

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4931349号
(P4931349)

(45) 発行日 平成24年5月16日 (2012.5.16)

(24) 登録日 平成24年2月24日 (2012.2.24)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 31/22 (2006.01)

C O 7 C 31/22 C S P

C O 7 C 69/675 (2006.01)

C O 7 C 69/675

C O 7 C 59/245 (2006.01)

C O 7 C 59/245

C O 7 D 213/65 (2006.01)

C O 7 D 213/65

A 6 1 K 31/351 (2006.01)

A 6 1 K 31/351

請求項の数 28 (全 258 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-567452 (P2004-567452)
 (86) (22) 出願日 平成15年12月23日 (2003.12.23)
 (65) 公表番号 特表2006-513251 (P2006-513251A)
 (43) 公表日 平成18年4月20日 (2006.4.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/041411
 (87) 国際公開番号 W02004/067489
 (87) 国際公開日 平成16年8月12日 (2004.8.12)
 審査請求日 平成18年10月31日 (2006.10.31)
 (31) 優先権主張番号 60/441,795
 (32) 優先日 平成15年1月23日 (2003.1.23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 503131490
 エスペリオン セラピューティクス, イン
 コーポレイテッド
 アメリカ合衆国 46701 ミシガン州
 , プリマス, コマース センター ドライ
 ブ, 48170-2475
 (74) 代理人 100113376
 弁理士 南条 雅裕
 (74) 代理人 100134876
 弁理士 白石 真琴
 (72) 発明者 ダシュー, ジャンールイ, アンリ
 アメリカ合衆国 48116 ミシガン州
 , ブライトン, ヒューロン オーク ドラ
 イブ 7898

最終頁に続く

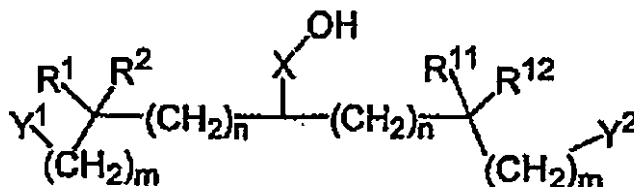
(54) 【発明の名称】 コレステロール管理およびそれに関連した使用に供するヒドロキシル化合物および組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



I

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはそれらの混合物

(式中、

(a) mはそれぞれ独立に、0または1であり、

(b) nは、3から7までの範囲の整数であり、

(c) Xは、zが0または1である $(CH_2)_z$ であり、(d) R^1 、 R^2 、 R^{11} 、および R^{12} は、メチル基であり、かつ、(e) Y^1 および Y^2 は独立に、OH、COOH、または、 $COOR^3$

であり、ただし、

R^3 は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは複数のハロ、OH、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されている)。

【請求項 2】

m が 0 である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

m が 1 である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

n が 4 である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 5】

n が 5 である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

z が 0 である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

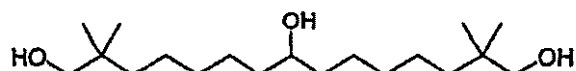
z が 1 である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

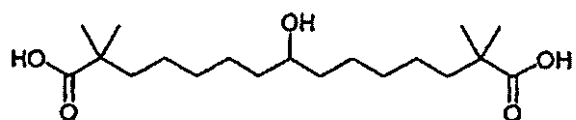
下記構造からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【化 2】

20

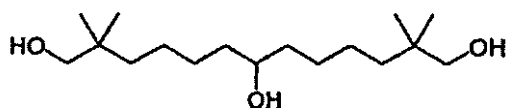


2,2,14,14-テトラメチル-ペンタデカン-1,8,15-トリオール

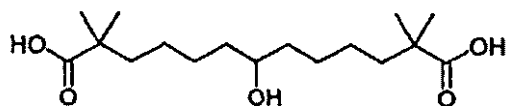


8-ヒドロキシ-2,2,14,14-テトラメチル-ペンタデカン二酸

30



2,2,12,12-テトラメチル-トリデカン-1,7,13-トリオール



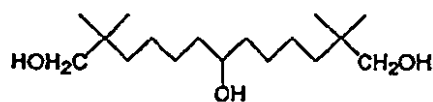
7-ヒドロキシ-2,2,12,12-テトラメチル-トリデカン二酸

40

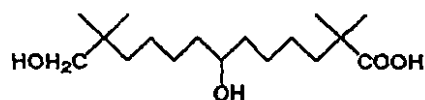
【請求項 9】

下記構造からなる群より選択される請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

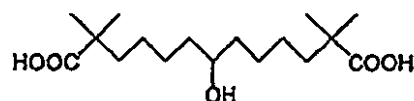
【化 3】



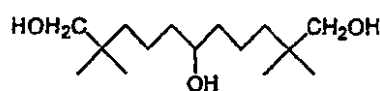
1,7,13-トリヒドロキシ-2,2,12,12-テトラメチル-トリデカン
化合物331



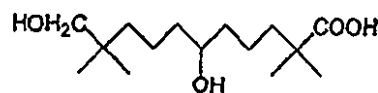
13,7-ジヒドロキシ-2,2,12,12-テトラメチル-トリデカン酸
化合物332



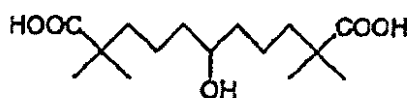
2,2,12,12-テトラメチル-7-ヒドロキシ-トリデカン二酸
化合物333



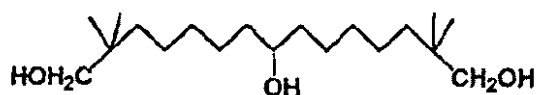
1,6,11-トリヒドロキシ-2,2,10,10-テトラメチル-ウンデカン
化合物334



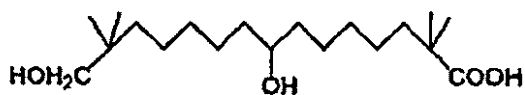
6,11-ジヒドロキシ-2,2,10,10-テトラメチル-ウンデカン酸
化合物335



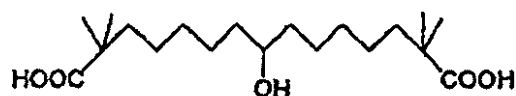
2,2,10,10-テトラメチル-6-ヒドロキシ-ウンデカン二酸
化合物336



1,8,15-トリヒドロキシ-2,2,14,14-テトラメチル-ペンタデカン
化合物337



8,15-ジヒドロキシ-2,2,14,14-テトラメチル-ペンタデカン酸
化合物338



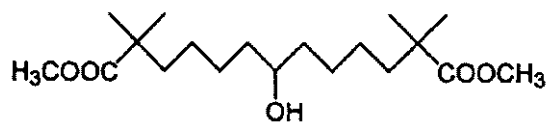
2,2,14,14-テトラメチル-8-ヒドロキシ-ペンタデカン二酸
化合物339

10

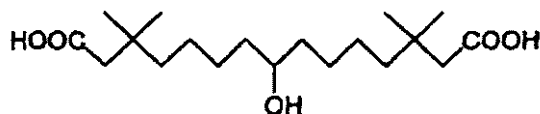
20

30

40

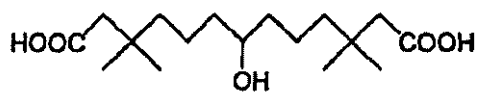


2,2,12,12-テトラメチル-7-ヒドロキシトリデカン二酸ジメチルエステル
化合物 **350**

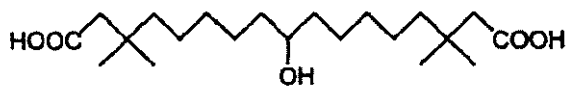


8-ヒドロキシ-3,3,13,13-テトラメチルペンタデカン二酸
化合物 **369**

10

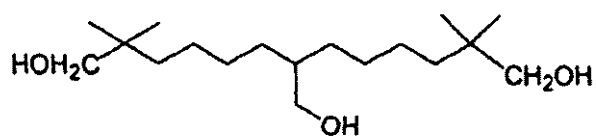


3,3,11,11-テトラメチル-7-ヒドロキシトリデカン二酸
化合物 **372**



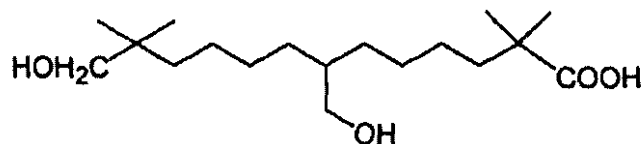
3,3,15,15-テトラメチル-9-ヒドロキシヘプタデカン二酸
化合物 **375**

20



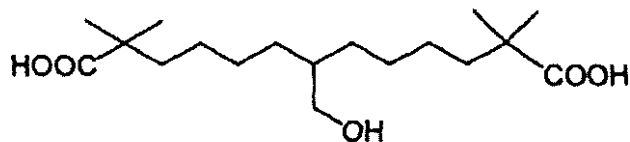
7-ヒドロキシメチル-2,2,12,12-テトラメチルトリデカン-1,13-ジオール
化合物 **457**

30



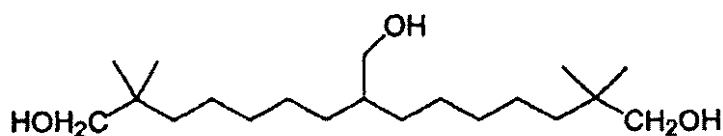
13-ヒドロキシ-7-ヒドロキシメチル-2,2,12,12-テトラメチル-トリデカン二酸

化合物 458



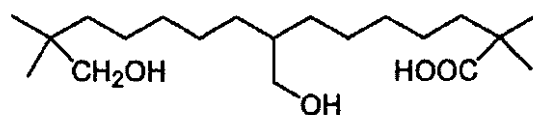
7-ヒドロキシメチル-2,2,12,12-テトラメチル-トリデカン二酸

化合物 459



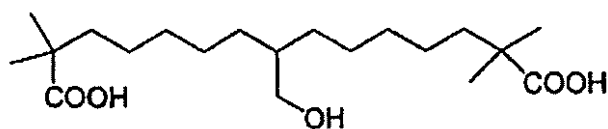
8-ヒドロキシメチル-2,2,14,14-テトラメチル-ペンタデカン-1,15-ジオール

化合物 460



15-ヒドロキシ-8-ヒドロキシメチル-2,2,14,14-テトラメチル-ペンタデカン酸

化合物 461



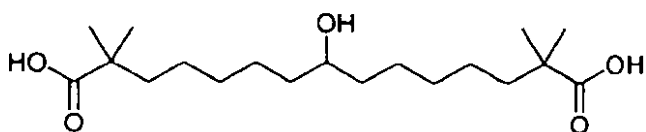
8-ヒドロキシメチル-2,2,14,14-テトラメチル-ペンタデカン酸

化合物 462

【請求項 10】

前記化合物が、

【化 4】



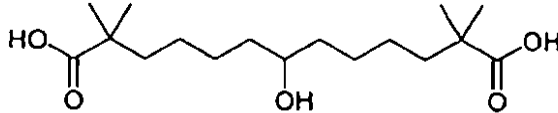
8-ヒドロキシ-2,2,14,14-テトラメチル-ペンタデカン二酸

である請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

前記化合物が、

【化 5】



7-ヒドロキシ-2,2,12,12-テトラメチル-トリデカン二酸

である請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

請求項 1 - 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはそれらの混合物と、薬学的に許容されるビヒクル、賦形剤、または希釈剤とを含む医薬組成物。

10

【請求項 1 3】

7 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 1 2 , 1 2 - テトラメチル - トリデカン二酸、もしくは、2 , 2 , 1 2 , 1 2 - テトラメチル - トリデカン - 1 , 7 , 1 3 - トリオール、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはそれらの混合物と、薬学的に許容される賦形剤または希釈剤とを含む医薬組成物。

【請求項 1 4】

患者における老化、アルツハイマー病、癌、心血管疾患、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖代謝障害、異脂肪血症、異リポタンパク血症、高血圧、インポテンス、炎症、インシュリン抵抗性、胆汁からの脂質除去、肥満、胆汁からのオキシステロール除去、膵炎、パンクレアティタス、パーキンソン病、ペルオキシソーム増殖活性化受容体関連障害、胆汁からのリン脂質除去、腎疾患、敗血症、X 症候群、血栓障害、C 反応性タンパク質の変調、または胆汁産生の亢進を治療または予防するための医薬組成物であって、請求項 1 - 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはそれらの混合物と、薬学的に許容されるビヒクル、賦形剤、または希釈剤とを、治療上または予防上有効な量で含む医薬組成物。

20

【請求項 1 5】

患者の心血管疾患を治療または予防するための医薬組成物であって、請求項 1 - 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはそれらの混合物と、薬学的に許容されるビヒクル、賦形剤、または希釈剤とを、治療上または予防上有効な量で含む医薬組成物。

30

【請求項 1 6】

患者の異脂肪血症を治療または予防するための医薬組成物であって、請求項 1 - 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはそれらの混合物と、薬学的に許容されるビヒクル、賦形剤、または希釈剤とを、治療上有効な量で含む医薬組成物。

【請求項 1 7】

患者の異リポタンパク血症を治療または予防するための医薬組成物であって、請求項 1 - 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはそれらの混合物と、薬学的に許容されるビヒクル、賦形剤、または希釈剤とを、治療上または予防上有効な量で含む医薬組成物。

40

【請求項 1 8】

患者の糖代謝障害を治療または予防するための医薬組成物であって、請求項 1 - 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはそれらの混合物と、薬学的に許容されるビヒクル、賦形剤、または希釈剤とを、治療上または予防上有効な量で含む医薬組成物。

【請求項 1 9】

患者の肥満を治療または予防するための医薬組成物であって、請求項 1 - 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはそ

50

これらの混合物と、薬学的に許容されるビヒクル、賦形剤、または希釈剤とを、治療上または予防上有効な量で含む医薬組成物。

【請求項 2 0】

患者の炎症を治療または予防するための医薬組成物であって、請求項 1 - 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはこれらの混合物と、薬学的に許容されるビヒクル、賦形剤、または希釈剤とを、治療上または予防上有効な量で含む医薬組成物。

【請求項 2 1】

患者における肝臓脂肪酸合成を阻害するための医薬組成物であって、請求項 1 - 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはこれらの混合物と、薬学的に許容されるビヒクル、賦形剤、または希釈剤とを、治療上または予防上有効な量で含む医薬組成物。

10

【請求項 2 2】

患者におけるステロール合成を阻害するための医薬組成物であって、請求項 1 - 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはこれらの混合物と、薬学的に許容されるビヒクル、賦形剤、または希釈剤とを、治療上または予防上有効な量で含む医薬組成物。

【請求項 2 3】

患者の代謝症候群障害を治療または予防するための医薬組成物であって、請求項 1 - 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはこれらの混合物と、薬学的に許容されるビヒクル、賦形剤、または希釈剤とを、治療上または予防上有効な量で含む医薬組成物。

20

【請求項 2 4】

HDL レベルを増大させることによって治療または予防することが可能な疾患または障害を治療または予防するための医薬組成物であって、請求項 1 - 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはこれらの混合物と、薬学的に許容されるビヒクル、賦形剤または希釈剤とを、治療上有効な量で含む医薬組成物。

【請求項 2 5】

LDL レベルを低下させることによって治療または予防することが可能な疾患または障害を治療または予防するための医薬組成物であって、請求項 1 - 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはこれらの混合物と、薬学的に許容されるビヒクル、賦形剤、または希釈剤とを、治療上有効な量で含む医薬組成物。

30

【請求項 2 6】

HDL レベルを増大させることによって治療または予防することが可能な非ヒト動物の疾患または障害を治療または予防する方法であって、そのような治療または予防を必要とする非ヒト動物に、請求項 1 - 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはこれらの混合物と、薬学的に許容されるビヒクル、賦形剤、または希釈剤とを、治療上有効な量投与することを含む方法。

40

【請求項 2 7】

LDL レベルを低下させることによって治療または予防することが可能な非ヒト動物の疾患または障害を治療または予防する方法であって、そのような治療または予防を必要とする非ヒト動物に、請求項 1 - 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはこれらの混合物と、薬学的に許容されるビヒクル、賦形剤、または希釈剤とを、治療上有効な量投与することを含む方法。

【請求項 2 8】

請求項 1 - 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはこれらの混合物と、薬学的に許容されるビヒクル、賦形剤、または希釈剤とを含む医薬組成物であって、スタチンと併用投与される医薬組成物。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヒドロキシル化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、およびこれらの混合物と；ヒドロキシル化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはこれらの混合物を含む組成物と；限定されるものではないが、老化、アルツハイマー病、癌、心臓血管疾患、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖代謝障害、異脂肪血症、異リポタンパク血症、胆汁産生の亢進、脂質逆輸送の亢進、高血圧、インポテンス、炎症、インシュリン抵抗性、胆汁からの脂質排除、C反応性タンパク質の変調、肥満、胆汁からのオキシステロール排除、膵炎、パーキンソン病、ペルオキシソーム増殖活性化受容体関連障害、胆汁からのリン脂質排除、腎疾患、敗血症、代謝症候群障害（例えば、X症候群）および血栓障害を含めた疾患または障害を治療または予防する方法であって、本発明のヒドロキシル化合物または組成物を投与することを含む方法とに関する。本発明の化合物は、消化器系統疾患、過敏性腸管症候群（IBS）、炎症性腸疾患（例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎）、関節炎（例えば、慢性関節リウマチ、変形性関節炎）、自己免疫疾患（例えば、全身性紅斑性狼瘡）、強皮症、強直性脊椎炎、痛風および偽性痛風、筋肉痛：多発性筋炎／リウマチ性多発筋痛／結合織炎；感染および関節炎、若年性関節リウマチ、腱炎、滑液包炎、および他の軟部組織リウマチなどの炎症過程および疾患も治療または予防することができる。

10

【背景技術】

20

【0002】

本出願は、参照により全体として本明細書に組み込まれている、2003年1月23日出願の米国特許仮出願第60/441,795号に基づく特典を請求する。

【0003】

肥満、高脂血症、および糖尿病は、現在、西側社会における罹患率で相当な比率を占めているアテローム硬化性心臓血管疾患の一因となっていることが示されている。さらに、「X症候群」または「代謝症候群」と呼ばれる、ヒトの一疾患は、グルコース代謝障害（インシュリン抵抗性）、血圧上昇（高血圧）、および血中脂質平衡障害（異脂肪血症）として顕在化する。例えば、Reaven、1993年、Anna. Rev. Med.、第44巻、121～131頁を参照のこと。

30

【0004】

高レベルの血清中コレステロールを冠状動脈心疾患と関連付ける証拠は、疑う余地のないものである。循環コレステロールは、血漿中リポタンパク質によって保持されているが、このリポタンパク質は、血液中で脂質輸送を行う複合した脂質とタンパク質の組成の粒子である。低密度リポタンパク（LDL）および高密度リポタンパク（HDL）が主要なコレステロール運搬体タンパク質である。コレステロールは、肝臓で合成されるか、または食物から吸収されて肝臓に至るが、LDLは、コレステロールを肝臓から体内の肝外組織に送達すると考えられている。「コレステロール逆輸送」という用語は、肝外組織から肝臓へのコレステロールの輸送について表すものであり、コレステロールは、肝臓で異化され、除去される。血漿HDL粒子は、逆輸送過程で主要な役割を果たしており、組織コレステロールのスカベンジャーとして機能すると考えられている。HDLは、血流からの非コレステロール脂質、酸化コレステロール、および他の酸化産物の除去も行っている。

40

【0005】

例えば、アテローム硬化症は、動脈壁の内側にコレステロールが蓄積されることを特徴とする遅進行性の疾患である。アテローム硬化症病変部に沈着する脂質は、主として、カイロミクロン、超低密度リポタンパク質（VLDL）、中間密度リポタンパク質（IDL）、およびLDLを含めた、アポリポタンパク質B（アポB）を含有する血漿リポタンパク質に由来するものであると考えられており、これを支持する証拠は無視できないものである。アポB含有リポタンパク質、特にLDLは、一般に、「悪玉」コレステロールとし

50

て知られようになっている。対照的に、HDLの血清中レベルは、冠動脈心疾患と負の相関性を有する。事実、HDLの血清レベルが高いことは、負の危険因子であるとみなされている。血漿HDLレベルが高いと、冠動脈障害に対して保護効果があるだけでなく、それによって、アテローム硬化斑の後退が実際に誘導されるという仮説もある（例えば、Badimonら、1992年、Circulation、第86(補111)巻、86～94頁；DanskýおよびFisher、1999年、Circulation、第100巻、1762～3頁）。したがって、HDLは一般に、「善玉」コレステロールとして知られるようになった。

【0006】

2.1 コレステロール輸送

脂肪輸送系は、腸から吸収されたコレステロールおよびトリグリセリドのための外来性経路、ならびに肝臓および他の非肝臓組織から血流に入るコレステロールおよびトリグリセリドのための内在性経路の2つの経路に類別することができる。

【0007】

外来性経路では、食物脂肪がカイロミクロンと呼ばれるリポタンパク質粒子中にパッケージされ、カイロミクロンは、血流中に入り、それらのトリグリセリドを保存用に脂肪組織に、そして、酸化によってエネルギーを供給するために筋肉に送達する。カイロミクロンのレムナントは、コレステリルエステルを含有し、腎臓細胞表面のみに存在する特異的受容体によって循環から除去される。このコレステロールは、その後、細胞代謝用に、または、血清リポタンパク質として肝外組織に再循環させるのに再度利用可能となる。

【0008】

内在性経路では、肝臓が、大型の超低密度リポタンパク質粒子(VLDL)を血流中に分泌する。VLDLの中核は、大部分が、肝臓で合成されたトリグリセリドからなり、より少量ではあるが、肝臓で合成されたか、またはカイロミクロンから再循環されたコレステリルエステルを伴っている。VLDLの表面には、アポリポタンパク質B-100(アポB-100)およびアポリポタンパク質E(アポE)の2種類の主要なタンパク質が提示されるが、アポリポタンパク質CII(アポCII)およびアポリポタンパク質CIII(アポCIII)などの他のアポリポタンパク質も存在する。VLDLが脂肪組織または筋の毛細血管に達すると、トリグリセリドが抽出される。この結果、中間密度リポタンパク質(IDL)、あるいはVLDLレムナントと呼ばれる新たな種類の粒子が形成される。この新たな粒子は、VLDLに比べて小さく、かつコレステリルエステルを多く含むが、VLDLの2つのアポタンパク質を保持している。

【0009】

ヒトでは、IDL粒子の約半分が循環から迅速に、それらが形成された後、概ね2から6時間以内に除去される。これはIDL粒子が肝臓細胞に強く結合するためで、肝臓細胞は、IDLコレステロールを抽出して、新規のVLDLおよび胆汁酸を生成する。肝臓によって摂取されなかったIDLは、肝臓細胞表面のプロテオグリカンに結合している酵素である肝性リパーゼによって異化される。アポB-100は、それがLDLに転換された際に、IDLから解離する。アポB-100が、唯一のLDLタンパク質である。

【0010】

主として、肝臓は、循環コレステロールを摂取し、コレステロール代謝の最終生産物である胆汁酸に分解する。コレステロール含有粒子の摂取は、肝細胞に高濃度で存在するLDL受容体によって媒介されている。LDL受容体は、アポB-100およびアポB-100の両方に結合し、IDLおよびLDL両方に対する結合と、それらの循環からの除去とを行う。これに加えて、レムナント受容体が、カイロミクロンおよびVLDLレムナント(すなわちIDL)の除去を行う。しかし、LDL受容体に対するアポB-100の親和性は、アポB-100の親和性より大きい。その結果、LDL粒子は、IDL粒子よりはるかに長い循環寿命を有し、LDLは、肝臓および他の組織でLDL受容体に結合する前に、平均2.5日間循環する。「悪玉」コレステロールであるLDLの血清レベルが高いことは、冠動脈心疾患と正の相関性を有する。例えば、アテローム硬化症では、循環LDLに由来するコレステロールが動脈壁に蓄積する。この蓄積によって嵩高いプラークが形成され、これ

10

20

30

40

50

が血流を阻害し、最後には凝血塊が形成されて、動脈を塞ぎ、心臓発作または脳卒中を引き起こす。

【 0 0 1 1 】

最終的には、LDLから放出された細胞内コレステロールの量が細胞のコレステロール代謝を制御する。VLDLおよびLDLに由来する細胞コレステロールの蓄積によって、3つの過程が制御される。第1に、それは、コレステロール生合成経路の主要酵素であるHMGCoAレダクターゼの合成を停止することによって、細胞が自らコレステロールを生成する能力を低下させる。第2に、摂取されたLDLに由来するコレステロールは、コレステロールアシルトランスフェラーゼ(「ACAT」)の作用によるコレステロール貯蔵を促進する。ACATは、貯蔵滴(storage droplet)に蓄積されるコレステリルエステルにコレステロールを変換する細胞酵素である。第3に、細胞内におけるコレステロールの蓄積は、新生LDL受容体の細胞合成を阻害するフィードバック機構を誘導する。したがって、細胞は自らのLDL受容体の補完要素(complement)を調整し、それによって、過重蓄積せずに、細胞代謝における必要性を満たすのに十分なコレステロールが摂取されるようにしている(総説として、BrownおよびGoldstein、The Pharmacological Basis Of Therapeutics(第8版)、GoodmanおよびGilman、Pergamon Press、New York、1990年、第36章、874~896頁を参照)。

10

【 0 0 1 2 】

高レベルのアポB含有リポタンパク質は、動脈の内皮下空間で捕捉され、酸化を進行させる可能性がある。酸化されたりポタンパク質は、マクロファージの表面にあるスカベンジャー受容体によって認識される。酸化リポタンパク質がスカベンジャー受容体に結合することによって、LDL受容体に依存せずに、コレステロールおよびコレステリルエステルがマクロファージに濃縮されうる。マクロファージは、ACATの作用によってコレステリルエステルを生成することもできる。LDLは、ジスルフィド架橋を介して、アポリポタンパク質(a)と呼ばれ、また、apo(a)としても知られている高分子量糖タンパク質と複合体形成することもできる。LDL-apo(a)複合体は、リポタンパク質(a)またはリポプロテインaとしても知られている。Lp(a)レベルの上昇は有害であり、アテローム硬化症、冠状動脈心疾患、心筋梗塞、脳卒中、脳梗塞、および血管形成後の再狭窄に関連している。

20

【 0 0 1 3 】

2.2 コレステロール逆輸送

周辺(非肝臓)細胞は、自らのコレステロールを、局所合成と、既に生成されているステロールの、VLDLおよびLDLからの摂取との組み合わせから獲得する。マクロファージおよび平滑筋細胞など、スカベンジャー受容体を発現する細胞は、アポB含有酸化リポタンパク質からコレステロールを獲得することができる。対照的に、コレステロール逆輸送(RCT)は、それによって周辺細胞のコレステロールが肝臓に回帰できる経路であり、そこでさらに、肝外組織への再循環、肝臓での貯蔵、または腸内への胆汁の排出が行われる。RCT経路は、ほとんどの肝外組織から、そこからコレステロールを除去する唯一の方法であり、体内におけるほとんどの細胞の構造および機能の維持に極めて重要である。

30

40

【 0 0 1 4 】

レシチン：コレステロールアシルトランスフェラーゼ(LCAT)は、RCT経路に関与する血液中の酵素であり、細胞由来のコレステロールをコレステリルエステルに変換する。コレステリルエステルは、HDL中に分離され、除去されることになる。LCATは、主として肝臓で生成され、HDL画分に付随して血漿中を循環する。循環HDL集団のさらなる再構築には、コレステロールエステル輸送タンパク質(CEETP)と、別の脂質輸送タンパク質であるリン脂質輸送タンパク質(PLTP)とが寄与している(例えば、Bruceら、1998年、Annu. Rev. Nutr.、第18巻、297~330頁参照)。PLTPはレシチンをHDLに供給し、CEETPは、LCATによって生成されたコレステリルエステルを他のリポタンパク質、詳細には、VLDLなどのアポB含有リポタンパク質に転移すること

50

ができる。HDLトリグリセリドは、細胞外肝性トリグリセリドリパーゼで異化することができ、リポタンパク質コレステロールは、幾つかの機構を介して、肝臓によって除去される。

【0015】

各HDL粒子は、アポリタンパク質A_I（アポA_I）を、少なくとも1分子、そして、通常は2から4分子含有している。アポA_Iは、プレプロアポリタンパク質として肝臓および小腸によって合成される。プレプロアポリタンパク質は、プロタンパク質として分泌され、これが速やかに切断されて、243アミノ酸残基を有する成熟したポリペプチドを生成する。アポA_Iは、主として、ヘリックスを中断させるプロリン残基によって区切られる22アミノ酸の反復セグメントからなる。アポA_Iは、脂質と共に3タイプの安定構造を形成する。すなわち、プレ-1-HDLと呼ばれる小型で、脂質が少ない複合体；プレ-2-HDLと呼ばれる、極性脂質（例えば、リン脂質およびコレステロール）のみを含有する扁平円盤状粒子；そして、球状または成熟HDL（HDL3およびHDL2）と呼ばれる、極性脂質および非極性脂質の両方を含有する球状粒子である。循環集合のHDLほとんどが、アポA_I、および、第2の主要なHDLタンパク質であるアポA_{II}の両方を含有する。本明細書では、このアポA_IおよびアポA_{II}含有画分を、HDLのA_I/A_{II}-HDL画分と呼ぶ。しかし、本明細書でA_I-HDL画分と呼ぶ、アポA_Iのみを含有するHDL画分は、RCTにおいてより効率的なようである。特定の疫学研究は、A_I-HDL画分が抗アテローム形成性（*antiatherogenic*）であるという仮説を支持している（Parra他、1992年、*Arterioscler. Thromb.*、第12巻、701～707頁；Decossin他、1997年、*Eur. J. Clin. Invest.*、第27巻、299～307頁）。

【0016】

細胞表面からコレステロールを輸送する機構は明らかでないが、RCTに關与する、周辺組織からのコレステロール輸送では、脂質の少ない複合体プレ-1-HDLが好ましいアクセプターであると考えられている。細胞表面からプレ-1-HDLに新たに輸送されたコレステロールは、速やかに、円盤状プレ-2-HDL中に出現する。PLTPは円盤形成の速度を増加できる（Lagrost他、1996年、*J. Biol. Chem.*、第271巻、19058～19065頁）が、RCTにおけるPLTPの役割を示すデータが欠けている。LCATは、優先的に円盤状HDLおよび球状HDLと反応し、レシチンまたはホスファチジルエタノールアミンの2-アシル基を、脂肪族アルコール、詳細にはコレステロールの遊離ヒドロキシル残基に転移させて、コレステリルエステル（HDL中に保持される）およびリゾレシチンを生成する。LCAT反応は、アポA_IまたはアポA_{IV}などのアポリタンパク質を活性化物質として必要とする。アポA_Iは、LCATに対する天然の補因子の1つである。コレステロールが、HDLによって分離されたエステルに変換されると、コレステロールが細胞内に再入するのが阻止され、その結果、最終的には、細胞コレステロールが除去される。A_I-HDL画分における成熟HDL粒子中のコレステリルエステルは、肝臓によって除去され、A_I/A_{II}-HDL画分に由来するものより効率的に胆汁にプロセッシングされる。これは一部、A_I-HDLが肝細胞膜により効率的に結合するためでありうる。HDL受容体が幾つか同定されており、その中で最も詳細に特徴付けされているのが、スカベンジャー受容体クラスBタイプI（SR-BI）である（Acton他、1996年、*Science*、第273巻、518～520頁）。SR-BIは、ステロイド産生組織（例えば、副腎）および肝臓で最も豊富に発現されている（Landshulz他、1996年、*J. Clin. Invest.*、第98巻、984～995頁；Rigotti他、1996年、*J. Biol. Chem.*、第271巻、33545～33549頁）。提案されている他のHDL受容体には、HS1およびHB2が含まれる（HidakaおよびFidge、1992年、*Biochem J.* 15巻、161～7頁；Kurata他、1998年、*J. Atherosclerosis and Thrombosis*、第4巻、112～7頁）。

【0017】

CETPがVLDLおよびLDLに由来する脂質の代謝に關与しているということについては意見が一致しているが、RCTにおけるCETPの役割については、依然として論

10

20

30

40

50

議の対象として残っている。しかし、CETP活性、またはそのアクセプターであるVLDLおよびLDLにおける変化は、HDL集合の「再構築」に一役演じている。例えば、CETPの不在下では、HDLの粒子が拡大し、ほとんど循環から除去されなくなる(RCTおよびHDLに関する総説としては、FieldingおよびFielding、1995年、J. Lipid Res.、第36巻、211~228頁;Barrans他、1996年、Biochem. Biophys. Acta.、第1300巻、73~85頁;および、Hirano他、1997年、Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.第17巻、1053~1059頁を参照のこと)。

【0018】

2.3 他の脂質の逆輸送

HDLは、コレステロール逆輸送に関与しているだけでなく、他の脂質の逆輸送、すなわち、異化および排出を目的とした、細胞、臓器、および組織から肝臓への脂質の輸送においても一役演じている。そのような脂質には、スフィンゴミエリン、酸化脂質、およびリソホスファチジルコリンが含まれる。例えば、RobinsおよびFasulo(1997年、J. Clin. Invest.、第99巻、380~384頁)は、胆汁分泌に至る、肝臓による植物ステロールの輸送を、HDLが刺激することを示した。

【0019】

2.4 ペルオキシソーム増殖活性化受容体経路

ペルオキシソーム増殖因子は、齧歯動物に投与された際に、肝臓および腎臓のペロキシソームの大きさおよび数の劇的な増大を引き起こし、さらにこれと同時に、ペロキシソームが脂肪酸を代謝する能力を、酸化サイクルに必要な酵素の発現増大を介して増大させる、構造的に多様な化合物の一群である(LazarowおよびFujiki、1985年、Ann. Rev. Cell Biol.、第1巻、489~530頁;VamecqおよびDraye、1989年、Essays Biochem.、第24巻、115~225頁;および、Nelali他、1988年、Cancer Res.、第48巻、5316~5324頁)。この一群に含まれる化学物質には、フィブレートクラスの抗脂血薬、ハーバリウム、およびフタル酸エステル系可塑剤がある(ReddyおよびLalwani、1983年、Crit. Rev. Toxicol.、第12巻、1~58頁)。

【0020】

ペルオキシソーム増殖は、高脂肪食および低温順化などの食餌要因または生理因子でも引き起こされうる。

【0021】

ペルオキシソーム増殖因子が、それによってその多面的効果を作用させる機構に関する洞察が、これらの化学物質によって活性化される核ホルモン受容体スーパーファミリーメンバーの同定によって提供された(IssemanおよびGreen、1990年、Nature、第347巻、645~650頁)。この受容体は、ペルオキシソーム増殖活性化受容体(PPAR)と呼ばれ、様々な培地および長鎖脂肪酸によって活性化されることが後に示された。PPARは、ペルオキシソーム増殖因子応答エレメント(PPRE)と呼ばれるDNA配列エレメントに、レチノイドX受容体(RXR)とのヘテロ二量体の形態で結合することによって、転写を活性化する。RXRは、9シスレチノイン酸によって活性化される(Kliewer他、1992年、Nature、第358巻、771~774頁;Gearing他、1993年、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、第90巻、1440~1444頁;Keller他、1993年、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、第90巻、2160~2164頁;Heyman他、1992年、Cell、第68巻、397~406頁;および、Levin他、1992年、Nature、第355巻、359~361頁を参照)。PPARが発見されて以来、PPARの他のアイソフォーム、例えば、PPAR α 、PPAR β 、およびPPAR γ がさらに同定されており、これらも、同様の機能を有し、そして、同様に調節されている。

【0022】

PPARは、脂質代謝を調節するタンパク質をコードする多数の遺伝子のエンハンサー中に同定された。これらのタンパク質には、脂肪酸のペロキシソーム酸化に必要な3つの酵素、すなわち、ポリタンパク質A-Iと、ミトコンドリアにおける酸化の主要酵素である中鎖アシルCoA脱水素酵素と、脂肪細胞中でのみ発現される脂質結合タンパク質であるaP2とが含まれる(KellerおよびWhali、1993年、TEM、第4巻、291~296頁に

10

20

30

40

50

総説されている；また、S t a e l s およびAuwerx、1998年、Atherosclerosis、第137巻別冊、S19～23頁も参照のこと）。脂肪酸および抗脂血薬によるP P A Rの活性化に共役しているP P A R標的遺伝子の性質は、脂質ホメオスタシスにおけるP P A Rの生理的役割を示唆するものである。

【0023】

ピオグリタゾン、チアゾリジンジオンクラスの抗糖尿病薬化合物であり、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼレポーター遺伝子上流に、脂質結合タンパク質a P 2のエンハンサー／プロモーターを含有するキメラ遺伝子の発現を刺激することが報告されている（HarrisおよびKletzien、1994年、Mol. Pharmacol.、第45巻、439～445頁）。ピオグリタゾン応答性を説明する約30bpの領域の同定が、欠失解析によって導かれた。独立した一研究で、この30bpのフラグメントがP P R Eを含有することが示された（Tontozou他、1994年、Nucleic Acids Res.、第22巻、5628～5634頁）。総合すると、これらの研究は、チアゾリジンジオンが、P P A Rとの相互作用を介して、転写レベルで遺伝子発現を変調する可能性を示唆し、さらに、グルコース代謝と脂質代謝との間にある相互関連の概念を補強するものである。

10

【0024】

2.5 現在のコレステロール管理治療

過去20年程の間に、コレステロールを増大させる（cholesterolemic）化合物がHDL調節因子およびLDL調節因子に分類され、後者の血中レベルを低下させることが望ましいと認識されるようになったことで、多数の薬物の開発が導かれている。しかし、これらの薬物の多くは望ましくない副作用を有し、かつ／または特定の患者では、とりわけ他の薬剤と併用投与する場合に禁忌となっている。

20

【0025】

胆汁酸結合樹脂は、腸から肝臓への胆汁酸の再循環を遮断する薬物の1クラスである。胆汁酸結合樹脂の例には、コレステラミン（QUESTRAN（登録商標）LIGHT、Bristol-Myers Squibb社）、および塩酸コレステポール（COLBESTID（登録商標）、Pharmacia & Upjohn社）がある。経口摂取されると、これらの正荷電樹脂は、腸内で負荷電の胆汁酸と結合する。樹脂は、腸から吸収され得ないため、胆汁酸を伴って共に排出される。しかし、血清コレステロール値は、そのような樹脂の使用によって、せいぜい20%程低下するのみである。さらに、それらの使用は、便秘と、特定のビタミンの欠乏とを含めた、胃腸での副作用に関連している。加えて、樹脂が薬物に結合するため、他の経口剤は、樹脂を経口摂取する少なくとも1時間前か、または4から6時間後に摂取されなければならない、心臓病患者の投薬計画を複雑にする。

30

【0026】

スタチンは、コレステロール合成の阻害剤である。場合によっては、スタチンは、胆汁酸結合樹脂との併用療法で用いられる。アスペルギルス（Aspergillus）株由来の天然物であるロバスタチン（MEVACOR（登録商標）、Merck社）、プラバスタチン（PRAVACHOL（登録商標）、Bristol-Myers Squibb社）、およびアトルバスタチン（LIPITOR（登録商標）、Warner Lambert社）は、コレステロール生合成経路に関与する主要酵素であるHMG CoAレダクターゼを阻害することによって、コレステロール合成を遮断する。ロバスタチンはスクラム（scrum）コレステロールレベル、および血清中LDLレベルを有意に低下させる。しかし、血清HDLレベルは、ロバスタチン投与後にわずかに増大するのみである。LDLを低下させる効果の機構には、VLDL濃度を低下させるもの、および、LDL受容体の細胞性発現を誘導するものがあり、これらは、LDL産生の低下、および／またはLDL異化の増大を導く。これらの薬物の使用には、肝臓および腎臓機能障害を含めた副作用が伴う。

40

【0027】

ナイアシンとしても知られるニコチン酸は、栄養補助剤および抗高脂血症薬として用い

50

られる水溶性ビタミンB複合体である。ナイアシンは、VLDLの産生を低下させ、LDLを低下させるのに有効である。ナイアシンは、胆汁酸結合樹脂と併用されている。ナイアシンは、治療法上有効な用量で投与した場合には、HDLを増大できるが、その有用性は、重度の副作用によって制限されている。

【0028】

フィブレートは、様々な形態の高脂血症、すなわち、血清トリグリセリドレベルが高い状態を治療するのに用いられる脂質低下薬の1クラスである。高脂血症は、高コレステロール血症にも関連しうる。フィブレートは、VLDL画分を減少させて、HDLをいくらか増大させると思われるが、これらの薬物の血清コレステロールに対する効果は様々である。米国では、フィブレートは、抗高脂血症としての使用が承認されているが、高コレステロール血症薬としては承認を受けていない。例えば、クロフィブレート(ATROMID-S(登録商標)、Wyeth-Ayerst社)は、VLDL画分を減少させることによって、血清トリグリセリドレベルを低下させる作用を有する抗高脂血症薬である。ATROMID-Sは、特定の患者の亜集団で血清コレステロール値を低下させうるが、この薬物に対する生化学反応は様々であり、どの患者で好ましい結果が得られるかを予測するのは常に可能ではない。ATROMID-Sが冠状動脈心疾患の予防に有効であるとは示されていない。化学的かつ薬理的に近縁の薬物であるゲムフィブロジル(LOPID(登録商標)、Parke-Davis社)は、血清トリグリセリドおよびVLDLコレステロールを中程度に減少させる脂質調整薬である。LOPIDは、HDLコレステロールも増大させるが、とりわけHDL2およびHDL3細分画を、そしてAI/AII HDL画分の両方を増大させる。しかし、LOPIDに対する脂質反応は様々であり、これは特に異なる患者集団間で顕著である。さらに、年齢が40歳と55歳との間の男性患者では冠状動脈心疾患の予防が観測されたが、既存の冠状動脈心疾患の病歴または症候がない場合、これらの知見がどの程度、他の患者集団(例えば、女性、より年配の男性、およびさらに若年の男性)で妥当であるかは明らかでない。事実、確立された冠状動脈心疾患を有する患者では、効力が観測されなかった。毒性、悪性疾患、特に消化器癌の悪性疾患、胆嚢疾患、および非冠状動脈性疾患による死亡事例の増加を含めた重度の副作用がフィブレートの使用に関連している。これらの薬物は、患者における脂質異常が高LDLまたは低HDLのみである場合には、その患者の治療に適用されない。

【0029】

経口エストロゲン補充療法は、閉経後の女性における中程度の高コレステロール血症に対して考慮されうる。しかし、HDLの増大は、トリグリセリドの増大を伴いうる。当然ながら、エストロゲン治療は特定の患者集団、すなわち閉経後の女性に限定され、悪性腫瘍の誘導、胆嚢疾患、血栓塞栓症、肝腺腫、高血圧、グルコース不耐性、および高カルシウム血症を含めた重度の副作用に関連している。

【0030】

長鎖カルボン酸、とりわけ特有の置換パターンを有する長鎖ジカルボン酸、ならびにそれらの単純な誘導体および塩が、アテローム性動脈硬化、肥満、および糖尿病の治療用に開示されている(例えば、Bisgaier他、1998年、J. Lipid Res.、第39巻、17~30頁、およびそれに引用されている文献；国際特許公開第WO98/30530号；米国特許第4,689,344号；国際特許公開第WO99/00116号；および米国特許第5,756,344号を参照)。しかし、これらの化合物の一部、例えば、炭素が置換されているジカルボン酸(米国特許第3,773,946号)は、血清トリグリセリドおよび血清コレステロールを低下させる活性を有するが、肥満および高コレステロール血症の治療には価値がない(米国特許第4,689,344号)。

【0031】

米国特許第4,689,344号は、任意選択で、位で置換されている、-四置換-、-アルカン二酸を開示し、それらが肥満、高脂血症、および糖尿病の治療に有用であると主張する。この参考文献によると、3,3,14,14-テトラメチルヘキサデカン-1,16-二酸などの化合物によって、トリグリセ

リドレベルおよびコレステロールレベルの両方が有意に低下される。米国特許第4,689,344号は、米国特許第3,930,024号の , , ' , ' - テトラメチル - アルガンジオールも高コレステロール血症治療するのにも、肥満を治療するのにも有用ではないことも開示する。

【 0 0 3 2 】

他の化合物が米国特許第４，７１１，８９６号に開示されている。米国特許第５，７５６，５４４号では、 α -ジカルボン酸末端を有するジアールカンエーテルが、動物において、Ｌｐ（ａ）、トリグリセリド、ＶＬＤＬコレステロール、およびＬＤＬコレステロールを含めた特定の血漿脂質レベルを低下させ、かつ、ＨＤＬコレステロールなどの他の脂質レベルを増大させる活性を有することを開示する。この化合物は、インシュリン感受性を増大させることも記載されている。米国特許第４，６１３，５９３号には、豚肝臓から単離されたポリプレノールであるドリコールのリン酸化物が肝組織の再生、ならびに高尿酸尿、高脂血症、糖尿病、および肝疾患全般の治療に有用であると記載されている。

【 0 0 3 3 】

米国特許第 4, 287, 200 号は、抗糖尿病性、脂質低下性、および血圧低下性の特性を有するアゾリジンジオン誘導体を開示する。しかし、これらの化合物を患者に投与すると、骨髄抑制、肝臓および心臓両方の細胞毒性など、副作用が生じる場合がある。さらに、米国特許第 4, 287, 200 号によって開示された化合物は、肥満患者の体重増加を刺激する。

【 0 0 3 4 】

市販されているコレステロール管理薬は、いずれも、血液中の脂質、リポタンパク質、インシュリン、およびグルコースレベルを調節する汎用性を備えていないことが明白である。したがって、これらの効用の1つまたは複数を有する化合物が明白に必要である。さらに、血清コレステロールレベルを低下させるのに、HDLの血清中レベルを増大させるのに、冠動脈心疾患を予防するのに、そして/または、アテローム性動脈硬化、肥満、糖尿病、ならびに、脂質代謝および/または脂質レベルによって影響を受ける他の疾患などの既存の疾患を治療するのに有効である、安全な薬物の開発が明白に必要である。また、他の脂質改変治療計画と相乗的に使用できる薬物の開発も明白に必要である。

【 0 0 3 5 】

有用な治療薬であって、その溶解性および親水性／親油性バランス（HLB）を容易に改変することができる治療薬を提供することも、さらに必要とされている。

【 0 0 3 6 】

本出願の「背景技術」の項における、いかなる参考文献の引用または指定も、そのような参考文献が、本発明の従来技術として利用可能であると承認するものではない。

【発明の開示】

【 0 0 3 7 】

本発明は、様々な障害の治療に有用なヒドロキシル化合物を包含する。

【 0 0 3 8 】

本発明は、本発明の1つまたは複数の化合物と、薬学的に許容されるビヒクル、賦形剤、または希釈剤を含む医薬組成物をさらに包含する。薬学的に許容されるビヒクルは、担体、賦形剤、希釈剤、またはこれらの混合物を含むことができる。

【 0 0 3 9 】

本発明は、老化、アルツハイマー病、癌、心臓血管疾患、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖代謝障害、異脂肪血症、異リポタンパク血症、胆汁産生の亢進、脂質逆輸送の亢進、高血圧、インポテンス、炎症、インシュリン抵抗性、胆汁からの脂質除去、C反応性タンパク質の変調、肥満、胆汁からのオキシステロール除去、膵炎、パーキンソン病、ペルオキシソーム増殖活性化受容体関連障害、胆汁からのリン脂質除去、腎疾患、敗血症、代謝症候群障害（例えば、X症候群）、および血栓障害を治療または予防する方法であって、そのような治療または予防を必要とする患者に、本発明の化合物、または、本発明の化合物と、薬学的に許容されるビヒクル、賦形剤、または希釈剤とを含む医薬組成物を、治

療上有効な量投与することを含む方法を包含する。

【0040】

本発明は、肝臓の脂肪酸合成およびステロール合成を阻害する方法であって、それを必要とする患者に、本発明の化合物、または本発明の化合物と、薬学的に許容されるビヒクル、賦形剤、または希釈剤とを含む医薬組成物を治療上有効な量投与することを含む方法も包含する。

【0041】

本発明は、HDLレベルを増大させることによって治療または予防できる疾患または障害を治療または予防する方法であって、そのような治療または予防を必要とする患者に、本発明の化合物と、薬学的に許容されるビヒクル、賦形剤、または希釈剤とを、治療上有効な量投与することを含む方法も包含する。

10

【0042】

本発明は、LDLレベルを低下させることによって治療または予防することができる疾患または障害を治療または予防する方法であって、そのような治療または予防を必要とする患者に、本発明の化合物と、薬学的に許容されるビヒクル、賦形剤、または希釈剤とを、治療上有効な量投与することを含む方法も包含する。

【0043】

本発明の化合物は、少なくとも一部、ACC/マロニル-CoA/CPT-I調節軸(regulatory axis)を介して、脂肪酸の酸化を促進することによって、異脂肪血症の動物モデルで脂質代謝を変化させるものが好ましく、したがって本発明は、代謝症候群障害を治療または予防する方法も包含する。

20

【0044】

本発明は、家畜の肉の脂肪含有量を減少させる方法であって、そのような脂肪含有量の減少を必要とする家畜に、本発明の化合物、または本発明の化合物と、薬学的に許容されるビヒクル、賦形剤、または希釈剤とを含む医薬組成物を治療上有効な量投与することを含む方法をさらに包含する。

【0045】

本発明は、鳥禽卵のコレステロール含量を減少させる方法であって、鳥禽種に、本発明の化合物、または本発明の化合物と、薬学的に許容されるビヒクル、賦形剤、または希釈剤とを含む医薬組成物を治療上有効な量投与することを含む方法を提供する。

30

【0046】

本発明は、本発明の非限定効な実施形態の例示を意図する、詳細な説明および実施例を参照することによって、より完全に理解されよう。

【発明を実施するための最良の形態】

【0047】

4. 定義および略語

アポ(a) : アポリポタンパク質(a)

アポA-I : アポリポタンパク質A-I

アポB : アポリポタンパク質B

アポ : アポリポタンパク質E

40

FH : 家族性高コレステロール血症

FCH : 家族性混合型高脂血症

GDM : 妊娠糖尿病

HDL : 高密度リポタンパク質

IDL : 中間密度リポタンパク質

IDDM : インシュリン依存性糖尿病

LDH : 乳酸デヒドロゲナーゼ

LDL : 低密度リポタンパク質

Lp(a) : リポタンパク質(a)

MODY : 若年発症成人型糖尿病

50

N I D D M : インシュリン非依存性糖尿病

P P A R : ペルオキシソーム増殖活性化受容体

R X R : レチノイドX受容体

V L D L : 超低密度リポタンパク質

本明細書で使用する「本発明の化合物」という句は、本明細書に開示された化合物を意味する。本発明の具体的な化合物には、式 I ~ X X I I の化合物、およびそれらの薬学的に許容される塩、水和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、または立体異性体の混合物がある。したがって、「本発明の化合物」は、式 I ~ X X I I の化合物、およびにそれらの薬学的に許容される塩、水和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、または立体異性体の混合物を集合的に意味する。本明細書では、本発明の化合物を、それらの化学構造および/または化学名によって同定する。化合物が化学構造および化学名の両方によって言及され、かつ、化学構造と、化学名とが一致しない場合には、化学構造により重きをおくものとする。

10

【 0 0 4 8 】

本発明の化合物は、1つまたは複数のキラル中心および/または二重結合を含有することができ、したがって、二重結合異性体(すなわち幾何異性体)、エナンチオマー、またはジアステレオマーなどの立体異性体として存在しうる。本発明によれば、本明細書に示す化学構造、および、したがって本発明の化合物は、対応する化合物のエナンチオマーおよび立体異性体のすべて、すなわち、立体異性的に純粋な形態(例えば、幾何学異性的に純粋であるか、鏡像異性的に純粋であるか、ジアステレオ異性的に純粋である)と、鏡像異性的混合物およびジアステレオ異性的混合物との両方を包含する。

20

【 0 0 4 9 】

本明細書で使用するある化合物を「実質的に」含む組成物とは、その組成物がその化合物を、約80重量%より多く、より好ましくは約90重量%より多く、さらにより好ましくは約95重量%より多く、そして、最も好ましくは約97重量%より多く含有することを意味する。

【 0 0 5 0 】

本明細書で使用する「実質的に完全な」反応とは、その反応が、所望の産物を約80重量%より多く、より好ましくは約90重量%より多く、さらにより好ましくは約95重量%より多く、そして、最も好ましくは約97重量%より多く含有することを意味する。

30

【 0 0 5 1 】

本発明の化合物が、あるキラル中心に関して光学的に活性、または鏡像異性的に純粋(すなわち、実質的にR型または実質的にS型)であるとみなされるのは、その化合物が特定のキラル中心に関して約90% ee (エナンチオマー過剰)以上、好ましくは95% ee 以上である場合である。本発明の化合物が、鏡像異性的に濃縮されている形態にあるとみなされるのは、その化合物が特定のキラル中心に関して、約1% ee 超、好ましくは約5% ee 超、より好ましくは約10% ee 超エナンチオマー過剰である場合である。本発明の化合物が、複数のキラル中心に関してジアステレオ異性的に純粋であるとみなされるのは、その化合物が特定のキラル中心に関して約90% de (ジアステレオマー過剰)以上、好ましくは95% de 以上である場合である。本発明の化合物が、ジアステレオ異性的に濃縮されている形態にあるとみなされるのは、その化合物が特定のキラル中心に関して、約1% de 超、好ましくは約5% de 超、より好ましくは約10% de 超ジアステレオマー過剰である場合である。本明細書で使用するラセミ混合物とは、ある分子のすべてのキラル中心に関して、約50%が1つのエナンチオマーであり、かつ約50%がそれに対応するエナンチオマーであることを意味する。したがって、本発明は、式 I から X X I I までの、鏡像異性的に純粋な化合物、鏡像異性的に濃縮された化合物、ジアステレオ異性的に純粋な化合物、ジアステレオ異性的に濃縮された化合物、および化合物のラセミ混合物を包含する。

40

【 0 0 5 2 】

エナンチオマー混合物およびジアステレオマー混合物は、キラル相ガスクロマトグラフ

50

イー、キラル相高速液体クロマトグラフィー、キラル塩複合体としての化合物の結晶化、または、キラル溶剤中での化合物の結晶化などの周知の方法によって、それらの成分エナンチオマーまたは立体異性体に分離することができる。エナンチオマーおよびジアステレオマーは、ジアステレオ異性的に純粋であるか、または鏡像異性的に純粋な中間体、試薬、および触媒から周知の非対称性合成方法によって得ることもできる。

【0053】

本明細書では、本発明の化合物をそれらの化学構造および/または化学名によって定義する。化合物が化学構造および化学名の両方によって言及され、かつ、化学構造と、化学名とが一致しない場合には、化学構造によって化合物のアイデンティティを決定する。

【0054】

患者に、例えば、獣医学上の使用または家畜改良のために動物に、または、臨床上の使用のためにヒトに投与される場合、本発明の化合物は、単離されている形態で、または、医薬組成物中に単離されている形態で投与される。本明細書で使用する「単離されている」とは、本発明の化合物が、(a)植物または細胞などの天然源、好ましくは細菌培養物、または(b)合成有機化学物質の反応混合物における他の成分から分離されていることを意味する。本発明の化合物は、従来の技法で精製されているものが好ましい。本明細書において、「精製されている」とは、単離したとき、その単離物が、本発明の単一のヒドロキシ化合物を、その単離物に対する重量比で少なくとも95%、好ましくは少なくとも98%含有することを意味する。

【0055】

本明細書において、「薬学的に許容される塩」という句には、本発明の化合物中に存在しうる酸性基または塩基性基の塩が含まれるが、これに限定されるものではない。塩基性を有する化合物は、様々な無機酸および有機酸と広範にわたる塩を形成することができる。そのような塩基性化合物の、薬学的に許容される酸添加塩を調製するのに使用することができる酸は、非毒性の酸添加塩、すなわち、薬学的に許容される陰イオンを含有する塩を形成するものであり、これには、硫酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩酸塩、臭化水素塩、ヨウ化水素塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、およびパモ酸塩(すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸塩)が含まれるが、これらに限定されるものではない。アミノ部分を含む本発明の化合物は、上記の酸に加えて、様々なアミノ酸とも薬学的に許容される塩を形成することができる。酸性を有する本発明の化合物は、様々な薬学的に許容される陽イオンと塩基性塩を形成することができる。そのような塩の例には、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、とりわけ、カルシウム塩、マグネシウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩、亜鉛塩、カリウム塩、および鉄塩が含まれる。

【0056】

本明細書において、「水和物」という用語は、非共有結合性分子間力によって結合した、化学量論量または非化学量論量の水をさらに含有する、本発明の化合物またはその塩を意味する。水和物という用語には、化学量論量または非化学量論量の溶媒が非共有結合性分子間力によって結合したものである溶媒和物も含まれる。好ましい溶剤は、揮発性であり、非毒性であり、かつ/または、ヒトへの微量投与が許容できるものである。

【0057】

本明細書において、「脂質代謝の改変」という用語は、限定されるものではないが、血中総脂質含量、血中HDLコレステロール、血中LDLリポタンパク質コレステロール、血中VLDLコレステロール、血中トリグリセリド、血中Lp(a)、血中アポA-I、血中アポB、および血中非エステル型脂肪酸を含めた、脂質代謝の少なくとも一側面にお

10

20

30

40

50

ける観察可能（測定可能）な変化を示す。

【0058】

本明細書において、「グルコース代謝の改変」という用語は、限定されるものではないが、血中総グルコース量、血中インシュリン、血中グルコースに対する血中インシュリン比率、インシュリン感受性、および酸素消費を含めた、グルコース代謝の少なくとも一側面における観察可能（測定可能）な変化を示す。

【0059】

本明細書において、「アルキル基」という用語は、非分岐または分岐の一価飽和炭化水素鎖を意味する。アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2 - メチル - 1 - プロピル、2 - メチル - 2 - プロピル、2 - メチル - 1 - ブチル、3 - メチル - 1 - ブチル、2 - メチル - 3 - ブチル、2, 2 - ジメチル - 1 - プロピル、2 - メチル - 1 - ペンチル、3 - メチル - 1 - ペンチル、4 - メチル - 1 - ペンチル、2 - メチル - 2 - ペンチル、3 - メチル - 2 - ペンチル、4 - メチル - 2 - ペンチル、2, 2 - ジメチル - 1 - ブチル、3, 3 - ジメチル - 1 - ブチル、2 - エチル - 1 - ブチル、ブチル、イソブチル、*t* - ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルなどの ($C_1 \sim C_6$) アルキル基と、ヘプチルおよびオクチルなどのより長いアルキル基とが含まれるが、これらに限定されるものではない。アルキル基は、非置換でもよく、あるいは1つまたは2つの適当な置換基で置換することもできる。

【0060】

本明細書において、「アルケニル基」という用語は、その中に1つまたは複数の二重結合を有する、非分岐または分岐の一価炭化水素鎖を意味する。アルケニル基の二重結合は、別の不飽和基に非共役でもよく、または共役させることもできる。適当なアルケニル基には、ビニル、アリル、ブテニル、ペンチニル、ヘキシニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、2 - エチルヘキセニル、2 - プロピル - 2 - ペンチニル、4 - (2 - メチル - 3 - ブテン) - ペンテニルなどの ($C_2 \sim C_6$) アルケニル基が含まれるが、これに限定されるものではない。アルケニル基は、非置換でもよく、あるいは1つまたは2つの適当な置換基で置換することもできる。

【0061】

本明細書で使用する「アルキニル基」という用語は、その中に1つまたは複数の三重結合を有する、非分岐または分岐の一価炭化水素鎖を意味する。アルキニル基の三重結合は、別の不飽和基に非共役でもよく、または共役させることもできる。適当なアルキニル基には、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、メチルプロピニル、4 - メチル - 1 - ブチニル、4 - プロピル - 2 - ペンチニル、および4 - ブチル - 2 - ヘキシニルなどの ($C_2 \sim C_6$) アルキニル基が含まれるが、これらに限定されるものではない。アルキニル基は、非置換でもよく、あるいは1つまたは2つの適当な置換基で置換することもできる。

【0062】

本明細書において、「アリール基」という用語は、炭素原子および水素原子を含む単環式基または多環式基を意味する。適当なアリール基の例には、フェニル、トリル、アンタセニル (anthaceny l)、フルオレニル、インデニル、アズレニル、ナフチル、および5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフチルなどのベンゾ融合カルボサイクリック部分が含まれるが、これらに限定されるものではない。アリール基は、非置換でもよく、あるいは1つまたは2つの適当な置換基で置換することもできる。アリール基は、炭素原子を6個含む一環式の環であることが好ましく、本明細書では、これらを「(C_6)アリール」と呼ぶ。

【0063】

本明細書で使用する「ヘテロアリール基」という用語は、炭素原子、水素原子、および1つまたは複数のヘテロ原子、好ましくは、窒素、酸素、および硫黄より独立に選択された1つから3つのヘテロ原子を含む一環式または多環式の芳香族環を意味する。ヘテロアリール基の例示的実例には、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジル (py

10

20

30

40

50

r a z y l)、トリアジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、(1 , 2 , 3) - および(1 , 2 , 4) - トリアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、テトラゾリル、フリル、チオフェニル、イソキサゾリル、チアゾリル、フリル、フェニル、イソキサゾリル、およびオキサゾリルが含まれるが、これらに限定されるものではない。ヘテロアリール基は、非置換でもよく、あるいは1つまたは2つの適当な置換基で置換することもできる。ヘテロアリール基は、2つから5つの炭素原子および1つから3つのヘテロ原子を含む一環式の環であることが好ましく、本明細書では、これらを「(C₂ ~ C₅) ヘテロアリール」と呼ぶ。

【 0 0 6 4 】

本明細書で使用する「シクロアルキル基」という用語は、炭素原子および水素原子を含み、かつ炭素間多重結合をもたない一環式または多環式の飽和環を意味する。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルなどの(C₃ ~ C₇) シクロアルキル基、ならびに環状および二環式の飽和テルペンが含まれるが、これらに限定されるものではない。シクロアルキル基は、非置換でもよく、あるいは1つまたは2つの適当な置換基で置換されていてもよい。シクロアルキル基は、一環式または二環式の環であることが好ましい。

【 0 0 6 5 】

本明細書で使用する「ヘテロシクロアルキル基」という用語は、炭素原子および水素原子、ならびに少なくとも1つのヘテロ原子、好ましくは、窒素、酸素、および硫黄より選択された、不飽和を有しない1つから3つのヘテロ原子を含む一環式または多環式の環を意味する。ヘテロシクロアルキル基の例には、ピロリジニル、ピロリジノ、ピペリジニル、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、およびピラニルが含まれる。ヘテロシクロアルキル基は、非置換でもよく、あるいは1つまたは2つの適当な置換基で置換することもできる。ヘテロシクロアルキル基は、一環式または二環式の環であることが好ましく、より好ましくは、3つから6つの炭素原子を含み、1つから3つのヘテロ原子を形成する一環式の環であり、本明細書では、これらを(C₁ ~ C₆) ヘテロシクロアルキルと呼ぶ。

【 0 0 6 6 】

本明細書で使用する「複素環基」または「複素環」という用語は、ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を意味する。

【 0 0 6 7 】

本明細書で使用する「アルコキシ基」という用語は、アルキルが上記定義の通りである - O - アルキル基を意味する。アルコキシ基は、非置換でもよく、あるいは1つまたは2つの適当な置換基で置換することもできる。アルコキシ基のアルキル鎖は、本明細書において「(C₁ ~ C₆) アルコキシ」と呼ばれる長さが1から6炭素原子のものが好ましい。

【 0 0 6 8 】

本明細書で使用する「アリールオキシ基」という用語は、アリールが上記定義の通りである - O - アリール基を意味する。アリールオキシ基は、非置換でもよく、あるいは1つまたは2つの適当な置換基で置換することもできる。アリールオキシ基のアリール環は、6炭素原子を含む一環式の環であることが好ましく、本明細書では、これらを「(C₆) アリールオキシ」と呼ぶ。

【 0 0 6 9 】

本明細書で使用する「ベンジル」という用語は、- C H₂ - フェニルを意味する。

【 0 0 7 0 】

本明細書において、「フェニル」という用語は、- C₆ H₅を意味する。フェニル基は、非置換でもよく、あるいは1つまたは2つの適当な置換基で置換することもでき、置換基はフェニル基のHを置換する。本明細書において、「P h」は、フェニル基または置換フェニル基を表す。

【 0 0 7 1 】

10

20

30

40

50

本明細書で使用する「ヒドロカルビル」基は、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、および $(C_2 \sim C_8)$ アルキニルより選択された一価の基であって、任意選択で、1つまたは2つの適当な置換基で置換されている基を意味する。ヒドロカルビル基の炭化水素鎖は、長さが1から6炭素原子であることが好ましく、本明細書では、これらを「 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロカルビル」と呼ぶ。

【0072】

本明細書で使用する「カルボニル」基とは、式 $C(O)$ の二価の基である。

【0073】

本明細書で使用する「アルコキシカルボニル」基という用語は、式 $-C(O)-$ アルコキシルの一価の基を意味する。アルコキシカルボニル基の炭化水素鎖は、長さが1から8炭素原子であることが好ましく、本明細書では、これらを「低級アルコキシカルボニル」基と呼ぶ。

10

【0074】

本明細書で使用する「カルバモイル」基とは、 R' が、水素、アルキル、およびアリールからなる群より選択される $-C(O)N(R')$ 基を意味する。

【0075】

本明細書で使用する「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味する。したがって、「ハロ」および「Hal」という用語の意味は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを包含する。

【0076】

20

本明細書で使用する「適当な置換基」とは、本発明の化合物、またはそれらを調製するのに有用な中間体の、合成上または製薬上の有用性を無効にしない基を意味する。適当な置換基の例には、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキニル、 (C_6) アリール、 $(C_2 \sim C_5)$ ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ アルコキシ、 (C_6) アリーロキシ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、ハロ、 $-CO_2H$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $-N(C_1 \sim C_8)$ アルキル $_2$ 、 $-NH(C_6)$ アリール、 $-N(C_6)$ アリール $_2$ 、 $-CHO$ 、 $CO(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $CO(C_6)$ アリール、 $-CO_2(C_1 \sim C_8)$ アルキル、および $-CO_2(C_6)$ アリールが含まれるが、これらに限定されるものではない。当業者ならば、本発明の化合物の安定性と、薬理学上および合成上の活性に基づいて、適当な置換基を容易に選択することができる。

30

【0077】

本明細書で使用するある化合物を「実質的に含まない」組成物とは、その組成物における、その化合物の含有量が約20重量%未満、より好ましくは約10重量%未満、さらにより好ましくは約5重量%未満、そして最も好ましくは約3重量%未満であることを意味する。

【0078】

5. 発明の詳細な説明

本発明の化合物は、限定されるものではないが、心血管疾患、脳卒中、および末梢血管疾患；異脂肪血症；異リポタンパク血症；糖代謝障害；アルツハイマー病；パーキンソン病、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、インシュリン抵抗性、代謝症候群障害（例えば、X症候群）；ペルオキシソーム増殖活性化受容体関連障害；敗血症；血栓障害；肥満；肺炎；高血圧；腎疾患；癌；炎症；リウマチ性多発筋痛、多発筋炎、および結合組織炎などの炎症性筋疾患；インポテンス；胃腸疾患；過敏性腸症候群；炎症性腸疾患；喘息、血管炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、川崎病、ヴェーゲナー肉芽腫症、 (RA) 、全身性紅斑性狼瘡 (SLE) 、多発性硬化症 (MS) 、および自己免疫性慢性肝炎などの炎症性疾患；慢性関節リウマチ、若年性関節リウマチ、および変形性関節炎などの関節炎；骨粗鬆症；腱炎などの軟部組織リウマチ；滑液包炎；全身性狼瘡およびエリテマトーデスなどの自己免疫疾患；硬皮症；強直性脊椎炎；痛風；偽性痛風；インシュリン非依存性糖尿病；多嚢胞卵巣；家族性高コレステロール血症、および家族性混合型高脂血症 (FCH) などの高

40

50

10

20

本発明は、式 I

$$\begin{array}{c} \text{R}^1 \quad \text{R}^2 \\ | \quad | \\ \text{Y}^1 - \text{C} - (\text{CH}_2)_n - \text{X} - \text{OH} \\ | \quad | \\ (\text{CH}_2)_m \quad | \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{R}^{11} \quad \text{R}^{12} \\ | \quad | \\ (\text{CH}_2)_m - \text{C} - \text{Y}^2 \\ | \quad | \\ (\text{CH}_2)_n \quad | \end{array}$$

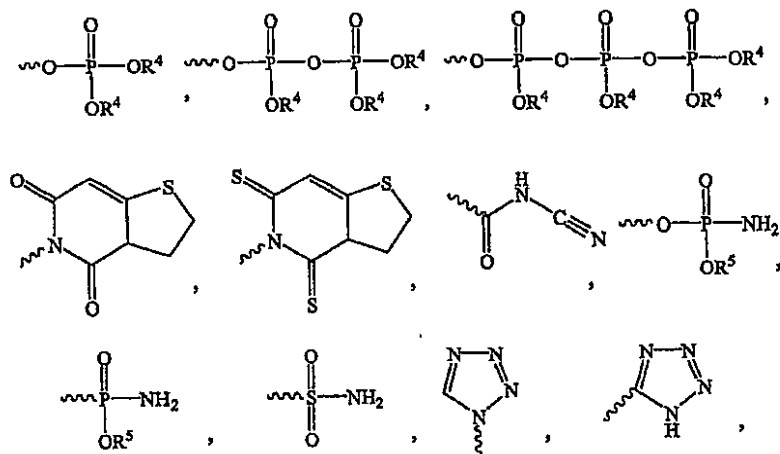
I

30

の化合物であって、

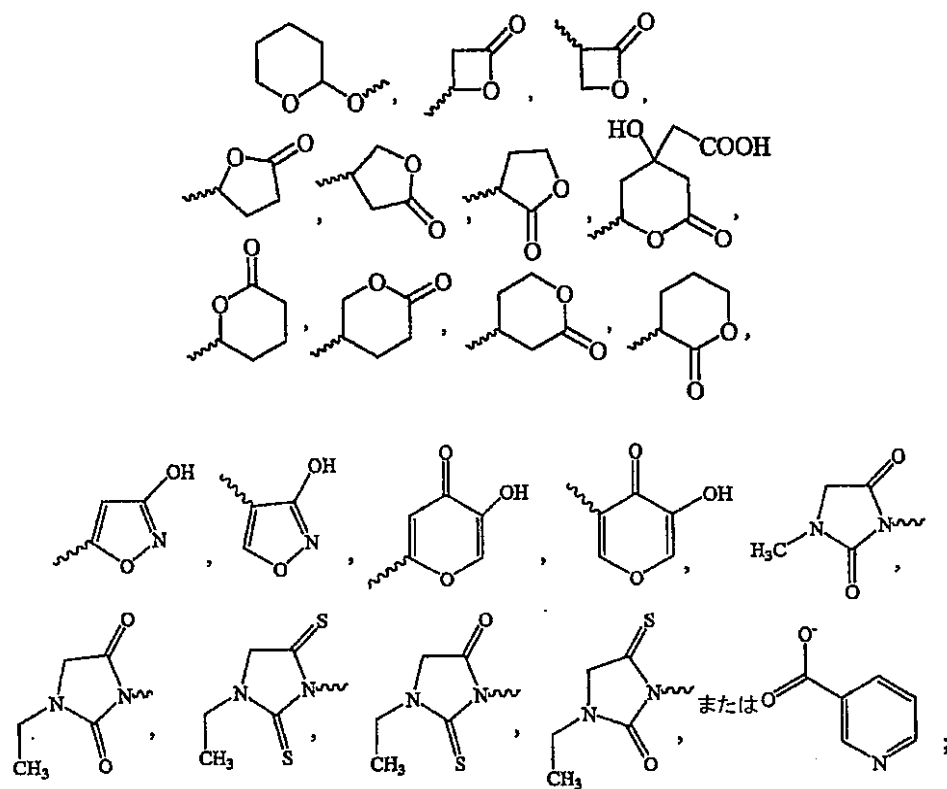
- 40

【化 2】



10

【 0 0 8 2 】



20

30

【 0 0 8 3 】

であり、ただし、

(i) Y^1 および Y^2 は、それぞれ同時に ($C_1 \sim C_6$) アルキルではなく、

(i i) R^3 は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは複数のハロ、OH、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

