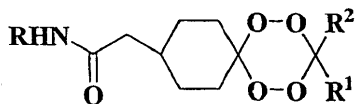
【 0 0 3 1 】

好ましくは、環 A は、アダマンチル基である。

20

【 0 0 3 2 】

本発明の第 1 の態様による好ましい化合物を、以下に表す。

27c-27i, R^1 及び $R^2 = (CH_2)_5$ 28c-28i, R^1 及び $R^2 = (CH_2)_{11}$ 29c-29j, R^1 及び R^2 = アダマンチルイジン,

30

但し

27c, R = CH(CH₂)₂**27d**, R = CH₂CH₂N(CH₂)₄**27e**, R = CH₂CH₂N(CH₂)₅**27f**, R = CH₂CH₂N(CH₂)₄O**27g**, R = CH₂CH₂N(C₂H₅)₂**27h**, R = (CH₂)₄O**27i**, R = CH₂CO₂CH₃**28c**, R = CH(CH₂)₂**28d**, R = CH₂CH₂N(CH₂)₄**28e**, R = CH₂CH₂N(CH₂)₅**28f**, R = CH₂CH₂N(CH₂)₄O**28g**, R = CH₂CH₂N(C₂H₅)₂**28h**, R = (CH₂)₄O**28i**, R = (CH₂)₄S

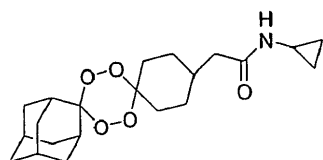
10

29c, R = CH(CH₂)₂**29d**, R = CH₂CH₂N(CH₂)₄**29e**, R = CH₂CH₂N(CH₂)₅**29f**, R = CH₂CH₂N(CH₂)₄O**29g**, R = CH₂CH₂N(C₂H₅)₂**29h**, R = (CH₂)₄O**29i**, R = (CH₂)₄S**29j**, R = CHCH(CH₃)₂CO₂CH₃**31**, R = (CH₂)₄SO₂, R¹&R²=(CH₂)₁₁**32**, R = (CH₂)₄SO₂, R¹&R²=アダマンチル

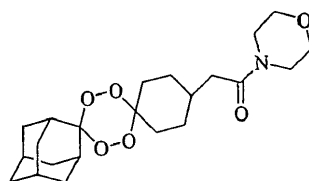
20

【 0 0 3 3 】

本発明の更なる態様は、化学式(II)及び(III)を有している化合物を提供する。



(II)



(III)

30

【 0 0 3 4 】

本発明の第1の態様による化合物の更なる好ましい実施形態において、 $m = 1$ 、 $n = 0$ 、 $X = N$ 、 $Y = S(O)_2 R^3$ 、又は $C(O)R^3$ である。但し R^3 は、H、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換炭素環式環、置換又は非置換複素環式環、又はそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される。

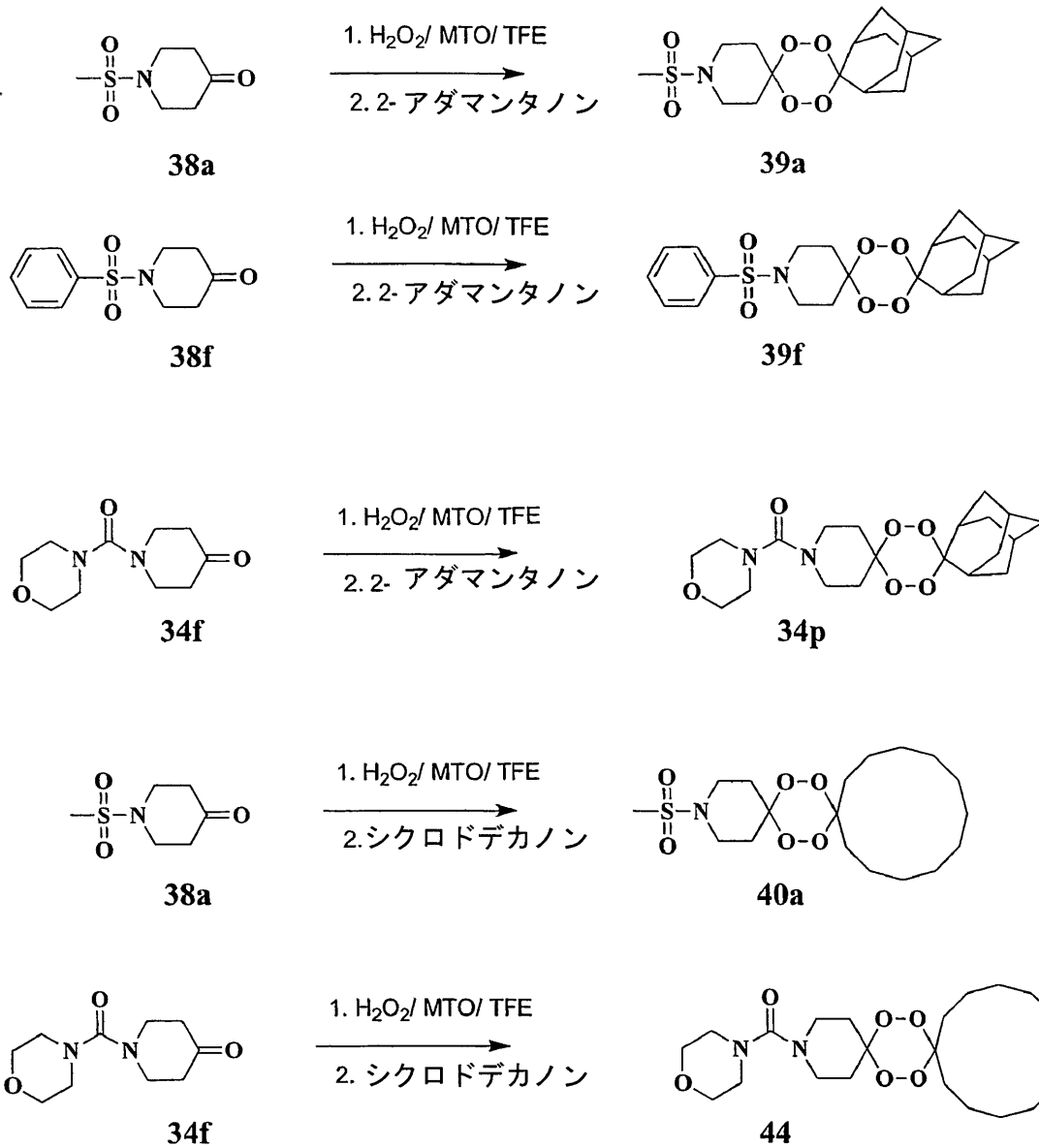
【 0 0 3 5 】

好ましくは、環 A は、アダマンチル基である。

【 0 0 3 6 】

本発明の第1の態様による好ましい化合物は、以下に示すように、化合物 39 a、39 f、34 p、40 a 及び 44 であり、対応するケトン化合物 38 a、38 f 及び 34 f から調製される。その幾つかについては実施例において更に詳細に説明する。

40



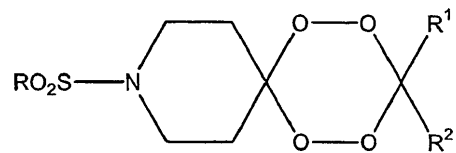
10

20

30

【 0 0 3 7 】

本発明の第 1 の態様による好ましい化合物の群を下に示す。



39a-i, R^1 及び R^2 = アダマンチルイジン

40a-d, R^1 及び R^2 = $(\text{CH}_2)_{11}$

40

但し、

39a, R = Me

39b, R = Et

39c, R = *i*-Pr

39d, R = シクロプロピル

39e, R = CH₂CF₃39f, R = C₆H₅39g, R = *p*-ClC₆H₄39h, R = *p*-FC₆H₄39i, R = *p*-CF₃C₆H₄

40a, R = Me

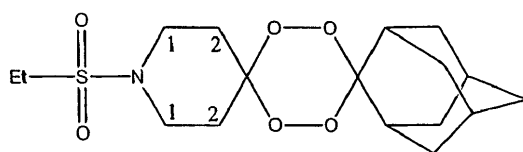
40b, R = Et

40c, R = *i*-Pr40d, R = C₆H₅

10

【 0 0 3 8 】

本発明の第 1 の態様の好ましい実施形態において、化学式 (IX) を有する化合物が提供される (化合物 39b に対応する)。

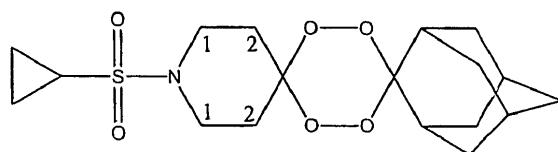


(IX)

20

【 0 0 3 9 】

本発明の第 1 の態様の更なる好ましい実施形態において、化学式 (X) を有する化合物が提供される (化合物 39d に対応する)。



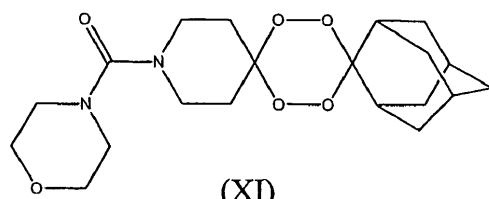
(X)

30

【 0 0 4 0 】

又更なる好ましい実施形態において、化学式 (XI) を有している化合物が提供される (化合物 34p に対応する)。

40

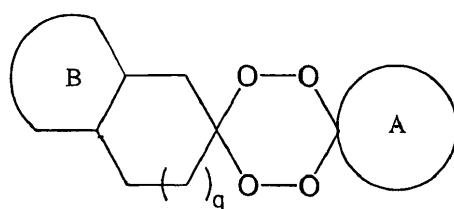


(XI)

【 0 0 4 1 】

本発明の更なる態様において、概略の化学式 (XII) を有している化合物を提供する。

50



(XII)

但し、環 A は、置換又は非置換の単環式又は多環式の環を表し、 q = 整数であり、環 B は、結合した置換又は非置換の単環式又は多環式の環を表す。 q は、任意の適切な整数値、例えば 0 (この場合、環 B に結合する環は 5 つの炭素原子を含む)、1、2、3 又はそれ以上をとってもよい。

10

【0042】

環 B は、炭素環式であるか複素環式環、芳香族又は非芳香族環でもよい。好ましくは、環 B は、フェニル基のような、置換されていない芳香族環である。

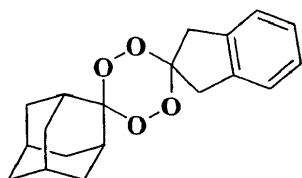
【0043】

環 A は、本発明の第 1 の態様に関して上述した任意の形のいずれをとってもよい。例えば、環 A は、アダマンチル基でもよい。

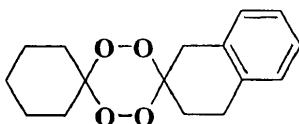
20

【0044】

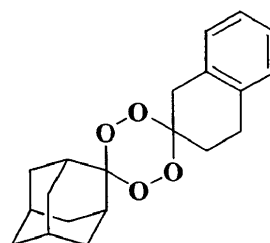
概略の化学式 (X I I) の化合物の種類の好ましい実施形態は、化合物 (X I I I)、(X I V) 及び (X I V) であり、それぞれ以下に示す化合物 3 5 d、3 6 c 及び 3 6 d に対応する。



(XIII)



(XIV)

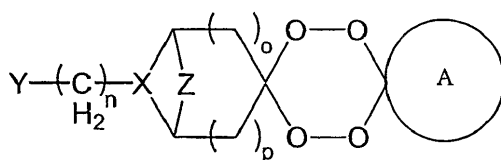


(XV)

30

【0045】

本発明の又更なる態様において、概略の化学式 (X V I) を有する化合物が提供される。



(XVI)

40

但し、環 A は、置換又は非置換の単環式又は多環式の環を表し、 o = 整数、 p = 整数、 n = 0 ~ 5 であり、Z は、架橋基を表す。

そして、

$X = CH$ 、 $Y = C(O)NR^1R^2$ 、 NR^1R^2 、又は $S(O)_2R^4$ であり、但し、 R^1 、 R^2 及び R^4 はそれぞれ、H、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換アミン、置換又は非置換炭素環式環、置換又は非置換複素環式環、又はそれらの任意の組み合わせからなる群より個別に選択されるか、又は、 R^1 及び R^2 は

50

置換又は非置換複素環式環の部分形成するように連結している。

又は、

$X = N$ 、 $Y = S(O)_2 R^3$ 又は $C(O)R^3$ である。但し、 R^3 は、H、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換アミン、置換又は非置換炭素環式環、置換又は非置換複素環式環、又はそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される。

【0046】

Z は、任意の望ましい架橋基である。好ましくは、Z はアルキリデン又はアリーリデン基であり、それは置換又は置換されてよく、1 又は複数のヘテロ原子(例えば酸素、硫黄及び/又は窒素原子)を含んでもよい。より好ましくは、Z は、 $C_1 \sim C_3$ アルキリデン基であり、最も好ましくはエチリデン基である。

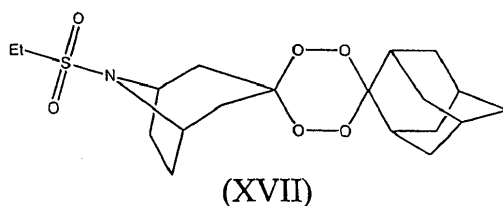
10

【0047】

化合物(XVI)の概略の定義において上述の様々な置換基は、本発明の第1の態様に関して上記において特定される任意の又は好ましい置換基のいずれをとってもよい。

【0048】

概略の化学式(XVI)の化合物の種類の好ましい実施形態は、下の化合物(XVII)に対応する化合物である。



20

【0049】

本発明の更なる態様において、本発明の第1の態様による化合物の塩が提供される。前記塩は、本発明の第1の態様による適当な化合物を有機酸又は鉱酸のような適切な酸と反応させることによって生成される酸付加塩でもよい。

【0050】

30

本発明は、更に、本発明の第1の態様による化合物及び医薬的に許容可能な賦形剤を具えている医薬組成物を提供する。

【0051】

本発明の第1の態様による化合物及び医薬的に許容可能な賦形剤を具えているマラリアの治療のための医薬組成物が更に提供される。本発明の更なる態様において、本発明の第1の態様による化合物をマラリアの治療のための薬剤の作製に使用することが提供される。

【0052】

本発明の他の態様は、人間又は動物の患者に本発明の第1の態様による化合物の治療有効量を投与することを含む、前記患者のマラリア治療の方法を提供する。

40

【0053】

本発明の更に他の態様は、本発明の第1の態様による化合物及び医薬的に許容可能な賦形剤を具えている癌治療のための医薬組成物を提供する。

【0054】

更に、癌治療のための薬剤作製における本発明の第1の態様による化合物の使用が提供される。

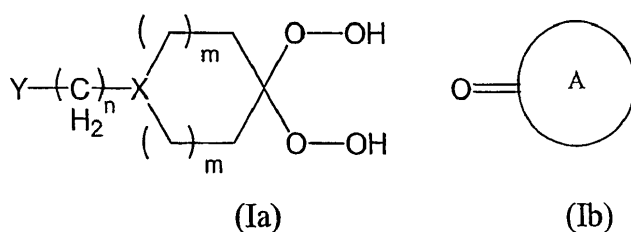
【0055】

本発明の又更なる態様において、人間又は動物の患者に本発明の第1の態様による化合物の治療有効量を投与することを含む、前記患者の癌治療の方法を提供する。

【0056】

50

上記本発明の第 2 の態様において、本発明の第 1 の態様による化合物の生成方法が提供され、該方法は、化学式 (I a) を有するビスヒドロペルオキシド化合物と、化学式 (I b) を有するケトンとを反応させることを含む。



10

【 0 0 5 7 】

化合物 (I a) と化合物 (I b) とを反応させる前に、酸化剤を用いて適切な出発物質を酸化させ、未反応の過剰の酸化剤から化合物 (I a) を分離することによって、化合物 (I a) を調製することが好ましい。

【 0 0 5 8 】

任意の適切な酸化剤を用いてよいが、好ましい酸化剤は過酸化水素である。

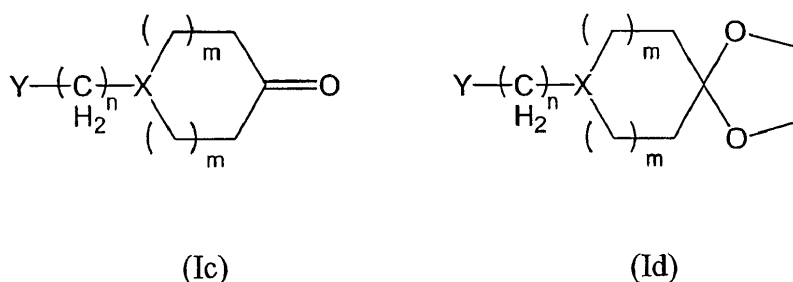
【 0 0 5 9 】

前記適切な出発物質の酸化をアセトニトリルの存在下で行うことが好ましい。

20

【 0 0 6 0 】

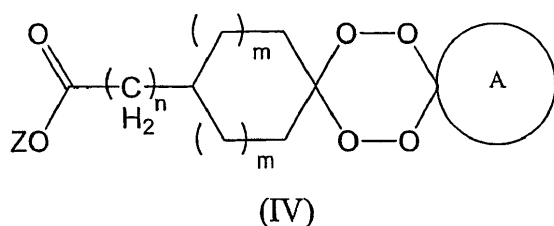
好ましくは、前記適切な出発物質は、化合物 (I c) 及び (I d) からなる群より選択される。



30

【 0 0 6 1 】

本発明の第 2 の態様を形成している方法の好ましい実施形態において、本発明の第 1 の態様に従って調製される化合物は $X = CH$ 及び $Y = C(O)NR^1R^2$ を具え、その作製方法は、 NHR^1R^2 と化学式 (I V) を有する化合物との間のアミドカップリング反応を含む。



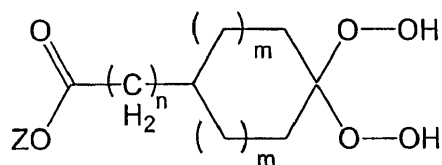
40

但し、 $Z = H$ 又はアルキルである。

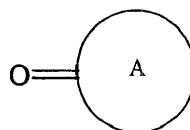
【 0 0 6 2 】

化合物 (V) と化合物 (I b) とを反応させることによって化合物 (I V) を調製することが好ましい。

50



(V)

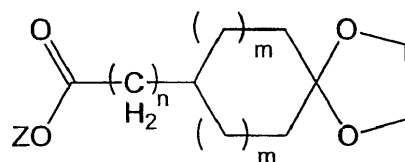


(Ib)

【 0 0 6 3 】

10

好ましくは、化合物(V I)を酸化させることによって化合物(V)を調製する。



(VI)

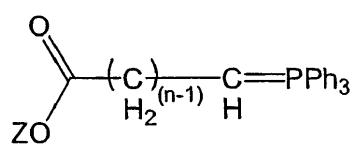
【 0 0 6 4 】

20

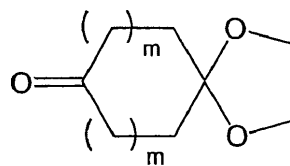
化合物(V I)の酸化は任意の適当な酸化剤を用いて行ってよいが、好ましくは、過酸化水素の添加によって行う。

【 0 0 6 5 】

$n = 1 \sim 4$ において本発明の第1の態様による化合物が調製される場合、化合物(V I I)と化合物(V I I I)とを、該化合物間でウィッティヒ反応を容易にする条件の下で反応させて、その後該ウィッティヒ反応の結果として形成される $C = C$ 結合を水素化することによって、化合物(V I)を調製することが好ましい。



(VII)



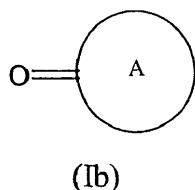
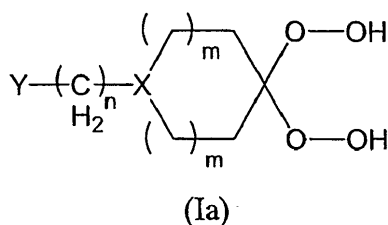
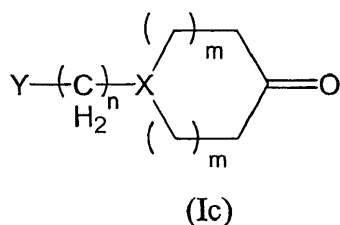
(VIII)

30

【 0 0 6 6 】

本発明の第1の態様による化合物の生成方法の好ましい実施形態において、該方法は、ケトン化合物(I c)と反応混合物内の酸化剤とを反応させて前記ケトン(I c)を酸化させ、ビスヒドロペルオキシド化合物(I a)を提供し、前記反応混合物にケトン化合物(I b)を加えて、化合物(I a)と前記ケトン(I b)とを反応させることを含み、前記酸化反応及び前記化合物(I a)と化合物(I b)との反応は、フッ素化アルコール溶媒の存在下で行われる。

40



10

【 0 0 6 7 】

前記フッ素化溶媒は、好ましくは 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - プロパノールである。

【 0 0 6 8 】

前述の置換基のいずれかが選択的に置換されていると表すとき、選択的に存在する置換基群は、医薬化合物の開発及び / 又は、それらの構造 / 活性、安定性、生体利用性又は他の特性に影響するこのような化合物の改良において慣習的に使用される任意の 1 又は複数の置換基群でもよい。このような置換基の具体的な例としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、シクロアルキル、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキルオキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ホルミル、アルコキシカルボニル、カルボキシル、アルカノイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホナート、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、アリールスルホナート、カルバモイル、アルキルアミド、アリール、アラルキル、選択的に置換されたアリール、複素環式及びアルキル又はアリール置換の複素環式基が挙げられる。ハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子でもよく、ハロアルキル基のようにハロ部分を含む任意の基は、このように、これらの任意の 1 又は複数のハロゲン原子を含んでもよい。

20

30

【 0 0 6 9 】

本発明の第 1 の態様の化合物は、特に化合物が用いられる方法によって、多くの異なる形をとってもよい。したがって、例えば、前記化合物は、粉末、錠剤、カプセル、液体、軟膏、クリーム、ゲル、ヒドロゲル、エアゾール、スプレー、ミセル、経皮貼布、リポソーム又はその他の、人又は動物に投与可能な任意の適当な形で提供されてよい。本発明の化合物の賦形剤は、それが与えられる対象によってよく許容され、必要とされる位置に化合物が運ばれるようにするものであるべきであることが理解されるだろう。

【 0 0 7 0 】

化合物は、液体又は固体の組成物の形で経口投与されてもよい。経口投与に適した組成物としては、ピル、カプセル、顆粒、錠剤、及び粉末のような固体形態、並びに溶液、シロップ、エリキシル、及び懸濁液のような液体形態がある。非経口投与に使用できる形態には、無菌溶液、エマルション、及び懸濁液が含まれる。

40

【 0 0 7 1 】

本発明の化合物は、多くの方法で用いられることが出来る。例えば、全身投与が必要であってもよく、その場合化合物は、例えば、錠剤、カプセル又は液体の形で経口摂取される。或いは、化合物は、血流への注入によって投与してもよい。注入は、静脈(大量瞬時投与又は注入)でもよく、皮下(大量瞬時投与又は注入)でもよい。化合物は、吸入(例えば、鼻腔内に)によって投与してもよい。

【 0 0 7 2 】

50

化合物は、クモ膜下腔内運搬によって中枢に投与してもよい。

【0073】

化合物は、遅いか遅延の放出装置の中に入れてもよい。このような装置は、例えば、皮膚の上又は皮下に挿入してもよく、数週間又は数カ月にもわたって化合物を放出してよい。通常頻繁な投与(例えば少なくとも錠剤の日々の摂取又は日々の注入)が必要な化合物を用いるときに、この装置は特に有利であり得る。

【0074】

必要な化合物の量は、生物活性及び生体利用性によって決定されることが理解されるだろう。生物活性及び生体利用性は同様に、投与様式、使用する化合物の物理化学的な特性、及びその化合物が単独療法として用いられているか組み合わせた療法において用いられているかによって決まる。投与の頻度は、上述の要因及び特に治療されている患者内での化合物の半減期にも影響されるだろう。

【0075】

投与する化合物の最適投与量は、当業者によって決定されてよく、使用する特定の化合物、製剤の力価、投与様式、及び病状の進行によって変化する。患者の年齢、体重、性別、食事、及び投与の時間を含めた治療される個々の患者による更なる要因により、投与量を調節する必要があるだろう。

【0076】

通常医薬産業において使用されるような周知の処置(例えば生体内実験、臨床試験など)は、化合物及び組成物の特定の処方及び厳密な治療法(例えば化合物の一日量及び投与の頻度)を確立するために用いてもよい。

【0077】

通常、どの特定の化合物が用いられるかによって、体重当たりの一日量として $0.01 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 1.0 \text{g}/\text{kg}$ の発明化合物が用いられてもよい。より好ましくは、一日量は、体重あたり $0.01 \text{mg}/\text{kg} \sim 100 \text{mg}/\text{kg}$ である。

【0078】

一日量は、1回の投与(例えば経口的な摂取の毎日の錠剤、又は毎日1回の注入)として与えられてもよい。或いは、用いられる化合物は、1日に2回、又はそれ以上の回数の投与が必要であってもよい。例として、患者は、 $25 \text{mg/s} \sim 5000 \text{mg/s}$ の一日量を2回以上、錠剤の形態で投与されてもよい。治療を受けている患者は、起きたときに1回目の服用量を服用し、それから夕方に2回目の服用量を服用するか(2回服用の療法の場合)、又は、その後で3又は4時間おきに服用してもよい。或いは、何度も服用量を投与する必要のない患者に最適服用量を提供するために遅い放出装置を用いてもよい。

【0079】

本発明は、本発明の化合物の治療上有効量及び、好ましくは、医薬的に許容可能な賦形剤を具えている医薬組成物を提供する。主題の発明において、「治療上有効量」は、化合物が効果的である病気に苦しんでいる対象に投与したときに、病気の減少、緩和又は退行を引き起こす化合物又は組成物の任意の量である。「対象」は、脊椎動物、哺乳類、家畜又は人間である。本発明の実施において、「医薬的に許容可能な賦形剤」は、医薬組成物を形成する際に役立つ、当業者に知られている任意の生理的賦形剤である。

【0080】

一実施例において、本発明による組成物中の化合物の量は、約 $0.01 \text{mg} \sim 800 \text{mg}$ の量である。他の実施形態において、化合物の量は、約 $0.01 \text{mg} \sim 500 \text{mg}$ の量である。他の実施形態において、化合物の量は、約 $0.01 \text{mg} \sim 250 \text{mg}$ の量である。他の実施形態において、化合物の量は、約 $0.1 \text{mg} \sim 60 \text{mg}$ の量である。他の実施形態において、化合物の量は、約 $1 \text{mg} \sim 20 \text{mg}$ の量である。

【0081】

一実施形態において、本発明の組成物において用いられる医薬賦形剤は液体でもよく、医薬組成物は溶液の形態である。別の実施形態において、医薬的に許容可能な賦形剤は固体であり、組成物は粉末又は錠剤の形態である。更に別の実施形態において、医薬賦形

10

20

30

40

50

剤はゲルであり、組成物は坐薬又はクリーム の形である。更なる実施形態において、化合物又は組成物は、医薬的に許容可能な経皮貼布の一部として形成されてもよい。

【0082】

本発明による組成物において使用される固体の賦形剤は賦香剤、潤滑剤、可溶化剤、懸濁化剤、充填剤、滑走剤、圧縮援助、結合剤又は錠剤崩壊剤としても作用してもよい1又は複数の物質を包含することができる。それは封入材であることもできる。粉末において、賦形剤は、微粉化された活性成分との混合物中にある微粉化された固体である。錠剤においては、活性成分は、必要な圧縮特性を有する賦形剤と適当な割合で混合され、所望の形状及びサイズに成形される。粉末及び錠剤は、好ましくは99%までの活性成分を含む。適当な固体の賦形剤は、例えば、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、デキストリン、澱粉、ゼラチン、セルロース、ポリビニルピロリジン、低い溶融ワックス及びイオン交換樹脂を包含する。

10

【0083】

液体賦形剤は、本発明による溶液、懸濁液、乳濁液、シロップ、エリキシル及び加圧組成物を調製する際に用いられてもよい。本発明の第1の態様の化合物は、水、有機溶媒、その両方の混合物又は医薬的に許容可能なオイル又は脂肪のような医薬的に許容可能な液体賦形剤において溶解又は懸濁されてもよい。

【0084】

液体賦形剤は、その他の適当な医薬品添加物(例えば可溶化剤、乳化剤、緩衝剤、防腐剤、甘味料、賦香剤、懸濁化剤、濃化剤、着色剤、粘性調節剤、安定剤又は浸透圧調節剤)を含んでよい。本発明の第1の態様を形成している化合物の経口投与及び非経口投与のための液体賦形剤の好適な例としては、水(上記の添加物、例えばセルロース誘導体、好ましくはカルボキシメチルセルロースナトリウム溶液を部分的に含む)、アルコール(一価アルコール及び多価アルコール(例えばグリコール)を包含する)及びそれらの誘導体及びオイル(例えば分別されたココナッツオイル及び落花生油)が挙げられる。非経口投与のために、賦形剤は、オレイン酸エチル及びイソプロピルミリステートのような油性エステルであってもよい。無菌の液体賦形剤は、非経口投与のための無菌の液体状態組成物にとって有用である。加圧組成物のための液体賦形剤は、ハロゲン化炭化水素又は他の医薬的に許容可能な推進剤であることができる。

20

【0085】

本発明の第1の態様を形成している化合物は、他の溶質又は懸濁化剤(例えば、等張液を作るのに十分な食塩水又はグルコース)、胆汁酸塩、アカシア、ゼラチン、モノオレイン酸ソルビタン、ポリソルベート80(ソルビトールのオレイン酸塩エステル類及び酸化エチレンによって共重合されるその無水物)などを含んでいる無菌溶液又は懸濁液の形で経口投与されることができる。

30

【0086】

無菌の溶液又は懸濁液である液体医薬組成物は、例えば筋肉内、クモ膜下腔内、硬膜外、腹膜内又は、皮下注入に利用されることができる。無菌の溶液は、静脈内に投与されることがもできる。発明化合物は、無菌の水、食塩水又は他の適切な無菌の注射可能な媒体を用いている投与時に溶解又は懸濁してもよい本発明による無菌の固体の組成物として調製されてもよい。賦形剤は、必要であり不活性の結合剤、懸濁化剤、潤滑剤、風味剤、甘味料、防腐剤、色素及び被覆剤を包含することを意図している。

40

【0087】

本発明の一部を形成する化合物は、予防治療用の使用に極めて適している。「予防治療」という用語によって、我々は、疾患の影響を防止するか又は緩和するために用いられるあらゆる治療を包含する。予防治療は、例えば、所定の最小年齢である、又は、遺伝的に疾患の体質である人に周期的に与えられてもよい。或いは、予防治療は、疾患の発症の可能性がより高い条件に晒される人に、臨時に与えられてもよい。

【図面の簡単な説明】

【0088】

50

【図 1】図 1 は化合物 27h、29a、29c 及び 29h の単結晶 X 線構造を示す図である。

【0089】

次の非限定的な実施例、及び化合物 27h、29a、29c 及び 29h の単結晶 X 線構造を示す図 1 を参照して、単に例として更に本発明を説明する。

実施例

【0090】

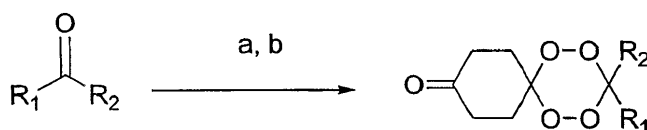
構造 A 誘導体

ここで化学式(1)の化合物、但し、 $m = 1$ 、 $n = 0$ 、 $X = CH$ 、及び $Y = NHR^2$ 、但し R^2 は、H、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換アミン、置換又は非置換炭素環式環、置換又は非置換複素環式環、又はそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される。

【0091】

最初の標的分子は、シクロヘキサノン 5 及び 1,4-シクロヘキサジオン 6 を 2 段階法において反応させる Iskra によって報告される方法(スキーム 1)によって調製した。

【0092】



6, R^1 及び $R^2 = (CH_2)_5$

7, R^1 及び $R^2 = (CH_2)_{11}$

8, R^1 及び $R^2 =$ アダマンチルイジン

10, R^1 及び $R^2 = (CH_2)_5$, 28%

11, R^1 及び $R^2 = (CH_2)_{11}$, 22%

12, R^1 及び $R^2 =$ アダマンチルイジン, 23%

スキーム 1 試剤及び条件: a) 30% の H_2O_2 (2 当量)、MTO (0.1 当量) / TFE - 0.5 M、b) [1,4-シクロヘキサジオン-9 (2 当量)、EtOAc / HBF_4 (1 当量)]

【0093】

必要とされる 1,2,4,5-テトラオキサン 10 は、ビス-ヒドロペルオキシド及び 1,4-シクロヘキサジオンのクロス凝結によって形成されるが、かなり低い収率において得られた。ビスヒドロペルオキシドの競争ホモ環化縮合から生じた大量の対称 1,2,4,5-テトラオキサンは又、少量の三量体環式過酸化物によって回収した。

【0094】

三量体生成物が形成されるのを回避するために、テトラオキサンの 2 段階合成を実行することによって過剰過酸化水素を除去した。まず、ビスヒドロペルオキシドを調製して、未反応の過酸化水素を除去し、次にテトラオキサン形成反応が続く(スキーム 2)。必要なテトラオキサンの収率は、わずかに改良された。

【0095】

ビスヒドロペルオキシドの形成のために可能な様々な方法論が調査され、Ledaal 及び共同研究者¹が報告した方法が確認されている。アセトニトリル内で反応を行うことによって、ケトンのビスヒドロペルオキシドへの量的な転化に繋がるフラスコ内の固体塊の形成を排除した。

【0096】

対称テトラオキサンの排他的な形成に至った方法論もあるが、化合物 13 の形成に至ったものもある。

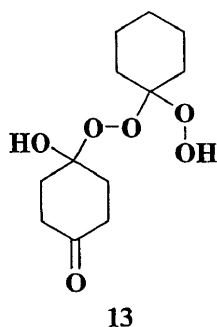
10

20

30

40

50

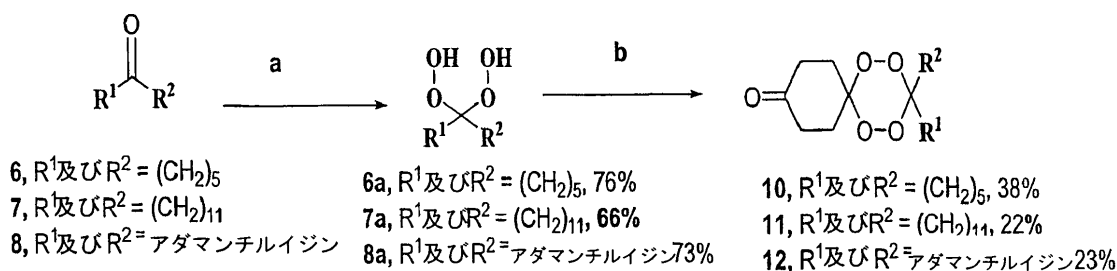


10

【 0 0 9 7 】

既存の文献¹手順による環を閉鎖する試みには、失敗したものもある。

【 0 0 9 8 】



20

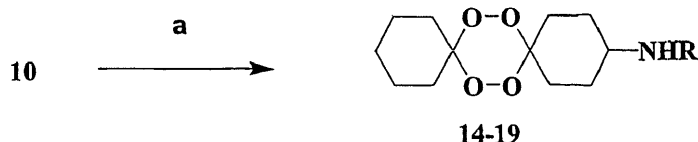
スキーム 2 試剤及び条件： a) 30% の H₂O₂ (2 当量)、CH₃CN、0、4 分、
b) 1, 4 - シクロヘキサジオン - 9 (2 当量)、EtOAc、HBF₄ (1 当量)