40

(i i i) R^4 は出現するごとに独立に、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または($C_2 \sim C_6$) アルキニルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは2つのハロ、OH、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、かつ

(i v) R^5 は出現するごとに独立に、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または($C_2 \sim C_6$) アルキニルである

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはそれらの混合

50

物を包含する。

【 0 0 8 4 】

式 I では、 Y^1 および Y^2 は出現することに独立に、 OH 、 $COOR^3$ 、または $COOH$ であることが好ましい。

【 0 0 8 5 】

式 I の他の好ましい化合物は、 m が 0 のものである。

【 0 0 8 6 】

式 I の他の好ましい化合物は、 m が 1 のものである。

【 0 0 8 7 】

式 I の他の好ましい化合物は、 n が 4 のものである。

10

【 0 0 8 8 】

式 I の他の好ましい化合物は、 n が 5 のものである。

【 0 0 8 9 】

式 I の他の好ましい化合物は、 z が 0 のものである。

【 0 0 9 0 】

式 I の他の好ましい化合物は、 z が 1 のものである。

【 0 0 9 1 】

式 I の他の好ましい化合物は、 Y^1 が ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 Y^2 が OH のものである。

【 0 0 9 2 】

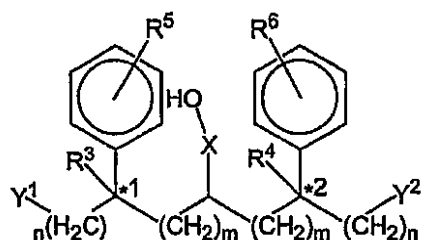
20

式 I の他の好ましい化合物は、 Y^1 がメチルであり、 Y^2 が OH のものである。

【 0 0 9 3 】

別の実施形態では、本発明は、式 I I

【 化 3 】



30

II

【 0 0 9 4 】

の化合物であって、

(a) m は出現することに独立に、3 から 7 までの範囲の整数であり、

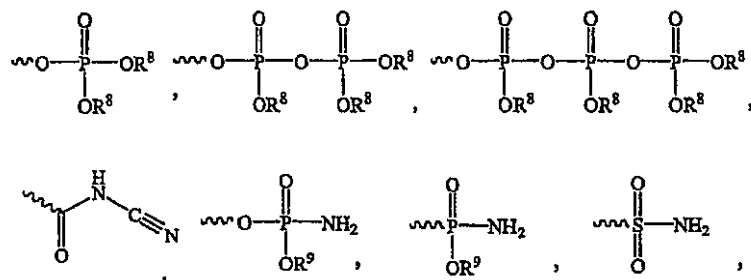
(b) n は出現することに独立に、0 から 5 までの範囲の整数であり、

(c) X は、 z が 0 から 4 までの整数である (CH_2) $_z$ または PH であり、

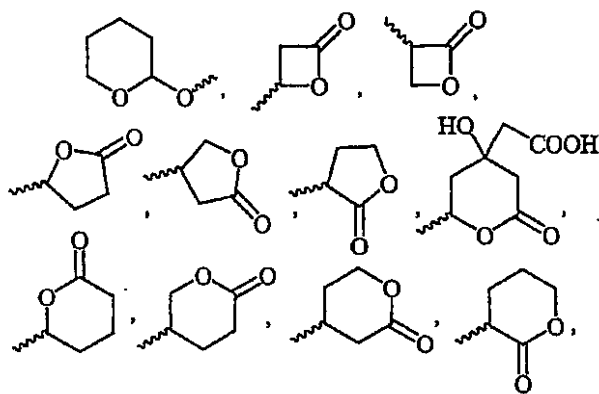
(d) Y^1 および Y^2 は出現することに独立に、($C_1 \sim C_6$) アルキル、 OH 、 $COOH$ 、 $COOR^3$ 、 SO_3H 、

【 化 4 】

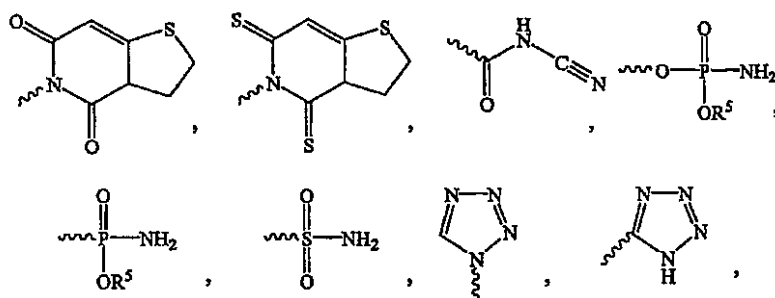
40



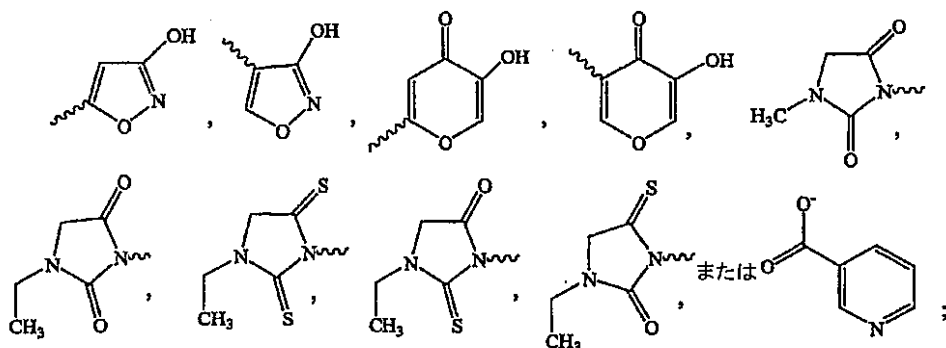
【 0 0 9 5 】



10



20



30

【 0 0 9 6 】

であり、ただし、

(i) R^7 は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは複数のハロ、OH、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

(i i) R^8 は出現するごとに独立に、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または($C_2 \sim C_6$) アルキニルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは2つのハロ、OH、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

40

(i i i) R^9 は出現するごとに独立に、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または($C_2 \sim C_6$) アルキニルであり、

(e) R^3 および R^4 は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、

(f) R^5 および R^6 は、H、ハロゲン、($C_1 \sim C_4$) アルキル、($C_1 \sim C_4$) アルコシル、(C_6) アリールオキシ、CN、もしくは NO_2 であるか、または、 R^5 がH、($C_1 \sim C_4$) アルキル、フェニル、もしくはベンジルである $N(R^5)_2$ であり、

(g) C^{*1} および C^{*2} は、独立にキラル炭素中心を表し、各中心が独立にRまたはSであってもよい

50

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはそれらの混合物を包含する。

【0097】

式IIの例示的化合物は、 Y^1 および Y^2 は出現するごとに独立に、OH、COOR⁷、またはCOOHのものである。

【0098】

式IIの他の化合物は、mが4のものである。

【0099】

式IIの他の化合物は、mが5のものである。

【0100】

式IIの他の化合物は、Xが(CH₂)_zであり、zが0のものである。

【0101】

式IIの他の化合物は、Xが(CH₂)_zであり、zが1のものである。

【0102】

式IIの他の化合物は、 Y^1 および / または Y^2 がC(O)OHまたはCH₂OHのものである。

【0103】

式IIの他の化合物は、R³ および R⁴ がそれぞれ独立に、(C₁ ~ C₆)アルキルのものである。

【0104】

式IIの他の化合物は、R³ および R⁴ がそれぞれメチルのものである。

【0105】

式IIの他の化合物は、C^{*}1の立体化学配置がRのものか、または実質的にRのものである。

【0106】

式IIの他の化合物は、C^{*}1の立体化学配置がSのものか、または実質的にSのものである。

【0107】

式IIの他の化合物は、C^{*}2の立体化学配置がRのものか、または実質的にRのものである。

【0108】

式IIの他の化合物は、C^{*}2の立体化学配置がSのものか、または実質的にSのものである。

【0109】

特定の実施形態では、式IIの化合物は、C^{*}1 および C^{*}2 の立体化学配置が(S¹, S²)のものか、または実質的に(S¹, S²)のものである。

【0110】

別の特定の実施形態では、式IIの化合物は、C^{*}1 および C^{*}2 の立体化学配置が(S¹, R²)のものか、または実質的に(S¹, R²)のものである。

【0111】

別の特定の実施形態では、式IIの化合物は、C^{*}1 および C^{*}2 の立体化学配置が(R¹, R²)のものか、または実質的に(R¹, R²)のものである。

【0112】

別の特定の実施形態では、式IIの化合物は、C^{*}1 および C^{*}2 の立体化学配置が(R¹, S²)のものか、または実質的に(R¹, S²)のものである。

【0113】

別の実施形態では、本発明は、式II I

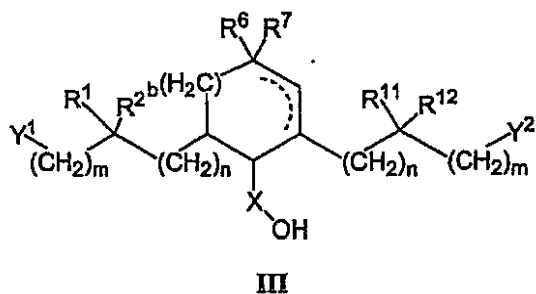
10

20

30

40

【化 5】



【 0 1 1 4 】

の化合物であって、

(a) R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^{11} 、または R^{12} は出現するごとに独立に、水素、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、

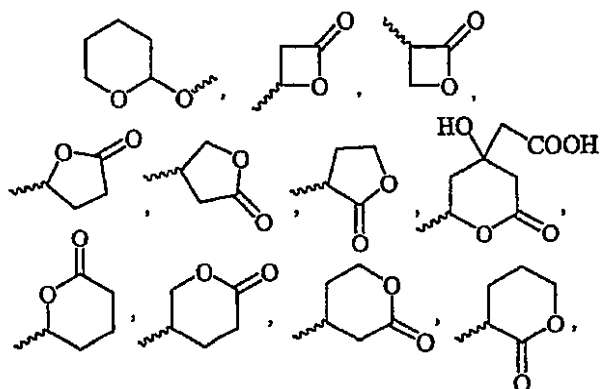
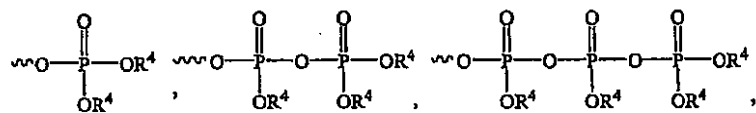
(b) n は出現することに独立に、1 から 7 までの範囲の整数であり、

(c) Xは、zが0から4までの整数である $(CH_2)_z$ またはPHであり、

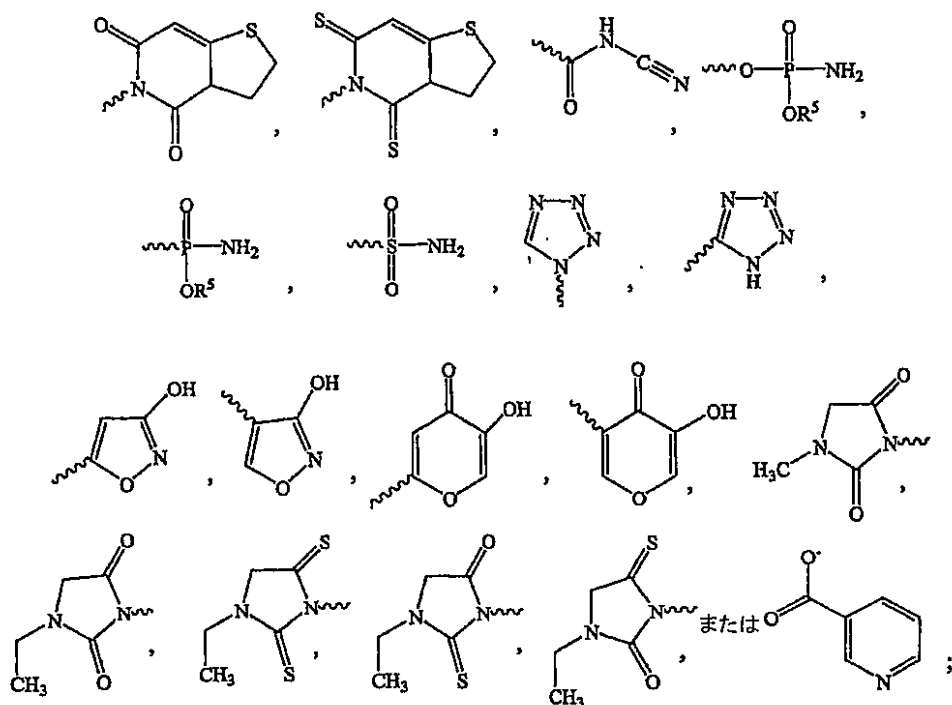
(d) m は出現することに独立に、0 から 4 までの範囲の整数であり、

(e) Y^1 および Y^2 の存在がそれぞれ独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 CH_2OH 、 $C(O)OH$ 、 $OC(O)R^3$ 、 $C(O)OR^3$ 、 SO_3H 、

【化 6】



【 0 1 1 5 】



10

【 0 1 1 6 】

20

であり、ただし、

(i) R^3 は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは複数のハロ、OH、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

(i i) R^4 は出現するごとに独立に、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または($C_2 \sim C_6$) アルキニルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは2つのハロ、OH、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

(i i i) R^5 は出現するごとに独立に、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または($C_2 \sim C_6$) アルキニルであり、かつ、

30

(f) b は0または1であり、さらに任意選択で、環は1つまたは複数の追加の炭素間結合の存在を含み、上記炭素間結合が存在する場合には、それによって、 b が0の際に炭素間結合の最大数が2となり、または、 b が1の際に炭素間結合の最大数が3となるような1つまたは複数の炭素間二重結合が完成する

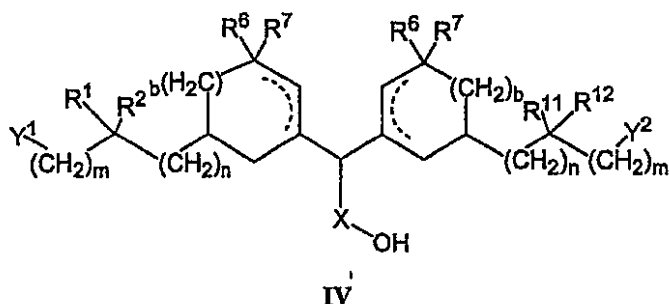
化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはそれらの混合物を包含する。

【 0 1 1 7 】

別の実施形態では、本発明は、式 I V

【 化 7 】

40



【 0 1 1 8 】

50

の化合物であって、

(a) R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^{11} 、または R^{12} は出現するごとに独立に、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、

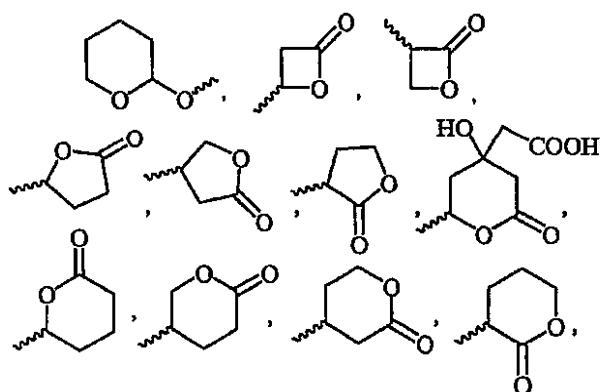
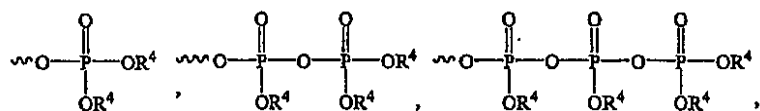
(b) n は出現するごとに独立に、1から7までの範囲の整数であり、

(c) X は、 z が0から4までの整数である $(CH_2)_z$ または PH であり、

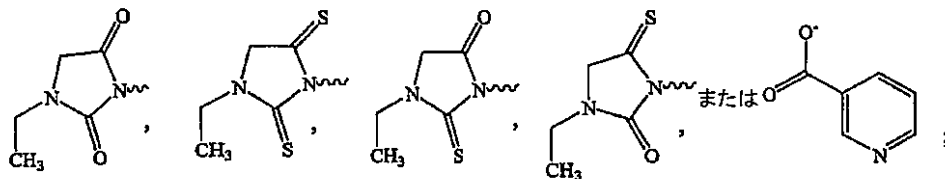
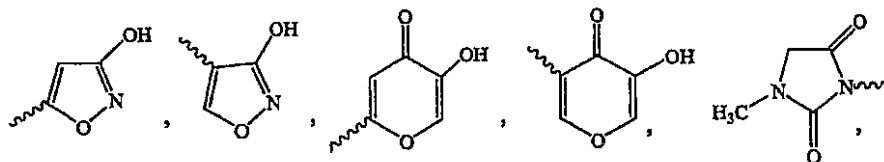
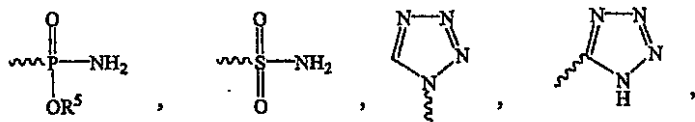
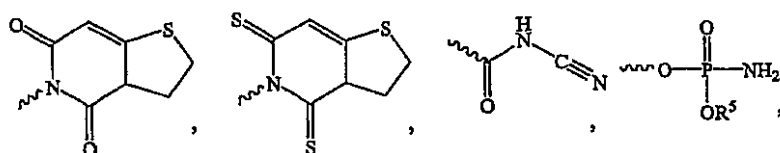
(d) m は出現するごとに独立に、0から4までの範囲の整数であり、

(e) Y^1 および Y^2 の存在がそれぞれ独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 CH_2OH 、 $C(O)OH$ 、 $OC(O)R^3$ 、 $C(O)OR^3$ 、 SO_3H 、

【化8】



【0119】



【0120】

であり、ただし、

(i) R^3 は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは複数のハロ、 OH 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されて

10

20

30

40

50

おり、

(i i) R^4 は出現するごとに独立に、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、または $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは2つのハロ、 OH 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

(i i i) R^5 は出現するごとに独立に、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、または $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルであり、かつ、

(f) b は出現するごとに独立に、0 または 1 であり、さらに任意選択で、各環は独立に 1 つまたは複数の追加の炭素間結合の存在を含み、上記炭素間結合が存在する場合には、それによって、 b が 0 の際に炭素間結合の最大数が 2 となり、または、 b が 1 の際に炭素間結合の最大数が 3 となるような 1 つまたは複数の炭素間結合が完成する

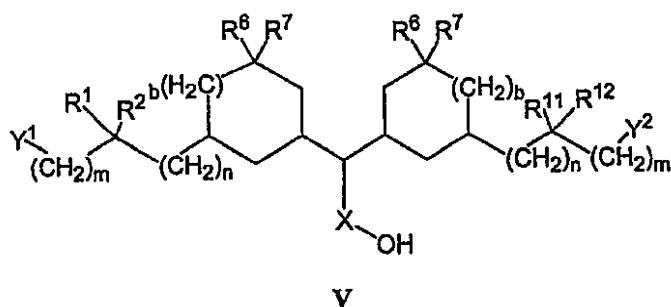
10

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはそれらの混合物を包含する。

【 0 1 2 1 】

別の実施形態では、本発明は、式 V

【 化 9 】



20

【 0 1 2 2 】

の化合物であって、

(a) R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^{11} 、または R^{12} は出現するごとに独立に、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、

30

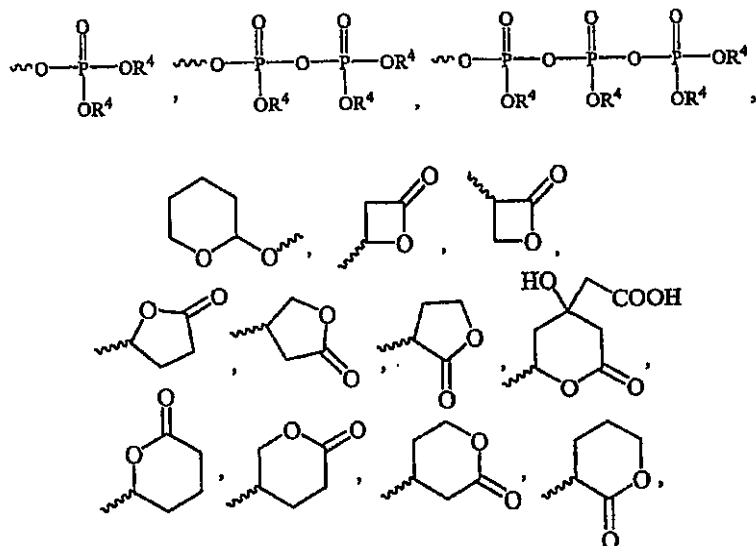
(b) n は出現するごとに独立に、1 から 7 までの範囲の整数であり、

(c) X は、 z が 0 から 4 までの整数である $(CH_2)_z$ または PH であり、

(d) m は出現するごとに独立に、0 から 4 までの範囲の整数であり、

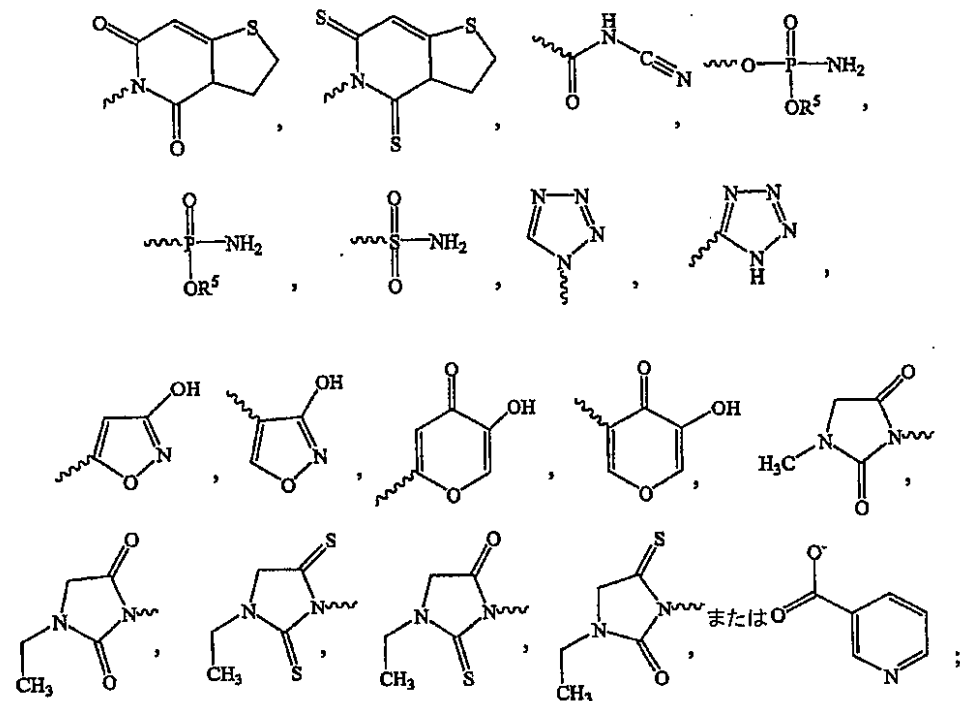
(e) Y^1 および Y^2 の存在がそれぞれ独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 CH_2O 、 $C(O)OH$ 、 $OC(O)R^3$ 、 $C(O)OR^3$ 、 SO_3H 、

【化 10】



10

【 0 1 2 3 】



20

30

【 0 1 2 4 】

であり、ただし、

(i) R^3 は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは複数のハロ、OH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

40

(ii) R^4 は出現するごとに独立に、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、または $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは2つのハロ、OH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

(iii) R^3 は出現するごとに独立に、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、または $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルであり、かつ、

(f) bが0または1であり、さらに任意選択で、環は1つまたは複数の炭素間結合を含み、上記炭素間結合が存在する場合に、1つまたは複数の炭素間二重結合が完成する

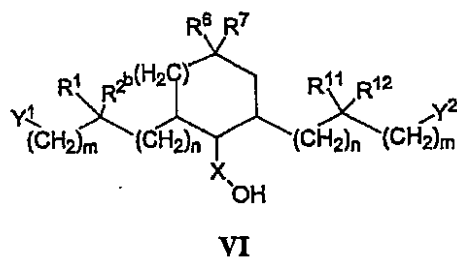
50

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはそれらの混合物を包含する。

【0125】

別の実施形態では、本発明は、式 V I

【化11】



10

【0126】

の化合物であって、

(a) R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^{11} 、または R^{12} は出現するごとに独立に、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、

(b) n は出現するごとに独立に、1から7までの範囲の整数であり、

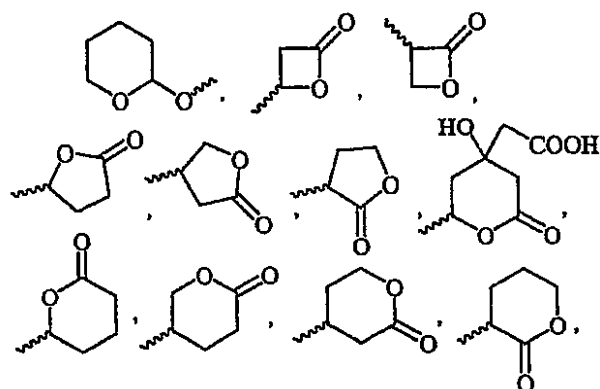
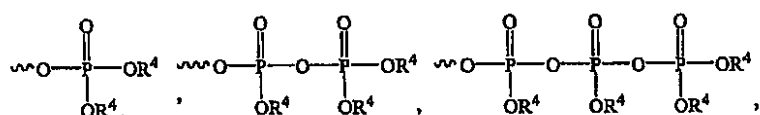
(c) X は、 z が0から4までの整数である $(CH_2)_z$ または PH であり、

20

(d) m は出現するごとに独立に、0から4までの範囲の整数であり、

(e) Y^1 および Y^2 の存在がそれぞれ独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 CH_2OH 、 $C(O)OH$ 、 $OC(O)R^3$ 、 $C(O)OR^3$ 、 SO_3H 、

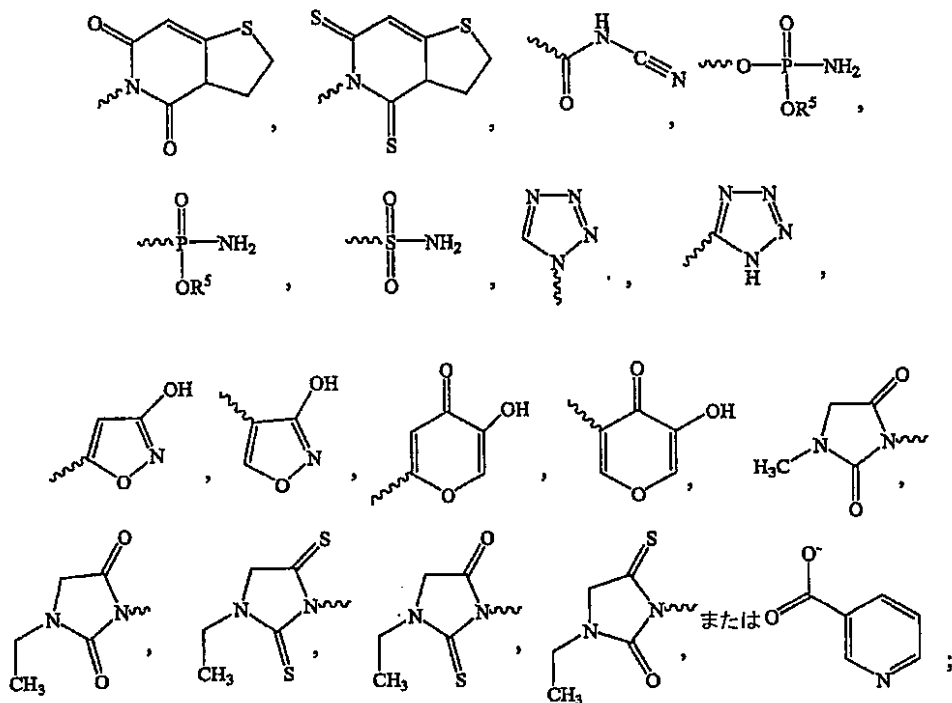
【化12】



30

【0127】

40



10

【0128】

20

であり、ただし、

(i) R^3 は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは複数のハロ、OH、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

(ii) R^4 は出現するごとに独立に、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または($C_2 \sim C_6$) アルキニルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは2つのハロ、OH、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

(iii) R^5 は出現するごとに独立に、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または($C_2 \sim C_6$) アルキニルであり、かつ、

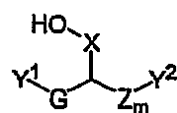
30

(f) b は0または1であり、さらに任意選択で、環は1つまたは複数の炭素間結合を含み、上記炭素間結合が存在する場合に、1つまたは複数の炭素間二重結合が完成する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはそれらの混合物を包含する。

【0129】

別の実施形態では、本発明は、式VII

【化13】



VII

40

【0130】

の化合物であって、

(a) Z は、 CH_2 、 $CH=CH$ 、またはフェニルであり、ただし、 m は出現するごとに独立に1から9までの範囲の整数であるが、 Z がフェニルである場合には、それに伴う m は1であり、

(b) G は、 x が1、2、3、または4である(CH_2) $_x$ 、 $CH_2CH=CHCH_2$ 、 $CH=CH$ 、 CH_2 -フェニル- CH_2 、またはフェニルであり、

50

(c) Y^1 および Y^2 は出現するごとに独立に、 L 、 V 、 $C(R^1)(R^2) - (CH_2)_c - C(R^3)(R^4) - (CH_2)_n - Y$ 、または $C(R^1)(R^2) - (CH_2)_c - V$ であり、ただし、 c は 1 または 2 であり、 n は 0 から 4 までの範囲の整数であり、 G が、 x が 1、2、3、または 4 である $(CH_2)_x$ である場合には、 W^2 は CH_3 であり、

(d) R^1 または R^2 は出現するごとに独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、または、 Y^1 および Y^2 の一方または両方が $C(R^1)(R^2) - (CH_2)_c - C(R^3)(R^4) - (CH_2)_n - W$ である場合には、メチレン基が形成されるように、 R^1 および R^2 は両方とも H であることができ、

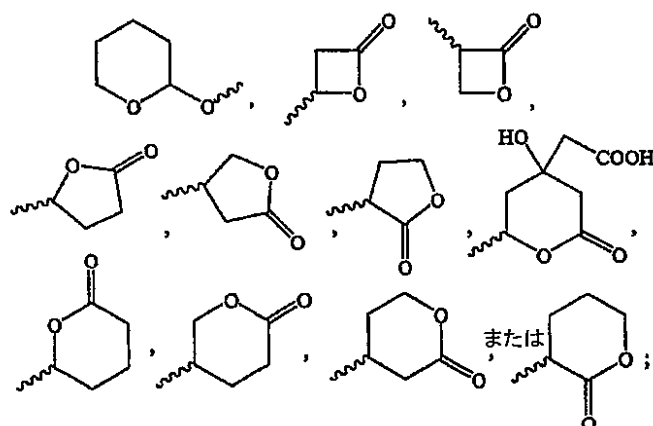
(e) R^3 は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、フェニル、ベンジル、Cl、Br、CN、 NO_2 、または CF_3 であり、

(f) R^4 は、OH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、フェニル、ベンジル、Cl、Br、CN、 NO_2 、または CF_3 であり、

(g) Lは $C(R^1)(R^2) - (CH_2)_n - W$ であり、

(h) V は、

【化 1 4】

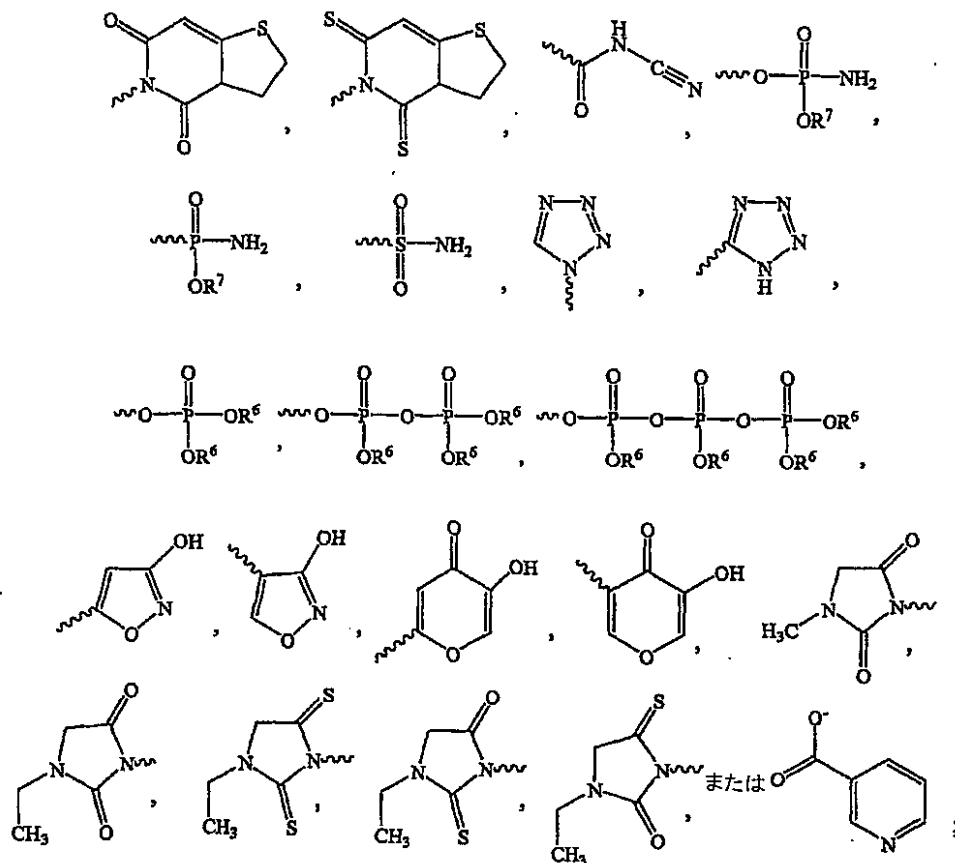


【 0 1 3 1 】

であり、

(i) Wは出現するごとに独立に、OH、COOH、CHO、COOR⁵、SO₃H

【化 15】



10

20

【0132】

であり、ただし、

(i) R^5 は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは複数のハロ、OH、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

30

(ii) R^6 は出現するごとに独立に、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または($C_2 \sim C_6$) アルキニルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは2つのハロ、OH、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

(iii) R^7 は出現するごとに独立に、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル基、($C_2 \sim C_6$) アルケニル基、または($C_2 \sim C_6$) アルキニル基であり、かつ、

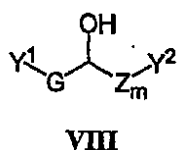
(j) X は、 z が 0 から 4 までの整数である (CH_2) $_z$ または PH である化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはそれらの混合物を包含する。

40

【0133】

特定の実施形態では、本発明は、式 VII I

【化 16】



【0134】

の化合物であって、

(a) Z は、 CH_2 、 $CH=CH$ 、またはフェニルであり、ただし、 m は出現するご

50

とに独立に 1 から 9 までの範囲の整数であるが、Z がフェニルである場合には、それに伴う m は 1 であり、

(b) G は、x が 1、2、3、または 4 である $(CH_2)_x$ 、 $CH_2CH=CHCH_2$ 、 $CH=CH$ 、 CH_2 -フェニル- CH_2 、またはフェニル基であり、

(c) Y^1 および Y^2 は出現するごとに独立に、L、V、 $C(R^1)(R^2)-(CH_2)_c-C(R^3)(R^4)-(CH_2)_n-Y$ 、または $C(R^1)(R^2)-(CH_2)_c-V$ であり、ただし、c は 1 または 2 であり、n は 0 から 4 までの範囲の整数であり、G が、x が 1、2、3、または 4 である $(CH_2)_x$ である場合には、 W^2 は CH_3 であり、

(d) R^1 または R^2 は出現するごとに独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、また、 Y^1 および Y^2 の一方または両方が $C(R^1)(R^2)-(CH_2)_c-C(R^3)(R^4)-(CH_2)_n-W$ である場合には、メチレン基が形成されるように、 R^1 および R^2 は両方とも H であることができ、

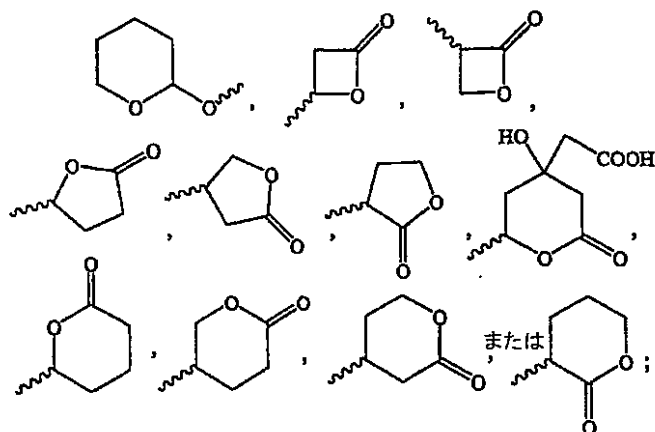
(e) R^3 は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、フェニル、ベンジル、Cl、Br、CN、 NO_2 、または CF_3 であり、

(f) R^4 は、OH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、フェニル、ベンジル、Cl、Br、CN、 NO_2 、または CF_3 であり、

(g) L は $C(R^1)(R^2)-(CH_2)_n-W$ であり、

(h) V は、

【化 17】



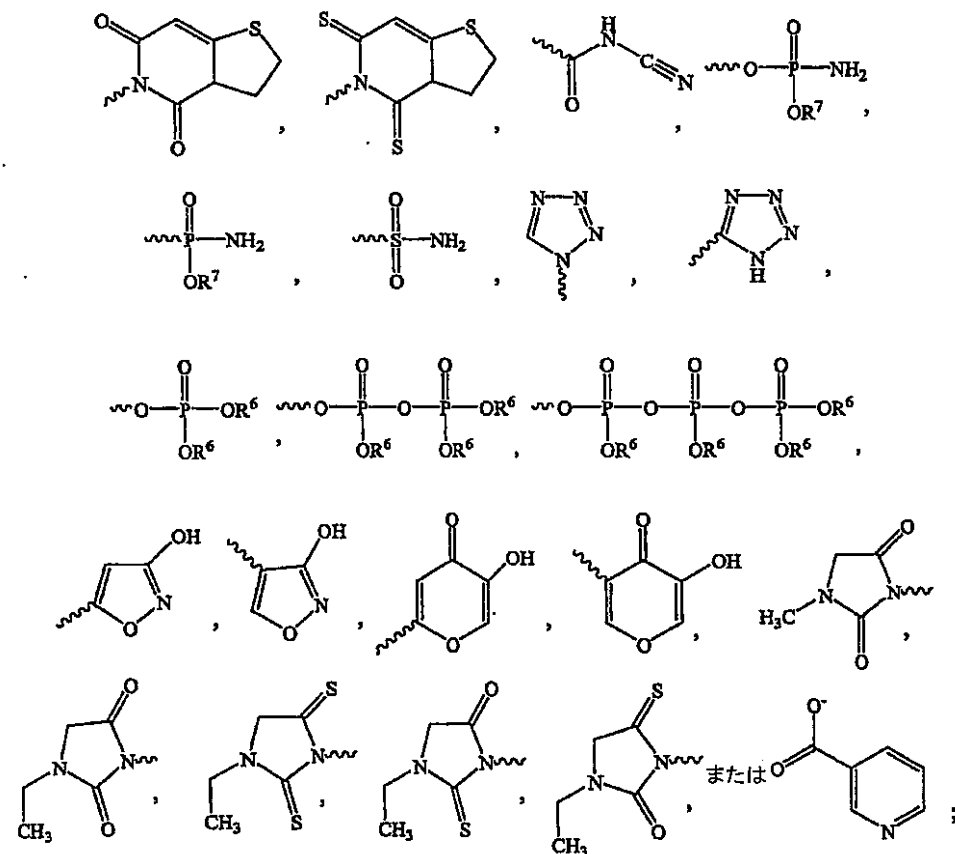
【0135】

であり、

(i) W は出現するごとに独立に、OH、COOH、CHO、 $COOR^5$ 、 SO_3H

、

【化 18】



10

20

【0136】

であり、ただし、

(i) R^5 は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル基、フェニル、またはベンジル基であり、かつ、置換されていないか、1つまたは複数のハロ、OH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

30

(ii) R^6 は出現するごとに独立に、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、または $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは2つのハロ、OH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、かつ、

(iii) R^7 は出現するごとに独立に、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、または $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルである

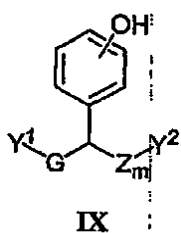
化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはそれらの混合物を包含する。

【0137】

別の特定の実施形態では、本発明は式IX

40

【化 19】



【0138】

の化合物であって、

50

(a) Zは、 CH_2 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、またはフェニルであり、ただし、mは出現するごとに独立に1から9までの範囲の整数であるが、Zがフェニルである場合には、それに伴うmは1であり、

(b) Gは、xが1、2、3、または4である $(\text{CH}_2)_x$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、 CH_2 -フェニル- CH_2 、またはフェニルであり、

(c) Y^1 および Y^2 は出現するごとに独立に、L、V、 $\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)-(\text{CH}_2)_c-\text{C}(\text{R}^3)(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}$ 、または $\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)-(\text{CH}_2)_c-\text{V}$ であり、ただし、cが1または2であり、nが0から4までの範囲の整数であり、Gが、xが1、2、3、または4である $(\text{CH}_2)_x$ である場合には、 W^2 は CH_3 であり、

10

(d) R^1 または R^2 は出現するごとに独立に、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、また、 Y^1 および Y^2 の一方または両方が $\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)-(\text{CH}_2)_c-\text{C}(\text{R}^3)(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_n-\text{W}$ である場合には、メチレン基が形成されるように、 R^1 および R^2 は両方ともHであることができ、

(e) R^3 は、H、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシ、フェニル、ベンジル、Cl、Br、CN、 NO_2 、または CF_3 であり、

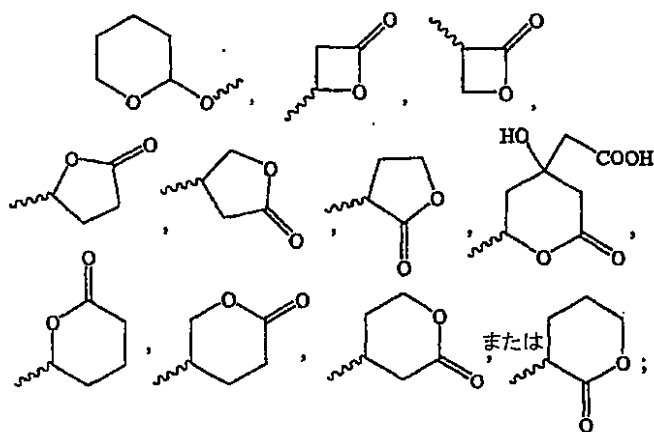
(f) R^4 は、OH、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシ、フェニル、ベンジル、Cl、Br、CN、 NO_2 、または CF_3 であり、

20

(g) Lは $\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)-(\text{CH}_2)_n-\text{W}$ であり、

(h) Vは、

【化20】



30

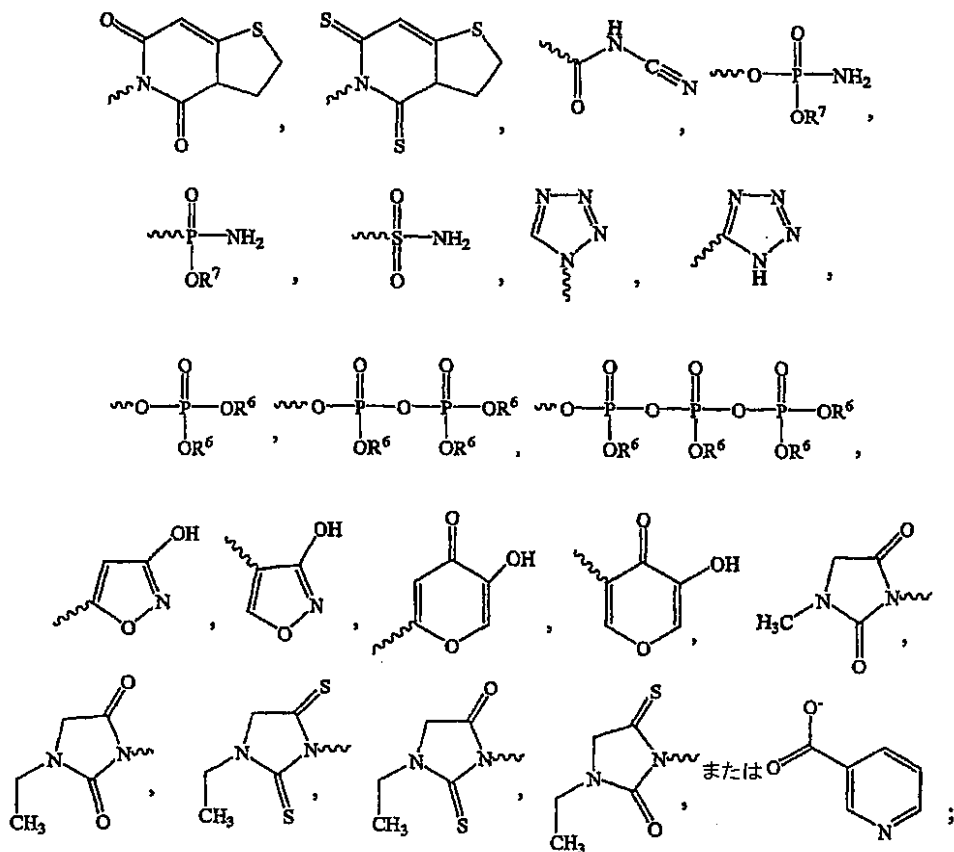
【0139】

であり、

(i) Wは出現するごとに独立に、OH、COOH、CHO、 COOR^5 、 SO_3H

40

【化 2 1】



10

20

【0140】

であり、ただし、

(i) R^5 は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは複数のハロ、OH、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

30

(ii) R^6 は出現するごとに独立に、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または($C_2 \sim C_6$) アルキニルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは2つのハロ、OH、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、かつ、

(iii) R^7 は出現するごとに独立に、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または($C_2 \sim C_6$) アルキニルである

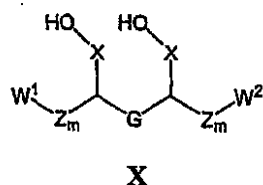
化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはそれらの混合物を包含する。

【0141】

本発明は、式 X

40

【化 2 2】



X

【0142】

の化合物であって、

(a) Z は出現するごとに独立に、 CH_2 、 $CH=CH$ 、またはフェニルであり、た

50

だし、 m は出現するごとに独立に1から9までの範囲の整数であるが、 Z がフェニルである場合には、 m は1であり、

(b) G は、 x が1から7である $(CH_2)_x$ 、 $CH_2CH=CHCH_2$ 、 $CH=CH$ 、 CH_2 -フェニル- CH_2 、またはフェニルであり、

(c) W^1 および W^2 は独立に、 L 、 V 、 G 、 $C(R^1)(R^2)-(CH_2)_c-C(R^3)(R^4)-(CH_2)_n-Y$ 、または $C(R^1)(R^2)-(CH_2)_c-V$ であり、ただし、 c は1または2であり、 n は0から7までの範囲の整数であり、

(d) R^1 または R^2 は出現するごとに独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、また、 W^1 および W^2 の一方または両方が $C(R^1)(R^2)-(CH_2)_c-C(R^3)(R^4)-(CH_2)_n-Y$ である場合には、メチレン基が形成されるように、 R^1 および R^2 は両方ともHであることができ；あるいは、 R^1 および R^2 と、それらが両方とも結合している炭素とが合わさって $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル基を形成し、

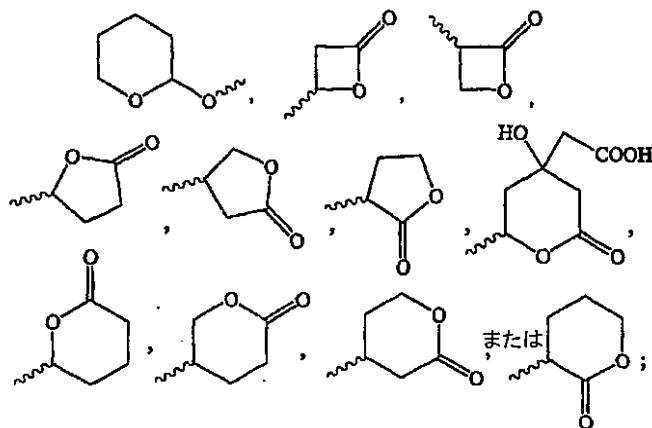
(e) R^3 は、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、フェニル、ベンジル、 Cl 、 Br 、 CN 、 NO_2 、または CF_3 であり、

(f) R^4 は、 OH 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、フェニル、ベンジル、 Cl 、 Br 、 CN 、 NO_2 、または CF_3 であり、

(g) L は、 n が0から5までの整数である $C(R^1)(R^2)-(CH_2)_n-Y$ であり、

(h) V は、

【化23】



【0143】

であり、

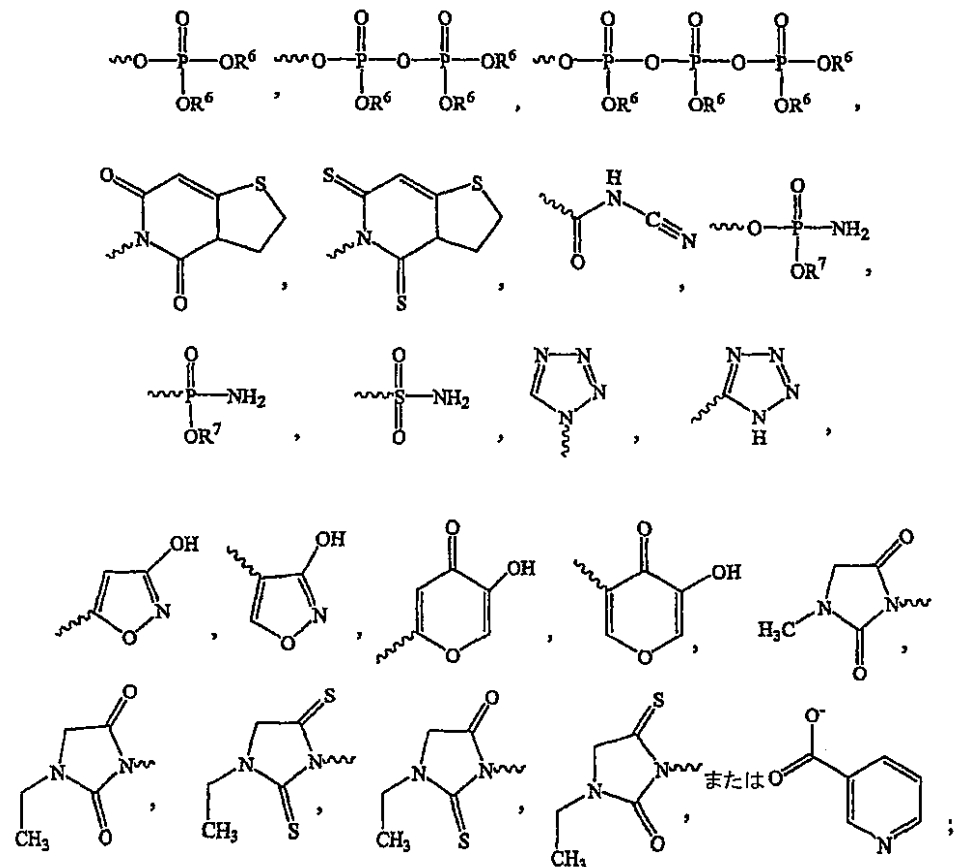
(i) Y は出現するごとに独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 OH 、 $COOH$ 、 $COOR^5$ 、 SO_3H 、

10

20

30

【化 2 4】



10

20

【0144】

であり、ただし、

(i) R^5 は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは複数のハロ、OH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

30

(ii) R^6 は出現するごとに独立に、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、または $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは2つのハロ、OH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

(iii) R^7 は出現するごとに独立に、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、または $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルであり、かつ、

(j) X は、 z が0から4までの整数である $(CH_2)_z$ またはPHである

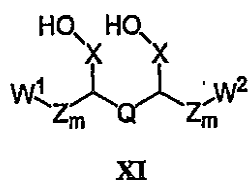
化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはそれらの混合物をさらに包含する。

【0145】

40

別の実施形態では、本発明は、式XI

【化 2 5】



XI

【0146】

の化合物であって、

50

(a) Zは出現するごとに独立に、 CH_2 または $\text{CH}=\text{CH}$ であり、ただし、mは出現するごとに独立に1から9までの範囲の整数であり、

(b) Qは、xが2、3、または4である $(\text{CH}_2)_x$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$ 、または $\text{CH}=\text{CH}$ であり、

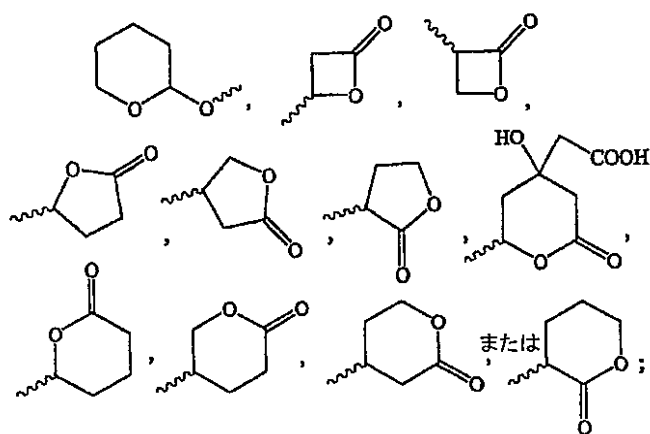
(c) W^1 および W^2 は独立に、L、V、または、cが1もしくは2である $\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2) - (\text{CH}_2)_c - \text{V}$ であり、

(d) R^1 および R^2 は出現するごとに独立に、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、フェニル、またはベンジルであるか、あるいは、 R^1 および R^2 と、それらが両方とも結合している炭素とが合わさって $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ シクロアルキル基を形成し、

(e) Lは、nが0から5までの範囲の整数である $\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2) - (\text{CH}_2)_n - \text{Y}$ であり、

(f) Vは、

【化26】

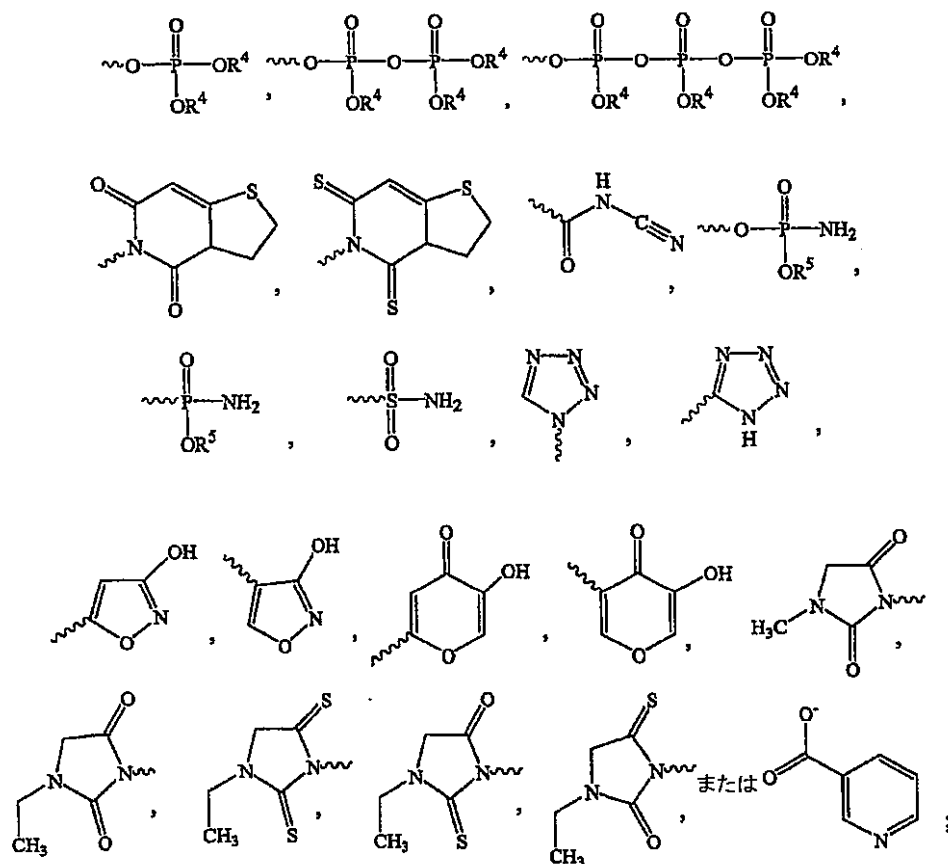


【0147】

であり、

(g) Yは出現するごとに独立に、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、OH、COOH、COOR³、SO₃H、

【化 27】



10

20

【0148】

であり、ただし、

(i) R^3 は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは複数のハロ、OH、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

30

(ii) R^4 は出現するごとに独立に、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または($C_2 \sim C_6$) アルキニルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは2つのハロ、OH、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、かつ、

(iii) R^5 は出現するごとに独立に、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または($C_2 \sim C_6$) アルキニルである

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはそれらの混合物を包含する。

【0149】

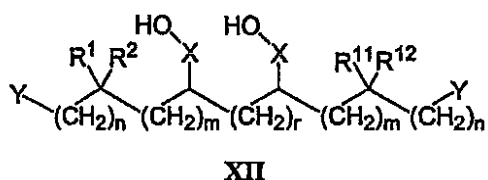
式XIでは、Yは出現するごとに独立に、OH、 $COOR^3$ 、またはCOOHであることが好ましい。

40

【0150】

さらに別の実施形態では、本発明は、式XII

【化 28】



XII

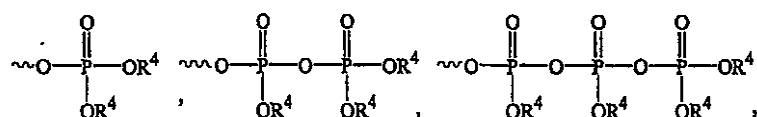
50

【 0 1 5 1 】

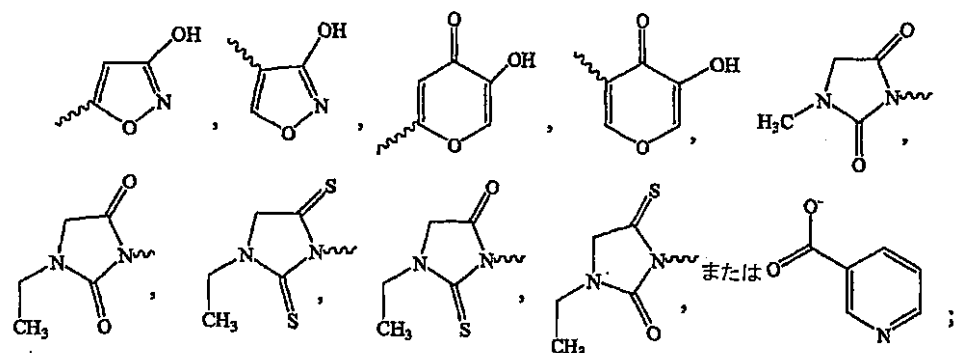
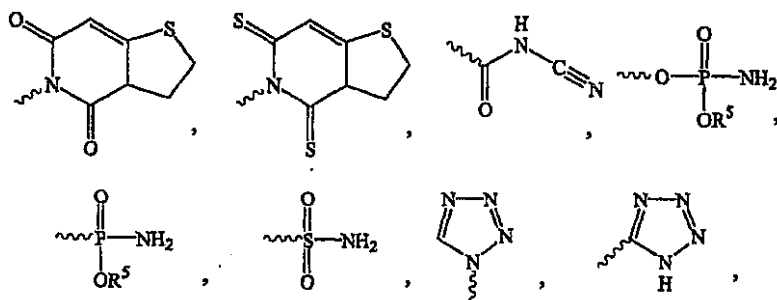
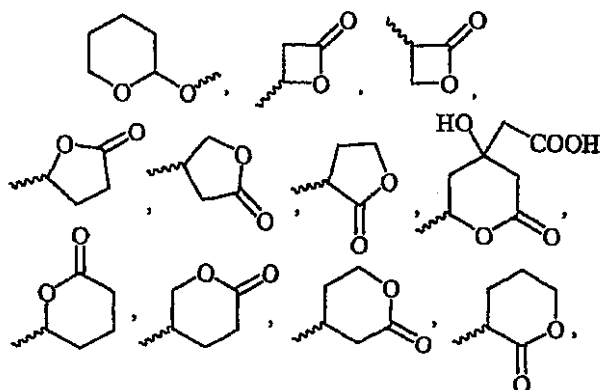
の化合物であって、

- (a) mは出現するごとに独立に、1から9までの範囲の整数であり、
- (b) rは2、3、または4であり、
- (c) nは出現するごとに独立に、0から7までの範囲の整数であり、
- (d) R^1 、 R^2 、 R^{11} 、および R^{12} は出現するごとに独立に、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、フェニル、またはベンジルであるか、あるいは、 R^1 および R^2 と、それらが両方とも結合している炭素とが合わさって($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル基を形成するか、あるいは、 R^{11} および R^{12} と、それらが両方とも結合している炭素とが合わさって($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル基を形成し、かつ、
- (e) Yは出現するごとに独立に、($C_1 \sim C_6$)アルキル、OH、COOH、COOR³、SO₃H、

【化 2 9】



【 0 1 5 2 】



【 0 1 5 3 】

であり、ただし、

(i) R^3 は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは複数のハロ、OH、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

(ii) R^4 は出現するごとに独立に、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または($C_2 \sim C_6$) アルキニルであり、かつ、1つまたは2つのハロ、OH、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されているか、または置換されておらず；

(iii) R^5 は出現するごとに独立に、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または($C_2 \sim C_6$) アルキニルであり、かつ、

(f) X は(CH_2) $_z$ またはPHであり、ただし、 z は0から4までの整数である化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはそれらの混合物を包含する。

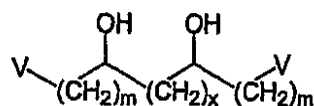
【0154】

式XIIでは、 Y は出現するごとに独立に、OH、 $COOR^3$ 、または $COOH$ であることが好ましい。

【0155】

さらに別の実施形態では、本発明は、式XIII

【化30】



XIII

【0156】

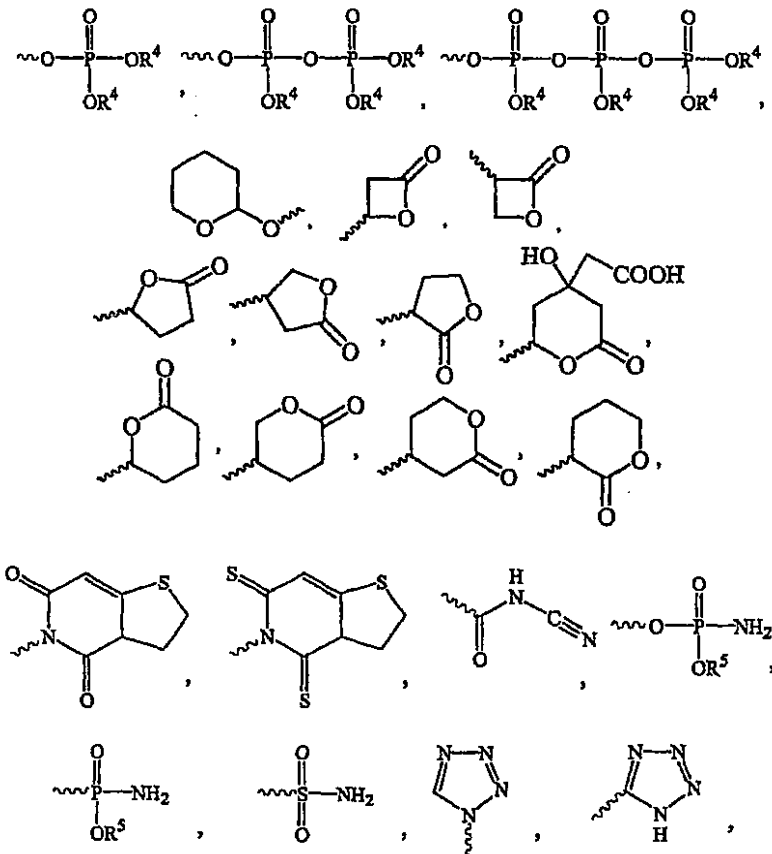
の化合物であって、

(a) m は出現するごとに独立に、1から9までの範囲の整数であり、

(b) x は2、3、または4であり、

(c) V は、

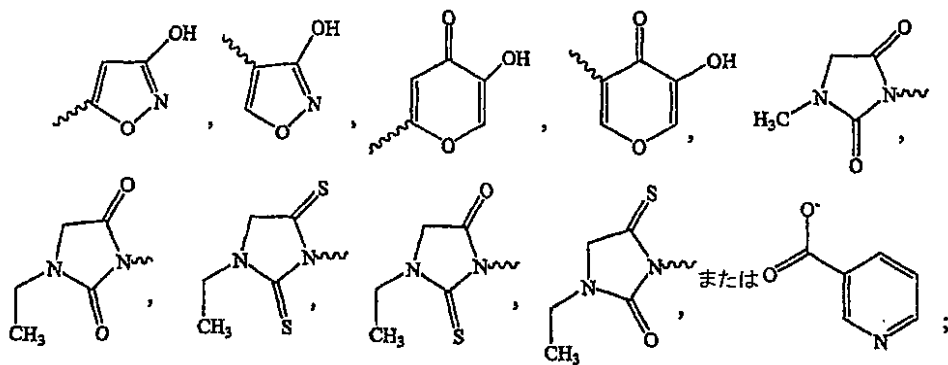
【化 3 1】



10

20

【 0 1 5 7 】



30

【 0 1 5 8 】

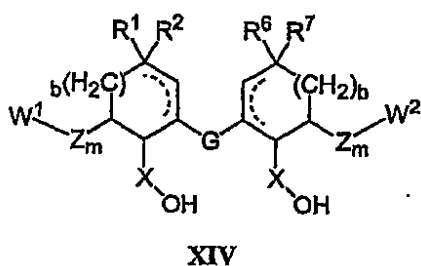
である

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはそれらの混合物を包含する。

【 0 1 5 9 】

さらに別の実施形態では、本発明は、式 X I V

【化 3 2】



XIV

40

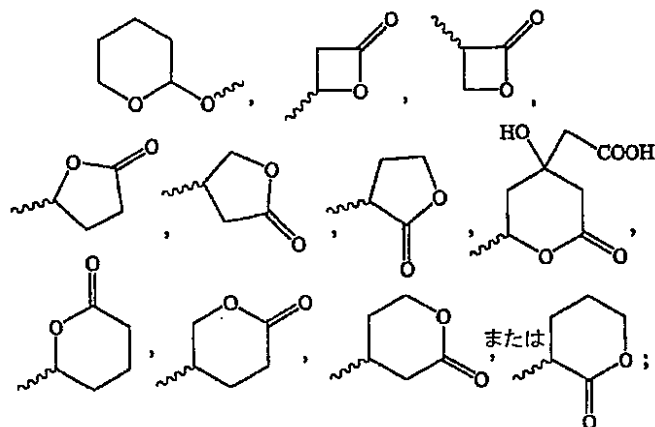
50

の化合物であって、

(b) Gは、xが1から7である $(CH_2)_x$ 、 $CH_2CH=CHCH_2$ 、 $CH=CH$ 、 CH_2 -フェニル- CH_2 、またはフェニルであり、

(c) W^1 および W^2 は、 n が 0 から 7 までの範囲の整数である $C(R^1)(R^2)$ - $(CH_2)_n - Y$ 、

10



20

であり、

(d) R^8 および R^9 は出現するごとに独立に、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、フェニル、またはベンジルであるか、あるいは、 R^8 および R^9 が含まれて、カルボニル基を形成することができ、

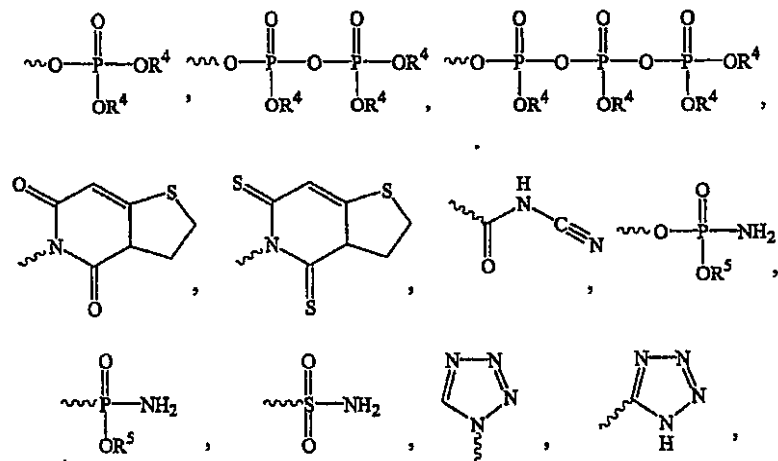
(e) R^1 および R^2 は出現するごとに独立に、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルフェニル基、またはベンジルであるか、あるいは、 R^1 および R^2 が合わさって、カルボニル基を形成することができ、あるいは、 R^1 および R^2 と、それらが両方とも結合している炭素とが合わさって $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル基を形成し、

(f) R⁶およびR⁷は出現するごとに独立に、Hまたは(C₁~C₆)アルキルであるか、あるいは、R⁶およびR⁷が合わさって、カルボニル基を形成することができ、あるいは、R⁶およびR⁷と、それらが両方とも結合している炭素とが合わさって(C₃~C₇)シクロアルキル基を形成し、

(g) Yは出現するごとに独立に、(C₁ ~ C₆)アルキル、OH、COOH、COR³、SO₃H、

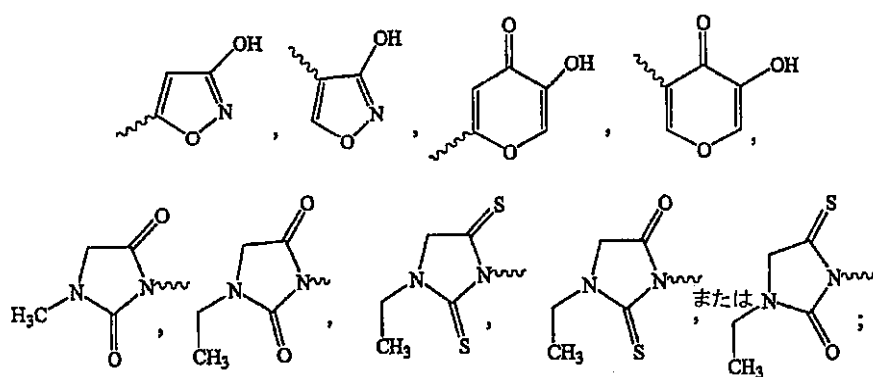
30

【化 3 4】



10

【0162】



20

【0163】

であり、ただし、

(i) R^3 が、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは複数のハロ、OH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

30

(ii) R^4 は出現するごとに独立に、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、または $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは2つのハロ、OH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

(iii) R^5 は出現するごとに独立に、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、または $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルであり、

(h) b は出現するごとに独立に0または1であり、あるいは任意選択で、1つまたは複数の追加の炭素間結合が存在し、上記炭素間結合が存在する場合に、1つまたは複数の炭素間二重結合が完成し、

40

(i) X が $(CH_2)_z$ または Ph であり、ただし、z は0から4までの整数である化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、幾何異性体、もしくはそれらの混合物を包含する。

【0164】

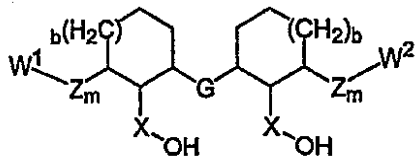
式XIVでは、 W^1 および W^2 は出現するごとに独立に、 $C(R^1)(R^2)(CH_2)_n - Y$ 基であり、かつ、Y は出現するごとに独立に、OH、 $COOR^3$ 、またはCOOHであることが好ましい。

【0165】

さらに別の実施形態では、本発明は、式XV

50

【化 3 5】



XV

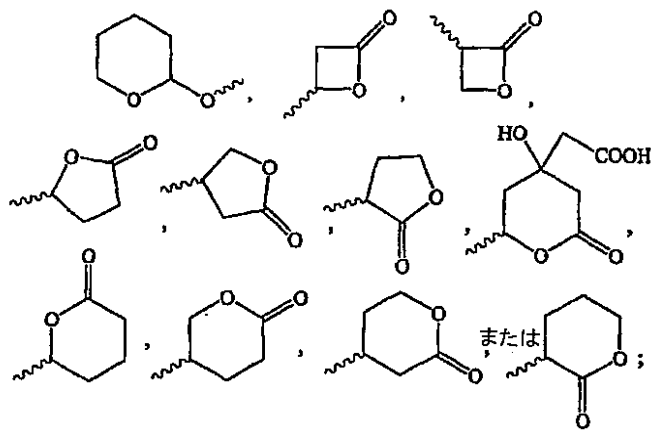
【 0 1 6 6 】

の化合物であって、

- (a) m は出現することに独立に、1 から 5 までの範囲の整数であり、
 (b) X は、 z が 0 から 4 までの整数である $(CH_2)_z$ または Ph であり、
 (c) W^1 および W^2 は、 n が 0 から 7 までの範囲の整数である $C(R^1)(R^2)$
 $-(CH_2)_n - Y$ 、

10

【化 3 6】²



20

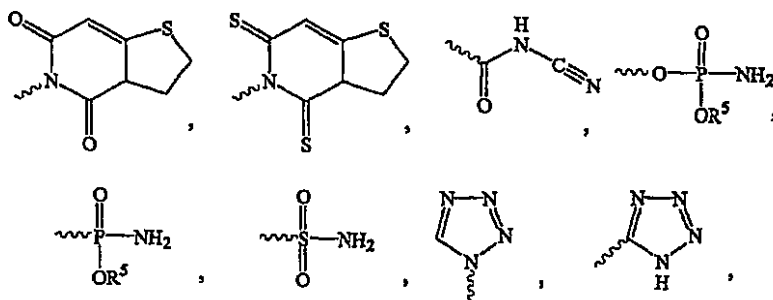
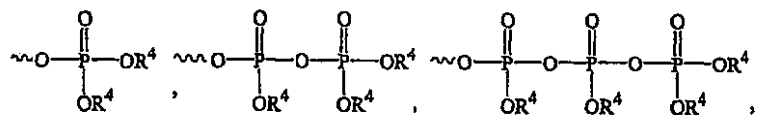
【 0 1 6 7 】

であり、

- (d) R^1 および R^2 は出現するごとに独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、または $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルであるか、あるいは、 R^1 および R^2 と、それらが両方とも結合している炭素とが合わさって $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル基を形成し、
- (e) Y が $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(CH_2)_n OH$ 、 $(CH_2)_n COOH$ 、 $(CH_2)_n COOR^3$ 、 SO_3H 、

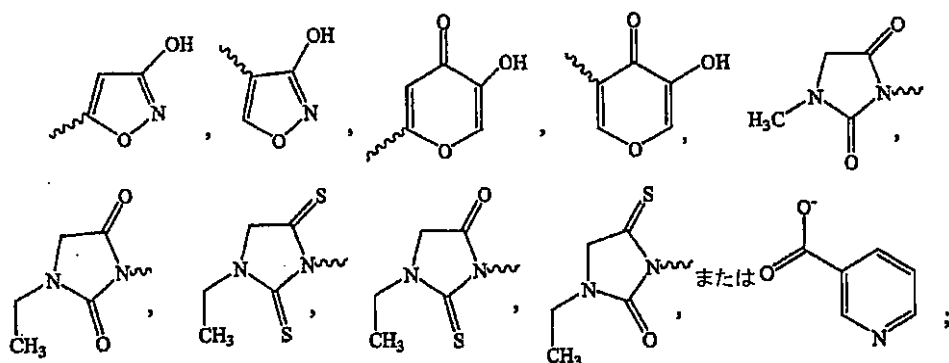
30

【化 3 7】



40

【 0 1 6 8 】



10

【0169】

であり、ただし、

(i) R^3 が、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは複数のハロ、OH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

(ii) R^4 は出現するごとに独立に、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、または $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは2つのハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

20

(iii) R^5 は出現するごとに独立に、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、または $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルである；

(f) b は出現するごとに独立に、0または1であり、かつ、

(g) X は $(CH_2)_z$ またはPhであり、ただし、 z は0から4までの整数である化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、幾何異性体、もしくはそれらの混合物を包含する。

【0170】

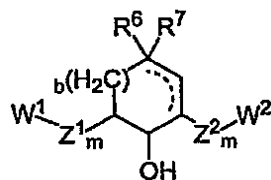
化合物XVでは、 W^1 および W^2 が独立に、 $C(R^1)(R^2)(CH_2)_n - Y$ 基であり、かつ、 Y は出現するごとに独立に、OH、 $COOR^3$ 、または $COOH$ であることが好ましい。

30

【0171】

別の実施形態では、本発明は、式XVI

【化38】



XVI

40

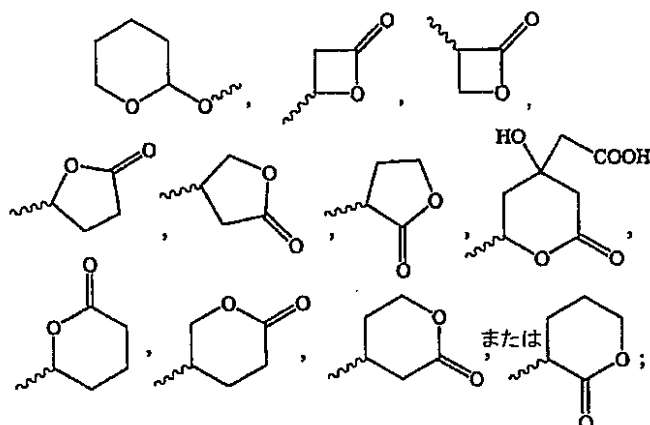
【0172】

の化合物であって、

(a) Z^1_m および Z^2_m は出現するごとに独立に、 CH_2 、 $CH=CH$ 、またはフェニル基であり、ただし、 m は出現するごとに独立に1から5までの範囲の整数であるが、 Z がフェニル基である場合には、それに伴う m は1であり、

(b) W^1 および W^2 は、 n が0から4までの範囲の整数である $C(R^1)(R^2) - (CH_2)_n - Y$ 、

【化 3 9】



【 0 1 7 3 】

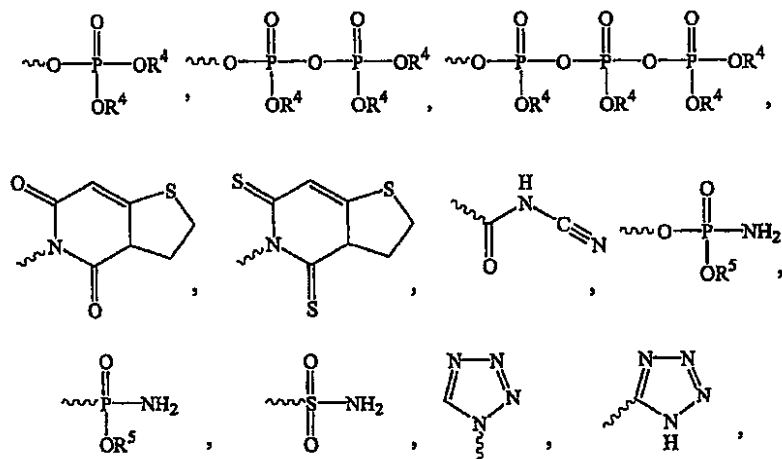
であり、

(c) R^1 および R^2 は出現するごとに独立に、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、フェニル、またはベンジルであるか、あるいは、 R^1 および R^2 が両方とも H であり、

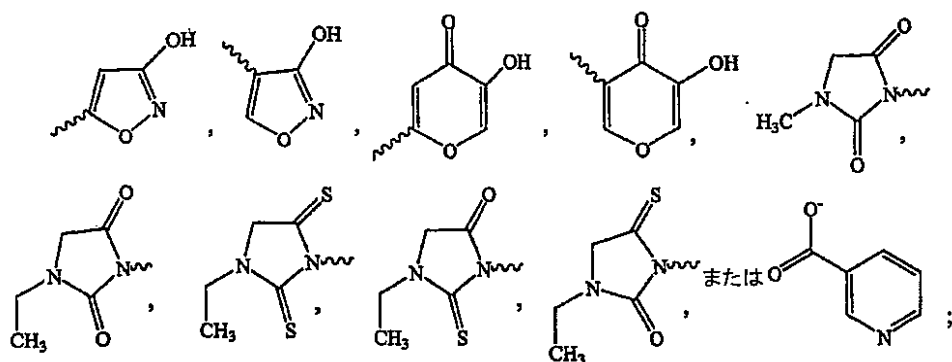
(d) R⁶ および R⁷ は出現するごとに独立に、H または (C₁ ~ C₆) アルキルであるか、あるいは、R⁶ および R⁷ が合わさってカルボニル基を形成し、

(e) Y が、 OH 、 $COOH$ 、 $COOR^3$ 、 SO_3H 、

【化 4 0】



【 0 1 7 4 】



【 0 1 7 5 】

であり、ただし、

(i) R^3 は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、かつ、置換されていないか、1つま

たは複数のハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

(ii) R^4 は出現するごとに独立に、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または($C_2 \sim C_6$) アルキニルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは2つのハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

(iii) R^5 は出現するごとに独立に、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または($C_2 \sim C_6$) アルキニルであり、かつ、

(f) p は出現するごとに独立に0または1であり、あるいは任意選択で、1つまたは複数の追加の炭素間結合が存在し、上記炭素間結合が存在する場合に、1つまたは複数の炭素間二重結合が完成する

10

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはそれらの混合物を包含する。

【0176】

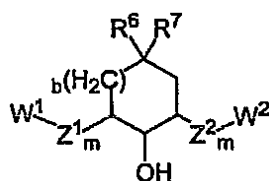
式XVIでは、 W^1 および W^2 は出現するごとに独立に、 $C(R^1)(R^2)(CH_2)_n - Y$ 基であり、かつ、Y は出現するごとに独立に、OH、 $COOR^3$ 、またはCOOHであることが好ましい。

【0177】

さらに別の実施形態では、本発明は、式XVII

【化41】

20



XVII

【0178】

の化合物であって、

(a) Z は出現するごとに独立に、 CH_2 または $CH=CH$ であり、ただし、m は出現するごとに独立に1から9までの範囲の整数であり、

30

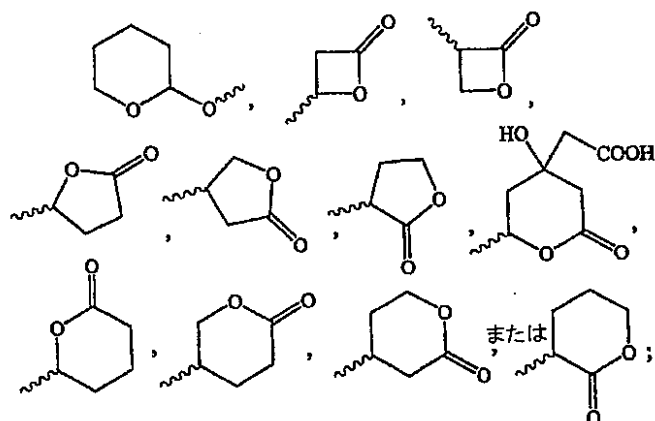
(b) W^1 および W^2 が独立に、L、V、または、c が1もしくは2である $C(R^1)(R^2) - (CH_2)_c - V$ であり、G が、x が1、2、3、または4である $(CH_2)_x$ である場合には、 W^2 は CH_3 であり、

(c) R^1 および R^2 は出現するごとに独立に、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、

(d) L は、n が0から4までの範囲の整数である $C(R^1)(R^2) - (CH_2)_n - Y$ であり、

(e) V が、

【化 4 2】



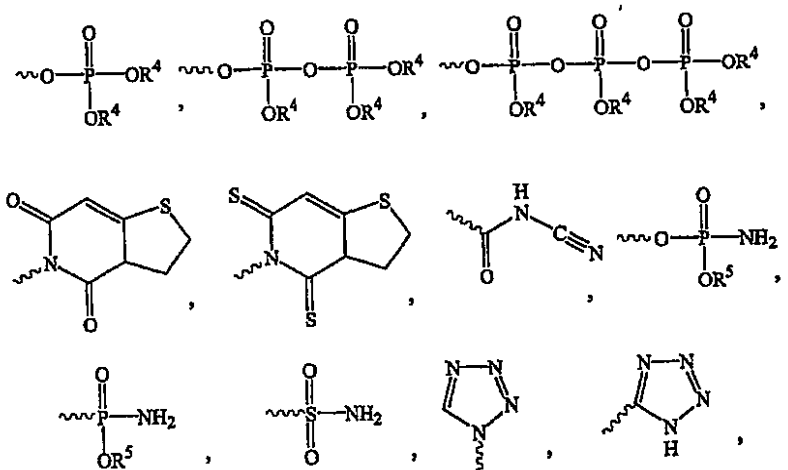
10

【 0 1 7 9 】

であり、

(f) Yは出現するごとに独立に、OH、COOH、CHO、COOR³、SO₃H

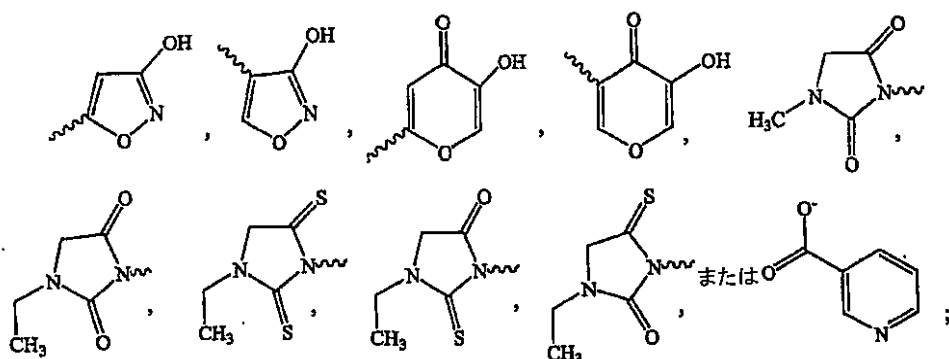
【化 4 3】



20

30

【 0 1 8 0 】



40

【 0 1 8 1 】

であり、ただし、

(i) R³が、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは複数のハロ、OH、(C₁~C₆)アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

(ii) R⁴は出現するごとに独立に、H、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、または(C₂~C₆)アルキニルであり、かつ、置換されていないか、

50

1つまたは2つのハロ、OH、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

(iii) R⁵は出現するごとに独立に、H、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₂ ~ C₆)アルケニル、または(C₂ ~ C₆)アルキニルであり、かつ、

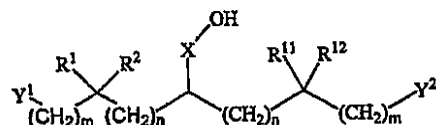
(g) Xがそれぞれ独立に、PHまたは(CH₂)_rであり、ただし、rが1、2、3、または4である

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはそれらの混合物を包含する。

【0182】

本発明は、式XVII

【化44】



XVIII

【0183】

の化合物であって、

(a) mは出現するごとに独立に、0から5までの範囲の整数であり、

(b) nは出現するごとに独立に、3から7までの範囲の整数であり、

(c) Xは、zが0から4までの整数である(CH₂)_zまたはPhであり、

(d) R¹およびR²は出現するごとに独立に、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₂ ~ C₆)アルケニル、(C₂ ~ C₆)アルキニル、フェニル、またはベンジルであるか、あるいは、R¹およびR²と、それらが両方とも結合している炭素とが合わさって(C₃ ~ C₇)シクロアルキル基を形成し、

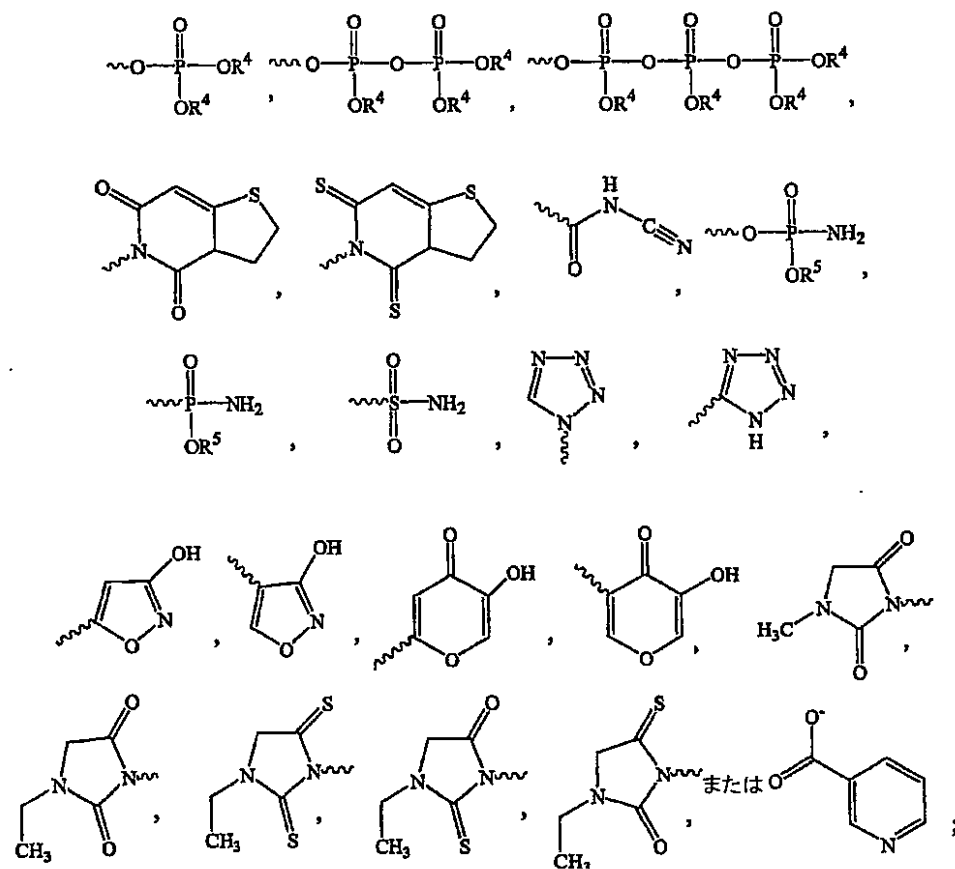
(e) R¹¹およびR¹²の存在それぞれと、それらが両方とも結合している炭素とが合わさって(C₃ ~ C₇)シクロアルキル基を形成し、

(f) Y¹およびY²は出現するごとに独立に、(C₁ ~ C₆)アルキル、OH、COOH、COOR³、SO₃H、

10

20

【化 4 5】



10

20

【0184】

であり、ただし、

(i) R^3 が、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは複数のハロ、OH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

30

(ii) R^4 は出現するごとに独立に、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、または $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは2つのハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

(iii) R^5 は出現するごとに独立に、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、または $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルである

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはそれらの混合物を包含する。

【0185】

式 I の例示的化合物では、Y は出現するごとに独立に、OH、 COOR^3 、またはCOOHである。

40

【0186】

式XVII I の他の化合物は、mが0のものである。

【0187】

式XVII I の他の化合物は、mが1のものである。

【0188】

式XVII I の他の化合物は、nが4のものである。

【0189】

式XVII I の他の化合物は、nが5のものである。

【0190】

50

式XVIIの他の化合物は、 z が0のものである。

【0191】

式XVIIの他の化合物は、 z が1のものである。

【0192】

式XVIIの他の化合物は、 Y^1 および Y^2 がそれぞれ独立に($C_1 \sim C_6$)アルキルのものである。

【0193】

式Iの他の化合物は、 Y^1 および Y^2 がそれぞれメチルのものである。

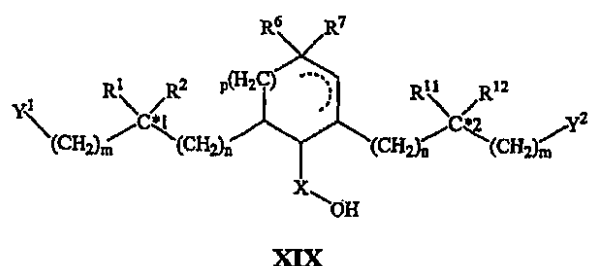
【0194】

式Iの他の化合物は、 R^1 および R^2 の存在それぞれと、それらが両方とも結合している炭素とが合わさって($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル基を形成しているものである。 10

【0195】

別の実施形態では、本発明は、式XIX

【化46】



20

【0196】

の化合物であって、

(a) R^1 および R^2 は出現するごとに独立に、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、フェニル、またはベンジルであるか、あるいは、 R^1 および R^2 と、それらが両方とも結合している炭素とが合わさって($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル基を形成し、

(b) R^{11} および R^{12} の存在それぞれと、それらが両方とも結合している炭素とが合わさって($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル基を形成し、 30

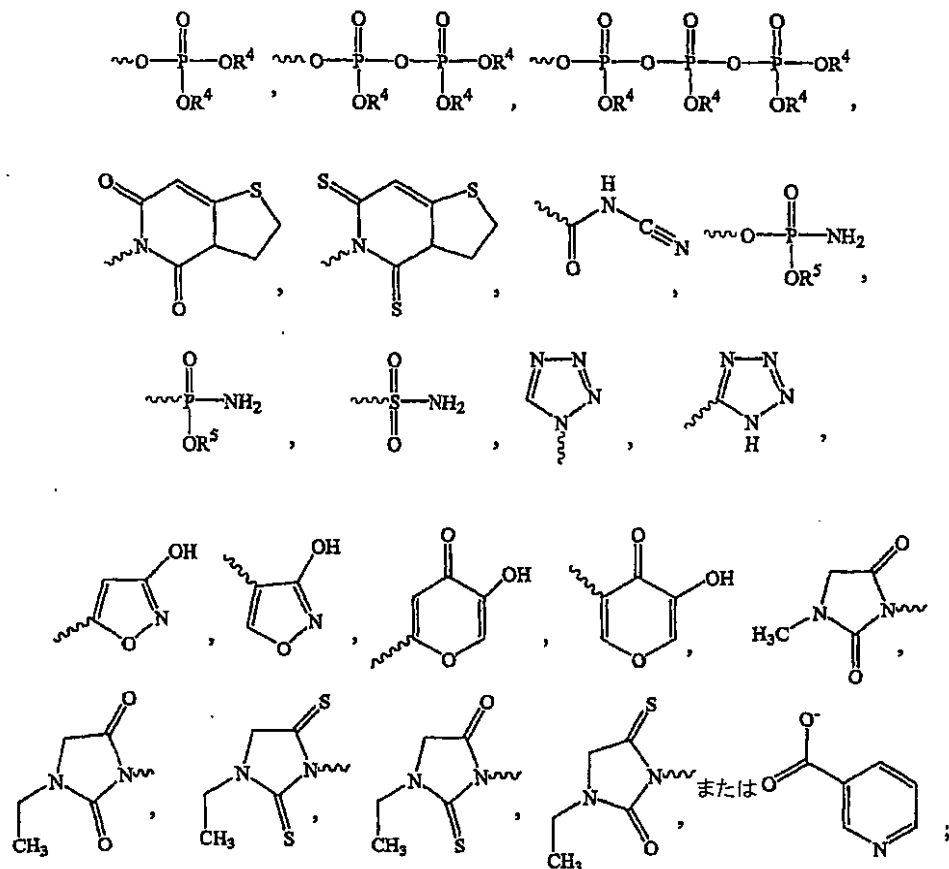
(c) n は出現するごとに独立に、1から7までの範囲の整数であり、

(d) X は、 z が0から4までの整数である(CH_2) $_z$ またはPhであり、

(e) m は出現するごとに独立に、0から4までの範囲の整数であり、

(f) Y^1 および Y^2 の存在がそれぞれ独立に、($C_1 \sim C_6$)アルキル、 CH_2O 、 $C(O)OH$ 、 $OC(O)R^3$ 、 $C(O)OR^3$ 、 SO_3H 、

【化 47】



10

20

【0197】

であり、ただし、

(i) R^3 は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは複数のハロ、OH、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

30

(ii) R^4 は出現するごとに独立に、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または($C_2 \sim C_6$) アルキニルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは2つのハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

(iii) R^5 は出現するごとに独立に、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または($C_2 \sim C_6$) アルキニルであり、かつ、

(g) b が0または1であり、あるいは任意選択で、1つまたは複数の追加の炭素間結合が存在し、上記炭素間結合が存在する場合に、1つまたは複数の炭素間二重結合が完成する

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはそれらの混合物を包含する。

40

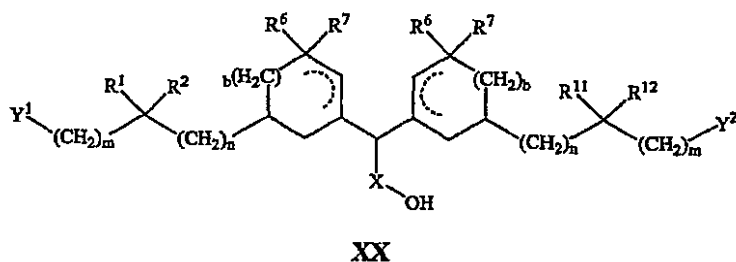
【0198】

式XIXの例示的化合物は、 R^1 および R^2 の存在それぞれと、それらが両方とも結合している炭素とが合わさって($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル基を形成しているものである。

【0199】

別の実施形態では、本発明は、式XX

【化48】



【0200】

10

の化合物であって、

(a) R^1 および R^2 は出現するごとに独立に、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、フェニル、またはベンジルであるか、あるいは、 R^1 および R^2 と、それらが両方とも結合している炭素とが合わさって($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル基を形成し、

(b) R^{11} および R^{12} の存在それぞれと、それらが両方とも結合している炭素とが合わさって($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル基を形成し、

(c) n は出現するごとに独立に、1 から 7 までの範囲の整数であり、

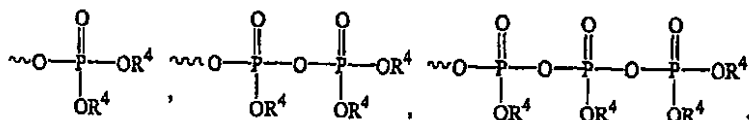
(d) X は、 z が 0 から 4 までの整数である (CH_2) $_z$ または Ph であり、

(e) m は出現するごとに独立に、0 から 4 までの範囲の整数であり、

20

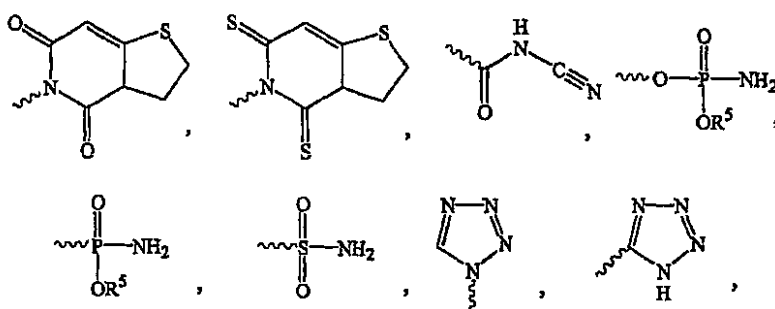
(f) Y^1 および Y^2 の存在がそれぞれ独立に、($C_1 \sim C_6$) アルキル、 CH_2OH 、 $C(O)OH$ 、 $OC(O)R^3$ 、 $C(O)OR^3$ 、 SO_3H 、

【化49】

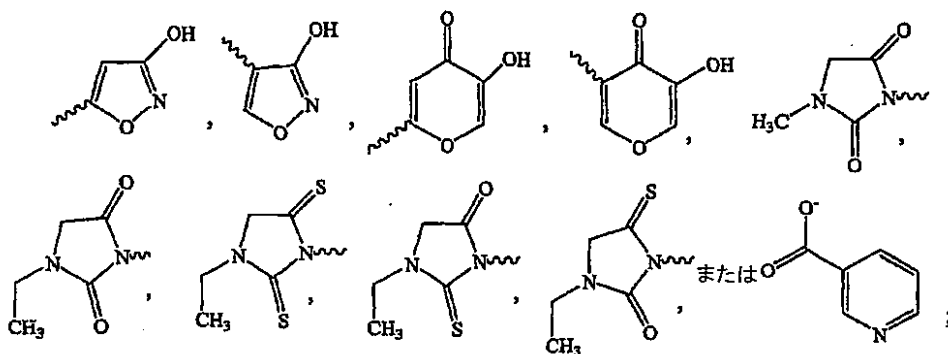


【0201】

30



40



【0202】

であり、ただし、

50

(i) R^3 は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは複数のハロ、OH、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

(ii) R^4 は出現するごとに独立に、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または($C_2 \sim C_6$) アルキニルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは2つのハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

(iii) R^5 は出現するごとに独立に、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または($C_2 \sim C_6$) アルキニルであり、かつ、

10

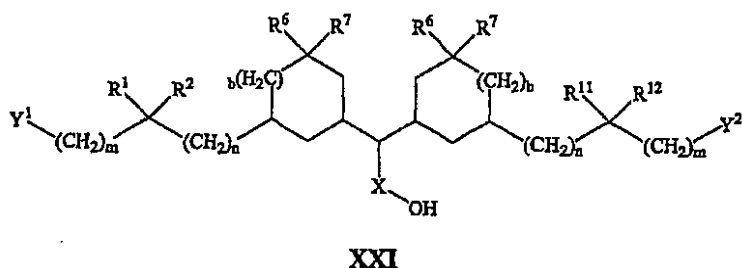
(g) b は出現するごとに独立に0または1であり、あるいは任意選択で、1つまたは複数の追加の炭素間結合が存在し、上記炭素間結合が存在する場合に、1つまたは複数の炭素間二重結合が完成する

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはそれらの混合物を包含する。

【0203】

別の実施形態では、本発明は、式XXI

【化50】



20

【0204】

の化合物であって、

(a) R^1 および R^2 は出現するごとに独立に、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、フェニル、またはベンジルであるか、あるいは、 R^1 および R^2 と、それらが両方とも結合している炭素とが合わさって($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル基を形成し、

30

(b) R^{11} および R^{12} の存在それぞれと、それらが両方とも結合している炭素とが合わさって($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル基を形成し、

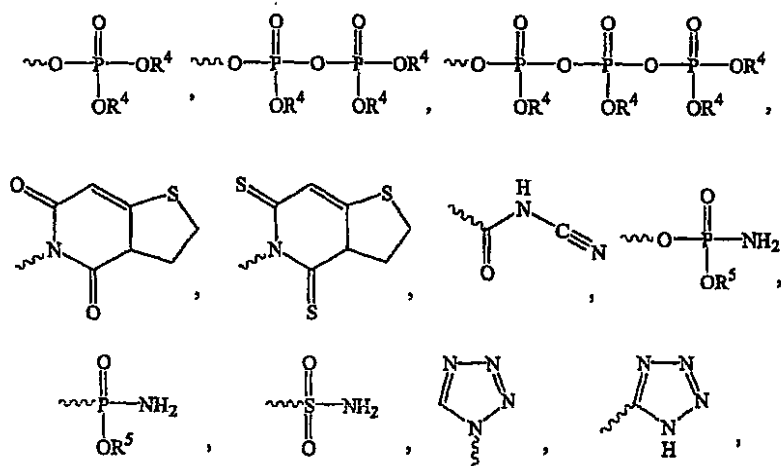
(c) n は出現するごとに独立に、1から7までの範囲の整数であり、

(d) X は、 z が0から4までの整数である(CH_2) $_z$ またはPhであり、

(e) m は出現するごとに独立に、0から4までの範囲の整数であり、

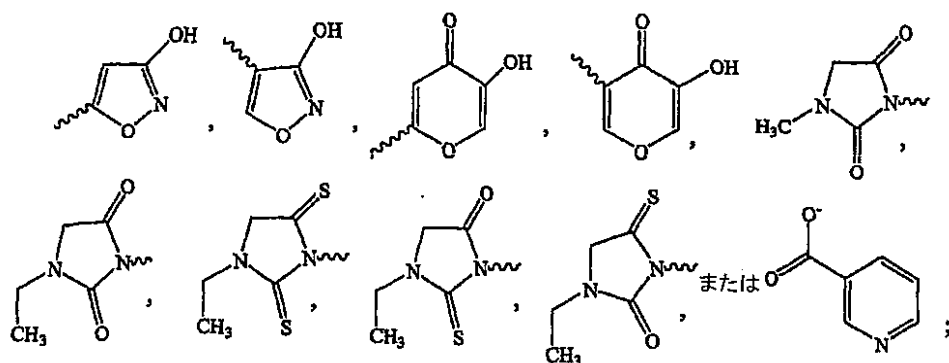
(f) Y^1 および Y^2 の存在がそれぞれ独立に、($C_1 \sim C_6$) アルキル、 CH_2OH 、 $C(O)OH$ 、 $OC(O)R^3$ 、 $C(O)OR^3$ 、 SO_3H 、

【化 5 1】



10

【 0 2 0 5 】



20

【 0 2 0 6 】

であり、ただし、

(i) R^3 が、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは複数のハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており

30

(ii) R^4 は出現するごとに独立に、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、または $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは2つのハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

(iii) R^5 は出現するごとに独立に、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、または $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルであり、かつ、

(g) b が 0 または 1 であり、あるいは任意選択で、1つまたは複数の追加の炭素間結合が存在し、上記炭素間結合が存在する場合に、1つまたは複数の炭素間二重結合が完成する

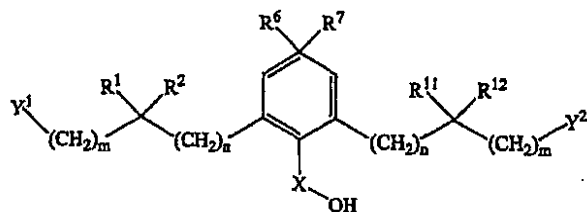
40

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはそれらの混合物を包含する。

【 0 2 0 7 】

別の実施形態では、本発明は、式 XXII

【化52】



XXII

【0208】

10

の化合物であって、

(a) R^1 および R^2 は出現するごとに独立に、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニ、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、フェニル、ベンジルであるか、あるいは、 R^1 および R^2 と、それらが両方とも結合している炭素とが合わさって($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル基を形成し、

(b) R^{11} および R^{12} の存在それぞれと、それらが両方とも結合している炭素とが合わさって($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル基を形成し、

(c) n は出現するごとに独立に、1 から 7 までの範囲の整数であり、

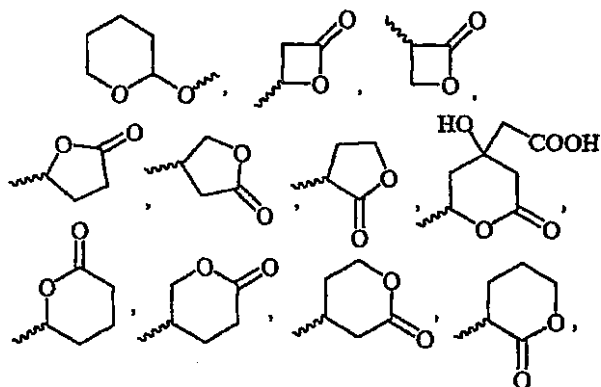
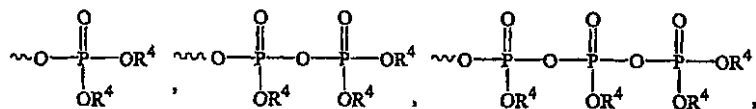
(d) X は、 z が 0 から 4 までの整数である(CH_2) $_z$ または Ph であり、

(e) m は出現するごとに独立に、0 から 4 までの範囲の整数であり、かつ、

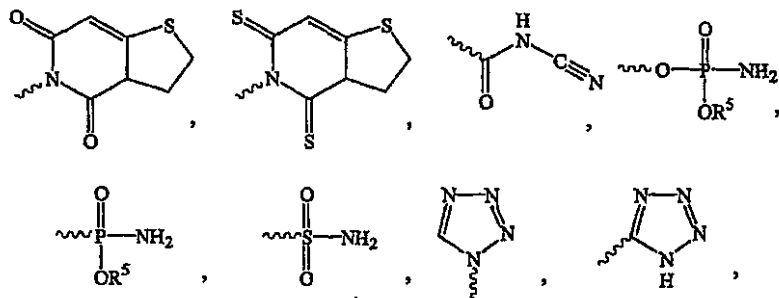
20

(f) Y^1 および Y^2 の存在がそれぞれ独立に、($C_1 \sim C_6$) アルキル、 CH_2OH 、 $C(O)OH$ 、 $OC(O)R^3$ 、 $C(O)OR^3$ 、 SO_3H 、

【化53】

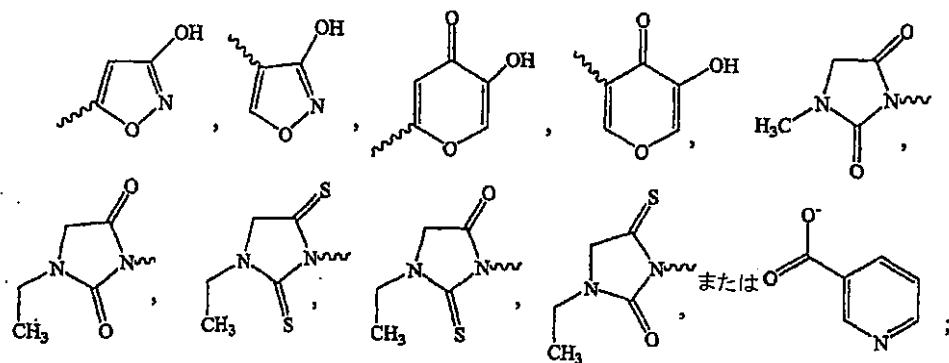


30



40

【0209】



10

【0210】

であり、ただし、

(i) R^3 が、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、フェニル、またはベンジルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは複数のハロ、OH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、

(ii) R^4 は出現するごとに独立に、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、または $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルであり、かつ、置換されていないか、1つまたは2つのハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、またはフェニルの各基で置換されており、かつ、

20

(iii) R^5 は出現するごとに独立に、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、または $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルである

化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはそれらの混合物を包含する。

【0211】

本発明は、本発明の1つまたは複数の化合物を含む医薬組成物をさらに提供する。特定の医薬組成物は、担体、賦形剤、希釈剤、またはそれらの混合物を含むことができる、薬学的に許容されるビヒクルをさらに含む。

【0212】

本発明は、老化、アルツハイマー病、癌、心血管疾患、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖代謝障害、異脂肪血症、異リポタンパク血症、胆汁産生の促進、脂質逆輸送の促進、高血圧、インポテンズ、炎症、インシュリン抵抗性、胆汁からの脂質除去、C反応性タンパク質の変調、肥満、胆汁からのオキシステロール除去、膵炎、パーキンソン病、ペロオキシソーム増殖活性化受容体関連障害、胆汁からのリン脂質除去、腎疾患、敗血症、代謝症候群障害（例えば、X症候群）、および血栓障害を治療または予防する方法であって、そのような治療または予防を必要とする患者に、本発明の化合物を、治療上有効な量投与することを含む方法を提供する。

30

【0213】

本発明は、家畜の肉の脂肪含有量を減少させる方法であって、そのような脂肪含有量の減少を必要とする家畜に、本発明の化合物または医薬組成物を、治療上有効な量投与することを含む方法をさらに提供する。

40

【0214】

本発明は、鳥禽卵のコレステロール含有量を減少させる方法であって、鳥禽種に、本発明の化合物を、治療上有効な量投与することを含む方法を提供する。

【0215】

本発明の化合物は、担体、賦形剤、希釈剤、またはそれらの混合物を含む医薬組成物に添合された場合に特に有用である。しかし、本発明の化合物は、賦形剤または希釈剤と共に投与する必要はなく、ゲルキャップまたは薬物送達装置で送達することもできる。

【0216】

本発明の特定の実施形態では、本発明の化合物を、別の治療薬と併用投与する。もう一

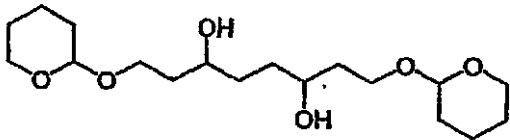
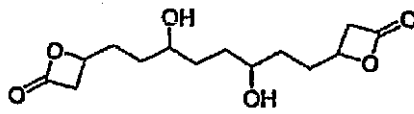
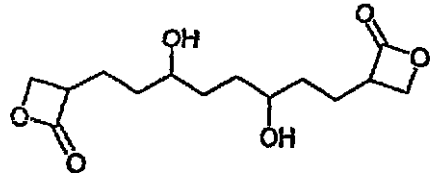
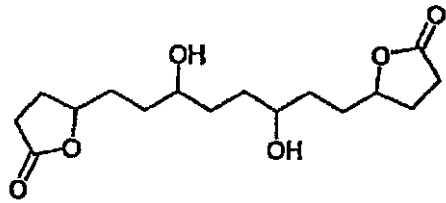
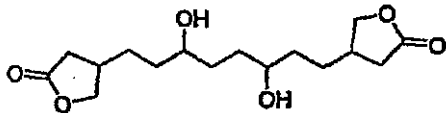
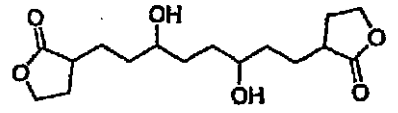
50

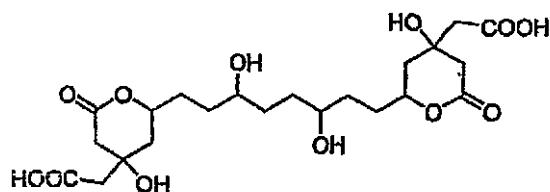
方の治療薬は、本発明の化合物を単独で投与した場合と比較して、付加的または相乗的な効果を提供する。他の治療薬の例には、ロバスタチン；チアゾリジンジオンまたはフィブレート；胆汁酸結合樹脂；ナイアシン；肥満防止薬；ホルモン；チロフォスチン；スルホニル尿素系薬物；ビグアナイド；グルコシダーゼ阻害剤；アポリポタンパク質 A - I アゴニスト；アポリポタンパク質 E；心臓脈管薬；HDL 上昇剤；HDL 促進剤、あるいはアポリポタンパク質 A - I、アポリポタンパク質 A - I V および / またはアポリポタンパク質遺伝子の調節物質が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【 0 2 1 7 】

本発明の化合物の例示的な実例は、式 I ~ X X I I によって包含され、さらに以下に示すもの、ならびに、それらの薬学的に許容される塩、水和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何異性体も含む。

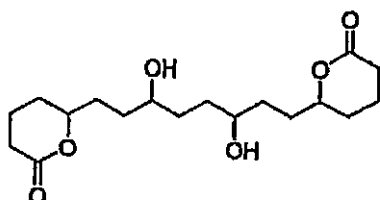
【表 1】

 <p>1-8-ビス-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-オクタン-3,6-ジオール 化合物1</p>	
 <p>1,8-ビス-(4-(オキセタン-2-オン))-オクタン-3,6-ジオール 化合物2</p>	10
 <p>1,8-ビス-(4-(オキセタン-2-オン))-オクタン-3,6-ジオール 化合物3</p>	20
 <p>1,8-ビス-(5-(ジヒドロ-フラン-2-オン))-オクタン-3,6-ジオール 化合物4</p>	30
 <p>1,8-ビス-(4-(ジヒドロ-フラン-2-オン))-オクタン-3,6-ジオール 化合物5</p>	
 <p>1,8-ビス-(3-(ジヒドロ-フラン-2-オン))-オクタン-3,6-ジオール 化合物6</p>	40

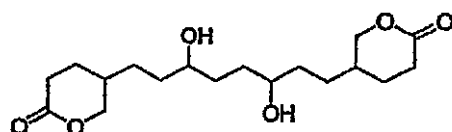


{2-[8-(4-カルボキシメチル-4-ヒドロキシ-6-オキソ-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-3,6-ジヒドロキシ-オクチル]-4-ヒドロキシ-6-オキソ-テトラヒドロ-ピラン-4-イル}-酢酸
化合物7

10

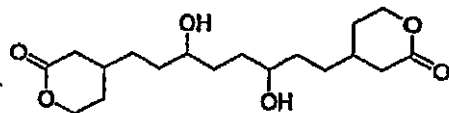


1,8-ビス-(6-(テトラヒドロ-ピラン-2-オン))-オクタン-3,6-ジオール
化合物8



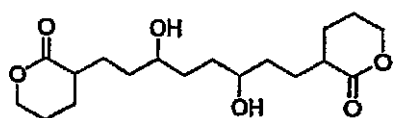
1,8-ビス-(5-(テトラヒドロ-ピラン-2-オン))-オクタン-3,6-ジオール
化合物9

20

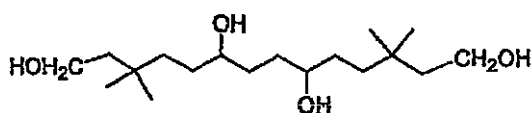


1,8-ビス-(4-(テトラヒドロ-ピラン-2-オン))-オクタン-3,6-ジオール
化合物10

30

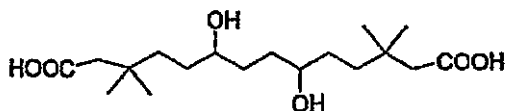


1,8-ビス-(3-(テトラヒドロ-ピラン-2-オン))-オクタン-3,6-ジオール
化合物11

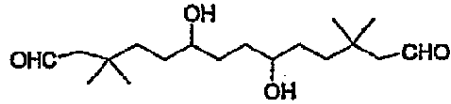


3,3,12,12-テトラメチル-テトラデカン-1,6,9,14-テトラオール
化合物12

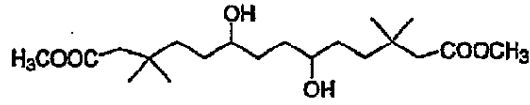
40



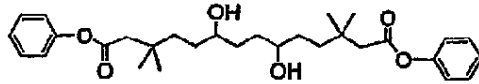
6,9-ジヒドロキシ-3,3,12,12-テトラメチル-テトラデカン二酸
化合物13



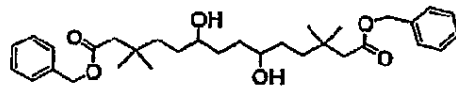
6,9-ジヒドロキシ-3,3,12,12-テトラメチル-テトラデカンジアル
化合物14



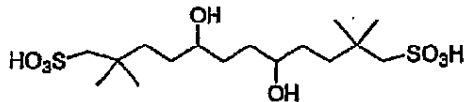
6,9-ジヒドロキシ-3,3,12,12-テトラメチル-テトラデカンニ酸ジメチルエステル
化合物15



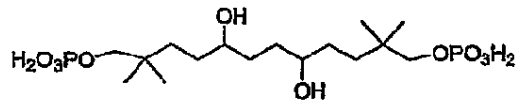
6,9-ジヒドロキシ-3,3,12,12-テトラメチル-テトラデカンニ酸ジフェニルエステル
化合物16



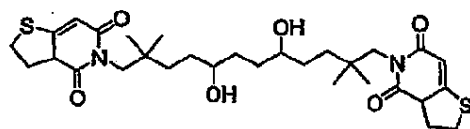
6,9-ジヒドロキシ-3,3,12,12-テトラメチル-テトラデカンニ酸ジベンジルエステル
化合物17



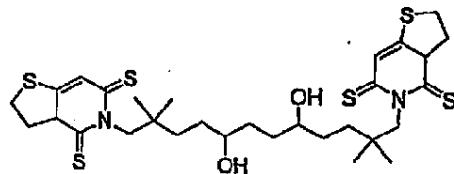
5,8-ジヒドロキシ-2,2,11,11-テトラメチル-ドデカン-1,12-ジスルホン酸
化合物18



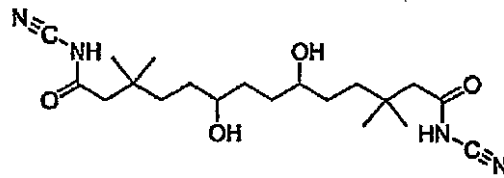
リン酸モノ-(5,8-ジヒドロキシ-2,2,11,11-テトラメチル-1,2-ホスホノオキシドデシル)エ
ステル
化合物19



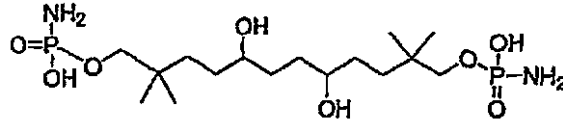
1,12-ビス-(N-(3,3a-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2,c]ピリジン-4,6-ジオン))-5,8-ジヒドロ
キシ-2,2,11,11-テトラメチル-ドデカン
化合物20



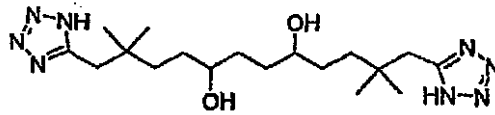
1,12-ビス-(N-3,3a-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2,c]ピリジン-4,6-ジチオキソ))-5,8-ジヒドロ
キシ-2,2,11,11-テトラメチル-ドデカン
化合物21



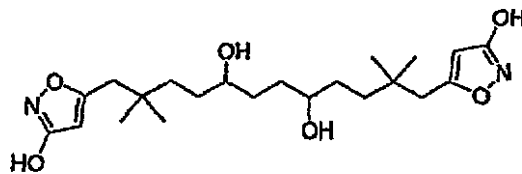
1,14-ビス-(N-シアノアミド)-6,9-ジヒドロキシ-3,3,12,12-テトラメチル-テトラデカン
化合物22



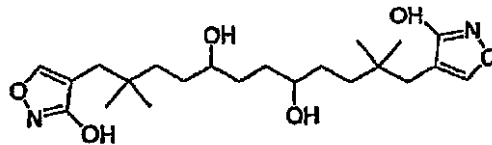
ホスホルアミド酸モノ-[12-(アミノ-ヒドロキシ-ホスホリルオキシ)-5,8-ジヒドロキシ-
2,2,11,11-テトラメチル-ドデシル]
化合物23



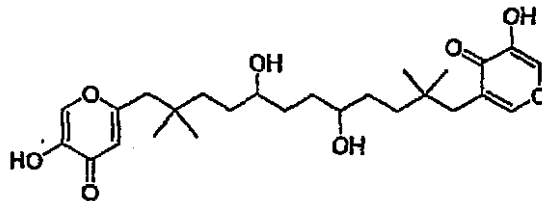
2,2,11,11-テトラメチル-1,12-ビス-(1H-テトラゾール-5-イル)-ドデカン-5,8-ジオール
化合物24



1,12-ビス-(3-ヒドロキシ-イソオキサゾール-5-イル)-2,2,11,11-テトラメチル-ドデカン-
5,8-ジオール
化合物25



1,12-ビス-(3-ヒドロキシ-イソオキサゾール-4-イル)-2,2,11,11-テトラメチル-ドデカン-
5,8-ジオール
化合物26



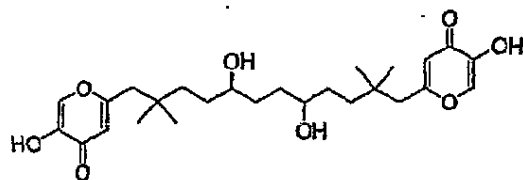
1-(6-(3-ヒドロキシ-ピラン-4-オン))-12-(5-(3-ヒドロキシ-ピラン-4-オン))-2,2,11,11-テ
トラメチル-ドデカン-5,8-ジオール
化合物27

10

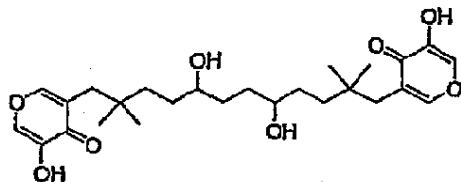
20

30

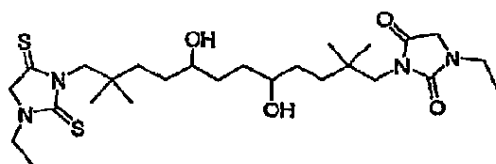
40



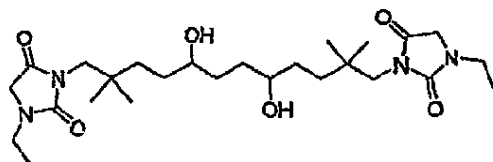
1,12-ビス-(6-(3-ヒドロキシ-ピラン-4-オン))-2,2,11,11-テトラメチルドデカン-5,8-ジオール
化合物28



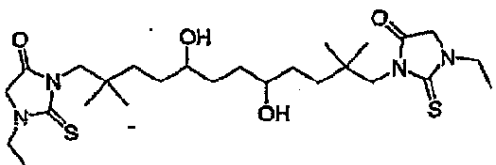
1,12-ビス-(5-(3-ヒドロキシ-ピラン-4-オン))-2,2,11,11-テトラメチルドデカン-5,8-ジオール
化合物29



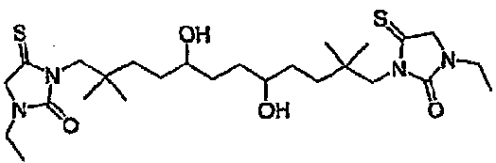
1-エチル-3-[12-(3-エチル-2,5-ジチオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-5,8-ジヒドロキシ-2,2,11,11-テトラメチルドデシル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン
化合物30



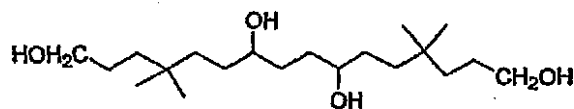
1,12-ビス-(1-エチル-イミダゾリン-3-イル-2,4-ジオン)-2,2,11,11-テトラメチルドデカン-5,8-ジオール
化合物31



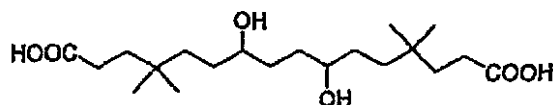
1,12-ビス-(1-エチル-イミダゾリン-3-イル-2-チオキソ-4-オン)-2,2,11,11-テトラメチルドデカン-5,8-ジオール
化合物32



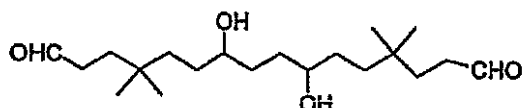
1,12-ビス-(1-エチル-イミダゾリン-3-イル-4-チオキソ-2-オン)-2,2,11,11-テトラメチルドデカン-5,8-ジオール
化合物33



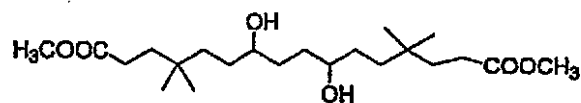
4,4,13,13-テトラメチル-ヘキサデカン-1,7,10,16-5エトラオール
化合物34



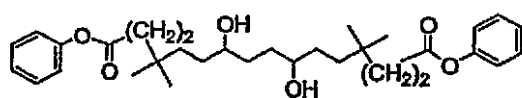
7,10-ジヒドロキシ-4,4,13,13-テトラメチル-ヘキサデカン二酸
化合物35



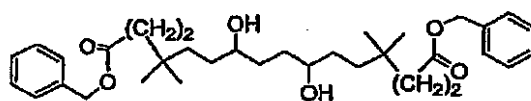
7,10-ジヒドロキシ-4,4,13,13-テトラメチル-ヘキサデカンジアル
化合物36



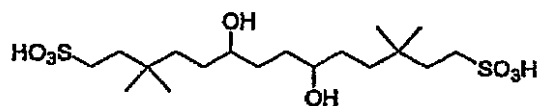
7,10-ジヒドロキシ-4,4,13,13-テトラメチル-ヘキサデカン二酸ジメチルエステル
化合物37



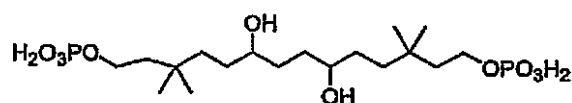
7,10-ジヒドロキシ-4,4,13,13-テトラメチル-ヘキサデカン二酸ジフェニルエステル
化合物38



7,10-ジヒドロキシ-4,4,13,13-テトラメチル-ヘキサデカン二酸ジベンジルエステル
化合物39



6,9-ジヒドロキシ-3,3,12,12-テトラメチル-テトラデカン-1,14-ジスルホン酸
化合物40



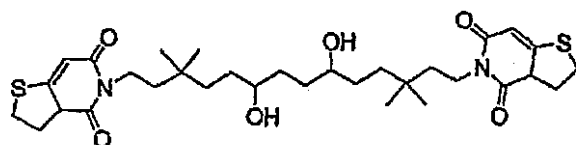
リン酸モノ-(6,9-ジヒドロキシ-3,3,12,12-テトラメチル-14-ホスホノオキシ-テトラデシル)
エステル
化合物41

10

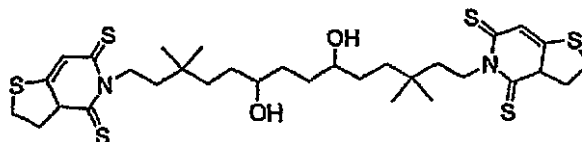
20

30

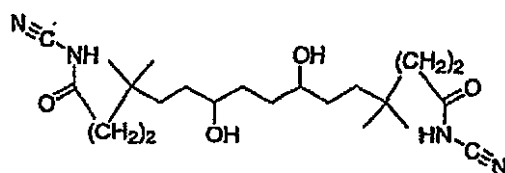
40



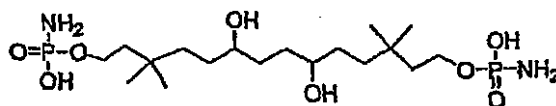
1,14-ビス-(3,3a-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2,c]ピリジン-4,6-ジオン)-3,3,12,12-テトラメチル-テトラデカン-6,9-
化合物42



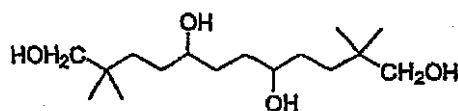
1,14-ビス-(3,3a-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2,c]ピリジン-4,6-ジチオキソ)-3,3,12,12-テトラメチル-テトラデカン-6,9-ジオール
化合物43



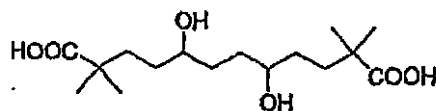
1,14-ビス(3,3a-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2,c]ピリジン-4,6-ジチオキソ)-3,3,12,12-テトラメチル-テトラデカン-6,9-ジオール
化合物44



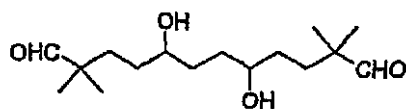
ホスホルアミド酸モノ-[14-アミノ-ヒドロキシ-ホスホリルオキシ]-6,9-ジヒドロキシ-3,3,12,12-テトラメチル-テトラデシル]エステル
化合物45



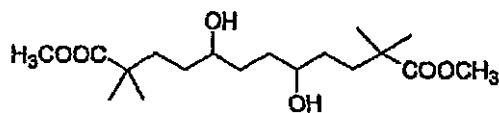
2,2,11,11-テトラメチルドデカン-1,5,8,12-テトラオール
化合物46



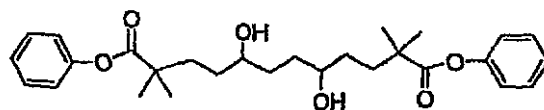
5,8-ジヒドロキシ-2,2,11,11-テトラメチルドデカン二酸
化合物47



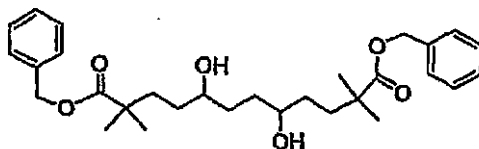
5,8-ジヒドロキシ-2,2,11,11-テトラメチルドデカンジアル
化合物48



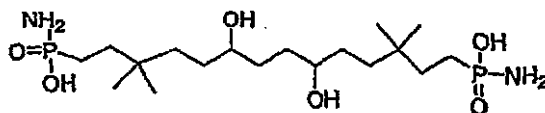
5,8-ジヒドロキシ-2,2,11,11-テトラメチル-ドデカン二酸ジメチルエステル
化合物49



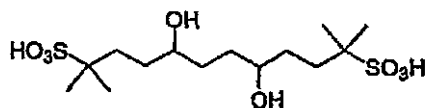
5,8-ジヒドロキシ-2,2,11,11-テトラメチル-ドデカン二酸ジフェニルエステル
化合物50



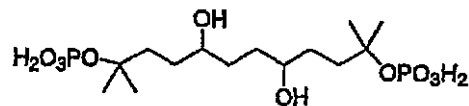
5,8-ジヒドロキシ-2,2,11,11-テトラメチル-ドデカン二酸ジベンジルエステル
化合物51



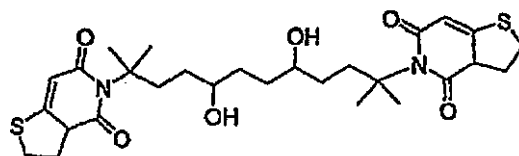
ホスホラミン酸モノ-[14-(アミノ-ヒドロキシ-ホスホリルオキシ)-6,9-ジヒドロキシ-
3,3,12,12-テトラメチル-テトラデシル]エステル
化合物52



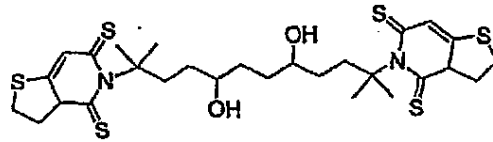
5,8-ジヒドロキシ-2,11-ジメチル-ドデカン-2,11-ジスルホン酸
化合物53



リン酸モノ-(4,7-ジヒドロキシ-1,1,10-トリメチル-10-ホスホノオキシ-ウンデシル)エステ
ル
化合物54

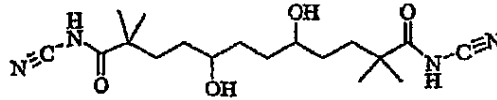


2,11-bis-(N-3,3a-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2,c]ピリジン-4,6-ジオン))-5,8-ジヒドロキシ-
1,12-ジメチル-ドデカン
化合物55



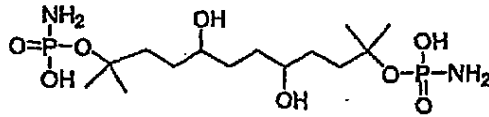
2,11-ビス-(N-(3,3a-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2,c]ピリジン-4,6-ジオン))-5,8-ジヒドロキシ-1,12-ジメチル-ドデカン

化合物56



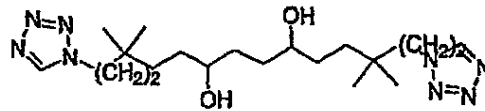
1,12-ビス-(N-シアノアミド)-5,8-ジヒドロキシ-2,2,11,11-テトラメチル-ドデカン

化合物57



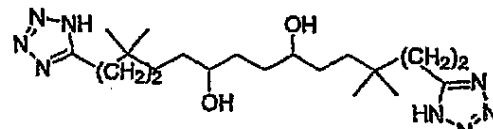
ホスホルアミド酸モノ[10-(アミノ-ヒドロキシホスホリルオキシ)-4,7-ジヒドロキシ-1,1,10-トリメチル-ウンデシル]エステル

化合物58



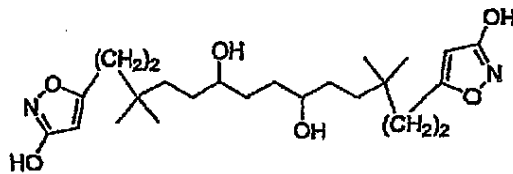
3,3,12,12-テトラメチル-1,14-ビス-テトラゾール-1-イル テトラデカン-6,9-ジオール

化合物59



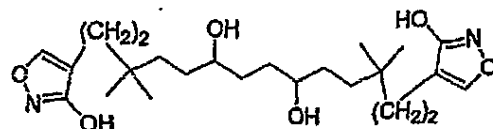
3,3,12,12-テトラメチル-1,14-ビス-(1H-テトラゾール-5-イル)テトラデカン-6,9-ジオール

化合物60



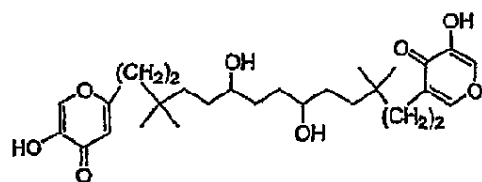
1,14-ビス-(3-ヒドロキシ-イソオキサゾール-5-イル)-3,3,12,12-テトラメチル-テトラデカン-6,9-ジオール

化合物61



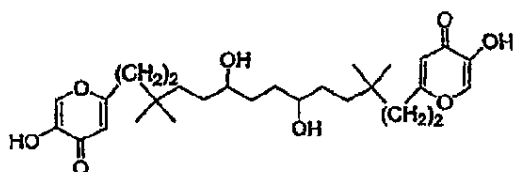
1,14-ビス-(3-ヒドロキシ-イソオキサゾール-4-イル)-3,3,12,12-テトラメチル-テトラデカン-6,9-ジオール

化合物62



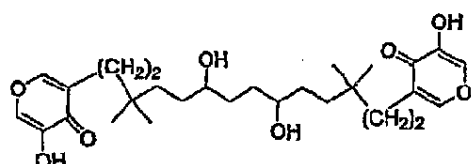
1-(6-(3-ヒドロキシ-ピラン-4-オン)-14-(5-(3-ヒドロキシ-ピラン-4-オン)-3,3,12,12-
 トラメチル-テトラデカン6,9-ジオール

化合物63



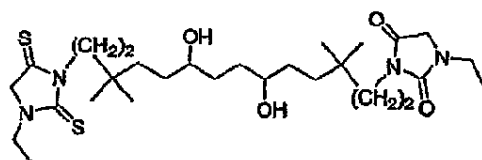
1,14-ビス-(6-(3-ヒドロキシ-ピラン-4-オン)-3,3,12,12-テトラメチル-テトラデカン-6,9-
 ジオール

化合物64



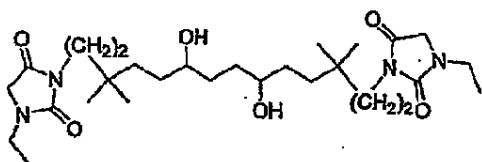
1,14-ビス-(5-(3-ヒドロキシ-ピラン-4-オン)-3,3,12,12-テトラメチル-テトラデカン-6,9-
 ジオール

化合物65



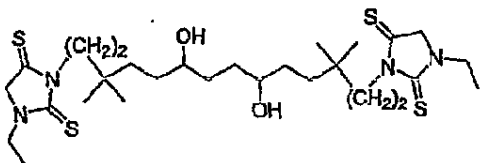
1-エチル-3-[14-(3-エチル-2,5-ジチオキソ-イミダゾリジン-1 イル)-6,9-ジヒドロキ
 シ-3,3,12,12-テトラメチル-テトラデシル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

化合物66



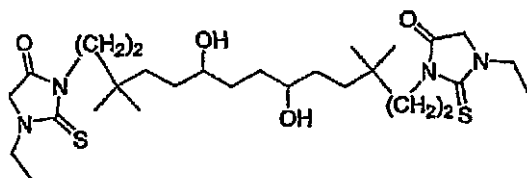
1,14-ビス-(1-エチル-イミダゾリン-3-イル-2,4-ジオン)-3,3,12,12-テトラメチルテトラデ
 カン-6,9-ジオール

化合物67



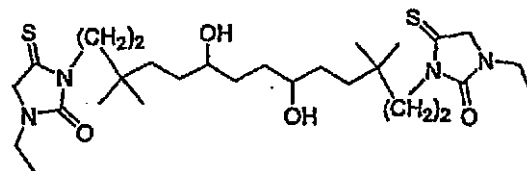
1,14-ビス-(1-エチル-イミダゾリン-3-イル-2,4-ジチオキソ)3,3,12,12-テトラメチル-テ
 ラデカン-6,9-ジオール

化合物68

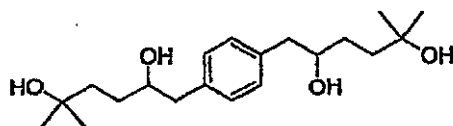


1,14-ビス-(1-エチル-イミダゾリン-3-イル-2-チオキソ-4-オン)3,3,12,12-テトラメチル-
テトラデカン-6,9-ジオール
化合物69

10

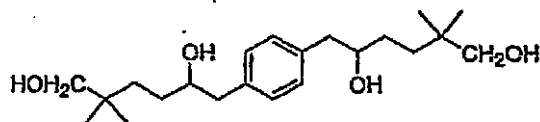


1,14-ビス-(1-エチル-イミダゾリン-3-イル-4-チオキソ-2-オン)3,3,12,12-テトラメチル-
テトラデカン-6,9-ジオール
化合物70



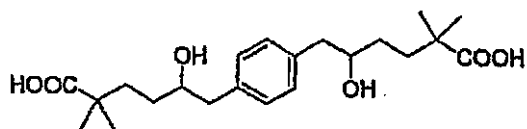
1-[4-(2,5-ジヒドロキシ-5-メチル-ヘキシル)フェニル]-5-メチル-ヘキサン-2,5-ジオー
ル
化合物71

20



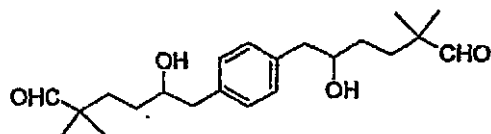
6-[4-(2,6-ジヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)フェニル]-2,2-ジメチル-ヘキサン-
1,5-ジオール
化合物72