【 0 0 9 9 】

様々なアミノ化合物とのケトンの還元アミノ化²によって、化合物 14 ~ 19 が適度 ~ 良好な収率となった。(20 ~ 85%) (スキーム 3)

【 0 1 0 0 】

30

14 R = CH(CH₂)₂, 55%17 R = CH₂CH₂N(CH₂)₄O, 47%15 R = CH₂CH₂N(CH₂)₄, 85%18 R = CH₂CH₂N(C₂H₅)₂, 20%16 R = CH₂CH₂N(CH₂)₅, 60%19 R = (CH₂)₄O, 56%

40

スキーム 3 試剤及び条件： a) RNH₂ (1 . 3 当量)、NaBH(OAc)₃ (1 . 3 当量)、CH₂Cl₂。

【 0 1 0 1 】

構造 B 誘導体

化学式(I)の化合物、但し、m = 1、n = 1、X = CH、及び Y = C(O)NR¹R²、但し、R¹及びR²はそれぞれ、H、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換アミン、置換又は非置換炭素環式環、置換又は非置換複素環式環、又

50

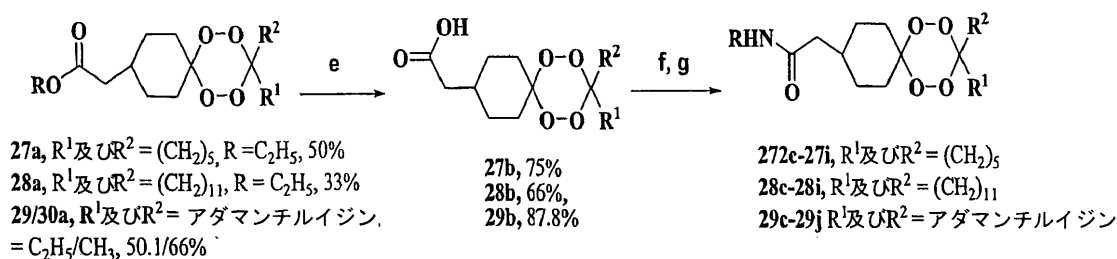
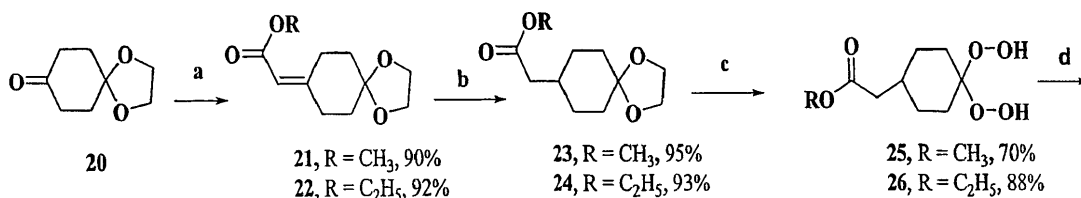
はそれらの任意の組み合わせからなる群より個別に選択されるか、又は、 R^1 及び R^2 は連結されて置換又は非置換複素環式環の部分形成する。

【 0 1 0 2 】

最初に適切な収率で 1, 4-シクロヘキサジオンモノエチルケタル間でウィッティヒ反応を行うことで、代替ルートを介して構造 B 誘導体を調製した(スキーム 4)。炭素においてパラジウム存在下で水素化処理を行い、必要とされる出発物質 17 を生じた。形成されたビスヒドロペルオキシドを様々なケトンによって濃縮し、対応するテトラオキサン 27a、28a、29a、30a を得た。加水分解に続いてアミドカップリング反応を行い、表 1 にリストされる様々な水溶性類似体を得た。

【 0 1 0 3 】

10



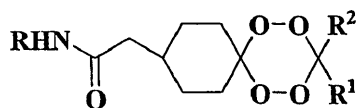
20

スキーム 4 試剤及び条件: a) Ph₃P = CHCO₂R、R = CH₃ / C₂H₅ (1.1 当量)、ベンゼン/トルエン、還流、24 時間、b) Pd/C、H₂、EtOAc、c) H₂WO₄ (2 当量)、THF、30% の H₂O₂ (2 当量)、0、48 時間 d) シクロヘキサノン/シクロドデカノン/アダマンタノン (2 当量)、EtOAc、HBF₄ (1 当量)、e) KOH (5.5 当量)、CH₃OH、70、1 時間、f) Et₃N (1 当量)、ClC(=O)C₂H₅ (1.3 当量)、0、1 時間 g) RNH₂ (2 当量)、0 r. t.

30

【 0 1 0 4 】

表 1 アミド合成のための収率



27c-27i, R¹及びR² = (CH₂)₅
 28c-28i, R¹及びR² = (CH₂)₁₁
 29c-29j, R¹及びR² = アダマンチルイジン

酸	アミド生成物	収率 (%)
27b	27c, R = CH(CH ₂) ₂	85
27b	27d, R = CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₄	78
27b	27e, R = CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₅	81
27b	27f, R = CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₄ O	76
27b	27g, R = CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	58
27b	27h, R = (CH ₂) ₄ O	84
27b	27i, R = CH ₂ CO ₂ CH ₃	45
28b	28c, R = CH(CH ₂) ₂	88
28b	28d, R = CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₄	81
28b	28e, R = CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₅	82
28b	28f, R = CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₄ O	78
28b	28g, R = CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	74
28b	28h, R = (CH ₂) ₄ O	90
28b	28i, R = (CH ₂) ₄ S	78
29b	29c, R = CH(CH ₂) ₂	83
29b	29d, R = CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₄	80
29b	29e, R = CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₅	78
29b	29f, R = CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₄ O	77
29b	29g, R = CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	66
29b	29h, R = (CH ₂) ₄ O	81
29b	29i, R = (CH ₂) ₄ S	77
29b	29j, R = CHCH(CH ₃) ₂ CO ₂ CH ₃	69
28b	31; R = (CH ₂) ₄ SO ₂	92
29b	32; R = (CH ₂) ₄ SO ₂	88

10

20

30

【0105】

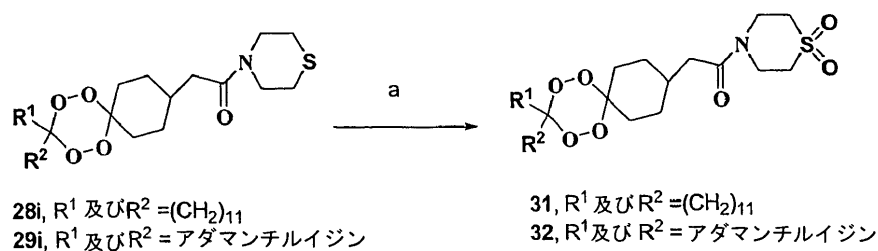
類似体27h、29a、29c及び29hのためにジクロロメタン/ヘキサン混合物をゆっくり蒸発させて結晶を成長させ、単結晶X線構造をこれらの2つのテトラオキサン(図1)のために溶解した。

【0106】

優れた収率のジクロロメタンにおける過剰量のm-クロロ過安息香酸を用いて、化合物28i及び29iを、対応するスルホン31及び32に変換させた。

【0107】

40



10

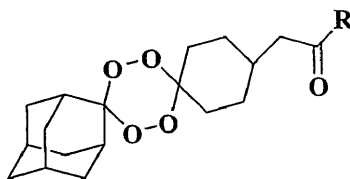
スキーム 5 試剤及び条件：(a) m-CPBA (2.2 当量)、 CH_2Cl_2 、室温、4 ~ 6 時間

【0108】

予備生体外抗マラリア性データによると、アダマンチルイジン(adamantylidene)基を含んでいるアミドが最も活動性のものであり、従ってより広い範囲のアダマンチルイジンアミド 29k ~ 29w の合成を行った(表 2)。

【0109】

表 2 広範なアミド合成のための収率



20

化合物	R	% 収率	化合物	R	% 収率
29k		83	29r	HN-NH ₂	72
29l		87	29s		87
29m		89	29t		68
29n	NH ₂	43	29u		73
29o		83	29v		77
29p		76	29w		64
29q		80	29x		70

30

40

【0110】

構造 C 誘導体

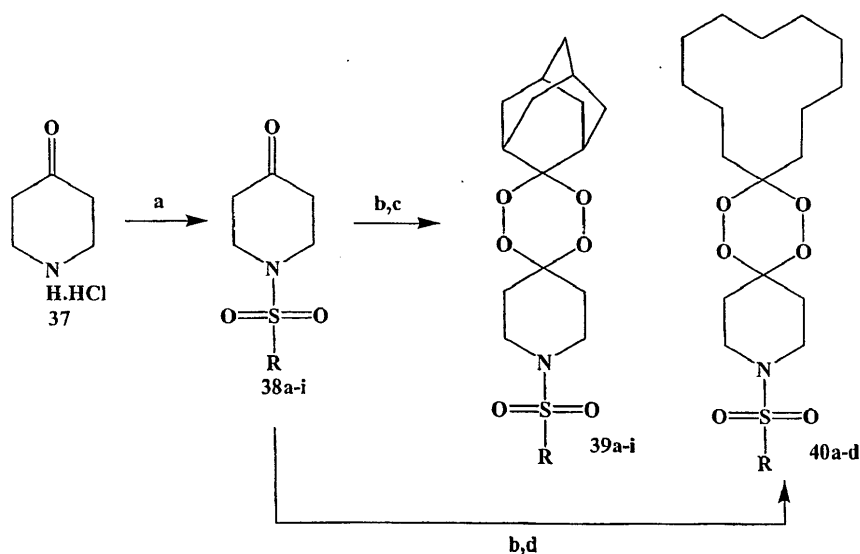
50

化学式(1)の化合物、但し、 $m = 1$ 、 $n = 0$ 、 $X = N$ 、そして、 $Y = S(O)_2 R^3$ 、又は $C(O)R^3$ 、但し、 R^3 は、H、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換アミン、置換又は非置換炭素環式環、置換又は非置換複素環式環、又はそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される。

【0111】

構造C誘導体39a-i及び40a-dを以下に示すように調製した。プロセスにおいて、2当量の過酸化水素及びおよそ0.1mol%のメチルトリオキシレニウム(MTO)を用いてスルホニル基ピペリジノン38a-iをその場で、gem-ジヒドロペルオキシドに酸化させる一段階法を用いた。それから、2当量の HF_4 と共に第2のケトンを加え、非対称テトラオキサン39a-i及び40a-dを25~65%の収率で選択的に得た。これらの反応の溶媒としてフルオラスアルコールを使用することは、この場合1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール(HFIP)が用いられているときの選択性にとって重要である。このワンポット法を用いると、過剰の過酸化水素を用いずに、又、中間で起爆の恐れのあるジヒドロペルオキシドを分離する必要なく、非対称テトラオキサンの素早い合成が可能になる。

【0112】



スキーム6 試剤及び条件：(a) RSO_2Cl 、 K_2CO_3 、DCM、 H_2O 、rt、終夜(b) H_2O_2 、MTO、HFIP、反応時間、1時間30分(c) HF_4 、アダマンタノン、rt、1時間(d) HF_4 、シクロドデカノン、rt、1時間。

【0113】

アダマンタノン及びシクロドデカノンは両方とも、良好な収率で、うまく結合された(表3及び表4)。結合されたシクロドデカノンを有する化合物は、それらのアダマンタン対応物より活性でないことが予備生体外試験結果からすぐに分かったので、これらの化合物の範囲は限定された。

【0114】

化合物	R	% 収率 38	% 収率 39
a	Me	62	61
b	Et	59	60
c	<i>i</i> -Pr	52	56
d	Cp	59	53
e	CH ₂ CF ₃	62	51
f	Ph	98	36
g	<i>p</i> -FPh	98	41
h	<i>p</i> -ClPh	99	38
i	<i>p</i> -CF ₃ Ph	95	25

10

表 3 : アダマンタン ジスピロ化合物の収率

【 0 1 1 5 】

化合物	R	% 収率
40a	Me	36
40b	Et	32
40c	<i>i</i> -Pr	38
40d	Ph	20

20

表 4 : シクロドデカノン ジスピロ化合物の収率

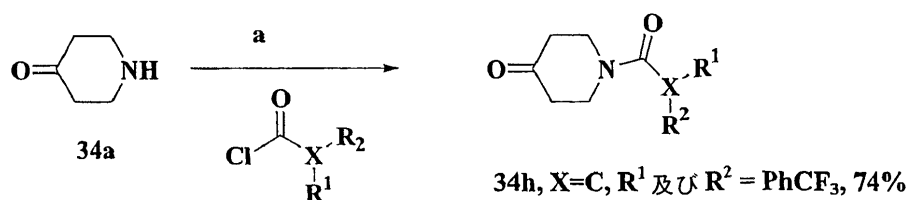
【 0 1 1 6 】

構造 C 誘導体であるテトラオキサシクロヘキサン 3 4 n の更なる例の調製を調べた。まず、4-ピペリジノン-水和物塩酸塩 3 4 a と適切な塩化カルボニルとの還流反応を行い、対応するピペリジノン 3 4 h を得た (スキーム 7)。

30

【 0 1 1 7 】

スキーム 7 試剤及び条件 : (a) トルエン、還流、トリエチルアミン、1 2 時間、塩化カルボニル。

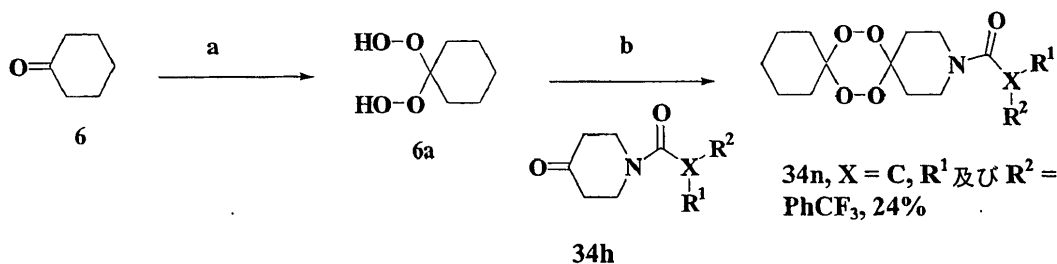


40

【 0 1 1 8 】

1, 2-ジヒドロペルオキシシクロヘキサン 6 a を調製し、ピペリジノン 3 4 h によって濃縮して、標的テトラオキサシクロヘキサン 3 4 n を得た (スキーム 8)。

【 0 1 1 9 】



スキーム 8 試剤及び条件：(a) HCOOH、CH₃CN、30%のH₂O₂、0、15分(b) EtOAc、HBF₄、rtp。 10

【0120】

構造D誘導体

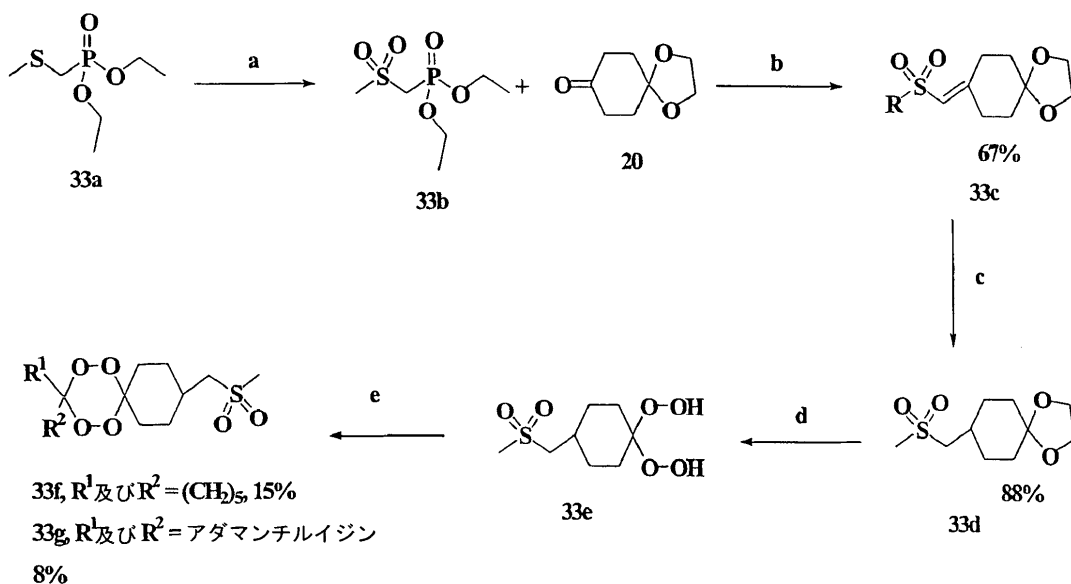
化学式(I)の化合物、但し、m = 1、n = 1、X = CH、及びY = S(O)₂R⁴、但し、R⁴は、H、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換アミン、置換又は非置換炭素環式環、置換又は非置換複素環式環、又はそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される。

【0121】

アミドの代わりにスルホニル基が存在する場合も調べた。ジエチルメチルチオメチルホスホラン33aを、mCPBAを用いて酸化させ、対応するスルホン33bにした。それからスルホンを、ウィッティヒ反応を介して1,4-シクロヘキサジオンモノエチレンケタールと反応させ、対応するビニル化合物33cにした。水素化処理によって、必要とされる出発物質33dを得た。それを、過酸化水素によって酸化させてgem-ジヒドロペルオキシド33eにし、シクロヘキサノン/2 アダマンタノンによって濃縮して対応するテトラオキサン33f及び33gにしたものである(スキーム9)。

20

【0122】



30

40

スキーム 9 試剤及び条件：(a) mCPBA、CH₂Cl₂ (b) THF 78 又は THF、NaH 10 (c) 酢酸エチル、H₂、10%のPd/C (d) THF、H₃WO₄、0、48時間 (e) ケトン、酢酸エチル、HBF₄

【0123】

構造D誘導体

化学式(I)の化合物、但し、m = 1、n = 0、X = N、及びY = -C(O)R³、但し、

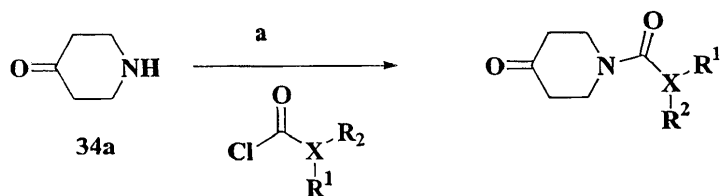
50

R³ は、置換又は非置換アミン基、又は、窒素原子を含んでいる置換又は非置換複素環式環であり、ここで、前記窒素原子は複素環式環をカルボニル炭素原子又は Y 群に結合する。

【 0 1 2 4 】

更に、尿素型テトラオキサン 3 4 j - o の調製を調べた。まず、4 - ピペリジノン-水和物塩酸塩 3 4 a と適切な塩化カルボニルとの還流反応を行い、対応するピペリジノン 3 4 c - g を得た(スキーム 1 0)。

【 0 1 2 5 】



34c, X = N, R¹及び R² = (CH₂)₄, 63%

34d, X = N, R¹及び R² = (C₂H₅)₂, 56%

34e, X = N, R¹及び R² = (CH₂)₅, 73%

34f, X = N, R¹及び R² = (C₂H₄)₂O, 64%

34g, X = N, R¹及び R² = Ph 89%

10

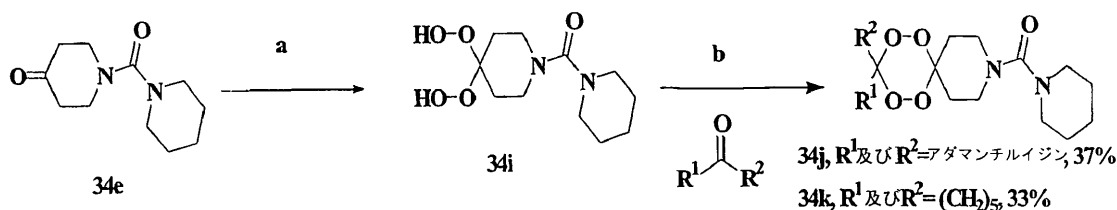
20

スキーム 1 0 試剤及び条件：(a) トルエン、還流、トリエチルアミン、12 時間、塩化カルボニル。

【 0 1 2 6 】

それから、尿素型テトラオキサンを調製するために3つの経路を調査した。まず、ピペリジノン 3 4 e のギ酸方法を用いて g e m - ジヒドロペルオキシド 3 4 i を調製し、シクロヘキサノン又は2 - アダマンタノンによって濃縮して標的テトラオキサン 3 4 j 及び 3 4 k にした(スキーム 1 1)。

【 0 1 2 7 】



34j, R¹及び R² = アダマンチルイジン, 37%

34k, R¹及び R² = (CH₂)₅, 33%

30

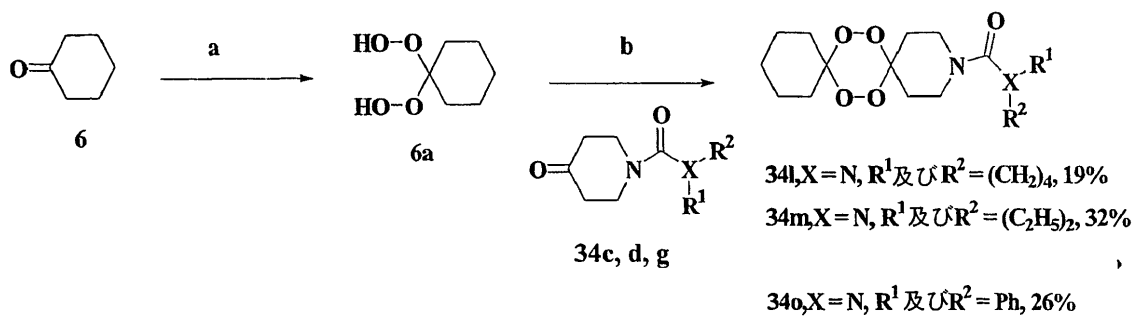
スキーム 1 1 試剤及び条件：(a) H C O O H、C H₃ C N、30%の H₂ O₂、0、15 分 (b) ジエチルエーテル、B F₃・O E t₂。

【 0 1 2 8 】

或いは、1,2 - ジヒドロペルオキシシクロヘキサノン 6 a を調製し、適切なピペリジノンによって濃縮して標的テトラオキサン 3 4 l - o を作成した(スキーム 1 2)。

【 0 1 2 9 】

40



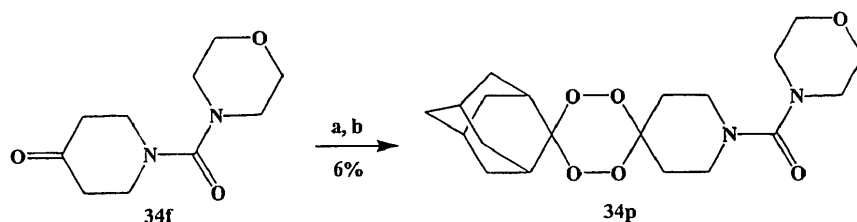
10

スキーム 12 試剤及び条件：(a) HCOOH、CH₃CN、30%のH₂O₂、0、15分(b) EtOAc、HBF₄、rtp。

【0130】

gem-ジヒドロペルオキシドへの転化に続いてテトラオキサンが形成されるワンポット法を用いる代替方法も調べて、モルホリン尿素 34p を作成した(スキーム 13)。

【0131】

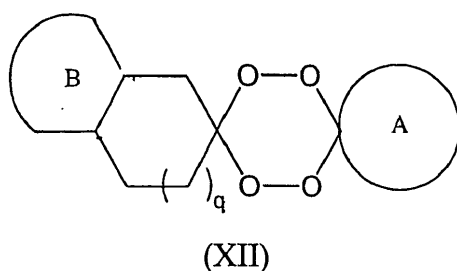


20

スキーム 13 試剤及び条件：(a) H₂O₂、MTO、HFIP、1時間30分(b) HBF₄、アダマンタン、1時間。

【0132】

構造 F 誘導体



30

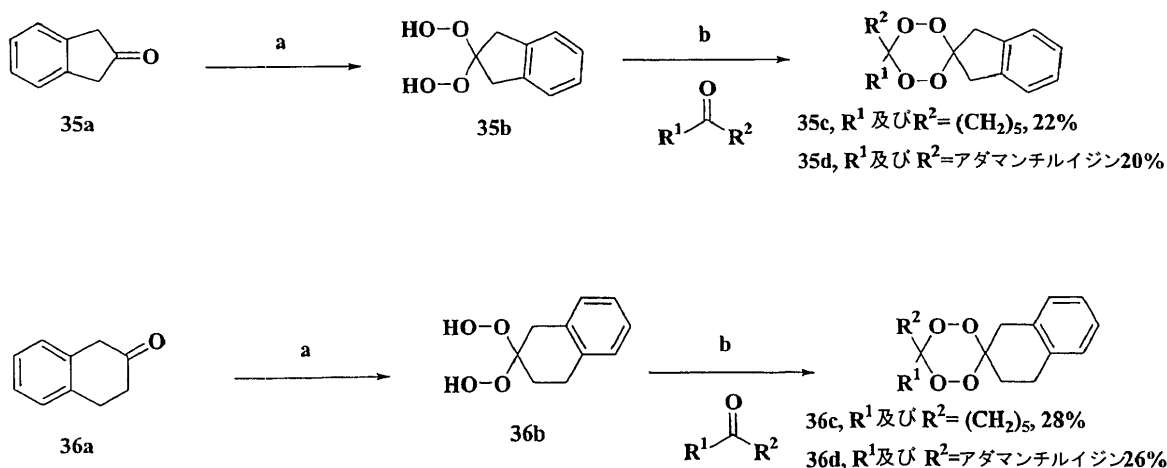
ここで、環 A は、置換又は非置換の単環式又は多環式の環を表し、q = 整数であり、環 B は、結合された置換又は非置換の単環式又は多環式の環を表す。

40

【0133】

更に、我々は、2-インダノン 35a 及び -テトラロン 36a を用いたジスピロ 1,2,4,5-テトラオキサンの調製を調べた。2-インダノン及び -テトラロンを 30%のH₂O₂で処理することによって調製した gem-ジヒドロペルオキシド 35b 及び 36b を、シクロヘキサノン及び 2-アダマンタンによって濃縮させてテトラオキサン 35c、35d、36c 及び 36d を得た。反応の収率は低かった。それでも、必要な化合物が得られた(スキーム 14)。

【0134】



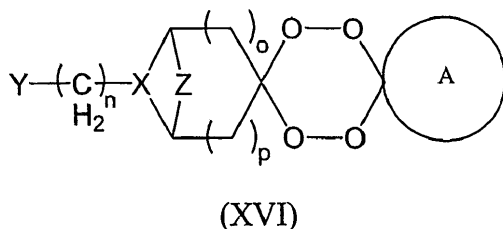
10

スキーム14 試剤及び条件：(a) HCOOH、CH₃CN、30%のH₂O₂、0、15分(b) EtOAc、HBF₄、rt p。

【0135】

構造G誘導体

20



ここで、環Aは、置換又は非置換単環式であるか多環式の環を表し、o = 整数、p = 整数、n = 0 ~ 5、Zは、架橋基を表し、そして、X = CHでありY = C(O)NR¹R²、NR¹R²、又はS(O)₂R⁴である。但し、R¹、R²、及びR⁴はそれぞれ、H、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換アミン、置換又は非置換炭素環式環、置換又は非置換複素環式環、又はそれらの任意の組み合わせからなる群より個別に選択されるか、又はR¹及びR²が連結されて置換又は非置換複素環式環の部分形成するか、又はX = N及びY = S(O)₂R³、又はC(O)R³であり、但し、R³は、H、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換アミン、置換又は非置換炭素環式環、置換又は非置換複素環式環、又はそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される。

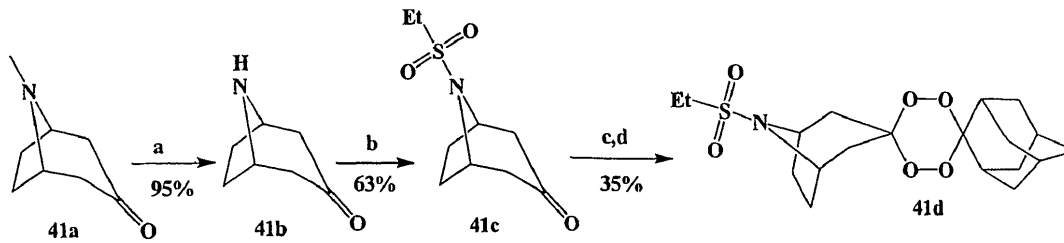
30

【0136】

シクロドデカン系と比較して、アダマンタン系の活性が高いため、我々は、結合した、より強固なアダマンタン環が安定効果を有すると仮定した。分子の他端においてより強固な環系を有する効果も、出発物質としてトロピノン41aを用いて調べた。市販のトロピノン41aを、脱メチル化、スルホン化して、上述したワンボット反応を行い、合理的な収率で予想されたテトラオキサン41dを得た(スキーム15)。

40

【0137】



スキーム 15 試剤及び条件：(a) 1-クロロエチルクロロホルメート、DCE、12 時間、還流 (b) トリエチルアミン、EtSO₂Cl、DCM、終夜、rt (c) H₂O₂、MTO、HFIP、1 時間 30 分、rt (d) HBF₄、アダマンタノン、1 時間、rt .
【0138】

生物活性

1,2,4,5-テトラオキサンの選択を、熱帯熱マラリア原虫の 3D7 病原菌に対してテストし、結果を下の表 5 にまとめた。ほとんどの類似体は、自然に生じる過氧化物アルテミシニンに同等の抗マラリア性 IC₅₀ 値を有する。テトラオキサン及びそれらの対応するアミドのアダマンタン類似体は、それらのシクロヘキサノン及びシクロドデカノン対応物より良好な活性を有する。

【0139】

表 5 1,2,4,5-テトラオキサン(1034k)の生体外抗マラリア活性対熱帯熱マラリア原虫の 3D7* 病原菌

10

20

化合物	^a 平均 IC ₅₀ (nM)
アルテメテル	1.7
クロロキン	8.5
アルテミシニン	9.5
10	6.0
14	20.0
16	28.1
19	29.4
27a	24.2
27d	19.1
27e	19.2
27f	19.1
27g	5.15
27h	22.2
28c	18.7
28h	23.7
28i	26.9
29c	2.3
29h	5.2
29i	5.9
29l	0.5
29m	0.5
29s	2.7
31	92.6
32	24.2
34f	4.7
34i	7.2
34k	7.0

10

20

30

^a 平均 IC₅₀ は、3 倍の結果から算出した。抗マラリア活性は、以前に公開されたプロトコル³ によって評価した。

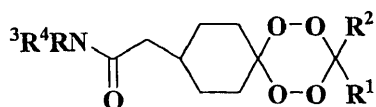
【0140】

4 日間のピーターの抑制検査を化合物の選択において行い、結果は表 6 にまとめた。アダマンチルイジンの類似体 29c、29h 及び 29l は、30 mg / kg の服用量で、経口投与によって 100 % の抑制を示した。このエキサイティングな結果に基づいて、いくつかのアダマンタンの類似体を、4 日間のピーターの試験の全評価を現在しており、ED₅₀ 及び ED₉₀ 値を決定している。

【0141】

表 6 マウス内のネズミマラリア原虫 (*Plasmodium yoelli*) に対するピーターの抑制試験結果

40



化合物	R ¹ 及び R ²	R ³ 及び R ⁴	30mg/kg (p.o.) での抑制率
27c	(CH ₂) ₅ -	H CH(CH ₂) ₂	24.8
27h	(CH ₂) ₅ -	(CH ₂) ₄ O-	33.0
29c	アダマンチリデン -	H CH(CH ₂) ₂	100
29h	アダマンチリデン -	(CH ₂) ₄ O-	100
29l	アダマンチリデン -	(C ₂ H ₄) ₂ NCH ₃	100
アーテスネート	-	-	100
アルテメテル	-	-	100

10

20

【0142】

アダマンチルに基づく系29c、29h及び29lが、テトラオキサン類の薬物において先例のない生体内水準の抗マラリア活性を有することは明らかである。

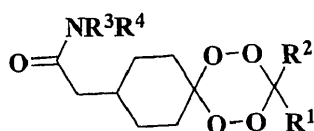
【0143】

それから化合物29c、29h及び29lをP.ベルゲイANKAに対して服用量反応実験を行った。結果を下の表7にまとめる。

【0144】

表7 P.ベルゲイANKAのクロロキン耐性病原菌の生体内スクリーニング。

30



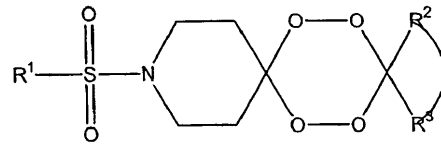
化合物	R ¹ 及びR ²	R ³ 及びR ⁴	ED50(mg/kg)	ED90(mg/kg)
29c	アダマンチリデン	H 及び CH(CH ₂) ₂	10.27	20.33
29h	アダマンチリデン	(CH ₂) ₄ O	3.18	3.88
29l	アダマンチリデン	(C ₂ H ₄) ₂ NCH ₃	2.70	-
アルテメテル	-	-	5.88	10.57

40

【0145】

スルホンアミドジスピロ1,2,4,5-テトラオキサン

50

表 8 スルホンアミドジスピロ 1, 2, 4, 5 - テトラオキサンのための IC_{50} 値

化合物	R ¹	R ² 及びR ³	Mean IC ₅₀ (nM)
アルテメテル			3.20
アルテミシニン			9.20
39a	Me	アダマンチル	10.18
40a	Me	シクロドデシル	27.75
39b	Et	アダマンチル	5.55
40b	Et	シクロドデシル	29.13
39c	iPr	アダマンチル	5.87
40c	iPr	シクロドデシル	86.37

39d	Cp	アダマンチル	3.52
39e	CH ₃ CF ₃	アダマンチル	14.35
39f	Ph	アダマンチル	8.10
40d	Ph	シクロドデシル	131.07
39g	p-FPh	アダマンチル	16.73
39h	p-ClPh	アダマンチル	22.73
39i	p-CF ₃	アダマンチル	20.73
41d	Et*	アダマンチル	60.57