30

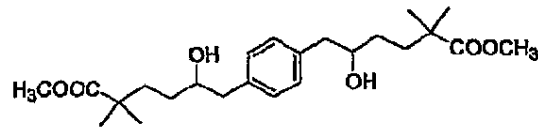


6-[4-(5-カルボキシ-2-ヒドロキシ-5-メチル-ヘキシル)-フェニル]-5-ヒドロキシ-2,2-
ジメチル-ヘキサノ酸
化合物73

40

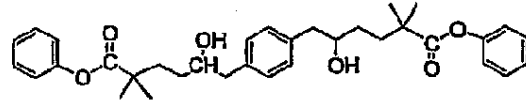


5-ヒドロキシ-6-[4-(2-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-6-オキソ-ヘキシル)-フェニル]-2,2-ジ
メチル-ヘキサナール
化合物74



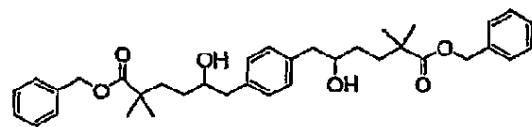
5-ヒドロキシ-6-[4-(2-ヒドロキシ-5-メトキシカルボニル-5-メチル-ヘキシル)-フェニル]-2,2-ジメチル-ヘキサン酸-メチル-エステル

化合物75



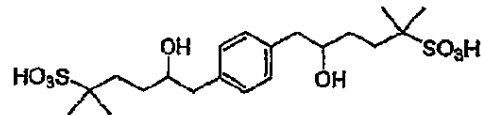
5-ヒドロキシ-6-[4-(2-ヒドロキシ-5-メチル-5-フェノキシカルボニル-ヘキシル)-フェニル]-2,2-ジメチル-ヘキサン酸フェニルエステル

化合物76



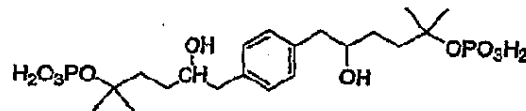
6-[4-(5-ベンジルオキシカルボニル-2-ヒドロキシ-5-メチル-ヘキシル)-フェニル]-5-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ヘキサン酸ベンジルエステル

化合物77



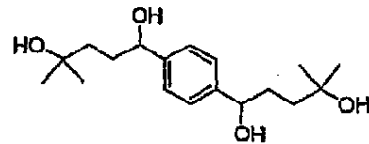
5-ヒドロキシ-6-[4-(2-ヒドロキシ-5-メチル-5-スルホ-ヘキシル)-フェニル]-2-メチル-ヘキサン-2-スルホン酸

化合物78



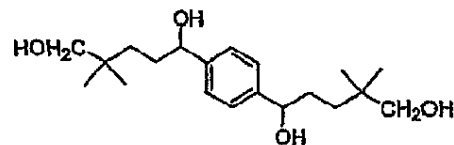
リン酸モノ-[4-ヒドロキシ-5-[4-(2-ヒドロキシ-5-メチル-5-ホスホノオキシ-ヘキシル)-フェニル]-1,1-ジメチル-ペンチル]エステル

化合物79



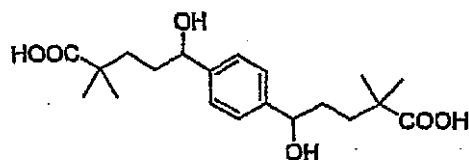
1-[4-(1,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-フェニル]-4-メチル-ペンタン-1,4-ジオール

化合物80

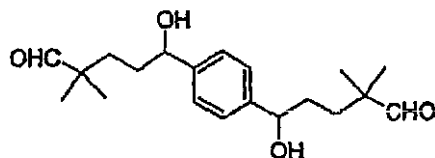


1-[4-(1,5-ジヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-フェニル]-4,4-ジメチル-ペンタン-1,5-ジオール

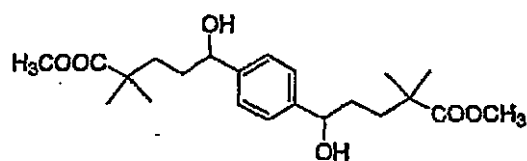
化合物81



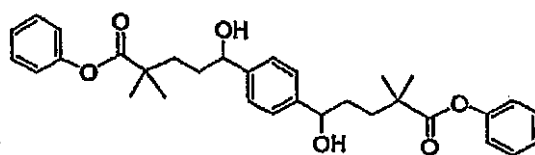
5-[4-(4-カルボキシ-1-ヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-フェニル]-5-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ペンタン酸
化合物82



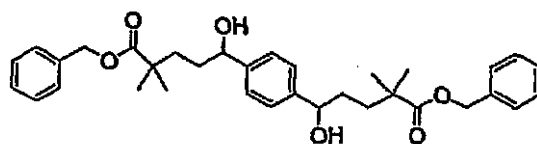
5-ヒドロキシ-5-[4-(1-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-5-オキソペンチル)-フェニル]-2,2-ジメチル-ペンタナール
化合物83



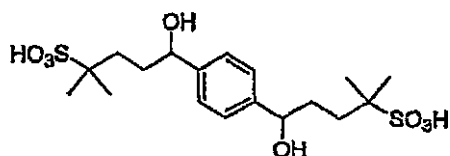
5-ヒドロキシ-5-[4-(1-ヒドロキシ-4-メトキシカルボニル-4-メチル-ペンチル)-フェニル]-2,2-ジメチル-ペンタン酸メチルエステル
化合物84



5-ヒドロキシ-5-[4-(1-ヒドロキシ-4-メチル-4-フェノキシカルボニル-ペンチル)-フェニル]-2,2-ジメチル-ペンタン酸フェニルエステル
化合物85



5-[4-(4-ベンジロキシカルボニル-1-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)-フェニル]-5-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ペンタン酸ベンジルエステル
化合物86



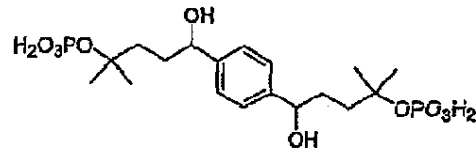
5-ヒドロキシ-5-[4-(1-ヒドロキシ-4-メチル-スルホ-ペンチル)-フェニル]-2-メチル-ペンタン-2-スルホン酸
化合物87

10

20

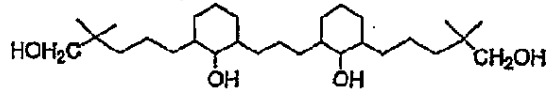
30

40



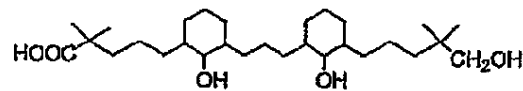
リン酸モノ-[4-ヒドロキシ-4-[4-(1-ヒドロキシ-4-メチル-4-ホスホノオキシ-ペンチル)-フェニル]-1,1-ジメチル-ブチル]エステル

化合物88



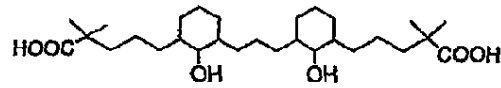
5-(2-ヒドロキシ-3-[3-[2-ヒドロキシ-3(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-シクロヘキシル]-プロピル]-シクロヘキシル)-2,2-ジメチル-ペンタノール

化合物89



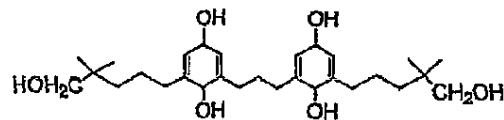
5-(2-ヒドロキシ-3-[3-[2-ヒドロキシ-3(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-シクロヘキシル]-プロピル]-シクロヘキシル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸

化合物90



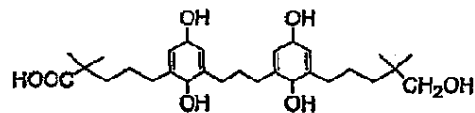
5(3-[3-[3-(4-カルボキシ-4-メチル-ペンチル)-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル]-プロピル]-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸

化合物91



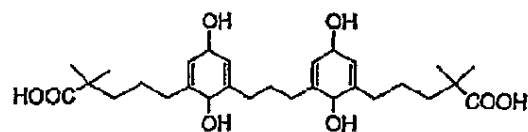
5-[5-3-[3,6-ジヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-プロピル]-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタノール

化合物92



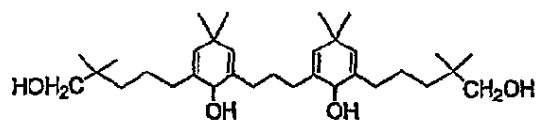
5-(5-[3-(3,6-ジヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-プロピル]-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸

化合物93



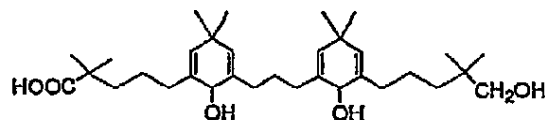
5-(5-[3-[5-(4-カルボキシ-4-メチル-ペンチル)-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-プロピル]-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸

化合物94



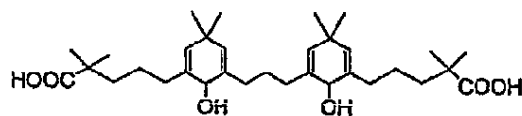
5-(6-ヒドロキシ-5-[3-[6-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-プロピル]-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタノール

化合物95



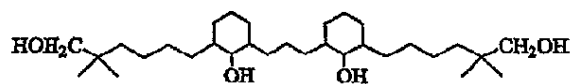
5-(6-ヒドロキシ-5-[3-[6-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-プロピル]-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸

化合物96



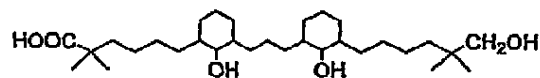
5-(5-[3-[5-(4-カルボキシ-4-メチル-ペンチル)-6-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-プロピル]-6-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸

化合物97



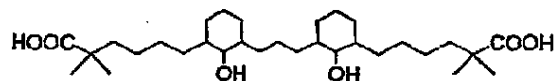
6-(2-ヒドロキシ-3-[3-[2-ヒドロキシ-3-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-シクロヘキシル]-プロピル]-シクロヘキシル)-2,2-ジメチル-ヘキサノール

化合物98



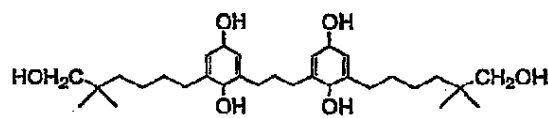
6-(2-ヒドロキシ-3-[3-[2-ヒドロキシ-3-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-シクロヘキシル]-プロピル]-シクロヘキシル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸

化合物99



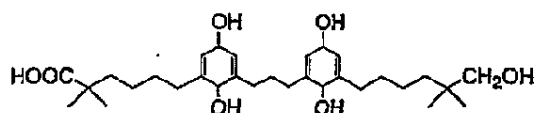
6-(3-[3-[3-(5-カルボキシ-5-メチル-ヘキシル)-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル]-プロピル]-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸

化合物100



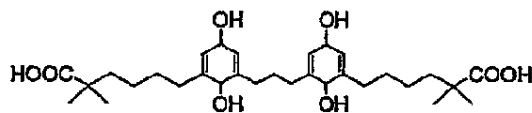
6-(5-[3-[3,6-ジヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-プロピル]-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサノール

化合物101



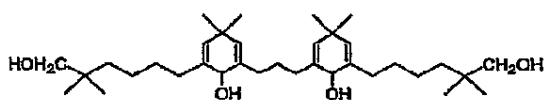
6-(5-[3-[3,6-ジヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-プロピル]-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸

化合物102



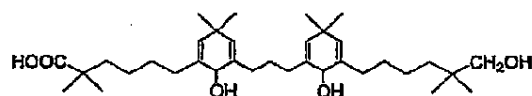
6-(5-[3-[5-(5-カルボキシ-5-メチル-ヘキシル)-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-プロピル]-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸

化合物103



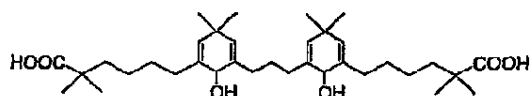
6-(6-ヒドロキシ-5-[3-[6-ヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-プロピル]-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサノール

化合物104



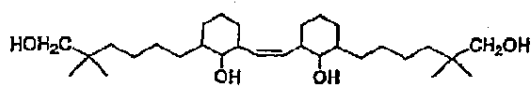
6-(6-ヒドロキシ-[3-[6-ヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]プロピル]-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸

化合物105



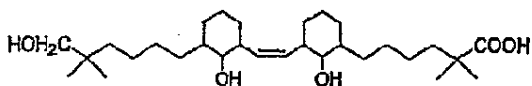
6-(5-[3-[5-(5-カルボキシ-5-メチル-ヘキシル)-6-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-プロピル]-6-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸

化合物106



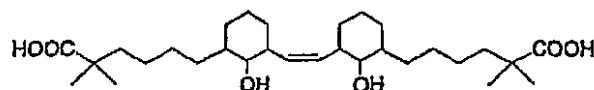
6-(2-ヒドロキシ-3-[2-[2-ヒドロキシ-3-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-シクロヘキシル]-ビニル]-シクロヘキシル)-2,2-ジメチル-ヘキサノール

化合物107



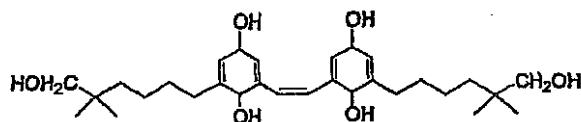
6-(2-ヒドロキシ-3-[2-[2-ヒドロキシ-3-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-シクロヘキシル]-ビニル]-シクロヘキシル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸

化合物108



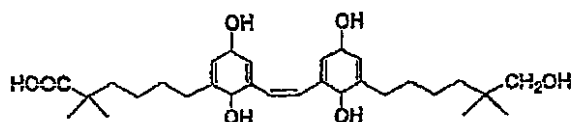
6-(3-[2-[3-(5-カルボキシ-5-メチル-ヘキシル)-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル]-ビニル]-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸

化合物109



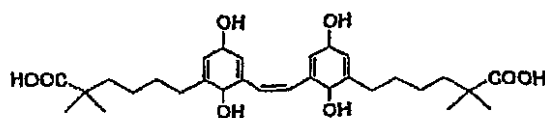
6-(5-[2-[3,6-ジヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-ビニル]-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサノール

化合物110



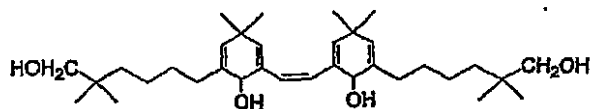
6-(5-[2-[3,6-ジヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-ビニル]-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸

化合物111



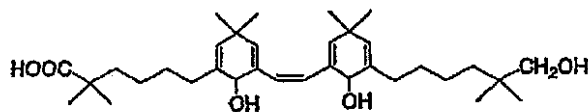
6-(5-[2-[5-(5-カルボキシ-5-メチル-ヘキシル)-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-ビニル]-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸

化合物112



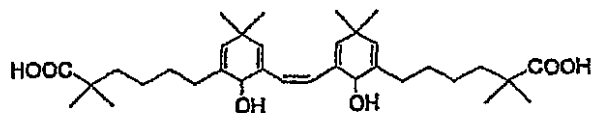
6-(6-ヒドロキシ-5-[2-[6-ヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-ビニル]-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサノール

化合物113



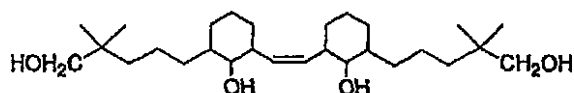
6-(6-ヒドロキシ-5-[2-[6-ヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-ビニル]-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸

化合物114



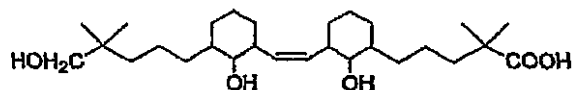
6-(5-[2-[5-(5-カルボキシ-5-メチル-ヘキシル)-6-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-ビニル]-6-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸

化合物115



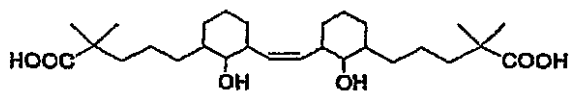
5-(2-ヒドロキシ-3-[2-[2-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-シクロヘキシル]-ビニル]-シクロヘキシル)-2,2-ジメチル-ペンタノール

化合物116



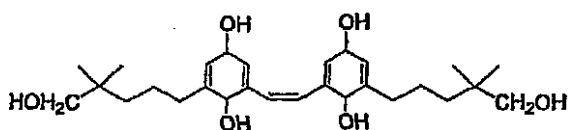
5-(2-ヒドロキシ-3-[2-[2-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-シクロヘキシル]-ビニル]-シクロヘキシル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸

化合物117



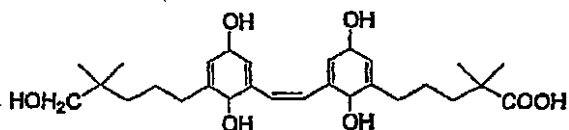
5-(3-[2-[3-(4-カルボキシ-4-メチル-ペンチル)-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル]-ビニル]-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸

化合物118



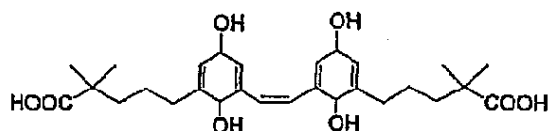
5-(5-[2-[3,6-ジヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-ビニル]-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタノール

化合物119



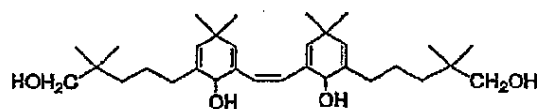
5-(5-[2-[3,6-ジヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-ビニル]-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸

化合物120



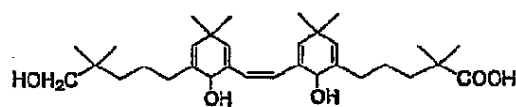
5-(5-[2-[5-(4-カルボキシ-4-メチル-ペンチル)-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-ビニル]-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸

化合物121



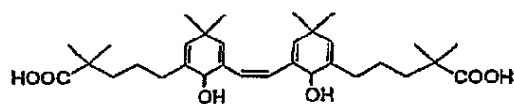
5-(6-ヒドロキシ-5-[2-[6-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-ビニル]-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタノール

化合物122



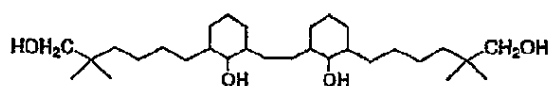
5-(6-ヒドロキシ-5-[2-[6-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-ビニル]-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸

化合物123



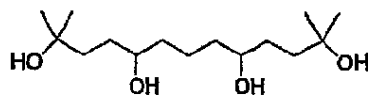
5-(5-[2-[5-(4-カルボキシ-4-メチル-ペンチル)-6-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-ビニル]-6-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸

化合物124



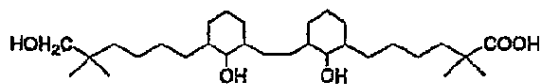
6-(2-ヒドロキシ-3-[3-[2-ヒドロキシ-3-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-シクロヘキシル]-エチル]-シクロヘキシル)-2,2-ジメチル-ヘキサノール

化合物125



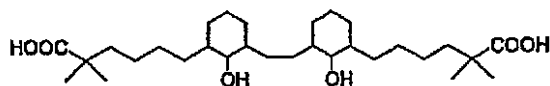
1)2,12-ジメチル-トリデカン-2,5,9,12-テトラオール

化合物126



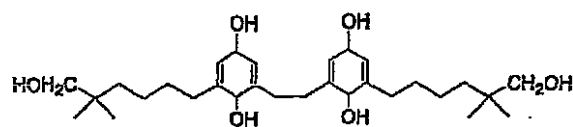
6-(2-ヒドロキシ-3-[2-[2-ヒドロキシ-3-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-シクロヘキシル]-エチル]-シクロヘキシル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸

化合物127



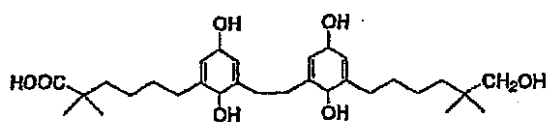
6-(3-[2-[3-(5-カルボキシ-5-メチル-ヘキシル)-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル]-エチル]-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸

化合物128



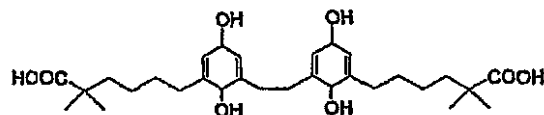
6-(5-[3-[3,6-ジヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-エチル]-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサノール

化合物129



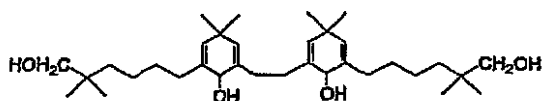
6-(5-[2-[3,6-ジヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-エチル]-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸

化合物130



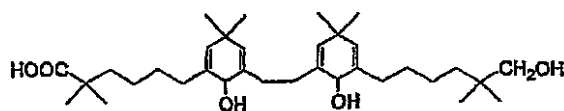
6-(5-[2-[5-(5-カルボキシ-5-メチル-ヘキシル)-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-エチル]-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸

化合物131



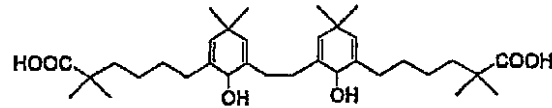
6-(6-ヒドロキシ-5-[2-[6-ヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-エチル]-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサノール

化合物132



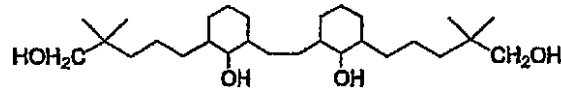
6-(6-ヒドロキシ-5-[2-[6-ヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-エチル]-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸

化合物133



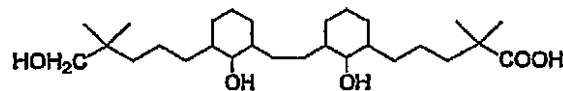
6-(5-[2-[5-(5-カルボキシ-5-メチル-ヘキシル)-6-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-エチル]-6-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸

化合物134



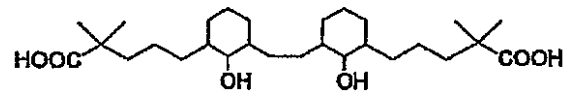
5-(2-ヒドロキシ-3-[2-[2-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-シクロヘキシル]-エチル]-シクロヘキシル)-2,2-ジメチル-ペンタノール

化合物135



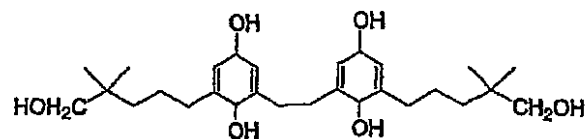
5-(2-ヒドロキシ-3-[2-[2-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-シクロヘキシル]-エチル]-シクロヘキシル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸

化合物136



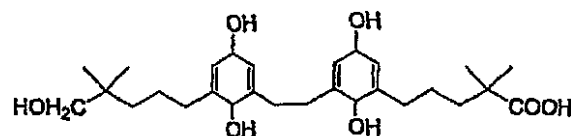
5-(3-[2-[3-(4-カルボキシ-4-メチル-ペンチル)-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル]-エチル]-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸

化合物137



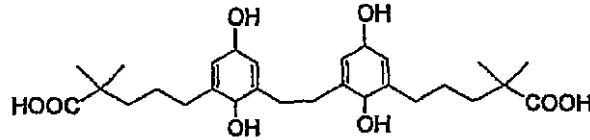
5-(5-[2-[3,6-ジヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-エチル]-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタノール

化合物138



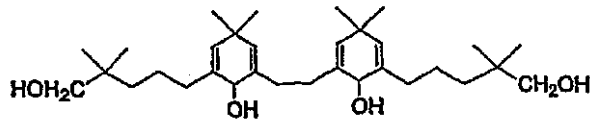
5-(5-[2-[3,6-ジヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-エチル]-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸

化合物139



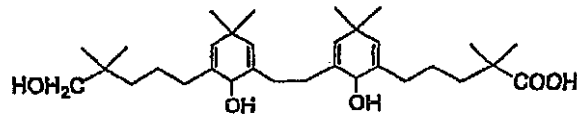
5-(5-[2-[5-(4-カルボキシ-4-メチル-ペンチル)-3,6-ヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-エチル]-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸

化合物140



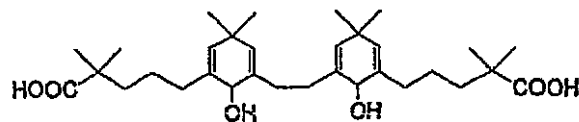
5-(6-ヒドロキシ-5-[2-[6-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-エチル]-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタノール

化合物141



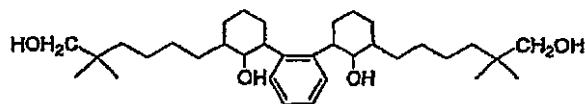
5-(6-ヒドロキシ-5-[2-[6-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-エチル]-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸

化合物142



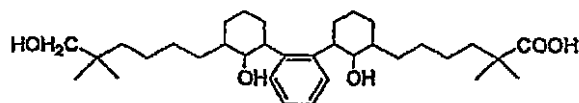
5-(5-[2-[5-(4-カルボキシ-4-メチル-ペンチル)-6-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-エチル]-6-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸

化合物143



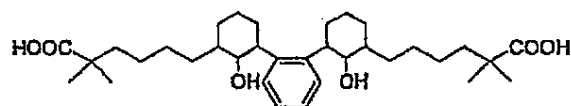
6-(2-ヒドロキシ-3-[2-[2-ヒドロキシ-3-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-シクロヘキシル]-フェニル]-シクロヘキシル)-2,2-ジメチル-ヘキサノール

化合物144



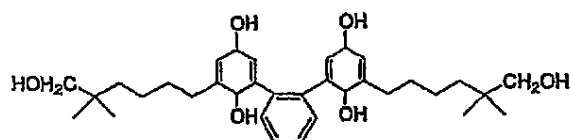
6-(2-ヒドロキシ-3-[2-[2-ヒドロキシ-3-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-シクロヘキシル]-フェニル]-シクロヘキシル)-2,2-ジメチル-ヘキサノール

化合物145



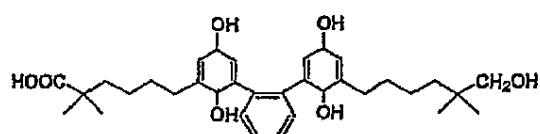
6-(3-[2-[3-(5-カルボキシ-5-メチル-ヘキシル)-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル]-フェニル]-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸

化合物 146



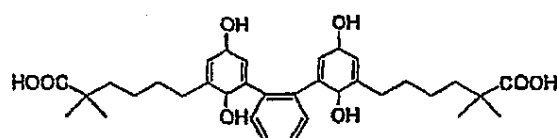
6-(5-[2-[3,6-ジヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-フェニル]-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサノール

化合物 147



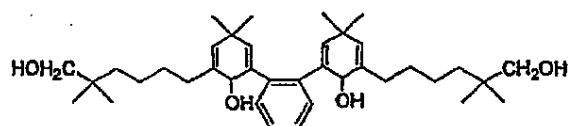
6-(5-[2-[3,6-ジヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-フェニル]-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸

化合物 148



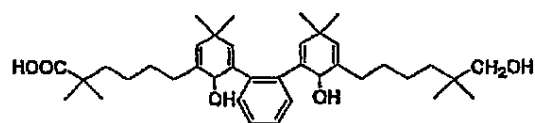
6-(5-[2-[5-(5-カルボキシ-5-メチル-ヘキシル)-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-フェニル]-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸

化合物 149



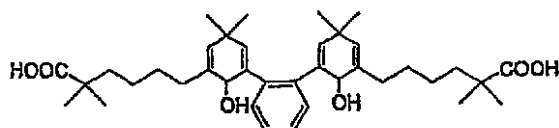
6-(6-ヒドロキシ-5-[2-[6-ヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-フェニル]-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサノール

化合物 150



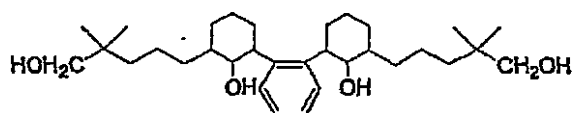
6-(6-ヒドロキシ-5-[2-[6-ヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-フェニル]-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸

化合物 151



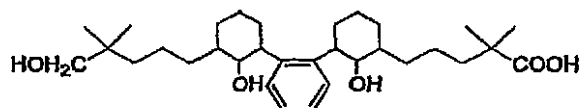
6-(5-[2-[5-(5-カルボキシ-5-メチル-ヘキシル)-6-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-フェニル]-6-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸

化合物152



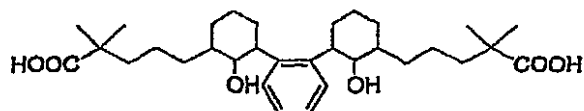
5-(2-ヒドロキシ-3-[2-[2-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-シクロヘキシル]-フェニル]-シクロヘキシル)-2,2-ジメチル-ペンタノール

化合物153



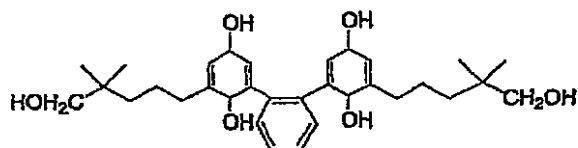
5-(2-ヒドロキシ-3-[2-[2-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-シクロヘキシル]-フェニル]-シクロヘキシル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸

化合物154



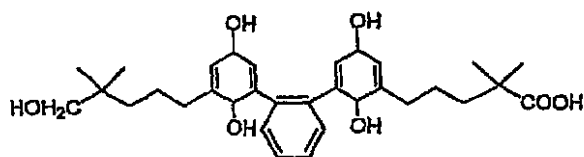
5-(3-[2-[3-(4-カルボキシ-4-メチル-ペンチル)-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル]-フェニル]-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸

化合物155



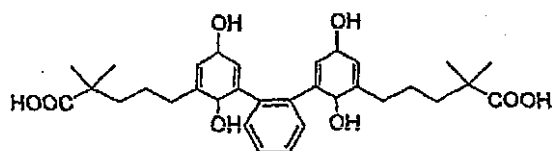
5-(5-[2-[3,6-ジヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-フェニル]-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタノール

化合物156



5-(5-[2-[3,6-ジヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-フェニル]-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸

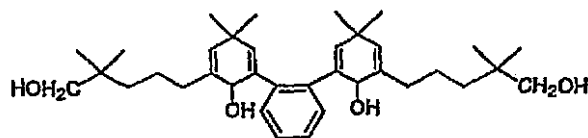
化合物157



5-(5-[2-[5-(4-カルボキシ-4-メチル-ペンチル)-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-フェニル]-3,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸

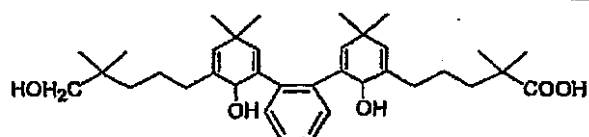
化合物158

10



5-(6-ヒドロキシ-5-[2-[6-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-フェニル]-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタノール

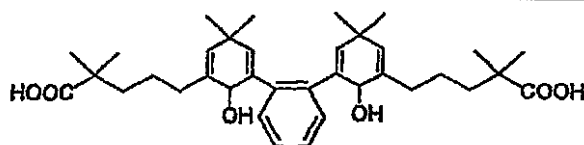
化合物159



5-(6-ヒドロキシ-5-[2-[6-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-フェニル]-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸

化合物160

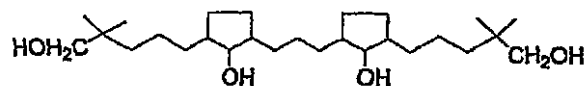
20



5-(5-[2-[5-(4-カルボキシ-4-メチル-ペンチル)-6-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル]-フェニル]-6-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-シクロヘキサ-1,4-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸

化合物161

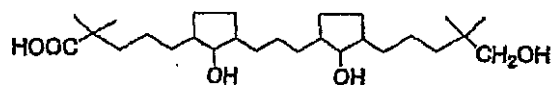
30



5-(2-ヒドロキシ-3-[3-[2-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-シクロペンチル]-プロピル]-シクロペンチル)-2,2-ジメチル-ペンタノール

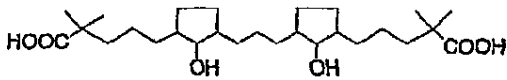
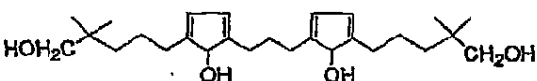
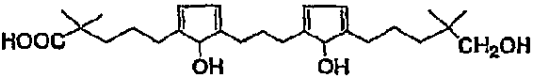
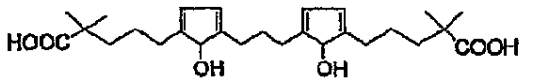
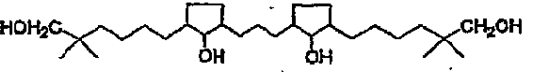
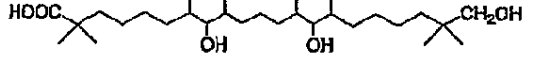
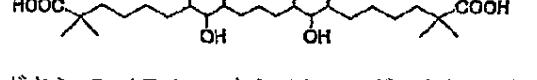
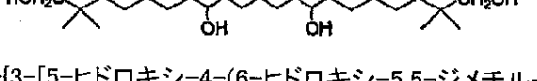
化合物162

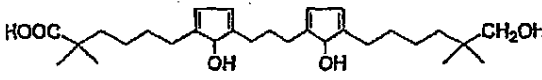
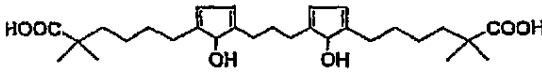
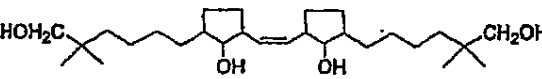
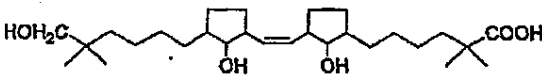
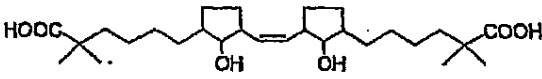
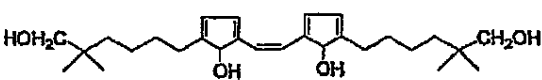
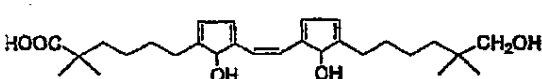
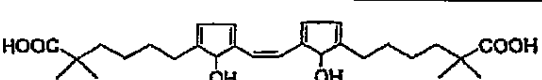
40

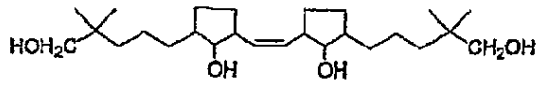
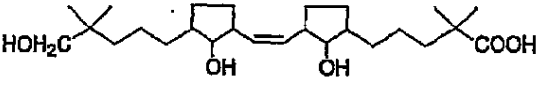
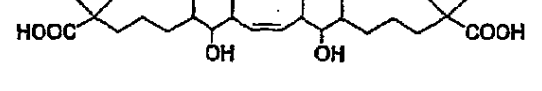
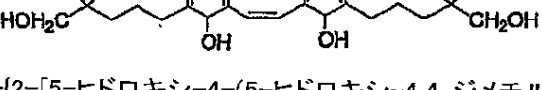
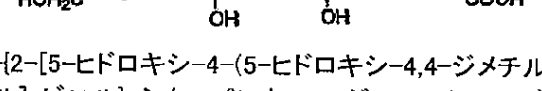
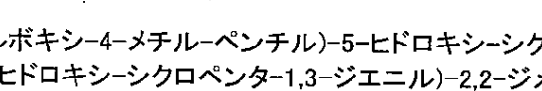
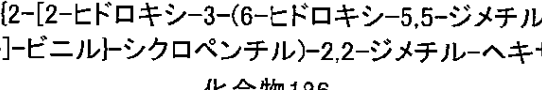
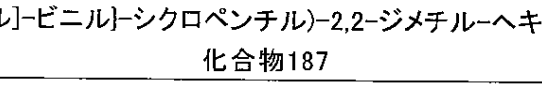


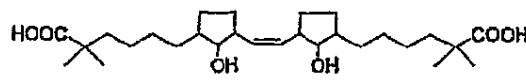
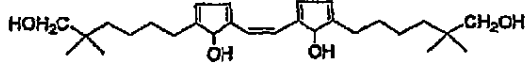
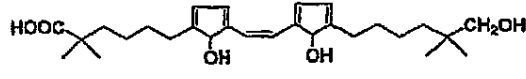
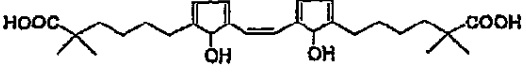
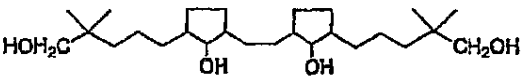
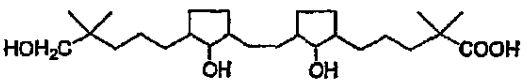
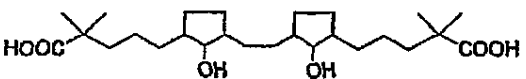
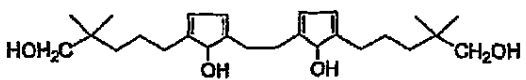
5-(2-ヒドロキシ-3-[3-[2-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-シクロペンチル]-プロピル]-シクロペンチル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸

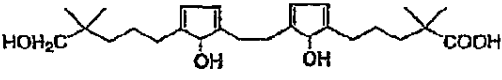
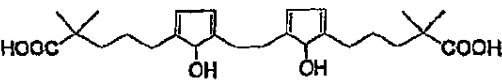
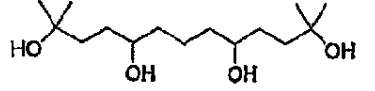
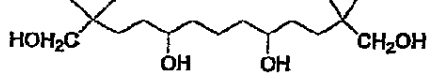
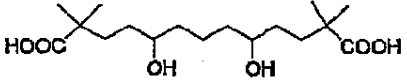
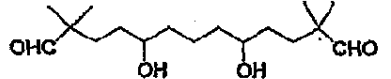
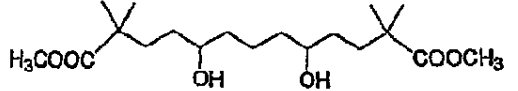
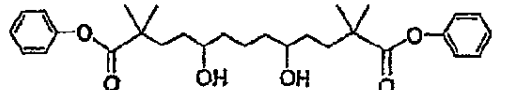
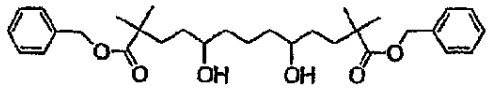
化合物163

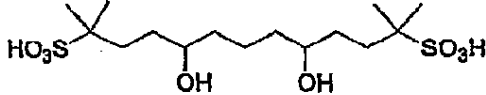
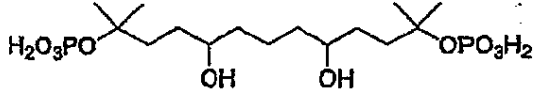
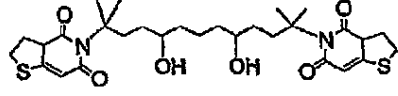
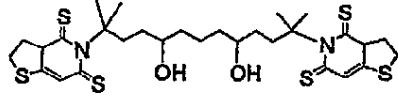
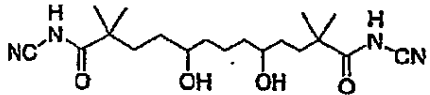
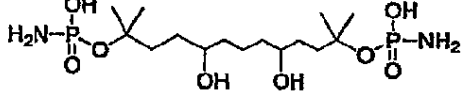
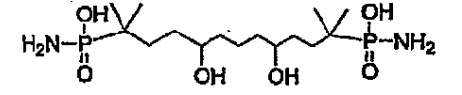
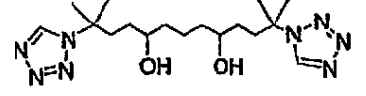
 <p>5-(3-[3-[3-(4-カルボキシ-4-メチル-ペンチル)-2-ヒドロキシ-シクロペンチル]-プロピル]-2-ヒドロキシ-シクロペンチル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸</p> <p>化合物164</p>	
 <p>5-(5-ヒドロキシ-4-[3-[5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-シクロペンタ-1,3-ジエニル]-プロピル]-シクロペンタ-1,3-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタノール</p> <p>化合物165</p>	10
 <p>5-(5-ヒドロキシ-4-[3-[5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-シクロペンタ-1,3-ジエニル]-プロピル]-シクロペンタ-1,3-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸</p> <p>化合物166</p>	20
 <p>5-(4-[3-[4-(4-カルボキシ-4-メチル-ペンチル)-5-ヒドロキシ-シクロペンタ-1,3-ジエニル]-プロピル]-5-ヒドロキシ-シクロペンタ-1,3-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸</p> <p>化合物167</p>	30
 <p>6-(2-ヒドロキシ-3-[3-[2-ヒドロキシ-3-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-シクロペンチル]-プロピル]-シクロペンチル)-2,2-ジメチル-ヘキサノール</p> <p>化合物168</p>	40
 <p>6-(2-ヒドロキシ-3-[3-[2-ヒドロキシ-3-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-シクロペンチル]-プロピル]-シクロペンチル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸</p> <p>化合物169</p>	
 <p>6-(3-[3-[3-(5-カルボキシ-5-メチル-ヘキシル)-2-ヒドロキシ-シクロペンチル]-プロピル]-2-ヒドロキシ-シクロペンチル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸</p> <p>化合物170</p>	
 <p>6-(5-ヒドロキシ-4-[3-[5-ヒドロキシ-4-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-シクロペンタ-1,3-ジエニル]-プロピル]-シクロペンタ-1,3-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサノール</p> <p>化合物171</p>	

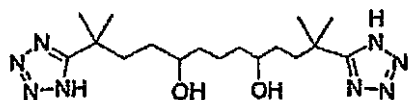
 <p>6-(5-ヒドロキシ-4-[3-[5-ヒドロキシ-4-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-シクロペンタ-1,3-ジエニル]-プロピル]-シクロペンタ-1,3-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸</p> <p>化合物172</p>	
 <p>6-(4-[3-[4-(5-カルボキシ-5-メチル-ヘキシル)-5-ヒドロキシ-シクロペンタ-1,3-ジエニル]プロピル]-5-ヒドロキシ-シクロペンタ-1,3-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸</p> <p>化合物173</p>	10
 <p>6-(2-ヒドロキシ-3-[2-[2-ヒドロキシ-3-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-シクロペンチル]-ビニル]-シクロペンチル)-2,2-ジメチル-ヘキサノール</p> <p>化合物174</p>	
 <p>6-(2-ヒドロキシ-3-[2-[2-ヒドロキシ-3-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-シクロペンチル]-ビニル]-シクロペンチル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸</p> <p>化合物175</p>	20
 <p>6-(3-[2-[3-(5-カルボキシ-5-メチル-ヘキシル)-2-ヒドロキシ-シクロペンチル]-ビニル]-2-ヒドロキシ-シクロペンチル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸</p> <p>化合物176</p>	30
 <p>6-(2-ヒドロキシ-3-[2-[2-ヒドロキシ-3-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-シクロペンチル]-ビニル]-シクロペンチル)-2,2-ジメチル-ヘキサノール</p> <p>化合物177</p>	
 <p>6-(5-ヒドロキシ-4-[2-[5-ヒドロキシ-4-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-シクロペンタ-1,3-ジエニル]-ビニル]-シクロペンタ-1,3-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸</p> <p>化合物178</p>	40
 <p>6-(4-[2-[4-(5-カルボキシ-5-メチル-ヘキシル)-5-ヒドロキシ-シクロペンタ-1,3-ジエニル]-ビニル]-5-ヒドロキシ-シクロペンタ-1,3-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸</p> <p>化合物179</p>	

 <p>5-(2-ヒドロキシ-3-[2-[2-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-シクロペンチル]-ビニル]-シクロペンチル)-2,2-ジメチル-ペンタノール</p> <p>化合物180</p>	
 <p>5-(2-ヒドロキシ-3-[2-[2-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-シクロペンチル]-ビニル]-シクロペンチル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸</p> <p>化合物181</p>	10
 <p>5-(3-[2-[3-(4-カルボキシ-4-メチル-ペンチル)-2-ヒドロキシ-シクロペンチル]-ビニル]-2-ヒドロキシ-シクロペンチル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸</p> <p>化合物182</p>	20
 <p>5-(5-ヒドロキシ-4-[2-[5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-シクロペンタ-1,3-ジエニル]-ビニル]-シクロペンタ-1,3-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタノール</p> <p>化合物183</p>	
 <p>5-(5-ヒドロキシ-4-[2-[5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-シクロペンタ-1,3-ジエニル]-ビニル]-シクロペンタ-1,3-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸</p> <p>化合物184</p>	30
 <p>5-(4-[2-[4-(4-カルボキシ-4-メチル-ペンチル)-5-ヒドロキシ-シクロペンタ-1,3-ジエニル]-ビニル]-5-ヒドロキシ-シクロペンタ-1,3-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸</p> <p>化合物185</p>	
 <p>6-(2-ヒドロキシ-3-[2-[2-ヒドロキシ-3-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-シクロペンチル]-ビニル]-シクロペンチル)-2,2-ジメチル-ヘキサノール</p> <p>化合物186</p>	40
 <p>6-(2-ヒドロキシ-3-[2-[2-ヒドロキシ-3-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-シクロペンチル]-ビニル]-シクロペンチル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸</p> <p>化合物187</p>	

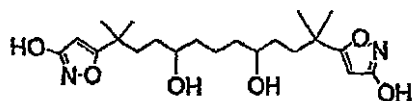
 <p>6-(3-[2-[3-(5-カルボキシ-5-メチル-ヘキシル)-2-ヒドロキシ-シクロペンチル]-ビニル]-2-ヒドロキシ-シクロペンチル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸</p> <p>化合物188</p>	
 <p>6-(5-ヒドロキシ-4-[2-[5-ヒドロキシ-4-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-シクロペンタ-1,3-ジエニル]-ビニル]-シクロペンタ-1,3-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサノール</p> <p>化合物189</p>	10
 <p>6-(5-ヒドロキシ-4-[2-[5-ヒドロキシ-4-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-ヘキシル)-シクロペンタ-1,3-ジエニル]-ビニル]-シクロペンタ-1,3-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸</p> <p>化合物190</p>	
 <p>6-(4-[2-[4-(5-カルボキシ-5-メチル-ヘキシル)-5-ヒドロキシ-シクロペンタ-1,3-ジエニル]-ビニル]-5-ヒドロキシ-シクロペンタ-1,3-ジエニル)-2,2-ジメチル-ヘキサン酸</p> <p>化合物191</p>	20
 <p>5-(2-ヒドロキシ-3-[2-[2-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-シクロペンチル]-エチル]-シクロペンチル)-2,2-ジメチル-ペンタノール</p> <p>化合物192</p>	30
 <p>5-(2-ヒドロキシ-3-[2-[2-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-シクロペンチル]-エチル]-シクロペンチル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸</p> <p>化合物193</p>	
 <p>5-(3-[2-[3-(4-カルボキシ-4-メチル-ペンチル)-2-ヒドロキシ-シクロペンチル]-エチル]-2-ヒドロキシ-シクロペンチル)-2,2-ジメチル-ペンタン酸</p> <p>化合物194</p>	40
 <p>5-(5-ヒドロキシ-4-[2-[5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-シクロペンタ-1,3-ジエニル]-エチル]-シクロペンタ-1,3-ジエニル)-2,2-ジメチル-ペンタノール</p> <p>化合物195</p>	

 <p>5-(5-ヒドロキシ-4-[2-[5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-シクロペンタ-1,3-ジエニル]-エチル]-シクロペンタ-1,3-ジエニル)-2,2-ジメチルペンタン酸 化合物196</p>	
 <p>5-(4-[2-[4-(4-カルボキシ-4-メチルペンチル)-5-ヒドロキシシクロペンタ-1,3-ジエニル]-エチル]-5-ヒドロキシシクロペンタ-1,3-ジエニル)-2,2-ジメチルペンタン酸 化合物197</p>	10
 <p>2,12-ジメチルトリデカン-2,5,9,12-テトラオール 化合物198</p>	
 <p>2,2,12,12-テトラメチルトリデカン-1,5,9,13-テトラオール 化合物199</p>	20
 <p>5,9-ジヒドロキシ-2,2,12,12-テトラメチルトリデカン二酸 化合物200</p>	
 <p>5,9-ジヒドロキシ-2,2,12,12-テトラメチルトリデカンジオール 化合物201</p>	30
 <p>5,9-ジヒドロキシ-2,2,12,12-テトラメチルトリデカン二酸ジメチルエステル 化合物202</p>	
 <p>5,9-ジヒドロキシ-2,2,12,12-テトラメチルトリデカン二酸ジフェニルエステル 化合物203</p>	40
 <p>5,9-ジヒドロキシ-2,2,12,12-テトラメチルトリデカン二酸ジベンジルエステル 化合物204</p>	

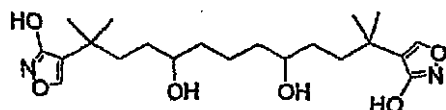
 <p>5,9-ジヒドロキシ-2,12-ジメチルトリデカン-2,12-ジスルホン酸 化合物205</p>	
 <p>リン酸モノ-(4,8-ジヒドロキシ-1,1,11-トリメチル-11-ホスホノオキシドデシル)エステル 化合物206</p>	10
 <p>2,12-ビス-(N-(3,3a-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2,c]ピリジン-4,6-ジオン))-5,9-ジヒドロキシ-2,12-ジメチルトリデカン 化合物207</p>	
 <p>2,12-ビス-N-(3,3a-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2,c]ピリジン-4,6-ジチオキソ))-5,9-ジヒドロキシ-2,12-ジメチルトリデカン 化合物208</p>	20
 <p>1,14-ビス-(N-シアノアミド)-5,9-ジヒドロキシ-2,2,12,12-テトラメチルトリデカン 化合物209</p>	30
 <p>ホスホルアミド酸モノ-[11-(アミノ-ヒドロキシ-ホスホリルオキシ)-4,8-ジヒドロキシ-1,1,11-トリメチルドデシル]エステル 化合物210</p>	
 <p>ホスホラミン酸モノ-[11-(アミノ-ヒドロキシ-ホスホリルオキシ)-4,8-ジヒドロキシ-1,1,11-トリメチルドデシル]エステル 化合物211</p>	40
 <p>2,12-ジメチル-2,12-ビス-テトラゾール-1-イルトリデカン-5,9-ジオール 化合物212</p>	



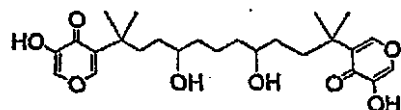
2,12-ジメチル-2,12-ビス-(1H-テトラゾール-5-イル)-トリデカン-5,9-ジオール
化合物213



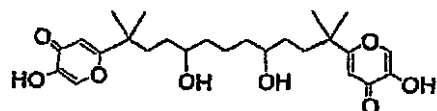
2,12-ビス-(3-ヒドロキシ-イソオキサゾール-5-イル)-2,12-ジメチルトリデカン-5,9-ジオール
化合物214



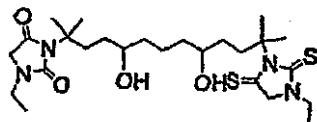
2,12-ビス-(3-ヒドロキシ-イソオキサゾール-4-イル)-2,12-ジメチルトリデカン-5,9-ジオール
化合物215



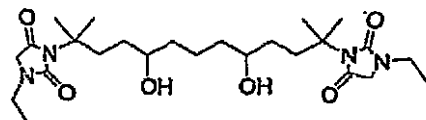
1,12-ビス-(5-(3-ヒドロキシ-ピラン-4-オン))-2,12-ジメチルトリデカン-5,9-ジオール
化合物216



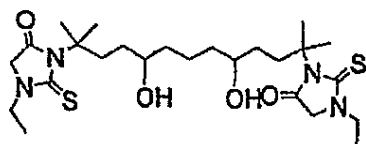
1,12-ビス-(6-(3-ヒドロキシ-ピラン-4-オン))-2,12-ジメチルトリデカン-5,9-ジオール
化合物217



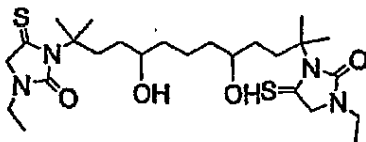
1-エチル-3-[11-(3-エチル-2,5-ジチオキソ-イミダゾリン-1-イル)-4,8-ジヒドロキシ-1,1,11-トリメチル-ドデシル]-イミダゾリン-2,4-ジオン
化合物218



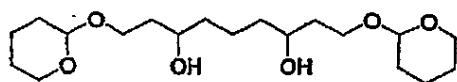
1,12-ビス-(1-エチル-イミダゾリン-3-イル-2,4-ジオン)-2,12-テトラメチルトリデカン-5,9-ジオール
化合物219



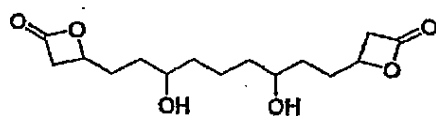
1,12-ビス-(1-エチル-イミダゾリン-3-イル-2-チオキソ-4-オン)-2,12-テトラメチル-トリ
デカン-5,9-ジオール
化合物220



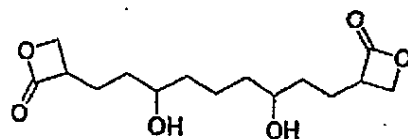
1,12-ビス-(1-エチル-イミダゾリン-3-イル-5-チオキソ-4-オン)-2,12-テトラメチル-トリ
デカン-5,9-ジオール
化合物221



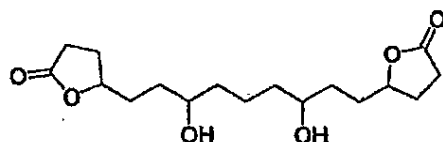
1,9-ビス-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-ノナン-3,7-ジオール
化合物222



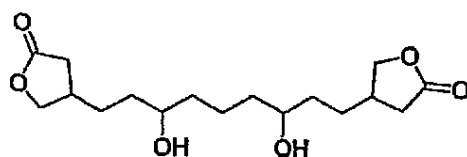
1,9-ビス-(4-(オキセタン-2-オン))-ノナン-3,7-ジオール
化合物223



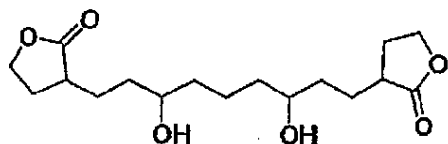
1,9-ビス-(3-(オキセタン-2-オン))-ノナン-3,7-ジオール
化合物224



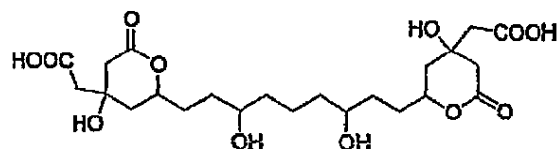
1,9-ビス-(5-(ジヒドロ-フラン-2-オン))-ノナン-3,7-ジオール
化合物225



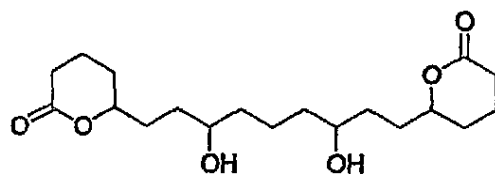
1,9-ビス-(4-(ジヒドロ-フラン-2-オン))-ノナン-3,7-ジオール
化合物226



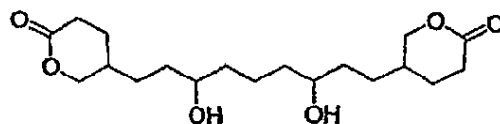
1,9-ビス-(3-(3-ヒドロフラン-2-オン))-ノナン-3,7-ジオール
化合物227



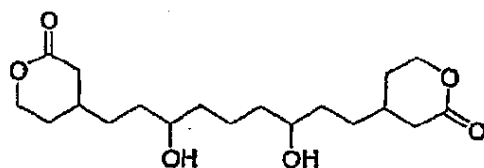
[2-[9-(4-カルボキシメチル-4-ヒドロキシ-6-オキソ-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-3,7-ジヒドロキシ-ノニル]-4-ヒドロキシ-6-オキソ-テトラヒドロ-ピラン-4-イル]-酢酸
化合物228



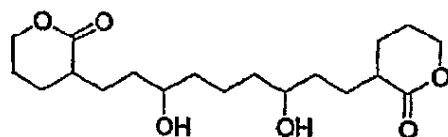
1,9-ビス-(6-(テトラヒドロ-ピラン-2-オン))-ノナン-3,7-ジオール
化合物229



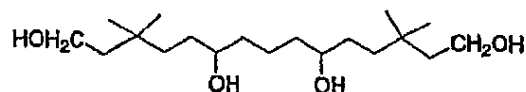
1,9-ビス-(5-(テトラヒドロ-ピラン-2-オン))-ノナン-3,7-ジオール
化合物230



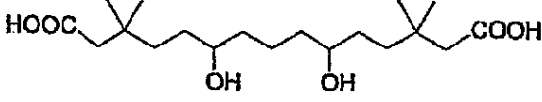
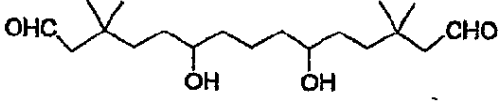
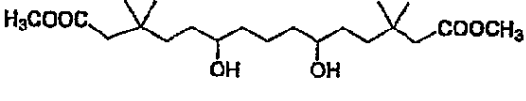
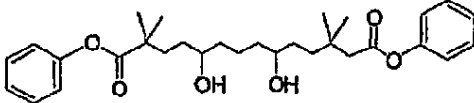
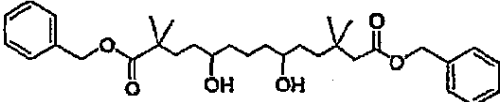
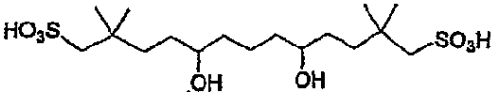
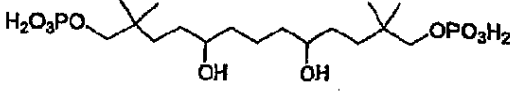
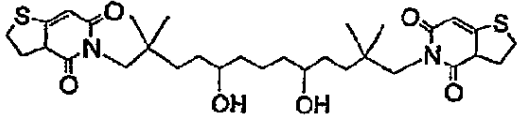
1,9-ビス-(4-(テトラヒドロ-ピラン-2-オン))-ノナン-3,7-ジオール
化合物231

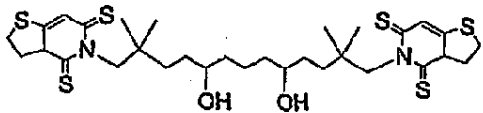
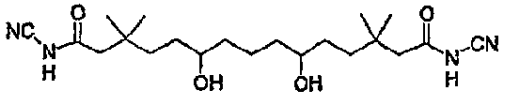
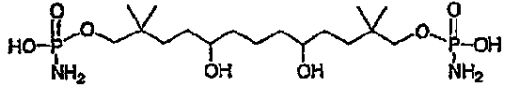
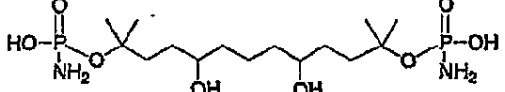
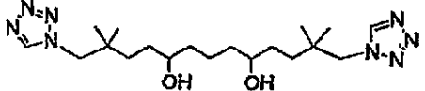
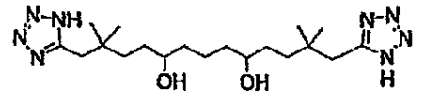
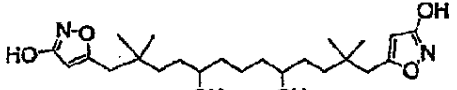
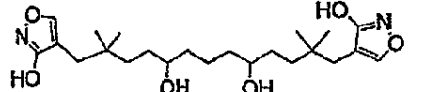


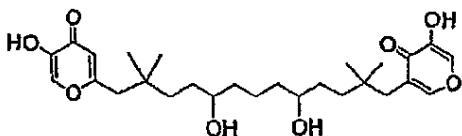
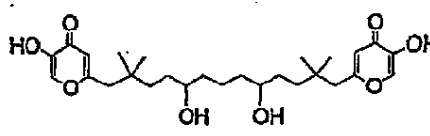
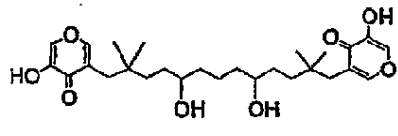
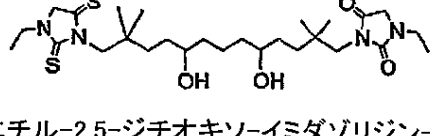
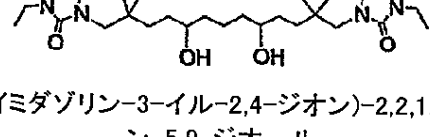
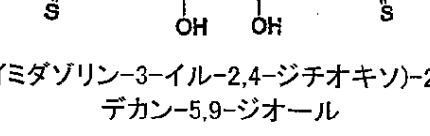
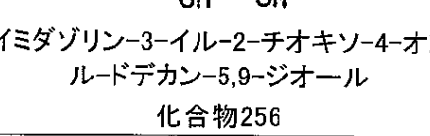
1,9-ビス-(6-(テトラヒドロ-ピラン-2-オン))-ノナン-3,7-ジオール
化合物232

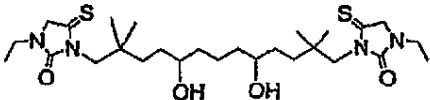
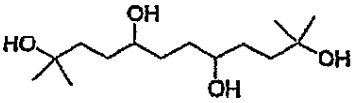
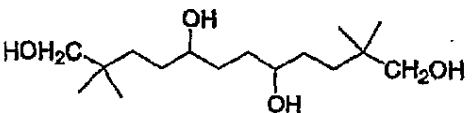
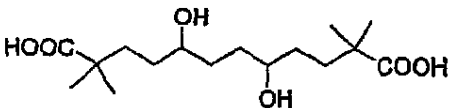
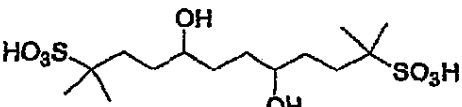
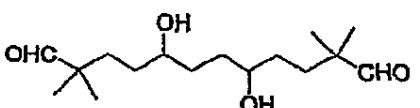
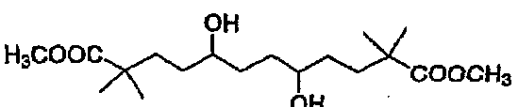
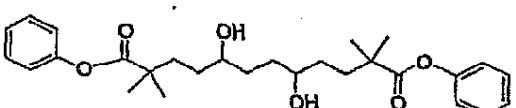


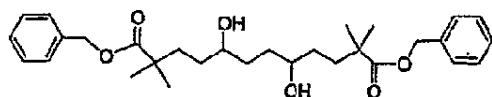
3,3,13,13-テトラメチル-ペンタデカン-1,6,10,15-テトラオール
化合物233

 <p>6,10-ジヒドロキシ-3,3,13,13-テトラメチル-ペンタデカン二酸 化合物234</p>	10
 <p>6,10-ジヒドロキシ-3,3,13,13-テトラメチル-ペンタデカンジアル 化合物235</p>	10
 <p>6,10-ジヒドロキシ-3,3,13,13-テトラメチル-ペンタデカン二酸ジメチルエステル 化合物236</p>	10
 <p>5,9-ジヒドロキシ-2,2,12,12-テトラメチル-テトラデカン二酸ジフェニルエステル 化合物237</p>	20
 <p>5,9-ジヒドロキシ-2,2,12,12-テトラメチル-テトラデカン二酸ジベンジルエステル 化合物238</p>	20
 <p>5,9-ジヒドロキシ-2,2,12,12-テトラメチル-トリデカン-1,13-ジスルホン酸 化合物239</p>	30
 <p>リン酸モノ-(5,9-ジヒドロキシ-2,2,12,12-テトラメチル-13-ホスホノオキシトリデシル)エ ステル 化合物240</p>	40
 <p>1,13-ビス-(N-(3,3a-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2,c]ピリジン-4,6-ジオン))-5,9-ジヒドロキ シ-2,2,12,12-テトラメチル-トリデカン 化合物241</p>	40

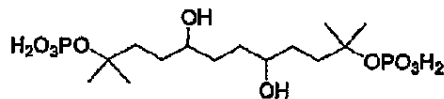
 <p>1,13-ビス-(N-(3,3a-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2,c]ピリジン-4,6-ジチオキソ))-5,9-ジヒドロキシ-2,2,12,12-テトラメチルトリデカン</p> <p>化合物242</p>	
 <p>1,15-ビス-(N-シアノアミド)-6,10-ジヒドロキシ-3,3,13,13-テトラメチルペンタデカン</p> <p>化合物243</p>	10
 <p>ホスホルアミド酸モノ-[13-(アミノ-ヒドロキシ-ホスホリルオキシ)-5,9-ジヒドロキシ-2,2,12,12-テトラメチルトリデシル]エステル</p> <p>化合物244</p>	
 <p>ホスホルアミド酸モノ-[11-(アミノ-ヒドロキシ-ホスホリルオキシ)-4,8-ジヒドロキシ-1,1,11-トリメチルドデシル]エステル</p> <p>化合物245</p>	20
 <p>2,2,12,12-テトラメチル-1,13-ビス-テトラゾール-1-イルトリデカン-5,9-ジオール</p> <p>化合物246</p>	30
 <p>2,2,12,12-テトラメチル-1,13-ビス-(1H-テトラゾール-5-イル)-トリデカン-5,9-ジオール</p> <p>化合物247</p>	
 <p>1,13-ビス-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)-2,2,12,12-テトラメチルトリデカン-5,9-ジオール</p> <p>化合物248</p>	40
 <p>1,13-ビス-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-4-イル)-2,2,12,12-テトラメチルトリデカン-5,9-ジオール</p> <p>化合物249</p>	

 <p>1-(6-(3-ヒドロキシ-ピラン-4-オン)-13-(5-(3-ヒドロキシ-ピラン-4-オン)-2,2,12,12-テトラメチル-トリデカン-5,9-ジオール</p> <p>化合物250</p>	
 <p>1,13-ビス-(6-(3-ヒドロキシ-ピラン-4-オン)-2,2,12,12-テトラメチル-トリデカン-5,9-ジオール</p> <p>化合物251</p>	10
 <p>1,13-ビス-(5-(3-ヒドロキシ-ピラン-4-オン)-2,2,12,12-テトラメチル-トリデカン-5,9-ジオール</p> <p>化合物252</p>	20
 <p>1-エチル-3-[13-(3-エチル-2,5-ジチオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-5,9-ジヒドロキシ-2,2,12,12-テトラメチル-トリデカン-5,9-ジオール]</p> <p>化合物253</p>	
 <p>1,13-ビス-(1-エチル-イミダゾリン-3-イル-2,4-ジチオキソ)-2,2,12,12-テトラメチル-トリデカン-5,9-ジオール</p> <p>化合物254</p>	30
 <p>1,13-ビス-(1-エチル-イミダゾリン-3-イル-2,4-ジチオキソ)-2,2,12,12-テトラメチル-トリデカン-5,9-ジオール</p> <p>化合物255</p>	40
 <p>1,13-ビス-(1-エチル-イミダゾリン-3-イル-2-チオキソ-4-オン)-2,2,12,12-テトラメチル-トリデカン-5,9-ジオール</p> <p>化合物256</p>	

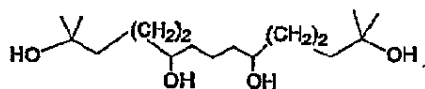
 <p>1,13-ビス-(1-エチルイミダゾリン-3-イル-4-チオキソ-2-オン)-2,2,12,12-テトラメチルデカン-5,9-ジオール 化合物257</p>	
 <p>2,11-ジメチルデカン-2,5,8,11-テトラオール 化合物258</p>	10
 <p>2,2,11,11-テトラメチルデカン-1,5,8,12-テトラオール 化合物259</p>	20
 <p>5,8-ジヒドロキシ-2,2,11,11-テトラメチルデカン二酸 化合物260</p>	20
 <p>5,8-ジヒドロキシ-2,11-ジメチルデカン-2,11-ジスルホン酸 化合物261</p>	30
 <p>5,8-ジヒドロキシ-2,2,11,11-テトラメチルデカンジオール 化合物262</p>	
 <p>5,8-ジヒドロキシ-2,2,11,11-テトラメチルデカン二酸ジメチルエステル 化合物263</p>	40
 <p>5,8-ジヒドロキシ-2,2,11,11-テトラメチルデカン二酸ジフェニルエステル 化合物264</p>	



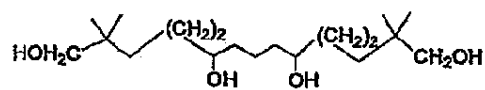
5,8-ジヒドロキシ-2,2,11,11-テトラメチル-ドデカン二酸ジベンジルエステル
化合物265



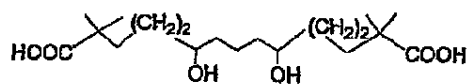
リン酸モノ-(4,7-ジヒドロキシ-1,1,10-トリメチル-10-ホスホノオキシ-ウンデシル)エステル
化合物266



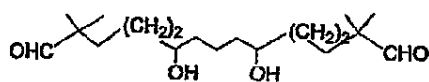
2,14-ジメチル-ペンタデカン-2,6,10,14-テトラオール
化合物267



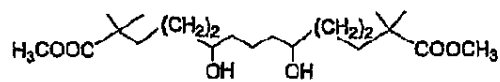
2,2,14,14-テトラメチル-ペンタデカン-1,6,10,15-テトラオール
化合物268



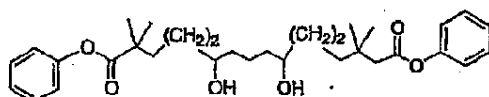
6,10-ジヒドロキシ-2,2,14,14-テトラメチル-ペンタデカン二酸
化合物269



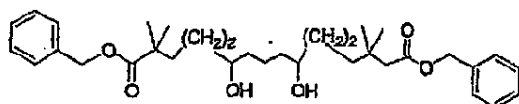
6,10-ジヒドロキシ-2,2,14,14-テトラメチル-ペンタデカンジアル
化合物270