* 注：環窒素原子に直接結合している環炭素原子は、エチレン部分を架橋して更に連結する。

【 0 1 4 6 】

生体外 IC_{50} 試験結果によると、これらの化合物の大多数は、3 ~ 30 nM 領域において活性を有することが分かる。SARにおいて、最高活性を得るために必要なはっきりとした傾向がある。アダマンチル基 39a - i が存在することで、活性は大いに増大する。より大きな芳香族基 39f - i のそばに置いた、R¹におけるより小さなアルキル基 39a - e も活性を増大させる(表 8)。トロピノン基の存在のために、活性 41d が結果として減少した。生体内スクリーニングには化合物 39b 及び 39d を選択した。

【 0 1 4 7 】

表 9 : P.ベルゲイ A N K A に感染しているマウスに対する 3 9 b 及び 3 9 d の生体内スクリーニング

化合物	ED50 (mg/kg)	ED90 (mg/kg)
39b	6.61	35.48
アーテスネート	3.20	17.78
化合物	ED50 (mg/kg)	ED90 (mg/kg)
39d	7.93	49.77
アーテスネート	2.90	16.67

10

注 : 3 9 b において 3 0 m g / k g で 9 4 % の抑制が見られたので、3 9 b の E D 9 0 は 3 0 m g / k g を下回るが、S 字状形曲線計算のため、3 5 . 4 8 m g / k g となる。

【 0 1 4 8 】

化合物 2 9 h 及び 3 9 b は高い生体外及び生体内活性を有するので、更なる生体外研究のためにこれらの化合物を選択した。

20

【 0 1 4 9 】

表 1 0 : 熱帯熱マラリア原虫の 7 つの病原菌に対する 2 9 h 及び 3 9 b の生体外分析 (A M = アモジアキン、C Q = クロロキン)

DD2

薬品	IC50 (nM)	StDev
アーテスネート	1.5	0.9
39b	3.0	1.0
29h	0.6	0.2
AM	6.1	2.9
CQ	80.5	3.1

HB3

薬品	IC50 (nM)	StDev
アーテスネート	1.7	0.3
39b	3.8	2.7
29h	1.4	0.6
AM	5.9	0.4
CQ	6.6	1.2

K1

薬品	IC50 (nM)	StDev
アーテスネート	0.7	0.5
39b	3.0	0.9
29h	0.8	0.5
AM	10.2	1.3
CQ	73.9	2.5

PH3

薬品	IC50 (nM)	StDev
アーテスネート	0.9	0.6
39b	1.9	0.4
29h	0.3	0.3
AM	4.7	0.7
CQ	72.0	10.8

10

GC03

薬品	IC50 (nM)	StDev
アーテスネート	1.1	0.3
39b	3.0	0.6
29h	0.9	0.3
AM	4.5	1.0
CQ	8.1	2.6

TM4

薬品	IC50 (nM)	StDev
アーテスネート	0.5	0.1
39b	2.4	0.3
29h	0.6	0.2
AM	6.4	0.7
CQ	91.3	10.5

20

V1S

薬品	IC50 (nM)	StDev
アーテスネート	0.7	0.3
39b	2.7	1.6
29h	0.9	0.3
AM	7.7	1.9
CQ	83.7	7.8

【 0 1 5 0 】

30

抗マラリア活性

この研究において、熱帯熱マラリア原虫の3D7病原菌を用いた。CQ耐性寄生虫として知られるこの病原菌を、イエンセン及びトレイガー⁴の方法を用いて連続培養において維持した。25 mMのHEPES及び32 mMのNaHCO₃で補充したRPMI 1640の媒体において懸濁される1%～10%の範囲の血液寄生を有する人間の赤血球(2～5%)、及び10%の人間の血清(完全な媒体)を含んでいるフラスコで培養組織を成長させた。培養組織は、3%のO₂、4%のCO₂及び93%のN₂の混合物によってガス充填させた。抗マラリア活性は、寄生虫成長の評価として[³H]-ヒボキサンチン組込みを用いてデジャルダンら⁵の48時間感度分析法を適応させて評価した。標準の薬物溶液を、100%のジメチルスルホキシド(DMSO)において調製し、完全な媒体を用いて適切な濃度に希釈した。分析は無菌の96穴マイクロタイタプレートで行った。10 μlの薬物希釈の有無にかかわらず、各プレートが200 μlの寄生虫培養(2%の血液寄生、0.5%のヘマトクリット)を有する。各薬物を3倍で試験し、寄生虫成長を制御穴(それは、100%の寄生虫成長を構成した)と比較した。37℃で24時間培養した後、0.5 μCiのヒボキサンチンを、各穴に加えた。培養組織を更に24時間培養し、それらをろ過マットで集め、55℃で1時間乾燥させ、ワラク1450マイクロベータ・トリラックス・リキッド・シンチレーション及び発光カウンタを用いて計数した。IC₅₀値は、ログ服用量 反応曲線のプロビット変換を展開することによって算出した。

40

【 0 1 5 1 】

生体内抗マラリア性スクリーニング

50

化合物の選択を、生体内活性のためにスクリーニングした。生体内データ(表6)は、4日間のピーターの試験において30mg/kgの経口(po)及び皮下(sc)服用量を用いて決定した。皮下投与において、化合物は、蒸留水内で10%のジメチルスルホキシド(DMSO)0.05%のツイーン80(シグマ、ドーセット、英国)において溶解した。経口投与においては、化合物は、標準的な懸濁化学式(SSV)[0.5%のカルボキシメチルセルロースナトリウム、0.5%のベンジルアルコール、0.4%のツイーン80、0.9%のNaCl(すべてシグマ)]で溶解した。皮下(sc)又は経口(po)治療は、0.2mlの試験化合物溶液を用いて2時間(0日目)及び感染後1、2、3日目に行った。寄生虫血症は、4日目に採った血液膜をギムザで染色したものを顕微鏡検査して決定した。各マウスの血液膜の顕微鏡的な数を、MICROSOFTEXCEL表計算(マイクロソフト)を用いて加工し、無処置グループに関する各グループの算術平均寄生虫血症からの抑制パーセンテージとして表した。

10

【0152】

細胞毒性研究

表11：選択した鉛テトラオキサ、29h、39b及び39dのための細胞障害活性スクリーニング及び治療指数(TI)。

薬品	Hep2G	L6	MRC-5	VERO	H9c(2-1)
29h	>50	23	>50	>50	>50
TI	>16666	7666	>16666	>16666	>16666
39b	>50	31	>50	>50	>50
TI	>9090	5636	>9090	>9090	>9090
39d	>50	>50	>50	>50	>50
TI	>14285	>14285	>14285	>14285	>14285
ドキシソルビシン	0.3	>5	2	>5	3

20

30

HepG2 人間の白色人種肝細胞癌

H9c2(2-1) 心筋、心臓、ネズミ

L6 skeletal 筋肉 筋芽細胞、ネズミ

ベロ腎臓、アフリカミドリザル、ミドリザル

MRC-5 胎児性肺、2倍体、男性、人間

値は、TOX50をμMで表す。細胞毒性はレザズリン減少で測定される。

【0153】

一回の全服用量反応曲線は、10の独立薬物濃度を用いて生成した。100治療指数(TI)は、3D7熱帯熱マラリア原虫を分離させる特定の化合物のためのIC50に対するTOX50の定量である。初代肝細胞は、明白な薬物代謝活性を有する。テトラオキサ誘導体はこれらのスクリーニングにおいて著しく無毒であり、生体外TIは5000~17000である！

40

【0154】

遺伝子毒性研究

選択した鉛化合物(RKA216(29h)、GE75(39b)及びGE114(39d))の潜在的な遺伝子毒性を、2つの病原菌、TA1535/pSK1002及びNM2009において、ネズミチフス菌SOS/umu分析法によって決定した(表12及び表13)。この分析法は、DNA損傷剤の、umuオペロンの発現を誘起する能力に基づく。サルモネラ病原菌はプラスミドpSK1002を有し、これは、-ガラクトシダーゼ活性を

50

有するハイブリッドタンパク質を生成する *umuC-lacZ* 結合遺伝子を有し、そして、その出現は、*umu* 調節領域によって制御される。多くの化合物は、代謝されるまで、それらの突然変異誘発効果を及ぼさないで、ネズミ肝臓 *S9-mix* の存在下でも前記分析法を行った。正の制御剤 (4-ニトロキノリン-1-酸化物 (4NNQO) 及び 2-アミノアントラセン (2Aan)) を用いて、テスターの病原菌の反応を試験した。生体外代謝活性化系 (*S9-mix*) の非存在下及び存在下で、試験したうち最も高い濃度 (50 μ M) で、GE75 (39b)、GE114 (39d) 及び RKA216 (29h) に対して陰性の結果が得られた。

【0155】

表12 *S9-mix* の非存在下及び存在下でのネズミチフス菌 TA1535 / pSK1002 病原菌における突然変異誘発可能性 (D535 = 更なる比較物としての 4'-クロロ N-tert ブチルアモジアキン)

化合物	分析試料の 最大溶解度 (μ M)	MCE ¹ TA1535 (μ M)	試験の C o 範囲 (μ M)	-S9		+ Rat S9	
				最大 倍増大	遺伝子 毒性	最大 倍増大	遺伝子 毒性
D535	140	140	140-0.27	1.10±0.07	陰性	0.93±0.02	陰性
GE75	50	50	50-0.10	1.03±0.07	陰性	0.98±0.06	陰性
GE114	50	50	50-0.10	1.05±0.09	陰性	0.99±0.09	陰性
RKA216	50	50	50-0.10	1.04±0.04	陰性	0.98±0.02	陰性
	(μ g/mL)	(μ g/mL)	(μ g/mL)				
4NNQO	2	0.25	2-0.004	7.22±0.54	陽性 ²	8.68±1.32	陽性
2Aan	5	5	5-0.01	1.10±0.11	陰性	7.34±0.32	陽性

1. MCE: 細菌成長又は -ガラクトシダーゼ生成における最大の C o w / o 効果

2. 陽性反応: 平均制御値に対する -ガラクトシダーゼ活性の > 2 倍の用量依存的な増加。

【0156】

表13 *S9-mix* の非存在下及び存在下でのネズミチフス菌 NM2009 病原菌の突然変異誘発可能性。

化合物	分析試料の 最大溶解度 (μ M)	MCE ¹ NM2009 (μ M)	試験の C o 範囲 (μ M)	-S9		+ Rat S9	
				最大 倍増大	遺伝子 毒性	最大 倍増大	遺伝子 毒性
D535	140	140	140-0.27	1.04±0.10	陰性	1.05±0.02	陰性
GE75	50	50	50-0.10	1.07±0.03	陰性	0.95±0.03	陰性
GE114	50	50	50-0.10	1.09±0.03	陰性	1.07±0.10	陰性
RKA216	50	50	50-0.10	1.22±0.03	陰性	1.02±0.06	陰性
	(μ g/mL)	(μ g/mL)	(μ g/mL)				
4NNQO	2	1	2-0.004	4.80±0.45	陽性 ²	8.40±0.50	陽性
2Aan	5	0.31*	5-0.01	1.08±0.01	陰性	6.09±0.29	陽性

1. MCE: 細菌成長又は、 -ガラクトシダーゼ生成における最大の C o w / o 効

果。* ネズミ S 9 の存在下では、細菌成長又は β -ガラクトシダーゼ生成において効果のない最大濃度 (M C E) は、2 A a n に対して $0.31 \mu\text{g}/\text{mL}$ である。

2. 正の反応：平均制御値以上の β -ガラクトシダーゼ活性における > 2 倍のの用量依存的な増加。

【0157】

安定性研究

化学安定性

29 h 及び 39 b の化学安定性を調べ、水溶液の、そして、酸の存在下での安定性を確認した。表から分かるように、すべての場合において開始テトラオキサンの 95 % より大きい回収率が観察された (表 14)。これらの反応は、50 mg 規模の反応におけるクロマトグラフィに伴う材料の回収率に基づく。項目 2 では微量生成物が T L C に生じたが、それ以外では、分解の他のいかなる生成物も検知されなかった。カラム回収率を評価するための制御において、50 mg から 48 mg を得ることができ、パーセンテージ制御として、調べたエンドペルオキシドが試験した条件の下で完全に安定なことを示した。

【0158】

表 14：39 b 及び 29 h の化学安定性研究。

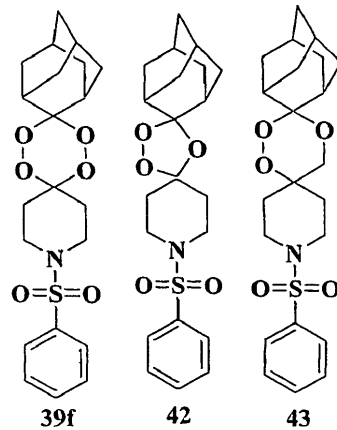
テトラオキサン薬品	条件	テトラオキサンの%回収率
39b	DCM, 7 日, RT	96.2 (99)
39b	DCM, 1% ギ酸, 7 日, RT	92.3 (95)
39b	水, 7 日, 37 °C	97.8 (100)
39b	リン酸緩衝液, pH 7.4, 16 時間, 37 °C	93.2 (95)
29h	リン酸緩衝液, pH 7.4, 16 時間, 37 °C	95.6 (99)
29h	水, 7 日, 37 °C	98.2 (100)
29h	DCM, 7 日, RT	97.2 (99)

^a 括弧内の数字は a% の制御としての回収を表わす (DCM = ジクロロメタン)

【0159】

F e (I I) イオンの存在下での安定性

テトラオキサン 39 f、オゾン化物 42 (また、以下 O Z と記載する) 及びトリオキサン 43 (構造は以下参照。化合物は T L C 分析を促進するために U V 発色団のため選択した) を、表において示される設定期間、T H F において 1.0 当量の F e B r ₂ に晒した (この組み合わせによって、24 時間後にアルテミシニンの分解が完了する)。結果として生じる残留物が、フラッシュ・カラム・クロマトグラフィ及び算出される開始エンドペルオキシドの回収率 % によって精製された (表 15)。



10

【 0 1 6 0 】

表 1 5 : 時間を計った鉄の分解安定性研究。

薬品	エンドペルオキシドの%回収率			
	4時間	8時間	24時間	48時間
テトラオキサン 39f	88.7	80.5	72.0	69.0
オゾニド 42	11.0	9.0	2.6	0.0
トリオキサン 43	96.8	84.9	56.7	43.2

20

【 0 1 6 1 】

表 1 6

鉄源	テトラオキサン 3 9 f の%回収率			
	2 時間	4 時間	8 時間	24時間
FeSO ₄ ·7H ₂ O	99	99	98	98
FeCl ₂ ·4H ₂ O	-	-	-	97

30

【 0 1 6 2 】

表 1 5 及び 1 6 において、1, 2, 4, 5 テトラオキサン環系の著しい安定性が実証される。鉄のプロミド / T H F 系は鉄の分解反応に関する文献において広く用いられており、アルテミシニンを含む研究において、完全な分解は 2 4 時間未満で達成される。O Z 複素環については、4 時間後にはほぼ 9 0 % の分解が観察されるが、対応するテトラオキサン 3 9 f は、1 0 % 分解するだけである。O Z 材料 4 2 が 4 8 時間後に完全に消失が観察される (1 0 0 % の回転率) のに対して、3 9 f に関しては 6 9 % が回収される (3 1 % の回転率)。テトラオキサンも、4 8 時間後に 5 7 % 分解した対応する 1, 2, 4 - トリオキサン 4 3 より安定している。

40

【 0 1 6 3 】

アルテフレンのような、容易にアルテミシニン及び合成エンドペルオキシドを分解することで知られている鉄塩を用いた更なる研究によって、3 9 f を分解させるのに効果がないことを証明した。

50

【 0 1 6 4 】

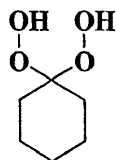
その結果によって、1, 2, 4, 5-テトラオキサン複素環が鉄の鉄塩を有する分解において著しく安定していることが確認できた。これは、不安定性が開発の主要な難点の原因となった合成O₂誘導体と対照的である。

【 0 1 6 5 】

発明化合物の試験的調製

ビスヒドロペルオキシドの調製のための一般的な方法

シクロヘキサン-1, 1-ジイル ビスヒドロペルオキシド 6 a の調製



10

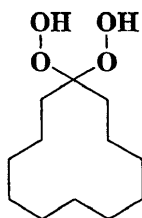
【 0 1 6 6 】

ギ酸(40 ml)内のシクロヘキサノン6(5.889 g、60 mmol)の攪拌された溶液に、30%の水性過酸化水素(20 ml)を添加して、混合物を室温で4分間攪拌した。それから混合物を氷冷した水に注入して、有機生成物はジエチルエーテル(300 ml)で抽出した。従来の検査の後、カラム・クロマトグラフィによって残留物をシリカゲル上で分離し、76%でビスヒドロペルオキシドを得た。

20

【 0 1 6 7 】

シクロドデカン-1, 1-ジイル ビスヒドロペルオキシド 7 a の調製



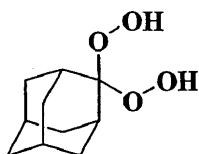
30

【 0 1 6 8 】

この生成物は、ビスヒドロペルオキシドを調製するための一般的な方法に従って、72%で調製した。

【 0 1 6 9 】

アダマンタン-2, 2-ジイル ビスヒドロペルオキシド 8 a の調製



40

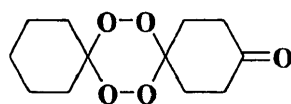
【 0 1 7 0 】

この生成物は、ビスヒドロペルオキシドを調製するための一般的な方法に従って、76%で調製した。

【 0 1 7 1 】

テトラオキサケトンの調製のための一般的な方法

7, 8, 15, 16-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.5.2]ヘキサデカン-3-オン 10 の調製



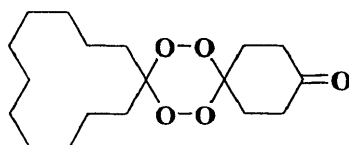
【 0 1 7 2 】

4 m l の 2, 2, 2 - トリフルオロエタノール (T F E) 中の、 (0 . 1 2 g 、 2 m m o l) のシクロヘキサノン 6、 (0 . 0 5 g 、 4 m m o l) の 3 0 % の H_2O_2 及び (0 . 0 0 0 5 g 、 0 . 0 0 2 m m o l) のメチルトリオキソレニウム (M T O) の溶液を室温で 2 時間攪拌した。該溶液に、 (0 . 4 4 8 5 g 、 4 m m o l) の 1, 4 - シクロヘキサンジオン 9 を加え、続いて、 (0 . 0 9 5 g 、 2 m m o l) のテトラフルオロホウ酸の 5 4 % のエーテル溶液を追加した。更に 1 時間反応混合物を攪拌した。ジクロロメタンを追加し、希釈した $NaHSO_4$ で有機相を洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、減圧の下で溶媒を蒸発させた。生成物は N M R 分光法によって決定し、カラム・クロマトグラフィ (SiO_2 、 CH_2Cl_2 : ヘキサン = 9 : 1) によって分離して、 3 8 % でテトラオキサンを得た。

10

【 0 1 7 3 】

7, 8, 2 1, 2 2 - テトラオキサ - ジスピロ [5 . 2 . 1 1 . 2] ドコサン - 3 - オン 1 1 の調製



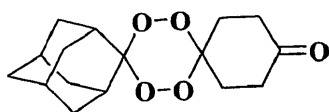
20

【 0 1 7 4 】

この生成物は、テトラオキサンケトン を調製するための一般的な方法に従って、 3 8 % で調製した。

【 0 1 7 5 】

アダマンタンテトラオキサンケトン 1 2 の調製



30

【 0 1 7 6 】

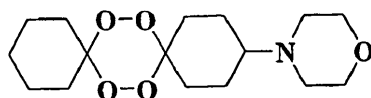
この生成物は、テトラオキサンケトン を調製するための一般的な方法に従って、 4 0 % で調製した。

【 0 1 7 7 】

テトラオキサンケトンの還元するアミノ化のための一般的な方法

4 - (7, 8, 1 5, 1 6 - テトラオキサ - ジスピロ [5 . 2 . 5 . 2] ヘキサデカ - 3 - イル) - モルホリン 1 9 の調製

40



【 0 1 7 8 】

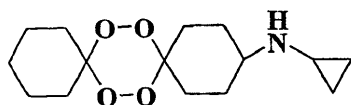
7, 8, 1 5, 1 6 - テトラオキサ - ジスピロ [5 . 2 . 5 . 2] ヘキサデカン - 3 - オン 1 0 (0 . 1 g 、 0 . 4 m m o l) 及びモルホリン (0 . 2 6 g 、 0 . 2 6 m l 、 3 . 0 3 m m o l) を、ジクロロメタン (1 5 m l) において混合し、それからナトリウムトリアセトキシボロ

50

ヒドリド(0.64 g、3.03 mmol)を追加した。反応を、18時間室温で攪拌し、それから蒸留水で洗浄した。有機層を乾燥させて、真空下で蒸発させ乾燥させた。クロマトグラフィによる精製によって、56%で生成物を得た。

【0179】

シクロプロピル-(7,8,15,16-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.5.2]ヘキサデク-3-イル)-アミン14の調製



10

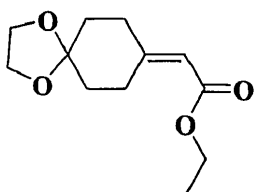
【0180】

この生成物は、テトラオキサケトンの還元するアミノ化のための一般的な方法に従って、55%で調製した。

【0181】

ウィッティヒ反応の一般的な方法

(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デク-8-イリデン)-酢酸エチルエステル22の調製



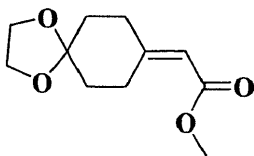
20

【0182】

乾燥ベンゼン(80 ml)中の1,4-シクロヘキサジオンモノエチルケタール20(6 g、40 mmol)及び(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸エチル22(15 g、44 mmol)の溶液を、アルゴンの下で24時間還流させた。溶媒を真空下で除去し、生成物をフラッシュクロマトグラフィによって精製して90%で生成物を得た。

【0183】

(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デク-8-イリデン)-酢酸メチルエステル21の調製



30

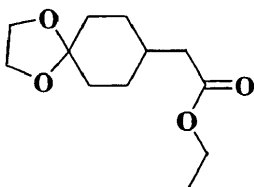
【0184】

この生成物は、ウィッティヒ反応の一般的な方法に従って、93%で調製した。

【0185】

水素化処理反応の一般的な方法

(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デク-8-イル)-酢酸エチルエステル24の調製



40

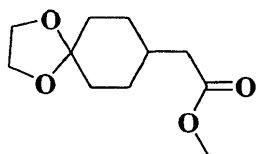
【0186】

50

酢酸エチル(80 ml)中の化合物(3.14 g、13.7 mmol)の懸濁液及びPd/C(10% w/w、1.97 g)を、水素雰囲気において3時間撹拌した。溶媒は、真空下で除去し、生成物をフラッシュクロマトグラフィによって精製して90%で生成物を得た。

【0187】

(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デク-8-イル)-酢酸メチルエステル23の調製



10

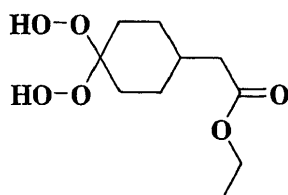
【0188】

この生成物は、水素化処理反応の一般的な方法に従って、95%で調製した。

【0189】

タングステン酸接触手法によるビスヒドロペルオキシドの調製の一般的な方法

(4,4-ビス-ヒドロペルオキシ-シクロヘキシル)-酢酸エチルエステル26の調製



20

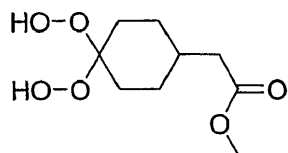
【0190】

乾燥THF(20 ml)内のケタール24(1 g、4.4 mmol)の溶液を、H₂O₂(30% aq、20 ml)及びタングステン酸(2.2 g、8.8 mmol)で処理して、0で48時間撹拌した。反応混合物は、ジクロロメタンで抽出し、塩水で洗浄して、MgSO₄によって乾燥させた。カラム・クロマトグラフィによる精製によって、73%で生成物を得た。

30

【0191】

(4,4-ビス-ヒドロペルオキシ-シクロヘキシル)-酢酸メチルエステル25の調製



【0192】

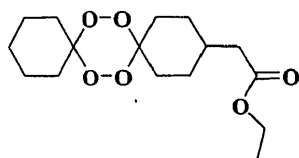
この生成物は、タングステン酸接触手法によるビスヒドロペルオキシドの調製の一般的な方法に従って、76%で調製した。

40

【0193】

1,2,4,5-テトラオキサンエステルを調製するための一般的な方法

(7,8,15,16-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.5.2]ヘキサデク-3-イル)-酢酸エチルエステル27aの調製

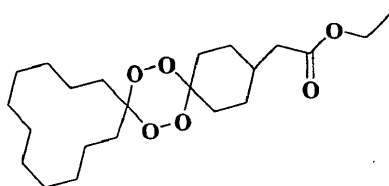


【0194】

酢酸エチル中のシクロヘキサノン 6 (1.7 g、7.26 mmol) の攪拌された溶液に、 HBF_4 の 54% のエーテル溶液 (1.25 g、14.2 mmol) を加え、2-(4,4-ジヒドロペルオキシシクロヘキシル)酢酸エチル 26 にし、室温で 3 時間攪拌した。カラム・クロマトグラフィによる精製によって、50% で生成物を得た。

【0195】

(7,8,21,22-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.11.2]ドコサ-3-イル)-酢酸エチルエステル 28 a の調製



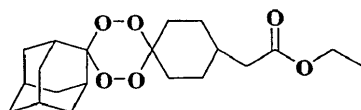
20

【0196】

この生成物は、1,2,4,5-テトラオキサンエステルを調製するための一般的な方法に従って、33% で調製した。

【0197】

アダマンチル テトラオキサン エチルエステル 29 a の調製



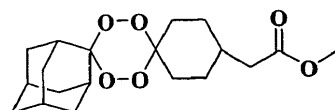
30

【0198】

この生成物は、1,2,4,5-テトラオキサンエステルを調製するための一般的な方法に従って、50% で調製した。

【0199】

アダマンチル テトラオキサン メチルエステル 30 a の調製



40

【0200】

この生成物は、1,2,4,5-テトラオキサンエステルを調製するための一般的な方法に従って、66% で調製した。

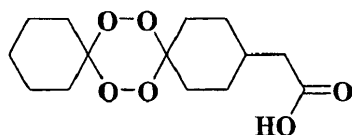
【0201】

カルボン酸を調製するための一般的な方法

7,8,15,16-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.5.2]ヘキサデク-3-イル)酢酸 27 b

50

の調製



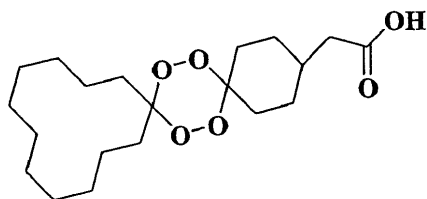
【 0 2 0 2 】

エチルエステル 27 a (1.82 g、5.8 mmol) を、KOH (1.8 g、31.65 mmol) 及び 6 ml の水で 60 ml のメタノールにおいて 70 °C で加水分解した。1 時間加熱した後、反応混合物を冷却し、90 ml のジクロロメタン及び 30 ml の水で希釈した。水性層は、濃縮 HCl (6 ml) によって酸性化した。水性層を、DCM によって更に抽出した。組み合わせた有機層は、水、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、蒸発させて乾燥させた。カラム・クロマトグラフィによる精製によって、75% で純粋な酸 27 b を得た。

10

【 0 2 0 3 】

(7, 8, 21, 22-トラオキサ-ジスピロ[5.2.11.2]ドコサ-3-イル)-酢酸 28 b の調製



20

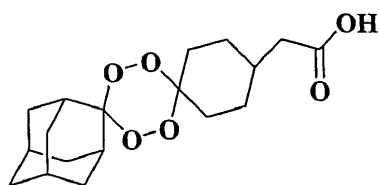
【 0 2 0 4 】

この生成物は、カルボン酸を調製するための一般的な方法に従って、66% で調製した。

【 0 2 0 5 】

アダマンチル テトラオキサン カルボン酸 29 b の調製

30



【 0 2 0 6 】

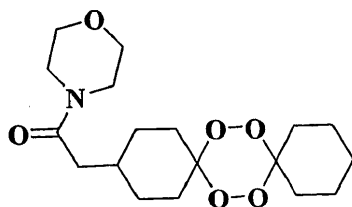
この生成物は、カルボン酸を調製するための一般的な方法に従って、66% で調製した。

【 0 2 0 7 】

アミドカップリング反応の調製のための一般的な方法

40

1-モルホリン-4-イル-2-(7, 8, 15, 16-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.5.2]ヘキサデク-3-イル)-エタノン 27 h の調製



【 0 2 0 8 】

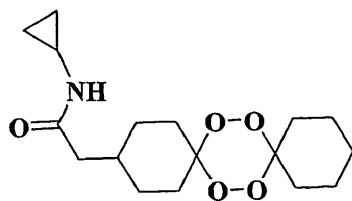
乾燥ジクロロメタン(18 ml)中の7, 8, 15, 16-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.5.2]ヘキサデク-3-イル)酢酸27b(0.1 g、0.35 mmol)の溶液と、それに添加されたトリエチルアミン(0.04 g、0.005 ml、0.35 mmol)及びクロロギ酸エチル(0.005 g、0.04 ml、0.46 mmol)を、0 で、60分撹拌した。(0.06 g、0.06 ml、0.70 mmol)のモルホリンを加え、30分撹拌した後、反応混合物を室温に暖めた。90分後に水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物は、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィによって精製し、84%で純粋なアミドを得た。

10

【 0 2 0 9 】

N-シクロプロピル-2-(7, 8, 15, 16-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.5.2]ヘキサデク-3-イル)-アセトアミド27cの調製

20



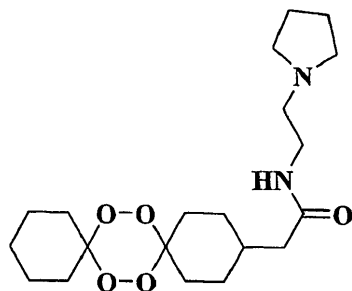
【 0 2 1 0 】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、84%で調製した。

30

【 0 2 1 1 】

N-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-2-(7, 8, 15, 16-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.5.2]-ヘキサデク-3-イル)-アセトアミド27dの調製



40

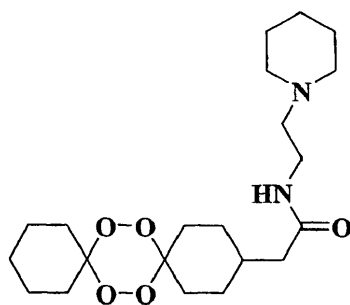
【 0 2 1 2 】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、78%で調製した。

【 0 2 1 3 】

N-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-2-(7, 8, 15, 16-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.5.2]-ヘキサデク-3-イル)-アセトアミド27eの調製

50



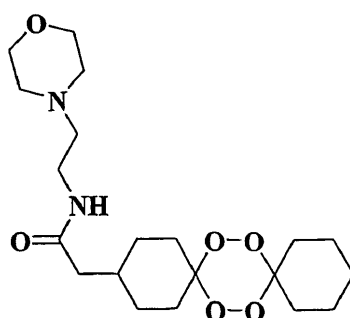
10

【 0 2 1 4 】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、81%で調製した。

【 0 2 1 5 】

N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-2-(7,8,15,16-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.5.2]-ヘキサデク-3-イル)-アセトアミド 27f の調製



20

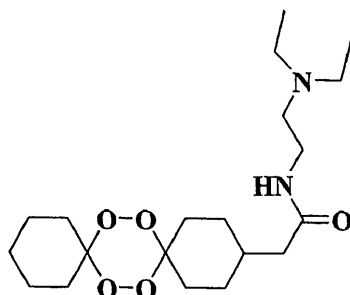
【 0 2 1 6 】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、76%で調製した。

【 0 2 1 7 】

N-(2-ジエチルアミノ-エチル)-2-(7,8,15,16-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.5.2]-ヘキサデク-3-イル)-アセトアミド 27g の調製

30



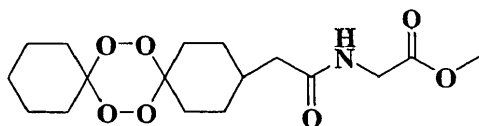
40

【 0 2 1 8 】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、58%で調製した。

【 0 2 1 9 】

(2-7,8,15,16-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.5.2]-ヘキサデク-3-イル-アセチルアミノ)-酢酸メチルエステル 27i の調製



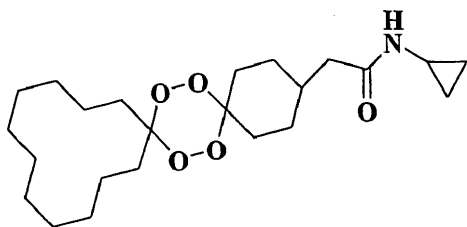
【 0 2 2 0 】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、45%で調製した。

【 0 2 2 1 】

N-シクロプロピル-2-(7,8,21,22-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.11.2]ドコサ-3-イル)-アセトアミド 28c の調製

10



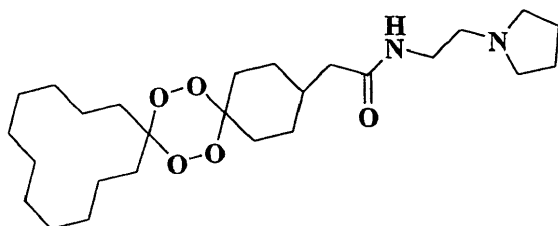
20

【 0 2 2 2 】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、88%で調製した。

【 0 2 2 3 】

N-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-2-(7,8,21,22-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.11.2]ドコサ-3-イル)-アセトアミド 29d の調製



30

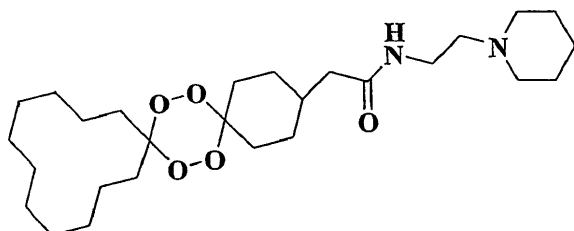
【 0 2 2 4 】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、81%で調製した。

【 0 2 2 5 】

N-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-2-(7,8,21,22-テトラオキサジスピロ[5.2.11.2]ドコサ-3-イル)-アセトアミド 28e の調製