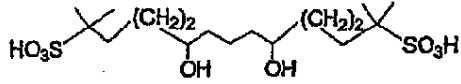
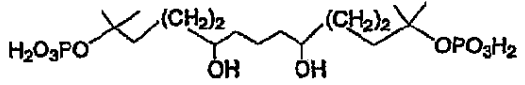
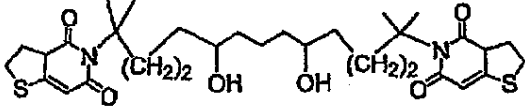
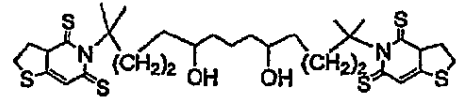
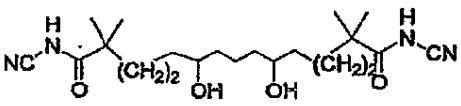
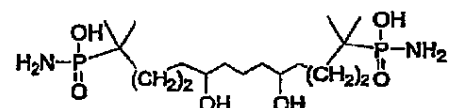
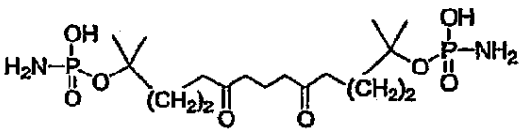
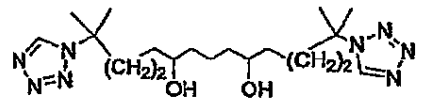
6,10-ジヒドロキシ-2,2,14,14-テトラメチル-ペンタデカン二酸ジメチルエステル
化合物271

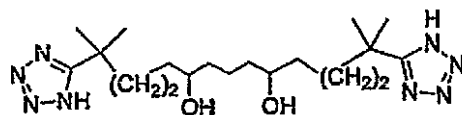


6,10-ジヒドロキシ-2,2,14,14-テトラメチル-ヘキサデカン二酸ジフェニルエステル
化合物272

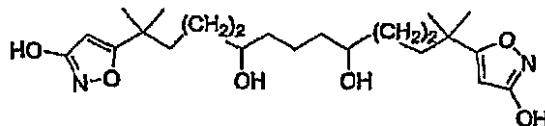


6,10-ジヒドロキシ-2,2,14,14-テトラメチル-ヘキサデカン二酸ジベンジルエステル
化合物273

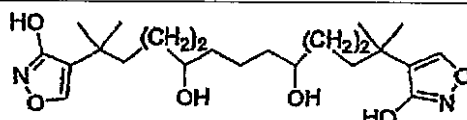
 <p>6,10-ジヒドロキシ-2,14-ジメチル-ペンタデカン-2,14-ジスルホン酸 化合物274</p>	
 <p>リン酸モノ-(5,9-ジヒドロキシ-1,1,13-トリメチル-13-ホスホノオキシ-テトラデシル)エステル 化合物275</p>	10
 <p>2,14-ビス-(N-(3,3a-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2,c]ピリジン-4,6-ジオン))-6,10-ジヒドロキシ-2,14-ジメチル-ペンタデカン 化合物276</p>	
 <p>2,14-ビス-(N-(3,3a-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2,c]ピリジン-4,6-ジチオキソ))-6,10-ジヒドロキシ-2,14-ジメチル-ペンタデカン 化合物277</p>	20
 <p>1,15-ビス-(N-シアノアミド)-6,10-ジヒドロキシ-2,14-ジメチル-ペンタデカン 化合物278</p>	
 <p>ホスホラミン酸モノ-[13-(アミノ-ヒドロキシ-ホスホリルオキシ)-1,1,13-トリメチル-5,9-ジオキソ-テトラデシル]エステル 化合物279</p>	30
 <p>ホスホルアミド酸モノ-[13-(アミノ-ヒドロキシ-ホスホリルオキシ)-1,1,13-トリメチル-5,9-ジオキソ-テトラデシル]エステル 化合物280</p>	40
 <p>2,14-ジメチル-2,14-ビス-テトラゾール-1-イル-ペンタデカン-6,10-ジオール 化合物281</p>	



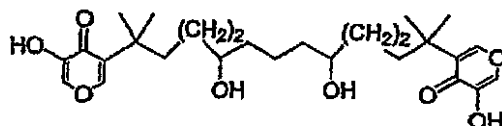
2,14-ジメチル-2,14-ビス-(1H-テトラゾール-5-イル)-ペンタデカン-6,10-ジオール
化合物282



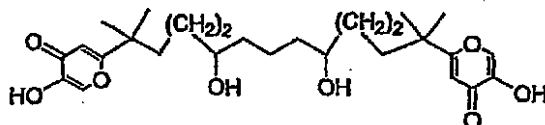
2,14-ビス-(3-ヒドロキシ-イソオキサゾール-5-イル)-2,14-ジメチルペンタデカン-6,10-ジオール
化合物283



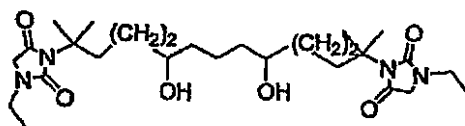
2,14-ビス-(3-ヒドロキシ-イソオキサゾール-4-イル)-2,14-ジメチルペンタデカン-6,10-ジオール
化合物284



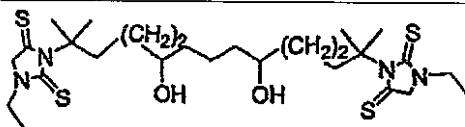
2,14-ビス-(5-(3-ヒドロキシ-ピラン-4-オン))-2,14-ジメチルペンタデカン-6,10-ジオール
化合物285



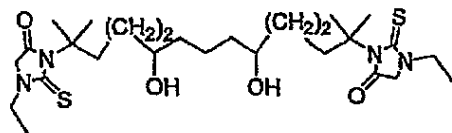
2,14-ビス-(6-(3-ヒドロキシ-ピラン-4-オン))-2,14-ジメチルペンタデカン-6,10-ジオール
化合物286



1,15-ビス-(1-エチル-イミダゾリン-3-イル-2,4-ジオン)-2,14-ジメチルペンタデカン-6,10-ジオール
化合物287

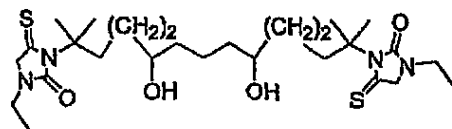


2,14-ビス-(1-エチル-イミダゾリン-3-イル-2,4-ジチオキソ)-2,14-ジメチルペンタデカン-6,10-ジオール
化合物288



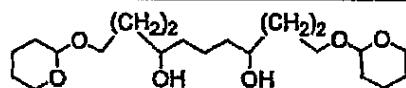
2,14-ビス-(1-エチル-イミダゾリン-3-イル-2-チオキソ-4-オン)-2,14-ジメチル-ペンタ
デカン-6,10-ジオール

化合物289



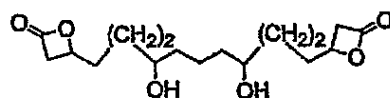
2,14-ビス-(1-エチル-イミダゾリン-3-イル-4-チオキソ-2-オン)-2,14-ジメチル-ペンタ
デカン-6,10-ジオール

化合物290



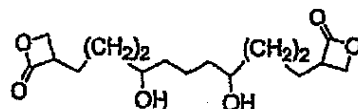
1,11-ビス-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-ウンデカン-4,8-ジオール

化合物291



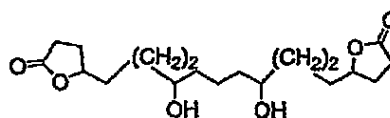
1,11-ビス-(4-(オキセタン-2-オン))-ウンデカン-4,8-ジオール

化合物292



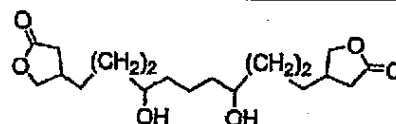
1,11-ビス-(3-(オキセタン-2-オン))-ウンデカン-4,8-ジオール

化合物293



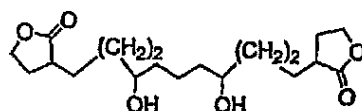
1,11-ビス-(5-(ジヒドロ-フラン-2-オン))-ウンデカン-4,8-ジオール

化合物294



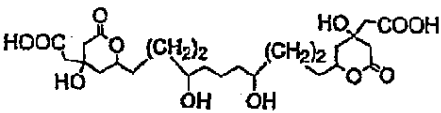
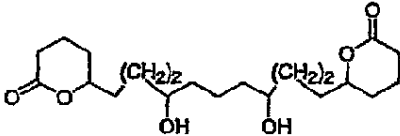
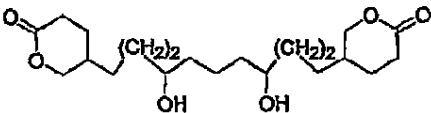
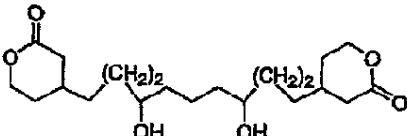
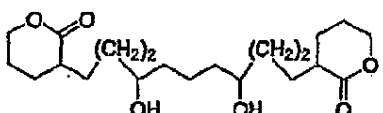
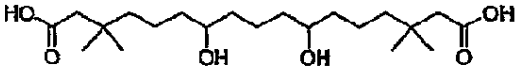
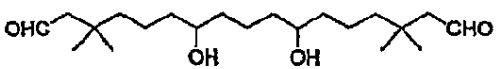
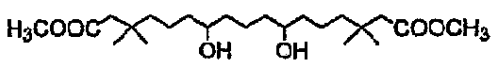
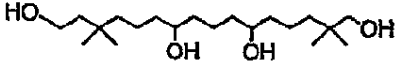
1,11-ビス-(4-(ジヒドロ-フラン-2-オン))-ウンデカン-4,8-ジオール

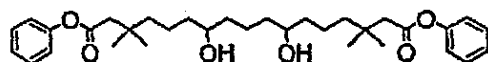
化合物295



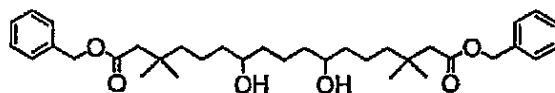
1,11-ビス-(5-(ジヒドロ-フラン-2-オン))-ウンデカン-4,8-ジオール

化合物296

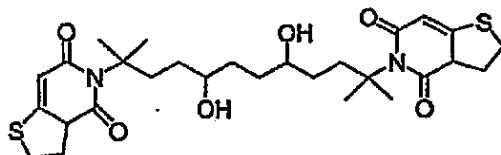
 <p>[2-[11-(4-カルボキシメチル-4-ヒドロキシ-6-オキソ-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-4,8-ジヒドロキシ-ウンデシル]-4-ヒドロキシ-6-オキソ-テトラヒドロ-ピラン-4-イル]-酢酸 化合物297</p>	
 <p>1,11-ビス-(6-(テトラヒドロ-ピラン-2-オン))-ウンデカン-4,8-ジオール 化合物298</p>	10
 <p>1,11-ビス-(5-(テトラヒドロ-ピラン-2-オン))-ウンデカン-4,8-ジオール 化合物299</p>	
 <p>1,11-ビス-(4-(テトラヒドロ-ピラン-2-オン))-ウンデカン-4,8-ジオール 化合物300</p>	20
 <p>1,11-ビス-(3-(テトラヒドロ-ピラン-2-オン))-ウンデカン-4,8-ジオール 化合物301</p>	30
 <p>7,11-ジヒドロキシ-3,3,15,15-テトラメチル-ヘプタデカン二酸 化合物302</p>	
 <p>7,11-ジヒドロキシ-3,3,15,15-テトラメチル-ヘプタド 化合物303</p>	40
 <p>7,11-ジヒドロキシ-3,3,15,15-テトラメチル-ヘプタデカン二酸ジメチルエステル 化合物304</p>	
 <p>3,3,15,15-テトラメチル-ヘプタデカン-1,7,11,17-テトラオール 化合物305</p>	



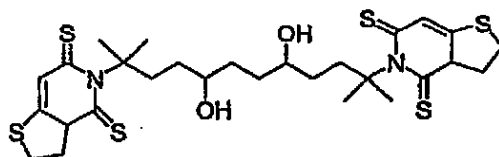
7,11-ジヒドロキシ-3,3,15,15-テトラメチル-ヘプタデカン二酸ジフェニルエステル
化合物306



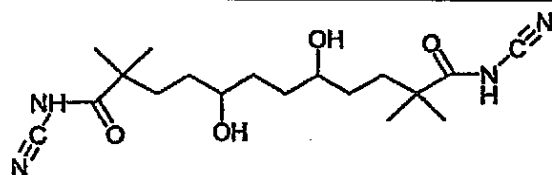
7,11-ジヒドロキシ-3,3,15,15-テトラメチル-ヘプタデカン二酸ジベンジルエステル
化合物307



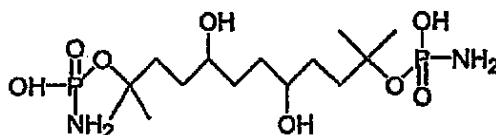
1,11-ビス-(N-(3,3a-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2,c]ピリジン-4,6-ジオン))-5,8-ジヒドロキシ-2-11-ジメチルドデカン
化合物308



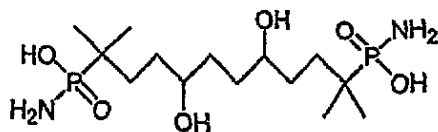
1,11-ビス-(N-(3,3a-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2,c]ピリジン-4,6-ジチオキソ))-5,8-ジヒドロキシ-2-11-ジメチルドデカン
化合物309



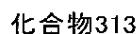
2,11-ビス-(N-シアノアミド)-5,8-ジヒドロキシ-2,11-ジメチルドデカン
化合物310

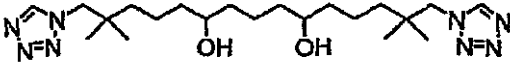
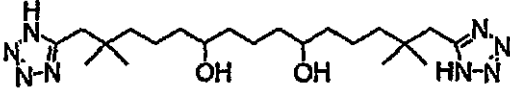
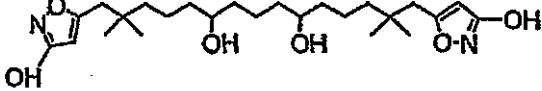
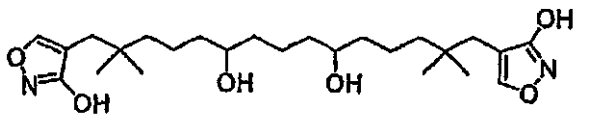
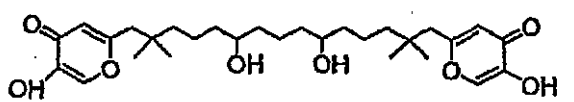
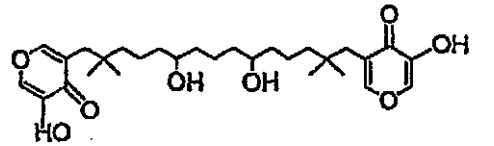
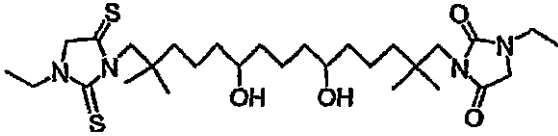


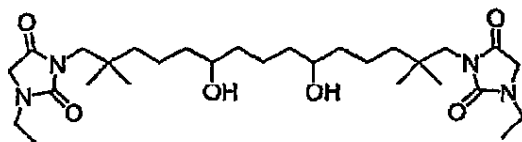
2-ホスホルアミド酸モノ-[11-(アミノ-ヒドロキシ-ホスホリルオキシ)-2,11,11-トリメチル-5,8-ジオキソドデシル]エステル
化合物311



ホスホラミン酸モノ-[11-(アミノ-ヒドロキシ-ホスホリルオキシ)-1,1,11-トリメチル-5,8-ジオキソドデシル]エステル
化合物312

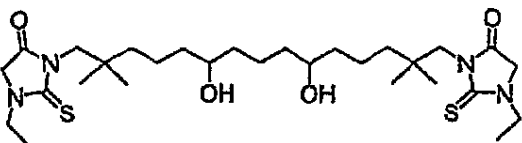


 <p>2,2,14,14-テトラメチル-1,15-ビス-テトラゾール-1-イル-ペンタデカン-6,10-ジオール 化合物321</p>	
 <p>2,2,14,14-テトラメチル-1,15-ビス-(1H-テトラゾール-5-イル)-ペンタデカン-6,10-ジオール 化合物322</p>	10
 <p>1,15-ビス-(3-ヒドロキシ-イソオキサゾール-5-イル)-2,2,14,14-テトラメチル-ペンタデカン-6,10-ジオール 化合物323</p>	
 <p>1,15-ビス-(3-ヒドロキシ-イソオキサゾール-4-イル)-2,2,14,14-テトラメチル-ペンタデカン-6,10-ジオール 化合物324</p>	20
 <p>1,15-ビス-(6-(3-ヒドロキシ-ピラン-4-オン)-2,2,14,14-テトラメチル-ペンタデカン-6,10-ジオール 化合物325</p>	30
 <p>1,15-ビス-(5-(3-ヒドロキシ-ピラン-4-オン)-2,2,14,14-テトラメチル-ペンタデカン-6,10-ジオール 化合物326</p>	
 <p>1-エチル-3-[15-(3-エチル-2,5-ジチオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-6,10-ジヒドロキシ-2,2,14,14-テトラメチル-ペンタデシル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン 化合物327</p>	40



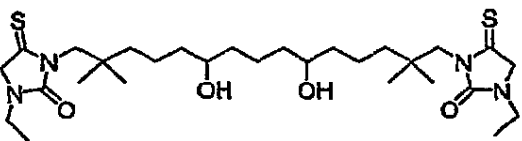
1,15-ビス-(1-エチル-イミダゾリン-3-イル-2,4-ジチオキソ)-2,2,14,14-ジメチル-ペンタ
デカン-6,10-ジオール

化合物328



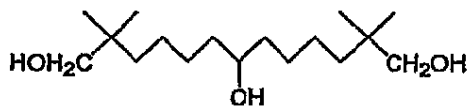
1,15-ビス-(1-エチル-イミダゾリン-3-イル-2-チオキソ-4-オン)-2,2,14,14-テトラメチ
ル-ペンタデカン-6,10-ジオール

化合物329



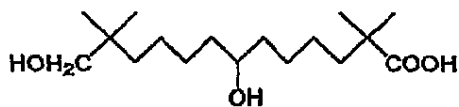
1,15-ビス-(1-エチル-イミダゾリン-3-イル-4-チオキソ-2-オン)-2,2,14,14-テトラメチ
ル-ペンタデカン-6,10-ジオール

化合物330



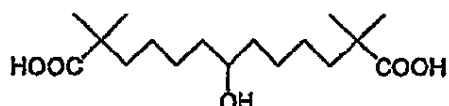
1,7,13-トリヒドロキシ-2,2,12,12-テトラメチル-トリデカン

化合物331



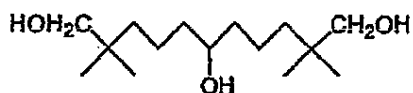
13,7-ジヒドロキシ-2,2,12,12-テトラメチル-トリデカン酸

化合物332



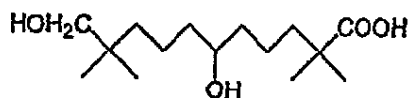
2,2,12,12-テトラメチル-7-ヒドロキシ-トリデカン二酸

化合物333



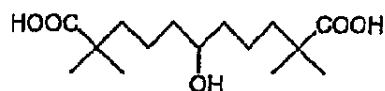
1,1,11-トリヒドロキシ-2,2,10,10-テトラメチル-ウンデカン

化合物334

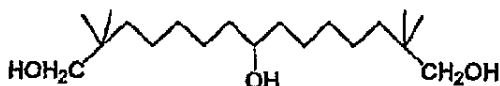


6,11-ジヒドロキシ-2,2,10,10-テトラメチル-ウンデカン酸

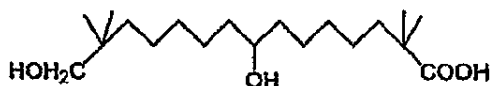
化合物335



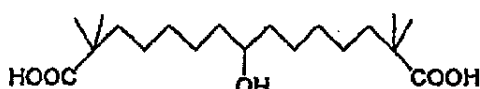
2,2,10,10-テトラメチル-6-ヒドロキシ-ウンデカン二酸
化合物336



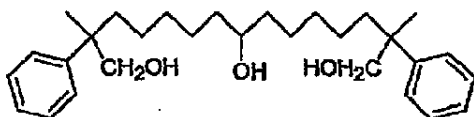
1,8,15-トリヒドロキシ-2,2,14,14-テトラメチル-ペンタデカン
化合物337



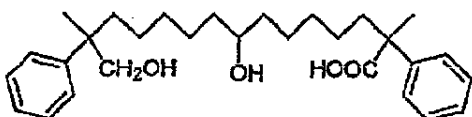
8,15-ジヒドロキシ-2,2,14,14-テトラメチル-ペンタデカン酸
化合物338



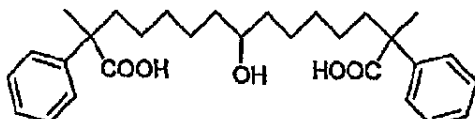
2,2,14,14-テトラメチル-8-ヒドロキシ-ペンタデカン二酸
化合物339



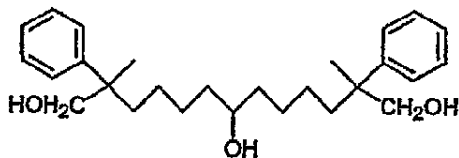
1,8,15-トリヒドロキシ-2,14-ジメチル-2,14-ジフェニル-ペンタデカン
化合物340



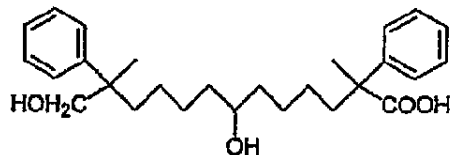
8,15-ジヒドロキシ-2,14-ジメチル-2,14-ジフェニル-ペンタデカン酸
化合物341



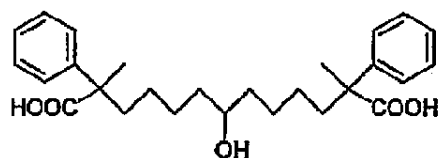
2,14-ジメチル-8-ヒドロキシ-2,14-ジフェニル-ペンタデカン酸
化合物342



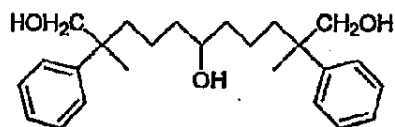
1,7,13-トリヒドロキシ-2,12-ジメチル-2,12-ジフェニル-トリデカン
化合物343



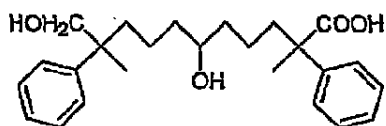
7,13-ジヒドロキシ-2,12-ジメチル-2,12-ジフェニル-トリデカン酸
化合物344



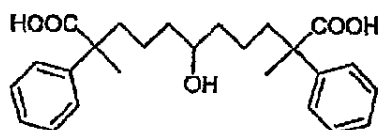
2,12-ジメチル-7-ヒドロキシ-2,12-ジフェニルトリデカン二酸
化合物345



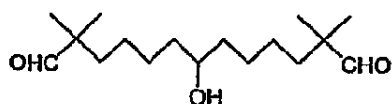
1,6,11-トリヒドロキシ-2,10-ジメチル-2,10-ジフェニルウンデカン
化合物346



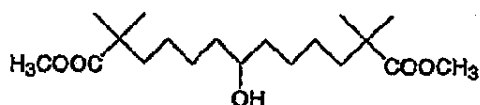
6,11-ジヒドロキシ-2,10-ジメチル-2,10-ジフェニルウンデカン酸
化合物347



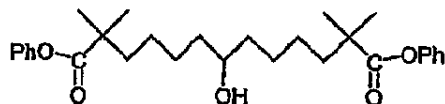
2,10-ジメチル-6-ヒドロキシ-2,10-ジフェニルウンデカン二酸
化合物348



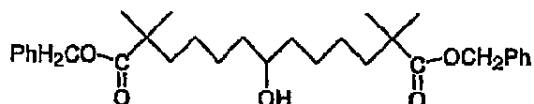
2,2,12,12-テトラメチル-7-ヒドロキシトリデカンジアル
化合物349



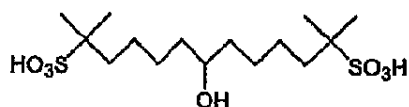
2,2,12,12-テトラメチル-7-ヒドロキシトリデカン二酸ジメチルエステル
化合物350



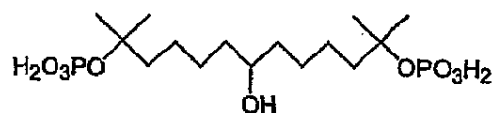
7-ヒドロキシ-2,2,12,12-テトラメチルトリデカン二酸ジフェニルエステル
化合物351



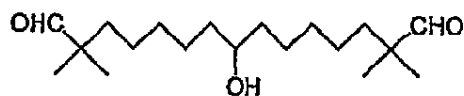
7-ヒドロキシ-2,2,12,12-テトラメチルトリデカン二酸ジベンジルエステル
化合物352



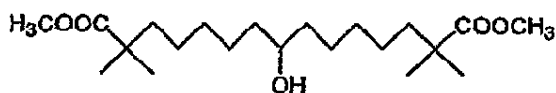
2,12-ジメチル-7-ヒドロキシトリデカン-2,12-ジスルホン酸
化合物353



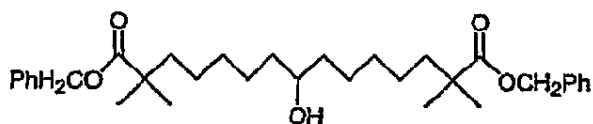
リン酸モノ-(1,1,11-トリメチル-6-ヒドロキシ-11-ホスホノオキシドデシル)エステル
化合物354



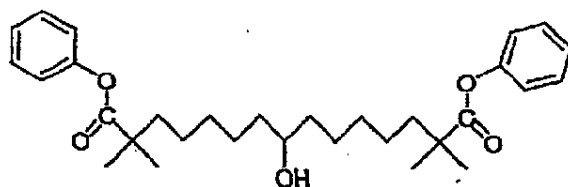
2,2,14,14-テトラメチル-8-ヒドロキシ-ペンタデカンジアル
化合物355



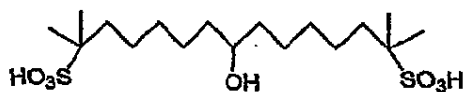
2,2,14,14-テトラメチル-8-ヒドロキシ-ペンタデカン二酸ジメチルエステル
化合物356



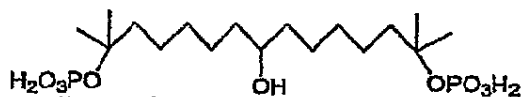
8-ヒドロキシ-2,2,14,14-テトラメチル-ペンタデカン二酸ジベンジルエステル
化合物357



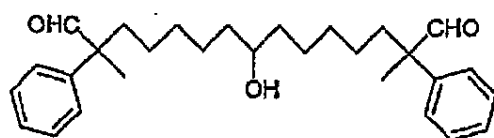
8-ヒドロキシ-2,2,14,14-テトラメチル-ペンタデカン二酸ジフェニルエステル
化合物358



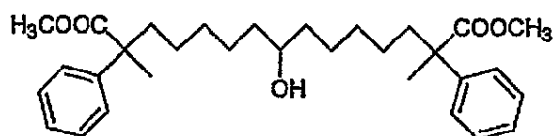
2,14-ジメチル-8-ヒドロキシ-ペンタデカン-2,14-ジスルホン酸
化合物359



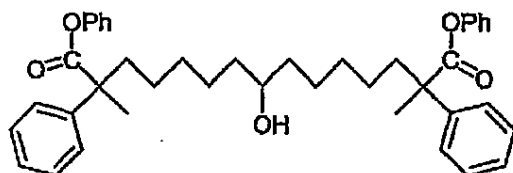
リン酸モノ-(1,1,13-トリメチル-7-ヒドロキシ-13-ホスホノオキシ-テトラデシル)エステル
化合物360



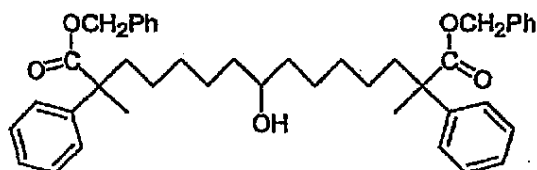
8-ヒドロキシ-2,14-ジメチル-2,14-ジフェニル-ペンタデカンジアル
化合物361



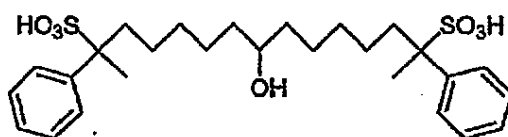
2,14-ジメチル-8-ヒドロキシ-2,14-ジフェニル-ペンタデカン二酸ジメチルエステル
化合物362



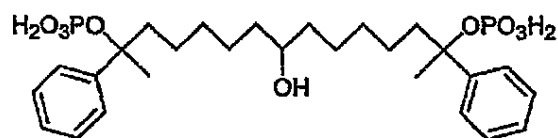
8-ヒドロキシ-2,14-ジメチル-2,14-ジフェニル-ペンタデカン二酸ジフェニルエステル
化合物363



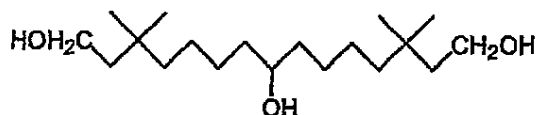
8-ヒドロキシ-2,14-ジメチル-2,14-ジフェニル-ペンタデカン二酸ジベンジルエステル
化合物364



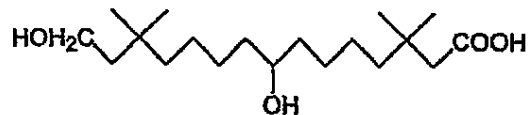
8-ヒドロキシ-2,14-ジフェニル-ペンタデカン-2,14-ジスルホン酸
化合物365



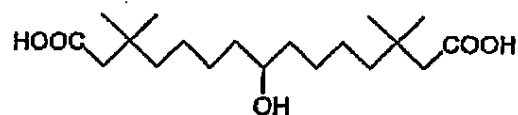
リン酸モノ-(1-メチル-7-ヒドロキシ-1,13-ジフェニル-13-ホスホノオキシ-テトラデシル)
エステル
化合物366



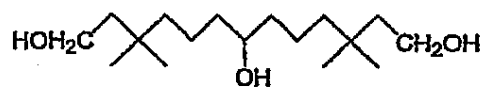
1,8,15-トリヒドロキシ-3,3,13,13-テトラメチル-ペンタデカン
化合物367



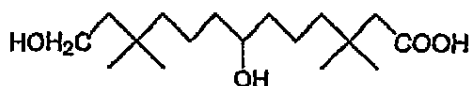
8,15-ジヒドロキシ-3,3,13,13-テトラメチル-ペンタデカン酸
化合物368



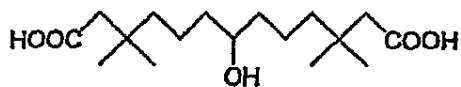
8-ヒドロキシ-3,3,13,13-テトラメチル-ペンタデカン二酸
化合物369



1,7,13-トリヒドロキシ-3,3,11,11-テトラメチル-トリデカン
化合物370

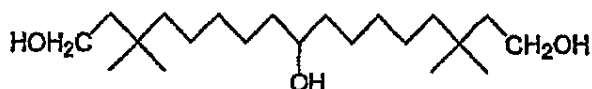


7,13-ジヒドロキシ-3,3,11,11-テトラメチルトリデカン二酸
化合物371

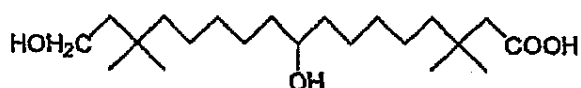


3,3,11,11-テトラメチル-7-ヒドロキシトリデカン二酸
化合物372

10

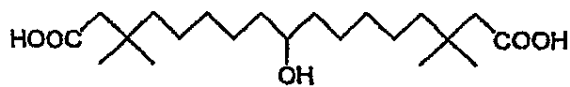


1,9,17-トリヒドロキシ-3,3,15,15-テトラメチル-ヘプタデカン
化合物373

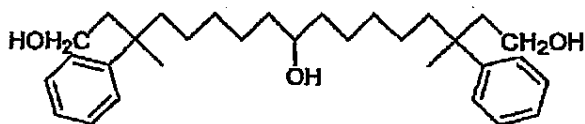


9,17-ジヒドロキシ-3,3,15,15-テトラメチル-ヘプタデカン酸
化合物374

20

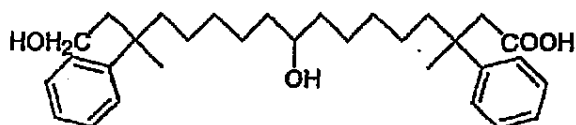


3,3,15,15-テトラメチル-9-ヒドロキシ-ヘプタデカン二酸
化合物375

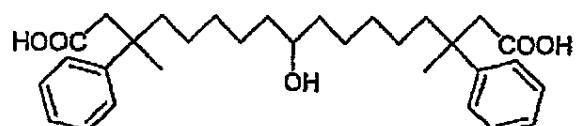


1,9,17-トリヒドロキシ-3,15-ジメチル-3,15-ジフェニル-ヘプタデカン
化合物376

30

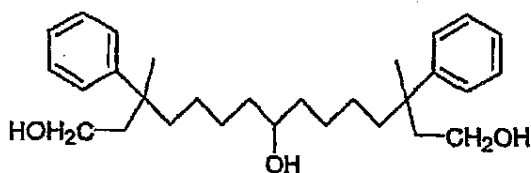


9,17-ジヒドロキシ-3,15-ジメチル-3,15-ジフェニル-ヘプタデカン酸
化合物377

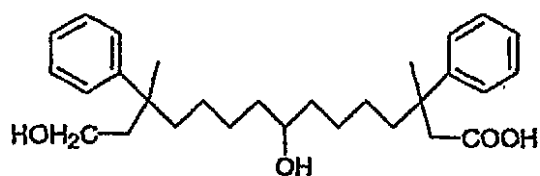


3,15-ジメチル-9-ヒドロキシ-3,15-ジフェニル-ヘプタデカン二酸
化合物378

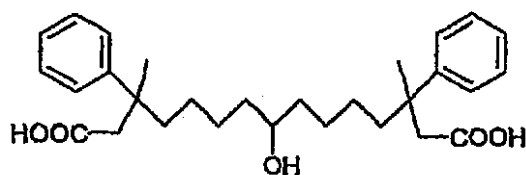
40



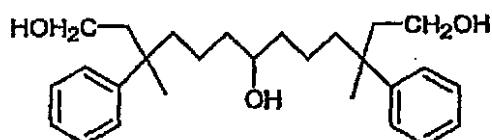
1,8,15-トリヒドロキシ-3,13-ジメチル-3,13-ジフェニル-ペンタデカン
化合物379



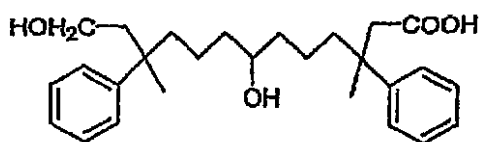
8,15-トリヒドロキシ-3,13-ジメチル-3,13-ジフェニルペンタデカン酸
化合物380



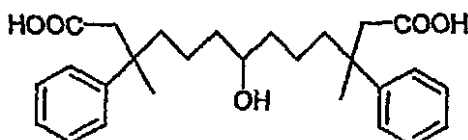
3,13-ジメチル-8-ヒドロキシ-3,13-ジフェニルペンタデカン二酸
化合物381



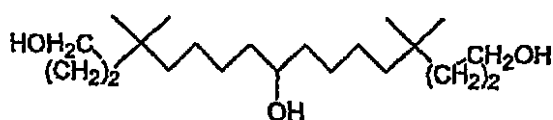
1,7,13-トリヒドロキシ-3,11-ジメチル-3,11-ジフェニルトリデカン
化合物382



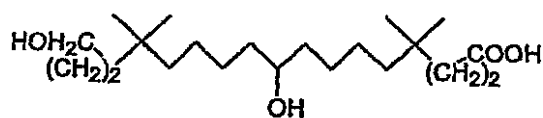
7,13-ジヒドロキシ-3,11-ジメチル-3,11-ジフェニルトリデカン酸
化合物383



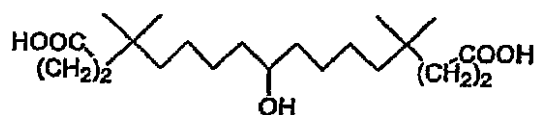
3,11-ジメチル-7-ヒドロキシ-3,11-ジフェニルトリデカン二酸
化合物384



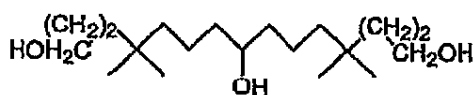
1,9,17-トリヒドロキシ-4,4,14,14-テトラメチルヘプタデカン
化合物385



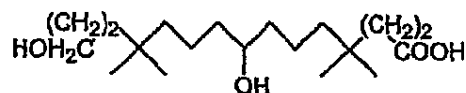
9,17-ジヒドロキシ-4,4,14,14-テトラメチルヘプタデカン酸
化合物386



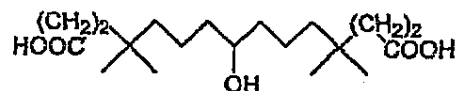
4,4,14,14-テトラメチルヘプタデカン-9-ヒドロキシ-1,17-デカルボン酸
化合物387



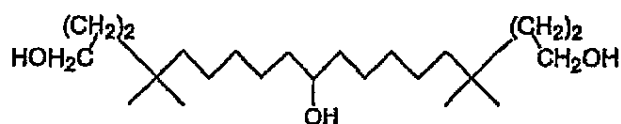
1,8,15-トリヒドロキシ-4,4,14,14-テトラメチル-ペンタデカン
化合物388



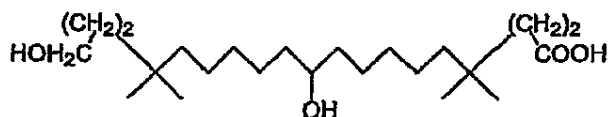
8,15-トリヒドロキシ-4,4,12,12-テトラメチル-ペンタデカン酸
化合物389



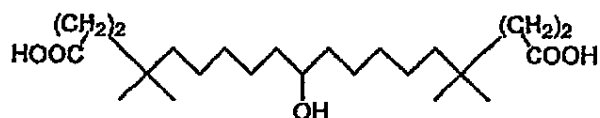
4,4,12,12-テトラメチル-8-ヒドロキシ-ペンタデカン二酸
化合物390



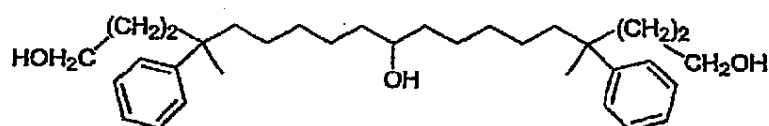
1,10,19-トリヒドロキシ-4,4,16,16-テトラメチル-ノナデカン
化合物391



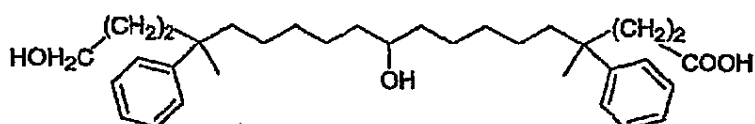
10,19-ジヒドロキシ-4,4,16,16-テトラメチル-ノナデカン酸
化合物392



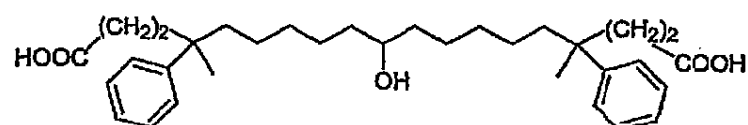
4,4,16,16-テトラメチル-10-ヒドロキシ-ノナデカン二酸
化合物393



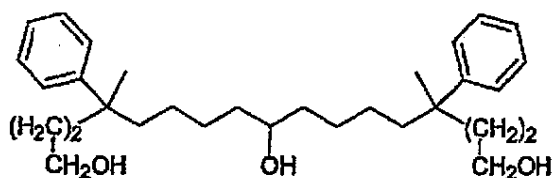
1,10,19-トリヒドロキシ-4,16-ジメチル-4,16-ジフェニル-ノナデカン
化合物394



10,19-ヒドロキシ-4,16-ジメチル-4,16-ジフェニル-ノナデカン酸
化合物395

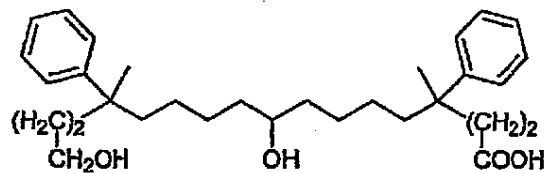


10,19-ヒドロキシ-4,16-ジメチル-4,16-ジフェニル-ノナデカン酸
化合物396



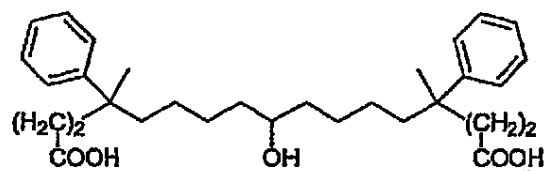
1,9,17-トリヒドロキシ-4,14-ジメチル-4,14-ジフェニル-ヘプタデカン

化合物397



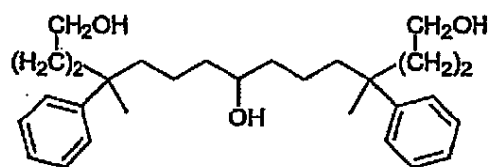
9,17-ジヒドロキシ-4,14-ジメチル-4,14-ジフェニル-ヘプタデカン酸

化合物398



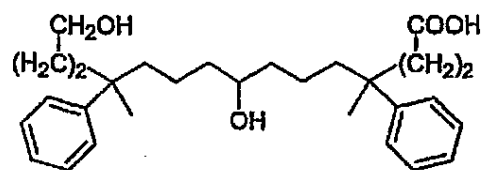
4,14-ジメチル-4,14-ジフェニル-9-ヒドロキシ-ヘプタデカン二酸

化合物399



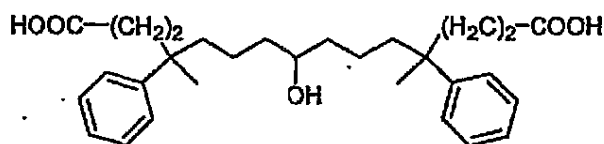
1,8,15-トリヒドロキシ-4,12-ジメチル-4,12-ジフェニル-ペンタデカン

化合物400



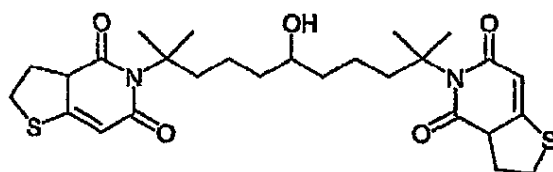
8,15-ジヒドロキシ-4,12-ジメチル-4,12-ジフェニル-ペンタデカン酸

化合物401

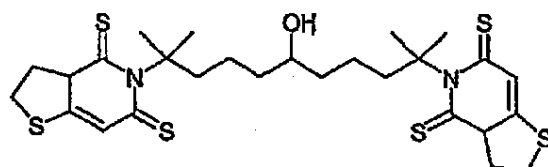


4,12-ジメチル-8-ヒドロキシ-4,12-ジフェニル-ペンタデカン二酸

化合物402

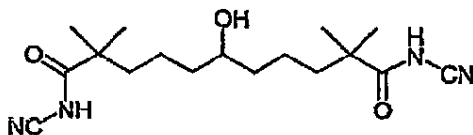
2-10-ビス-(4,6-ジオキソ-2,3,3a,6-テトラヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-
2,10-ジメチル-6-ヒドロキシ-ウンデカン

化合物403



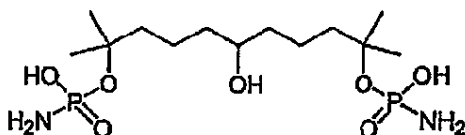
2-10-ビス-(4,6-ジチオキソ-2,3,3a,6-テトラヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-
2,10-ジメチル-6-ヒドロキシ-ウンデカン

化合物404



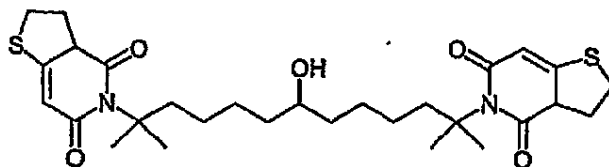
2,2,10,10-テトラメチル-6-ヒドロキシ-ウンデカン二酸ジシアンイミド

化合物405



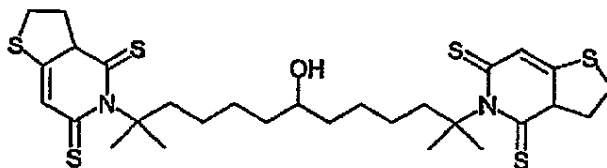
ホスホルアミド酸モノ-[9-(アミノ-ヒドロキシ-ホスホリルオキシ)-1,1,9-トリメチル-5-ヒ
ドロキシ-デシル]エステル

化合物406



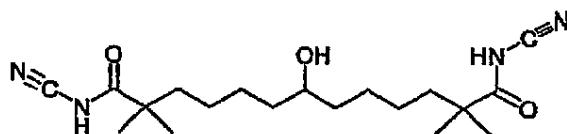
2-12-ビス-(4,6-ジチオキソ-2,3,3a,6-テトラヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-
2,10-ジメチル-6-ヒドロキシ-ウンデカン

化合物407



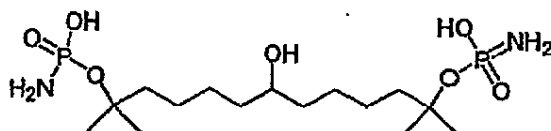
2-12-ビス-(4,6-ジチオキソ-2,3,3a,6-テトラヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イ
ル)2,10-ジメチル-6-ヒドロキシ-ウンデカン

化合物408



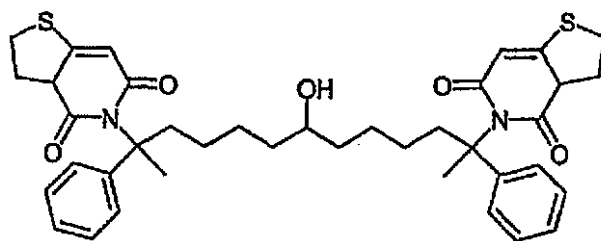
2,2,10,10-テトラメチル-6-ヒドロキシ-トリデカン二酸ジシアンイミド

化合物409



ホスホルアミド酸モノ-[11-(アミノ-ヒドロキシ-ホスホリルオキシ)-1,1,11-トリメチル-7-
ヒドロキシ-ドデシル]エステル

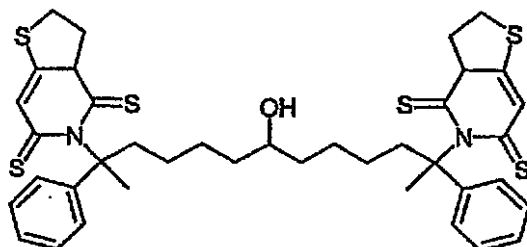
化合物410



2,12-ビス-(4,6-ジオキソ-2,3,3a,6-テトラヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-
2,12-ジフェニル-7-ヒドロキシトリデカン

化合物411

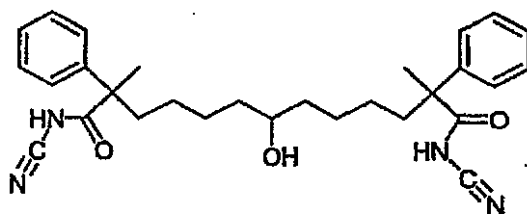
10



2,12-ビス-(4,6-ジチオキソ-2,3,3a,6-テトラヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-
2,12-ジフェニル-7-ヒドロキシトリデカン

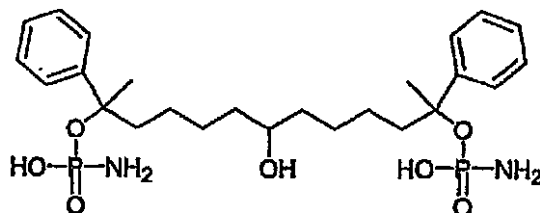
化合物412

20



2,12-ジメチル-2,12-ジフェニル-7-ヒドロキシトリデカン二酸ジシアンイミド

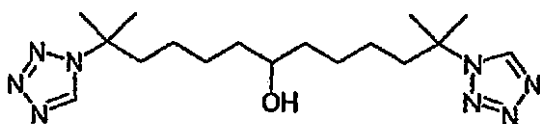
化合物413



ホスホルアミド酸モノ-[11-(アミノ-ヒドロキシ-ホスホリルオキシ)-1-メチル-6-ヒドロキ
シ-1,11-ジフェニル-ドデシル]エステル

化合物414

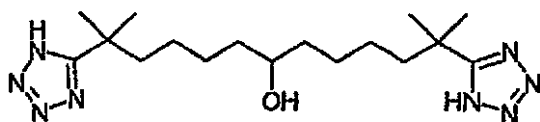
30



2,12-ジメチル-2,12-ビス-テトラゾール-1-イル-7-ヒドロキシトリデカン

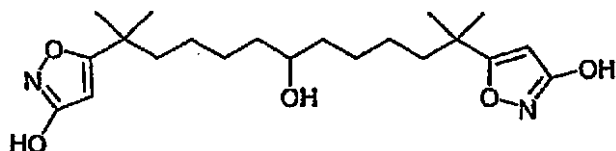
化合物415

40



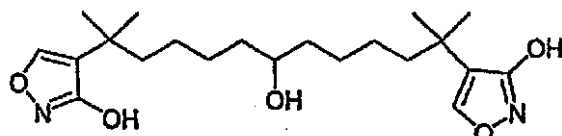
2,12-ジメチル-2,12-ビス-(1H-テトラゾール-5-イル)-7-ヒドロキシトリデカン

化合物416



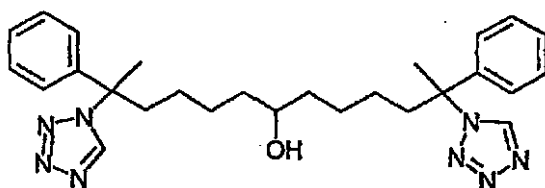
2,12-ビス-(3-ヒドロキシ-イソオキサゾール-5-イル)-2,12-ジメチル-7-ヒドロキシトリ
デカン

化合物417



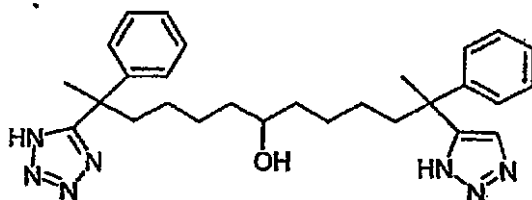
2,12-ビス-(3-ヒドロキシ-イソオキサゾール-4-イル)-2,12-ジメチル-7-ヒドロキシトリ
デカン

化合物418



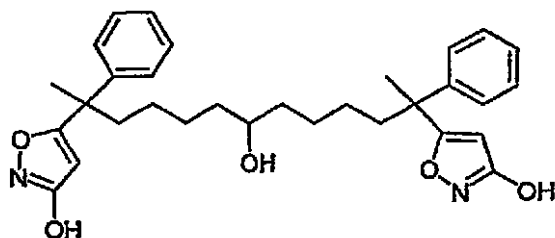
2,12-ビス(テトラゾール-1-イル)-2,12-ジフェニル-7-ヒドロキシトリデカン

化合物419



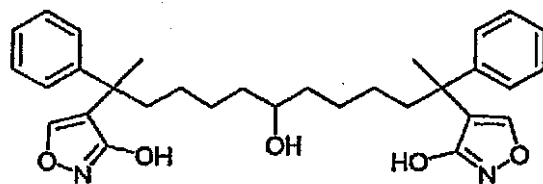
2,12-ジフェニル-2,12-ビス-(1H-テトラゾール-5-イル)-7-ヒドロキシトリデカン

化合物420



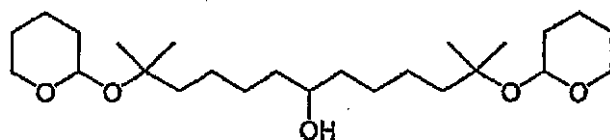
2,12-ビス-(3-ヒドロキシ-イソオキサゾール-5-イル)-2,12-ジフェニル-7-ヒドロキシト
リデカン

化合物421

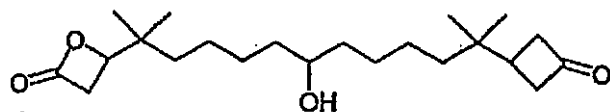


2,12-ビス-(3-ヒドロキシ-イソオキサゾール-4-イル)-2,12-ジフェニル-7-ヒドロキシト
リデカン

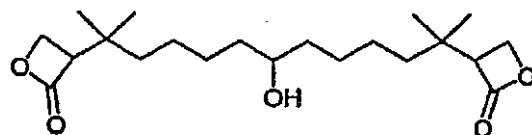
化合物422



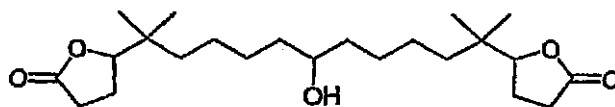
2,12-ジメチル-2,12-ビス-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-トリデカン-7-オール
化合物423



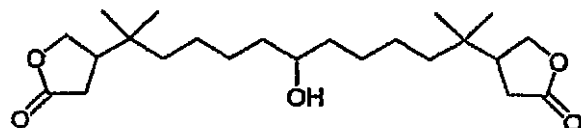
2,12-ビス(2-オキソ-オキソエタン-4-イル)-2,12-ジメチル-7-ヒドロキシ-トリデカン
化合物424



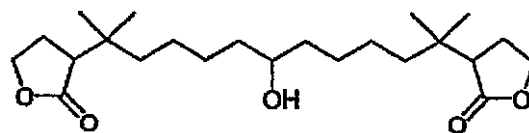
2,12-ビス(2-オキソ-オキソエタン-3-イル)-2,12-ジメチル-7-ヒドロキシ-トリデカン
化合物425



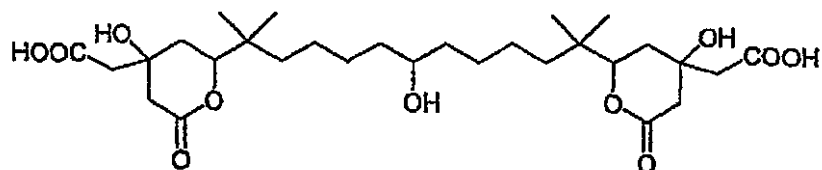
2,12-ビス(2-オキソ-テトラヒドロフラン-5-イル)-2,12-ジメチル-7-ヒドロキシ-トリデカ
ン
化合物426



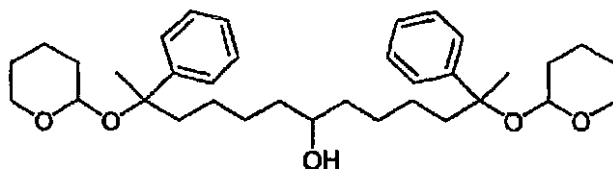
2,12-ビス(2-オキソ-テトラヒドロフラン-4-イル)-2,12-ジメチル-7-ヒドロキシ-トリデカ
ン
化合物427



2,12-ビス(2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル)-2,12-ジメチル-7-ヒドロキシ-トリデカ
ン
化合物428

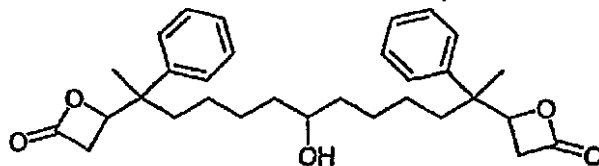


{2-[9-(4-カルボキシメチル-4-ヒドロキシ-6-オキソ-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)1,1,9-
トリメチル-5-ヒドロキシ-デシル]-4-ヒドロキシ-6-オキソ-テトラヒドロ-ピラン-4-イル}-
酢酸
化合物429



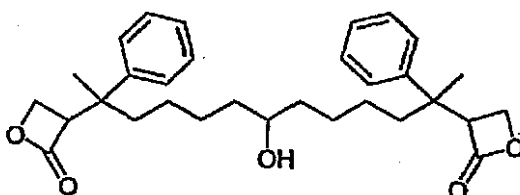
2,12-ジフェニル-2,12-ビス-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-7-ヒドロキシ-トリデカン

化合物430



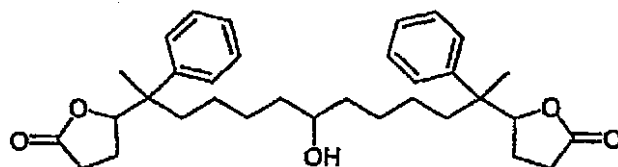
2,12-ビス(2-オキソ-オキソエタン-4-イル)-2,12-ジフェニル-7-ヒドロキシ-トリデカン

化合物431



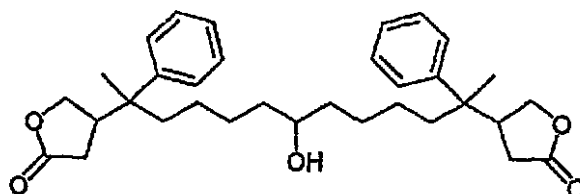
2,12-ビス(2-オキソ-オキソエタン-3-イル)-2,12-ジフェニル-7-ヒドロキシ-トリデカン

化合物432



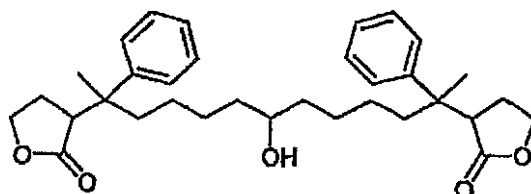
2,12-ビス(2-オキソ-テトラヒドロフラン-4-イル)-2,12-ジフェニル-7-ヒドロキシ-トリデカン

化合物433



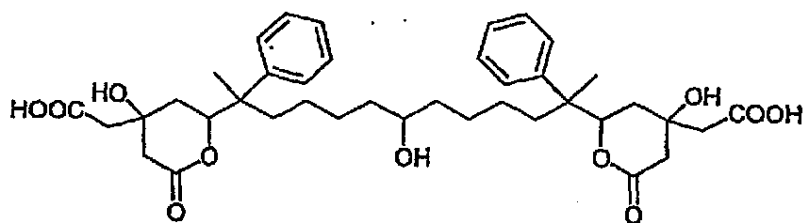
2,12-ビス(2-オキソ-テトラヒドロフラン-4-イル)-2,12-ジフェニル-7-ヒドロキシ-トリデカン

化合物434



2,12-ビス(2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル)-2,12-ジフェニル-7-ヒドロキシ-トリデカン

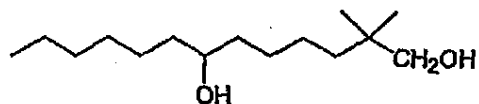
化合物435



{2-[11-(4-カルボキシメチル-4-ヒドロキシ-6-オキソ-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-1-メチル-6-ヒドロキシ-1,11-ジフェニル-ドデシル]-4-ヒドロキシ-6-オキソ-テトラヒドロ-ピラン-4-イル}-酢酸

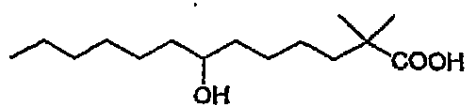
化合物436

10



2,2-ジメチル-トリデカン-1,7-ジオール

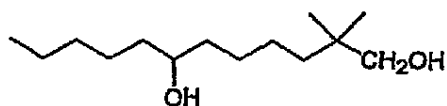
化合物437



7-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-トリデカン酸

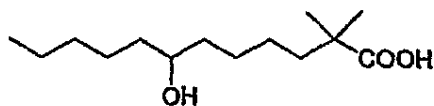
化合物438

20



2,2-ジメチル-ドデカン-1,7-ジオール

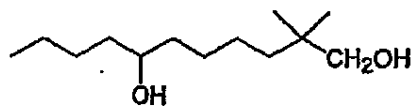
化合物439



7-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ドデカン酸

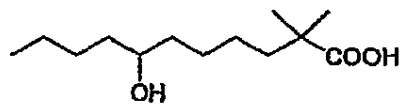
化合物440

30



2,2-ジメチル-ウンデカン-1,7-ジオール

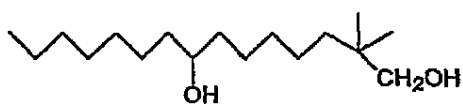
化合物441



7-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ウンデカン酸

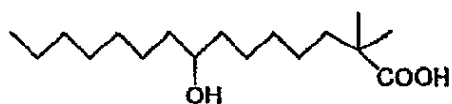
化合物442

40

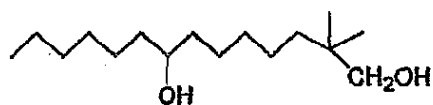


2,2-ジメチル-ペンタデカン-1,8-ジオール

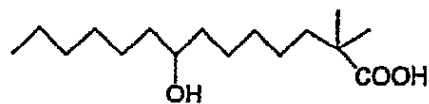
化合物443



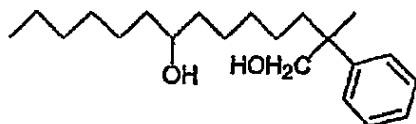
8-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ペンタデカン酸
化合物444



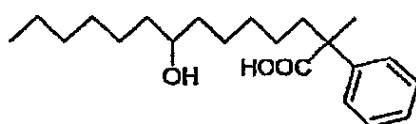
2,2-ジメチル-テトラデカン-1,8-ジオール
化合物445



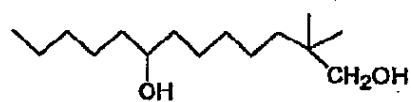
8-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-テトラデカン酸
化合物446



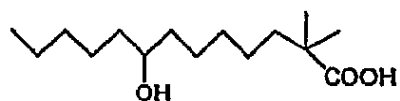
2-メチル-2-フェニル-テトラデカン-1,8-ジオール
化合物447



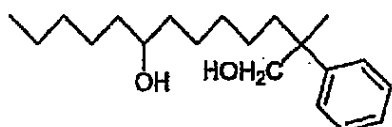
8-ヒドロキシ-2-メチル-2-フェニル-テトラデカン酸
化合物448



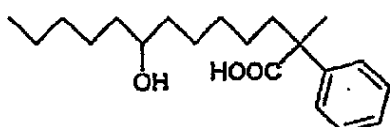
2,2-ジメチル-トリデカン-1,8-ジオール
化合物449



8-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-トリデカン酸
化合物450



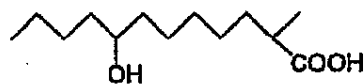
2-メチル-2-フェニル-トリデカン-1,8-ジオール
化合物451



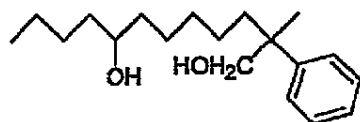
8-ヒドロキシ-2-メチル-2-フェニル-トリデカン酸
化合物452



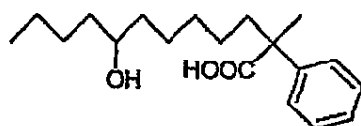
2,2-ジメチル-ドデカン-1,8-ジオール
化合物453



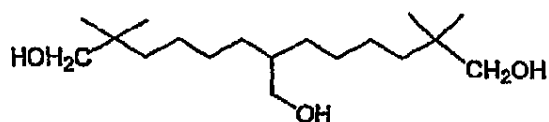
8-ヒドロキシ-2,2-ジメチル
化合物454



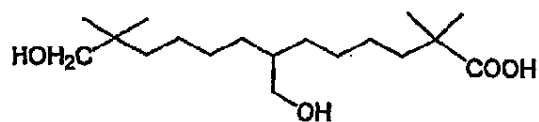
2-メチル-2-フェニル-ドデカン-1,8-ジオール
化合物455



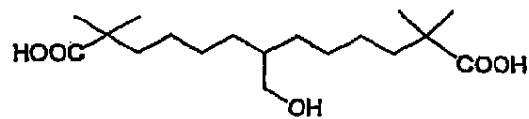
8-ヒドロキシ-2-メチル-2-フェニル-ドデカン酸
化合物456



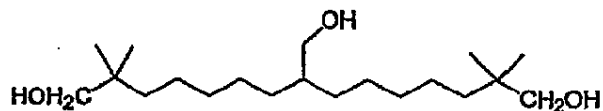
7-ヒドロキシメチル-2,2,12,12-テトラメチル-トリデカン-1,13-ジオール
化合物457



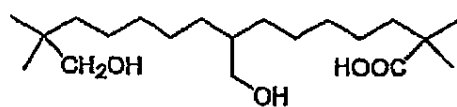
13-ヒドロキシ-7-ヒドロキシメチル-2,2,12,12-テトラメチル-トリデカン酸
化合物458



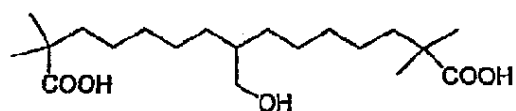
7-ヒドロキシメチル-2,2,12,12-テトラメチル-トリデカン二酸
化合物459



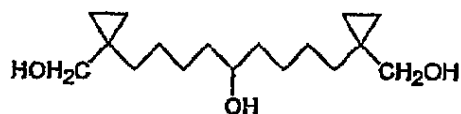
8-ヒドロキシメチル-2,2,14,14-テトラメチル-ペンタデカン-1,15-ジオール
化合物460



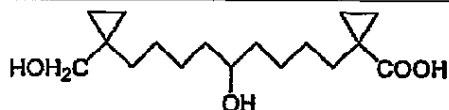
15-ヒドロキシ-8-ヒドロキシメチル-2,2,14,14-テトラメチル-ペンタデカン酸
化合物461



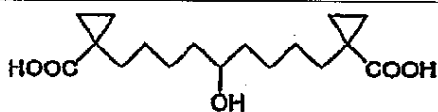
8-ヒドロキシメチル-2,2,14,14-テトラメチル-ペンタデカン二酸
化合物462



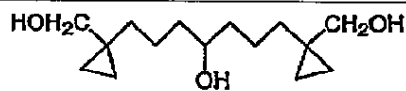
1,9-ビス-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル)-ノナン-5-オール
化合物463



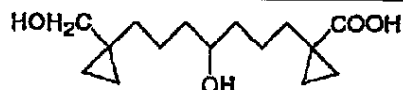
1-[5-ヒドロキシ-9-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル)-ノニル]-シクロプロパンカルボン酸
化合物464



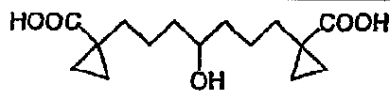
1,9-ビス-(1-カルボキシ-シクロプロピル)-ノナン-5-オール
化合物465



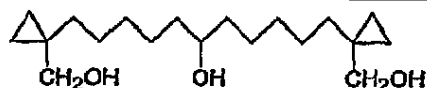
1,7-ビス-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル)-ヘプタン-4-オール
化合物466



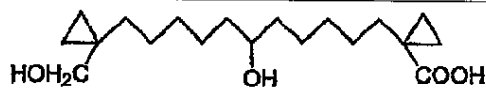
1-[4-ヒドロキシ-7-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル)-ヘプチル]-シクロプロパンカルボン酸
化合物467



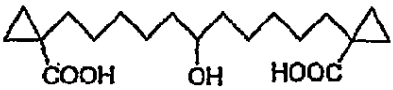
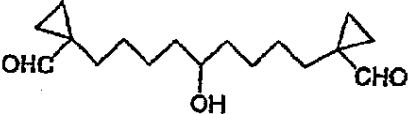
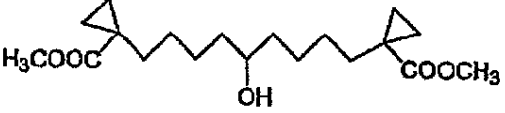
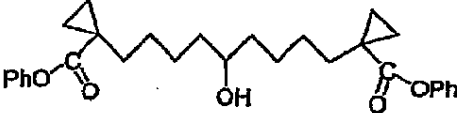
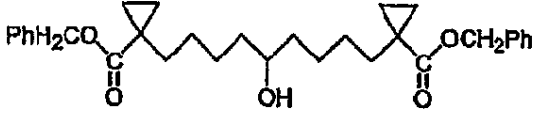
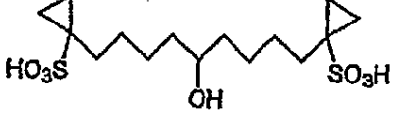
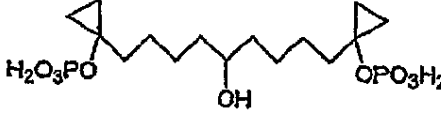
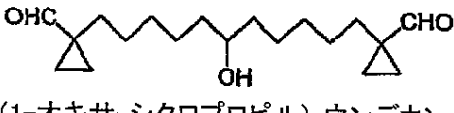
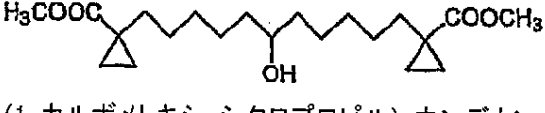
1,7-ビス-(1-カルボキシ-シクロプロピル)-ヘプタン-4-オール
化合物468

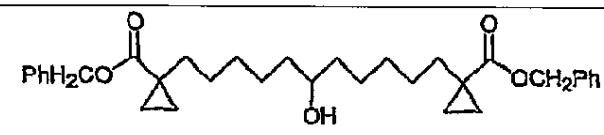
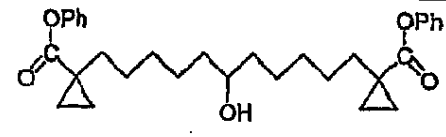
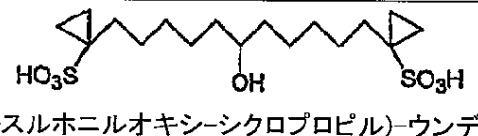
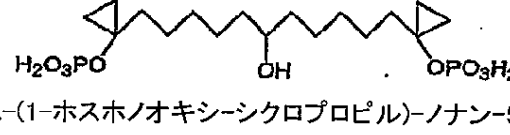
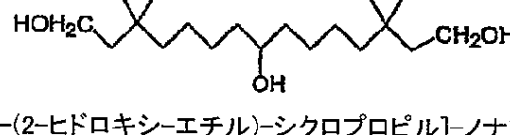
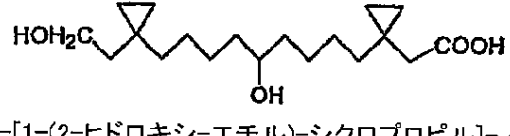
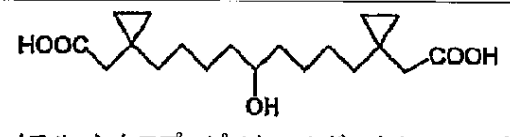
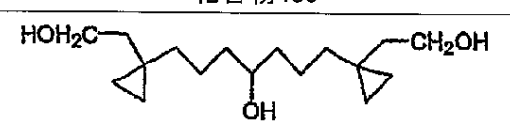
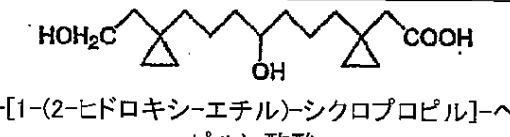