40



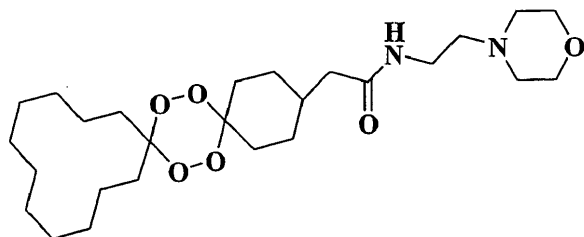
50

【 0 2 2 6 】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、82.2%で調製した。

【 0 2 2 7 】

N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-2-(7,8,21,22-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.11.2]ドコサ-3-イル)-アセトアミド 28 f の調製



10

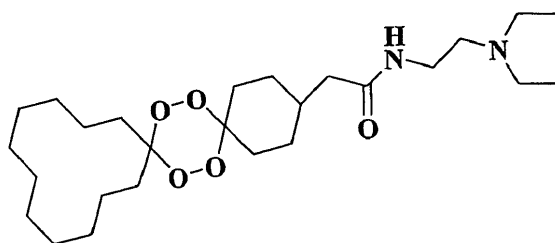
【 0 2 2 8 】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、7.8%で調製した。

【 0 2 2 9 】

N-(2-ジエチルアミノ-エチル)-2-(7,8,21,22-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.11.2]ドコサ-3-イル)-アセトアミド 28 g の調製

20



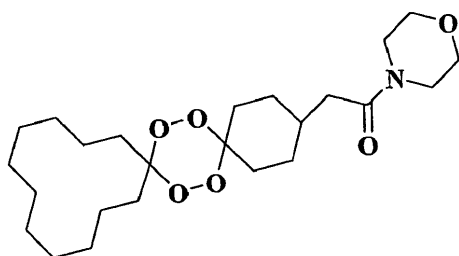
30

【 0 2 3 0 】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、7.4%で調製した。

【 0 2 3 1 】

1-モルホリン-4-イル-2-(7,8,21,22-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.11.2]ドコサ-3-イル)-エタノン 28 h の調製



40

【 0 2 3 2 】

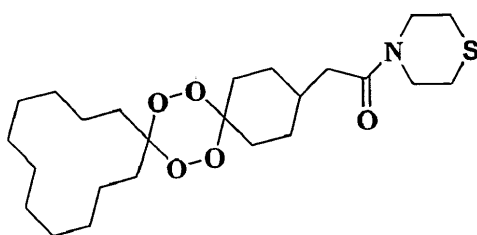
この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、9.0%で調製した。

【 0 2 3 3 】

2-(7,8,21,22-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.11.2]ドコサ-3-イル)-1-チオ

50

モルホリン-4-イル-エタノン 28 i の調製



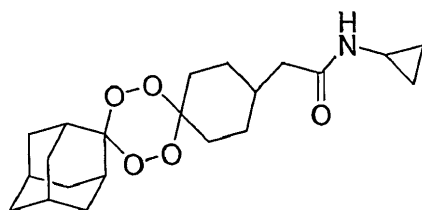
10

【0234】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、78%で調製した。

【0235】

アダマンチル-N-シクロプロピル テトラオキサン アセトアミド 29 c の調製



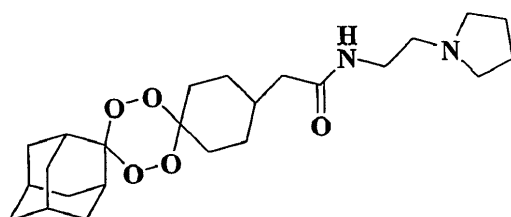
20

【0236】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、83%で調製した。

【0237】

N-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-[アダマンチル]アセトアミド 29 d の調製



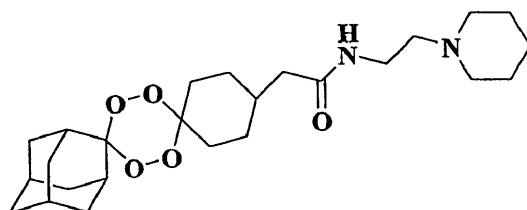
30

【0238】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、80%で調製した。

【0239】

N-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-[アダマンチル]アセトアミド 29 e の調製



40

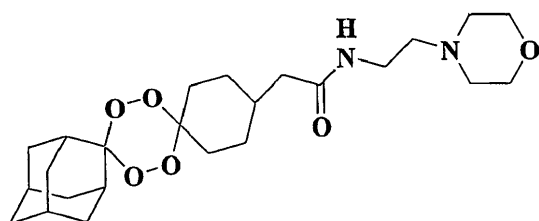
【0240】

50

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、78%で調製した。

【0241】

N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アダマンチルアセトアミド 29 f の調製



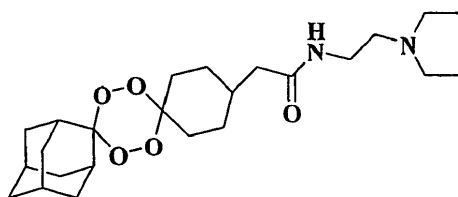
10

【0242】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、77%で調製した。

【0243】

N-(2-ジエチルアミノ-エチル)-[アダマンチル]アセトアミド 29 g の調製



20

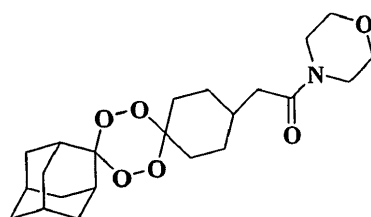
【0244】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、66%で調製した。

【0245】

アダマンチル-1-モルホリン-4-イル テトラオキサン アセトアミド 29 h の調製

30



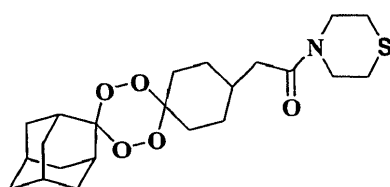
【0246】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、81%で調製した。

40

【0247】

テトラオキサ-ジスピロ-(アダマンチル)-チオモルホリン-4-イル-エタノン 29 i の調製



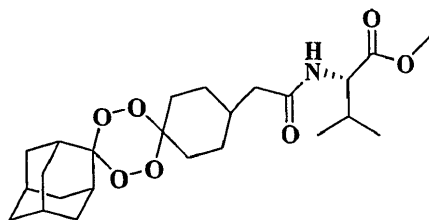
50

【 0 2 4 8 】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、77%で調製した。

【 0 2 4 9 】

アダマンチルアセトアミド 29 j の調製



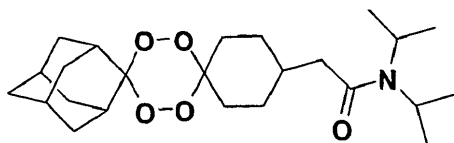
10

【 0 2 5 0 】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、69%で調製した。

【 0 2 5 1 】

テトラオキサン 29 k の調製



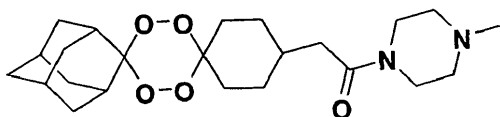
20

【 0 2 5 2 】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、83%で分離した。この生成物は、溶離剤としてヘキサン/酢酸エチル(1:1、v/v、R_f = 0.6)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって精製した。

【 0 2 5 3 】

テトラオキサン 29 l の調製



30

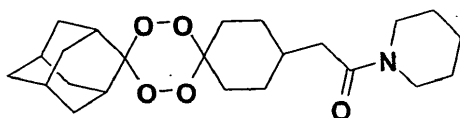
【 0 2 5 4 】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、87%で分離した。この生成物は、溶離剤としてDCM/メタノール(9:1、v/v、R_f = 0.6)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって精製した。

40

【 0 2 5 5 】

テトラオキサン 29 m の調製



【 0 2 5 6 】

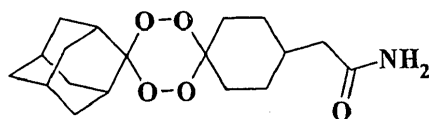
この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、89%で分離し

50

た。この生成物は、溶離剤としてDCM/酢酸エチル(1:1、v/v、Rf=0.7)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって精製した。

【0257】

テトラオキサン29nの調製



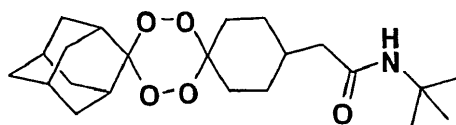
10

【0258】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、43%で分離した。この生成物は、溶離剤としてDCM/酢酸エチル(1:1、v/v、Rf=0.2)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって精製した。

【0259】

テトラオキサン29oの調製



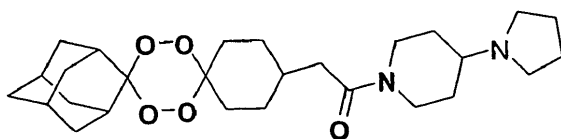
20

【0260】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、83%で分離した。この生成物は、溶離剤としてDCM/酢酸エチル(1:1、v/v、Rf=0.7)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって精製した。

【0261】

テトラオキサン29pの調製



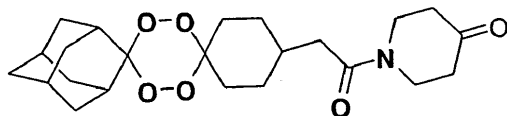
30

【0262】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、76%で分離した。この生成物は、溶離剤としてDCM/酢酸エチル(1:1、v/v、Rf=0.3)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって精製した。

【0263】

テトラオキサン29qの調製



40

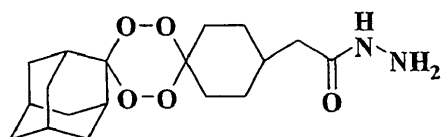
【0264】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、80%で分離した。この生成物は、溶離剤としてDCM/酢酸エチル(1:1、v/v、Rf=0.5)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって精製した。

50

【 0 2 6 5 】

テトラオキサン 2 9 r の調製



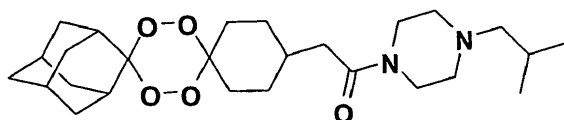
【 0 2 6 6 】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、72%で分離した。この生成物は、溶離剤としてDCM/酢酸エチル(1:1、v/v、R_f = 0.2)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって精製した。

10

【 0 2 6 7 】

テトラオキサン 2 9 s の調製



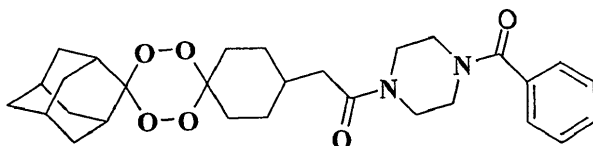
20

【 0 2 6 8 】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、87%で分離した。この生成物は、溶離剤としてDCM/酢酸エチル(1:1、v/v、R_f = 0.4)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって精製した。

【 0 2 6 9 】

テトラオキサン 2 9 t の調製



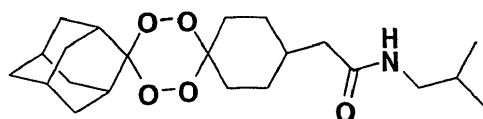
30

【 0 2 7 0 】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、68%で分離した。この生成物は、溶離剤としてDCM/酢酸エチル(1:1、v/v、R_f = 0.3)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって精製した。

【 0 2 7 1 】

テトラオキサン 2 9 u の調製



40

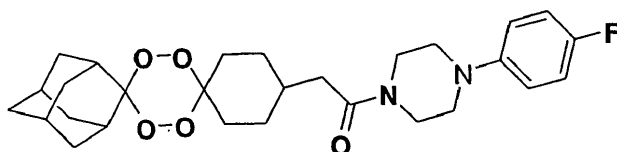
【 0 2 7 2 】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、73%で分離した。この生成物は、溶離剤としてDCM/酢酸エチル(1:1、v/v、R_f = 0.7)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって精製した。

【 0 2 7 3 】

50

テトラオキサン 29 v の調製



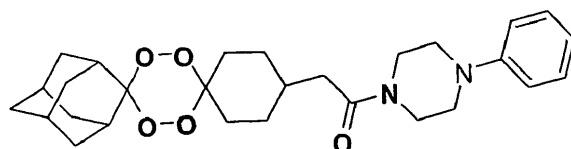
【0274】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、77%で分離した。この生成物は、溶離剤としてDCM/酢酸エチル(1:1、v/v、 $R_f = 0.6$)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって精製した。

10

【0275】

テトラオキサン 29 w の調製



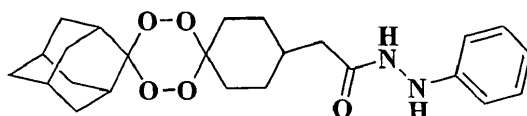
【0276】

この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、64%で分離した。この生成物は、溶離剤としてDCM/酢酸エチル(1:1、v/v、 $R_f = 0.7$)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって精製した。

20

【0277】

テトラオキサン 29 x の調製



30

【0278】

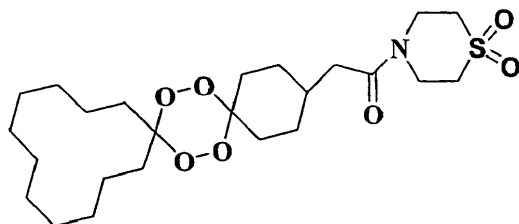
この生成物は、アミドカップリング反応のための一般的な方法に従って、70%で分離した。この生成物は、溶離剤としてDCM/酢酸エチル(1:1、v/v、 $R_f = 0.6$)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって精製した。

【0279】

テトラオキサンスルホンを調製するための一般的な方法

1-(1,1-ジオキソ-1⁶-チオモルホリン-4-イル)-2-(7,8,21,22-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.11.2]ドコサ-3-イル)-エタノン31の調製

40



【0280】

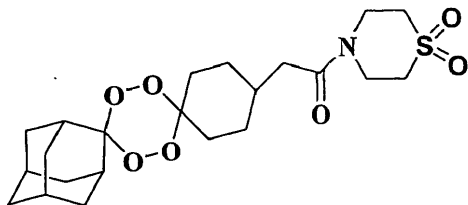
10mlの CH_2Cl_2 中の28i(0.1g、0.22mmol)及びmCPBA(0.11g、0.66mmol)の溶液を、4~6時間室温で撹拌した。より極性の中間のス

50

ルホキシドの摂取 (t l c によって監視される) の後、混合物を、冷たい 5 % の K_2CO_3 溶液の飽和溶液に注入した。それから混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、有機層を分離して、 $MgSO_4$ で乾燥させて、蒸発させた。カラム・クロマトグラフィによって精製を行い、92 % で所望のスルホンを得た。

【0281】

1-(1,1-ジオキソ-1⁶-チオモルホリン-4-イル)-2-テトラオキサ-ジスピロ-アダマンチルエタノン 32 の調製



10

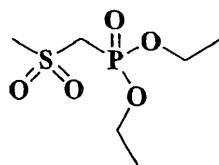
【0282】

この生成物は、テトラオキサスルホンを調製するための一般的な方法に従って、88 % で調製した。

【0283】

ジエチルメチルスルホニルメチルホスホン酸 33 b の調製

20



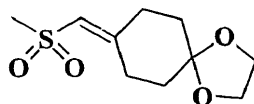
【0284】

DCM (30 mL) 中のジエチルメチルチオメチルホスホラン (1 g、3.8 mmol) 及び mCPBA (1.4 g、7.98 mmol) の溶液を、室温で 4 ~ 6 時間攪拌した。混合物を、冷たい K_2CO_3 の飽和溶液に注入し、それから DCM で抽出した。有機層を分離して、 $MgSO_4$ で乾燥させて、濃縮して生成物を得た。

30

【0285】

8-(メチルスルホニルメチレン)-1,4-ジオクサスピロ[4.5]デカン 33 c の調製



【0286】

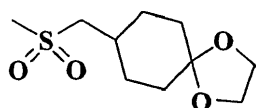
THF (50 mL) 中のジエチルメチルスルホン酸メチルホスホン酸 (2.4 g、10 mmol) の攪拌された溶液に、窒素下で、そして、78 ° で、ペンタン中の、(6.4 g、9.2 mL、10 mmol) の 1.32 M ⁿBuLi を加えた。結果として生じる溶液を 15 分 ~ 3 時間 78 ° で攪拌し、そのとき、1,4-シクロヘキサジオンモノエチレンケタール (1.5 g、10 mmol) を THF (10 mL) に加えた。その透明な溶液を 78 ° で 1 時間攪拌し、室温に暖め、その温度で終夜攪拌を続けた。結果として生じる溶液を、 NH_4Cl の 50 mL 飽和溶液に注入し、エーテルで抽出し、水、 $NaHCO_3$ 及び塩水で洗浄した。組み合わせられた抽出物は、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濃縮して 67 % の生成物を得た。

40

【0287】

50

8-(メチルスルホニルメチル)-1,4-ジオクサスピロ[4.5]デカン 33 d の調製



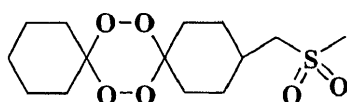
【0288】

酢酸エチル(40 mL)中の8-(メチルスルホニルメチレン)-1,4-ジオクサスピロ[4.5]デカン(1.6 g、6.7 mmol)及び10%のPd/C(1 g)の懸濁液を、水素雰囲気下で1時間攪拌した。反応混合物をセリットで濾過し、濾過したものを濃縮して88%の生成物を得た。

10

【0289】

テトラオキサン 33 f の調製



20

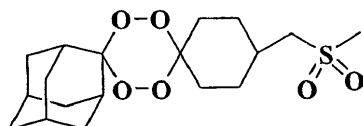
【0290】

THF(20 mL)中の8-(メチルスルホニルメチル)-1,4-ジオクサスピロ[4.5]デカン(1.6 g、6.6 mmol)の溶液に、30%のH₂O₂(20 mL)及びタンゲステン酸(3.4 g、13.7 mmol)を0 で連続して加えた。光を遮断して48時間攪拌した後に、0 で、混合物をDCMで抽出し、組み合わせられた有機層をNaClの飽和溶液で洗浄し、真空で乾燥させて蒸発させた。結果として生じるgem-ジヒドロペルオキシドを酢酸エチル(30 mL)において溶解し、シクロヘキサノン(0.7 g、6.6 mmol)と、続いてテトラフルオロホウ酸(1.15 g、13.08 mmol)の54%エーテル溶液を加え、反応混合物を1時間攪拌した。混合物はNaHCO₃で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒は減圧の下で蒸発させた。溶離剤としてヘキサン/酢酸エチル(1 : 1、v/v、R_f = 0.6)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって粗製生成物を精製し、15%で、白色粉体の必要な生成物を得た。

30

【0291】

テトラオキサン 33 g の調製



40

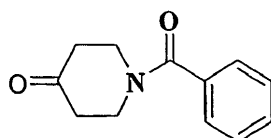
【0292】

この生成物は、上記一般的な方法に従って8%において分離した。この生成物は、溶離剤としてDCM/酢酸エチル(1 : 1、v/v、R_f = 0.7)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって精製した。

【0293】

ピペリジンをするための一般的な方法

1-ベンゾイルピペリジン-4-オン 34 b の調製



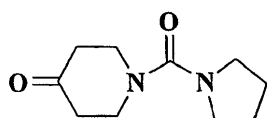
【0294】

50のmLのトルエン中の塩化ベンゾイル(5g、4.1mL、35.6mmol)及びトリエチルアミン(7.2g、9.9mL、71.2mmol)の溶液に、4-ピペリジノン-水和物塩酸塩(5g、29.1mmol)を添加し、加熱して2～3時間還流させた。固体を濾過し、液体を濃縮した。DCM/酢酸エチル(1:1、v/v、Rf=0.4)を用いてカラム・クロマトグラフィによって精製し、66%で、液体の純粋な生成物を得た。

10

【0295】

1-(ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-オン34cの調製



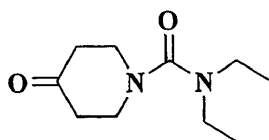
20

【0296】

この生成物は、ピペリジノンを作成するための一般的な方法に従って、63%で分離した。この生成物は、溶離剤としてDCM/酢酸エチル(1:1、v/v、Rf=0.4)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって精製した。

【0297】

N,N-ジエチル-4-オキソピペリジン-1-カルボキサミド34dの調製



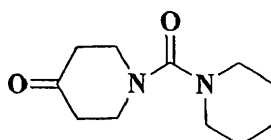
30

【0298】

この生成物は、ピペリジノンを作成するための一般的な方法に従って、56%で分離した。この生成物は、溶離剤としてDCM/酢酸エチル(1:1、v/v、Rf=0.3)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって精製した。

【0299】

1-(ピペリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-オン34eの調製



40

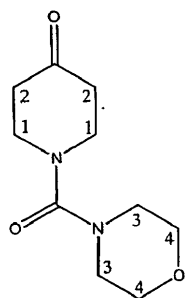
【0300】

この生成物は、ピペリジノンを作成するための一般的な方法に従って、73%で分離した。この生成物は、溶離剤としてDCM/酢酸エチル(1:1、v/v、Rf=0.3)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって精製した。

【0301】

1-(モルホリン-1-カルボニル)ピペリジン-4-オン34fの調製

50



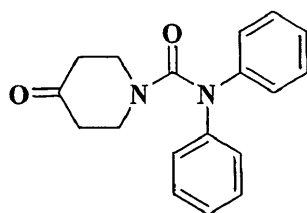
10

【0302】

この生成物は、ピペリジノンを作成するための一般的な方法に従って、64%で分離した。この生成物は、溶離剤としてDCM/酢酸エチル(1:1、v/v、R_f = 0.3)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって精製した。

【0303】

4-オキソ-N,N-ジフェニルピペリジン-1-カルボキサミド34gの調製



20

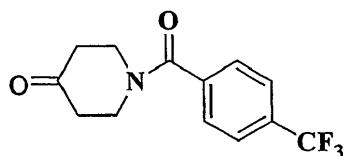
【0304】

この生成物は、ピペリジノンを作成するための一般的な方法に従って、89%で分離した。この生成物は、溶離剤としてDCM/酢酸エチル(1:1、v/v、R_f = 0.7)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって精製した。

【0305】

1-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペリジン-4-オン34hの調製

30



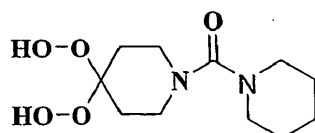
【0306】

この生成物は、ピペリジノンを作成するための一般的な方法に従って、74%で分離した。この生成物は、溶離剤としてヘキサン/酢酸エチル(1:1、v/v、R_f = 0.3)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって精製した。

40

【0307】

(4,4-ジヒドロペルオキシピペリジン-1-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン34iの調製



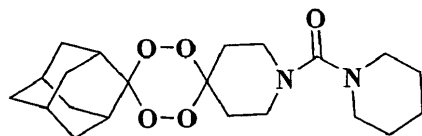
50

【0308】

この生成物は、gem-ジヒドロペルオキシドを作成するための一般的な方法に従って、定量的収率で分離した。この生成物は、溶離剤としてヘキサン/酢酸エチル(1:1、v/v、 $R_f = 0.2$)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって精製した。

【0309】

テトラオキサン34jの調製



10

【0310】

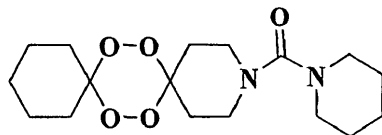
ジエチルエーテル(5 mL)中の1,1-ジエトキシアダマンタノン(0.17 g、0.77 mmol)の溶液に、ジエチルエーテル(5 mL)中の(4,4-ジヒドロペルオキシピペリジン-1-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン

(0.2 g、0.77 mmol)及びBF₃·OEt₂(1.4当量)の攪拌された懸濁液を加えた。混合物をgem-ジヒドロペルオキシドの転化まで攪拌し、K₂CO₃を添加した。結果として生じる二相系を30~60分攪拌し、有機相を分離した。水相はジエチルエーテルで抽出して、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して、溶離剤としてDCM/酢酸エチル(1:1、v/v、 $R_f = 0.6$)を用いて色層分析し、33%で生成物を得た。

20

【0311】

テトラオキサン34kの調製



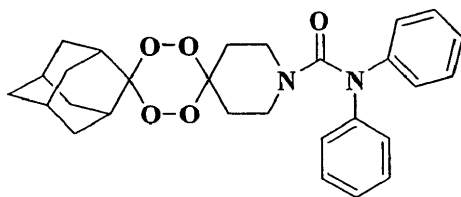
30

【0312】

この生成物は、上記一般的な方法に従って37%で分離した。この生成物は、溶離剤としてヘキサン/酢酸エチル(1:1、v/v、 $R_f = 0.6$)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって精製した。

【0313】

テトラオキサン34oの調製



40

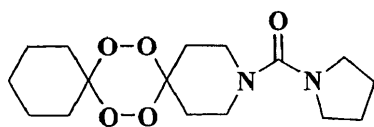
【0314】

この生成物は、上記一般的な方法に従って18%で分離した。この生成物は、溶離剤としてDCM/酢酸エチル(1:1、v/v、 $R_f = 0.5$)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって精製した。

【0315】

テトラオキサン34lの調製

50



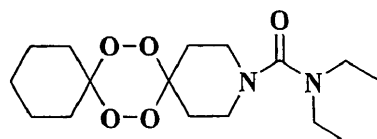
【0316】

この生成物は、上記一般的な方法に従って19%で分離した。この生成物は、溶離剤としてヘキサン/酢酸エチル(1:1、v/v、 $R_f = 0.2$)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって精製した。

【0317】

テトラオキサン34mの調製

10



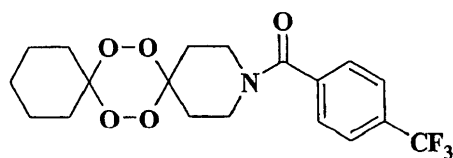
【0318】

この生成物は、上記一般的な方法に従って32%で分離した。この生成物は、溶離剤としてDCM/酢酸エチル(1:1、v/v、 $R_f = 0.7$)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって精製した。

20

【0319】

テトラオキサン34nの調製



【0320】

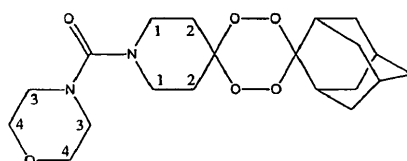
酢酸エチル(30mL)中の1,2-ジヒドロペルオキシシクロヘキサン(0.97g、6.65mmol)の撹拌された溶液に、1-(4-トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピペリジン-4-オン(1.8g、6.54mmol)を添加した。テトラフルオロホウ酸(1.15g、13.08mmol)の54%エーテル溶液を加え、反応混合物を1時間撹拌した。混合物を NaHCO_3 で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を減圧の下で蒸発させた。溶離剤としてヘキサン/酢酸エチル(1:1、v/v、 $R_f = 0.6$)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって粗製生成物を精製し、24%の白色粉体の必要な生成物を得た。

30

【0321】

モルホリン尿素1,2,4,5-テトラオキサン34pの調製

40



【0322】

HFI P(2.36mL)中のケトン(250mg、1.18mmol)、30%の H_2O_2 (0.27mL、2.36mmol、2.0eq)及びMTO(微量)の溶液を、室温で2

50

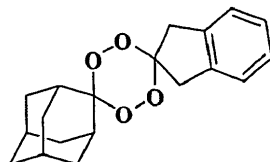
時間撹拌した。その後、2-アダマンタノン(355 mg、2.36 mmol、2.0 eq)を添加し、そして HBF_4 (0.33 mL、2.36 mmol、2.0 eq)の54%のエーテル溶液を滴状で添加した。それから反応を室温で1時間撹拌した。ジクロロメタン(10 mL)を加え、有機層を NaHCO_3 のsat.溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させて溶媒を真空で除去した。結果として生じる残留物は、フラッシュ・カラム・クロマトグラフィ(SiO_2 、ヘキサン： EtOAc = 9 : 1)によって精製し、標題化合物(30.8 mg、6.6%)を得た。

【0323】

縮合環部分を結合しているテトラオキサンの調製

インダノンテトラオキサン35dの調製

10



【0324】

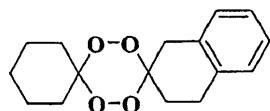
10 mLのアセトニトリル中の2-インダノン(2 g、6.6 mmol)の溶液に、5 mLのギ酸及び5 mLの30% H_2O_2 を0℃で添加した。混合物を15分間撹拌し、 DCM を加えた。有機相を、飽和 NaHCO_3 で洗浄し、乾燥させて濃縮した。結果として生じるgem-ジヒドロペルオキシドを酢酸エチル(30 mL)において溶解し、2-アダマンタノン(3 g、18 mmol)、続いてテトラフルオロホウ酸(2.7 g、2.3 mL、30.3 mmol)の54%のエーテル溶液を加え、反応混合物を1時間撹拌した。混合物は NaHCO_3 で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を減圧の下で蒸発させた。溶離剤としてヘキサン/酢酸エチル(9 : 1、v/v、 R_f = 0.5)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって粗製生成物を精製し、20%で白色粉体の必要な生成物を得た。

20

【0325】

テトラロンテトラオキサン36cの調製

30



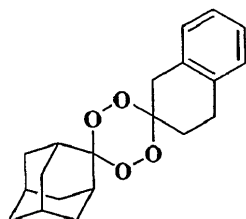
【0326】

この生成物は、上記一般的な方法に従って28%において分離した。この生成物は、溶離剤としてヘキサン/酢酸エチル(9 : 1、v/v、 R_f = 0.6)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって精製した。

【0327】

テトラロンテトラオキサン36dの調製

40



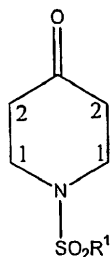
【0328】

50

この生成物は、上記一般的な方法に従って26%において分離した。この生成物は、溶離剤としてヘキサン/酢酸エチル(9:1、v/v、 $R_f = 0.5$)を用いてフラッシュ・カラム・クロマトグラフィによって精製した。

【0329】

スルホニルピペリドンを調製するための一般的な方法



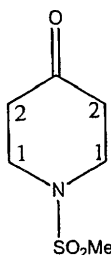
10

R^1 -塩化スルホニル(17.48 mmol、1.5 eq)を、4-ピペリドン-水和物塩酸塩(2.00 g、11.65 mmol)、 K_2CO_3 (4.03 g、29.13 mmol、2.5 eq)、水(16 ml)及びクロロホルム(16 ml)のスラリーに添加した。この二相反応を、室温で終夜撹拌した。それから、反応を飽和した $NaHCO_3$ 水によってクエンチした。水層を、DCM(3 x 30 ml)によって分離し、抽出した。組み合わせた有機抽出液を、 $NaSO_4$ で乾燥して、濃縮させた。結果として生じる残留物を、フラッシュ・カラム・クロマトグラフィ(SiO_2 、EtOAc:ヘキサン=3:2)によって精製し、所望のスルホニルピペリドンを得た。

20

【0330】

1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-オン 38a の調製



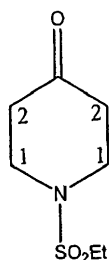
30

【0331】

この生成物は、スルホニルピペリドンを調製するための一般的な方法に従って、62%で調製した。

【0332】

1-エタンスルホニル-ピペリジン-4-オン 38b の調製



40

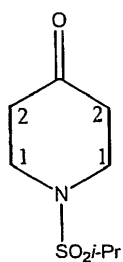
【0333】

この生成物は、スルホニルピペリドンを調製するための一般的な方法に従って、59%で調製した。

【0334】

50

1-(プロパン-2-スルホニル)-ピペリジン-4-オン 38 c の調製



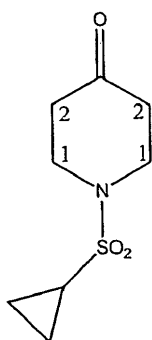
10

【0335】

この生成物は、スルホニルピペリドンを調製するための一般的な方法に従って、52%で調製した。

【0336】

1-(シクロプロピルスルホニル)-ピペリジン-4-オン 38 d の調製



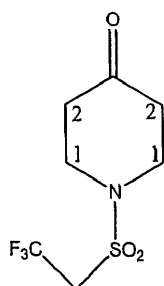
20

【0337】

この生成物は、スルホニルピペリドンを調製するための一般的な方法に従って、59%で調製した。

【0338】

1-(2,2,2-トリフルオロエタンスルホニル)-ピペリジン-4-オン 38 e の調製



30

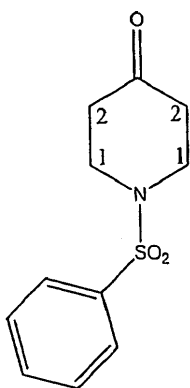
40

【0339】

この生成物は、スルホニルピペリドンを調製するための一般的な方法に従って、62%で調製した。

【0340】

1-ベンゼンスルホニル-ピペリジン-4-オン 38 f の調製



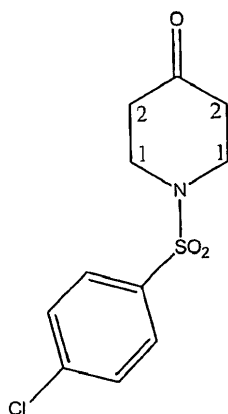
10

【 0 3 4 1 】

この生成物は、スルホニルピペリドンを調製するための一般的な方法に従って、98%で調製した。

【 0 3 4 2 】

1-(4-クロロベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-オン 38 g の調製



20

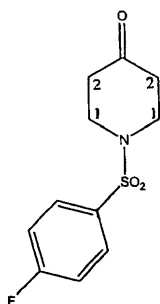
30

【 0 3 4 3 】

この生成物は、スルホニルピペリドンを調製するための一般的な方法に従って、99%で調製した。

【 0 3 4 4 】

1-(4-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-オン 38 h の調製



40

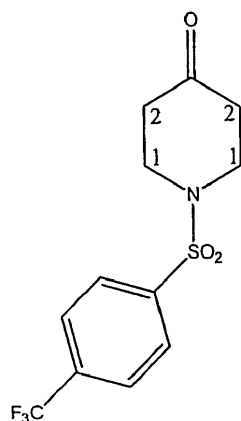
【 0 3 4 5 】

この生成物は、スルホニルピペリドンを調製するための一般的な方法に従って、98%で調製した。

【 0 3 4 6 】

1-(4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-オン 38 i の調製

50



10

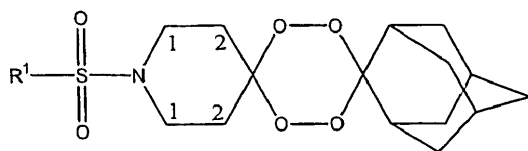
【0347】

この生成物は、スルホニルピペリドンを調製するための一般的な方法に従って、95%で調製した。

【0348】

アダマンチル-1,2,4,5-テトラオキサンを調製するための一般的な方法

20

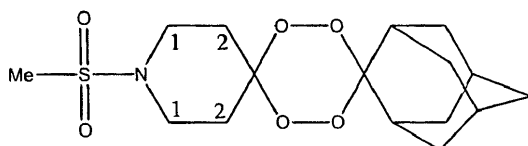


H F I P (2.27 ml) 中の 1-R¹ スルホニル-ピペリジン-4-オン (1.13 mmol)、30% の H₂O₂ (0.26 ml、2.26 mmol、2.0 eq) 及び M T O (微量) の溶液を、室温で2時間撹拌した。その後、2-アダマンタノン (339 mg、2.26 mmol、2.0 eq) を加え、そして H B F₄ (368 mg、2.26 mmol、2.0 eq) の54%のエーテル溶液を滴状で添加した。それから、反応を室温で1時間撹拌した。ジクロロメタン (10 ml) を加え、そして、有機層を N a H C O₃ の s a t. 溶液で洗浄し、M g S O₄ で乾燥させて、溶媒を真空中で除去した。結果として生じる残留物をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィ (S i O₂、ヘキサン：E t O A c = 9 : 1) によって精製して、所望のジスピロ-1,2,4,5-テトラオキサンを得た。