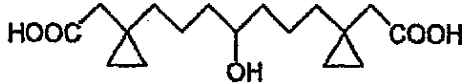
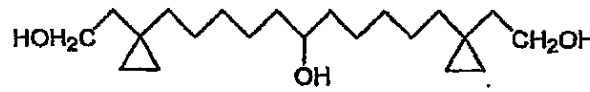
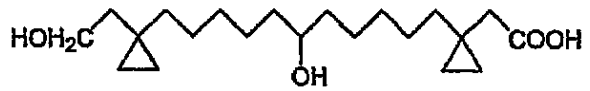
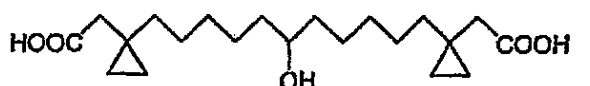
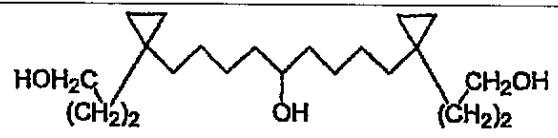
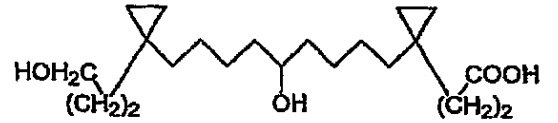
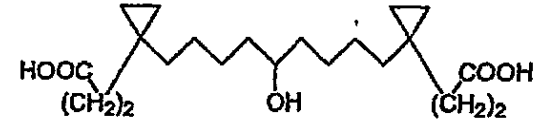
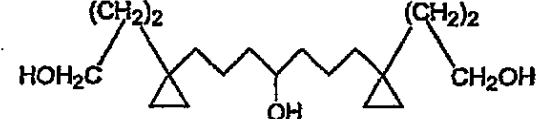
1,11-ビス-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル)-ウンデカン-6-オール
化合物469

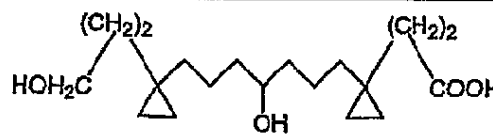
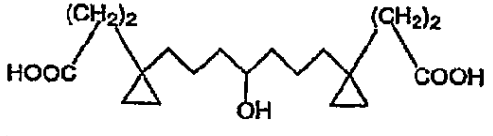
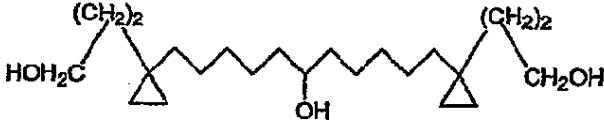
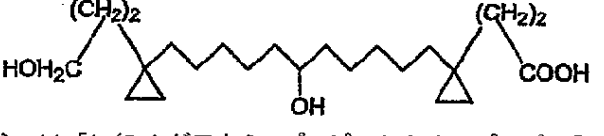
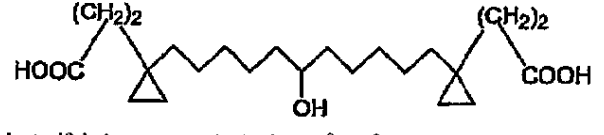
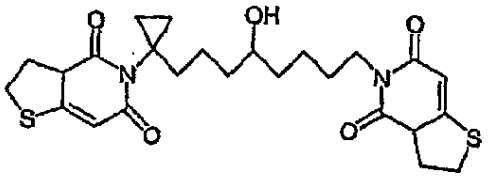
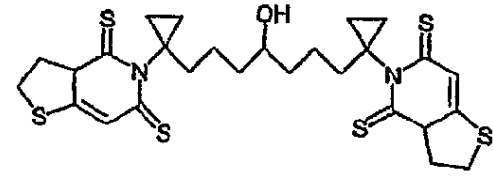


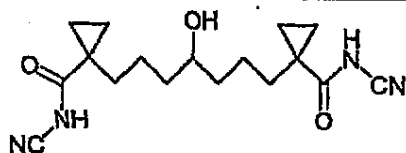
1-[6-ヒドロキシ-11-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル)-ウンデシル]-シクロプロパンカルボン酸
化合物470

 <p>1,11-ビス-(1-カルボキシ-シクロプロピル)-ウンデカン-6-オール 化合物471</p>	
 <p>1,9-ビス-(1-オキサ-シクロプロピル)-ノナン-5-オール 化合物472</p>	10
 <p>1,9-ビス-(1-カルボメトキシ-シクロプロピル)-ノナン-5-オール 化合物473</p>	
 <p>1,9-ビス-(1-フェノキシカルボニル-シクロプロピル)-ノナン-5-オール 化合物474</p>	20
 <p>1,9-ビス-(1-ベンジロキシカルボニル-シクロプロピル)-ノナン-5-オール 化合物475</p>	
 <p>1,9-ビス-(1-スルホニルオキシ-シクロプロピル)-ノナン-5-オール 化合物476</p>	30
 <p>1,9-ビス-(1-ホスホノオキシ-シクロプロピル)-ノナン-5-オール 化合物477</p>	
 <p>1,11-ビス-(1-オキサ-シクロプロピル)-ウンデカン-6-オール 化合物478</p>	40
 <p>1,11-ビス-(1-カルボメトキシ-シクロプロピル)-ウンデカン-6-オール 化合物479</p>	

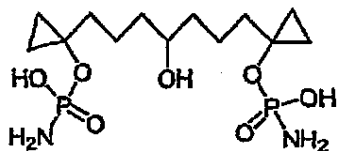
 <p>1,11-ビス-(1-ベンジルオキシカルボニル-シクロプロピル)-ウンデカン-6-オール 化合物480</p>	
 <p>1,11-ビス-(1-フェノキシカルボニル-シクロプロピル)-ウンデカン-6-オール 化合物481</p>	10
 <p>1,11-ビス-(1-スルホニルオキシ-シクロプロピル)-ウンデカン-6-オール 化合物482</p>	
 <p>1,9-ビス-(1-ホスホノオキシ-シクロプロピル)-ノナン-5-オール 化合物483</p>	20
 <p>1,9-ビス-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-シクロプロピル]-ノナン-5-オール 化合物484</p>	
 <p>(1-[5-ヒドロキシ-9-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-シクロプロピル]-ノニル]-シクロプロピル)-酢酸 化合物485</p>	30
 <p>(1-[9-(1-カルボキシメチル-シクロプロピル)-5-ヒドロキシ-ノニル]-シクロプロピル)-酢酸 化合物486</p>	
 <p>1,7-ビス-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-シクロプロピル]-ヘプタン-4-オール 化合物487</p>	40
 <p>(1-[4-ヒドロキシ-7-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-シクロプロピル]-ヘプチル]-シクロプロピル)-酢酸 化合物488</p>	

 <p>{1-[7-(1-カルボキシメチル-シクロプロピル)-4-ヒドロキシ-ヘプチル]-シクロプロピル}- 酢酸 化合物489</p>	
 <p>1,11-ビス-[1-2-ヒドロキシ-エチル]-シクロプロピル]-ウンデカン-6-オール 化合物490</p>	10
 <p>(1-[6-ヒドロキシ-11-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-シクロプロピル]-ウンデシル]-シクロプロピル)-酢酸 化合物491</p>	
 <p>{1-11-(1-カルボキシメチル-シクロプロピル)-6-ヒドロキシ-ウンデシル}-シクロプロピル}-酢酸 化合物492</p>	20
 <p>1,9-ビス-(1-(3-ヒドロキシ-プロピル)-シクロプロピル)-ノナン-5-オール 化合物493</p>	
 <p>3-(1-[5-ヒドロキシ-9-[1-(3-ヒドロキシ-プロピル)-シクロプロピル]-ノニル]-シクロプロピル)-プロピオン酸 化合物494</p>	30
 <p>3-(1-[9-[1-(3-カルボキシ-エチル)-5-ヒドロキシ-シクロプロピル]-ノニル]-シクロプロピル)-プロピオン酸 化合物495</p>	40
 <p>1,7-ビス-[1-(3-ヒドロキシ-プロピル)-シクロプロピル]-ヘプタン-4-オール 化合物496</p>	

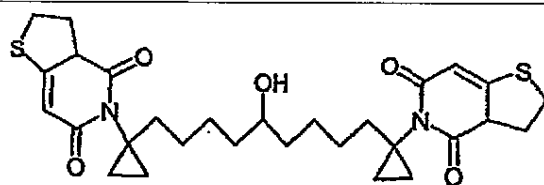
 <p>3-(1-[4-ヒドロキシ-7-[1-(3-ヒドロキシ-プロピル)-シクロプロピル]-ヘプチル]-シクロプロピル)-プロピオン酸 化合物497</p>	
 <p>3-(1-[7-[1-(2-カルボキシ-エチル)-シクロプロピル]-4-ヒドロキシ-ヘプチル]-シクロプロピル)-プロピオン酸 化合物498</p>	10
 <p>1,11-ビス-[1-(3-ヒドロキシ-プロピル)-シクロプロピル]-ウンデカン-6-オール 化合物499</p>	20
 <p>3-(1-[6-ヒドロキシ-11-[1-(3-ヒドロキシ-プロピル)-シクロプロピル]-ウンデシル]-シクロプロピル)-プロピオン酸 化合物500</p>	30
 <p>3-(1-[11-[1-(2-カルボキシ-エチル)-シクロプロピル]-6-ヒドロキシ-ウンデシル]-シクロプロピル)-プロピオン酸 化合物501</p>	40
 <p>1,7-ビス-(4,6-ジオキソ-2,3,3a,6-テトラヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-1-(シクロプロピル)-6-ヒドロキシ-ヘプタン 化合物502</p>	50
 <p>1,7-ビス-(4,6-ジチオキソ-2,3,3a,6-テトラヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-1-(シクロプロピル)-6-ヒドロキシ-ウンデカン 化合物503</p>	



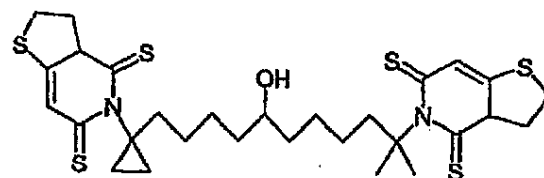
1,7-ビス-(1-ジシアニイミド-シクロプロピル)-4-ヒドロキシ-ヘプタン
化合物504



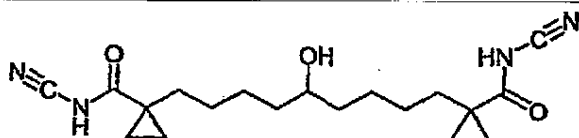
1,7-ビス-(1-ホスホノアミド-シクロプロピル)-4-ヒドロキシ-ヘプタン
化合物505



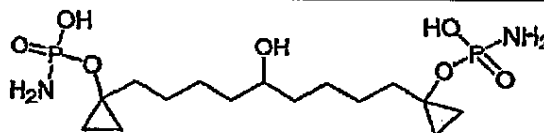
2,9-ビス-(4,6-ジオキソ-2,3,3a,6-テトラヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-2,9-
ビス-(シクロプロピル)-5-ヒドロキシ-ノナン
化合物506



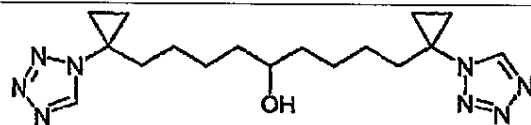
2,12-ビス-(4,6-ジチオキソ-2,3,3a,6-テトラヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-
2-メチル-12-(シクロプロピル)-7-ヒドロキシ-デカン
化合物507



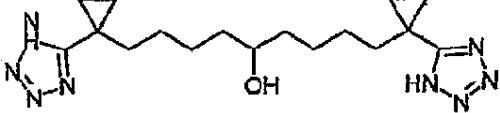
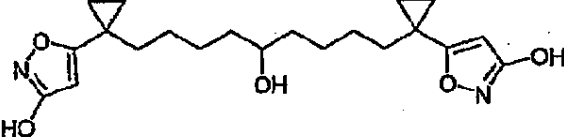
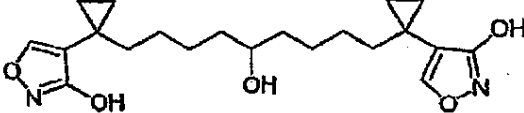
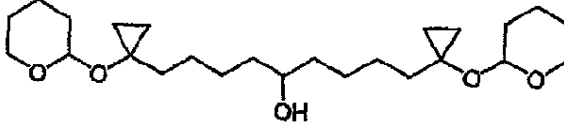
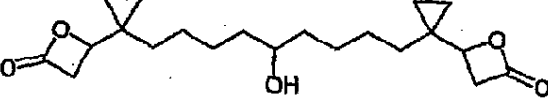
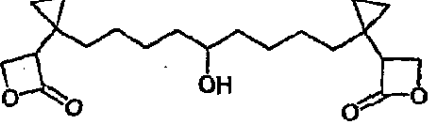
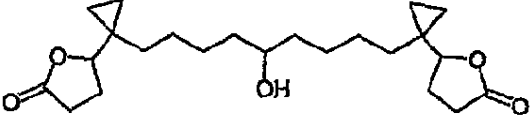
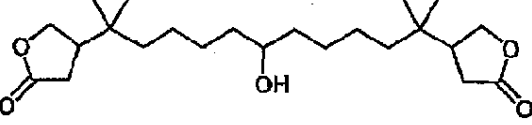
1,7-ビス-(1-ジシアニイミド-シクロプロピル)-5-ヒドロキシ-ノナン
化合物508

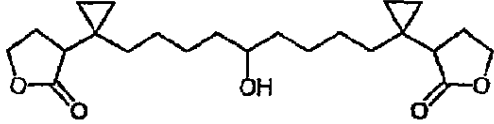
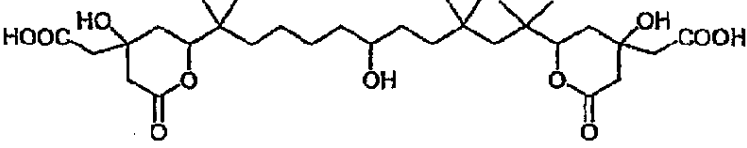
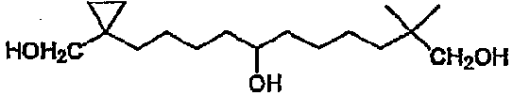
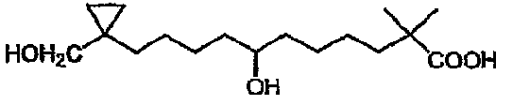
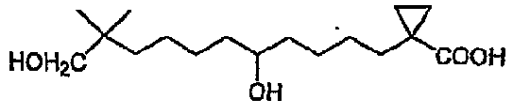
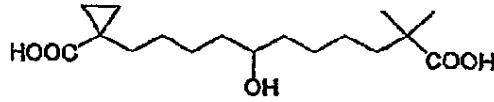
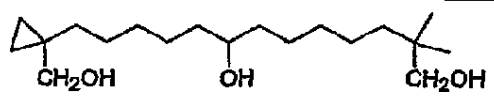
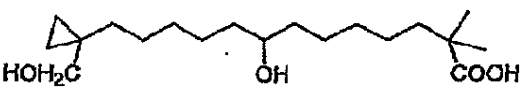
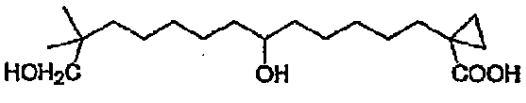


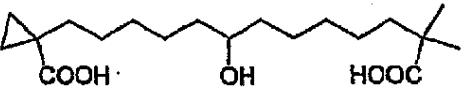
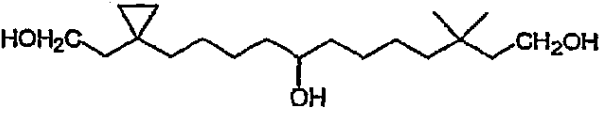
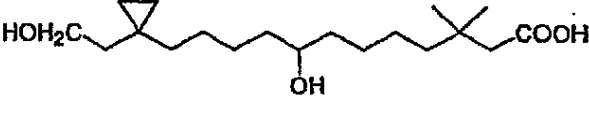
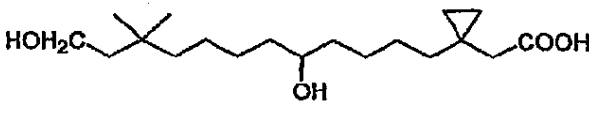
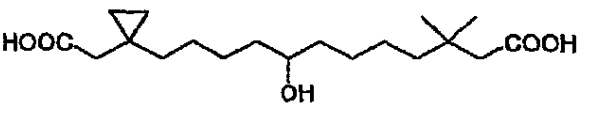
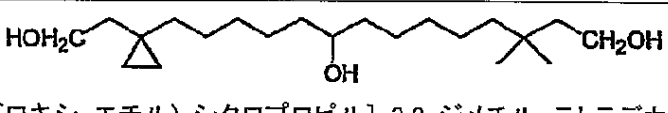
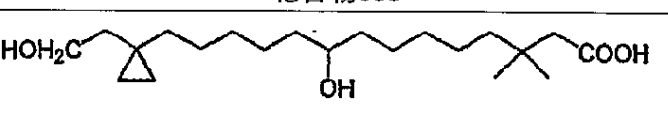
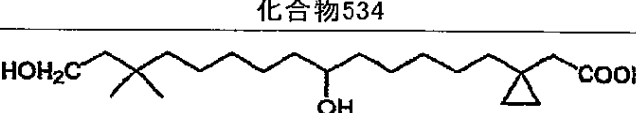
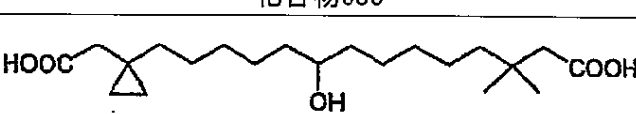
1,7-ビス-(1-ホスホノアミド-シクロプロピル)-5-ヒドロキシ-ノナン
化合物509

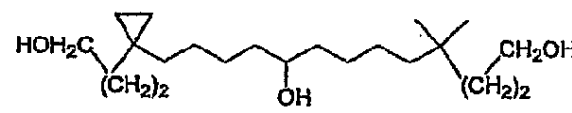
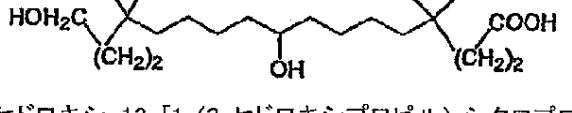
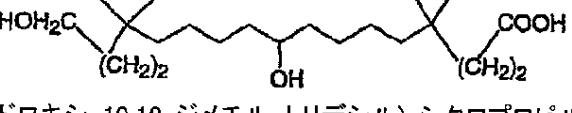
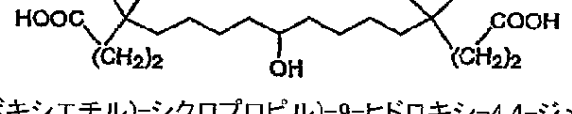
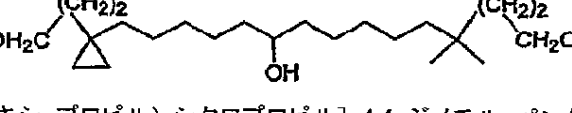
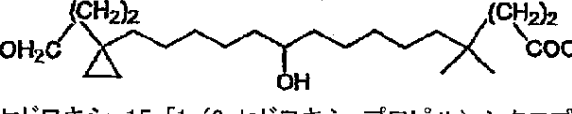
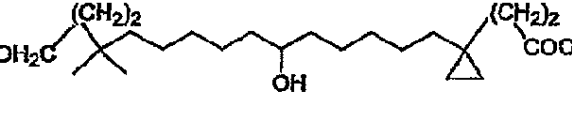
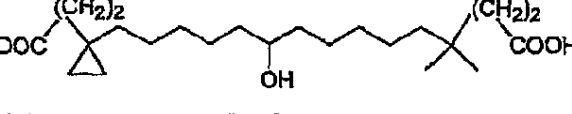


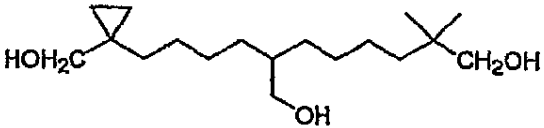
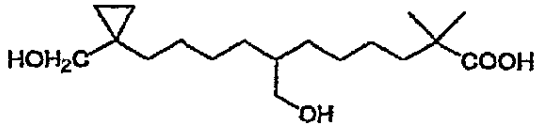
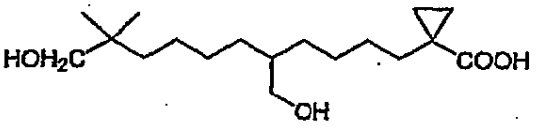
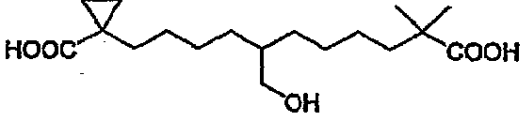
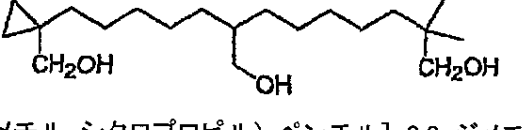
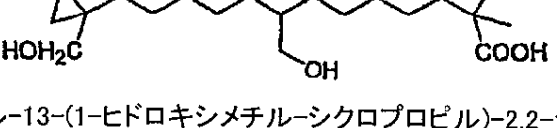
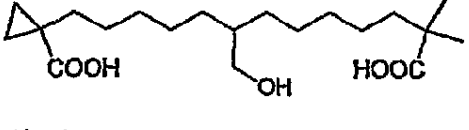
1,9-ビス-(1-テトラゾール-1-イル-シクロプロピル)-ノナン-5-オール
化合物510

 <p>1,9-ビス-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)-シクロプロピル]-ノナン-5-オール 化合物511</p>	
 <p>1,9-ビス-[1-(3-ヒドロキシ-イソオキサゾール-5-イル)-シクロプロピル]-ノナン-5-オール 化合物512</p>	10
 <p>1,9-ビス-[1-(3-ヒドロキシ-イソオキサゾール-4-イル)-シクロプロピル]-ノナン-5-オール 化合物513</p>	20
 <p>1,9-ビス-[1-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-シクロプロピル]-ノナン-5-オール 化合物514</p>	
 <p>1,9-ビス-[1-(2-オキソ-オキソエタン-3-イル)-シクロプロピル]-ノナン-5-オール 化合物515</p>	30
 <p>1,9-ビス-[1-(2-オキソ-オキソエタン-3-イル)-シクロプロピル]-ノナン-5-オール 化合物516</p>	
 <p>1,9-ビス-[1-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-5-イル)-シクロプロピル]-ノナン-5-オール 化合物517</p>	40
 <p>1,9-ビス-[1-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-4-イル)-シクロプロピル]-ノナン-5-オール 化合物518</p>	

 <p>1,9-ビス-[1-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル)-シクロプロピル]-ノナン-5-オール 化合物519</p>	
 <p>1,9-ビス[1-[9-(4-カルボキシメチル-4-ヒドロキシ-6-オキソ-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-(シクロプロピル)]-5-ヒドロキシ-ノナン 化合物520</p>	10
 <p>11-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル)-2,2-ジメチル-ウンデカン-1,7-ジオール 化合物521</p>	
 <p>7-ヒドロキシ-11-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル)-2,2-ジメチル-ウンデカン酸 化合物522</p>	20
 <p>1-(5,11-ジヒドロキシ-10,10-ジメチル-ウンデシル)-シクロプロパンカルボン酸 化合物523</p>	
 <p>1-(10-カルボキシ-5-ヒドロキシ-10-メチル-ウンデシル)-シクロプロパンカルボン酸 化合物524</p>	30
 <p>13-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル)-2,2-ジメチル-トリデカン-1,8-ジオール 化合物525</p>	
 <p>8-ヒドロキシ-13-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル)-2,2-ジメチル-トリデカン酸 化合物526</p>	40
 <p>1-(6,13-ジヒドロキシ-12,12-ジメチル-トリデシル)-シクロプロパンカルボン酸 化合物527</p>	

 <p>1-(12-カルボキシ-6-ヒドロキシ-12-メチル-トリデシル)-シクロプロパンカルボン酸 化合物528</p>	
 <p>12-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-シクロプロピル]-3,3-ジメチル-ドデカン-1,8-ジオール 化合物529</p>	10
 <p>8-ヒドロキシ-12-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-シクロプロピル]-3,3-ジメチル-ドデカン酸 化合物530</p>	
 <p>[1-(5,12-ジヒドロキシ-10,10-ジメチル-ドデシル)-シクロプロピル]-酢酸 化合物531</p>	20
 <p>12-(1-カルボキシメチル-シクロプロピル)-8-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ドデカン酸 化合物532</p>	
 <p>14-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-シクロプロピル]-3,3-ジメチル-テトラデカン-1,9-ジオール 化合物533</p>	30
 <p>9-ヒドロキシ-14-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-シクロプロピル]-3,3-ジメチル-テトラデカン酸 化合物534</p>	
 <p>[1-(6,14-ジヒドロキシ-12,12-ジメチル-テトラデシル)-シクロプロピル]-酢酸 化合物535</p>	40
 <p>14-(1-カルボキシメチル-シクロプロピル)-9-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-テトラデカン酸 化合物536</p>	

 <p>13-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-シクロプロピル]-4,4-ジメチル-トリデカン-1,9-ジオール 化合物537</p>	
 <p>4,4-ジメチル-9-ヒドロキシ-13-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-シクロプロピル]-トリデカン酸 化合物538</p>	10
 <p>3-[1-(5,13-ジヒドロキシ-10,10-ジメチル-トリデシル)-シクロプロピル]-プロピオン酸 化合物539</p>	20
 <p>13-[1-(2-カルボキシエチル)-シクロプロピル]-9-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-トリデカン酸 化合物540</p>	30
 <p>15-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-シクロプロピル]-4,4-ジメチル-ペンタデカン-1,10-ジオール 化合物541</p>	40
 <p>4,4-ジメチル-10-ヒドロキシ-15-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-シクロプロピル]-ペンタデカン酸 化合物542</p>	50
 <p>3-[1-(6,15-ジヒドロキシ-12,12-ジメチル-ペンタデシル)-シクロプロピル]-プロピオン酸 化合物543</p>	
 <p>15-[1-(2-カルボキシエチル)-シクロプロピル]-10-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-トリデカン酸 化合物544</p>	

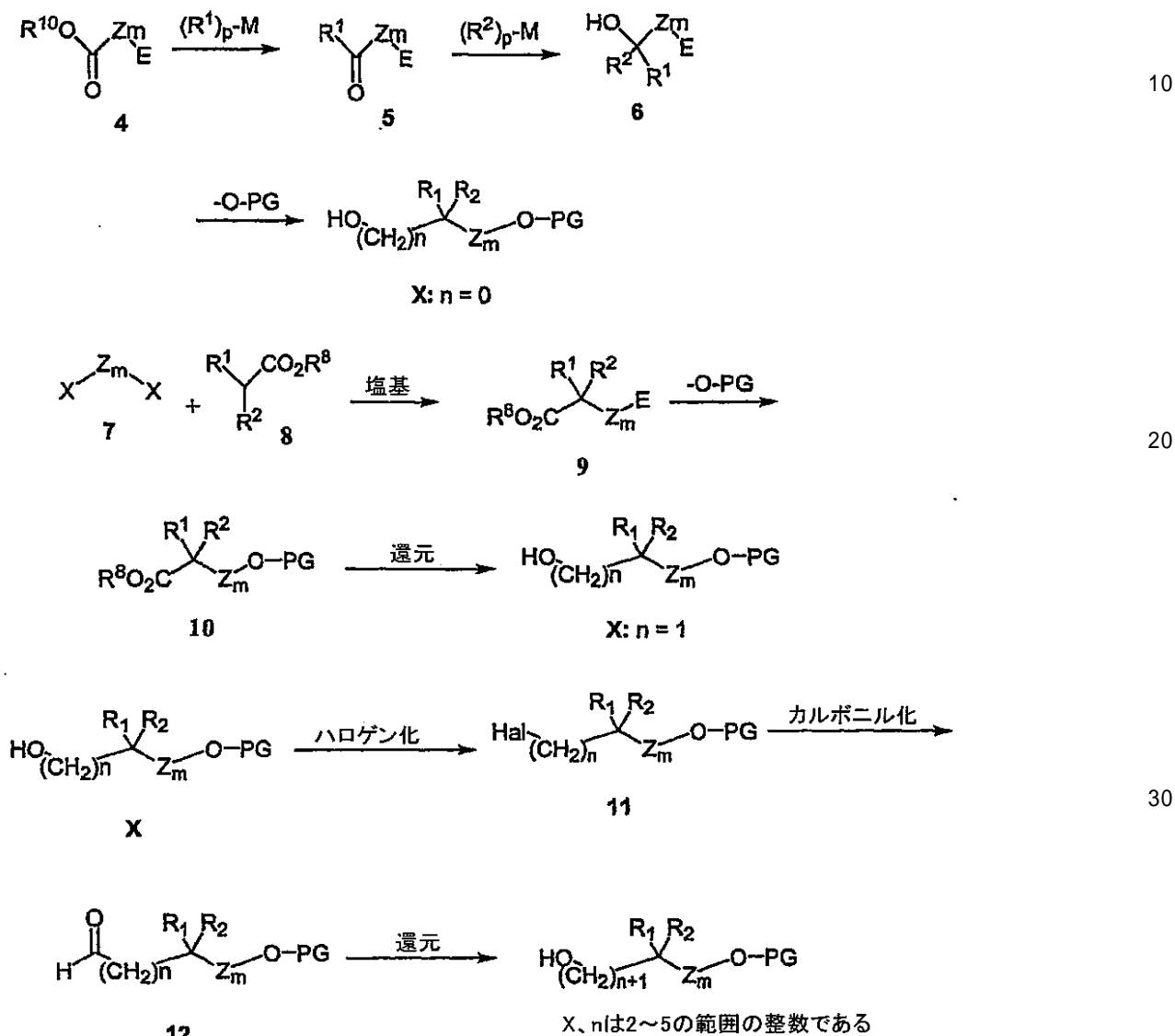
 <p>7-[4-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル)-ブチル]2,2-ジメチル-オクタン-1,8-ジオール 化合物545</p>	
 <p>7-ヒドロキシメチル-11-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル)-2,2-ジメチル-ウンデカン酸 化合物546</p>	10
 <p>1-(11-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-10,10-ジメチル-ウンデシル)-シクロプロパンカルボン酸 化合物547</p>	20
 <p>1-(1,0-カルボキシ-5-ヒドロキシメチル-10-メチル-ウンデシル)-シクロプロパンカルボン酸 化合物548</p>	
 <p>8-[5-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル)-ペンチル]-2,2-ジメチル-ノナン-1,9-ジオール 化合物549</p>	30
 <p>8-ヒドロキシメチル-13-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル)-2,2-ジメチル-トリデカン酸 化合物550</p>	40
 <p>1-(12-カルボキシ-6-ヒドロキシメチル-12-メチル-トリデシル)-シクロプロパンカルボン酸 化合物551</p>	

5.1 本発明の化合物の合成

本発明の化合物は、スキーム1～23に示す合成法によって得ることができる。本発明の化合物およびその中間体を調製するのに有用な出発物質は、市販されているか、または知られている合成法および試薬を使用して、市販の物質から調製することができる。

【化54】

スキーム1: 式Xの化合物の合成



【0292】

スキーム1は、式Xのモノ保護ジオールの合成を示し、式中、 n は0～4の範囲の整数であり、 R^1 および R^2 は本明細書で定義するものであり、 E は本明細書で定義する脱離基である。スキーム1は、モノ保護ジオールX（式中、 n は0である）の合成を最初に概略し、ここでは、エステル4を、第一の $((\text{R}^1)_p-\text{M})$ 、次いで第二の $((\text{R}^2)_p-\text{M})$ 有機金属試薬と連続的に反応させ、それぞれヒドロキシ5およびアルコール6を与える。 M は金属基であり、 p は金属の原子価の値である（例えば、 Li の原子価は1であり、 Zn の原子価は2である）。適切な金属には、 Zn 、 Na 、 Li 、および Hal がヨード、プロモ、またはクロロから選択されるハロゲン化物である $-\text{Mg}-\text{Hal}$ があるが、これらだけには限られない。好ましくは、 M は $-\text{Mg}-\text{Hal}$ 、この場合、有機金属試薬、 $((\text{R}^1)_p-\text{Mg}-\text{Hal})$ および $((\text{R}^2)_p-\text{Mg}-\text{Hal})$ は、グリニャール試薬として当技術分野で知られている。エステル4は市販されている（例えば、Aldrich Chemical Co.、Milwaukee、Wisconsin）か、またはよ

40

50

く知られている合成法、例えば、適切な5-ハロ吉草酸（市販されている、例えば、Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin）のエステル化によって調製することができる。 $(R^1)_p-M$ および $(R^2)_p-M$ は市販されている（例えば、Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin）か、よく知られている方法によって調製することができる（例えば、Kharasch他、Grignard Reaction of Non-Metallic Substances ; Prentice-Hall, Englewood Cliffs NJ, pp.138~528 (1954)およびHartley ; Patai, The Chemistry of the Metal-Carbon Bond, Vol.4, Wiley:ニューヨーク, pp.159~306およびpp.162~175 (1989)を参照のこと、両者の引用文献は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている）。第一の $(R^1)_p-M$ 、次いで第二の $(R^2)_p-M$ 有機金属試薬とエステル4の反応は、ここで参照により本明細書に明白に

10

組み込まれている、March, J. Advanced Organic Chemistry ; Reactions Mechanisms, and Structure、第4版、1992、pp.920~929およびEicher, Patai, The Chemistry of the Carbonyl Group, pt.1, pp.621~693 ; Wiley :ニューヨーク、(1966)中に言及された一般的手順を使用して行うことができる。例えば、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている、Comins他、1981, Tetrahedron Lett. 22 : 1085に記載された合成手順を使用することができる。一例として、 $(R^1)_p-M$ の有機溶液（約0.5~約1当量）を、エステル4を含む攪拌した冷却（約0~約-80）溶液に、不活性雰囲気（例えば、窒素）下で加えることにより反応を行い、ケトン5を含む反応混合物を得ることができる。好ましくは、 $(R^1)_p-M$ を、反応混合物の温度が、最初の反応混合物の温度の約1~2以内に保たれるような速度で加える。反応の進行は、薄層クロマトグラフィーまたは高性能液体クロマトグラフィーなどの適切な分析法を使用することによって追うことができる。次に、 $(R^2)_p-M$ の有機溶液（約0.5~約1当量）を、 $(R^1)_p-M$ を加えるために使用したものと同一方法でケトン5を含む反応混合物に加える。アルコール6を与える反応が実質的に終了した後、反応混合物をクエンチすることができ、生成物を後処理によって単離することができる。アルコール6を得るのに適した溶媒には、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン、炭化水素溶媒（例えば、ペンタン、ヘキサン、およびヘプタン）、およびこれらの混合物があるが、これらだけには限られない。有機溶媒は、ジエチルエーテルまたはテトラヒドロフランであることが好ましい。次にアルコール6を、よく知られているウィリアムソンのエーテル合成を使用して、 n が0であるモノ保護ジオールXに転換する。これは、-PGがヒドロキシ保護基である-O-PGと、アルコール6を反応させることを含む。ウィリアムソンのエーテル合成の一般的な考察に関しては、March, J. Advanced Organic Chemistry ; Re

20

30

actions Mechanisms, and Structure、第4版、1992、pp.386~387、およびウィリアムソンのエーテル合成において有用な手順および試薬の列挙を参照のこと。例えば、Larock Comprehensive Organic Transformations ; VCH :ニューヨーク、1989、pp.446~448を参照のこと。この両方の参照文献は、参照により本明細書に組み込まれている。本明細書で使用する用語「ヒドロキシ保護基」とは、その保護目的が働くと、ヒドロキシ部分と可逆的に結合して、後の反応中にそのヒドロキシ部分を非反応性にし、選択的に開裂されてヒドロキシ部分を再生することができる基を意味する。ヒドロキシ保護基の例は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている、Greene, T.W., Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、17~237 (1999)中に見られる。ヒドロキシ保護基は、塩基性反応ビヒクル中で安定しているが、酸により開裂することができることが好ましい。本発明と共に使用するのに適した、適切な塩基安定性、酸不安定性ヒドロキシ保護基の例には、エーテル、例えば、メチル、メトキシメチル、メチルチオメチル、メトキシエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、1-エトキシエチル、1-メチル-1-メトキシエチル、*t*-ブチル、アリル、ベンジル、*o*-ニトロベンジル、トリフェニルメチル、*n*-ナフチルジフェニルメチル、*p*-メトキシフェニルジフェニルメチル

40

50

、 9 - (9 - フェニル - 10 - オキシ) アントラニル、トリメチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、*t* - ブチルジメチルシリル、*t* - ブチルジメチルジフェニルシリル、トリベンジルシリル、およびトリイソプロピルシリルなど；およびエステル、例えば、ピバロエート、アダマノエート、および 2, 4, 6 - トリメチルベンゾエートなどがあるが、これらだけには限られない。エーテル、特に特に直鎖エーテル、例えば、メチルエーテル、メトキシメチルエーテル、メチルチオメチルエーテル、メトキシエトキシメチルエーテル、ビス (2 - クロロエトキシ) メチルエーテルなどが好ましい。 - P G はメトキシメチル (CH_3OCH_2-) であることが好ましい。ウイリアムソンのエーテル合成の条件下における、アルコール 6 と - O - P G の反応は、約 0 ~ 約 80 の範囲内の一定温度、好ましくはほぼ室温に保たれた $\text{HO} - \text{P G}$ (例えば、メトキシメタノール) を含む攪拌した有機溶液に、塩基を加えることを含む。好ましくは塩基を、反応混合物の温度が、最初の反応混合物の温度の約 1 ~ 2 以内に保たれるような速度で加える。塩基は有機溶液として、あるいは非希釈形で加えることができる。塩基は、約 15 より大きい、好ましくは約 20 より大きい pK_a を有するプロトン脱プロトン化するのに十分な、塩基強度を有することが好ましい。当技術分野でよく知られているように、 pK_a は、 K_a がプロトン輸送の平衡定数である等式 $\text{pK}_a = -\log \text{pK}_a$ に従う、酸 $\text{H} - \text{A}$ の酸性度の指標である。酸 $\text{H} - \text{A}$ の酸性度は、その共役塩基 - A の安定性に正比例する。さまざまな有機酸の pK_a 値および pK_a 測定の考察を列挙する表に関しては、参照により本明細書に組み込まれている、March, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, および Structure, 第4版、1992、pp. 248 ~ 272 を参照のこと。適切な塩基には、アルキル金属塩基、例えば、メチルリチウム、*n* - ブチルリチウム、*tert* - ブチルリチウム、*sec* - ブチルリチウム、フェニルリチウム、フェニルナトリウム、およびフェニルカリウムなど、金属アミド塩基、例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムテトラメチルピペリジド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、およびリチウムヘキサメチルジシラジドなど、および水素化物塩基、例えば、水素化ナトリウムおよび水素化カリウムなどがあるが、これらだけには限られない。好ましい塩基は、リチウムジイソプロピルアミドである。アルコール 6 と - O P G を反応させるのに適した溶媒には、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、エーテル、およびこれらの混合物、好ましくはテトラヒドロフランがあるが、これらだけには限られない。塩基を加えた後に、反応混合物は、約 0 からほぼ室温の温度範囲内に調節することができ、好ましくは反応混合物の温度が、最初の反応混合物の温度の約 1 ~ 2 以内に保たれるような速度で、アルコール 6 を加えることができる。アルコール 6 は有機溶媒に希釈することができ、あるいはその非希釈形で加えることができる。生成した反応混合物は、適切な分析法を使用することによって、好ましくはガスクロマトグラフィーによって測定して、反応が実質的に終了するまで攪拌し、次いでモノ保護ジオール X を、後処理および精製によって単離することができる。

【 0 2 9 3 】

次に、スキーム 1 は、 n が 1 であるモノ保護ジオール X を合成するのに有用な方法を概略する。最初に、E が適切な脱離基である化合物 7 を、 R^1 および R^2 が前に定義したのであり、 R^3 が H、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキルまたは (C_6) アリルである化合物 8 と反応させ、化合物 9 を与える。適切な脱離基は当技術分野でよく知られており、例えば、塩化物、臭化物、およびヨウ化物などのハロゲン化物；アリル - またはアルキルスルホニオキシ、置換アリルスルホニオキシ (例えば、トシロキシまたはメシロキシ)；置換アルキルスルホニオキシ (例えば、ハロアルキルスルホニオキシ)；(C_6) アリルオキシまたは置換 (C_6) アリルオキシ；およびアシルオキシ基があるがこれらだけには限られない。化合物 7 は市販されている (例えば、Aldrich Chemical Co.、Milwaukee、Wisconsin) か、あるいはブタンジオールのハロゲン化またはスルホン化などの、よく知られている方法によって調製することができる。化合物 8 も市販されている (例えば、Aldrich Chemical Co.、Milwauk

ee、Wisconsin)か、あるいはLarock Comprehensive Organic Transformations; Wiley-VCH: ニューヨーク、1999、pp.1754~1755および1765中に列挙された方法などのよく知られている方法によって調製することができる。タイプ8のエステルのアルキル化に関する総説は、J. MulzerによりComprehensive Organic Functional Transformations、Pergamon、Oxford 1995、pp.148~151中に与えられており、化合物7と化合物8を反応させるための例示的な合成手順は、米国特許第5,648,387号、コラム6、およびAckerly他、J. Med. Chem. 1995、pp.1608に記載されており、すべてのこれらの引用文献は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている。この反応は、適切な塩基の存在を必要とする。好ましくは、適切な塩基は、約25より大きい pK_a 、より好ましくは約30より大きい pK_a を有する。適切な塩基には、アルキル金属塩基、例えば、メチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、フェニルリチウム、フェニルナトリウム、およびフェニルカリウムなど、金属アミド塩基、例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムテトラメチルピペリジド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、およびリチウムヘキサメチルジシラジドなど、および水素化物塩基、例えば、水素化ナトリウムおよび水素化カリウムなどがあるが、これらだけには限られない。リチウムジイソプロピルアミドなどの、金属アミド塩基が好ましい。好ましくは、化合物7と化合物8を反応させるために、適切な塩基の約1~約2当量の溶液を、不活性雰囲気下において、エステル8および適切な有機溶媒を含む攪拌した溶液に加え、このとき溶液は約-95からほぼ室温、好ましくは約-78から約-20の範囲内の一定温度に保つ。添加前に、適切な有機溶媒中に塩基を希釈することが好ましい。1時間当たり約1.5モルの速度で塩基を加えることが好ましい。化合物7と化合物8の反応に適した有機溶媒には、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、炭化水素溶媒(例えば、ペンタン、ヘキサン、およびヘプタン)、およびこれらの混合物があるが、これらだけには限られない。塩基を加えた後に、反応混合物を約1~約2時間攪拌し、好ましくは適切な有機溶媒に溶かした化合物7を、好ましくは反応混合物の温度が、最初の反応混合物の温度の約1~2以内に保たれるような速度で加える。化合物7を加えた後に、反応混合物の温度は、約-20からほぼ室温の温度範囲内、好ましくはほぼ室温に調節することができ、反応混合物は、適切な分析法、好ましくは薄層クロマトグラフィーまたは高性能液体クロマトグラフィーを使用することによって測定して、反応が実質的に終了するまで攪拌する。次いで反応混合物をクエンチし、*n*が1である化合物9を、後処理によって単離することができる。次いで、アルコール6と-O-PGの反応に関して前に記載したプロトコルに従い、化合物9と-O-PGを反応させることによって、化合物10を合成する。次に、化合物10を適切な還元剤を用いて化合物10のエステル基をアルコール基に還元することによって、*n*が1であるモノ保護ジオールXに転換することができる。広くさまざまな試薬が、このようなエステルをアルコールに還元するために利用でき、例えば、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている、M. Hudlicky、Reductions in Organic Chemistry、第2版、1996 pp.212~217を参照されたい。水素化物型還元剤、例えば、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素リチウムトリエチル、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化リチウムトリメトキシアルミニウム、または水素化ナトリウムビス(2-メトキシ)アルミニウムを用いて還元を行うことが好ましい。エステルをアルコールに還元するための例示的な手順に関しては、Nystrom他、1947、J. Am. Chem. Soc. 69: 1197; およびMoffet他、1963、Org. Synth., Collect. 834 (4)、水素化リチウムナトリウム; Brown他、1965、J. Am. Chem. Soc. 87: 5614、水素化リチウムトリメトキシアルミニウム; Cemy他、1969、Collect. Czech. Chem. Commun. 34: 1025、水素化ナトリウムビス(2-メトキシ)アルミニウム; Nystrom他、1949、J. Am. Chem. 71: 245、水素化ホウ素リチウム; およびBrown他、1980、J. Org. Chem. 45: 1、水素化ホウ素リチウムトリエチルを参照のこと。すべてのこれらの引用文献は、ここで参照により本明細書に明白に組み込

10

20

30

40

50

まれている。還元剤、好ましくは水素化リチウムアルミニウム、および有機溶媒を含む攪拌混合物に、化合物 10 の有機溶液を加えることによって、還元を行うことが好ましい。添加の最中、反応混合物は、約 - 20 から約 - 80 の範囲内の一定温度、好ましくはほぼ室温に保つ。9 と - O P G を反応させるのに適した有機溶媒には、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたはその混合物、好ましくはテトラヒドロフランがあるが、これらだけには限られない。添加の後、反応混合物は、ほぼ室温から約 60 の範囲内の一定温度で、適切な分析法、好ましくは薄層クロマトグラフィーまたは高性能液体クロマトグラフィーを使用することによって測定して、反応が実質的に終了するまで攪拌する。次いで反応混合物をクエンチし、n が 1 であるモノ保護ジオール X を、後処理および精製によって単離することができる。

10

【 0 2 9 4 】

スキーム 1 は、モノ保護ジオール X をホモログ化するための 3 ステップ合成順序であって、(a) ハロゲン化 (- C H ₂ O H から - C H ₂ - H a l への転換)、(b) カルボニル化 (- H a l を - C H O で置換) および (c) 還元 (- C H O から C H ₂ O H への転換) を含み、(a)、(b) および (c) の反応順序が n の値を 1 増大させる 3 ステップの合成順序を次に示す。ステップ (a) では、H a l がクロロ、ブromo、またはヨード、好ましくはヨードからなる群から選択されるハロゲン化物である保護ハロ - アルコール 11 を、よく知られている方法を使用して、モノ保護ジオール X をハロゲン化することによって調製することができる (アルコールをハロゲン化物に転換するための、さまざまな方法の考察に関しては、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている、March、J. Advanced Organic Chemistry ; Reactions Mechanisms、および Structure、第 4 版、1992、pp . 431 ~ 433 を参照のこと)。例えば、保護ヨード - アルコール 11 は、P h ₃ / I ₂ / イミダゾール (Garegg 他、1980、J.C.S Perkin 12866)、1 , 2 - ジフェニレンホスホロクロリジト / I ₂ (Corey 他、1967、J.Org.Chem.82:4160)、または好ましくは M e ₃ S i C l / N a I (Olah 他、1979、J.Org.Chem.44 : 8、1247) を用いた処理によって、モノ保護ジオール X から始めて合成することができ、すべてのこれらの引用文献は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている。ステップ (b) ; 保護ハロ - アルコール 11 などのハロゲン化アルキルのカルボニル化は、Olah 他、1987、Chem Rev.87 : 4、671 ; および March、J. Advanced Organic Chemistry ; Reactions Mechanisms、および Structure、第 4 版、1992、pp.483 ~ 484 中に総説されており、この 2 つはここで参照により本明細書に明白に組み込まれている。保護ハロ - アルコール 11 は、Maddaford 他、1993、J.Org.Chem.58 : 4132 ; Becker 他、1982、J.Org.Chem.3297 ; または Myers 他、1992、J. Am. Chem. Soc.114 : 9369 に記載された手順を使用して、L i (B F ₃ · E t ₂ O) / H C O N M e ₂、あるいは代替的に、Olah 他、1984、J.Org.Chem.49 : 3856 または Vogtle 他、1987、J. Org.Chem.52 : 5560 に記載された手順を使用して、有機金属 / N - ホルミルホルモリンを用いてカルボニル化することができ、すべてのこれらの引用文献は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている。Olah 他、1984、J.Org.Chem.49 : 3856 に記載された方法が好ましい。アルデヒド 12 からモノ保護ジオール X を合成するのに有用な還元ステップ (c) は、アルデヒドを対応するアルコールに還元するための当技術分野でよく知られている方法 (考察に関しては、M.Hudlicky、Reductions in Organic Chemistry、第 2 版、1996 pp 137 ~ 139 を参照のこと)、例えば、接触水素化 (例えば、Carothers、1949、J. A m. Chem. Soc.46 : 1675 を参照のこと) によって、あるいは好ましくはアルデヒド 12 と水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化物還元剤を反応させることによって行うことができる (例えば、Chaikin 他、1949、J. A m. Chem. Soc.71 : 3245 ; Nystrom 他、1947、J. Am. Chem. Soc.69:1197 ; および Nystrom 他、1949、J. Am. Chem.71 : 3245 に記載された手順を参照のこと。これらはすべて、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている)。水素化リチウムアルミニウムを用いた還元が好ましい。

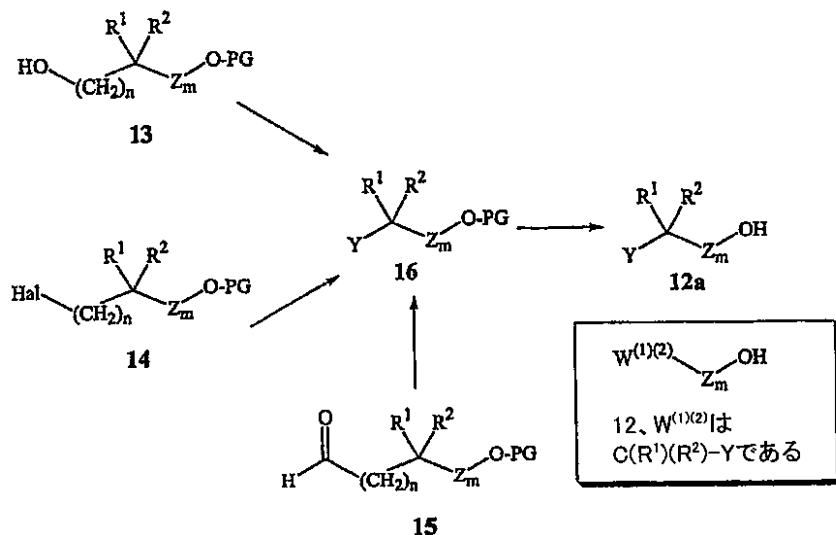
20

30

40

【化55】

スキーム2: $W^{(1)(2)}$ が $C(R^1)(R^2)-Y$ である
化合物 $W^{(1)(2)}-Z_m-OH$ に対応する、式12aの化合物の合成



10

【0295】

スキーム2は、 Y 、 R^1 、 R^2 、 Z および m が前に定義したものである、保護アルコール12aを合成するための方法を概略する。保護アルコール12aは、 $W^{(1)(2)}$ が $C(R^1)(R^2)-Y$ である式 $W^{(1)(2)}-Z_m-O-PG$ の化合物に対応する。

20

【0296】

Y が $-C(O)OH$ 基を含む保護アルコール16は、第一級アルコールをカルボン酸に酸化するのに適した物質を用いて、モノ保護ジオールXを酸化することによって合成することができる(考察に関しては、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれているM. Hudlicky, *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS Monograph 186, 1990, pp.127~130を参照のこと)。適切な酸化剤には、ニクロム酸ピリジニウム(Corey他、1979, *Tetrahedron Lett.*399)、二酸化マンガン(Ahrens他、1967, *J.Heterocycl.Chem.*4 : 625)、過マンガン酸ナトリウム-水和物(Menger他、1981, *Tetrahedron Lett.*22 : 1655)、および過マンガン酸カリウム(Sam他、1972, *J.Am.Chem.Soc.*94 : 4024)があるがこれらだけには限られない、すべてのこれらの引用文献は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている。好ましい酸化試薬は、ニクロム酸ピリジニウムである。他の合成手順では、Bailey他、1990, *J.Org.Chem.*55 : 5404およびYanagisawa他、1994, *J.Am.Chem.Soc.*116 : 6130に記載されたのと同様に、 Y が $-C(O)OH$ 基を含む保護アルコール16は、 X がヨウ素素である保護ハロ-アルコール15を CO または CO_2 で処理することによって合成ことができ、この2つの引用文献は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている。 R^5 が前に定義したものである $-C(O)OR^5$ を Y が含む保護アルコール16は、 R^5OH の存在下でモノ保護ジオールXを酸化することによって合成することができる(March, *J.Advanced Organic Chemistry ; Reactions Mechanisms*, およびStructure, 第4版、1992, pp.1196を概略的に参照のこと)。このような酸化に関する例示的手順は、Stevens他、1982, *Tetrahedron Lett.*23 : 4647 (HOC1)、Sundaraman他、1978, *Tetrahedron Lett.*1627 (O₃/KOH)、Wilson他、1982, *J.Org.Chem.*47 : 1360 (t-BuOOH/Et₃N)およびWilliams他、1988, *Tetrahedron Lett.*29 : 5087 (Br₂)に開示されており、この4つの引用文献は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている。好ましくは、 Y が $-C(O)OR^5$ 基を含む保護アルコール16は、 R^5OH を用いたエステル化によって、対応するカルボン酸(すなわち Y が $-C(O)OH$ を含む16)から合成する(例えば、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている、March, *J.Advanced Organic Chemistry ; Reactions Mechanisms*, およびStructure, 第4版、1992, p.393~394を参照のこと)。他の代替的な合成では、 Y が $-C(O)OR^5$ を含

30

40

50

む保護アルコール 16 は、遷移金属錯体とのカルボニル化によって、保護ハロアルコール 14 から調製することができる（例えば、March、J.Advanced Organic Chemistry ; Reactions Mechanisms、およびStructure、第4版、1992、p.484~486、Urata他、1991、Tetrahedron Lett.32 : 36、4733）およびOgata他、1969、J.Org.Chem.3985を参照のこと、この3つの引用文献は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている）。

【0297】

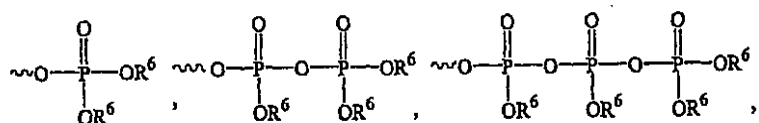
R⁵ が前に定義したものである - C (O) O R⁵ を Y が含む保護アルコール 16 は、モノ保護ジオール X と、ハロゲン化アシルなどのカルボキシレート同等物（すなわち、H a l がヨード、プロモ、またはクロロである R⁵ C (O) - H a l、例えば、March、J.Advanced Organic Chemistry ; Reactions Mechanisms、およびStructure、第4版、1992、p.392およびOrg.Synth.Coll.Vol.III、Wiley、NY、pp.142、144、167、および187(1955)を参照のこと）、または無水物（すなわち、R⁵ C (O) - O - (O) O R⁵、例えば、March、J.Advanced Organic Chemistry ; Reactions Mechanisms、およびStructure、第4版、1992、p.392~393およびOrg.Synth.Coll.Vol.III、Wiley、ニューヨーク、pp.11、127、141、169、237、281、428、432、690、および833(1955)を参照のこと。すべてのこれらの引用文献は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている）の、アシル化によって調製することができる。好ましくは、モノ保護ジオール X、カルボキシレート同等物、および有機溶媒を含む溶液に、塩基を加えることによって反応を行い、この溶液は、0

からほぼ室温の範囲内の一定温度に保つことが好ましい。モノ保護ジオール X とカルボキシレート同等物を反応させるのに適した溶媒には、ジクロロメタン、トルエン、およびエーテルなどがあるが、これらだけには限られず、ジクロロメタンが好ましい。適切な塩基には、水酸化物源、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、または炭酸カリウム；あるいはアミン、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、またはジメチルアミノピリジンなどがあるが、これらだけには限られず、アミンが好ましい。反応の進行は、薄層クロマトグラフィーまたは高性能液体クロマトグラフィーなどの、適切な分析法を使用することによって追うことができ、実質的に終了したとき、生成物を後処理によって単離し、望むならば精製することができる。

【0298】

Y が以下のリン酸エステル基の 1 つを含み、

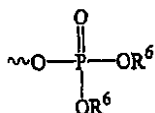
【化56】



【0299】

上式で R⁶ が前に定義したものである保護アルコール 16 は、よく知られている方法に従い（一般的な総説に関しては、Corbridge Phosphorus : An Outline of its Chemistry、Biochemistry、and Uses、Studies in Inorganic Chemistry、第3版、pp.357~395(1985)；Ramirez他、1978、Ace.Chem.Res.11 : 239;およびKalckare Biological Phosphorylations、Prentice-Hall、ニューヨーク(1969)；J.B.Sweeny in Comprehensive Organic Functional Group Transformations、A.R.Katritzky、O.Meth-CohnおよびC.W.Rees、Eds. Pergamon: Oxford、1995、vol2、pp.104~109、を参照のこと、この4つはここで参照により本明細書に明白に組み込まれている）、モノ保護ジオール X のリン酸化によって調製することができる。下式のモノリン酸基であって、

【化57】



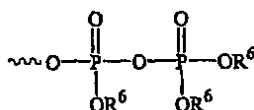
【0300】

上式で R^6 が前に定義したものであるモノリン酸基を Y が含む保護アルコール 16 は、約 2 時間 ~ 約 24 時間、約 100 ~ 約 150 の範囲内の一定温度において、キシレンまたはトルエンなどの適切な溶媒中で、オキシ塩化リンでモノ保護ジオール X を処理することによって調製することができる。適切な分析法を使用することによって、反応が実質的に終了したと思われる後、反応混合物を $R^6 - OH$ で加水分解する。適切な手順は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている、Houben-Weyl、Methoden der Organische Chemie、Georg Thieme Verlag Stuttgart 1964、vol. XII/2、pp. 143 ~ 210 および 872 ~ 879 中に言及されている。あるいは、両方の R^6 が水素であるとき、モノ保護ジオール X とポリリン酸シリルを反応させることによって (Okamoto 他、1985、Bull. Chem. Soc. Jpn. 58 : 3393、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている)、あるいはそれらのベンジルまたはフェニルエステルの水素添加分解 (Chen 他、1998、J. Org. Chem. 63 : 6511、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている) によって合成することができる。他の代替的手順では、 R^6 が ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または ($C_2 \sim C_6$) アルキニルであるとき、モノリン酸エステルは、モノ保護ジオール X と適切に置換されたホスホラミダイトを反応させ、次に中間体を m -クロロ過安息香酸で酸化することによって (Yu 他、1988、Tetrahedron Lett 29 : 979、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている)、あるいはモノ保護ジオール X とジアルキルまたはジアリル置換ホスホクロリデートを反応させることによって (Pop 他、1997、Org. Prep. および Proc. Int. 29 : 341、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている)、調製することができる。ホスホラミダイトは市販されている (例えば、Aldrich Chemical Co.、Milwaukee、Wisconsin) か、あるいは文献中の手順に従って容易に調製される (例えば、Uhlmann 他、1986、Tetrahedron Lett. 27 : 1023 および Tanaka 他、1988、Tetrahedron Lett 29 : 199 を参照のこと、この 2 つはここで参照により本明細書に明白に組み込まれている)。ホスホクロリデートも市販されている (例えば、Aldrich Chemical Co.、Milwaukee、Wisconsin) か、あるいは文献中の方法に従って調製される (例えば、Gajda 他、1995、Synthesis 25 : 4099)。さらに他の代替的合成では、 Y がモノリン酸基を含み R^6 がアルキルまたはアリルである保護アルコール 16 は、Stowell 他、1995、Tetrahedron Lett 36 : 11、1825 に記載された手順に従って、 $IP^+(OR^6)_3$ とモノ保護ジオール X を反応させることによって、あるいは適切なジアルキルまたはジアリルホスフェートを用いた保護ハロアルコール 14 のアルキル化によって調製することができる (例えば、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている、Okamoto、1985、Bull. Chem. Soc. Jpn. 58 : 3393 を参照のこと)。

【0301】

下式の二リン酸基であって、

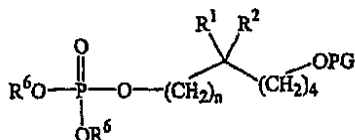
【化 58】



【0302】

上式で R^6 が前に定義したものである二リン酸基を Y が含む保護アルコール 16 は、前に論じた下式のモノホスフェート

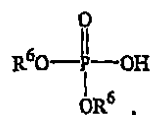
【化 59】



【0303】

と下式のアスフェート

【化 6 0】

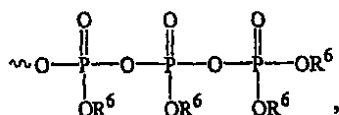


【 0 3 0 4】

(市販されている、例えば、Aldrich Chemical Co.、Milwaukee、Wisconsin)を、ジシクロヘキシルカルボジイミドなどのカルボジイミドの存在下において、Houben-Weyl、Methoden der Organische Chemie、Georg Thieme Verlag Stuttgart 1964、vol.XII/2、pp.881～885に記載されたのと同様に反応させることによって合成することができる。同じ方法で、下式の三リン酸基、

10

【化 6 1】

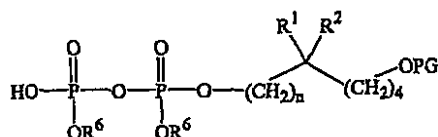


【 0 3 0 5】

を Y が含む保護アルコール 16 は、前に論じた下式のジアスフェート保護アルコール

【化 6 2】

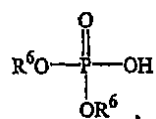
20



【 0 3 0 6】

と下式のアスフェート

【化 6 3】



30

【 0 3 0 7】

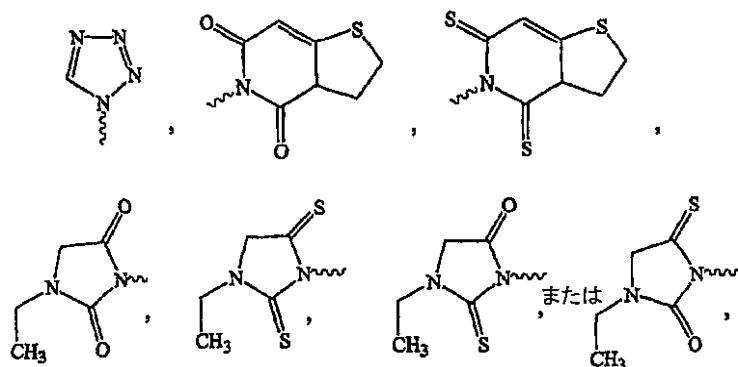
を前に記載したのと同様に反応させることによって合成することができる。あるいは、 R^6 が H であるとき、Y が三リン酸基を含む保護アルコール 16 は、モノ保護ジオール X とサリシルホスホクロリデート次いでピロリン酸を反応させ、その後、こうして得た付加体をピリジン中にヨウ素で開裂させることにより得ることによって、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている、Ludwig他、1989、J.Org.Chem.54 : 631に記載されたのと同様に調製することができる。

【 0 3 0 8】

40

Y が $-\text{SO}_3\text{H}$ または以下の

【化 6 4】



10

【 0 3 0 9】

からなる群から選択される複素環基である、保護アルコール 16 は、保護ハロ - アルコール 14 からハロゲン化物を除去することによって、調製することができる。したがって、Y が $-SO_3H$ であるとき、保護アルコール 16 は、保護ハロ - アルコール 14 と亜硫酸ナトリウムを反応させることによって、Gilbert Sulfonation and Related Reactions ; Wiley: ニューヨーク、1965、pp.136 ~ 148 および pp.161 ~ 163 ; Org.Synth.Coll.Vol.II、Wiley、NY、558、564(1943) ; および Org.Synth.Coll.Vol.IV、Wiley、ニューヨーク、529(1963) に記載されたのと同様に合成することができ、この 3 つはいずれも、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている。Y が前述の複素環の 1 つであるとき、保護アルコール 16 は、塩基の存在下で、保護ハロ - アルコール 14 と対応する複素環を反応させることによって調製することができる。複素環は市販されている (例えば、Aldrich Chemical Co.、Milwaukee、Wisconsin) か、あるいはよく知られている合成法によって調製される (ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている、Ware、1950、Chem.Rev.46 : 403 ~ 470 に記載された手順を参照のこと)。

約 10 ~ 約 48 時間、ほぼ室温 ~ 約 100 の範囲内、好ましくは約 50 ~ 約 70 の範囲内の一定温度において、14、複素環、および溶媒を含む混合物を攪拌することによって、反応を行うことが好ましい。適切な塩基には、水酸化物塩基、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、または炭酸カリウムなどがある。保護アルコール 16 を形成する際に使用する溶媒は、ジメチルホルムアミド、ホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アルコール、例えば、メタノールまたはエタノールなど、およびこれらの混合物から選択されることが好ましい。反応の進行は、薄層クロマトグラフィーまたは高性能液体クロマトグラフィーなどの、適切な分析法を使用することによって追うことができ、実質的に終了したとき、生成物を後処理によって単離し、望むならば精製することができる。

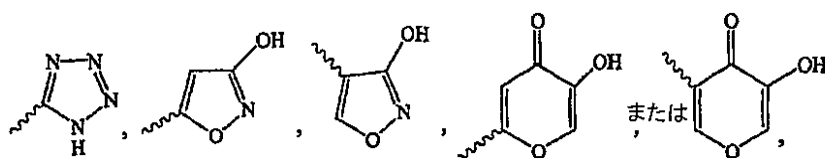
20

30

【 0 3 1 0】

Y が

【化 6 5】



40

【 0 3 1 1】

から選択されるヘテロアリアル環であるとき、保護アルコール 16 は、適切なヘテロアリアル環を金属化し、次いで生成した金属化ヘテロアリアル環と保護ハロ - アルコール 14 を反応させることによって調製することができる (総説に関しては、Katritzky Handbook of Heterocyclic Chemistry、Pergamon Press : Oxford 1985 を参照のこと)。ヘテロアリアル環は市販されているか、あるいはよく知られている合成法により調製される (例えば、Joule 他、Heterocyclic Chemistry、第 3 版、1995 ; De Sarlo 他、1971、J.Chem.Soc.

50

c.(C) 86 ; Oster他、1983、J.Org.Chem.48 : 4307; Iwai他、1966、Chem.Pharm.Bull、14 : 1277;および米国特許第3,152,148号を参照のこと。すべてのこれらの引用文献は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている)。本明細書で使用する、用語「金属化」は、炭素-金属結合の形成を意味するものであり、この結合は実質的にイオン性であってよい。金属化は、好ましくは約25以上の pK_a を有する、より好ましくは約35より大きい pK_a を有する約2当量の強有機金属塩基を、適切な有機溶媒、および複素環を含む混合物に加えることによって行うことができる。2当量の塩基が必要であり、1当量の塩基が-OH基または-NH基を脱プロトン化し、第2当量の塩基がヘテロアリール環を金属化する。あるいは、ヘテロアリール環のヒドロキシ基は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている、Greene、T.W.、Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、17~237(1999)に記載されたのと同様に、塩基安定性、酸不安定性の保護基で保護することができる。ヒドロキシ基が保護されている場合、1当量の塩基のみが必要とされる。適切な塩基安定性、酸不安定性のヒドロキシル-保護基の例には、エーテル、例えば、メチル、メトキシメチル、メチルチオメチル、メトキシエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、1-エトキシエチル、1-メチル-1-メトキシエチル、*t*-ブチル、アリル、ベンジル、*o*-ニトロベンジル、トリフェニルメチル、*n*-ナフチルジフェニルメチル、*p*-メトキシフェニルジフェニルメチル、9-(9-フェニル-10-オキソ)アントラニル、トリメチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジメチルジフェニルシリル、トリベンジルシリル、トリイソプロピルシリルなど;およびエステル、例えば、ピバロエート、アダマノエート、および2,4,6-トリメチルベンゾエートなどがあるが、これらだけには限られない。エーテル、特に特に直鎖エーテル、例えば、メチルエーテル、メトキシメチルエーテル、メチルチオメチルエーテル、メトキシエトキシメチルエーテル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルエーテルなどが好ましい。塩基の pK_a は、脱プロトン化される複素環のプロトンの pK_a より高いことが好ましい。さまざまなヘテロアリール環に関する pK_a の列挙に関しては、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている、Fraser他、1985、Can.J.Chem.63 : 3505を参照のこと。適切な塩基には、アルキル金属塩基、例えば、メチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、フェニルリチウム、フェニルナトリウム、およびフェニルカリウムなど、金属アミド塩基、例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムテトラメチルピペリジド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、およびリチウムヘキサメチルジシラジドなど、および水素化物塩基、例えば、水素化ナトリウムおよび水素化カリウムなどがあるが、これらだけには限られない。望むならば、有機金属塩基を、*N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミンまたはヘキサメチルホスホラミドなどの錯化剤を用いて活性化させることができる(1970、J.Am.Chem.Soc.92 : 4664、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている)。Yがヘテロアリール環である保護アルコール16を合成するのに適した溶媒には、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、およびペンタンなどの炭化水素があるが、これらだけには限られない。一般に金属化は、ヘテロ原子の誘導効果のために からヘテロ原子に起こるが、しかしながら、塩基と溶媒の同一性、試薬添加の順序、試薬添加の時間、および反応および添加温度などの条件の変更を、当業者により修正して、望ましい金属化の位置を達成することができる(例えば、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている、Joule他、Heterocyclic Chemistry、第3版、1995、pp.30~42を参照のこと)。あるいは、金属化の位置は、ハロゲン化ヘテロアリール基を使用することによって調節することができ、ハロゲンは金属化が望ましいヘテロアリール環の位置に局在する(例えば、Joule他、Heterocyclic Chemistry、第3版、1995、pp.33およびSaulnier他、1982、J.Org.Chem.47 : 757を参照のこと、この2つの引用文献は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている)。ハロゲン化ヘテロアリール基は市販されている(例えば、Aldrich Chemical C

10

20

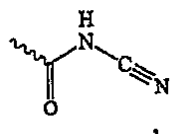
30

40

50

o.、Milwaukee、Wisconsin)か、あるいはよく知られている合成法により調製することができる(例えば、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている、Joule他、Heterocyclic Chemistry、第3版、1995、pp.78、85、122、193、234、261、280、308を参照のこと)。金属化の後、金属化ヘテロアリール環を含む反応混合物を、約0 からほぼ室温の温度範囲内に調節し、(溶媒で希釈したかあるいは非希釈形の)保護ハロ-アルコール14を、好ましくは反応混合物の温度が、最初の反応混合物の温度の約1~2 以内に保たれるような速度で加える。保護ハロ-アルコール14を加えた後に、ほぼ室温とほぼ溶媒の沸点温度の範囲内の一定温度で、反応混合物を攪拌し、適切な分析技法、好ましくは薄層クロマトグラフィーまたは高性能液体クロマトグラフィーによって、反応の進行を調べることができる。反応が実質的に終了した後、保護アルコール16を後処理および精製によって単離することができる。保護ハロ-アルコール14、塩基、溶媒の同一性、試薬添加の順序、時間、および温度などの条件を当業者により修正して、収率および選択性を最適化することができることは理解されよう。このような転換において使用することができる例示的な手順は、Shirley他、1995、J.Org.Chem.20 : 225 ; Chadwick他、1979、J.Chem.Soc.、Perkin Trans.1 2845 ; Rewcastle、1993、Adv.Het.Chem.56 : 208 ; Katritzky他、1993、Adv.Het.Chem.56 : 155 ; およびKessar他、1997、Chem.Rev.97 : 721に記載されている。Yが

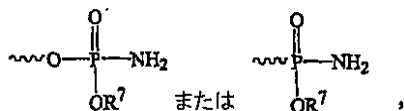
【化66】



【0312】

であるとき、保護アルコール16は、Belletire他、1988、Synthetic Commun.18 : 2063に記載されたのと同様に、それらの対応するカルボン酸誘導体(Yが-CO₂Hである16)から、あるいはSkinner他、1995、J.Am.Chem.Soc.77 : 5440に記載されたのと同様に、対応する塩化アシル(YがCO-ハロである16)から調製することができ、両方の引用文献は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている。ハロゲン化アシルは、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている、March、J.Advanced Organic Chemistry ; Reactions Mechanisms、およびStructure、第4版、1992、p.437~438に記載された手順などのよく知られている手順によって、カルボン酸から調製することができる。Yが、R⁷が前に定義したものである

【化67】



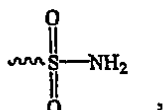
【0313】

であるとき、保護アルコール16は、Kosolapoff、1951、Org.React.6 : 273に記載された手順に従い、保護ハロアルコール15とトリアルキルホスファイトを最初に反応させ、次に、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている、Smith他、1957、J.Org.Chem.22 : 265に記載された手順に従い、誘導型ホスホン酸ジエステルとアンモニアを反応させることによって調製することができる。

【0314】

Yが

【化68】



10

20

30

40

50

【 0 3 1 5 】

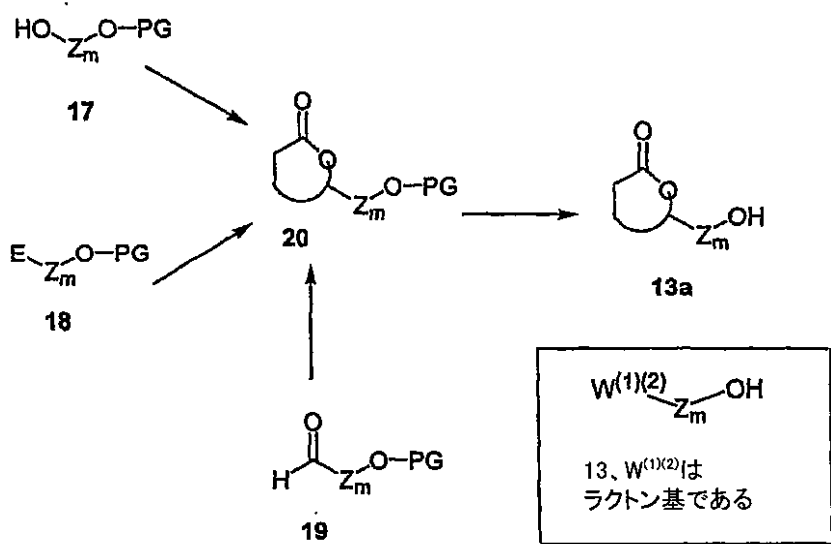
であるとき、保護アルコール 16 は、Sianesi 他、1971、Chem. Ber. 104 : 1880 および Campagna 他、1994、Farmaco, Ed. Sci. 49 : 653 に記載されたのと同様に、それらのスルホン酸誘導体（すなわち Y が $-SO_3H$ である 16）とアンモニアを反応させることによって調製することができ、これらの引用文献の両方が、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている。

【 0 3 1 6 】

スキーム 2 中にさらに示すように、保護アルコール 16 は脱保護することができ、アルコール 20a を与える。脱保護法は、アルコール保護基の同一性に依存する、例えば、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている、Greene, T.W., Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、17~237(1999)中に挙げられた手順を参照のこと、特にページ 48~49 を参照のこと。当業者は、適切な脱保護手順を容易に選択することができるであろう。アルコールがエーテル官能基として保護されるとき（例えば、メトキシメチルエーテル）、水性またはアルコール酸で、アルコールを脱保護することが好ましい。適切な脱保護試薬には、塩酸水、メタノールに溶かした p-トルエンスルホン酸、エタノールに溶かしたピリジニウム-p-トルエンスルホン酸塩、メタノールに溶かした Ambertlyst H-15、エチレン-グリコール-モノエチルエーテルに溶かしたホウ酸、水-テトロヒドロフラン混合物に溶かした酢酸があるが、これらだけには限らず、塩酸水が好ましい。このような手順の例は、Bernady 他、1979、J. Org. Chem. 44 : 1438 ; Miyashita 他、1977、J. Org. Chem. 42 : 3772 ; Johnston 他、1988、Synthesis 393 ; Bongini 他、1979、Synthesis 618 ; および Hoyer 他、1986、Synthesis 655 ; Gigg 他、1967、J. Chem. Soc. C, 431 ; および Corey 他、1978、J. Am. Chem. Soc. 100 : 1942 中にそれぞれ記載されており、これらの全てが、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている。

【 化 6 9 】

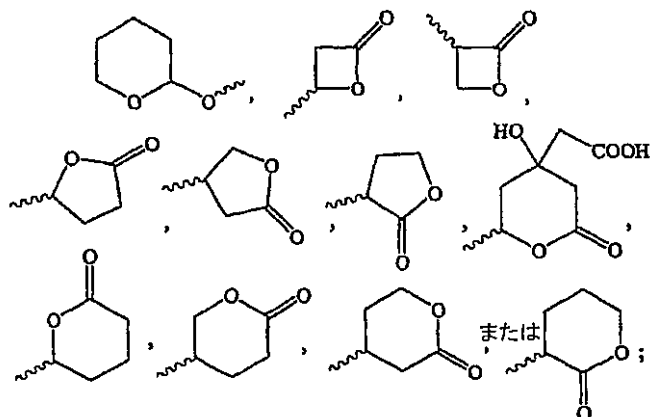
スキーム 3: $W^{(1)(2)}$ がラクトン基である
 $W^{(1)(2)}-Z_m-OH$ に対応する、式 13a の化合物の合成



【 0 3 1 7 】

スキーム 3 は、保護ラクトンアルコール 20 およびラクトンアルコール 13a の合成を示す。化合物 20 および 13a は、 $W^{(1)(2)}$ が以下のものから選択されるラクトン基である、式 $W^{(1)(2)}-Z_m-OPG$ および $W^{(1)(2)}-Z_m-OH$ の化合物にそれぞれ対応する。

【化 7 0】



10

【 0 3 1 8】

保護ラクトンアルコール 20 は、よく知られている縮合反応およびミカエル反応の変形を使用することによって、式 17、18、または 19 の化合物から調製することができる。

【 0 3 1 9】

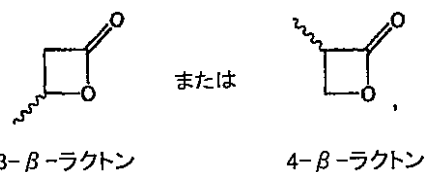
ラクトンを合成するための方法は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている、Miltzer in Comprehensive Organic Functional Group Transformations, A.R.Katritzky, O.Meth-CohnおよびC.W.Rees, Eds.Pergamon : Oxford, 1995, vol5, pp.161~173 に開示されている。モノ保護ジオール 19、求電子保護アルコール 18、およびアルデヒド 19 は商業上容易に入手可能なエーテルであり（例えば、Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI）、あるいはよく知られている合成手順により入手可能である。

20

【 0 3 2 0】

W⁽¹⁾⁽²⁾ が下式

【化 7 1】



3-β-ラクトン

4-β-ラクトン

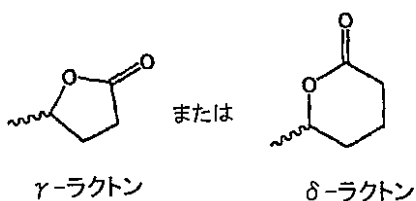
30

【 0 3 2 1】

の - ラクトン基であるとき、保護ラクトンアルコール 20 は、Masamune他、1976、J.Am.Chem.Soc.98 : 7874およびDanheiser他、1991、J. Org.Chem.56 : 1176の手順に従い一点付加ラクトン化によって、それぞれアルデヒド 19 および求電子保護アルコール 18 から調製することができ、この 2 つはここで参照により本明細書に明白に組み込まれている。この一点付加ラクトン化法は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている、Miltzer in Comprehensive Organic Functional Group Transformations, A.R.Katritzky, O.Meth-CohnおよびC.W.Rees, Eds.Pergamon : Oxford, 1995, vol 5, pp.161 によって総説されている。W⁽¹⁾⁽²⁾ が下式

40

【化 7 2】



γ-ラクトン

δ-ラクトン

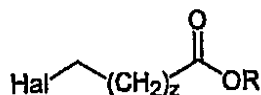
【 0 3 2 2】

の - または - ラクトン基であるとき、保護ラクトンアルコール 20 は、よく知られ

50

ている合成法に従いアルデヒド 19 から調製することができる。例えば、Masuyama他、2000、J.Org.Chem.65 : 494 ; Eisch他、1978、J.Organo.Met.Chem.C8 160 ; Eaton他、1947、J.Org.Chem.37 : 1947 ; Yunker他、1978、Tetrahedron Lett.4651 ; Bhanot他、1977、J.Org.Chem.42 : 1623; Ehlinger他、1980、J.Am.Chem.Soc.102 : 5004 ;およびRaunio他、1957、J.Org.Chem.22 : 570に記載された方法、すべてのこれらの引用文献は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている。例えば、Masuyama他、2000、J.Org.Chem.65 : 494に記載されたのと同様に、アルデヒド 19 を、適切な有機溶媒中で、好ましくは約 2.5 以上の pK_a を有する、より好ましくは約 3.5 より大きい pK_a を有する約 1 当量の強有機金属塩基で処理して、反応混合物を与えることができる。適切な塩基には、アルキル金属塩基、例えば、メチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、フェニルリチウム、フェニルナトリウム、およびフェニルカリウムなど、金属アミド塩基、例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムテトラメチルピペリジド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、およびリチウムヘキサメチルジシラジドなど、および水素化物塩基、例えば、水素化ナトリウムおよび水素化カリウムなどがあるが、これらだけには限られず、リチウムテトラメチルピペリジドが好ましい。適切な溶媒には、ジエチルエーテルおよびテトラヒドロフランがあるが、これらだけには限られない。反応混合物の温度は、約 0 ~ 約 100、好ましくはほぼ室温 ~ 約 50 の範囲内に調節する、下式のハロゲン化物であって、

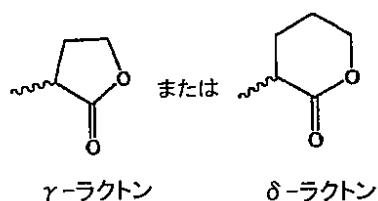
【化 7 3】



【 0 3 2 3 】

上式で z が 1 または 2 である（溶媒で希釈してあるかあるいは非希釈形）ハロゲン化物を加える。反応混合物を、約 2 時間 ~ 約 48 時間、好ましくは約 5 ~ 約 10 時間の間攪拌し、その間、反応の進行を、薄層クロマトグラフィーまたは高性能液体クロマトグラフィーなどの適切な分析法を使用することによって追うことができる。反応が実質的に終了したと思われるとき、保護ラクトンアルコール 20 を後処理によって単離し、望むならば精製することができる。W⁽¹⁾ (2) が下式

【化 7 4】



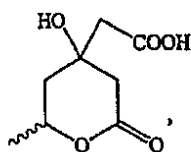
【 0 3 2 4 】

の - または - ラクトン基であるとき、保護ラクトンアルコール 20 は、強塩基で対応するラクトンを脱プロトン化し、ラクトンエノレートを与え、エノレートと求電子保護アルコール 20 を反応させることによって合成することができる。（ラクトンなどの活性メチレン化合物のエノレート形成の詳細な考察に関しては、House Modern Synthetic Reactions ; W. A. Benjamin, Inc. Philippines 1972 pp.492 ~ 570を参照のこと、およびラクトンエノレートとカルボニル化合物などの求電子物質の反応の考察に関しては、March、J. Advanced Organic Chemistry ; Reactions Mechanisms、および Structure、第4版、1992、pp.944 ~ 945を参照のこと、この2つはここで参照により本明細書に明白に組み込まれている）。ラクトン - エノレート形成は、好ましくは約 2.5 以上の pK_a を有する、より好ましくは約 3.5 より大きい pK_a を有する約 1 当量の強有機金属塩基を、適切な有機溶媒およびラクトンを含む混合物に加えることによって行うことができる。適切な塩基には、アルキル金属塩基、例えば、メチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、*tert*-ブチ

ルリチウム、sec-ブチルリチウム、フェニルリチウム、フェニルナトリウム、およびフェニルカリウムなど、金属アミド塩基、例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムテトラメチルピペリジド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、およびリチウムヘキサメチルジシラジドなど、および水素化物塩基、例えば、水素化ナトリウムおよび水素化カリウムなどがあるが、これらだけには限られず、リチウムテトラメチルピペリジドが好ましい。ラクトン-エノレート形成に適した溶媒には、ジエチルエーテルおよびテトラヒドロフランがあるが、これらだけには限られない。エノレート形成の後、反応混合物の温度は、約 - 78 ~ ほぼ室温、好ましくは約 - 50 ~ 約 0

の範囲内に調節し、求電子保護アルコール 18 (溶媒で希釈してあるかあるいは非希釈形) を、好ましくは反応混合物の温度が、最初の反応混合物の温度の約 1 ~ 2 以内に保たれるような速度で加える。反応混合物を、約 15 分 ~ 約 5 時間の間攪拌し、その間、反応の進行を、薄層クロマトグラフィーまたは高性能液体クロマトグラフィーなどの適切な分析法を使用することによって追うことができる。反応が実質的に終了したと思われるとき、保護ラクトンアルコール 20 を後処理によって単離し、望むならば精製することができる。W⁽¹⁾(²) が下式

【化 75】



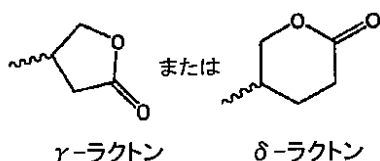
【0325】

のラクトン基であるとき、保護ラクトンアルコール 20 は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている、米国特許第 4,622,338 号に記載された手順に従い、アルデヒド 19 から調製することができる。

【0326】

W⁽¹⁾(²) が下式

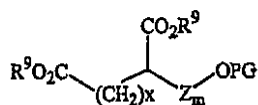
【化 76】



【0327】

の - または - ラクトン基であるとき、保護ラクトンアルコール 20 は、3 ステップの順序に従い調製することができる。最初のステップは、求電子保護アルコール 18 とコハク酸エステル (すなわち、R⁹O₂CCH₂CH₂CO₂R⁹、前式で R⁹ はアルキルである)、またはグルタル酸エステル (すなわち、R⁹O₂CCH₂CH₂CH₂CO₂R⁹、前式で R⁹ はアルキルである) の塩基仲介型反応を含み、式 21 のジエステル中間体であって：

【化 77】



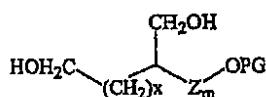
21

【0328】

または ラクトン基が望ましいかどうかに応じて x が 1 または 2 である、ジエステル中間体を与える。この反応は、好ましくは約 2.5 以上の pK_a を有する、より好ましくは

約 3.5 より大きい pK_a を有する約 1 当量の強有機金属塩基を、適切な有機溶媒およびコハク酸エステルまたはグルタル酸エステルを含む混合物に加えることによって、行うことができる。適切な塩基には、アルキル金属塩基、例えば、メチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、フェニルリチウム、フェニルナトリウム、およびフェニルカリウムなど、金属アミド塩基、例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムテトラメチルピペリジド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、およびリチウムヘキサメチルジシラジドなど、および水素化物塩基、例えば、水素化ナトリウムおよび水素化カリウムなどがあるが、これらだけには限られず、リチウムテトラメチルピペリジドが好ましい。適切な溶媒には、ジエチルエーテルおよびテトラヒドロフランがあるが、これらだけには限られない。エノレート形成の後、反応混合物の温度は、約 -78 ~ ほぼ室温、好ましくは約 -50 ~ 約 0 の範囲内に調節し、求電子保護アルコール 18 (溶媒で希釈してあるかあるいは非希釈形) を、好ましくは反応混合物の温度が、最初の反応混合物の温度の約 1 ~ 2 以内に保たれるような速度で加える。反応混合物を、約 15 分 ~ 約 5 時間の間攪拌し、その間、反応の進行を、薄層クロマトグラフィーまたは高性能液体クロマトグラフィーなどの、適切な分析法を使用することによって追うことができる。反応が実質的に終了したと思われるとき、ジエステル中間体を後処理によって単離し、望むならば精製することができる。第 2 ステップでは、このジエステル中間体を水素化物還元剤を用いて還元して、式 22 のジオールを得ることができる：

【化 78】

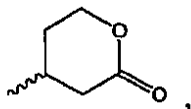


22

【0329】

ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている、March、J. Advanced Organic Chemistry ; Reactions Mechanisms、および Structure、第 4 版、1992、p.1214 中に言及された手順に従い、還元を行うことができる。適切な還元剤には、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、および水素化ホウ素リチウムがあるが、これらだけには限られない。第 3 ステップでは、Yoshikawa 他、1986、J. Org. Chem. 51 : 2034 および Yoshikawa 他、1983、Tetrahedron Lett. 26 : 2677 の手順に従い、ジオールを $RuH_2(PPh_3)_4$ を用いて酸化により、生成物、保護ラクトンアルコール 20 に環化することができ、この 2 つの引用文献は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている。W⁽¹⁾(²) が下式

【化 79】

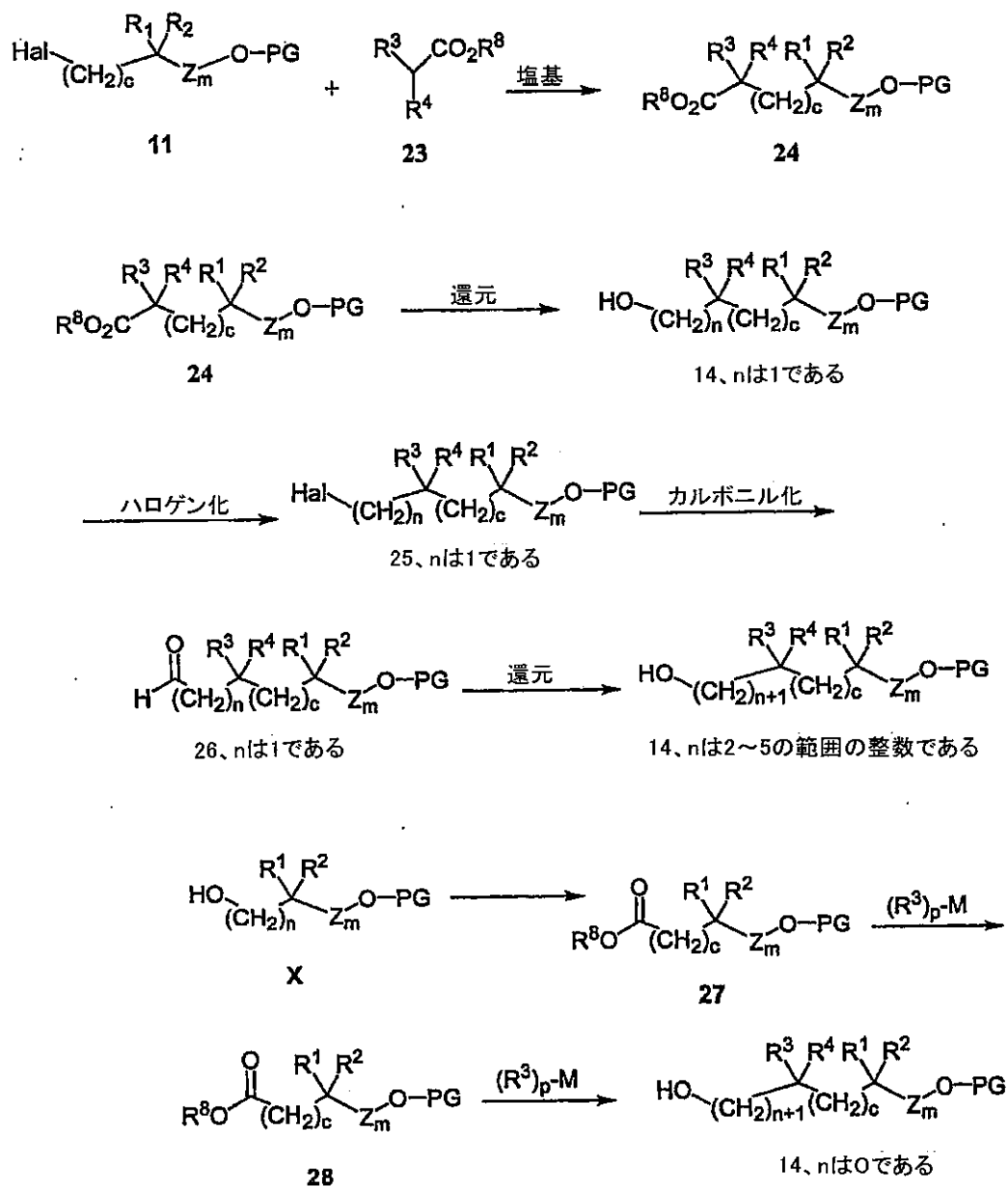


【0330】

のラクトン基であるとき、保護ラクトンアルコール 20 は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている、Tomioaka 他、1995、Tetrahedron Lett. 36 : 4275 に記載されたのと同様に、E がハロゲン化物である求電子保護アルコール 18 のグリニャール塩と、市販の 5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン (例えば、Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin) を、触媒量の 1-ジメチルアミノアセチル)ピロリジン-2-イル)メチル-ジアリルホスフィン-ヨウ化銅(I)複合体の存在下において反応させることによって合成することができる。

【化 8 0】

スキーム4: 式14の化合物の合成



【0331】

スキーム4は、保護アルコール14を合成するための方法を概略する。 n が1～5の範囲の整数である化合物14は、示した一般的な合成戦略を使用し、スキーム1に関して論じたプロトコルからの合成プロトコルを適合させて、化合物11から調製することができる。

【0332】

次にスキーム4は、 n が0である化合物14を合成するための一般的な戦略を示す。最初に、 R^8 が前に定義したものであるエステル27を、 R^8OH の存在下でモノ保護ジオールXを酸化することによって合成する(March, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms、およびStructure、第4版、1992、p.1196を概略的に参照のこと)。このような酸化に関する例示的な手順は、Stevens他、1982、Tetrahedron Lett. 23: 4647 (HOC1); Sundararaman他、1978、Tetrahedron Lett. 1627 (O₃/KOH); Wilson他、1982、J. Org. Chem. 47: 1360 (t-BuOOH/Et₃N); およびWilliams他、1988、Tetrahedron Lett. 29: 5087 (Br₂)に記載されており、この4つの引用文献は、

10

20

30

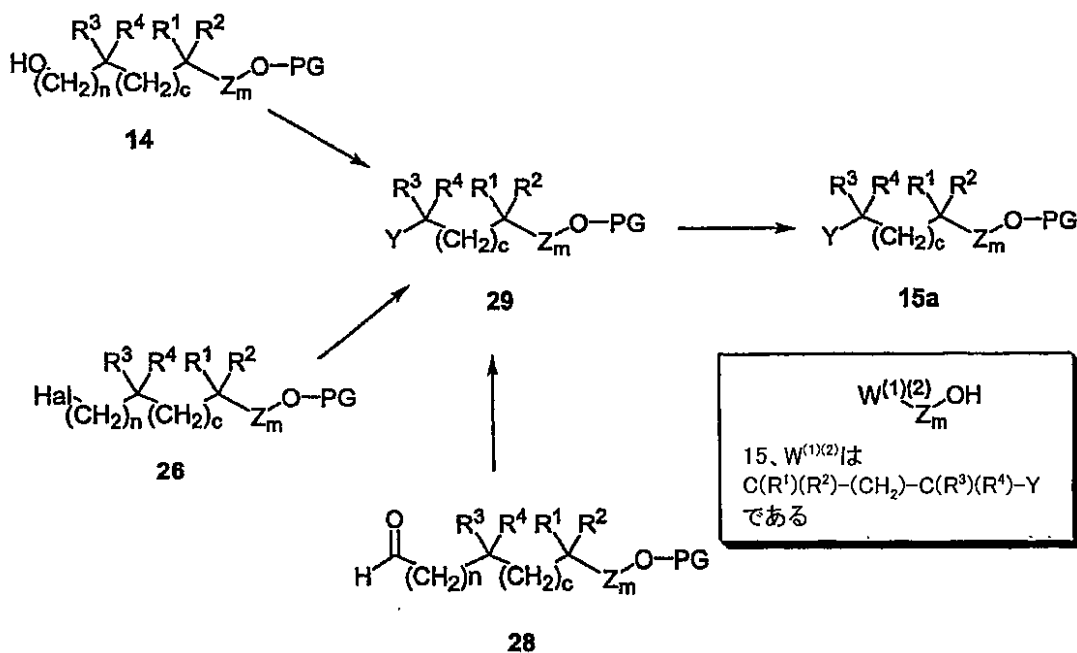
40

50

ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている。スキーム 1 に示した合成手順を適合させて、化合物 28 を n が 0 である化合物 14 に転換する。

【化 8 1】

スキーム 5: $W^{(1)(2)}$ が $C(R^1)(R^2)-(CH_2)_cC(R^3)(R^4)-Y$ である
化合物 $W^{(1)(2)}-Z_m-OH$ に対応する、式 15a の化合物の合成

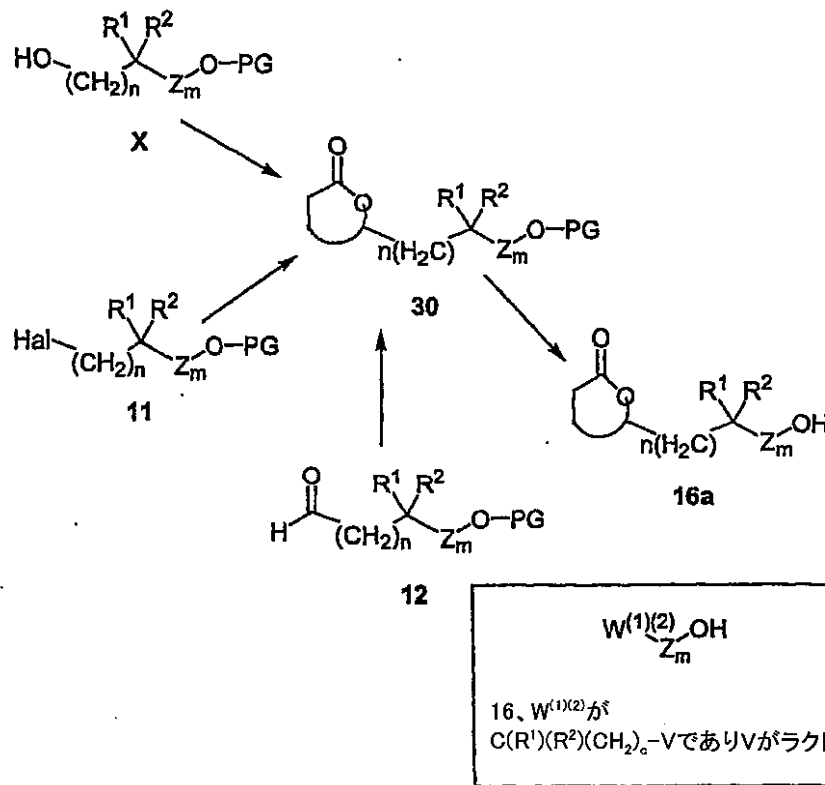


【 0 3 3 3 】

スキーム 5 は、 $W^{(1)(2)}$ が $C(R^1)(R^2)-(CH_2)_cC(R^3)(R^4)-Y$ である、 $W^{(1)(2)}-Z_m-OPG$ および $W^{(1)(2)}-Z_m-OH$ にそれぞれ対応する、保護アルコール 29 およびアルコール 15a を合成するための方法を概略する。出発物質 14、26、および 28 の合成はスキーム 4 に示し、合成法および手順は、スキーム 2 に関して記載したものを適合させることができる。

【化 8 2】

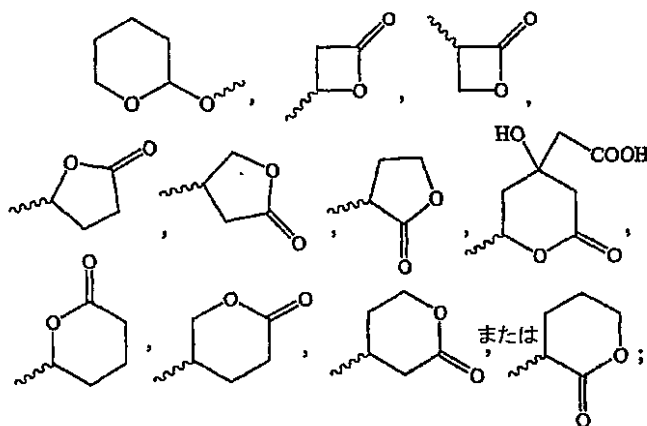
スキーム6: $W^{(1)(2)}$ が $C(R^1)(R^2)(CH_2)_c-V$ であり V がラクトン基である、
化合物 $W^{(1)(2)}-Z_m-OH$ に対応する、式16の化合物の合成



【0334】

スキーム6は、保護ラクトンアルコール30およびラクトンアルコール16aの合成を示す。化合物30および16aは、 $W^{(1)(2)}$ が $C(R^1)(R^2)(CH_2)_c-V$ であり V が以下の基から選択される基である化合物 $W^{(1)(2)}-Z_m-OH$ に、対応する式の化合物に対応する：

【化 8 3】



【0335】

スキーム6に示すように、保護ラクトンアルコール30およびラクトンアルコール16aは、スキーム3に関して前に論じた方法および手順を適合させることによって、式X、11、または12の化合物から合成することができる。

【化 8 4】

スキーム7: アルコール18のハロゲン化物18eへの転換

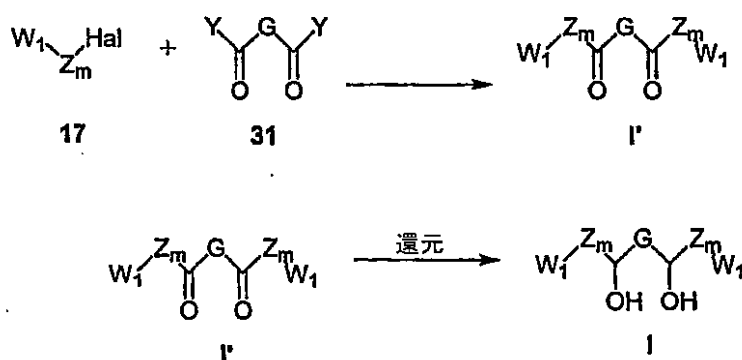


【 0 3 3 6 】

スキーム 7 は、ハロゲン化物 18 e の合成を示す。ハロゲン化物 18 は、さまざまな方法によって合成することができる。1つの方法は、スルホン酸エステル、例えば、トシレート、プロシレート、メシレート、またはノシレートなどの脱離基への、アルコールの転換を含む。次いでこの中間体を、THF またはエーテルなどの溶媒中で、 X^- が I^- 、 Br^- 、または Cr^- である X^- の源で処理する。ビニルおよびフェニルアルコールをチオールに転換するための一般的な方法は、最初にアルコールを脱離基（例えば、トシレート）に転換し、次いでハロゲン化求電子物質で処理することを含む。

【化 8 5】

スキーム8: 式Iの化合物の合成



【 0 3 3 7 】

スキーム 8 は、化合物 I の合成を概略する。最初のステップでは、化合物 I' の形成に適した条件下で、化合物 17（化合物 X、11、12、13、14、15、および 16 は 17 によって含まれる）と化合物 31 を反応させることによって、化合物 I を合成する。アルコール 6 からのモノ保護ジオール X の合成に関して、前にスキーム 1 で論じた条件および方法を、化合物 17 の合成に適合させることができる。Y が前に定義した適切な脱離基、好ましくは無水物、エステル、またはアミド基である化合物 31 は、商業上容易に入手可能であり（例えば、Aldrich Chemical Co.、Milwaukee、WI）、あるいはよく知られている合成法により入手可能である。化合物 I' は、アルキル-デ-アシルオキシ置換に適した条件下で、化合物 31 と化合物 17 を反応させることによって得られる。化合物 I' は、その全容が参照により本明細書に組み込まれている、2001 年 10 月 11 に出願された米国特許出願第 09/976,938 号に記載されたのと同様に調製することもできる（総説に関しては、Kharasch; Reinmuth, Grignard Reactions of Nonmetallic Substances; Prentice Hall: Englewood Cliffs, NJ, 1954, pp.561~562 および 846~908 を参照のこと）。好ましい手順では、無水物、カルボン酸エステル、またはアミドのケトンへの転換は、有機金属化合物を用いて行うことができる。特定の手順では、HMPA の存在下で溶媒を用いて低温でグリニャール試薬の逆添加を使用して処理すると、無水物およびカルボン酸がケトンを与える。Newman, J.Org.Chem. 1948, 13, 592; Huet; Empotz; Jubier Tetrahedron 1973, 29, 479; および Larock, Comprehensive Organic Transformations; VCH: ニューヨーク、1989, pp.685~686, 693~700 を参照のこと。チオアミドを有機リチウム化合物（アルキルまたはアリル）で処

10

20

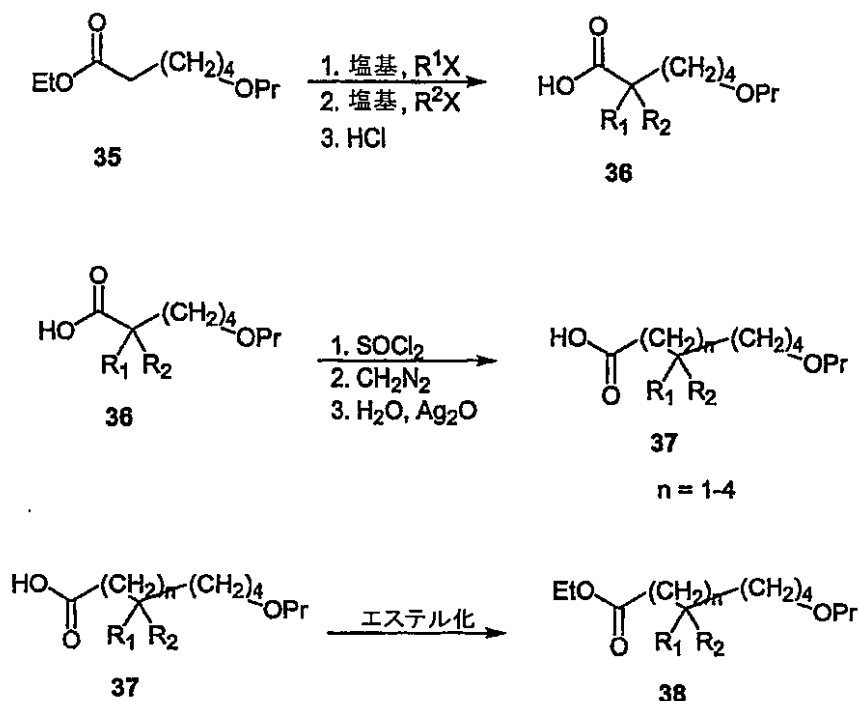
30

40

50

理することによって、ケトンを調製することもできる。Tominaga ; Kohra ; Hosorni Tetrahedron Lett.1987、28、1529を参照のこと。さらに、アルキルリチウム化合物を使用して、カルボン酸エステルからケトンを得ている。Petrov ; Kaplan ; Tsir J.Gen.Chem.US SR 1962、32、691を参照のこと。トルエンなどの高沸点溶媒中で、反応を行わなければならない。二置換アミドを使用して、ケトンを合成することもできる。Evans J.Chem.Soc.1956、4691 ;およびWakefield Organolithium Methods ; Academic Press:ニューヨーク、1988、pp.82~88を参照のこと。最後に化合物Ⅰ'を、当業者に知られている方法を使用して還元して、ジオールⅠを得る。Comprehensive Organic Transformations ; VCH :ニューヨーク、1989を参照のこと。ジオール化合物Ⅰは立体異性体であり、したがって、エナンチオマーおよびジアステレオマーとして存在することができることは容易に理解される。立体異性体(すなわち、エナンチオマーまたはジアステレオマー)の分離は、当技術分野で知られている方法、例えば、キラル塩への転換および結晶化、キラルクロマトグラフィー、またはキラルHPLCによって行うことができる。
【化86】

スキーム9:化合物38の合成



【0338】

スキーム9は、末端保護ヒドロキシル部分を含むエステルの - 二置換を示す。強い電子吸引基を含む化合物は、対応するエノレートに容易に転換される。これらのエノレートイオンは、求電子物質を容易に攻撃することができ、 - 置換をもたらす。総説に関しては、参照により本明細書に組み込まれている、Some Modern Methods of Organic Synthesis、第3版、Cambridge University Press : Cambridge、1986、pp.1~26を参照のこと。典型的な手順は、Juaristi他、J.Org.Chem.、56、1623 (1991)およびJulia他、Tetrahedron、41、3717 (1985)に記載されている。この反応は、第一級および第二級アルキル、アリル、およびベンジルに関して成功している。無極性非プロトン性溶媒、例えば、ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドを使用することが好ましい。相転移触媒を使用することもできる。ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている、Tundo他、J.Chem.Soc.、Perkin Trans.1、1987、2159を参照のこと。

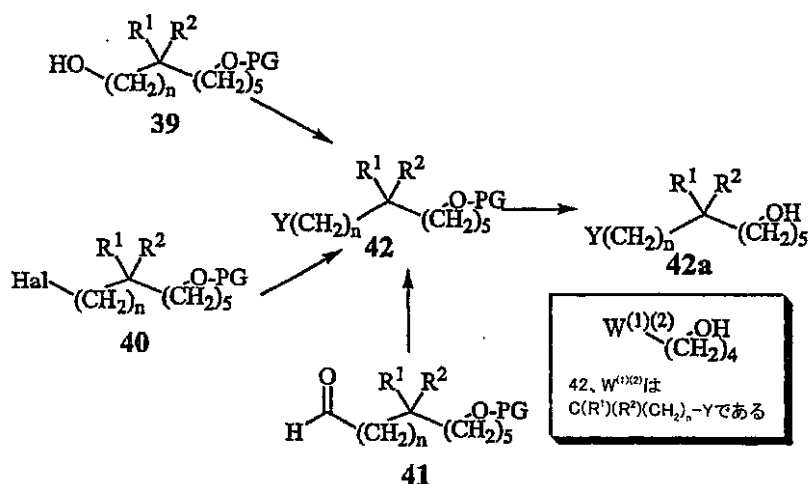
【0339】

追加的炭素を有するカルボン酸への転換は、ハロゲン化アシルをジアゾメタンで処理して、中間体ジアゾケトンを生成させることによって行い、これによって水および酸化銀の

存在下で、ケトン中間体を追加的炭素原子を有するカルボン酸 37 に再転換する。反応を水中ではなくアルコール中で行う場合、エステルが回収される。参照により本明細書に明白に組み込まれている、Vogel's Textbook of Practical Chemistry、Longman : London、1978、pp.483 ; Meier他、Angew.Chem.Int.Ed.Eng.1975、14、32~43を参照のこと。あるいは、知られている技法によってカルボン酸をエステル化することができる。この反応を繰り返して、カルボン酸と隣接したメチレン基を生成させることができる。

【化 87】

スキーム10: $W^{(1)(2)}$ が $C(R^1)(R^2)(CH_2)_nY$ である
化合物 $W^{(1)(2)}-(CH_2)_4-OH$ に対応する、式42aの化合物の合成



【0340】

スキーム10は、 Y 、 R^1 、 R^2 、 Z および m が前に定義したものである、保護アルコール42aを合成するための方法を概略する。保護アルコール42aは、 $W^{(1)(2)}$ が $C(R^1)(R^2)-Y$ である式 $W^{(1)(2)}-Z_m-OPG$ の化合物に対応する。

【0341】

Y が $-C(O)OH$ 基を含む保護アルコール42は、第一級アルコールをカルボン酸に酸化するのに適した物質を用いて、モノ保護ジオール39を酸化することによって合成することができる(参照により本明細書に明白に組み込まれているM.Hudlicky、Oxidations in Organic Chemistry、ACS Monograph 186、1990、pp.127~130を参照のこと)。適切な酸化剤には、ニクロム酸ピリジニウム(Corey他、1979、Tetrahedron Lett.399)、二酸化マンガン(Ahrens他、1967、J.Heterocycl.Chem.4 : 625)、過マンガン酸ナトリウム一水和物(Menger他、1981、Tetrahedron Lett.22 : 1655)、および過マンガン酸カリウム(Sam他、1972、J.Am.Chem.Soc.94 : 4024)があるがこれらだけには限られない、すべてのこれらの引用文献は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている。好ましい酸化試薬は、ニクロム酸ピリジニウムである。他の合成手順では、Bailey他、1990、J.Org.Chem.55 : 5404およびYanagisawa他、1994、J.Am.Chem.Soc.116 : 6130に記載されたのと同様に、 Y が $-C(O)OH$ 基を含む保護アルコール42は、 X がヨウ素である保護ハロアルコール40を CO または CO_2 で処理することによって合成することができ、この2つの引用文献は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている。 R^5 が前に定義したものである $-C(O)OR^5$ を Y が含む保護アルコール42は、 R^5OH の存在下でモノ保護ジオール39を酸化することによって合成することができる(March、J.Advanced Organic Chemistry ; Reactions Mechanisms、およびStructure、第4版、1992、pp.1196を概略的に参照のこと)。このような酸化に関する例示的手順は、Stevens他、1982、Tetrahedron Lett.23 : 4647 (HOC1)、Sundararaman他、1978、Tetrahedron Lett.1627 (O₃/KOH)、Wilson他、1982、J.Org.Chem.47 : 1360 (t-BuOOH/Et₃N)およびWilliams他、1988、Tetrahedron Lett.29 : 5087 (Br₂)に開示されており、この4つの引用文献は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている。好ましく

は、Yが $-C(O)OR^5$ 基を含む保護アルコール42は、 R^5OH を用いたエステル化によって対応するカルボン酸（すなわちYが $-C(O)OH$ を含む42）から合成する（例えば、参照により本明細書に明白に組み込まれている、March、J.Advanced Organic Chemistry ; Reactions Mechanisms、およびStructure、第4版、1992、p.393~394を参照のこと）。他の代替的な合成は、Yが $-C(O)OR^5$ を含む保護アルコール42は、遷移金属錯体とのカルボニル化によって、保護ハロアルコール40から調製することができる（例えば、March、J.Advanced Organic Chemistry ; Reactions Mechanisms、およびStructure、第4版、1992、p.484~486、Urata他、1991、Tetrahedron Lett.32 : 36、4733）およびOgata他、1969、J.Org.Chem.3985を参照のこと、この3つの引用文献は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている）。

10

【0342】

R^5 が前に定義したものである $-C(O)OR^5$ をYを含む保護アルコール42は、モノ保護ジオール39と、ハロゲン化アシルなどのカルボキシレート同等物（すなわち、Halがヨード、ブロモ、またはクロロである $R^5C(O)-Hal$ 、例えば、March、J.Advanced Organic Chemistry ; Reactions Mechanisms、およびStructure、第4版、Wiley、ニューヨーク、1992、p.392およびOrg.Synth.Coll.Vol.III、Wiley、ニューヨーク、pp.142、144、167、および187(1955)を参照のこと）、または無水物（すなわち、 $R^5C(O)-O-(O)OR^5$ 、例えば、March、J.Advanced Organic Chemistry ; Reactions Mechanisms、およびStructure、第4版、1992、p.392~393およびOrg.Synth.Coll.Vol.III、Wiley、ニューヨーク、pp.11、127、141、169、237、281、428、432、690、および833(1955)を参照のこと。すべてのこれらの引用文献は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている）の、アシル化によって調製することができる。好ましくは、モノ保護ジオール39、カルボキシレート同等物、および有機溶媒を含む溶液に、塩基を加えることによって反応を行い、この溶液は、0 からほぼ室温の範囲内の一定温度に保つことが好ましい。モノ保護ジオール39とカルボキシレート同等物を反応させるのに適した溶媒には、ジクロロメタン、トルエン、およびエーテルなどがあるが、これらだけには限られず、ジクロロメタンが好ましい。適切な塩基には、水酸化物源、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、または炭酸カリウム；あるいはアミン、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、またはジメチルアミノピリジンなどがあるが、これらだけには限られない。反応の進行は、薄層クロマトグラフィーまたは高性能液体クロマトグラフィーなどの適切な分析法を使用することによって追うことができ、実質的に終了したとき、生成物を後処理によって単離し、望むならば精製することができる。

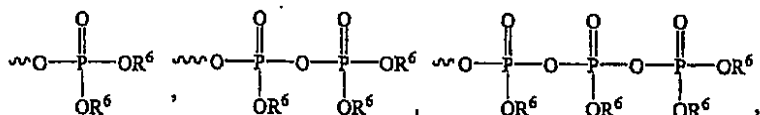
20

30

【0343】

Yが以下のリン酸エステル基の1つを含み、

【化88】

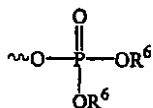


【0344】

上式で R^6 が前に定義したものである保護アルコール42は、よく知られている方法に従い（一般的な総説に関しては、Corbridge Phosphorus : An Outline of its Chemistry、Biochemistry、and Uses、Studies in Inorganic Chemistry、第3版、pp.357~395(1985) ; Ramirez他、1978、Ace.Chem.Res.11 : 239;およびKalckare Biological Phosphorylations、Prentice-Hall、ニューヨーク(1969) ; J.B.Sweeny in Comprehensive Organic Functional Group Transformations、A.R.Katritzky、O.Meth-CohnおよびC.W.Rees、Eds. Pergamon: Oxford、1995、vol 2、pp.104~109、を参照のこと、この4つは、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている）、モノ保護ジオールXのリン酸化によって調製することができる。下式のモノリン酸基であって、

40

【化 8 9】



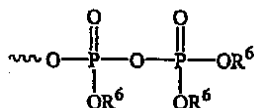
【 0 3 4 5】

上式で R^6 が前に定義したものであるモノリン酸基を Y が含む保護アルコール 42 は、約 2 時間～約 24 時間、約 100 ～約 150 の範囲内の一定温度において、キシレンまたはトルエンなどの適切な溶媒中で、オキシ塩化リンでモノ保護ジオール 39 を処理することによって調製することができる。適切な分析法を使用することによって、反応が実質的に終了したと思われる後、反応混合物を $\text{R}^6 - \text{OH}$ で加水分解する。適切な手順は、参照により本明細書に明白に組み込まれている、Houben-Weyl、Methoden der Organische Chemie、Georg Thieme Verlag Stuttgart 1964、vol. XII/2、pp.143～210および872～879中に言及されている。あるいは、両方の R^6 が水素であるとき、モノ保護ジオール X とポリリン酸シリルを反応させることによって(Okamoto他、1985、Bull Chem.Soc.Jpn.58 : 3393、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている)、あるいはそれらのベンジルまたはフェニルエステルの水素添加分解(Chen他、1998、J.Org.Chem、63 : 6511、参照により本明細書に明白に組み込まれている)によって合成することができる。他の代替的手順では、 R^6 が ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、($\text{C}_2 \sim \text{C}_6$) アルケニル、または ($\text{C}_2 \sim \text{C}_6$) アルキニルであるとき、モノリン酸エステルは、モノ保護ジオール 39 と適切に置換されたホスホラミダイトを反応させることによって、次に中間体を *m*-クロロ過安息香酸で酸化することによって(Yu他、1988、Tetrahedron Lett 29 : 979、参照により本明細書に明白に組み込まれている)、あるいはモノ保護ジオール 39 とジアルキルまたはジアリル置換ホスホクロリデートを反応させることによって(Pop他、1997、Org.Prep.およびProc.Int.29 : 341、参照により本明細書に明白に組み込まれている)、調製することができる。ホスホラミダイトは市販されている(例えば、Aldrich Chemical Co.、Milwaukee、Wisconsin)か、あるいは文献中の手順に従い容易に調製される(例えば、Uhlmann他、1986、Tetrahedron Lett.27 : 1023およびTanaka他、1988、Tetrahedron Lett 29 : 199を参照のこと、この2つは、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている)。ホスホクロリデートも市販されている(例えば、Aldrich Chemical Co.、Milwaukee、Wisconsin)か、あるいは文献中の方法に従い調製される(例えば、Gajda他、1995、Synthesis 25 : 4099)。さらに他の代替的合成では、 Y がモノリン酸基を含み R^6 がアルキルまたはアリルである保護アルコール 42 は、Stowell他、1995、Tetrahedron Lett 36 : 11、1825に記載された手順に従い、 $\text{IP}^+(\text{OR}^6)_3$ とモノ保護ジオール 39 を反応させることによって、あるいは適切なジアルキルまたはジアリルホスフェートを用いた保護ハロアルコール 40 のアルキル化によって調製することができる(例えば、参照により本明細書に明白に組み込まれている、Okamoto、1985、Bull Chem.Soc.Jpn.58 : 3393を参照のこと)。

【 0 3 4 6】

下式の二リン酸基であって、

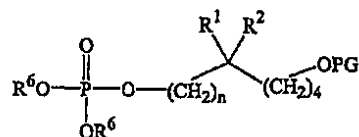
【化 9 0】



【 0 3 4 7】

上式で R^6 が前に定義したものである二リン酸基を Y が含む保護アルコール 42 は、前に論じた下式のモノホスフェート

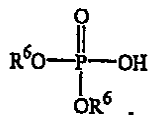
【化 9 1】



【 0 3 4 8 】

と下式のアホスフェート

【化 9 2】

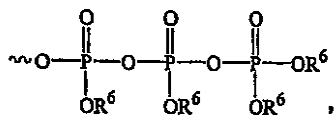


10

【 0 3 4 9 】

(市販されている、例えば、Aldrich Chemical Co.、Milwaukee、Wisconsin)を、ジシクロヘキシルカルボジイミドなどのカルボジイミドの存在下において、Houben-Weyl、Methoden der Organische Chemie、Georg Thieme Verlag Stuttgart 1964、vol.XII/2、pp.881～885に記載されたのと同様に反応させることによって合成することができる。同じ方法で、下式の三リン酸基、

【化 9 3】

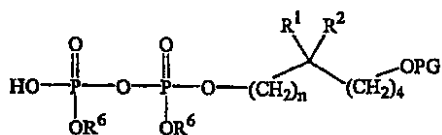


20

【 0 3 5 0 】

を Y が含む保護アルコール 4 2 は、前に論じた下式のジホスフェート保護アルコール

【化 9 4】

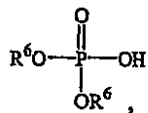


30

【 0 3 5 1 】

と下式のアホスフェート

【化 9 5】



【 0 3 5 2 】

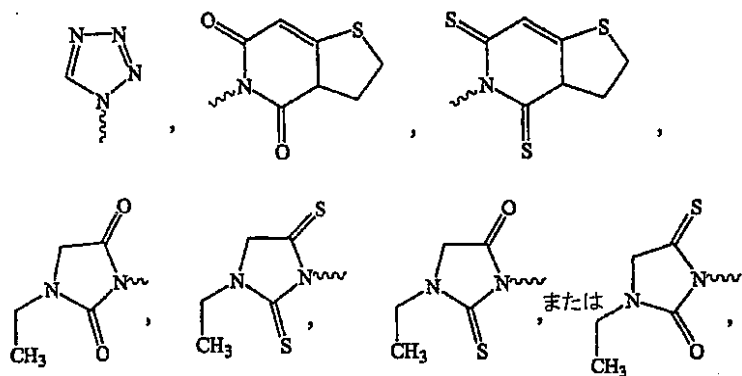
を前に記載したのと同様に反応させることによって合成することができる。あるいは、
R⁶ が H であるとき、Y が三リン酸基を含む保護アルコール 4 2 は、モノ保護ジオール 3 9 とサリシルホスホクロリデート次いでピロリン酸を反応させ、その後こうして得られた付加体をピリジン中のヨウ素で開裂させることによって、参照により本明細書に明白に組み込まれている、Ludwig他、1989、J.Org.Chem.54 : 631に記載されたのと同様に調製することができる。

40

【 0 3 5 3 】

Y が -SO₃H または以下の

【化 9 6】



10

【 0 3 5 4】

からなる群から選択される複素環基である保護アルコール 4 2 は、保護ハロ - アルコール 4 0 からハロゲン化物を除去することによって、調製することができる。したがって、Y が $-SO_3H$ であるとき、保護アルコール 4 2 は、保護ハロ - アルコール 4 0 と亜硫酸ナトリウムを反応させることによって、Gilbert Sulfonation and Related Reactions ; Wiley: ニューヨーク、1965、pp.136 ~ 148 および pp.161 ~ 163 ; Org.Synth.Coll.Vol.II、Wiley、NY、558、564(1943) ; および Org.Synth.Coll.Vol.IV、Wiley、ニュー YORK、529 (1963) に記載されたのと同様に合成することができ、この 3 つはいずれも、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている。Y が前述の複素環の 1 つであるとき、保護アルコール 4 2 は、塩基の存在下で、保護ハロ - アルコール 4 0 と対応する複素環を反応させることによって、調製することができる。複素環は市販されている (例えば、Aldrich Chemical Co.、Milwaukee、Wisconsin) か、あるいはよく知られている合成法によって調製される (参照により本明細書に明白に組み込まれている、Ware、1950、Chem.Rev.46 : 403 ~ 470 に記載された手順を参照のこと)。約 10 ~ 約 48 時間、ほぼ室温 ~ 約 100 の範囲内、好ましくは約 50 ~ 約 70 の範囲内の一定温度において、4 0、複素環、および溶媒を含む混合物を攪拌することによって、反応を行うことが好ましい。適切な塩基には、水酸化物塩基、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、または炭酸カリウムなどがある。保護アルコール 4 2 を形成する際に使用する溶媒は、ジメチルホルムアミド、ホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アルコール、例えば、メタノールまたはエタノールなど、およびこれらの混合物から選択されることが好ましい。反応の進行は、薄層クロマトグラフィーまたは高性能液体クロマトグラフィーなどの、適切な分析法を使用することによって追うことができ、実質的に終了したとき、生成物を後処理によって単離し、望むならば精製することができる。

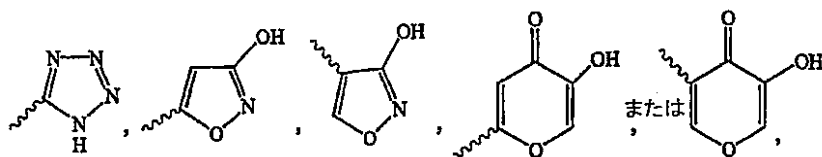
20

30

【 0 3 5 5】

Y が

【化 9 7】



40

【 0 3 5 6】

から選択されるヘテロアリアル環であるとき、保護アルコール 4 2 は、適切なヘテロアリアル環を金属化し、次いで生成した金属化ヘテロアリアル環と保護ハロ - アルコール 4 0 を反応させることによって調製することができる (総説に関しては、Katritzky Handbook of Heterocyclic Chemistry、Pergamon Press : Oxford 1985 を参照のこと)。ヘテロアリアル環は市販されているか、あるいはよく知られている合成法により調製される (例

50

えば、Joule他、Heterocyclic Chemistry、第3版、1995；De Sarlo他、1971、J.Chem.Soc.(C) 86；Oster他、1983、J.Org.Chem.48：4307；Iwai他、1966、Chem.Pharm.Bull、14：1277；および米国特許第3,152,148号を参照のこと。すべてのこれらの引用文献は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている。本明細書で使用する、用語「金属化」は、炭素-金属結合の形成を意味するものであり、この結合は実質的にイオン性であってよい。金属化は、好ましくは約2.5以上の pK_a を有する、より好ましくは約3.5より大きい pK_a を有する約2当量の強有機金属塩基を、適切な有機溶媒および複素環を含む混合物に加えることによって行うことができる。2当量の塩基が必要であり、1当量の塩基が-OH基または-NH基を脱プロトン化し、第2当量の塩基がヘテロアリール環を金属化する。あるいは、ヘテロアリール環のヒドロキシ基は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている、Greene、T.W.、Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、17~237(1999)に記載されたのと同様に、塩基安定性、酸不安定性の保護基で保護することができる。ヒドロキシ基が保護されている場合、1当量の塩基のみが必要とされる。適切な塩基安定性、酸不安定性のヒドロキシル-保護基の例には、エーテル、例えば、メチル、メトキシメチル、メチルチオメチル、メトキシエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、1-エトキシエチル、1-メチル-1-メトキシエチル、*t*-ブチル、アリル、ベンジル、*o*-ニトロベンジル、トリフェニルメチル、*n*-ナフチルジフェニルメチル、*p*-メトキシフェニルジフェニルメチル、9-(9-フェニル-10-オキソ)アントラニル、トリメチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジメチルジフェニルシリル、トリベンジルシリル、トリイソプロピルシリルなど；およびエステル、例えば、ピバロエート、アダマノエート、および2,4,6-トリメチルベンゾエートなどがあるが、これらだけには限られない。エーテル、特に特に直鎖エーテル、例えば、メチルエーテル、メトキシメチルエーテル、メチルチオメチルエーテル、メトキシエトキシメチルエーテル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルエーテルなどが好ましい。塩基の pK_a は、脱プロトン化される複素環のプロトンの pK_a より高いことが好ましい。さまざまなヘテロアリール環に関する pK_a の列挙に関しては、参照により本明細書に組み込まれている、Fraser他、1985、Can.J.Chem.63：3505を参照のこと。適切な塩基には、アルキル金属塩基、例えば、メチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、フェニルリチウム、フェニルナトリウム、およびフェニルカリウムなど、金属アミド塩基、例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムテトラメチルペリジド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、およびリチウムヘキサメチルジシラジドなど、および水素化物塩基、例えば、水素化ナトリウムおよび水素化カリウムなどがあるが、これらだけには限られない。望むならば、有機金属塩基を、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミンまたはヘキサメチルホスホラミドなどの錯化剤を用いて活性化させることができる(1970、J.Am.Chem.Soc.92：4664、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている)。Yがヘテロアリール環である保護アルコール42を合成するのに適した溶媒には、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、およびペンタンなどの炭化水素があるが、これらだけには限られない。一般に金属化は、ヘテロ原子の誘導効果のために、ヘテロ原子に起こるが、しかしながら、塩基と溶媒の同一性、試薬添加の順序、試薬添加の時間、および反応および添加温度などの条件の変更を、当業者により修正して、望ましい金属化の位置を達成することができる(例えば、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている、Joule他、Heterocyclic Chemistry、第3版、1995、pp.30~42を参照のこと)。あるいは、金属化の位置は、ハロゲン化ヘテロアリール基を使用することによって調節することができ、ハロゲンは金属化が望ましいヘテロアリール環の位置に局在する(例えば、Joule他、Heterocyclic Chemistry、第3版、1995、pp.33およびSaulnier他、1982、J.Org.Chem.47：757を参照のこと、この2つの引用文献は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている)。ハロゲン化ヘテロアリー

10

20

30

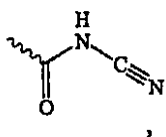
40

50

ル基は市販されている（例えば、Aldrich Chemical Co.、Milwaukee、Wisconsin）か、あるいはよく知られている合成法により調製することができる（例えば、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている、Joule他、Heterocyclic Chemistry、第3版、1995、1995、pp.78、85、122、193、234、261、280、308を参照のこと）。金属化の後、金属化ヘテロアリール環を含む反応混合物を、約0

からほぼ室温の温度範囲内に調節し、（溶媒で希釈したかあるいは非希釈形の）保護ハロ - アルコール40を、好ましくは反応混合物の温度が、最初の反応混合物の温度の約1 ~ 2 以内に保たれるような速度で加える。保護ハロ - アルコール40を加えた後に、ほぼ室温とほぼ溶媒の沸点温度の範囲内の一定温度で、反応混合物を攪拌し、適切な分析技法、好ましくは薄層クロマトグラフィーまたは高性能液体クロマトグラフィーによって、反応の進行を調べることができる。反応が実質的に終了した後、保護アルコール42を後処理および精製によって単離することができる。保護ハロ - アルコール40、塩基、溶媒の同一性、試薬添加の順序、時間、および温度などの条件を当業者により修正して、収率および選択性を最適化することができることは理解されよう。このような転換において使用することができる例示的な手順は、Shirley他、1995、J.Org.Chem.20 : 225 ; Chadwick他、1979、J.Chem.Soc.、Perkin Trans.1 2845 ; Rewcastle、1993、Adv.Het.Chem.56 : 208 ; Katritzky他、1993、Adv.Het.Chem.56 : 155 ; およびKessar他、1997、Chem.Rev.97 ; 721に記載されている。Yが

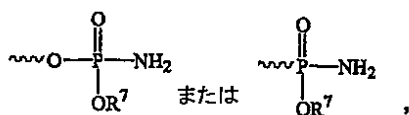
【化98】



【0357】

であるとき、保護アルコール42は、Belletire他、1988、Synthetic Commun.18 : 2063に記載されたのと同様に、それらの対応するカルボン酸誘導体（Yが - CO₂Hである42）から、あるいはSkinner他、1995、J.Am.Chem.Soc.77 : 5440に記載されたのと同様に、対応する塩化アシル（Yが CO - ハロである42）から調製することができ、両方の引用文献は、参照により本明細書に組み込まれている。ハロゲン化アシルは、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている、March、J.Advanced Organic Chemistry ; Reactions Mechanisms、およびStructure、第4版、1992、p.437 ~ 438に記載された手順などのよく知られている手順によって、カルボン酸から調製することができる。Yが、R⁷が前に定義したものである

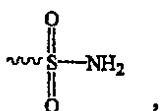
【化99】



【0358】

であるとき、保護アルコール42は、Kosolapoff、1951、Org.React.6 : 273に記載された手順に従い、保護ハロアルコール40とトリアルキルホスファイトを最初に反応させ、次に、参照により本明細書に組み込まれている、Smith他、1957、J.Org.Chem.22 : 265に記載された手順に従い、誘導型ホスホン酸ジエステルとアンモニアを反応させることによって調製することができる。Yが

【化100】



【 0 3 5 9 】

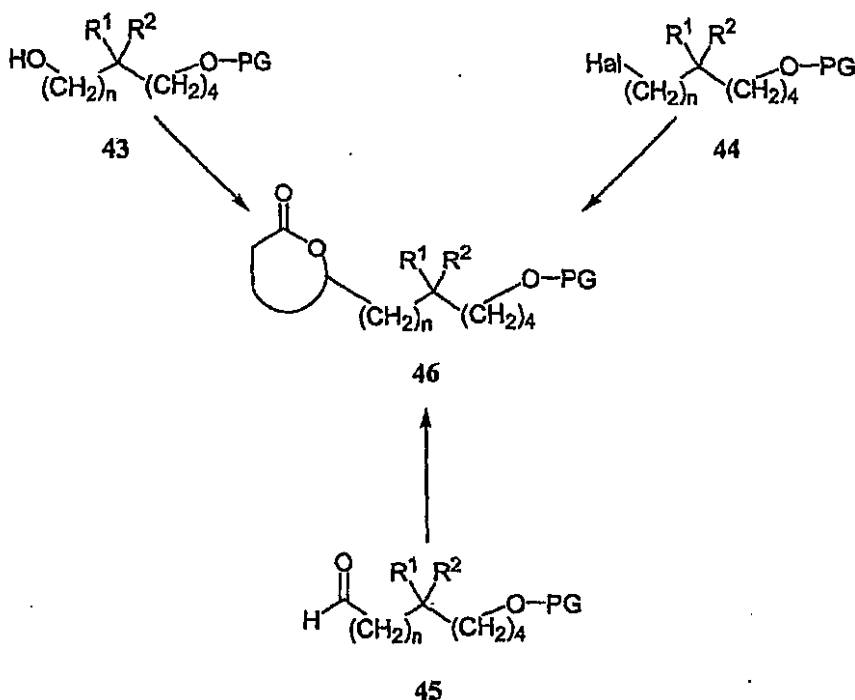
であるとき、保護アルコール 4 2 は、Sianesi他、1971、Chem.Ber.104 : 1880およびCampagna他、1994、Farmaco、Ed.Sci.49 : 653に記載されたのと同様に、それらのスルホン酸誘導体（すなわち $Y-SO_3H$ がである 4 2）とアンモニアを反応させることによって調製することができ、これらの引用文献の両方が、参照により本明細書に組み込まれている。

【 0 3 6 0 】

スキーム 1 0 中にさらに示すように、保護アルコール 4 2 は脱保護することができ、アルコール 4 2 a を与える。脱保護法は、アルコール保護基の同一性に依存する、例えば、参照により本明細書に組み込まれている、Greene、T.W.、Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、17~237(1999)中に挙げられた手順を参照のこと、特にページ 4 8 ~ 4 9 を参照のこと。当業者は、適切な脱保護手順を容易に選択することができるであろう。アルコールがエーテル官能基として保護されるとき（例えば、メトキシメチルエーテル）、水性またはアルコール酸で、アルコールを脱保護することが好ましい。適切な脱保護試薬には、塩酸水、メタノールに溶かした p - トルエンスルホン酸、エタノールに溶かしたピリジニウム - p - トルエンスルホン酸塩、メタノールに溶かした Amberlyst H - 1 5、エチレン - グリコール - モノエチルエーテルに溶かしたホウ酸、水 - テトロヒドロフラン混合物に溶かした酢酸があるが、これらだけには限られず、塩酸水が好ましい。このような手順の例は、Bernady他、1979、J.Org.Chem.44 :1438 ; Miyashita他、1977、J.Org.Chem.42 : 3772 ; Johnston他、1988、Synthesis 393 ; Bongini他、1979、Synthesis 618 ; およびHoyer他、1986、Synthesis 655 ; Gigg他、1967、J.Chem.Soc.C、431 ; およびCorey他、1978、J.Am.Chem.Soc.100 : 1942中にそれぞれ記載されており、これらの全てが、参照により本明細書に組み込まれている。

【 化 1 0 1 】

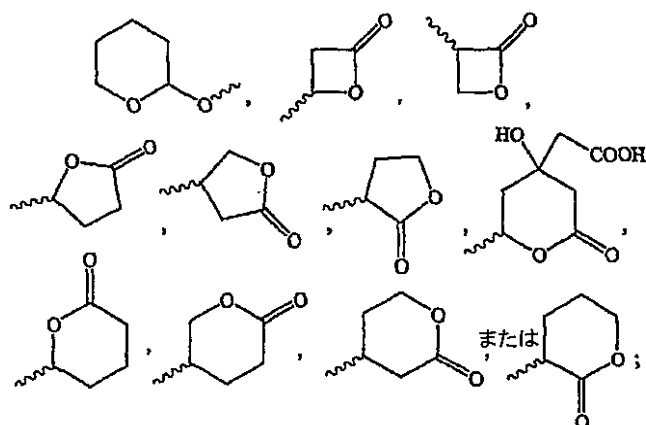
スキーム11: $W^{(1)(2)}$ が $C(R^1)(R^2)(CH_2)_4$ -ラクトンである、化合物 $W^{(1)(2)}-(CH_2)_4-OH$ に対応する、式 46 の化合物の合成



【 0 3 6 1 】

スキーム 1 1 は、保護ラクトンアルコール 4 6 およびラクトンの合成を示す。化合物 4 6 は、 $W^{(1)(2)}$ が以下のものから選択されるラクトン基である、式 $W^{(1)(2)}-Zm-O-PG$ の化合物にそれぞれ対応する。

【化 1 0 2】



10

【 0 3 6 2 】

保護ラクトンアルコール 46 は、よく知られている縮合反応およびミカエル反応の変法を使用することによって、式 43、44、または 45 の化合物から調製することができる。

【 0 3 6 3 】

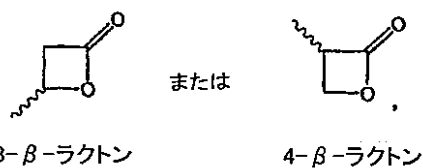
ラク톤を合成するための方法は、参照により本明細書に組み込まれている、Miltzer in Comprehensive Organic Functional Group Transformations、A.R.Katritzky、O.Meth-CohnおよびC.W.Rees、Eds.Pergamon : Oxford、1995、vol 5、pp.161~173に開示されている。モノ保護ジオール43、求電子保護アルコール44、およびアルデヒド45は商業上容易に入手可能なエーテルであり（例えば、Aldrich Chemical Co.、Milwaukee、WI）、あるいはよく知られている合成手順により入手可能である。

20

【 0 3 6 4 】

W (1) (2) が下式

【化 1 0 3】



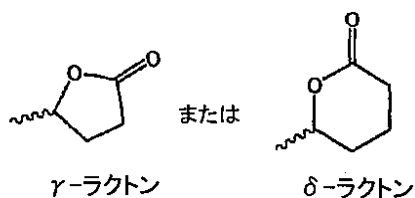
30

【 0 3 6 5 】

の - ラクトン基であるであるとき、保護ラクトンアルコール 4 6 は、Masamune他、1976、J. Am. Chem. Soc. 98 : 7874およびDanheiser他、1991、J. Org. Chem. 56 : 1176の手順に従い一点付加ラクトン化によって、それぞれアルデヒド 4 5 および求電子保護アルコール 4 4 から調製することができ、この 2 つは参照により本明細書に組み込まれている。この一点付加ラクトン化法は、参照により本明細書に組み込まれている、Miltzer in Comprehensive Organic Functional Group Transformations、A. R. Katritzky、O. Meth-CohnおよびC. W. Rees、Eds. Pergamon : Oxford、1995、vol 5、pp. 161によって総説されている。
 $W^{(1)}(2)$ が下式

40

【化 1 0 4】

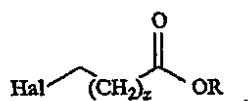


【 0 3 6 6 】

50

の - または - ラクトン基であるとき、保護ラクトンアルコール 4 6 は、よく知られている合成法に従いアルデヒド 4 5 から調製することができる。例えば、Masuyama他、2000、J.Org.Chem.65 : 494 ; Eisch他、1978、J.Organomet.Chem.C8 160 ; Eaton他、1947、J.Org.Chem.37 : 1947 ; Yunker他、1978、Tetrahedron Lett.4651 ; Bhanot他、1977、J.Org.Chem.42 : 1623; Ehlinger他、1980、J.Am.Chem.Soc.102 : 5004 ; およびRaunio他、1957、J.Org.Chem.22 : 570に記載された方法、すべてのこれらの引用文献は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている。例えば、Masuyama他、2000、J.Org.Chem.65 : 494に記載されたのと同様に、アルデヒド 4 5 を、適切な有機溶媒中で、好ましくは約 2.5 以上の pK_a を有する、より好ましくは約 3.5 より大きい pK_a を有する約 1 当量の強有機金属塩基で処理して、反応混合物を与えることができる。適切な塩基には、アルキル金属塩基、例えば、メチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、フェニルリチウム、フェニルナトリウム、およびフェニルカリウムなど、金属アミド塩基、例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムテトラメチルピペリジド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、およびリチウムヘキサメチルジシラジドなど、および水素化物塩基、例えば、水素化ナトリウムおよび水素化カリウムなどがあるが、これらだけには限られず、リチウムテトラメチルピペリジドが好ましい。適切な溶媒には、ジエチルエーテルおよびテトラヒドロフランがあるが、これらだけには限られない。反応混合物の温度は、約 0 ~ 約 100、好ましくはほぼ室温 ~ 約 50 の範囲内に調節する、下式のハロゲン化物であって、