30

【0349】

1,2,4,5-テトラオキサン 39 a の調製



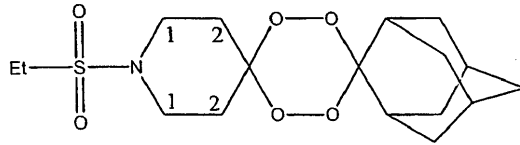
40

【0350】

この生成物は、1,2,4,5-テトラオキサンを調製するための一般的な方法に従って、61%で調製した。

【0351】

1,2,4,5-テトラオキサン 39 b の調製

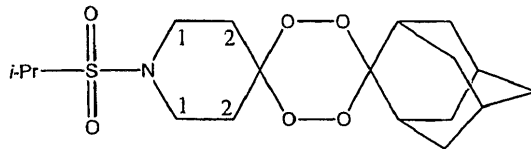


【0352】

この生成物は、1,2,4,5-テトラオキサンを調製するための一般的な方法に従って、60%で調製した。

【0353】

1,2,4,5-テトラオキサン39cの調製

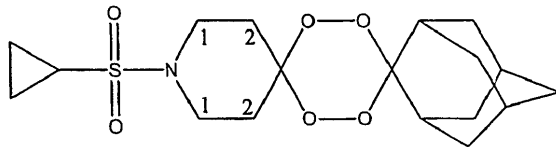


【0354】

この生成物は、1,2,4,5-テトラオキサンを調製するための一般的な方法に従って、56%で調製した。

【0355】

1,2,4,5-テトラオキサン39dの調製

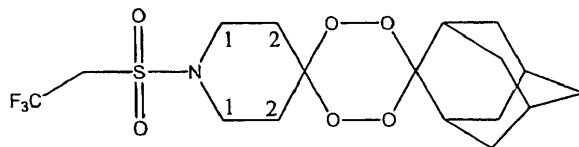


【0356】

この生成物は、1,2,4,5-テトラオキサンを調製するための一般的な方法に従って、53%で調製した。

【0357】

1,2,4,5-テトラオキサン39eの調製

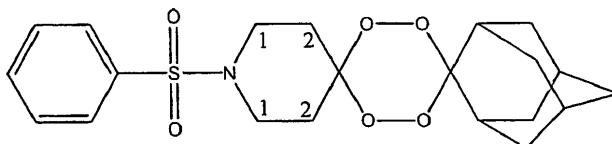


【0358】

この生成物は、1,2,4,5-テトラオキサンを調製するための一般的な方法に従って、51%で調製した。

【0359】

1,2,4,5-テトラオキサン39fの調製



10

20

30

40

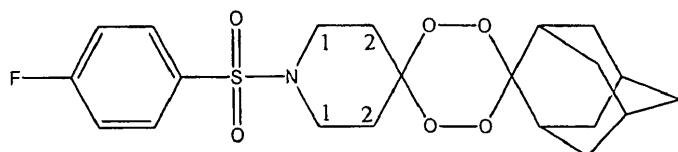
50

【 0 3 6 0 】

この生成物は、1, 2, 4, 5-テトラオキサンを調製するための一般的な方法に従って、35 %で調製した。

【 0 3 6 1 】

1, 2, 4, 5-テトラオキサン 3 9 g の調製



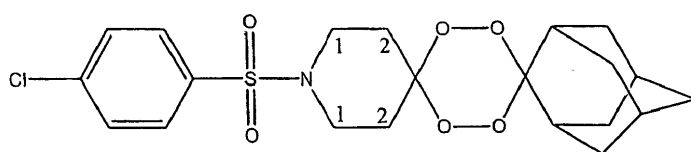
10

【 0 3 6 2 】

この生成物は、1, 2, 4, 5-テトラオキサンを調製するための一般的な方法に従って、41 %で調製した。

【 0 3 6 3 】

1, 2, 4, 5-テトラオキサン 3 9 h の調製



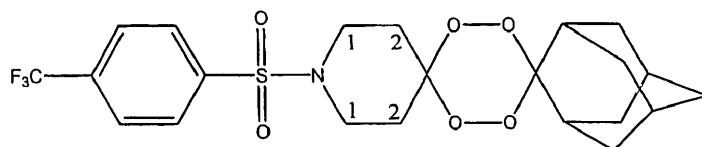
20

【 0 3 6 4 】

この生成物は、1, 2, 4, 5-テトラオキサンを調製するための一般的な方法に従って、38 %で調製した。

【 0 3 6 5 】

1, 2, 4, 5-テトラオキサン 3 9 i の調製



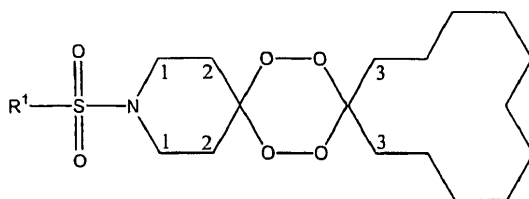
30

【 0 3 6 6 】

この生成物は、1, 2, 4, 5-テトラオキサンを調製するための一般的な方法に従って、25 %で調製した。

【 0 3 6 7 】

シクロドデシル-1, 2, 4, 5-テトラオキサンを調製するための一般的な方法



40

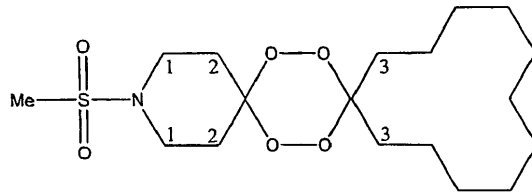
H F I P (2 . 2 7 m l) 中の 1 - R¹ スルホニル-ピペリジン-4-オン (1 . 1 3 m m o l)、30 %の H₂O₂ (0 . 2 6 m l、2 . 2 6 m m o l、2 . 0 e q) 及び M T O (微量) の溶液を、室温で2時間撹拌した。その後、シクロドデカノン (4 1 2 m g、2 . 2 6 m o l、2 . 0 e q) を加え、そして H B F₄ (3 6 8 m g、2 . 2 6 m m o l、2 . 0 e q) の 5 4 % のエーテル溶液を滴状で添加した。それから、反応を室温で1時間撹拌した。

50

ジクロロメタン(10ml)を加え、有機層を NaHCO_3 のsat.溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させて溶媒を真空で除去した。結果として生じる残留物を、フラッシュ・カラム・クロマトグラフィ(SiO_2 、ヘキサン： EtOAc = 9：1)によって精製して、所望のジスピロ-1,2,4,5-テトラオキサンを得た。

【0368】

1,2,4,5-テトラオキサン40aの調製



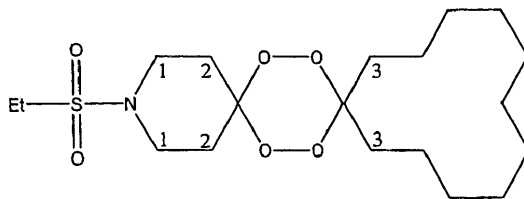
10

【0369】

この生成物は、1,2,4,5-テトラオキサンを調製するための一般的な方法に従って、36%で調製した。

【0370】

1,2,4,5-テトラオキサン40bの調製



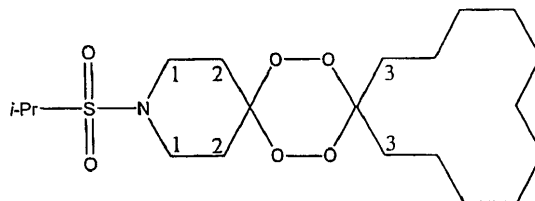
20

【0371】

この生成物は、1,2,4,5-テトラオキサンを調製するための一般的な方法に従って、32%で調製した。

【0372】

1,2,4,5-テトラオキサン40cの調製



30

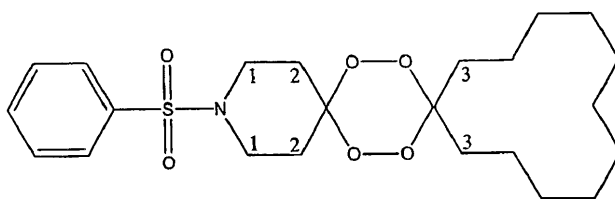
【0373】

この生成物は、1,2,4,5-テトラオキサンを調製するための一般的な方法に従って、38%で調製した。

40

【0374】

1,2,4,5-テトラオキサン40dの調製



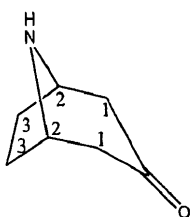
【0375】

この生成物は、1, 2, 4, 5-テトラオキサンを調製するための一般的な方法に従って、20%で調製した。

【0376】

架橋部分を結合しているテトラオキサンの調製

8-アザ-ビスクロ[3.2.1]オクタン-3-オン 41b の調製



20

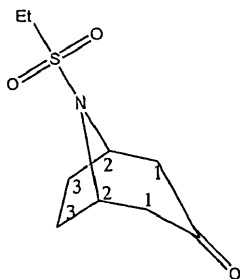
【0377】

1, 2-ジクロロエタン(44 ml)中のトロピノン(4.38 g、31.51 mmol)の溶液を、4℃まで冷却し、1-クロロエチルクロロホルメート(3.77 ml、34.66 mmol、1.1 eq)を加え、溶液を熱して12時間還流させた。冷却後、溶媒を蒸発させ、残留物をメタノール(44 ml)中に溶解させた。それから、溶液を更に5時間還流させた。冷却後、溶液は半分の量に蒸発し、アセトン(25 ml)を追加した。それから、フラスコを冷蔵庫に終夜置いた。生成物は溶液内で沈殿して、それを濾過し、真空下で乾燥させて、薄い黄色固体で標題化合物を得た(3.27 g、83%)。

30

【0378】

8-エタンスルホニル-8-アザ-ビスクロ[3.2.1]オクタン-3-オン 41c の調製



40

【0379】

トリエチルアミン(0.67 ml、4.80 mmol、1.5 eq)を、ジクロロメタン(6.5 ml)中のケトン(400 mg、3.20 mmol)の溶液に加えた。溶液を0℃に冷却し、エタン塩化スルホニル(0.32 ml、3.84 mmol、1.2 eq)を加えた。それから、反応を室温で終夜攪拌し、続いて、飽和NaHCO₃水によってクエンチした。水性層を、DCM(3 x 10 ml)によって分離して、抽出した。

【0380】

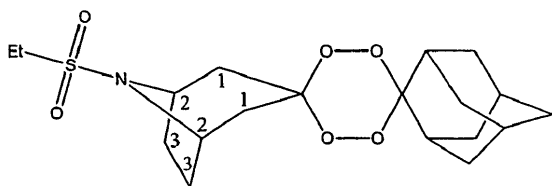
組み合わせた有機抽出液を、Na₂SO₄で乾燥させて濃縮した。結果として生じる残留物を、フラッシュ・カラム・クロマトグラフィ(SiO₂、EtOAc：ヘキサン = 3：2)

50

によって精製して、標題化合物(437mg、63%)を得た。

【0381】

トロピノンから誘導される1,2,4,5-テトラオキサン41dの調製



10

【0382】

HFI P(1.89ml)中のケトン(200mg、0.92mmol)、30%の H_2O_2 (0.21ml、1.84mmol、2.0eq)及びMTO(微量)の溶液を、室温で2時間撹拌した。その後、2-アダマンタノン(335mg、1.84mol、2.0eq)を加え、そして $HB F_4$ (0.25ml、1.84mmol、2.0eq)の54%のエーテル溶液を滴状に加えた。それから、反応を室温で1時間撹拌した。ジクロロメタン(10ml)を添加し、有機層を $NaHCO_3$ のsat.溶液で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させて、溶媒を真空で除去した。結果として生じる残留物をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィ(SiO_2 、ヘキサン： $EtOAc$ = 9：1)によって精製して、標題化合物(128mg、35%)を得た。

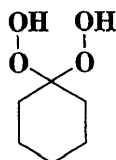
20

【0383】

付録A

特性解析データ

シクロヘキサン-1,1-ジイル ビス-ヒドロ ペルオキシド6a



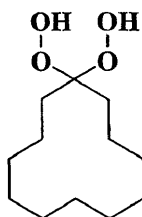
30

【0384】

1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) H , 1.46(m, 2H, シクロヘキシル), 1.58(m, 4H, シクロヘキシル), 1.84(t, 4H, J = 6.46Hz, シクロヘキシル), 8.1(s, 2H, OH), ^{13}C NMR(100MHz, $CDCl_3$), C 22.81, 25.61, 25.69, 29.91, 111.20.

【0385】

シクロドデカン-1,1-ジイル ビスヒドロ ペルオキシド7a



40

【0386】

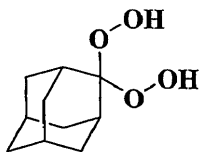
1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) H , 1.22 1.44(m, 14H, シクロドデカニル), 1.53(m, 3H, シクロドデカニル), 1.69(d, 4H, シクロドデカニル), 2.47(d, 1H, シクロドデカニル), 8.1(s, 2H, OH) ^{13}C NMR(

50

100 MHz, CDCl₃), δ 19.39, 21.94, 22.20, 22.27, 24.33, 24.83, 25.93, 25.99, 26.16, 26.51, 40.50, 115.15 MS(ES+)[M+Na]⁺(100), 255.2 HRMS calculated 255.1596 C₁₂H₂₄O₄Na found, 255.1607.

【0387】

アダマンタン-2,2-ジイル ビスヒドロペルオキシド 8a



10

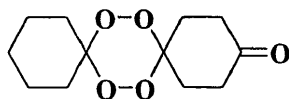
【0388】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.66-1.73(m, 6H, アダマンチリデン), 1.88(s, 2H, アダマンチリデン), 1.96(s, 2H, アダマンチリデン), 2.0(s, 2H, アダマンチリデン), 2.36(s, 2H, アダマンチリデン), 8.02(s, 2H, OH), ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃), δ 27.42, 31.56, 34.14, 37.44, 112.85 MS(ES+)[M+Na]⁺(100), 223.1, HRMS calculated for 223.0970 C₁₂H₁₆O₄Na 233.0962.

20

【0389】

7,8,15,16-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.5.2]ヘキサデカン-3-オン 10



30

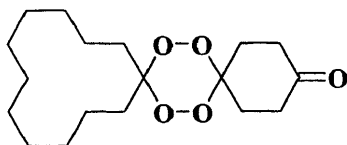
【0390】

Mp t. 78-80 V_{max}(CHCl₃)/cm⁻¹ 1719.8, 2856.2, 2942.3, 3012.7 ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.5(m, 6H, シクロヘキシル), 1.80(s, 4H, シクロヘキシル), 2.15(t, 2H, CH₂), 2.30(t, 2H, CH₂), 2.5(m, 4H, CH₂), ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃), δ 14.0, 23.07, 25.84, 31.98, 37.25, 106.60, 108.56, 210.77, MS(ES+)[M+Na]⁺(100), 265.0, [M+Na+CH₃OH]⁺(60) 297.1

【0391】

7,8,21,22-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.11.2]ドコサン-3-オン 11

40



【0392】

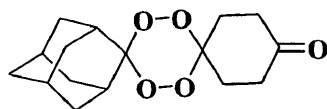
V_{max}(CHCl₃)/cm⁻¹ 1715.9, 2856.2, 2926.7, 3012.7 Mp t. 108-110 ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.2-1.7(m, 18H, シクロドデカニル), 1.96(bs, 4H, シクロドデカニル), 2.28(bs, 2H, CH₂), 2.42(d, 2H, CH₂), 2.66(bs, 2H,

50

CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), δ 14.5, 22.98, 25.06, 31.97, 106.94, 113.35, 209.48. $\text{MS}(\text{ES}^+)[\text{M} + \text{Na}]^+$ (100), 349.6

【0393】

アダマンタン テトラオキサン ケトン 12



10

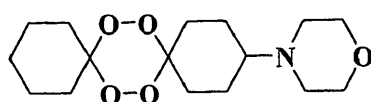
【0394】

Mpt 156 158 $V_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)/\text{cm}^{-1}$ 1722.2, 2854.9, 2912.3, 3010.7 $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.59 1.83 (m, 4H, アダマンチル), 1.88 2.13 (m, 8H, アダマンチル), 2.41 2.52 (m, 4H, CH_2), 2.54 (bs, 4H, CH_2O), 2.68 2.78 (m, 2H, CH_2) $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), δ 27.38, 27.84, 33.51, 36.69, 37.25, 39.64, 47.36, 106.97, 111.38, 209.63 $\text{MS}(\text{ES}^+)[\text{M} + \text{Na}]^+$ (100), 317.1 HRMS calculated for 317.1365 $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Na}$, found 317.1331.

20

【0395】

4-(7,8,15,16-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.5.2]ヘキサデク-3-イル)-モルホリン 19



【0396】

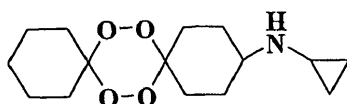
$V_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)/\text{cm}^{-1}$ 1444.5, 2859.1, 2931.2, 3011.3 $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.4 1.5 (m, 4H, シクロヘキシル), 1.6 (bs, 6H, シクロヘキシル), 1.7 1.9 (m, 6H, シクロヘキシル), 2.15 2.3 (m, 2H, シクロヘキシル), 2.35 (m, 1H, CH), 2.55 (t, 4H, $J = 4.61\text{ Hz}$, NCH_2), 3.7 (t, 4H, $J = 4.61\text{ Hz}$, NCH_2) $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), δ 22.39, 24.20, 25.31, 25.76, 30.06, 30.63, 32.76, 33.38, 34.95, 35.00, 50.14, 50.41, 62.50, 67.74, 107.99, 108.72. $\text{MS}(\text{ES}^+)[\text{M} + \text{H}]^+$ (100) 314.2 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (50) 336.1, $\text{HRMS}(\text{CI}^+)$ calculated for 314.19675 $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{N}$ found 314.19687

30

40

【0397】

シクロプロピル-(7,8,15,16-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.5.2]ヘキサデク-3-イル)-アミン 14



【0398】

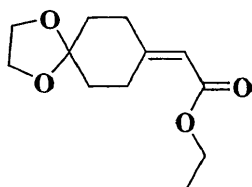
$V_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)/\text{cm}^{-1}$ 1444.5, 2856.2, 2934.5, 30

50

12.7, 34.43.2 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ^1H 0.36 (m, 2H, シクロプロピル), 0.47 (m, 2H, シクロプロピル), 1.37
1.37 (m, 4H, シクロヘキシル), 1.52 1.66 (m, 6H, シクロヘキシル), 1.84 1.99 (m, 4H, シクロヘキシル), 2.14 (m, 1H, CH), 2.
18 2.49 (m, 4H, シクロヘキシル), 2.75 (m, 1H, CH), 5.7 (b
s, 1H, NH) (100 MHz, CDCl_3), ^1C 8.54, 22.38, 24.1
9, 25.76, 27.76, 28.64, 28.82, 30.09, 30.52, 32
.47, 32.95, 34.99, 56.00, 108.18, 109.62 MS (E
S+) [M+H]⁺ (100), 283.8 HRMS (CI+) calculated f
or 284.18616 $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}$ found 284.18622,
【0399】

10

(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デク-8-イリデン)-酢酸エチルエステル 22



【0400】

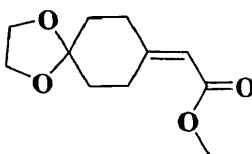
20

V_{max} (neat) / cm^{-1} 926.3, 1104.9, 1169.1, 1237.
8, 1269.8, 1301.9, 1352.3, 1430.2, 1650.1, 170
9.6, 2876.1, 2949.4 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ^1H , 1.
28 (t, 3H, $J = 7.15 \text{ Hz}$, CH_3), 1.77 (m, 4H, シクロヘキシル)
, 2.38 (t, 2H, $J = 6.68 \text{ Hz}$, CH_2), 3.0 (t, 2H, $J = 7.47 \text{ Hz}$
 CH_2), 3.98 (s, 4H, OCH_2), 4.15 (q, 2H, $J = 7.15 \text{ Hz}$
 CH_2), 5.7 (s, 1H, CH), ^1C $^1\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), ^1C
14.31, 26.09, 34.61, 35.01, 35.81, 59.63, 64.4
7, 108.06, 114.37, 160.14, 166.56. MS (CI) [M+H]⁺
(100), 227 [M+NH₄]⁺ (95), 244, HRMS calculated f
or 227.1283 $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_4$ found 227.1280.

30

【0401】

(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デク-8-イリデン)-酢酸メチルエステル 21



【0402】

40

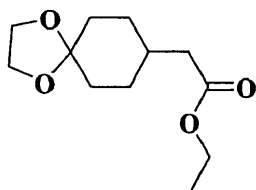
V_{max} (neat) / cm^{-1} 860.1, 908.0, 1028.0, 1084.0
, 1120.0, 1168.0, 1204.0 1272.0, 1432.0, 1652.
0, 1716.0, 2879.9, 2943.9 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ^1H , 1.
73 1.80 (m, 4H, シクロヘキシル), 2.38 (dt, 2H, $J =$
6.45 Hz, シクロヘキシル), 3.0 (dt, 2H, $J = 6.46 \text{ Hz}$, シクロヘキシル)
, 3.68 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (s, 4H, OCH_2), 5.68 (s, 1
H, CH) ^1C $^1\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), ^1C 26.39, 34.90,
35.31, 36.10, 51.13, 64.75, 108.27, 114.20, 16
0.82, 167.18 MS (CI) [M+H]⁺ (60), 227 [M+NH₄]⁺ (100)

50

, 230, HRMS calculated for 213.1127 C₁₁H₁₇O₄ found 213.1122

【0403】

(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デク-8-イル)-酢酸エチルエステル 24



10

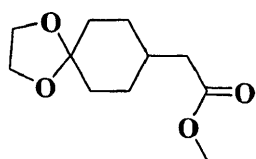
【0404】

V_{max}(neat)/cm⁻¹ 926.3, 1031.6, 1104.9, 1169.9, 1237.8, 1288.2, 1375.2, 1443.9, 1728.0, 2876.1, 2931.0, ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) H, 1.25(t, 3H, J = 7.15 Hz, CH₃), 1.33(m, 2H, シクロヘキシル), 1.56(m, 2H, シクロヘキシル), 1.74(d, 4H, J = 6.99 Hz, シクロヘキシル), 2.2(d, 2H, J = 6.99 Hz, CH₂CO), 3.93(s, 4H, OCH₂), 4.13(q, 2H, J = 7.15 Hz, CH₂), 5.7(s, 1H, CH), ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) C 14.29, 30.02, 30.16, 33.34, 33.50, 34.16, 34.48, 41.01, 60.35, 64.25, 108.62, 172.87. MS(CI)[M+H]⁺(100), 229[M+NH₄]⁺(30), 246, HRMS calculated for 229.1440 C₁₂H₁₉O₄, found, 229.1440.

20

【0405】

(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デク-8-イル)-酢酸メチルエステル 23



30

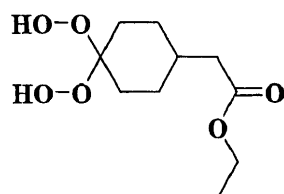
【0406】

V_{max}(neat)/cm⁻¹ 932.1, 1032.0, 1108.0, 1164.0, 1240.0, 1288.0, 1436.0, 1732.0, 2879.9, 2935.9, ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) H, 1.24 1.37(m, 2H, シクロヘキシル), 1.56(dt, 2H, J = 12.91 Hz, z, 12.52 Hz, シクロヘキシル), 1.73(4H, J = 9.49 Hz, シクロヘキシル), 1.79 1.90(m, 1H, CH), 2.24(d, 2H, J = 7.02 Hz, CH₂CO), 3.67(s, 3H, OCH₃), 3.94(s, 4H, OCH₂) ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) C 30.31, 33.75, 34.59, 41.03, 51.66, 64.53, 108.85, 173.56 MS(CI)[M+H]⁺(100), 215[M+NH₄]⁺(40), 232, HRMS calculated for 215.1283 C₁₁H₁₉O₄ found, 215.1283.

40

【0407】

(4,4-ビス-ヒドロペルオキシ-シクロヘキシル)-酢酸エチルエステル 26



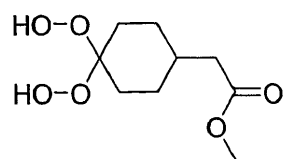
【0408】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (t, 3H, $J = 7.15$ Hz, CH_3), 1.62 (m, 2H, シクロヘキシル), 1.78 (m, 4H, シクロヘキシル), 1.92 (m, 2H, シクロヘキシル), 2.22 (d, 2H, $J = 13.51$ Hz, CH_2CO), 2.4 (m, 1H, CH), 4.14 (q, 2H, $J = 7.15$ Hz, OCH_2), 8.55 (bs, 2H, OH), $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 14.20, 24.78, 28.19, 41.76, 60.67, 109.58

10

【0409】

(4,4-ビス-ヒドロペルオキシ-シクロヘキシル)-酢酸メチルエステル 25



20

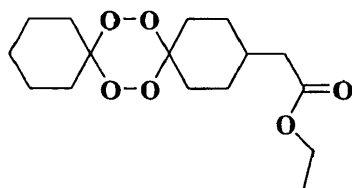
【0410】

V_{max} (CHCl_3) / cm^{-1} 1111.7, 1166.0, 1243.0, 1292.8, 1351.7, 1437.7, 1709.7, 2858.9, 2940.4, 3393.2 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22 1.34 (m, 2H, シクロヘキシル), 1.52 (dt, 2H, $J = 13.09$ Hz, 13.66 Hz, シクロヘキシル), 1.70 (dd, 2H, J , 3.42 Hz, シクロヘキシル), 1.80 1.94 (m, 3H, シクロヘキシル / CH), 2.27 (d, 2H, $J = 7.03$ Hz, CH_2CO), 3.68 (3H, OCH_3), 9.72 (bs, 2H, OH) $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 25.89, 28.79, 29.19, 34.07, 40.97, 51.98, 110.11, 174.24 MS (ES+) $[M + \text{Na}]^+$ (100), 243.1 HRMS calculated for 243.0845 $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_6\text{Na}$ found, 243.0891

30

【0411】

(7,8,15,16-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.5.2]ヘキサデク-3-イル)-酢酸エチルエステル 27a



40

【0412】

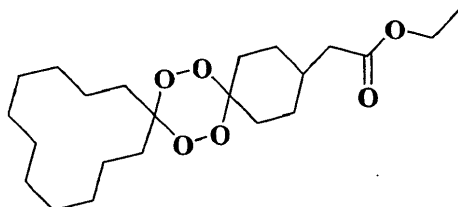
V_{max} (CHCl_3) / cm^{-1} 1444.8, 1731.6, 2853.8, 2926.4, 3014.3 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (t, 4H, $J = 7.15$ Hz, CH_3), 1.4 1.84 (m, 14H, シクロヘキシル), 1.9 (m, 2H, CH_2), 2.14 2.50 (m, 4H, シクロヘキシル), 3.09 (bs, 1H, CH), 4.13 (q, 2H, $J = 4.45$ Hz, CH_2) $^{13}\text{C NMR}$ (100

50

0 MHz, CDCl_3), δ_{C} 14.65, 22.57, 25.75, 28.75, 29.10, 31.46, 34.07, 41.12, 60.79, 108.15, 108.70, 173.07 MS(ES+)[M+Na]⁺(100), 337.2 [2M+Na]⁺, 651.4 HRMS calculated for 337.1627 $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{Na}$ found, 337.1615

【0413】

(7,8,21,22-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.11.2]ドコサ-3-イル)-酢酸エチルエステル 28a



10

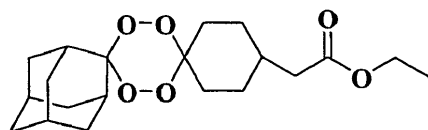
【0414】

V_{max} (CHCl_3)/ cm^{-1} 1450.0, 1723.0, 2849.8, 2936.8, 3020.4, 3435.3 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ_{H} , 1.25(t, 3H, $J=7.21\text{ Hz}$, CH_3), 1.26–1.40(m, 16H, CH_2), 1.40–1.49(m, 4H, CH_2), 1.50–1.62(m, 4H, CH_2), 1.64–1.81(m, 6H, CH_2), 1.83–1.99(m, 1H, CH), 1.23(d, 2H, $J=4.56\text{ Hz}$ (CH_2CO), 4.13(q, 2H, $J=7.21\text{ Hz}$, OCH_2) ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3), δ_{C} 14.67, 22.65, 22.97, 24.62, 24.99, 25.15, 25.77, 26.29, 26.39, 27.82, 34.10, 40.79, 41.15, 60.71, 107.94, 112.81, 173.11 MS(ES+), m/z 398.53 [M+Na]⁺(100), 421.1 HRMS calculated for 421.2566 $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Na}$ found, 421.2581.

20

【0415】

アダマンチル テトラオキサン エチルエステル 29a



30

【0416】

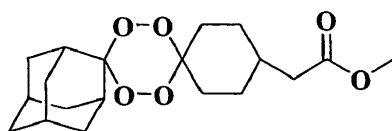
M_p t. 60–62 V_{max} (CHCl_3)/ cm^{-1} 1446.8, 1718.5, 2858.9, 2922.3, 3003.8 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ_{H} , 1.25(t, 3H, $J=7.31\text{ Hz}$, CH_3), 1.28–1.37(m, 2H, CH_2), 1.48–1.79(m, 10H, CH_2), 1.87(bs, 2H, CH_2), 1.91–2.20(m, 9H, CH_2/CH), 2.23(d, 2H, $J=6.83\text{ Hz}$, CH_2CO), 4.13(q, 2H, $J=7.21\text{ Hz}$, CH_2) ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3), δ_{C} 14.62, 27.48, 27.87, 34.10, 36.72, 37.37, 39.65, 41.12, 47.38, 60.62, 107.99, 110.78, 173.00 MS(ES+), [M+Na]⁺(100), 389.1 [2M+Na]⁺ 755.2 HRMS calculated for 389.1940 $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{Na}$ found, 389.1954.

40

【0417】

50

アダマンチル テトラオキサン メチルエステル 30a



【0418】

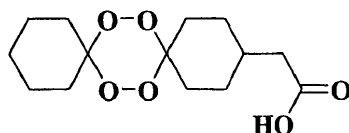
$V_{max}(neat)/cm^{-1}$ 921.5, 994.0, 1043.8 1102.6, 1161.5, 1238.5, 1446.8, 1736.6, 2849.8, 29.13.2 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) H , 1.18 1.37(m, 2H, アダマンチル), 1.50 1.77(m, 12H, CH_2), 1.80 1.89(m, 4H, CH_2), 1.90 2.03(m, 5H, CH), 2.25(d, 2H, $J = 6.64$ Hz, CH_2CO), 3.68(s, 3H, OCH_3) ^{13}C NMR(100MHz, $CDCl_3$), C 27.48, 32.61, 33.54, 34.08, 34.60, 35.32, 36.87, 37.37, 40.85, 51.85, 107.96, 110.79, 173.41 MS(ES+), $[M+Na]^+$ (100), 375.1 HRMS calculated for 375.1784 $C_{19}H_{28}O_6Na$ found, 375.1774.

10

【0419】

7,8,15,16-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.5.2]ヘキサデク-3-イル)酢酸 27b

20



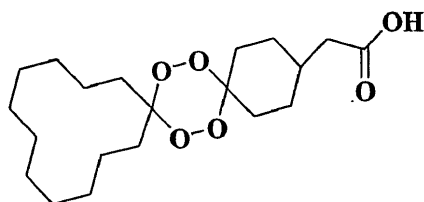
【0420】

1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) H , 1.2 1.37(m, 4H, シクロヘキシル), 1.46(m, 2H, シクロヘキシル), 1.57(bs, 6H, シクロヘキシル), 1.75(m, 4H, シクロヘキシル), 1.88(m, 1H, CH), 2.27(d, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH_2CO), 2.12 2.39(m, 2H, シクロヘキシル) ^{13}C NMR(100MHz, $CDCl_3$), C 23.12, 25.76, 25.80, 25.92, 28.97, 30.02, 30.24, 30.95, 32.28, 33.86, 40.63, 107.51, 108.04, 178.42 MS(ES+), $[M-H]^+$ (100), 285.1, $[2M-H]^+$, 571.1

30

【0421】

(7,8,21,22-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.11.2]ドコサ-3-イル)酢酸 28b



40

【0422】

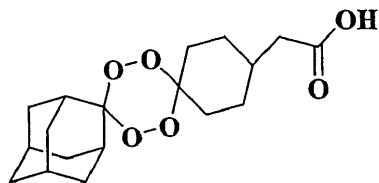
$V_{max}(CHCl_3)/cm^{-1}$ 1692.8, 2851.1, 2931.2, 3019.3, 3355.7 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) H , 1.22 1.45(m, 22H, CH_2), 1.51 1.64(m, 4H, CH_2), 1.65 1.77(m, 4H, CH_2), 1.90 1.90(m, 1H, CH), 2.28(d, 2H, $J =$

50

7.03 Hz, CH₂CO), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), ^c 19.77, 22.41, 22.98, 24.70, 25.06, 25.20, 26.37, 29.77, 40.81, 107.30, 118.89, 177.48

【0423】

アダマンチル テトラオキサン カルボン酸 29b



10

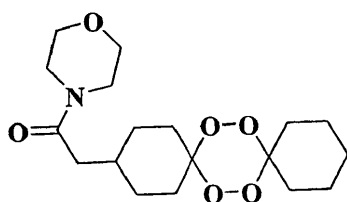
【0424】

V_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 991.8, 1057.5, 1446.7, 1694.3, 2844.0, 2924.8, 3005.7 3355.7 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ^H, 1.22 1.46 (m, 2H, CH₂), 1.50 1.90 (m, 12H, CH₂), 1.01 2.05 (m, 4H, CH₂), 2.06 2.15 (m, 5H, CH), 2.29 (d, 2H, J = 6.83 Hz, CH₂CO), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), ^c 27.47, 27.84, 33.52, 33.86, 36.69, 37.35, 39.65, 40.75, 47.34, 108.89, 110.79, 178.23. MS (ES⁺), [M - H]⁺ (100), 337.2 HRMS calculated for 337.1651 C₁₈H₂₅O₆ found, 337.1663

20

【0425】

1-モルホリン-4-イル-2-(7,8,15,16-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.5.2]ヘキサデク-3-イル)-エタノン 27h



30

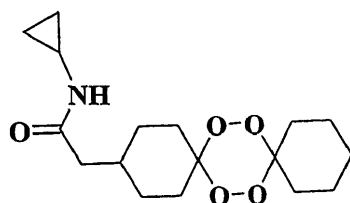
【0426】

V_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 1444.5, 1632.7, 2851.1, 2931.2, 3011.3 Mpt. 126 128 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ^H, 1.19 1.35 (m, 4H, シクロヘキシル), 1.46 (bs, 2H, シクロヘキシル), 1.57 (bs, 6H, シクロヘキシル), 1.77 (m, 4H, シクロヘキシル), 1.98 (m, 1H, CH) 2.16 2.35 (m, 4H, CH₂ / シクロヘキシル), 3.45 (t, 2H, J = 4.76 Hz, NCH₂), 3.59 3.67 (m, 6H, CH₂O). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), ^c 25.76, 34.20, 39.22, 67.35, 108.21, 108.69, 170.9 MS (ES⁺), [M + Na]⁺ (100) 378.2, [2M + Na]⁺ 733.4 HRMS calculated for 378.1893 C₁₈H₂₉NO₆Na found, 378.1886.

40

【0427】

N-シクロプロピル-2-(7,8,15,16-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.5.2]ヘキサデク-3-イル)-アセトアミド 27c

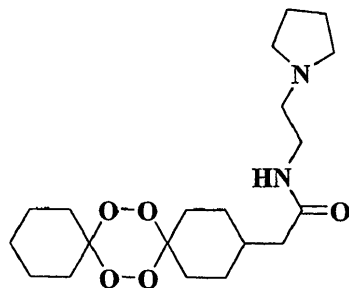


【0428】

$V_{max} (CHCl_3) / cm^{-1}$ 1444.6, 1535.6, 1636.7, 2851.1, 2939.2, 3019.3, 3299.6 Mpt. 148 150 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) H , 0.47(m, 2H, シクロプロピル), 0.77(m, 2H, シクロプロピル), 1.25(m, 4H, シクロヘキシル), 1.46(m, 2H, シクロヘキシル), 1.57(bs, 6H, シクロヘキシル), 1.72(m, 4H, シクロヘキシル), 1.94(m, 1H, CH), 2.02(d, 2H, $J = 5.04 Hz$, CH_2CO), 1.96 2.08(m, 2H, シクロヘキシル), 2.71(m, 1H, CH シクロプロピル), 5.7(bs, 1H, NH) ^{13}C NMR(100MHz, $CDCl_3$) C 7.03, 22.99, 25.75, 34.43, 43.49, 108.20, 108.67, 173.54 MS(ES+), $[M+Na]^+(100)348.2$, $[2M+Na]^+673.3$ HRMS calculated for 348.1787 $C_{17}H_{27}O_5NNa$ found, 348.1791.

【0429】

N-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-2-(7,8,15,16-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.5.2]-ヘキサデク-3-イル)-アセトアミド 27d

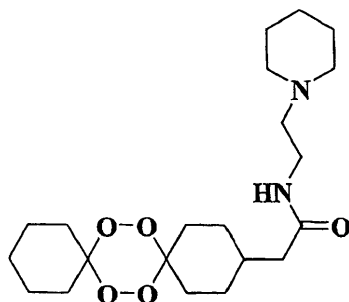


【0430】

$V_{max} (CHCl_3) / cm^{-1}$ 1444.6, 1512.6, 1652.8, 2859.2, 2931.2, 3011.3, 3315.6 Mpt. 110 112 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) H , 1.2 1.34(m, 4H, シクロヘキシル), 1.47(m, 2H, シクロヘキシル), 1.57(bs, 6H, シクロヘキシル), 1.73(m, 4H, シクロヘキシル), 1.83 2.1(m, 5H, CH/CH₂), 2.16(d, 2H, $J = 6.99 Hz$, CH_2CO), 2.23 2.32(m, 2H, シクロヘキシル), 2.68 2.79(m, 2H, CH₂N), 2.86(t, 4H, $J = 6.04 Hz$, NCH₂), 3.49(q, 2H, $J = 5.88 Hz$, NHCH₂), 6.98(bs, 1H, NH). ^{13}C NMR(100MHz, $CDCl_3$) C 15.01, 23.77, 23.82, 25.75, 34.42, 37.26, 43.33, 54.42, 55.57, 108.23, 108.61, 172.79 MS(ES+), m/z 382.49 $[M+H]^+(74.77)383.1$, $[M+Na]^+(100)405.1$ HRMS calculated for 383.2546 $C_{20}H_{35}O_5$, found, 383.2553, 及び 405.2365 $C_{20}H_{34}N_2O_5Na$, found, 405.2364.

【 0 4 3 1 】

N-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-2-(7,8,15,16-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.5.2]-ヘキサデク-3-イル)-アセトアミド 27 e



10

【 0 4 3 2 】

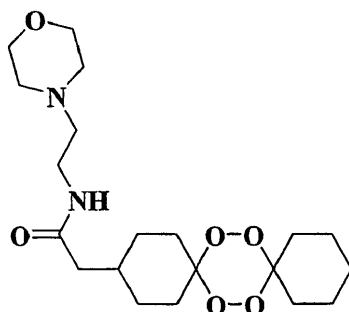
$V_{max}(CHCl_3)/cm^{-1}$ 1444.4, 1508.6, 1648.8, 2856.2, 2934.5, 3012.7, 3325.8 Mpt. 68-78 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) $_H$, 1.25(t, 4H, $J=7.16$ Hz, シクロヘキシル), 1.47(m, 4H, シクロヘキシル/ピペリジル), 1.57(bs, 6H, シクロヘキシル), 1.65(m, 4H, シクロヘキシル), 1.74(m, 4H, ピペリジル), 1.94(m, 1H, CH), 2.15(d, 2H, $J=7.0$ Hz, CH_2CO), 2.30(m, 2H, シクロヘキシル), 2.53(m, 2H, NCH_2), 2.66(m, 4H, CH_2N), 3.45(q, 2H, $J=5.73$ Hz, $NHCH_2$), 6.94(bs, 1H, NH). ^{13}C NMR(100MHz, $CDCl_3$) $_C$ 20.08, 21.53, 21.99, 22.75, 23.41, 32.11, 33.24, 35.34, 41.07, 52.26, 52.39, 55.38, 55.77, 58.78, 105.89, 106.27, 170.30 MS(ES+), $[M+H]^+(66.29)397.1$, $[M+Na]^+(100)419.1$ HRMS calculated for 397.2702 $C_{21}H_{37}N_2O_5$ found, 397.2704, 及び 419.2522 $C_{21}H_{36}N_2O_5Na$ found 419.2518.

20

【 0 4 3 3 】

N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-2-(7,8,15,16-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.5.2]-ヘキサデク-3-イル)-アセトアミド 27 f

30



40

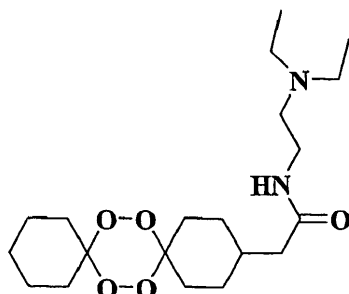
【 0 4 3 4 】

$V_{max}(CHCl_3)/cm^{-1}$ 1444.4, 1508.6, 1656.8, 2811.1, 2851.1, 2931.2, 3307.6 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) $_H$, 1.25(m, 4H, シクロヘキシル), 1.47(m, 2H, シクロヘキシル), 1.58(m, 6H, シクロヘキシル), 1.70-1.78(m, 4H, シクロヘキシル), 1.94(m, 1H, CH), 2.1(d, 2H, $J=7.15$ Hz, CH_2CO), 2.13-2.37(m, 2H, シクロヘキシル), 2.41-2.51(m, 6H, H_2N/NCH_2), 3.36(q, 2H, $J=5.88$ Hz, $NHCH_2$), 3.7(m,

50

4 H, CH₂O), 5.98 (bs, 1 H, NH) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 15.03, 25.74, 34.44, 35.92, 43.66, 53.75, 57.52, 67.25, 67.29, 108.20, 108.68, 172.16 MS (ES+), [M+Na]⁺ (100) 421.1, HRMS calculated for 421.2315 C₂₀H₃₄O₆N₂Na found, 421.2323. 【0435】

N-(2-ジエチルアミノ-エチル)-2-(7,8,15,16-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.5.2]-ヘキサデク-3-イル)-アセトアミド 27 g



10

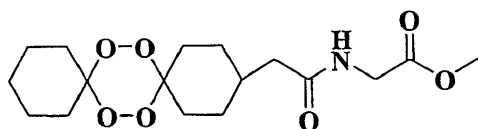
【0436】

V_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 1444.5, 1508.6, 1652.8, 2859.1, 2939.2, 3011.4, 3323.6 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.02 (t, 3 H, J = 7.15 Hz, CH₃), 1.05 (t, 3 H, J = 7.15 Hz, CH₃), 1.25 (m, 4 H, シクロヘキシル), 1.46 (m, 2 H, シクロヘキシル), 1.59 (bs, 6 H, シクロヘキシル), 1.74 (m, 4 H, シクロヘキシル), 1.94 (m, 1 H, CH), 2.1 (d, 2 H, J = 7.16 Hz, CH₂CO), 2.14-2.35 (m, 2 H, シクロヘキシル), 2.57 (m, 6 H, CH₂N / NCH₂), 3.23 (q, 1 H, J = 5.88 Hz, NHCH₂), 3.33 (q, 1 H, J = 6.2 Hz, NHCH₂), 6.30 (bs, 1 H, NH) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 11.76, 11.98, 15.02, 25.73, 34.43, 36.95, 43.60, 47.19, 51.99, 52.33, 108.21, 108.60, 172.25 MS (ES+), [M+H]⁺ (100) 385.2, HRMS calculated for 385.2702 C₂₀H₃₇N₂O₅ found, 385.2695. 【0437】

20

30

(2-7,8,15,16-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.5.2]-ヘキサデク-3-イル-アセチルアミノ)-酢酸メチルエステル 27 i



40

【0438】

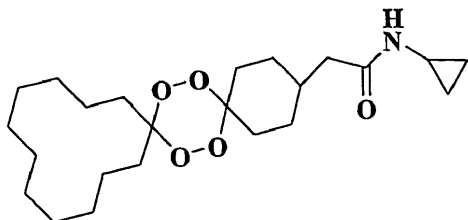
V_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 1440.5, 1516.6, 1692.8, 1744.9, 2859.1, 2931.2, 3011.3, 3419.7 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (m, 4 H, シクロヘキシル), 1.46 (bs, 2 H, シクロヘキシル), 1.51, bs, 4 H, シクロヘキシル), 1.90 (m, 1 H, CH), 2.18 (d, 2 H, J = 7.15 Hz, CH₂CO), 2.20-2.48 (m, 2 H, シクロヘキシル), 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 4.05 (d, 2 H, J = 5.08 Hz, NCH₂), 6.04 (s, 1 H, NH) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)

50

₃), δ_c 22.44, 25.75, 33.89, 41.56, 43.25, 51.14, 52.74, 108.17, 108.68, 170.86, 172.51 MS(ES+), $[M+Na]^+(100)$ 380.1 HRMS calculated for 380.1685 $C_{17}H_{27}NO_7Na$ found, 380.1778.

【0439】

N-シクロプロピル-2-(7,8,21,22-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.11.2]ドコサ-3-イル)-アセトアミド 28c



10

【0440】

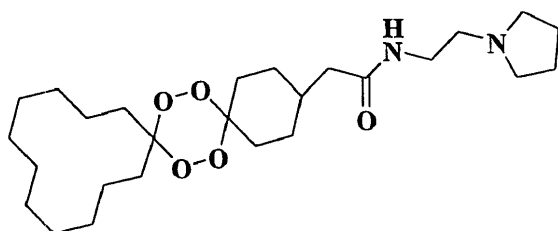
Mpt. 136 138 $V_{max}(CHCl_3)/cm^{-1}$ 1523.8, 1637.0, 2849.8, 2931.3, 3003.8, 3311.7 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H , 0.46(m, 2H, シクロプロピル), 0.77(m, 2H, シクロプロピル), 1.14 1.47(m, 22H, CH_2), 1.50 1.84(m, 8H, CH_2), 1.94(m, 1H, CH), 2.02(d, 2H, $J=7.02$ Hz, CH_2CO), 2.70(m, 1H, CH), 5.6(bs, 1H, NH), ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ_c 7.04, 8.88, 22.43, 22.72, 23.00, 26.33, 26.39, 28.74, 29.56, 34.46, 43.51, 107.99, 112.77, 173.54 MS(ES+), $[M+Na]^+(100)$, 432.2 $[2M+Na]^+$, 841.4 HRMS calculated for 432.2726 $C_{23}H_{39}O_5Na$ found, 432.2723.

20

【0441】

N-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-2-(7,8,21,22-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.11.2]ドコサ-3-イル)アセトアミド 29d

30



【0442】

Mpt. 108 110 $V_{max}(CHCl_3)/cm^{-1}$ 1548.6, 1628.7, 2859.1, 2931.5, 3003.7, 3327.1 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H , 1.10 1.49(m, 22H, CH_2), 1.50 1.83(m, 8H, CH_2), 1.94 2.00(m, 5H, CH), 2.16(d, 2H, $J=7.03$ Hz, CH_2CO), 2.81 3.18(m, 6H, NCH_2/CH_2N), 3.51(q, 2H, $J=5.70$ Hz, $NHCH_2$), 7.1(bs, 1H, NH) ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ_c 18.60, 19.74, 22.34, 22.70, 23.77, 26.30, 26.37, 28.58, 29.40, 31.54, 34.41, 37.14, 43.28, 54.42, 55.48, 107.97, 112.67, 172.88 MS(ES+), $[M+H]^+(100)$, 467.3 HRMS calculated for 467.3485 $C_{26}H_{47}O_5N_2$ found

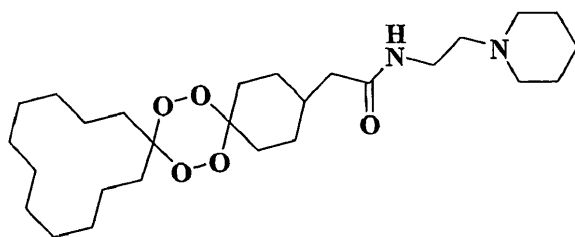
40

50

, 4 6 7 . 3 4 8 7 .

【 0 4 4 3 】

N-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-2-(7,8,21,22-テトラオキサジスピロ[5.2
.11.2]ドコサ-3-イル)-アセトアミド 2 8 e



10

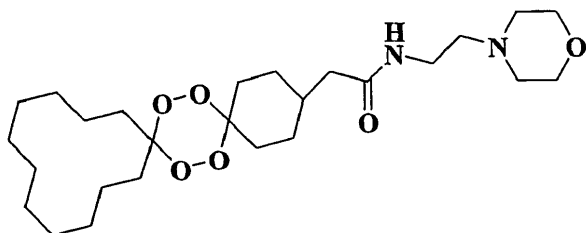
【 0 4 4 4 】

M p t . 9 6 9 8 $V_{max}(CHCl_3)/cm^{-1}$ 1505.7, 1650.6, 2849.0, 2931.3, 3019.3, 3320.8 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) H , 1.18 1.64(m, 30H, CH_2), 1.65 1.79(m, 6H, CH_2), 1.89 1.86 1.90(m, 1H, CH) 1.13(d, 2H, $J=7.02$ Hz, CH_2CO), 2.49 2.62(m, 6H, CH_2N/NCH_2), 3.41(q, 2H, $J=5.88$ Hz, $MHCH_2$), 6.20(bs, 1H, NH) ^{13}C NMR(100MHz, $CDCl_3$), C 22.72, 24.17, 25.51, 26.39, 34.50, 35.81, 43.55, 54.65, 57.69, 108.03, 112.73, 172.47 MS(ES+), $[M+Na]^+$ (100), 5.5. 2 $[M+H]^+$, 481.2 HRMS calculated for 503.3461 $C_{27}H_{48}ON_2Na$ found, 503.3449.

20

【 0 4 4 5 】

N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-2-(7,8,21,22-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.11.2]ドコサ-3-イル)-アセトアミド 2 8 f



30

【 0 4 4 6 】

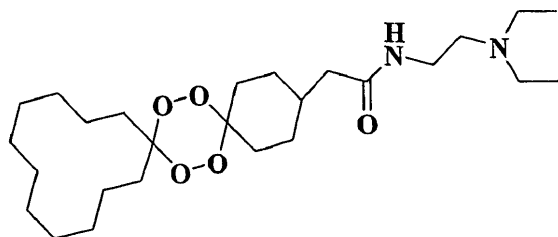
M p t . 7 8 8 0 $V_{max}(CHCl_3)/cm^{-1}$ 1533.1, 1643.0, 2806.2, 2850.2, 2920.5, 3315.9 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) H , 1.10 1.49(m, 22H, CH_2), 1.50 1.80(m, 8H, CH_2), 1.86(m, 1H, CH), 2.11(d, 2H, $J=7.03$ Hz, CH_2CO), 2.42 2.51(m, 6H, NCH_2/CH_2N), 3.37(q, 2H, $J=5.88$ Hz, $NHCH_2$), 3.72(t, 4H, $J=4.55$ Hz, CH_2O), 6.0(bs, 1H, NH) ^{13}C NMR(100MHz, $CDCl_3$), C 19.67, 19.73, 19.81, 22.33, 22.51, 22.59, 26.28, 26.35, 26.54, 26.59, 26.98, 27.06, 28.77, 29.21, 29.49, 29.80, 31.86, 34.70, 35.87, 44.01, 53.72, 57.50, 67.26, 107.47, 112.14, 172.55 MS(ES+), $[M+H]^+$ (100), 483.3 $[M+Na]^+$, 505.2 HRMS calculated for 483.3434 $C_{26}H_{47}O_6N_2$ found, 483.3424.

40

50

【 0 4 4 7 】

N-(2-ジエチルアミノ-エチル)-2-(7,8,21,22-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.11.2]ドコサ-3-イル)-アセトアミド 28 g



10

【 0 4 4 8 】

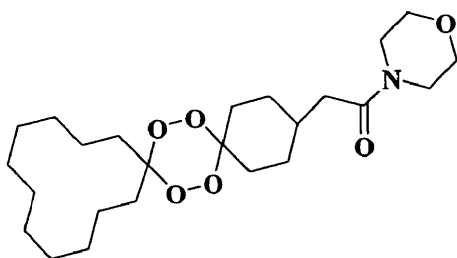
M p t . 6 4 6 6 $V_{max}(CHCl_3)/cm^{-1}$ 1446.6, 1660.8, 2812.3, 2931.2, 3003.8, 3251.6 $^1H NMR(400 MHz, CDCl_3)$ H , 1.15(t, 6H, $J=7.21 Hz$, CH_3), 1.23-1.49(m, 22H, CH_2), 1.50-1.79(m, 8H, CH_2), 1.85(m, 1H, CH), 2.12(d, 2H, $J=7.02 Hz$, CH_2CO), 2.73(q, 6H, $J=7.02 Hz$, NCH_2/CH_2N), 3.42(q, 2H, $J=5.89 Hz$, NCH_2), 6.30(bs, 1H, NH) $^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3)$, C 10.97, 19.70, 19.76, 19.79, 22.40, 22.59, 22.67, 26.33, 26.38, 26.56, 26.62, 27.04, 27.11, 28.77, 29.21, 29.47, 31.86, 34.61, 36.44, 43.80, 47.51, 51.08, 52.38, 107.49, 112.11, 172.90 MS(ES+), $[M+H]^+(100)$, 469.3 $[M+Na]^+$, 491.3 HRMS calculated for 469.3641 $C_{26}H_{49}O_5N_2$ found, 469.3659.

20

【 0 4 4 9 】

1-モルホリン-4-イル-2-(7,8,21,22-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.11.2]ドコサ-3-イル)-エタノン 28 h

30



【 0 4 5 0 】

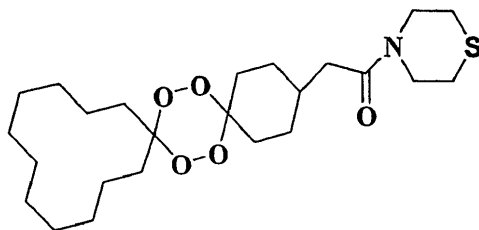
M p t . 118 120 $V_{max}(CHCl_3)/cm^{-1}$ 1437.7, 1632.5, 2858.9, 2931.3, 3003.7 $^1H NMR(400 MHz, CDCl_3)$ H , 1.15-1.49(m, 22H, CH_2), 1.50-1.84(m, 8H, CH_2), 1.98(m, 1H, CH), 2.23(bs, 2H, CH_2), 3.45(m, 2H, モルホリン), 3.65(m, 6H, モルホリン), $^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3)$, C 22.25, 22.72, 26.33, 26.39, 29.52, 31.61, 34.23, 39.23, 42.37, 46.60, 67.06, 67.37, 107.99, 112.79, 170.92 MS(ES+), $[M+Na]^+(100)$, 462.2 $[2M+Na]^+$, 901.4 HRMS calculated for 462.2832 $C_{24}H_{41}O_6Na$ found, 462.2834.

40

50

【0451】

2-(7,8,21,22-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.11.2]ドコサ-3-イル)-1-チオ
 モルホリン-4-イル-エタノン 28 i



10

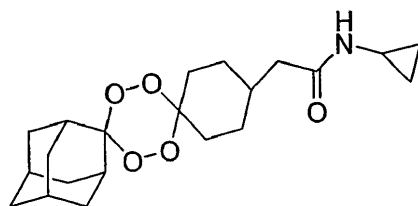
【0452】

溶融点 108 110 $V_{max}(CHCl_3)/cm^{-1}$ 1169.6, 1182.1, 1290.0, 1422.8, 1443.6, 1464.3, 1638.7, 2854.8, 2921.2 $^1H NMR(400 MHz, CDCl_3)$ H , 1.29 1.50(m, 24H, CH_2), 1.51 1.66(m, 4H, CH_2), 1.71 1.81(m, m, 2H, CH_2), 1.91 2.03(m, 1H, CH), 2.22(bs, 2H, CH_2CO), 2.60(t, 4H, CH_2S), 3.74(2H, $J=4.36 Hz$, NCH_2), 3.89(bs, 2H, NCH_2) $^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3)$, C 22.41, 22.73, 25.86, 26.33, 26.40, 27.86, 28.36, 29.67, 34.18 39.57, 44.73, 48.84, 108.00, 112.79, 170.65. MS(ES+), $[M+H]^+(100)$, 478.2 HRMS calculated for 478.2603 $C_{24}H_{41}O_5Na$ found, 478.2605.

20

【0453】

アダマンチル-N-シクロプロピル テトラオキササン アセトアミド 29 c



30

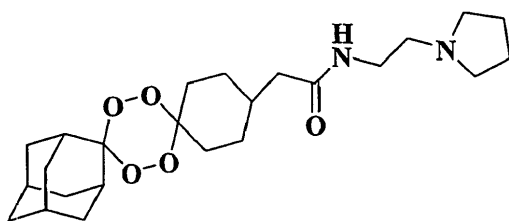
【0454】

Mpt. 140 142 $V_{max}(CHCl_3)/cm^{-1}$ 1496.6, 1664.2, 2858.9, 2922.3, 3012.8, 3320.8 $^1H NMR(400 MHz, CDCl_3)$ H , 0.48(m, 2H, シクロプロピル), 0.78(m, 2H, シクロプロピル), 1.14 1.38(m, 2H, CH_2), 1.40 1.80(m, 14H, CH_2), 1.88(bs, 2H, CH_2CO), 1.83 2.05(m, 7H, CH/CH_2), 2.70(m, 1H, CH -シクロプロピル), 5.5(bs, 1H, NH), $^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3)$, C 7.05, 8.89, 23.00, 27.47, 27.49, 33.54, 33.56, 34.46, 37.37, 39.48, 43.52, 108.09, 110.80, 173.53 MS(ES+), $[M+Na]^+(100)$, 400.2 $[2M+Na]^+$, 777.4 HRMS calculated for 400.21 $C_{21}H_{31}O_5NNa$ found, 400.2083

40

【0455】

N-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-[アダマンチル]アセトアミド 29 d

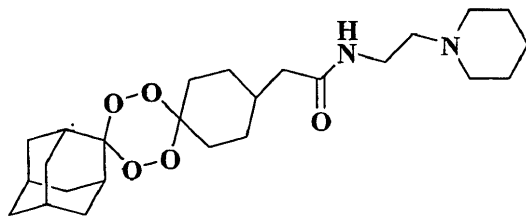


【0456】

M p t . 1 4 2 1 4 4 $V_{max}(CHCl_3)/cm^{-1}$ 1446.7, 1559.9, 1641.1, 2859.1, 2931.2, 2937.7, 3260.8 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) H 1.19 1.35(m, 2H, CH_2), 1.50 1.83(m, 14H, CH_2), 1.83 1.89(m, 4H, CH_2), 1.90 2.04(m, 5H, CH), 2.12(d, 2H, $J = 7.02 Hz$, CH_2CO), 2.50 2.67(m, 6H, NCH_2/CH_2N), 3.31(q, 4H, $J = 5.50 Hz$, CH_2), 6.55(bs, 1H, NH), ^{13}C NMR(100MHz, $CDCl_3$), C 23.81, 23.83, 27.47, 27.85, 28.61, 33.52, 33.53, 34.45, 36.69, 37.35, 37.95, 39.64, 39.80, 43.51, 47.36, 50.89, 54.29, 55.33, 55.57, 61.06, 108.12, 110.74, 172.53 MS(ES+), $[M+Na]^+$ (100), 457.2 $[2M+Na]^+$, 891.3 HRMS calculated for 457.2678 $C_{24}H_{38}O_5N_2Na$ found, 457.268

【0457】

N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-[adamantan-1-yl]acetamide 29e

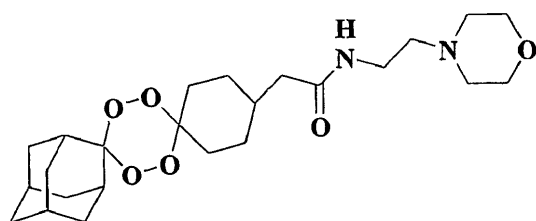


【0458】

M p t . 1 1 9 1 2 1 $V_{max}(CHCl_3)/cm^{-1}$ 1446.7, 1541.3, 1650.3, 2794.9, 2846.8, 2919.4, 3324.1 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) H 1.22 1.41(m, 2H, CH_2), 1.45 1.79(m, 16H, CH_2), 1.86(bs, 2H, CH_2), 1.89 2.17(m, 9H, CH/ CH_2), 2.24(d, 2H, $J = 6.83 Hz$, CH_2CO), 3.10(t, 6H, $J = 5.50 Hz$, CH_2N/NCH_2), 3.68(q, 2H, $J = 5.31 Hz$, $NHCH_2$), 8.15(bs, 1H, NH), ^{13}C NMR(100MHz, $CDCl_3$), C 22.44, 22.94, 27.50, 33.55, 34.16, 34.48, 37.40, 43.05, 54.64, 58.15, 108.10, 110.70, 173.46 MS(ES+), $[M+Na]^+$ (100), 471.2 HRMS calculated for 471.2835 $C_{25}H_{40}O_5N_2Na$ found, 471.2854

【0459】

N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-adamantan-1-ylacetamide 29f



【0460】

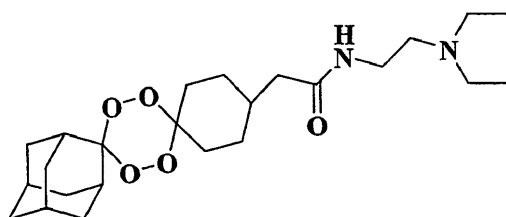
$V_{max}(neat)/cm^{-1}$ 1446.2, 1539.6, 1648.6, 2858.9, 2913.2, 2926.4, 3331.1 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 1.79(m, 14H, CH_2), 1.80, 1.99(m, 2H, CH_2), 1.99 2.20(m, 5H, CH), 2.30 2.07(m, 2H, CH_2), 2.09(d, 2H, $J=7.02$ Hz, CH_2CO), 3.28(q, 2H, $J=5.51$ Hz, CH_2N/NCH_2), 3.67 3.73(m, 4H, CH_2O), 6.0(bs, 1H, NH) ^{13}C NMR(100MHz, $CDCl_3$) δ 27.45, 27.47, 33.53, 33.55, 34.46, 35.94, 37.35, 43.68, 53.74, 67.28, 108.08, 110.80, 172.23 MS(ES+), m/z 450.57 $[M+Na]^+(100)$, 473.2 $[M+H/K]^+$, 451.2/489.2 HRMS calculated for 473.2628 $C_{24}H_{38}O_6N_2Na$ found, 473.2649

10

20

【0461】

N-(2-ジエチルアミノ-エチル)-[アダマンチル]アセトアミド 29 g



30

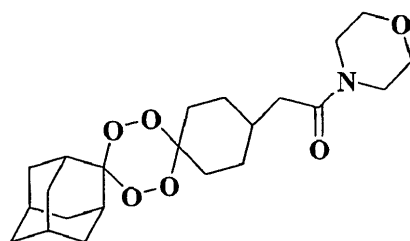
【0462】

$V_{max}(neat)/cm^{-1}$ 1446.7, 1524.1, 1660.6, 2812.3, 2928.4, 2957.5, 3341.5 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 1.18(t, 6H, $J=7.21$ Hz, CH_3), 1.22 1.40(m, 2H, CH_2), 1.50 1.78(m, 14H, CH_2), 1.80 1.88(m, 2H, CH_2), 1.90 2.04(m, 5H, CH), 2.15(d, 2H, $J=7.02$ Hz, CH_2CO), 2.76 2.85(m, 6H, NCH_2/CH_2N), 3.45(m, 2H, NCH_2), 7.18(bs, 1H, NH) ^{13}C NMR(100MHz, $CDCl_3$) δ 10.68, 27.47, 33.53, 34.43, 37.36, 43.39, 47.56, 50.99, 52.39, 52.51, 108.10, 110.10, 172.86 MS(ES+), m/z 436.58 $[M+H]^+(100)$, 437.2 $[M+Na]^+$, 459.2 HRMS calculated for 437.3015 $C_{24}H_{41}O_5N_2$ found, 437.3035

40

【0463】

アダマンチル-1-モルホリン-4-イル テトラオキサン アセトアミド 29 h

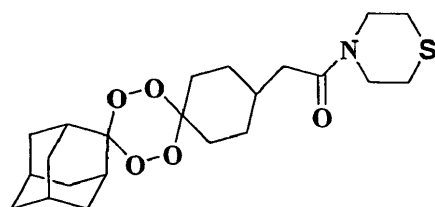


【0464】

M p t . 139 140 $V_{max} (CHCl_3) / cm^{-1}$ 1442.3, 1632.5, 2858.9, 2913.2, 3003.8 $^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)$ δ 1.11 1.38 (m, 2H, CH_2), 1.50 1.82 (m, 12H, CH_2), 1.85 (bs, 2H, CH_2), 1.90 2.18 (m, 5H, CH), 2.30 (d, 2H, $J = 7.02 Hz$, CH_2CO), 3.46 (t, 2H, $J = 4.56 Hz$, NCH_2), 3.60 3.69 (m, 6H, NCH_2 / CH_2O) $^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)$ δ 26.52, 27.47, 27.49, 28.94, 30.69, 33.54, 33.56, 33.82, 34.25, 35.20, 37.37, 39.21, 42.37, 46.60, 67.07, 67.37, 108.10, 110.81, 170.92 MS (ES+), $[M+Na]^+ (100)$, 430.2 $[2M+Na]^+$, 837.4 HRMS calculated for 430.2206 $C_{22}H_{33}O_6NNa$ found, 430.2213

【0465】

テトラオキサ-ジスピロ-(アダマンチル)-チオモルホリン-4-イル-エタノン 29 i



30

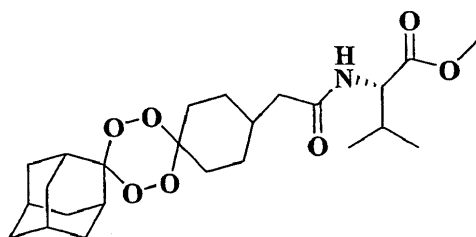
【0466】

溶融点 150 152 $V_{max} (CHCl_3) / cm^{-1}$ 955.9, 992.4, 1056.5, 1102.2, 1184.5, 1285.2, 1417.8, 1445.2, 1632.7, 2848.0, 2921.1 $^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)$ δ 1.17 1.50 (m, 16H, CH_2), 1.50 1.67 (m, 4H, CH), 1.71 1.86 (m, 2H, CH_2), 1.91 2.04 (m, 1H, CH), 2.16 2.35 (m, 2H, CH_2CO), 3.04 (bs, 4H, CH_2S), 3.97 (bs, 2H, NCH_2), 4.11 (bs, 2H, NCH_2) $^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3)$ δ 14.60, 22.67, 26.30, 26.38, 34.05, 39.26, 40.65, 44.32, 52.55, 52.69, 107.83, 112.89, 170.83 MS (ES+), $[M+Na]^+ (100)$, 446.0 HRMS calculated for 446.1977 $C_{22}H_{33}O_5NSNa$ found, 446.1974.

40

【0467】

アダマンチルアセトアミド 29 j

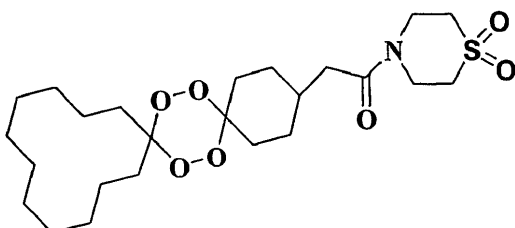


【0468】

M p t . 108 110 $V_{max} (CHCl_3) / cm^{-1}$ 1536.3, 1650.3, 2859.1, 2919.4, 2931.2, 3376.0 $^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)$ H , 0.87 0.99 (m, 6H, CH_3), 1.25 (t, 2H, $J = 7.21 Hz$, CH_2), 1.49 1.80 (m, 12H, CH_2), 1.86 (bs, 2H, CH_2), 1.90 2.03 (m, 5H, CH), 2.06 2.22 (m, 5H, CH/CH_2), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 4.57 (dd, 1H, $J = 4.94 Hz$, CH), 5.92 (d, 1H, $J = 8.54 Hz$, NH), $^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3)$, C 18.13, 18.21, 19.34, 27.48, 31.62, 33.55, 34.43, 37.38, 43.62, 52.50, 57.32, 108.07, 110.77, 172.10, 173.00 MS (ES+), $[M + Na]^+$ (100), 474.2 HRMS calculated for 474.2468 $C_{24}H_{37}O_7NNa$ found, 474.2448.

【0469】

1-(1,1-ジオキソ-1⁶-チオモルホリン-4-イル)-2-(7,8,21,22-テトラオキサ-ジスピロ[5.2.11.2]ドコサ-3-イル)-エタノン31

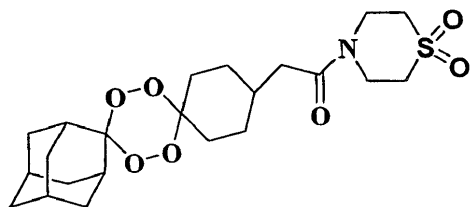


【0470】

溶融点 170 172 $V_{max} (CHCl_3) / cm^{-1}$ 859.8, 946.7, 1065.6, 1120.5, 1170.8, 1285.2, 1321.7, 1431.5, 1463.5, 1637.3, 2857.1, 2930.3, 3012.6 $^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)$ H , 1.50 1.82 (m, 24H, CH_2), 1.86 (bs, 2H, CH_2), 1.91 2.04 (m, 5H, CH_2/CH), 2.18 2.28 (m, 2H, CH_2CO), 2.60 (t, 4H, $J = 4.93 Hz$, CH_2S), 3.73 (t, 2H, $J = 4.93 Hz$, $NHCH_2$), 3.89 (bs, 2H, NCH_2) $^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)$, C 27.46, 27.46, 27.86, 28.36, 33.53, 33.55, 33.83, 36.77, 37.34, 39.55, 44.73, 48.85, 108.12, 110.83, 170.68 MS (ES+), $[M + Na]^+$ (100), 510.0 HRMS calculated for 510.2501 $C_{24}H_{41}O_7NNa$ found, 510.2489.

【0471】

1-(1,1-ジオキソ-1⁶-チオモルホリン-4-イル)-2-テトラオキサ-ジスピロ-アダマンチルエタノン32



【0472】

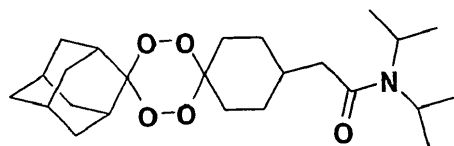
溶融点 189 191 $V_{max}(CHCl_3)/cm^{-1}$ 905.7, 1068.8, 1119.0, 1169.2, 1273.7, 1428.5, 1461.9, 1633.4, 2847.5, 2914.4 $^1H NMR(400 MHz, CDCl_3)$ δ 1.20 1.37(m, 4H, アダマンチルイジン), 1.50 1.82(m, 14H, CH_2), 1.90 2.05(m, 2H, CH_2CO), 3.03(q, 4H, $J = 4.94 Hz$, CH_2SO_2), 4.97(t, 2H, $J = 4.74 Hz$ (NCH_2)), 4.07 4.16(m, 2H, NCH_2) $^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3)$, δ 27.01, 27.03, 29.70, 33.12, 33.14, 33.66, 36.91, 38.85, 40.24, 43.91, 52.13, 52.28, 107.53, 110.54, 170.44 MS(ES⁺), $[M+Na]^+(100)$, 478.0 HRMS calculated for 478.1875 $C_{22}H_{33}O_7NSNa$ found, 4578.1864.

10

20

【0473】

テトラオキササン 29k



【0474】

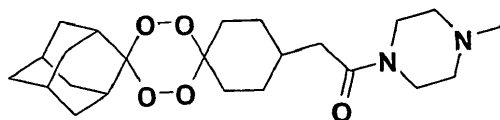
$^1H NMR(400 MHz, CDCl_3)$ δ 1.19(d, 6H, $J = 6.5 Hz$, CH_3), 1.37(d, 6H, $J = 6.8 Hz$, CH_3), 1.22 1.30(m, 4H, アダマンチリデン), 1.50 1.81(m, 12H, アダマンチリデン/ CH_2), 1.86(bs, 2H, CH_2), 1.91 2.06(m, 5H, アダマンチリデン/ CH), 2.19(d, 2H, $J = 6.5 Hz$, CH_2CO), 3.89 4.01(m, 2H, CH) $^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3)$, δ 21.2, 21.4, 21.5, 27.5, 33.6, 34.3, 37.4, 41.4, 46.1, 108.3, 110.8, 171.1 MS(ES⁺), $[M+Na]^+(100)$, 444.2 $[2M+Na]^+ 865.5$ HRMS calculated for 444.2726 $C_{24}H_{39}O_5NNa$, found 444.2713.

30

40

【0475】

テトラオキササン 29l



【0476】

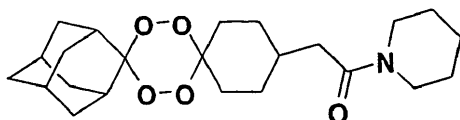
$^1H NMR(400 MHz, CDCl_3)$ δ 1.10 1.30(m, 4H, アダマンチリデン), 1.45 1.75(m, 12H, アダマンチリデン/ CH_2), 1.79(b

50

s, 2H, CH₂), 1.84 1.98(m, 5H, アダマンチリデン/CH), 2.16(bs, 2H, CH₂CO), 2.24(s, 3H, CH₃), 2.27 2.34(m, 4H, CH₂N), 3.38 3.45(m, 2H, NCH₂), 3.54 3.60(m, 2H, NCH₂)¹³CNMR(100MHz, CDCl₃), δ 27.5, 33.6, 34.3, 37.4, 39.4, 41.9, 44.0, 46.2, 46.5, 55.1, 55.2, 55.6, 108.2, 110.8, 170.7. MS(ES+), [M+H]⁺(100) 421.3 [M+Na]⁺ 443.1 HRMS calculated for 443.2522 C₂₃H₃₆O₅N₂Na, found 443.2526. 【0477】

テトラオキサン 29 m

10



【0478】

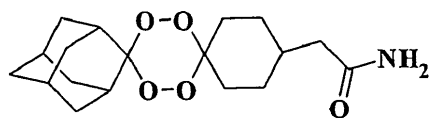
¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.20 1.35(m, 4H, アダマンチリデン), 1.49 1.80(m, 18H, アダマンチリデン/CH₂), 1.86(bs, 2H, CH₂), 1.91 2.03(m, 5H, アダマンチリデン/CH/CH₂CO), 2.24(d, 2H, J = 7.22 Hz, CH₂CO), 3.39(t, 2H, J = 5.4 Hz, NCH₂), 3.56(t, 2H, J = 5.4 Hz, NCH₂)¹³CNMR(100MHz, CDCl₃), δ 25.0, 26.1, 27.0, 27.5, 33.6, 34.4, 37.4, 39.4, 43.1, 47.3, 108.2, 110.8, 170.5. MS(ES+), [M+Na]⁺(100), 428.1 [2M+Na]⁺ 883.1 HRMS calculated for 428.2413 C₂₃H₃₅O₅NNa, found 428.2416.

20

【0479】

テトラオキサン 29 n

30



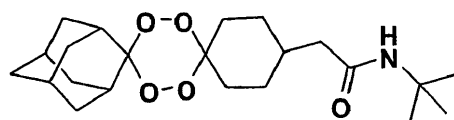
【0480】

¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.20 1.36(m, 4H, アダマンチリデン), 1.50 1.82(m, 12H, アダマンチリデン/CH₂), 1.86(bs, 2H, CH₂), 1.91 2.05(m, 5H, アダマンチリデン), 2.29(d, 2H, J = 6.8 Hz, CH₂CO), ¹³CNMR(100MHz, CDCl₃), δ 27.5, 30.1, 33.6, 34.0, 37.4, 40.5, 107.9, 110.9, 177.3. MS(ES+), [M+Na]⁺(100), 360.0 HRMS calculated for 360.1787 C₁₈H₂₇O₅NNa, found 360.1776.

40

【0481】

テトラオキサン 29 o



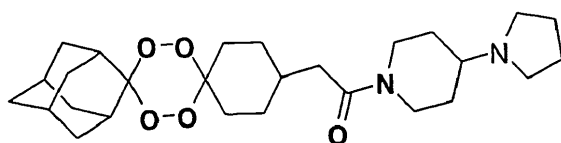
【0482】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) H , 1.20–1.31 (m, 4 H, アダマンチリデン), 1.34 (s, 9 H, CH_3), 1.50–1.78 (m, 13 H, アダマンチリデン/ CH_2), 1.86 bs, 2 H, CH_2), 1.91–2.04 (m, 6 H, アダマンチリデン/ $\text{CH}/\text{CH}_2\text{CO}$), 5.20 (bs, 1 H, NH) $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) C , 26.5, 27.5, 28.2, 29.3, 30.0, 33.5, 34.5, 37.4, 39.7, 44.7, 51.6, 108.2, 110.8, 171.5 MS (ES+), $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100), 416.2 HRMS calculated for 416.2413 $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{NNa}$, found 416.2397.

10

【0483】

テトラオキサン 29 p



20

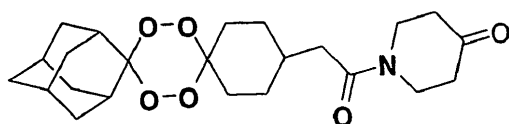
【0484】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) H , 1.20–1.36 (m, 4 H, アダマンチリデン), 1.42–1.80 (m, 14 H, アダマンチリデン/ CH_2), 1.81–1.89 (m, 8 H, CH_2), 1.90–2.04 (m, 5 H, アダマンチリデン/ CH), 2.24 (d, 2 H, $J = 7.22\text{ Hz}$, CH_2CO), 2.62–2.73 (m, 4 H, NCH_2), 3.05 (t, 1 H, $J = 11.6\text{ Hz}$, NH), 3.85 (t, 2 H, $J = 13.5\text{ Hz}$, NCH_2), 4.56 (t, 2 H, $J = 13.5\text{ Hz}$, NCH_2) $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) C , 23.7, 27.5, 31.0, 32.0, 33.6, 34.4, 37.4, 39.4, 40.7, 44.8, 51.7, 62.1, 108.2, 110.8, 170.5 MS (ES+), $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100), 475.3 HRMS calculated for 475.3172 $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{O}_5\text{N}_2\text{Na}$, found 475.3163.

30

【0485】

テトラオキサン 29 q



40

【0486】

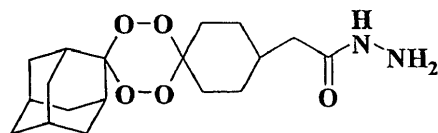
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) H , 1.20–1.36 (m, 4 H, アダマンチリデン), 1.52–1.83 (m, 12 H, アダマンチリデン/ CH_2), 1.86 (s, 2 H, CH_2), 1.90–2.02 (m, 5 H, アダマンチリデン/ CH), 2.29–2.37 (m, 2 H, CH_2CO), 2.48 (t, 4 H, $J = 6.0\text{ Hz}$, CH_2CO), 3.76 (t, 2 H, $J = 6.3\text{ Hz}$, NCH_2), 3.90 (t, 2 H, $J = 6.3\text{ Hz}$, NCH_2) $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) C , 27.5, 33.5, 3

50

3.6, 34.2, 37.3, 39.5, 41.2, 41.7, 44.6, 108.1, 110.8, 171.1, 207.1 MS(ES+), [M+Na+CH₃OH]⁺(100), 474.2 [2M+Na+CH₃OH]⁺ 925.5 HRMS calculated for 474.2468 C₂₄H₃₇O₇NNa, found 474.2480.

【0487】

テトラオキサン29r



10

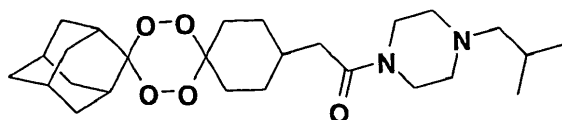
【0488】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) H 1.20 1.42(m, 4H, アダマンチリデン), 1.50 1.82(m, 12H, アダマンチリデン/CH₂), 1.86(bs, 2H, CH₂), 1.90 2.05(m, 5H, アダマンチリデン/CH), 2.64(d, 2H, J = 6.8 Hz, CH₂CO), 6.81(bs, 2H, NH₂), 8.46(bs, 1H, NH) ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) C 27.5, 28.2, 33.6, 34.3, 36.7, 38.0, 39.5, 41.4, 108.0, 110.9, 173.0 MS(ES+), [M+Na]⁺(100), 375.2 HRMS calculated for 375.1896 C₁₈H₂₈O₅N₂Na, found 375.1891.

20

【0489】

テトラオキサン29s



30

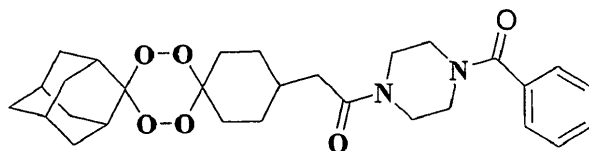
【0490】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) H, 0.89(m, 6H, J = 6.46 Hz, CH₃), 1.17 1.36(m, 2H, アダマンチリデン), 1.50 1.84(m, 14H, アダマンチリデン/CH₂), 1.86 bs, 2H, CH₂), 1.90 2.04(m, 6H, CH), 2.08(d, 2H, J = 7.40 Hz, CH₂CO), 2.20 2.27(m, 2H, NCH₂), 2.35(t, 4H, CH₂N), 3.45(t, 2H, J = 4.74 Hz, NCH₂), 3.62(t, 2H, J = 4.74 Hz, NCH₂) ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) C 21.2, 25.8, 27.4, 33.5, 34.4, 37.3, 39.4, 42.1, 46.3, 53.7, 54.2, 67.2, 108.2, 110.8, 170.7 MS(ES+), [M+Na]⁺(100), 463.3 HRMS calculated for 463.3172 C₂₆H₄₃O₅N₂Na, found 463.3187.

40

【0491】

テトラオキサン29t



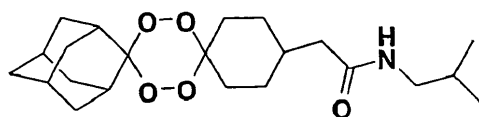
【0492】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22–1.36 (m, 4H, アダマンチリデン), 1.50–1.82 (m, 13H, アダマンチリデン/ CH_2), 1.86 (bs, 2H, CH_2), 1.91–2.04 (m, 5H, アダマンチリデン/ CH), 2.26 (bs, 2H, CH_2CO), 3.40–3.76 (m, 8H, $\text{NCH}_2/\text{CH}_2\text{N}$), 7.38–7.46 (m, 5H, Ar) $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 27.5, 33.5, 33.6, 34.2, 37.4, 39.5, 53.2, 108.1, 110.8, 127.5, 129.0, 130.4, 135.6, 171.0 MS (ES⁺), $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100), 533.1 HRMS calculated for 533.2628 $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{N}_2\text{Na}$, found 533.2653.

10

【0493】

テトラオキササン 29 u



20

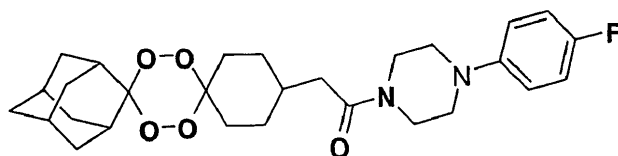
【0494】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.92 (d, 6H, $J=6.6\text{ Hz}$, CH_3), 1.20–1.35 (m, 4H, アダマンチリデン), 1.50–1.82 (m, 13H, アダマンチリデン/ CH_2), 1.86 (bs, 2H, CH_2), 1.90–2.04 (m, 5H, アダマンチリデン/ CH), 2.09 (d, 2H, $J=7.22\text{ Hz}$, CH_2CO), 3.09 (t, 2H, $J=6.2\text{ Hz}$, NCH_2), 5.41 (s, 1H, NH) $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 20.5, 27.5, 28.9, 33.5, 34.5, 37.4, 44.0, 47.2, 108.1, 110.8, 172.1 MS (ES⁺), $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100), 416.1, $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ 809.2 HRMS calculated for 416.2413 $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{NNa}$, found 416.2392.

30

【0495】

テトラオキササン 29 v



40

【0496】

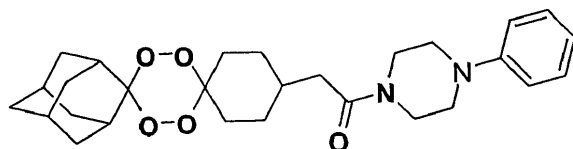
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22–1.36 (m, 4H, アダマンチリデン), 1.50–1.80 (m, 12H, アダマンチリデン/ CH_2), 1.86 (bs, 2H, CH_2), 1.91–2.06 (m, 5H, アダマンチリデン/ CH), 2.28 (d, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$, CH_2CO), 3.15 (t, 4H, $J=4.9\text{ Hz}$, NCH_2), 3.63 (t, 4H, $J=4.9\text{ Hz}$, CH_2N), 3.79 (t, 2H, $J=4.8\text{ Hz}$, NCH_2), 6.88–6.95 (m, 2H, Ar), 7.25–7.31 (m, 2H, Ar) $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 27.5, 33.6, 3

50

4.4, 37.4, 39.4, 42.0, 46.1, 49.9, 50.2, 108.1, 110.8, 117.0, 121.0, 130.0, 151.3, 171.0 MS(E⁺), [M+Na]⁺(100), 523.3 [2M+Na]⁺ 1024.6 HRMS calculated for 523.2584 C₂₈H₃₇O₅N₂Na, found 523.2568.

【0497】

テトラオキサン29w



10

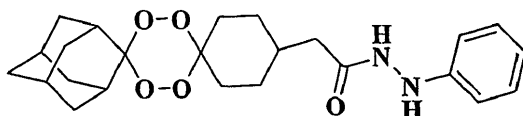
【0498】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) H, 1.22–1.35(m, 4H, アダマンチリデン), 1.51–1.82(m, 12H, アダマンチリデン/CH₂), 1.86(bs, 2H, CH₂), 1.91–2.06(m, 5H, アダマンチリデン/CH), 2.28(d, 2H, J=7.2 Hz, CH₂CO), 3.15(t, 4H, J=4.9 Hz, NCH₂), 3.63(t, 4H, J=4.9 Hz, CH₂N), 3.77(t, 2H, J=4.8 Hz, NCH₂), 6.88–6.95(m, 3H, Ar), 7.25–7.31(m, 2H, Ar) ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃), C 27.5, 33.6, 34.4, 37.4, 39.4, 42.0, 46.2, 49.9, 50.2, 108.1, 110.8, 117.0, 121.0, 129.6, 151.3, 170.8 MS(E⁺), [M+Na]⁺(100), 483.2 HRMS calculated for 483.2859 C₂₈H₃₉O₅N₂Na, found 483.2881.

20

【0499】

テトラオキサン29x



30

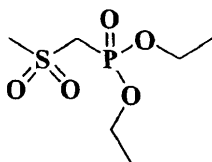
【0500】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) H 1.21–1.39(m, 4H, アダマンチリデン), 1.51–1.81(m, 12H, アダマンチリデン/CH₂), 1.86(bs, 2H, CH₂), 1.91–2.06(m, 5H, アダマンチリデン/CH), 2.16(d, 2H, J=7.21 Hz, CH₂CO), 6.60(s, 1H, NH), 6.75–6.84(m, 1H, Ar), 6.90(t, 2H, J=6.5 Hz, Ar), 7.19–7.19(m, 2H, Ar), 8.60(bs, 1H, NH) ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃), C 27.0, 33.1, 33.2, 33.9, 36.9, 40.9, 107.6, 110.5, 113.6, 121.5, 129.4, 147.9, 171.9 MS(E⁺), [M+Na]⁺(100), 451.3 [2M+Na]⁺ 879.6 HRMS calculated for 451.2209 C₂₄H₃₂O₅N₂Na, found 451.2213.

40

【0501】

ジエチルメチルスルホニルメチルホスホン酸33b



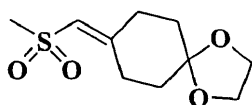
【0502】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) H 1.38 (t, 6 H, $\text{J} = 7.0 \text{ Hz}$, CH_3), 3.21 (s, 3 H, SO_2CH_3), 3.60 (s, 1 H, SO_2CH_2), 3.64 (s, 1 H, SO_2CH_2), 4.21 4.29 (m, 4 H, OCH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), C 16.3, 42.7, 51.6, 53.0, 63.8 MS (CI⁺), $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$, (100), 248 HRMS calculated for $\text{C}_6\text{H}_{16}\text{O}_5\text{SP}$, found 231.0453

10

【0503】

8-(メチルスルホニルメチレン)-1,4-ジオクサスピロ[4.5]デカン 33 c



20

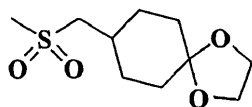
【0504】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) H 1.81 (t, 4 H, $\text{J} = 6.5 \text{ Hz}$, CH_2), 2.42 (t, 4 H, $\text{J} = 6.5 \text{ Hz}$, CH_2), 2.96 (s, 3 H, SO_2CH_3), 3.98 (s, 4 H, OCH_2), 6.17 (s, 1 H, CH) $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), C 26.1, 35.9, 44.6, 65.0, 107.6, 124.3, 159.6 MS (ES⁺), $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (100), 255.1 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ 487.2 HRMS calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{SNa}$, found 255.0648.

30

【0505】

8-(メチルスルホニルメチル)-1,4-ジオクサスピロ[4.5]デカン 33 d



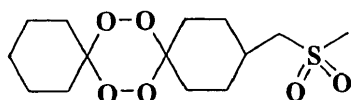
【0506】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) H 1.41 1.79 (m, 5 H, シクロヘキシル), 1.94 2.18 (m, 4 H, シクロヘキシル), 2.92 (s, 3 H, SO_2CH_3), 2.96 (d, 2 H, $\text{J} = 6.5 \text{ Hz}$, CH_2SO_2), 3.95 (s, 4 H, OCH_2) $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), C 28.5, 29.5, 40.4, 58.6, 62.6, 106.2 MS (ES⁺), $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (100), 257.1 HRMS calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{SNa}$, found 257.0836.

40

【0507】

テトラオキササン 33 f



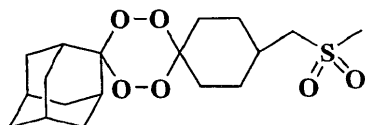
【0508】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) H 1.36 1.50 (m, 4 H, CH_2), 1.51 1.68 (m, 10 H, CH_2), 1.71 2.34 (m, 5 H, CH_2 / CH), 2.92 (s, 3 H, SO_2CH_3), 2.95 (d, 2 H, CH_2SO_2) $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), C 23.8, 26.2, 30.0, 30.2, 32.3, 35.5, 43.0, 60.9, 107.9, 109.4 MS (ES+), $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (100), 343.1 HRMS calculated for 343.1191 $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{SNa}$, found 343.1198.

10

【0509】

テトラオキサン 33 g



20

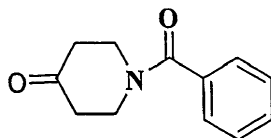
【0510】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) H 1.06 1.38 (m, 4 H, アダマンチリデン), 1.41 1.78 (m, 12 H, アダマンチリデン / CH_2), 1.87 (bs, 2 H, CH_2), 1.91 2.06 (m, 5 H, アダマンチリデン / CH), 2.92 (s, 3 H, SO_2CH_3), 2.95 (d, 2 H, $J = 5.9 \text{ Hz}$, CH_2SO_2) $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), C 26.1, 27.5, 29.0, 31.8, 33.1, 33.5, 37.3, 42.5, 60.5, 107.3, 111.0 MS (ES+), $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (100), 395.2 HRMS calculated for 395.1504 $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{SNa}$, found 395.1482.

30

【0511】

1-ベンゾイルピペリジン-4-オン 34 b



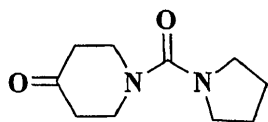
【0512】

V_{max} (neat) / cm^{-1} 3089.1, 2958.5, 2877.0, 1714.0, 1632.5, 1433.2, 1365.3, 1315.5, 1274.7, 1243.0, 1143.4, 708.7 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) H 2.50 (bs, 4 H, CH_2CO), 3.89 (bs, 4 H, NCH_2), 7.41 7.49 (m, 5 H, Ar) $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), C 41.6, 42.4, 127.4, 129.0, 130.6, 135.6, 171.3, 207.0

40

【0513】

1-(ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-オン 34 c



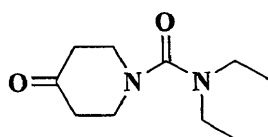
【0514】

$V_{max}(neat)/cm^{-1}$ 2963.9, 2871.3, 1714.6, 1629.8, 1467.8, 1421.6, 1340.6, 1228.8, 1190.2, 1132.4, 750.6 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) H 1.85 1.90(m, 4H, CH_2), 2.49(t, 4H, $J=6.3$ Hz, CH_2CO), 3.43(t, 4H, $J=6.7$ Hz, NCH_2), 3.58(t, 4H, $J=6.3$ Hz, CH_2N) ^{13}C NMR(100MHz($CDCl_3$), C 25.9, 41.8, 46.0, 48.3, 48.9, 162.6, 208.6

10

【0515】

N,N'-ジエチル-4-オキソピペリジン-1-カルボキサミド 34d



20

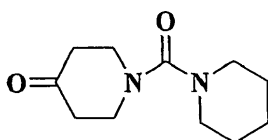
【0516】

$V_{max}(neat)/cm^{-1}$ 2965.8, 2928.3, 2872.1, 1714.8, 1639.8, 1419.7, 1358.8, 1260.5, 1166.8, 1101.2, 979.4, 773.4 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) H 1.16(t, 6H, $J=7.0$ Hz, CH_3), 2.49(t, 4H, $J=6.3$ Hz, CH_2CO), 3.29(q, 4H, $J=7.0$ Hz, NCH_2), 3.50(t, 4H, $J=6.1$ Hz, CH_2N) ^{13}C NMR(100MHz, $CDCl_3$), C 13.3, 41.4, 42.0, 46.7, 164.0, 208.1 MS(CI+), $[M+H]^+$ (100), 199 HRMS calculated for 199.1447 $C_{10}H_{19}O_2N_2$, found 199.1452

30

【0517】

1-(ピペリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-オン 34e



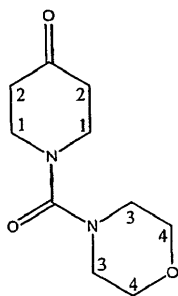
40

【0518】

1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) H 1.50 1.68(m, 6H, CH_2), 2.48(t, 4H, $J=6.3$ Hz, CH_2CO), 3.27(t, 4H, $J=5.7$ Hz, NCH_2), 3.52(t, 4H, $J=6.1$ Hz, NCH_2) ^{13}C NMR(100MHz, $CDCl_3$), C 25.1, 26.1, 41.8, 46.9, 48.3, 164.2, 208.4

【0519】

1-(モルホリン-4-カルボニル)ピペリジン-4-オン 34f



10

【0520】

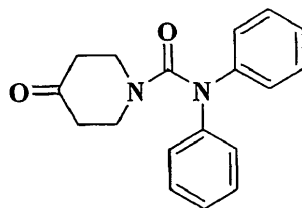
^1H (400 MHz, CDCl_3), 3.75 (4H, m, 4H1), 3.60 (4H, t, $J = 6.3$, 4H3), 3.31 (4H, m, 4H2), 2.50 (4H, t, $J = 6.2$, 4H4); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), 207.8, 163.8, 67.0, 47.8, 46.7, 41.6; m/z (CI, +ve, NH_3), 213 ($[\text{M} + \text{H}]^+$ 100%); found

$[\text{M} + \text{H}]^+$, 213.12448, $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ requires 213.12392.

【0521】

4-オキソ-N,N-ジフェニルピペリジン-1-カルボキサミド 3.4 g

20



【0522】

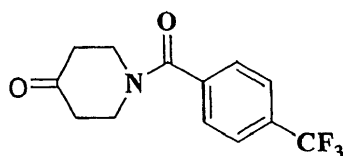
V_{max} (neat) / cm^{-1} 3013.4, 2965.8, 2861.1, 1711.9, 1650.0, 1588.2, 1493.0, 1412.1, 1264.5, 1212.2, 755.3 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^1H 2.3 (t, 4H, $J = 6.3$ Hz, CH_2CO), 3.63 (t, 4H, $J = 6.3$ Hz, CH_2N), 7.09 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz, Ar), 7.15 (t, 4H, 7.4 Hz, Ar), 7.32 (t, 4H, 7.4 Hz, Ar) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), ^{13}C 41.1, 45.1, 125.7, 129.8, 160.3, 207.5, MS (ES+), $[\text{M} + \text{Na} + \text{CH}_3\text{OH}]^+$ (100), 349.1 HRMS calculated for 349.15289 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2\text{Na}$, found 349.1513.

30

【0523】

1-(4-トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピペリジン-4-オン 3.4 h

40



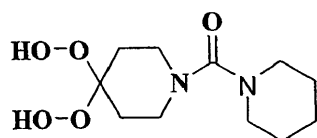
【0524】

V_{max} (neat) / cm^{-1} 2964.1, 2908.5, 2871.4, 1712.2, 1638.0, 1512.8, 1438.6, 1322.7, 1123.3, 10

50

16.6, 974.9, 849.7 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) H 2.53 (bs, 4H, CH_2CO), 3.60–4.14 (m, 4H, CH_2N), 7.59 (d, 2H, $J = 8.0\text{ Hz}$, Ar), 7.72 (d, 2H, $J = 8.0\text{ Hz}$, Ar) $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), C 41.4, 46.5, 125.4, 126.2, 126.2, 127.7, 139.1, 169.8, 206.3 $\text{MS}(\text{ES}^+)$, $[\text{M} + \text{Na} + \text{CH}_3\text{OH}]^+$ (100), 326.1 HRMS calculated for 326.0980 $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{NF}_3$, found 326.0982. 【0525】

(4,4-ジヒドロペルオキシピペリジン-1-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン 34 i

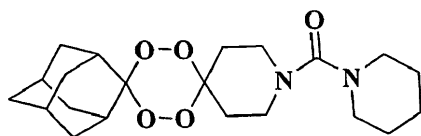


10

【0526】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) H 1.42–1.59 (m, 6H, CH_2), 1.74 (t, 4H, $J = 5.7\text{ Hz}$, CH_2), 3.01–3.15 (m, 4H, NCH_2), 3.28–3.35 (m, 4H, NCH_2), 11.13 (s, 2H, OH), $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), C 24.6, 25.7, 29.9, 43.7, 47.6, 107.1, 163.4 $\text{MS}(\text{ES}^+)$, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (100), 283.1 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ 543.1 HRMS calculated for 283.1270 $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_2\text{Na}$, found 283.1282. 【0527】

テトラオキサン 34 j



30

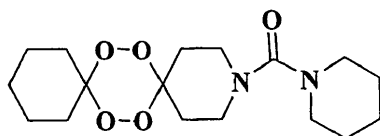
【0528】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) H 1.50–1.90 (m, 14H, アダマンチリデン/ CH_2), 1.91–2.05 (m, 8H, CH_2), 3.15–3.22 (m, 4H, CH_2N), 3.26–3.37 (m, 4H, NCH_2) $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), C 25.1, 26.1, 27.7, 33.5, 34.2, 36.2, 36.7, 37.3, 39.7, 107.1, 111.1, 164.4 $\text{MS}(\text{ES}^+)$, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (100), 415.2 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ 807.5 HRMS calculated for 415.2209 $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{N}_2\text{Na}$, found 415.2209

40

【0529】

テトラオキサン 34 k



【0530】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) H 1.44–1.51 (m, 4H, CH_2),

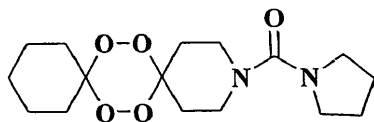
50

1.52 1.65(m, 12H, CH₂), 2.15 2.51(m, 4H, CH₂), 3.17 3.21(m, 4H, CH₂N), 3.26 3.33(m, 4H, NCH₂)¹³CNMR(100MHz, CDCl₃), c 22.4, 25.1, 25.7, 26.1, 30.1, 32.1, 48.3, 107.2, 109.0, 164.4 MS(ES+), [M+Na]⁺(100), 363.2 [2M+Na]⁺703.4 HRMS calculated for 363.1896 C₁₇H₂₈O₅N₂Na, found 363.1879.

【0531】

テトラオキサン341

10



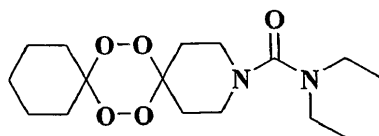
【0532】

¹HNMR(400MHz, CDCl₃) H 1.36 1.51(m, 2H, CH₂), 1.54 1.75(m, 12H, CH₂), 1.79 1.88(m, 4H, CH₂), 2.20 2.50(m, 4H, NCH₂), 3.36(t, 4H, J=6.7Hz, CH₂N)¹³CNMR(100MHz, CDCl₃), c 21.3, 24.7, 25.7, 28.7, 34.0, 48.8, 107.2, 109.0, 162.9 MS(ES+), [M+Na]⁺(100), 349.1 [2M+Na]⁺675.2 HRMS calculated for 349.1739 C₁₆H₂₆O₅N₂Na, found 349.1737.

20

【0533】

テトラオキサン34m



30

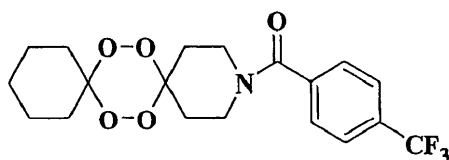
【0534】

¹HNMR(400MHz, CDCl₃) H, 1.12(t, 6H, J=7.2Hz, CH₃), 1.43 1.81(m, 6H, シクロヘキシル), 2.20 2.51(m, 4H, シクロヘキシル), 3.20(q, 4H, J=7.0Hz, NCH₂), 3.28(bs, 4H, NCH₂), ¹³CNMR(100MHz, CDCl₃), c 13.6, 22.4, 25.7, 30.1, 31.8, 42.3, 44.4, 107.2, 109.0, 164.6 MS(ES+), [M+Na]⁺(100), 351.1 [2M+Na]⁺679.3 HRMS calculated for 351.1896 C₁₆H₂₈O₅N₂Na, found 351.1899.

40

【0535】

テトラオキサン34n



【0536】

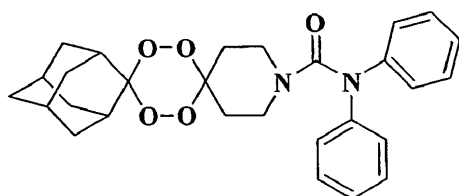
50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) H 1.13 1.19 (m, 10 H, CH_2), 2.14 2.66 (m, 4 H, CH_2), 3.44 (bs, 2 H, CH_2N), 3.82 (bs, 2 H, CH_2N), 7.52 (d, 2 H, $J = 8.1\text{ Hz}$, Ar), 7.69 (d, 2 H, $J = 8.1\text{ Hz}$, Ar) $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), C 22.4, 25.7, 29.9, 30.6, 44.8, 106.6, 109.4, 132.4, 125.4, 127.7, 126.1, 139.6, 169.3 MS (ES+), $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (100), 424.1 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ 825.2 HRMS calculated for 424.1348 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{NNa}$, found 424.1364.

【0537】

10

テトラオキサン 34 o



【0538】

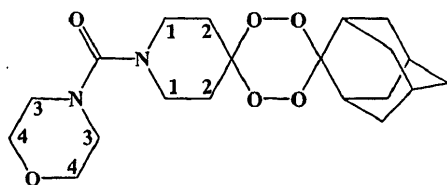
20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) H 1.56 1.76 (m, 4 H, アダマンチリデン) 1.83 2.24 (m, 19 H, アダマンチリデン/ CH_2), 3.45 (t, 4 H, $J = 5.9\text{ Hz}$, CH_2N), 7.04 (d, 2 H, $J = 7.4\text{ Hz}$, Ar), 7.13 (t, 1 H, $J = 7.4\text{ Hz}$, Ar), 7.30 (t, 2 H, $J = 7.4\text{ Hz}$, Ar) $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), C 27.4, 27.9, 31.38, 33.5, 36.7, 37.3, 39.7, 106.7, 111.2, 125.3, 125.5, 129.7, 145.3, 160.1 MS (ES+), $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (100), 499.2 HRMS calculated for 499.2209 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{N}_2\text{Na}$, found 499.2206.

【0539】

30

テトラオキサン 34 p



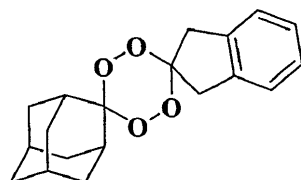
【0540】

40

^1H (400 MHz, CDCl_3), 3.70 (4 H, t, $J 4.3$, 4 H 3), 3.30 (4 H, m, 4 H 1), 3.20 (4 H, t, $J 4.5$, 4 H 4), 2.50 (2 H, bs, 2 H 2 a), 1.50 2.05 (16 H, m, 2 H 2 b 及び アダマンタン); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), 163.9, 111.2, 106.8, 67.0, 47.8, 42.5, 37.3, 33.5, 31.8, 30.6, 27.4; m/z (ES, +ve, C_3OH), 417 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$ 100%); Found $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 417.1982, $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ requires 417.2002.

【0541】

テトラオキサン 35 d



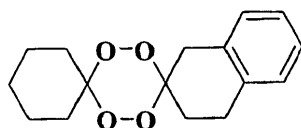
【0542】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) H 1.55 2.21 (m, 14 H, アダマンチリデン), 3.07 (bs, 2 H, CH_2), 3.81 (bs, 2 H, CH_2), 7.17 (bs, 4 H, Ar) $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), C 27.5, 32.7, 33.6, 37.5, 41.1, 110.2, 111.1, 125.2, 127.2, 139.5 MS (ES+), $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (100), 337.1 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ 651.2 HRMS calculated for 337.1416 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$, found 337.1416.

10

【0543】

テトラオキサン 36 c



20

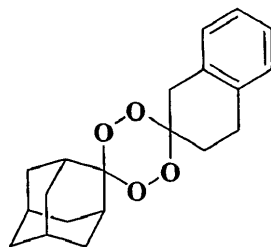
【0544】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) H 1.34 1.66 (m, 6 H, シクロヘキシル), 1.70 1.98 (m, 4 H, シクロヘキシル), 2.19 2.46 (m, 2 H, CH_2), 2.76 3.04 (m, 4 H, CH_2), 7.11 (bs, 4 H, Ar) $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), C 22.5, 23.1, 25.8, 27.9, 31.9, 35.8, 108.2, 109.0, 126.2, 129.3, 133.9, 136.6 MS (ES+), $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (100), 299.1 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ 575.2 HRMS calculated for 299.1259 $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$, found 299.1271.

30

【0545】

テトラオキサン 36 d



40

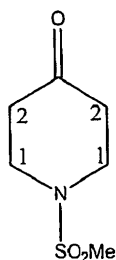
【0546】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) H 1.20 1.34 (m, 4 H, アダマンチリデン), 1.55 1.80 (m, 6 H, アダマンチリデン), 1.86 (bs, 2 H, CH_2), 1.91 2.07 (m, 4 H, CH), 2.55 2.35 (m, 4 H, CH_2), 7.14 (bs, 4 H, Ar) $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), C 23.1, 27.5, 32.0, 33.6, 37.4, 108.8, 110.9, 128.7, 129.3, 133.7, 136.4 MS (ES+), $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (100), 351.1 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ 679.3 HRMS calculated for 351.1572 $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$, found 351.1567.

50

【 0 5 4 7 】

1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-オン 3 8 a



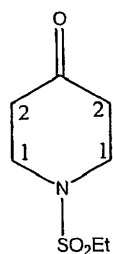
10

【 0 5 4 8 】

^1H (400 MHz, CDCl_3), 3.60 (4H, m, 4H1), 2.91 (3H, s, CH_3), 2.55 (4H, m, 4H2); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), 205.8, 46.0, 41.5, 37.2; m/z (CI, +ve, NH_3), 195 ($[\text{M} + \text{NH}_3]^+$, 100%); Found $[\text{M} + \text{NH}_3]^+$, 195.08052 $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ requires 195.08035.

【 0 5 4 9 】

1-エタンスルホニル-ピペリジン-4-オン 3 8 b



20

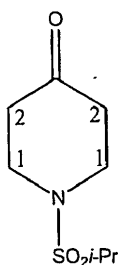
【 0 5 5 0 】

^1H (400 MHz, CDCl_3), 3.71 (4H, m, 4H1), 3.10 (2H, q, J 7.4, CH_2), 2.62 (4H, m, 4H2), 1.45 (3H, t, J 7.4, CH_3); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), 206.3, 46.2, 46.1, 42.2, 8.4; m/z (CI, +ve, NH_3), 209 ($[\text{M} + \text{NH}_3]^+$, 100%); Found $[\text{M} + \text{NH}_3]^+$ 209.09640, $\text{C}_7\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ requires 209.09599.

30

【 0 5 5 1 】

1-(プロパン-2-スルホニル)-ピペリジン-4-オン 3 8 c



40

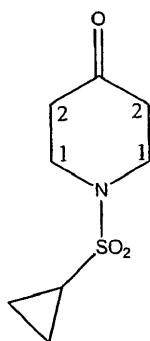
【 0 5 5 2 】

^1H (400 MHz, CDCl_3), 3.68 (4H, m, 4H1), 3.25 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.55 (4H, m, 4H2), 1.35 (6H, d, J 6.9, $(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), 206.7, 54.6, 46.6, 42.7, 17.7.

50

【 0 5 5 3 】

1-シクロプロピルスルホニル-ピペリジン-4-オン 3 8 d



10

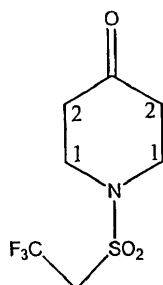
【 0 5 5 4 】

^1H (400 MHz, CDCl_3), 3.65 (4 H, m, 4 H 1), 2.55 (4 H, m, 4 H 2), 2.31 (1 H, m, CH_2CHCH_2), 1.20 (2 H, m, CH_2CHCH_2), 1.05 (2 H, m, CH_2CHCH_2); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), 206.1, 46.3, 41.7, 27.7, 5.1; m/z (CI, +ve, NH_3), 221 ($[\text{M} + \text{NH}_3]^+$, 100%); Found $[\text{M} + \text{NH}_3]^+$, 221.09643, $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ requires 221.09599

20

【 0 5 5 5 】

1-(2,2,2-トリフルオロエタンスルホニル)-ピペリジン-4-オン 3 8 e



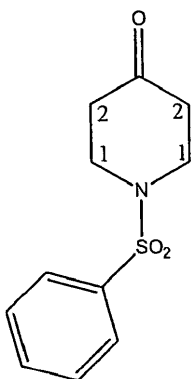
30

【 0 5 5 6 】

^1H (400 MHz, CDCl_3), 3.94 (2 H, m, CH_2CF_3), 3.71 (4 H, m, 4 H 1), 2.59 (4 H, m, 4 H 2); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), 205.1, 122.2, 54.4, 54.1, 45.7, 41.9; m/z (ES +ve, CH_3OH), 244 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100%); Found $[\text{M} + \text{H}]^+$, (244.0255), $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_3\text{F}_3\text{S}$ requires 244.0246.

【 0 5 5 7 】

1-ベンゼンスルホニル-ピペリジン-4-オン 3 8 f



10

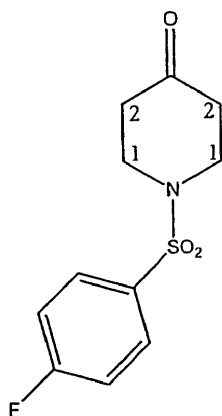
【 0 5 5 8 】

^1H (400 MHz, CDCl_3), 7.84–7.51 (5H, m, 芳香族化合物), 3.45 (4H, m, 4H1), 2.50 (4H, m, 4H2); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), 205.8, 133.6, 129.7, 127.9, 127.4, 46.3, 41.1; m/z (CI, +ve, NH_3), 257 ($[\text{M} + \text{NH}_3]^+$, 100%); Found $[\text{M} + \text{NH}_3]^+$, 257.09645, $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ requires 257.09598.

【 0 5 5 9 】

20

1-(4-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-オン 38 g



30

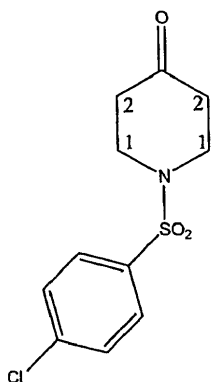
【 0 5 6 0 】

^1H (400 MHz, CDCl_3), 7.90–7.15 (4H, m, 芳香族化合物), 3.40 (4H, m, 4H1), 2.55 (4H, m, 4H2); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), 205.5, 130.6, 130.5, 117.1, 116.9, 46.2, 41.1; m/z (CI, +ve, NH_3), 275 ($[\text{M} + \text{NH}_3]^+$, 100%); Found $[\text{M} + \text{NH}_3]^+$, 275.08711, $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ requires 275.08655.

40

【 0 5 6 1 】

1-(4-クロロ-ベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-オン 38 h



10

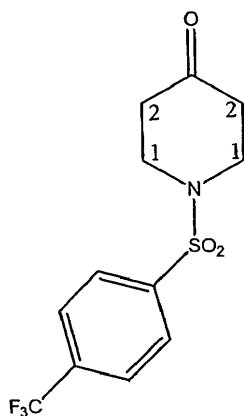
【0562】

^1H (400 MHz, CDCl_3), 7.80–7.45 (4 H, m, 芳香族化合物), 3.40 (4 H, m, 4 H 1), 2.55 (4 H, m, 4 H 2); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), 205.4, 140.3, 135.6, 130.1, 129.3, 46.2, 41.1; m/z (CI, +ve, NH_3), 291 ($[\text{M}+\text{NH}_3]^+$, 100%); Found $[\text{M}+\text{NH}_3]^+$, 291.05742, $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ requires 291.05704.

20

【0563】

1-(4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-オン 38 i



30

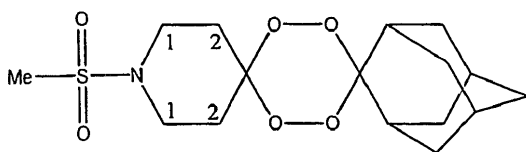
【0564】

^1H (400 MHz, CDCl_3), 8.25–7.70 (4 H, m, 芳香族化合物), 3.45 (4 H, m, 4 H 1), 2.55 (4 H, m, 4 H 2); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), 205.1, 128.4, 128.0, 127.4, 127.3, 126.9, 46.2, 41.1; m/z (CI, +ve, NH_3), 325 ($[\text{M}+\text{NH}_3]^+$, 100%); Found $[\text{M}+\text{NH}_3]^+$, 325.08377, $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ requires 325.08337.

40

【0565】

1,2,4,5-テトラオキササン 39 a



【0566】

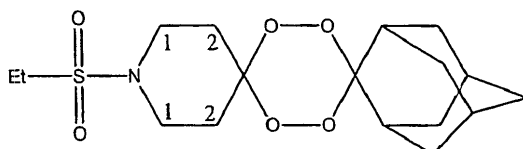
50

^1H (400 MHz, CDCl_3), 3.22–3.45 (4H, m, 4H1), 2.80 (3H, s, CH_3), 2.52 (2H, s, 2H2a), 1.51–2.23 (16H, m, 2H2b 及び アダマンタン); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), 111.6, 105.8, 41.6, 37.2, 36.2, 34.2, 33.5, 31.4, 27.4, 26.2. m/z (ES, +ve, CH_3OH), 382 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100%); Found $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 382.1313, $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{NaS}$ requires 382.1300.

【0567】

1,2,4,5-テトラオキサン 39b

10



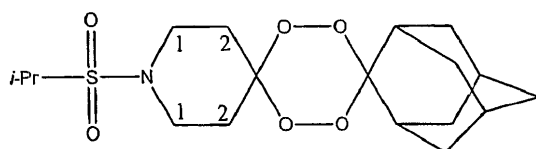
【0568】

^1H (400 MHz, CDCl_3), 3.22–3.45 (4H, m, 4H1), 2.95 (2H, q, J 7.4, CH_2CH_3), 2.50 (2H, s, 2H2a), 1.51–2.23 (16H, m, 2H2b 及び アダマンタン), 1.35 (3H, t, J 7.4, CH_2CH_3); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), 111.5, 106.0, 44.9, 37.2, 36.2, 33.5, 31.35, 30.6, 27.4, 8.3. m/z (ES, +ve, CH_3OH), 396 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100%); Found $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 396.1447, $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{NaS}$ requires 396.1457.

20

【0569】

1,2,4,5-テトラオキサン 39c



30

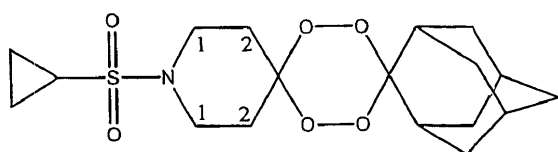
【0570】

^1H (400 MHz, CDCl_3), 3.22–3.35 (4H, m, 4H1), 3.15 (1H, m, CH_3CHCH_3), 2.50 (2H, s, 2H2a), 1.51–2.10 (16H, m, 2H2b 及び アダマンタン), 1.31 (6H, d, J 6.9, CH_3CHCH_3); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), 111.5, 106.0, 54.1, 44.9, 37.3, 33.5, 32.0, 27.4, 23.0, 17.1, 14.5. m/z (ES, +ve, CH_3OH), 410 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100%); Found $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 410.1600, $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{NaS}$ requires 410.1613.

40

【0571】

1,2,4,5-テトラオキサン 39d



【0572】

50

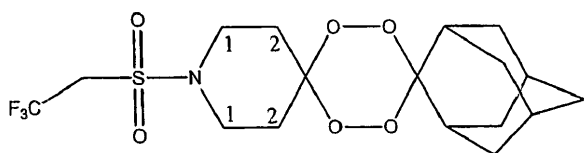
^1H (400 MHz, CDCl_3), 3.30–3.50 (4H, m, 4H1), 2.50 (2H, s, 2H2a), 2.20 (1H, m, CH_2CHCH_2), 1.51–2.10 (16H, m, 2H2b 及び アダマンタン), 1.15 (2H, m, CH_2CHCH_2), 0.95 (2H, m, CH_2CHCH_2); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), 111.5, 106.0, 54.1, 44.9, 37.3, 33.5, 32.0, 27.4, 26.5, 4.8. m/z (ES, +ve, CH_3OH), 408 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100%); Found

$[\text{M}+\text{Na}]^+$, 408.1438, $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{NaS}$ requires 408.1457.

【0573】

10

1,2,4,5-テトラオキサン 39e



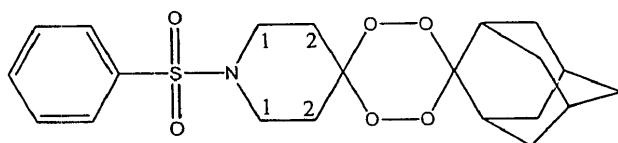
【0574】

^1H (400 MHz, CDCl_3), 3.70 (2H, q, J 9.3, CH_2CF_3), 3.30–3.60 (4H, m, 4H1), 2.50 (2H, s, 2H2a), 1.51–2.23 (16H, m, 2H2b 及び アダマンタン); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), 110.2, 104.3, 52.2, 51.9, 35.9, 32.1, 31.35, 30.6, 27.4, 1.0. m/z (ES, +ve, CH_3OH), 450 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100%); Found $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 450.1156, $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_6\text{F}_3\text{NaS}$ requires 450.1174.

20

【0575】

1,2,4,5-テトラオキサン 39f



30

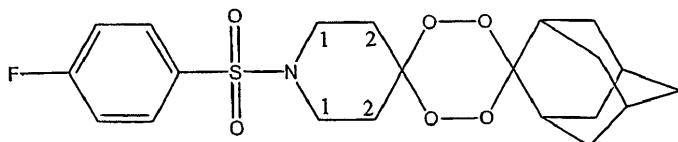
【0576】

^1H (400 MHz, CDCl_3), 7.50–7.85, (5H, 芳香族化合物), 3.01–3.25, (4H, m, 4H1) 2.51 (2H, s, 2H2a), 1.51–2.20 (16H, m, 2H2b 及び アダマンタン); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), 136.6, 133.4, 129.6, 128.0, 111.5, 105.8, 47.4, 39.7, 37.2, 36.7, 33.4, 27.8, 27.3; m/z (ES, +ve, CH_3OH), 444 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100%); Found $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 444.1445, $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{NaS}$ requires 444.1457.

40

【0577】

1,2,4,5-テトラオキサン 39g



50

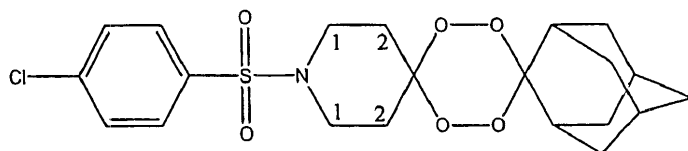
【0578】

^1H (400 MHz, CDCl_3), 7.10–7.80, (4 H, 芳香族化合物) 3.05–3.25 (4 H, m, 4 H1) 2.55 (2 H, s, 2 H2a) 1.55–2.10 (16 H, m, 2 H2b 及び アダマンタン); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), 130.7, 130.6, 117.0, 116.7, 111.5, 105.6, 47.4, 39.7, 37.2, 36.7, 33.4, 32.0, 27.3; m/z (ES, +ve, CH_3OH), 462 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100%); Found $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 462.1341, $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{FNaS}$ requires 462.1363.

【0579】

1,2,4,5-テトラオキサン 39 h

10



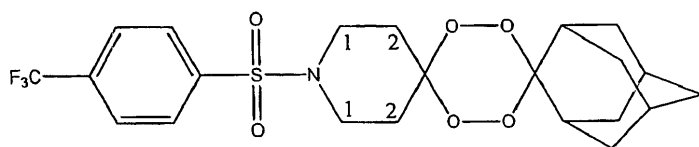
【0580】

^1H (400 MHz, CDCl_3), 7.50–7.85, (4 H, 芳香族化合物), 3.05–3.25, (4 H, m, 4 H1), 2.55, (2 H, s, 2 H2a), 1.55–2.10 (16 H, m, 2 H2b 及び アダマンタン); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), 140.0, 129.9, 129.4, 124.0, 111.5, 105.6, 47.4, 39.7, 37.2, 36.7, 33.4, 32.0, 27.3; m/z (ES, +ve, CH_3OH), 478 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100%); Found $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 478.1081, $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{NaSCl}$ requires 478.1067.

20

【0581】

1,2,4,5-テトラオキサン 39 i



30

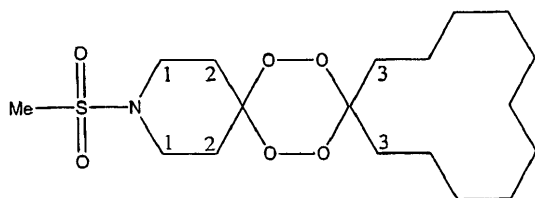
【0582】

^1H (400 MHz, CDCl_3), 7.75–7.95, (4 H, 芳香族化合物), 3.05–3.25, (4 H, m, 4 H1), 2.55, (2 H, s, 2 H2a), 1.55–2.10 (16 H, m, 2 H2b 及び アダマンタン); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), 128.4, 128.0, 127.3, 127.3, 126.9, 116.8, 111.4, 47.4, 39.7, 37.2, 36.7, 33.4, 32.0, 27.3; m/z (ES, +ve, CH_3OH), 512 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100%); found $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 512.1346, $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{F}_3\text{NaS}$ requires 512.1331.

40

【0583】

1,2,4,5-テトラオキサン 40 a



50

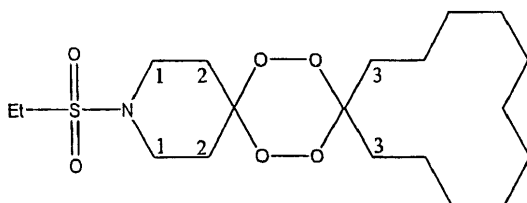
【0584】

^1H (400 MHz, CDCl_3), 3.25–3.42, (4H, m, 4H1), 2.80, (3H, s, CH_3), 2.50 (2H, bs, 2H2a), 2.25 (2H, m, 2H3a), 1.85 (2H, bs, 2H2b), 1.60 (2H, m, 2H3b), 1.21–1.49 (18H, m, ドデカン環); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), 113.5, 105.7, 43.3, 42.1, 35.5, 29.9, 29.5, 26.3, 22.6, 19.8, 18.4; m/z (ES, +ve, CH_3OH), 414 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100%); Found $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 414.1926, $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{NaS}$ requires 414.1926.

【0585】

10

1,2,4,5-テトラオキサン 40b



【0586】

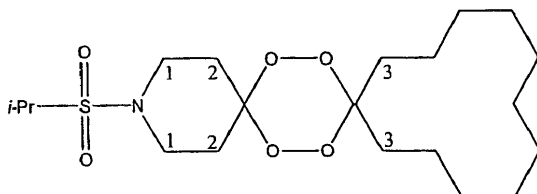
20

^1H (400 MHz, CDCl_3), 3.31–3.50, (4H, m, 4H1), 2.95, (2H, q, J = 7.4, CH_2CH_3), 2.50 (2H, bs, 2H2a), 2.25 (2H, bs, 2H3a), 1.85 (2H, bs, 2H2b), 1.60 (2H, m, 2H3b), 1.28 (3H, t, J = 7.4, CH_2CH_3), 1.31–1.49 (18H, m, ドデカン環); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), 113.5, 106.0, 44.9, 42.1, 35.5, 29.9, 26.4, 26.2, 22.6, 19.8, 8.26; m/z (ES, +ve, CH_3OH), 428 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100%); Found $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 428.2100, $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{NaS}$ requires 428.2083.

【0587】

30

1,2,4,5-テトラオキサン 40c



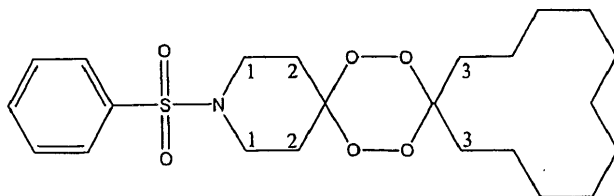
【0588】

40

^1H (400 MHz, CDCl_3), 3.31–3.50, (4H, m, 4H1), 3.15, (2H, m, CH_3CHCH_3), 2.50 (2H, bs, 2H2a), 2.25 (2H, bs, 2H3a), 1.85 (2H, bs, 2H2b), 1.60–1.20 (26H, m, 2H3b, CH_3CHCH_3 , ドデカン環); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), 113.5, 105.9, 54.2, 44.8, 42.0, 35.3, 29.9, 26.3, 26.1, 22.6, 19.7, 17.7; m/z (ES, +ve, CH_3OH), 442 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100%); Found $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 442.2256, $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{NO}_6\text{NaS}$ requires 442.2239.

【0589】

1,2,4,5-テトラオキサン 40d



【0590】

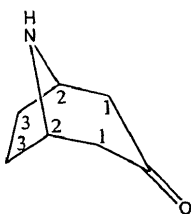
^1H (400 MHz, CDCl_3), 7.95–7.45 (5 H, m, 芳香族化合物), 3.05–3.35, (4 H, m, 4 H 1), 2.50 (2 H, bs, 2 H 2 a), 2.25 (2 H, bs, 2 H 3 a), 1.85 (2 H, bs, 2 H 2 b), 1.62 (2 H, m, 2 H 3 b), 1.21–1.49 (18 H, m, ドデカン環); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), 136.5, 133.4, 129.6, 128.0, 113.4, 105.7, 43.7, 42.4, 31.6, 29.7, 26.5, 26.2, 23.1, 19.7; m/z (ES, +ve, CH_3OH), 476 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100%); Found $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 476.2097, $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{NaS}$ requires 476.2083.

10

【0591】

8-アザ-ビスクロ[3.2.1]オクタン-3-オン 4 1 b

20



【0592】

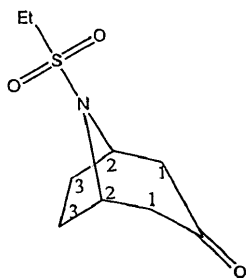
^1H (400 MHz, CDCl_3), 10.45 (1 H, bs, NH), 4.35, (2 H, m, 2 H 2), 3.30 (2 H, m, 2 H 1 a), 2.51 (2 H, m, 2 H 1 b), 2.40 (2 H, m, 2 H 3 a), 1.90 (2 H, m, 2 H 3 b); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), 202.4, 55.2, 46.7, 27.6; m/z (CI, +ve, NH_3), 126 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%); found $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 126.09203, $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}$ requires 126.09189.

30

【0593】

8-エタンスルホニル-8-アザ-ビスクロ[3.2.1]オクタン-3-オン 4 1 c

40



【0594】

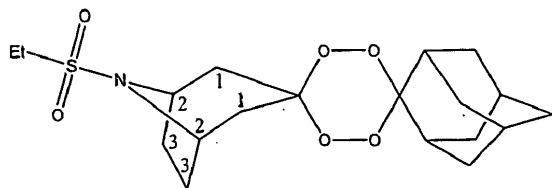
^1H (400 MHz, CDCl_3) 4.40, (2 H, m, 2 H 2) 3.10 (2 H, q, J 7.4, CH_2CH_3), 2.80 (2 H, m, 2 H 1 a), 2.41 (2 H, m, 2 H 1 b), 2.15 (2 H, m, 2 H 3 a), 1.80 (2 H, m, 2 H 3 b), 1.39 (3 H, t, J 7.4, CH_2CH_3); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), 207.2, 56

50

. 7, 50.3, 48.8, 30.5, 8.8; m/z (CI, +ve, NH_3), 235 ($[\text{M} + \text{NH}_3]^+$, 100%); found $[\text{M} + \text{NH}_3]^+$, 235.11197, $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ requires 235.11163.

【0595】

トロピノンから誘導される1,2,4,5-テトラオキサン41d



10

【0596】

^1H (400 MHz, CDCl_3), 4.30 (2H, bs, 2H2), 3.20 (2H, m, 2H1a), 3.10 (2H, m, 2H1b), 3.00 (2H, q, J 7.3, CH_2CH_3), 2.15 (2H, m, 2H3a), 1.50–2.01 (16H, m, 2H3b及びアダマンタン), 1.39 (3H, t, J 7.3, CH_2CH_3); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), 111.1, 106.9, 56.2, 48.8, 38.0, 37.3, 36.5, 33.5, 30.1, 27.4, 8.8; m/z (ES, +ve, CH_3OH), 422 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, 100%); Found $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 422.1592, $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{NaS}$ requires 422.1613.

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0597】

【非特許文献1】Ledaal, T; Acta Chem. Scand., 1967, 21, 1656-1659.

【非特許文献2】Dechy-Cabaret, O.; Benoit-Vical, F.; Robert A.; and Meunier, B.; Chembiochem, 2000, 1, 281-283.

【非特許文献3】Spartan'04, Wavefunction, Inc., Irvine, CA. <http://www.wavefun.com/>

【非特許文献4】Trager, W; Jenson, J.B. Human Malaria Parasites in Continuous Culture. Science, 1976, 193, 673-675.

【非特許文献5】Desjardins, R. E.; Canfield, C. J.; Haynes, J. D.; Chulay, J.D. Quantitative Assessment of Antimalarial activity in vitro by Semi-automated Microdilution Technique. Antimicrob. Agents Chemother., 1979, 16, 710-718.

30

【 図 1 】

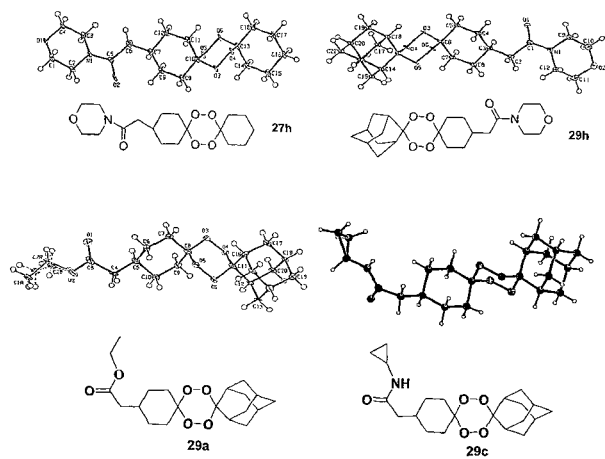


図 1

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/GB2007/003724
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D323/04 C07D491/10 A61K31/357 A61K31/438		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	OPSENICA, IGOR ET AL: "Tetraoxane Antimalarials and Their Reaction with Fe(II)" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 49, no. 13, 29 June 2006 (2006-06-29), pages 3790-3799, XP002465728 the whole document; in particular, page 3791, scheme 1, the compounds 7-14; page 3792, table 1; and page 3793, table 3 ----- -/--	1,2,4-7, 10, 29-35,41
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
23 January 2008		25/03/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Fink, Dieter

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/GB2007/003724

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	OPSENICA, IGOR ET AL: "7,8,15,16-tetraoxa-dispiro[5.2.5.2]hexadecane-3-carboxylic acid derivatives and their antimalarial activity" JOURNAL OF THE SERBIAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 69, no. 11, 2004, pages 919-922, XP002465729 the whole document; in particular, page 920, the compounds 5-7 and page 921, table 1	1-7, 29-32, 41
X	WO 03/068736 A (U S ARMY MEDICAL RES AND MATER [US]; SOLAJA BOGDAN [MK]; OPSENICA DEJA) 21 August 2003 (2003-08-21) page 101; claim 1 page 41, paragraph 126	1, 2, 4-7, 16, 29-40
Y	WO 03/00676 A (MEDICINES FOR MALARIA VENTURE [CH]; VENNERSTROM JONATHAN L [US]; CHOLL) 3 January 2003 (2003-01-03) the whole document	1-46
Y	WO 93/07119 A (UNIV NEBRASKA [US]) 15 April 1993 (1993-04-15) the whole document	1-46
Y	US 2004/186168 A1 (VENNERSTROM JONATHAN L [US] ET AL) 23 September 2004 (2004-09-23) the whole document	1-46
P, X	AMEWU, RICHARD ET AL: "Design and synthesis of orally active dispiro-1,2,4,5-tetraoxanes; synthetic antimalarials with superior activity to artemisinin" ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY, vol. 4, no. 24, 2006, pages 4431-4436, XP002465730 the whole document	1-8, 10-16, 18, 19, 21, 22, 25, 26, 29-32, 36-46

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2007/003724**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 32 and 35 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds/compositions.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

see annex

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/GB2007/003724

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCTISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-16 (all partly) and 29-46 (all partly);

the 1,2,4,5-tetraoxane derivatives of the present claim 1
wherein n is 0; X represents CH; and Y is -C(O)NR₁R₂;

2. claims: 1-16 (all partly), 18, 21 (partly), 22, and 29-46 (all partly);

the 1,2,4,5-tetraoxane derivatives of the present claim 1
wherein n is 0; X represents CH; and Y is -NR₁R₂;

3. claims: 1-5 (all partly) and 29-46 (all partly);

the 1,2,4,5-tetraoxane derivatives of the present claim 1
wherein n is 0; X represents CH; and Y is -S(O)₂R₄;

4. claims: 1-5 (all partly), 17 (partly), 20, 21 (partly), 24, 27, 28, and 29-46 (all partly);

the 1,2,4,5-tetraoxane derivatives of the present claim 1
wherein n is 0 and X represents N;

5. claims: 1-17 (all partly), 19, 21 (partly), 23, 25, 26, and 29-46 (all partly);

the 1,2,4,5-tetraoxane derivatives of the present claim 1
wherein n is 1-5;

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2007/003724

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03068736	A	21-08-2003	AU 2003210871 A1	04-09-2003
WO 03000676	A	03-01-2003	AT 339411 T	15-10-2006
			BR 0210549 A	11-01-2005
			CA 2451006 A1	03-01-2003
			CN 1545508 A	10-11-2004
			DE 60214733 T2	13-09-2007
			DK 1414813 T3	02-01-2007
			EP 1414813 A1	06-05-2004
			ES 2271323 T3	16-04-2007
			HU 0400246 A2	30-08-2004
			JP 2004535436 T	25-11-2004
			MX PA03011915 A	21-05-2004
			PL 367158 A1	21-02-2005
			UA 78709 C2	25-04-2007
			US 6486199 B1	26-11-2002
			YU 100703 A	03-03-2006
WO 9307119	A	15-04-1993	AU 2901892 A	03-05-1993
US 2004186168	A1	23-09-2004	US 2005256185 A1	17-11-2005

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/453 (2006.01)	A 6 1 K 31/453	
C 0 7 D 405/06 (2006.01)	C 0 7 D 405/06	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
C 0 7 D 491/113 (2006.01)	C 0 7 D 491/113	
A 6 1 K 31/438 (2006.01)	A 6 1 K 31/438	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

- (72)発明者 リチャード・アメウ
イギリス、エル6 9・7ゼットディー、リバプール、クラウンストリート、ユニバーシティ・オブ・リバプール、デパートメント・オブ・ケミストリー
- (72)発明者 ボール・マイケル・オニール
イギリス、エル6 9・7ゼットディー、リバプール、クラウンストリート、ユニバーシティ・オブ・リバプール、デパートメント・オブ・ケミストリー
- (72)発明者 アンドリュー・スタチャルスキ
イギリス、エル6 9・7ゼットディー、リバプール、クラウンストリート、ユニバーシティ・オブ・リバプール、デパートメント・オブ・ケミストリー
- (72)発明者 ゲンマ・エリス
イギリス、エル6 9・7ゼットディー、リバプール、クラウンストリート、ユニバーシティ・オブ・リバプール、デパートメント・オブ・ケミストリー
- (72)発明者 スティーブン・アンドリュー・ワード
イギリス、エル3・5キューエー、リバプール、ペンブルクプレイス、リバプール・スクール・オブ・トロピカル・メディスン

F ターム(参考) 4C022 NA08

4C050 AA04 BB07 CC18 DD10 EE01 FF01 GG01 HH01 HH04
4C063 AA01 BB04 CC85 DD10 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BA15 BC21 BC50 BC73 BC88 CB22
GA02 GA12 MA04 NA14 ZB26 ZB38