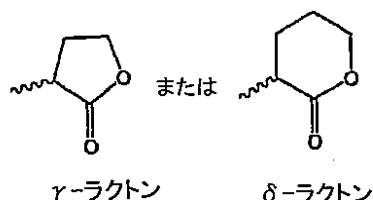
【化 105】



【0367】

上式で z が 1 または 2 である（溶媒で希釈してあるかあるいは非希釈形）ハロゲン化物を加える。反応混合物を、約 2 時間 ~ 約 48 時間、好ましくは約 5 ~ 約 10 時間の間攪拌し、その間、反応の進行を、薄層クロマトグラフィーまたは高性能液体クロマトグラフィーなどの、適切な分析法を使用することによって追うことができる。反応が実質的に終了したと思われるとき、保護ラクトンアルコール 4 6 を後処理によって単離し、望むならば精製することができる。W⁽¹⁾ (2) が下式

【化 106】



【0368】

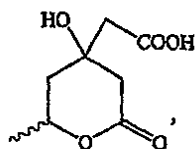
の - または - ラクトン基であるとき、保護ラクトンアルコール 4 6 は、強塩基で対応するラクトンを脱プロトン化し、ラクトンエノレートを与え、エノレートと求電子保護アルコール 4 4 を反応させることによって合成することができる。（ラクトンなどの活性メチレン化合物のエノレート形成の詳細な考察に関しては、House Modern Synthetic Reactions ; W. A. Benjamin, Inc. Philippines 1972 pp.492 ~ 570を参照のこと、およびラクトンエノレートとカルボニル化合物などの求電子物質の反応の考察に関しては、March、J. Advanced Organic Chemistry ; Reactions Mechanisms、およびStructure、第4版、1992、pp.944 ~ 945を参照のこと、この2つは参照により本明細書に組み込まれている）。ラクトン - エノレート形成は、好ましくは約 2.5 以上の pK_a を有する、より好ましくは約 3.5 より大きい pK_a を有する約 1 当量の強有機金属塩基を、適切な有機溶媒およびラ

クトンを含む混合物に加えることによって行うことができる。適切な塩基には、アルキル金属塩基、例えば、メチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、フェニルリチウム、フェニルナトリウム、およびフェニルカリウムなど、金属アミド塩基、例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムテトラメチルピペリジド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、およびリチウムヘキサメチルジシラジドなど、および水素化物塩基、例えば、水素化ナトリウムおよび水素化カリウムなどがあるが、これらだけには限られず、リチウムテトラメチルピペリジドが好ましい。ラクトン-エノレート形成に適した溶媒には、ジエチルエーテルおよびテトラヒドロフランがあるが、これらだけには限られない。エノレート形成の後、反応混合物の温度は、約 - 78 ~ ほぼ室温、好ましくは約 - 50 ~ 約 0 の範囲内に調節し、求電子保護アルコール 44 (溶媒で希釈してあるかあるいは非希釈形) を、好ましくは反応混合物の温度が、最初の反応混合物の温度の約 1 ~ 2 以内に保たれるような速度で加える。反応混合物を、約 15 分 ~ 約 5 時間の間攪拌し、その間、反応の進行を、薄層クロマトグラフィーまたは高性能液体クロマトグラフィーなどの、適切な分析法を使用することによって追うことができる。反応が実質的に終了したと思われるとき、保護ラクトンアルコール 46 を後処理によって単離し、望むならば精製することができる。W⁽¹⁾ (2) が下式

10

【化 107】

20



【0369】

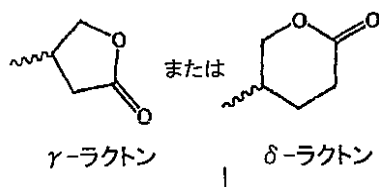
のラクトン基であるとき、保護ラクトンアルコール 46 は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている、米国特許第 4,622,338 号に記載された手順に従い、アルデヒド 45 から調製することができる。

【0370】

30

W⁽¹⁾ (2) が下式

【化 108】

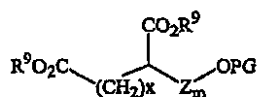


【0371】

40

の - または - ラクトン基であるとき、保護ラクトンアルコール 46 は、3ステップの順序に従い調製することができる。最初のステップは、求電子保護アルコール 44 とコハク酸エステル (すなわち、 $R^9O_2CCH_2CH_2CO_2R^9$ 、前式で R^9 はアルキルである)、またはグルタル酸エステル (すなわち、 $R^9O_2CCH_2CH_2CH_2CO_2R^9$ 、前式で R^9 はアルキルである) の塩基仲介型反応を含み、式 44 i のジエステル中間体であって：

【化 1 0 9】

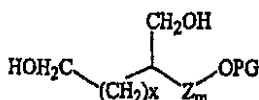


44i

【 0 3 7 2】

または ラクトン基が望ましいかどうかに応じて x が 1 または 2 である、ジエステル中間体を与える。この反応は、好ましくは約 2.5 以上の pK_a を有する、より好ましくは約 3.5 より大きい pK_a を有する約 1 当量の強有機金属塩基を、適切な有機溶媒およびコ
 10
 ハク酸エステルまたはグルタル酸エステルを含む混合物に加えることによって行うことができる。適切な塩基には、アルキル金属塩基、例えば、メチルリチウム、 n -ブチルリチウム、 $tert$ -ブチルリチウム、 sec -ブチルリチウム、フェニルリチウム、フェニルナトリウム、およびフェニルカリウムなど、金属アミド塩基、例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムテトラメチルピペリジド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、およびリチウムヘキサメチルジシラジドなど、および水素
 20
 化物塩基、例えば、水素化ナトリウムおよび水素化カリウムなどがあるが、これらだけに限られず、リチウムテトラメチルピペリジドが好ましい。適切な溶媒には、ジエチルエーテルおよびテトラヒドロフランがあるが、これらだけに限られない。エノレート形成の後、反応混合物の温度は、約 -78°C ~ ほぼ室温、好ましくは約 -50°C ~ 約 0°C の範囲内に調節し、求電子保護アルコール 44 (溶媒で希釈してあるかあるいは非希釈形) を、好ましくは反応混合物の温度が、最初の反応混合物の温度の約 1 ~ 2 以内に保たれる
 30
 ような速度で加える。反応混合物を、約 15 分 ~ 約 5 時間攪拌し、その間、反応の進行を、薄層クロマトグラフィーまたは高性能液体クロマトグラフィーなどの、適切な分析法を使用することによって追うことができる。反応が実質的に終了したと思われるとき、ジエステル中間体を後処理によって単離し、望むならば精製することができる。第 2 ステップでは、このジエステル中間体を水素化物還元剤を用いて還元して、以下のジオールを得ることができる：

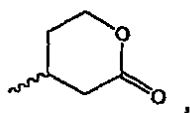
【化 1 1 0】



【 0 3 7 3】

参照により本明細書に組み込まれている、March、J. Advanced Organic Chemistry ; Reactions Mechanisms、および Structure、第 4 版、1992、p.1214 中に言及された手順に従い、還元を行うことができる。適切な還元剤には、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、および水素化ホウ素リチウムがある
 40
 が、これらだけに限られない。第 3 ステップでは、Yoshikawa 他、1986、J. Org. Chem. 51 : 2034 および Yoshikawa 他、1983、Tetrahedron Lett. 26 : 2677 の手順に従い、ジオールを $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ を用いて酸化により、生成物、保護ラクトンアルコール 46 に環化することができ、この 2 つの引用文献は参照により本明細書に組み込まれている。W (1) (2) が下式

【化 1 1 1】



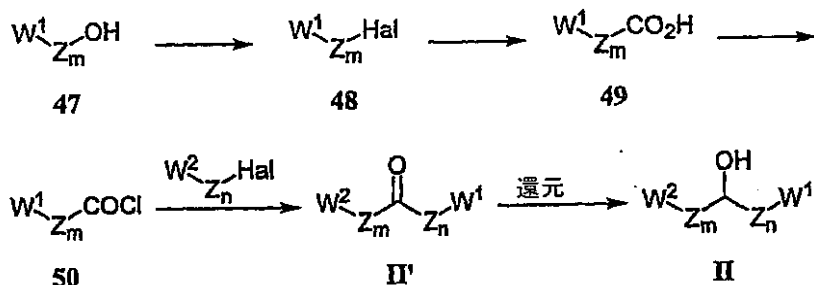
【 0 3 7 4】

のラクトン基であるとき、保護ラクトンアルコール 46 は、参照により本明細書に組み
 50

込まれている、Tomioka他、1995、Tetrahedron Lett.36 : 4275に記載されたのと同様に、E がハロゲン化物である求電子保護アルコール 44 のグリニャール塩と、市販の 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン (例えば、Aldrich Chemical Co.、Milwaukee、Wisconsin) を、触媒量の 1 - ジメチルアミノアセチル) ピロリジン - 2 イル) メチル - ジアリルホスフィン - ヨウ化銅 (I) 複合体の存在下において反応させることによって合成することができる。

【化 1 1 2】

スキーム12: 式IIの化合物の合成



【 0 3 7 5】

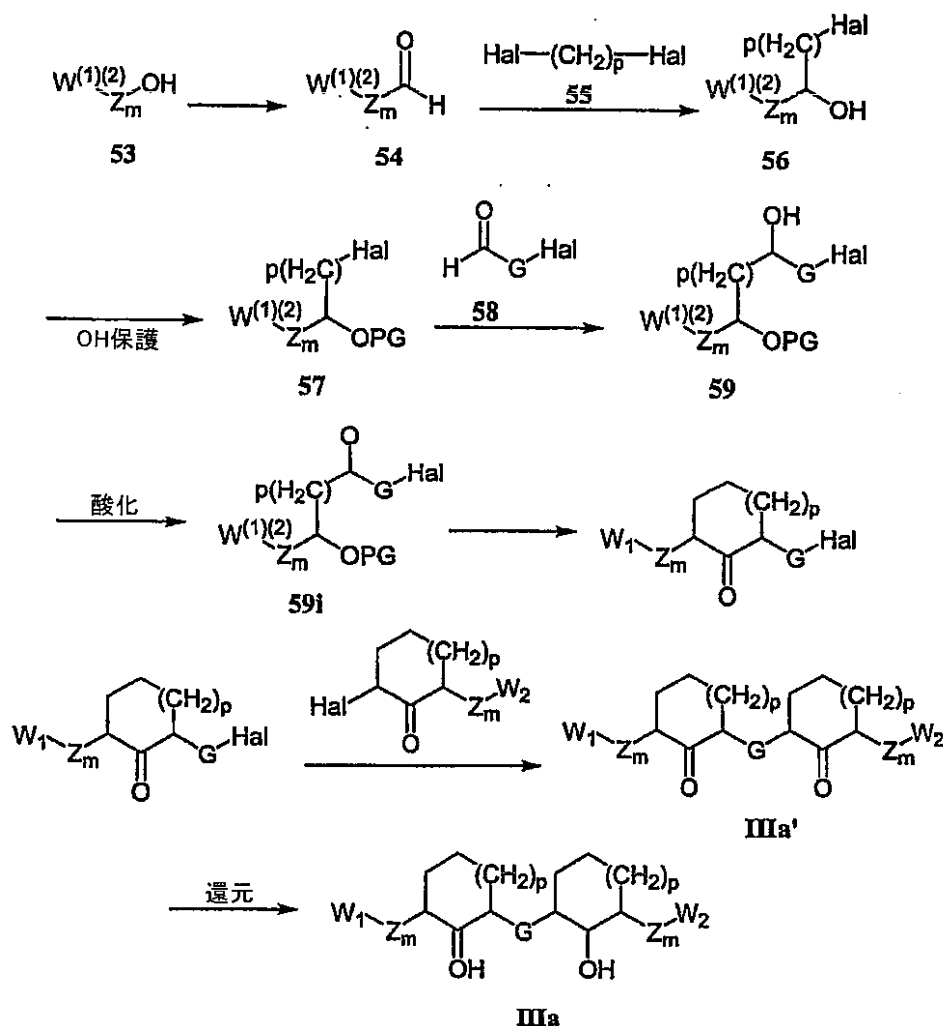
スキーム 1 2 は、アルコール I I の合成を示す。アルコール 4 7 を、最初にハロゲン 4 8 に転換する。Larock、Comprehensive Organic Transformations、VCH : ニューヨーク、1989、pp.360 ~ 362 を参照のこと、そのに開示されるすべての参考文献は、参照により本明細書に組み込まれている。次いでハロゲン化物 4 8 をカルボン酸 4 9 に転換し、後にハロゲン化アシル 5 0 に転換する。Larock、Comprehensive Organic Transformations、VCH : ニューヨーク、1989、pp.850 ~ 851、855 ~ 856、859 ~ 860、977、980、および 985 を参照のこと、そのに開示されるすべての参考文献は、参照により本明細書に組み込まれている。次いでハロゲン化アシル 5 0 をハロゲン化物と結合させて、化合物 I I ' を得る。Rappoport、The Chemistry of the Functional Groups、Supp.D、pt.2 ; Wiley: ニューヨーク、1983 ; House、Modern Synthetic Reactions、第2版、Benjamin : ニューヨーク、1972、pp.691 ~ 694、734 ~ 765 を参照のこと、これらは参照により本明細書に組み込まれている。最後に、化合物 I I ' を当業者に知られている方法を使用して還元して、アルコール I I を得る。Larock、Comprehensive Organic Transformations ; VCH : ニューヨーク、1989 を参照のこと。

【 0 3 7 6】

典型的な手順では、ケトン I I ' を、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、t - ブチルメチル、エーテル、ジグリム、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンだけには限られないが、これらなどの有機溶媒、好ましくはジエチルエーテルに溶かし、次いでケトン I I ' を、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムだけには限られないが、これらなどの還元剤、好ましくは水素化ホウ素ナトリウムで処理する。HPLC、ガスクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、NMR などの分析法により測定して、反応が終了したとき、混合物に後処理を施す。このようにして得た化合物は、クロマトグラフィーまたは再結晶化などの、当技術分野で知られているさまざまな精製法によって精製することができる。アルコール化合物 I I がエナンチオマーとして存在することができることは、容易に理解される。立体異性体 (すなわちエナンチオマー) の分離は、当技術分野で知られている方法、例えば、キラル塩への転換および結晶化、キラルクロマトグラフィー、またはキラル HPLC によって行うことができる。

【化 1 1 3】

スキーム13: 式IIIの化合物の合成



【 0 3 7 7】

スキーム13は、化合物IIIa、すなわち二重結合が環中に存在しない化合物IIIの合成を示す。最初のステップでは、前のスキーム1～6で論じたのと同様に調製した化合物53を、第一級アルコールのアルデヒド基への標準的な酸化によって、化合物54に転換することができる。このような酸化は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている、M.Hudlicky、Oxidations in Organic Chemistry、ACS Monograph 186、1990、pp.114～127に記載されている。次のステップでは、54と55のグリニャール反応、次に標準的OH保護によって、57が与えられる。化合物55は市販されている（例えば、Aldrich Chemical Co.、Milwaukee、WI）か、あるいは標準的な合成法により容易に調製することができる。グリニャール反応に関する例示的な手順に関しては、参照により本明細書に組み込まれている、March、J.Advanced Organic Chemistry ; Reactions Mechanisms、およびStructure、第4版、1992、pp.920～929を参照のこと。同様に次のステップでは、57のグリニャール塩を58と共に濃縮して59を得る。次に59を酸化し、次いで60に環化する。pが1であるとき、例示的な環化手順は、Friedrichsen、W.in Comprehensive Heterocyclic Chemistry II ; Katritzky、A.R. ; Rees、W.C. ; Scriven、E.F.V.Eds. ; Pergamon Press: Oxford、1996 ; Vol.2、p351、およびComprehensive Heterocyclic Chemistry ; Katritzky、A.R. ; Rees、W.C.Eds. ; Pergamon Press: Oxford、1986 ; Vol.3中で見られる。pが0であるとき、環化手順は、Hepworth、J.D.in Comprehensive Heterocyclic Chemistry H ; Katritzky、A.R. ; Rees、W.C. ; Scriven、E.F.V.Eds. ; Pergamon Press : Oxford、1996 ; Vol.5、p 351およびComp

rehensive Heterocyclic Chemistry ; Katritzky, A.R.; Rees, W.C, Eds.; Pergamon Press : Oxford, 1986 ; Vol.3中で見られ、すべてのこれらの引用文献は、ここで参照により本明細書に明白に組み込まれている。

【 0 3 7 8 】

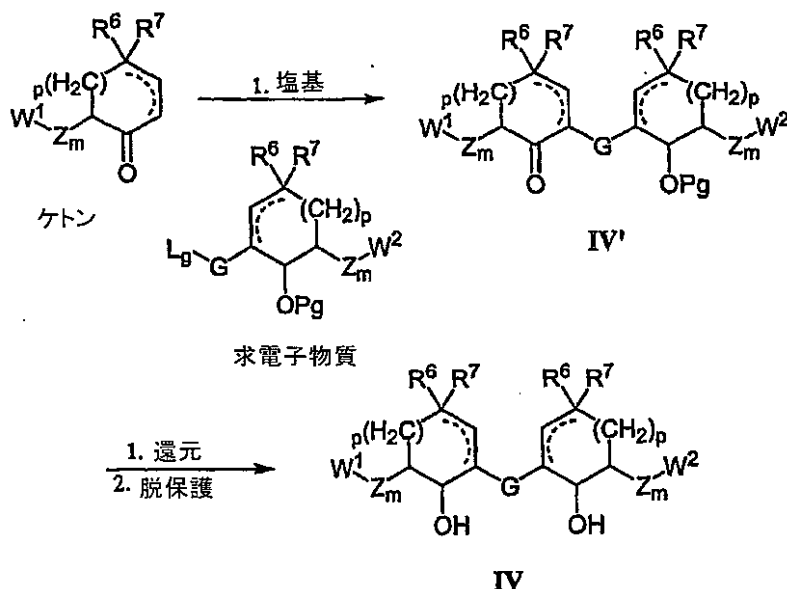
前のHepworth, J.D.in Comprehensive Heterocyclic Chemistry II ; Katritzky, A.R.; Rees, W.C.; Scriven, E.F.V.Eds.; Pergamon Press : Oxford, 1996 ; Vol.5, p386に記載されたのと同様に、ヒドロキシケトンに環化を施す。 $W^{(1)}(^{(2)})$ が $HO(CH_2)_n - (R^1)(R^2)$ である化合物 I I I に関しては: Greene, T.W., Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版(1999)に記載されたのと同様に、ヒドロキシ基を最初に脱保護する。他の構造に関しては、Yが酸、アルデヒドなどの基である場合、保護が必要である(エステルとしての酸、好ましくはピバロリル、TIPSなどのシリル誘導体としてのアルデヒド、塩基性条件と酸性条件の両方で安定性がある)。 $W^{(1)}(^{(2)})$ がラクトンである場合、前のスキーム3で論じたのと同様に、それを導入することができる。次いで化合物を結合させて、式 I I I a の化合物を得る。

【 0 3 7 9 】

置換型環化合物と同様の条件下で反応を行う。単環式化合物が形成された後、それらを *in situ* において、1時間~5日間の反応時間 - 40 と + 60 の間の温度で、求電子物質(例えば、MeI)と反応させる。さらに、二重結合を選択的に加えるか減らすことができ、あるいは他の場合は、よく知られている合成法、例えば、参照により本明細書に組み込まれている、March, J.Advanced Organic Chemistry ; Reactions Mechanisms, および Structure, 第4版, 1992, pp.771~780に開示された方法によって操作して、1つまたは2つの選択的に位置する二重結合を有する化合物 I I I を得ることができる(すなわち二重結合は、環内の望ましい位置に位置することができる)。最後に化合物 I I I a を、当業者に知られている方法を使用して還元して、アルコール I I I a を得る。Comprehensive Organic Transformations; VCH:ニューヨーク、1989を参照のこと。アルコール化合物 I I I a は立体異性体であり、したがってエナンチオマーおよびジアステレオマーとして存在することができることは容易に理解される。立体異性体(すなわち、エナンチオマーまたはジアステレオマー)の分離は、当技術分野で知られている方法、例えば、キラル塩への転換および結晶化、キラルクロマトグラフィー、またはキラルHPLCによって行うことができる。

【 化 1 1 4 】

スキーム14: 化合物IVの合成



【 0 3 8 0 】

スキーム 14 は化合物 I V の合成を示す。最初のステップでは、強塩基（例えば、LiHMDS、LDA）で処理して動的エノラートを生成させ、次に求電子物質を加えることによって、ケトン化合物を化合物 I V' に転換することができる。次のステップでは、化合物 I V' のケトン部分を、当業者に知られている標準的な方法を使用して還元する。グリニャール反応に関する例示的な手順に関しては、参照により本明細書に組み込まれている、March、J.Advanced Organic Chemistry ; Reactions Mechanisms、およびStructure、第4版、1992を参照のこと。Comprehensive Heterocyclic Chemistry II ; Katritzky、A.R.; Rees、W.C.; Scriven、E.F.V.Eds.; Pergamon Press : Oxford、1996 ; Vol.2、およびComprehensive Heterocyclic Chemistry ; Katritzky、A.R.; Rees、W.C、Eds.; Pergamon Press : Oxford、1986 ; Vol.3: Oxford、1996 ; Vol.5も参照のこと。

10

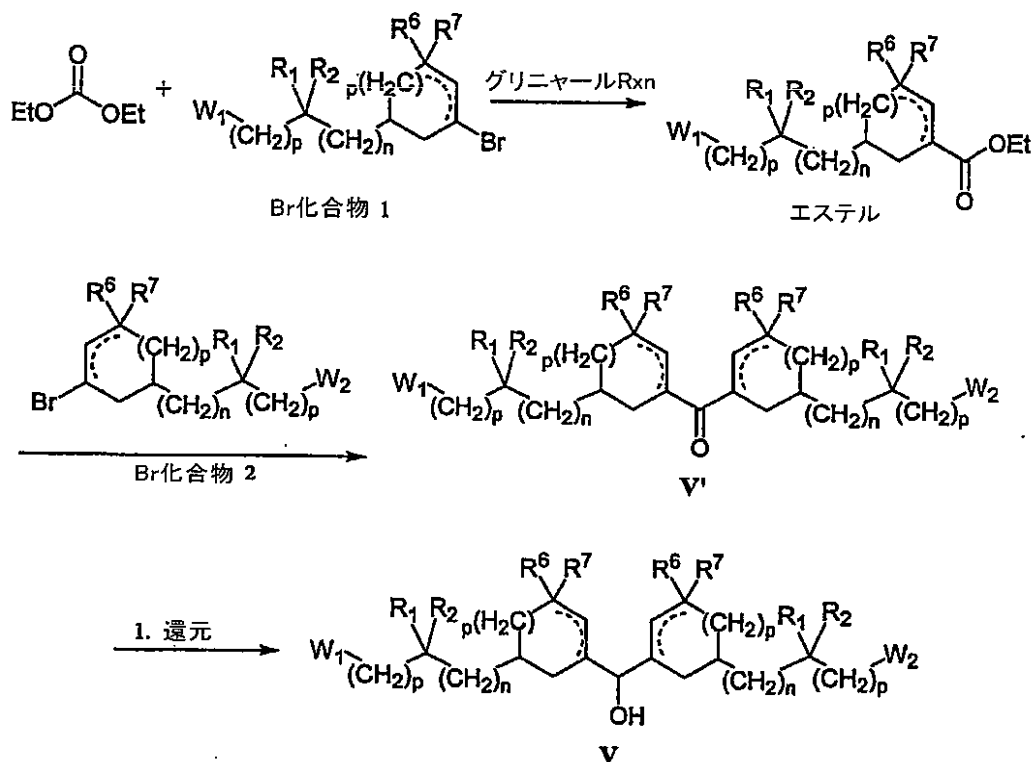
【 0 3 8 1 】

ジオール化合物 I V は立体異性体であり、したがってエナンチオマーおよびジアステレオマーとして存在することができることは容易に理解される。立体異性体（すなわち、エナンチオマーまたはジアステレオマー）の分離は、当技術分野で知られている方法、例えば、キラル塩への転換および結晶化、キラルクロマトグラフィー、またはキラルHPLCによって行うことができる。

【 化 1 1 5 】

スキーム15: 化合物Vの合成

20



30

【 0 3 8 2 】

スキーム 15 は化合物 I V の合成を示す。最初のステップでは、Br 化合物 1 型の化合物が、オルトギ酸ジエチルとのグリニャール反応を経て、エステル化合物を与える。グリニャール反応に関する例示的な手順に関しては、参照により本明細書に組み込まれている、March、J.Advanced Organic Chemistry ; Reactions Mechanisms、およびStructure、第4版、1992、pp.920 ~ 929を参照のこと。同様に次のステップでは、Br - 化合物 2 のグリニャール塩をエステル化合物と縮合させてケトン V' を得る。

【 0 3 8 3 】

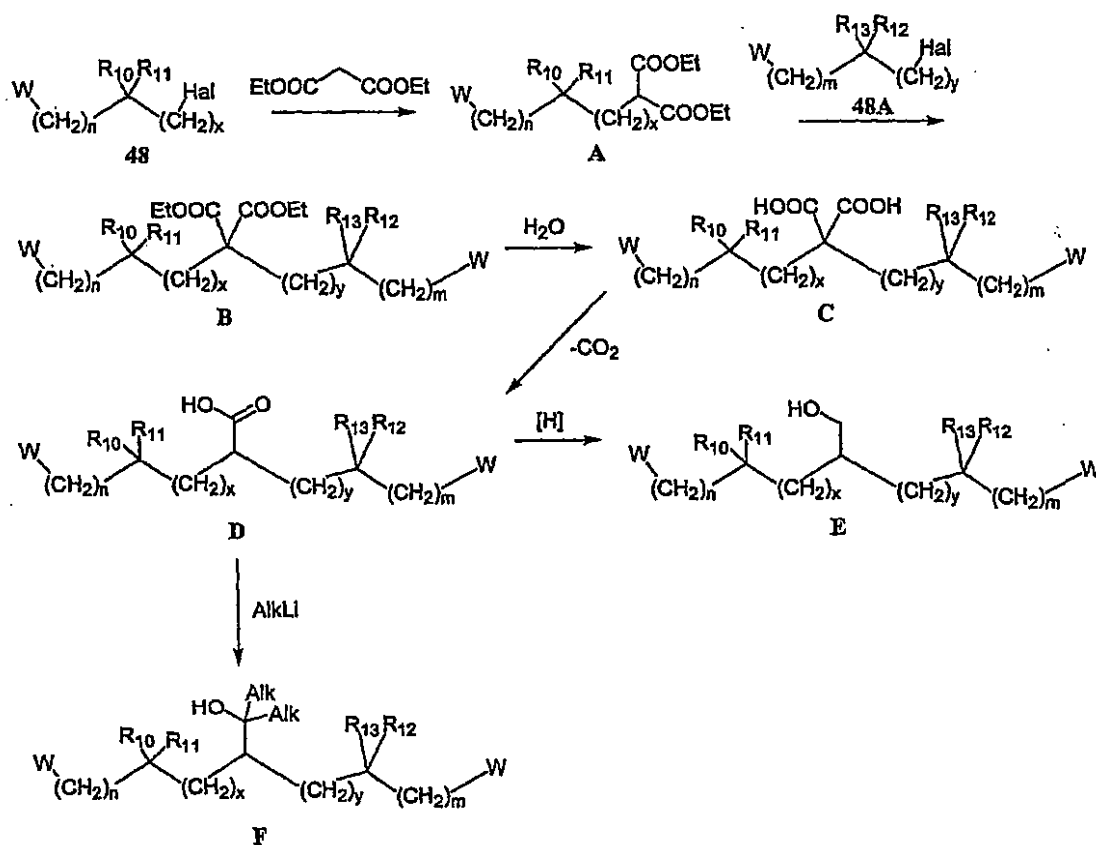
次いでケトン V' を、当技術分野で知られている標準的な条件下で、例えば、そのそれぞれが参照により本明細書に組み込まれている、Organikum、Organisch-Chemisches Grundpra

50

ktikum、VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften、Berlin、1984、p.616 ; March、J. Advanced Organic Chemistry ; Reactions Mechanisms、およびStructure、第4版、1992、およびLarock Comprehensive Organic Transformations ; VCH: ニューヨーク、1989に開示された方法で還元して化合物Vを得る。このアルコール化合物は立体異性体であり、したがってエナンチオマーおよびジアステレオマーとして存在することができることは容易に理解される。立体異性体(すなわち、エナンチオマーまたはジアステレオマー)の分離は、当技術分野で知られている方法、例えば、キラル塩への転換および結晶化、キラルクロマトグラフィー、またはキラルHPLCによって行うことができる。典型的な手順では、アルコール化合物を、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどの適切な溶媒、好ましくはイソプロパノールに溶かし、約 - 20 と溶媒還流温度、好ましくは約 - 5 ~ 約 10 の温度において、還元剤、好ましくは水素化ホウ素ナトリウムで処理する。HPLC、GC、TLC、またはNMRなどの分析法によって、反応が終了したとみなされるとき、反応混合物に当技術分野で知られている後処理を施す。

【化116】

スキーム16



【0384】

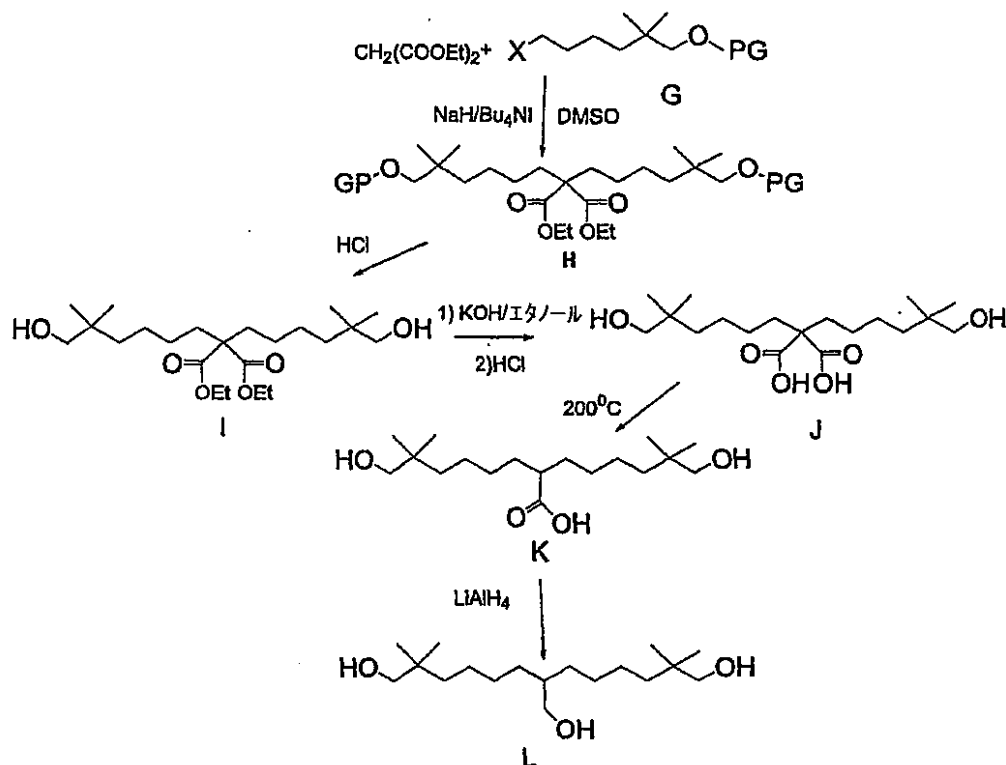
ハロゲン化物48 (DasseuxおよびOniciu、米国特許第6,410,802号、2002に記載されたのと同様に調製したもの)を、マロン酸ジエチル陰イオン(マロン酸ジエチルから得たもの、および水素化ナトリウム、ナトリウムまたはカリウムメトキシド、エトキシドまたはt-ブトキシドなどの脱水剤)で、DMSO、アルコール(メタノール、エタノールまたはt-ブタノール)または炭化水素(ヘプタン、キシレン、トルエン)またはエーテル(THF、ジエチルエーテル)、好ましくは水素化ナトリウムが溶けたDMSOなどの無水溶媒中において、室温または溶媒が還流するまでの温度において2時間~72時間まで処理する。この反応は、tlc、GCおよびHPLCなどの通常の分析法によって調べ、これらの方法の1つによって、反応混合物の有意な変化が見られなくなるときに停止させる。非対称の誘導体が望ましいときは、反応を連続的に行う。A型の中間体は、1~1.2当量の脱水剤およびハロゲン化物48を使用することによ

て調整する。B型の化合物を得るためには、前述の分析法の1つによって、この反応が終了したと思われるとき、第二のモル数の脱水剤、次に1～1.2当量の第二のハロゲン化物48Aを加える。この型の化合物は、カラムクロマトグラフィーによって、あるいはHPLCによって精製することができ、あるいは粗製物として次のステップで使うことができる。このようにして得た中間体B中のエステル部分を、塩基性加水分解などの通常の方法によって加水分解してC型の二酸を得て、これは通常の方法、例えば、カラムクロマトグラフィーまたは調製HPLCによって精製することができるか、あるいは粗製物として脱カルボキシル化することができると思われる。脱カルボキシル化は150～220

の温度において非希釈で行うか、あるいは溶媒中で行う。このようにして得た単酸Dは最後に、金属およびプロトンドナーを用いて、あるいは水素化リチウムアルミニウムなどの還元剤を用いて、エーテルまたはテトラヒドロフラン中でより一般的に還元して、E型の望ましい化合物を得る。中間体Bを直接形成するとき、2.2～3当量のハロゲン化物48を使用することによって、対称の誘導体を同様に調製することができる。中間体Dをアルキルリチウムで処理する場合、したがってアルコールFを得る。

【化117】

スキーム17: 7-ヒドロキシメチル-2,2,12,12-テトラメチルトリデカン-1,13-ジオールの合成



【0385】

マロン酸ジエチルおよびGを、無水DMSOに溶かした $\text{NaH/Bu}_4\text{NI}$ で(Possel、O.; van Leusen、A.M.Tetrahedron Lett.1977、18、4229～4232; Kurosawa、K.; Suenaga、M.; Inazu、T.; Yoshino、T.Tetrahedron Lett.1982、23、5335～5338に記載されたのと同様に)、室温で16時間処理して、H(99%、粗製)を得た; この中間体を酸性状態(例えば、塩酸)で加水分解して、中間体Iを得る(この方法の一般的記載に関しては、Vogel's Practical Organic Chemistry、第4版、Longman Inc.:ニューヨーク、1978、pp.494を参照のこと)。水酸化カリウムの存在下でのエステル基の後の加水分解によって、中間体Jを得る[一般的な方法に関しては、Vogel's Practical Organic Chemistry、第4版、Longman Inc.:ニューヨーク、1978、pp.491を参照のこと]。前述の化合物の脱カルボキシル化は、200

10

20

30

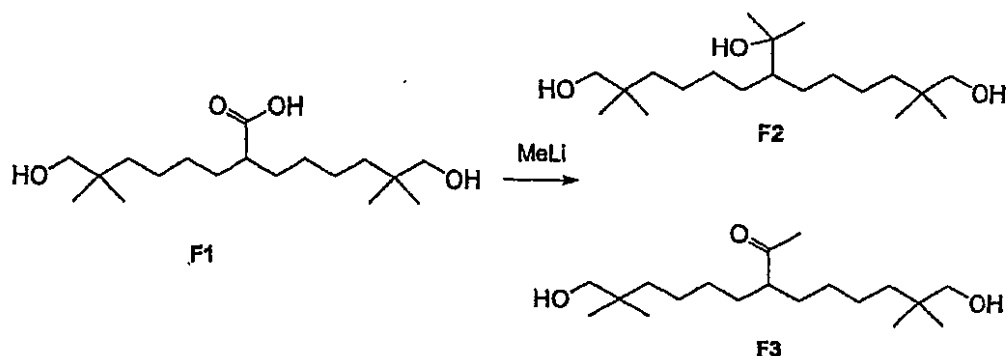
40

50

得て、これをテトラヒドロフランに溶かした LiAlH_4 によって標的化合物 L に還元する。

【化 1 1 8】

スキーム 18



【0386】

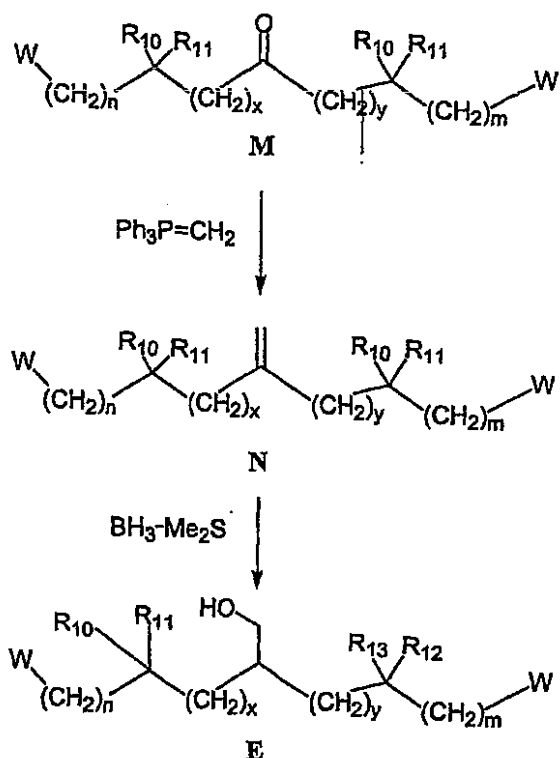
前に記載したように合成した中間体 F1 をメチルリチウムと反応させて、7 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 2, 2, 12, 12 - テトラメチル - トリデカン - 1, 13 - ジオール (F2) および F3 を得た。この 2 つの化合物を、カラムクロマトグラフィーによって分離した。

【0387】

E 型の化合物も、ウィットヒ試薬による M 型のケトンの処理、次にこのようにして作製された末端二重結合への水の反マルコフニコフ付加によって、あるいはブラウン試薬によるヒドロホウ素化によって、前に記載したのと同様にスキーム 19 において得られる。

【化 1 1 9】

スキーム 19



【0388】

スキーム 20 は、7 - ヒドロキシメチル - 2, 2, 12, 12 - テトラメチル - トリデカン二酸 (R) の合成における前述の方法の一例を表す。

10

20

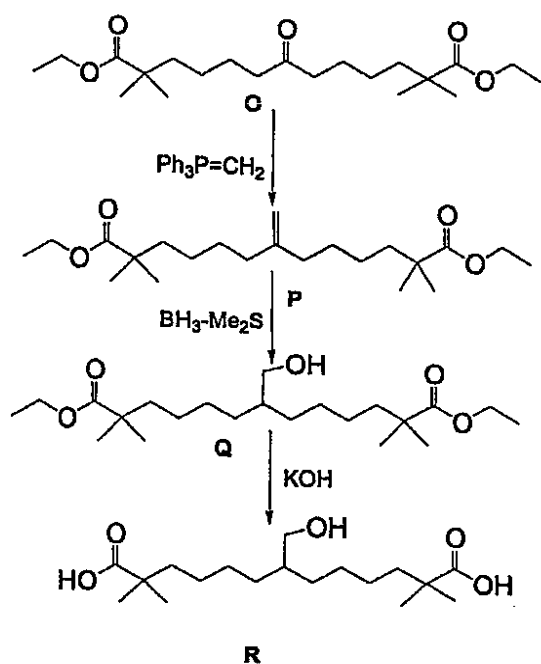
30

40

50

【化 1 2 0】

スキーム20



10

20

【 0 3 8 9】

2, 2, 12, 12 - テトラメチル - 7 - オキソ - トリデカン二酸ジエチルエステル O (Dasseux および Oniciu、米国特許出願 09 / 976, 938、2001 年 10 月 11 日) を、ウィットヒ試薬 (ヨウ化メチルトリフェニルホスホニウムおよびフェニルリチウム) で処理して [Leopold, E.J.Organic Syntheses Collective Volume VII, Wiley : ニューヨーク、1986、pp 258.]、P を生成した。化合物 Q は、化合物 P を $\text{BH}_3 - \text{Me}_2\text{S}$ で処理することによって調製した [Dalko, P.I.; Langlois, Y.J.Org.Chem.1998、63、8107]。第一級アルコール Q を調製するための、他の選択的ヒドロホウ素化法は、Leopold, E.J.Organic Syntheses Collective Volume VII, Wiley : ニューヨーク、1986、pp 258 中で報告されたのと同様に、アルケンをジシアミルボラン (- 30 で THF 中においてジボランおよび 2 - メチル - 2 - ブテンから調製したもの) で処理することによって行う。エタノール中での KOH を用いた処理によって、Q を加水分解することによって、最終化合物 R を得た [Vogel's Practical Organic Chemistry、第 4 版、Longman Inc.: ニューヨーク、1978、pp 492]。

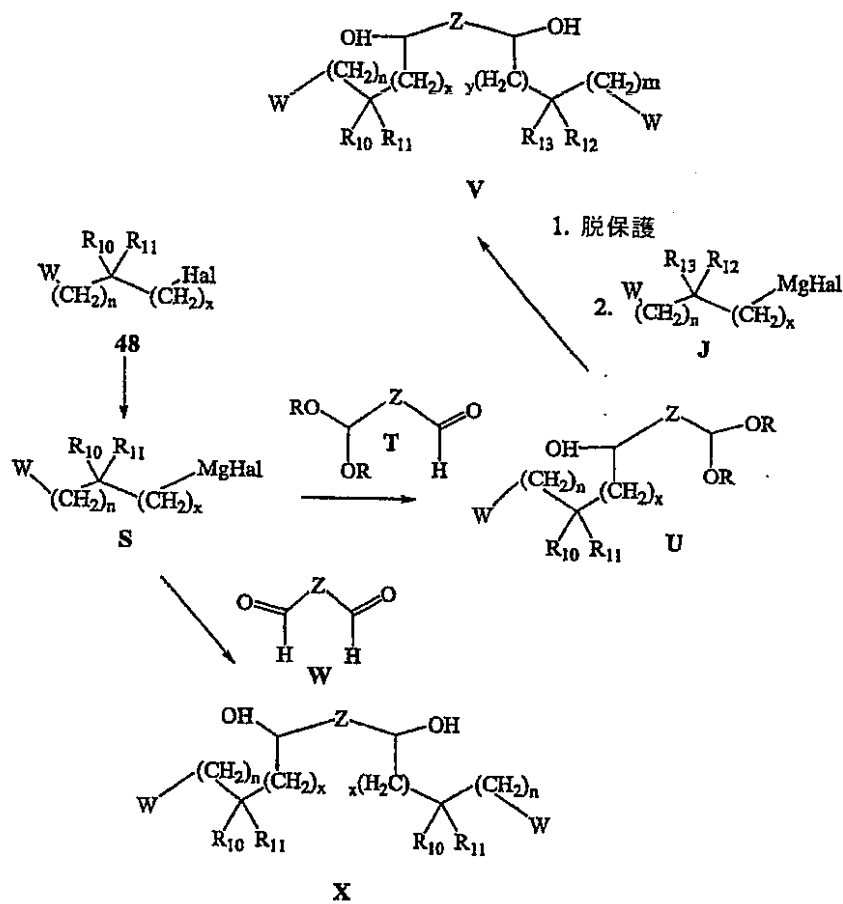
30

【 0 3 9 0】

スキーム 21 は、V 型ジオール (非対称) および X 型ジオール (対称) を示す。

【化 1 2 1】

スキーム21



10

20

【0391】

ハロゲン化物 48 から得たグリニャール試薬を、有機マグネシウム誘導体の反応に関してよく知られている条件でアルデヒドを用いて処理した。アルデヒド T および W は市販されている（例えば、Aldrich）か、あるいは文献に記載された方法によって得ることができる。反応を連続的に行い、V 型の非対称の誘導体を得て、U 型の中間体を形成し、次に第二のアルデヒド部分を脱保護することができるとと思われる。U 型の脱保護中間体の第二のモル数のグリニャール試薬 S を用いた処理によって、最終化合物 V を得る。W 型のアルデヒドとの反応において、2 当量のグリニャール試薬を使用する場合、X 型の対称ジオールを得る。

30

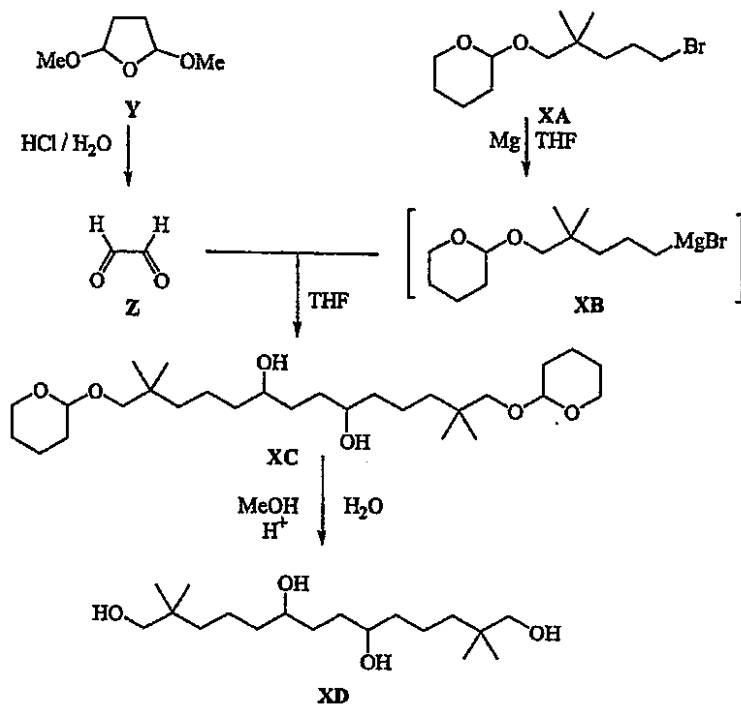
【0392】

スキーム 22 は、2, 2, 13, 13 - テトラメチルテトラデカン - 1, 6, 9, 14 - テトラオール (XD) の合成を記載する。

40

【化 1 2 2】

スキーム22



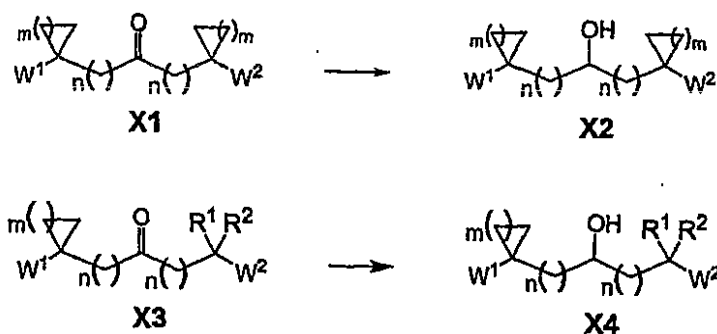
【 0 3 9 3】

THF 保護プロモアルコール X A を、標準の手順 (Vogel、A.I. "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry"、第5版、Longman、England、1989、p.535) に従い、対応するグリニャール試薬 X B に転換した。in situでのこのグリニャール試薬と、市販の 2, 5 - ジメトキシテトラヒドロフラン Y の酸触媒の開環によって調製したコハク酸ジアルデヒド Z (Fakstorp、J.; Raleigh、D.; Schniepp、L.E.J.Am.Chem.Soc.、1950、72、869、House、H.O.; Cronin、T.H.J.Org.Chem.、1965、30、1061) のさらなるカップリングを 0 ~ 5 でスムーズに行って、ビス (THP - 保護) テトラオール X C を高い収率で得る (フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製後 92%)。メタノール / 水性 H_2SO_4 中での X C の酸性加水分解は 2 時間以内に終了させて、テトラオール X D を得た。生成物はジクロロメタンおよびジエチルエーテルに不溶であり、これらの溶媒の 1 つで洗浄することによって、精製することができると思われる。この生成物はクロロホルム、アセトン、アセトニトリル、または水にもほとんど不溶であり、さらなる精製用にすべてを使用することができる。

【 0 3 9 4】

スキーム 23 は、n が 3 ~ 12 の範囲の整数であり m が 1 ~ 4 の範囲の整数である、式 2 および 4 のシクロアルキル - ヒドロキシル化合物の合成を示す。

【化 1 2 3】



10

20

30

40

50

【 0 3 9 5 】

化合物 X 1 および X 3 を、前述のスキーム 1 ~ 2 2 中、およびその全容が参照により本明細書に組み込まれている、2001年10月11日に出願された Dassieux 他、米国特許出願 0 9 / 9 7 6 , 9 3 8 に記載されたのと同様に調製する。化合物 X 2 および X 4 は、よく知られている還元法によって、それぞれ X 1 および X 3 型のケトンから調製する (Larock、R.C.Comprehensive Organic Transformations ; A Guide To Functional Group Preparations、1989、pp 527 ~ 548を参照のこと、ケトンをアルコールに転換するためのさまざまな方法の考察に関しては、March、J.Advanced Organic Chemistry ; Reactions Mechanisms、および Structure、第4版、1992、pp 910 ~ 918を参照のこと)。例えば、水素化金属還元剤 (例えば、水素化リチウムアルミニウム、Takazawa、O.; Kogami、K.; Hayashi、K.、Chem.Lett.、1983、63 ~ 64を参照のこと、リチウムトリ - t e r t - ブトキシアルミノヒドリド、Mander、L.N.; Palmer、L.T.、Aust.J.Chem.、1979、32、823 ~ 832を参照のこと、または水素化ホウ素ナトリウム (Kishimoto、S他、Chem.Pharm.Bull.、1974、22、2231 ~ 2241、Mohr、P.、Tetrahedron Lett.、1995、36、7221 ~ 7224、Metzger、J.O.; Biermann、U.、Liebigs Ann.Chem.、1993、6、645 ~ 650、Kennedy、J他、J.Chem.Soc.、1961、4945 ~ 4948))、遷移金属によって触媒される接触水素化 (例えば、レイニーニッケル、Zakharkin、L.I.; Guseva、V.V.; Churilova、I.M.; J.Org.Chem.USSR、1983、19、1632 ~ 1634を参照のこと、白金、Ficini、J.他、J. Am. Chem Soc.、1974、96、1213 ~ 1214を参照のこと、またはルテニウム、Bowden、R.D.; Cooper、R.D.G.; Harris、C.J.; Moss、G.P.; Weedon、B.C.L.; Jackman、L.M.、J.Chem.Soc.Perkin Trans.1、1983、7、1465 ~ 1474を参照のこと)、金属または溶解金属還元剤 (例えば、リチウム、Maiti、S.B.; Kundu、A.P.; Chatterjee、A.; Raychaudhuri、S.R.、Indian J.Chem.Sect. B、1986、15 ~ 21を参照のこと)、および酵素により触媒される還元 (例えば、ペーカールの酵母菌、Utaka、M.; Watabu、H.; Takeda、A.、J.Org.Chem.、1987、52、4363 ~ 4368を参照のこと)。

【 0 3 9 6 】

典型的な例では、式 X 2 の化合物は、水素化リチウムアルミニウム (Takazawa、O.; Kogami、K.; Hayashi、K.、Chem.Lett.、1983、63 ~ 64)、リチウムトリ - t e r t - ブトキシアルミノヒドリド (Mander、L.N.; Palmer、L.T.、Aust.J.Chem.、1979、32、823 ~ 832)、または好ましくは水素化ホウ素ナトリウム (Kishimoto、S他、Chem.Pharm.Bull.、1974、22、2231 ~ 2241、Mohr、P.、Tetrahedron Lett.、1995、36、7221 ~ 7224、Metzger、J.O.; Biermann、U.、Liebigs Ann.Chem.、1993、6、645 ~ 650、Kennedy、J他、J.Chem.Soc.、1961、4945 ~ 4948)) を用いて、0 と室温の間の温度には限られないが、好ましくはこの温度で処理することによって、対応するケトン X 1 から始めて調製する。好ましくは制限的ではないが、エタノールまたはイソプロパノールが最も好ましいものである、プロトン溶媒中で反応を行う。さらに、塩基性水溶液; 好ましくは水酸化ナトリウムを水に溶かした溶液、またはルイス酸触媒、好ましくは CeCl_3 の存在下で反応を行うことができる (Gemal、A.L.; Luche、J.-L.、J.Am.Cem.Soc.、1981、103、5454、Cooley、G.; Kirk、D.N.、J.Chem.Soc.Perkin Trans.1、1984、6、1205 ~ 1212)。本明細書に開示するそれぞれの参照文献は、その全容が参照により組み込まれている。

【 0 3 9 7 】

5 . 2 本発明の化合物または組成物の治療用途

本発明に従い、本発明の化合物または本発明の化合物および薬学的に許容されるビヒクルを含む本発明の組成物を、加齢、アルツハイマー病、癌、心血管疾患、糖尿病性網膜症、糖代謝障害、異脂肪血症、異リポタンパク質血症、胆汁生成の増大、逆方向の脂質輸送の増大、高血圧症、インポテンシ、炎症、インスリン耐性、胆汁中の脂質除去、C 反応性タンパク質の調節、肥満症、胆汁中のオキシステロール除去、膵臓炎、パーキンソン病、ペルオキシソーム増殖活性化受容体関連障害、胆汁中のリン脂質除去、腎疾患、敗血症、メタボリック症候群障害 (例えば、X 症候群)、血栓障害、胃腸疾患、過敏性腸症候群 (IBS)、炎症性腸疾患 (例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎)、関節炎 (例えば、慢性

10

20

30

40

50

関節リウマチ、変形性関節炎）、自己免疫性疾患（例えば、全身性紅斑性狼そう）、強皮症、硬直性脊髄炎、通風および偽性通風、筋肉痛：多発性筋炎／リウマチ性多発性筋痛／結合組織炎；感染および関節炎、若年性関節リウマチ、腱炎、滑液包炎および他の軟部組織リウマチを伴うかあるいはその危険性がある患者、好ましくはヒトに投与する。一実施形態では、「治療」または「治療する」は、疾患または障害、あるいはその少なくとも１つの識別可能な症状の回復を指す。他の実施形態では、「治療」または「治療する」は、例えば、識別可能な症状の安定化によって肉体的に、例えば、肉体的パラメータの安定化によって生理的に、あるいはこの両方で、疾患または障害の進行を阻害することを指す。

【 0 3 9 8 】

幾つかの実施形態では、本発明の化合物または本発明の組成物を、このような疾患に対する予防的措置として、患者、好ましくはヒトに投与する。本明細書で使用する、「予防」または「予防する」は、所与の疾患または障害を得る危険性の低下を指す。好ましい実施形態の形態では、本発明の組成物を、予防的措置として、加齢、アルツハイマー病、癌、心血管疾患、糖尿病性網膜症、糖代謝障害、異脂肪血症、異リポタンパク質血症、胆汁生成の増大、逆方向の脂質輸送の増大、高血圧症、インポテンス、炎症、インスリン耐性、胆汁中の脂質除去、C反応性タンパク質の調節、肥満症、胆汁中のオキシステロール除去、膵臓炎、パーキンソン病、ペルオキシソーム増殖活性化受容体関連障害、胆汁中のリン脂質除去、腎疾患、敗血症、メタボリック症候群障害（例えば、X症候群）、血栓障害、炎症プロセスおよび胃腸疾患のような疾患、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎）、関節炎（例えば、慢性関節リウマチ、変形性関節炎）、自己免疫性疾患（例えば、全身性紅斑性狼そう）、強皮症、硬直性脊髄炎、通風および偽性通風、筋肉痛：多発性筋炎／リウマチ性多発性筋痛／結合組織炎；感染および関節炎、若年性関節リウマチ、腱炎、滑液包炎および他の軟部組織リウマチに対する遺伝的素因を有する患者、好ましくはヒトに投与する。このような遺伝的素因の例には、アルツハイマー病の可能性を増大させるアポリポタンパク質Eのe4対立遺伝子；リポタンパク質リパーゼ遺伝子コード領域またはプロモーターの、機能の消失またはゼロ突然変異（例えば、D9NおよびN291Sの置換をもたらすコード領域の突然変異；心血管疾患、異脂肪血症および異脂肪血症の危険を増大させる、リポタンパク質リパーゼ遺伝子の遺伝的突然変異の総説に関しては、HaydenおよびMa、1992、Mol. Cell Biochem. 113：171～176を参照のこと）；および家族性複合型高脂血症および家族性高コレステロール血症があるが、これらだけには限られない。

【 0 3 9 9 】

他の好ましい実施形態の形態では、本発明の化合物または本発明の組成物を、予防的措置として、加齢、アルツハイマー病、癌、心血管疾患、糖尿病性網膜症、糖代謝障害、異脂肪血症、異リポタンパク質血症、胆汁生成の増大、逆方向の脂質輸送の増大、高血圧症、インポテンス、炎症、インスリン耐性、胆汁中の脂質除去、C反応性タンパク質の調節、肥満症、胆汁中のオキシステロール除去、膵臓炎、パーキンソン病、ペルオキシソーム増殖活性化受容体関連障害、胆汁中のリン脂質除去、腎疾患、敗血症、メタボリック症候群障害（例えば、X症候群）、血栓障害、炎症プロセスおよび胃腸疾患のような疾患、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎）、関節炎（例えば、慢性関節リウマチ、変形性関節炎）、自己免疫性疾患（例えば、全身性紅斑性狼そう）、強皮症、硬直性脊髄炎、通風および偽性通風、筋肉痛：多発性筋炎／リウマチ性多発性筋痛／結合組織炎；感染および関節炎、若年性関節リウマチ、腱炎、滑液包炎および他の軟部組織リウマチに対する非遺伝的素因を有する患者、好ましくはヒトに投与する。このような非遺伝的素因の例には、再狭窄、アテローム硬化症の加速した形をもたらすことが多い、心臓バイパス外科手術および経皮経腔的冠動脈血管形成術；多嚢胞卵巣をもたらすことが多い女性の糖尿病；およびインポテンスをもたらすことが多い心血管疾患があるが、これらだけには限られない。したがって、本発明の組成物は、１つの疾患または障害を予防し、他の疾患または障害を同時に治療するために使用することができる（例えば、糖尿病を治療しながら多嚢胞卵巣を予防し；心血管疾患を治療しながらインポテン

スを予防する)。

【0400】

5.2.1 心血管疾患の治療

本発明は、心血管疾患を治療または予防するための方法であって、本発明の化合物または本発明の化合物および薬学的に許容されるビヒクルを含む組成物を治療上有効な量、患者に投与することを含む方法を提供する。本明細書で使用する、用語「心血管疾患」は、心臓および循環系の疾患を指す。これらの疾患は、異リポタンパク質血症および/または異脂肪血症と関連していることが多い。本発明の組成物がそれを予防または治療するのに有用である、心血管疾患には、動脈硬化症；アテローム硬化症；脳卒中；虚血；内皮機能障害、特に血管の弾性に影響を与える機能障害；末梢血管疾患；冠動脈心臓疾患；心筋梗塞；脳梗塞および再狭窄があるが、これらだけには限られない。

10

【0401】

5.2.2 異脂肪血症の治療

本発明は、異脂肪血症を治療または予防するための方法であって、本発明の化合物または本発明の化合物および薬学的に許容されるビヒクルを含む組成物を治療上有効な量、患者に投与することを含む方法を提供する。

【0402】

本明細書で使用する、用語「異脂肪血症」は、循環脂質の異常なレベルをもたらすか、あるいはそれによって示される障害を指す。血液中の脂質のレベルが高すぎる程度まで、本発明の組成物を患者に投与して正常レベルを取り戻す。脂質の正常レベルは、当業者に知られている医学協定において報告されている。例えば、奨励されるLDL、HDL、遊離トリグリセリド、および脂質代謝に関する他のパラメータの血中レベルは、American Heart Associationのウェブサイトに、およびNational Cholesterol Education Program of the National Heart、Lung and Blood Instituteのウェブサイトで見るることができる(それぞれ、http://www.americanheart.org/lcholesterol/about_level.html and <http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/chohbc/what.html>)。現在、奨励される血中のHDLコレステロールのレベルは35mg/dLを超え；奨励される血中のLDLコレステロールのレベルは130mg/dL未満であり；奨励される血中のLDL：HDLコレステロールの比は5：1未満、理想的には3.5：1であり；奨励される血中の遊離トリグリセリドのレベルは200mg/dL未満である。

20

30

【0403】

本発明の組成物がそれを予防または治療するのに有用である、異脂肪血症には、高脂血症および低血中レベルの高密度リポタンパク質(HDL)コレステロールがあるが、これらだけには限られない。幾つかの実施形態では、本発明の化合物によって予防または治療するための高脂血症は、家族性高コレステロール血症；家族性複合型高脂血症；リポタンパク質リパーゼの突然変異から生じる低下または欠陥を含めた、低いまたは欠陥リポタンパク質リパーゼレベルまたは活性；高トリグリセリド血症；高コレステロール血症；高血中レベルの尿素体(例えば、 β -OH酪酸)；高血中レベルのLp(a)コレステロール；高血中レベルの低密度リポタンパク質(LDL)コレステロール；高血中レベルの超低密度リポタンパク質(VLDL)コレステロールおよび高血中レベルの非エステル化脂肪酸である。

40

【0404】

本発明は、患者の脂質代謝を変えるため、例えば、患者の血液中のLDLを減少させるため、患者の血液中の遊離トリグリセリドを減少させるため、患者の血液中のHDLとLDLの比を増大させるため、およびけん化および/または非けん化脂肪酸合成を阻害するための方法をさらに提供し、前記方法は、脂質代謝を変えるのに有効な量、本発明の化合物または本発明の化合物を含む組成物を患者に投与することを含む。

【0405】

5.2.3 異リポタンパク質血症の治療

50

本発明は、異リポタンパク質血症を治療または予防するための方法であって、本発明の化合物または本発明の化合物および薬学的に許容されるビヒクルを含む組成物を治療上有効な量、患者に投与することを含む方法を提供する。

【 0 4 0 6 】

本明細書で使用する、用語「異リポタンパク質血症」は、循環リポタンパク質の異常なレベルをもたらすか、あるいはそれによって示される障害を指す。血液中のリポタンパク質のレベルが高すぎる程度まで、本発明の組成物を患者に投与して正常レベルを取り戻す。逆に、血液中のリポタンパク質のレベルが低すぎる程度まで、本発明の組成物を患者に投与して正常レベルを取り戻す。リポタンパク質の正常レベルは、当業者に知られている医学協定において報告されている。

10

【 0 4 0 7 】

本発明の組成物がそれを予防または治療するのに有用である、異リポタンパク質血症には、高血中レベルのLDL；高血中レベルのアポリポタンパク質B（アポB）；高血中レベルのLp（a）；高血中レベルのアポ（a）；高血中レベルのVLDL；低血中レベルのHDL；リポタンパク質リパーゼの突然変異から生じる低下または欠陥を含めた、低いまたは欠陥リポタンパク質リパーゼレベルまたは活性；低リポタンパク質血症；糖尿病と関係がある異リポタンパク質血症；肥満症と関係がある異リポタンパク質血症；アルツハイマー病と関係がある異リポタンパク質血症；および家族性複合型高脂血症があるが、これらだけには限られない。

【 0 4 0 8 】

20

本発明は、患者の血液中のアポC - IIIのレベルを低下させるため；患者の血液中のアポC - IIIのレベルを低下させるため；アポA - I、アポA - II、アポA - IVおよびアポEだけには限られないが、これらを含めたHDL関連タンパク質の、患者の血液中のレベルを上昇させるため；患者の血液中のアポEのレベルを上昇させるため、および患者の血液からのトリグリセリドのクリアランスを促進するための方法をさらに提供し、前記方法は、前記低下、上昇、または促進をそれぞれもたらすのに有効な量、本発明の化合物または本発明の化合物を含む組成物を患者に投与することを含む。

【 0 4 0 9 】

5 . 2 . 4 糖代謝障害の治療

本発明は、糖代謝障害を治療または予防するための方法であって、本発明の化合物または本発明の化合物および薬学的に許容されるビヒクルを含む組成物を治療上有効な量、患者に投与することを含む方法を提供する。本明細書で使用する、用語「糖代謝障害」は、異常なグルコース貯蔵および/または利用をもたらすか、あるいはそれによって示される障害を指す。グルコース代謝の徴候（すなわち血中インスリン、血中グルコース）が高すぎる程度まで、本発明の組成物を患者に投与して正常レベルを取り戻す。逆に、グルコース代謝の徴候が低すぎる程度まで、本発明の組成物を患者に投与して正常レベルを取り戻す。グルコース代謝の正常な徴候は、当業者に知られている医学協定において報告されている。

30

【 0 4 1 0 】

本発明の組成物がそれを予防または治療するのに有用である、糖代謝障害には、耐糖能異常；インスリン耐性；インスリン耐性に関連する乳、結腸または前立腺癌；非インスリン依存性糖尿病（NIDDM）、インスリン依存性糖尿病（IDDM）、胃腸糖尿病（GDM）、および若者の成人発症型糖尿病（MODY）だけには限られないが、これらを含めた糖尿病；膵臓炎；高血圧症；多嚢胞卵巣；および高レベルの血中インスリンおよび/またはグルコースがあるが、これらだけには限られない。

40

【 0 4 1 1 】

本発明は、患者のグルコース代謝を変えるため、例えば、患者のインスリン感受性および/または酸素消費を増大させるための方法をさらに提供し、前記方法は、グルコース代謝を変えるのに有効な量、本発明の化合物または本発明の化合物を含む組成物を患者に投与することを含む。

50

【 0 4 1 2 】

5 . 2 . 5 P P A R 関連障害の治療

本発明は、P P A R 関連障害を治療または予防するための方法であって、本発明の化合物または本発明の化合物および薬学的に許容されるビヒクルを含む組成物を治療上有効な量、患者に投与することを含む方法を提供する。本明細書で使用する、用語「P P A R 関連障害の治療または予防」は、慢性関節リウマチ；多発性硬化症；乾癬；炎症性腸疾患；乳、結腸または前立腺癌；低レベルの血中H D L；低レベルの血中、リンパ液中および／または脳脊髄液中のアポE；低い血中、リンパ液中および／または脳脊髄液中レベルのアポA - I；高レベルの血中V L D L；高レベルの血中L D L；高レベルの血中トリグリセリド；高レベルの血中アポB；高レベルの血中アポC - I I I、およびヘパリン投与後の肝臓リパーゼとリポタンパク質リパーゼ活性の減少した比の治療または予防を含む。リンパ液中および／または脳液中の、H D Lを増大させることができる。

10

【 0 4 1 3 】

5 . 2 . 6 腎疾患の治療

本発明は、腎疾患を治療または予防するための方法であって、本発明の化合物または本発明の化合物および薬学的に許容されるビヒクルを含む組成物を治療上有効な量、患者に投与することを含む方法を提供する。本発明の化合物によって治療することができる腎疾患には、糸球体疾患（急性および慢性糸球体腎炎、急速に進行する糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、巣状増殖性糸球体腎炎、全身性紅斑性狼そうなどの全身性疾患と関係がある糸球状病巣、グッドパスチャー症候群、多発性骨髄症、糖尿病、腫瘍形成、鎌状赤血球病、および慢性炎症性疾患だけには限られないが、これらを含む）、尿細管疾患（急性尿細管壊死および急性腎不全、多嚢胞性腎疾患、海綿腎、腎嚢胞性疾患、腎性尿崩症、および尿細管性アシドーシスだけには限られないが、これらを含む）、尿細管間質性疾患（腎盂腎炎、薬剤および毒素誘導型尿細管間質性腎炎、高カルシウム腎症、および低カリウム性腎症だけには限られないが、これらを含む）急性および急速に進行する腎不全、慢性腎不全、腎結石症、または腫瘍（腎臓細胞癌腫および腎芽細胞腫だけには限られないが、これらを含む）がある。最も好ましい実施形態では、本発明の化合物によって治療することができる腎疾患は、高血圧症、腎硬化症、微小血管症性溶血性貧血、アテローム塞栓性腎疾患、びまん性皮質壊死、および腎臓梗塞だけには限られないが、これらを含めた血管疾患である。

20

30

【 0 4 1 4 】

5 . 2 . 7 癌の治療

本発明は、癌を治療または予防するための方法であって、本発明の化合物または本発明の化合物および薬学的に許容されるビヒクルを含む組成物を治療上有効な量、患者に投与することを含む方法を提供する。本発明の化合物を使用して治療することができる癌の型には、表2に列挙した癌があるが、これらだけには限られない。

【 0 4 1 5 】

表 2

以下のものだけには限られないが、これらを含めた固形腫瘍

繊維肉腫

粘液肉腫

脂肪肉腫

軟骨肉腫

骨原性肉腫

脊索腫

血管肉腫

内皮肉腫

リンパ管肉腫

リンパ管内皮肉腫

滑膜腫

40

50

中皮腫	
ユーイング肉腫	
平滑筋肉腫	
横紋筋肉腫	
結腸癌	
結腸直腸癌	
腎臓癌	
脾臓癌	
骨癌	
乳癌	10
卵巣癌	
前立腺癌	
食道癌	
胃癌	
口腔癌	
鼻腔癌	
咽頭癌	
有きょく細胞癌	
基底細胞癌	
腺癌	20
汗腺癌	
脂腺癌	
乳頭状癌	
乳頭状腺癌	
嚢胞腺癌	
髄様癌	
気管支癌	
腎細胞癌	
肝腫瘍	
胆管癌	30
じゅう毛癌	
セミノーム	
胎児性癌	
ウィルムス腫瘍	
子宮頸癌	
子宮癌	
精巣癌	
小細胞肺癌	
膀胱癌	
肺癌	40
上皮性癌	
グリオーム	
多形性神経こう芽腫	
星状細胞腫	
髄芽細胞腫	
クラニオファリンジオーム	
上衣細胞腫	
松果体腫	
血管芽細胞腫	
聴神経腫	50

乏突起細胞腫

髄膜腫

皮膚癌

メラノーマ

神経芽細胞腫

網膜芽細胞腫

以下のものだけには限られないが、これらを含めた血液経路癌：

急性リンパ芽球性B細胞白血病

急性リンパ芽球性T細胞白血病

急性骨髄芽球性白血病「AML」

急性前骨髄性白血病「APL」

急性単芽球性白血病

急性赤白血病性白血病

急性巨核球性白血病

急性骨髄単球性白血病

急性非リンパ球性白血病

急性未分化細胞白血病

慢性骨髄性白血病「CML」

慢性リンパ球白血病「CLL」

ヘアリーセル白血病

多発性骨髄腫

急性および慢性白血病

リンパ芽球性白血病

骨髄性白血病

リンパ球性白血病

骨髄性白血病

リンパ腫：

ホジキン病

非ホジキン病リンパ腫

多発性骨髄腫

ワルデンストロームマクログロブリン血症

H鎖病

真性多血症

腫瘍、転移腫だけには限られないが、これらを含めた癌、または制御不能な細胞増殖によって特徴付けられる任意の疾患または障害は、本発明の化合物を投与することによって治療または予防することができる。

【0416】

5.2.8 他の疾患の治療

本発明は、アルツハイマー病、X症候群、敗血症、血栓障害、肥満症、膵臓炎、高血圧症、炎症、およびインポテンスを治療または予防するための方法であって、本発明の化合物または本発明の化合物および薬学的に許容されるビヒクルを含む組成物を治療上有効な量、患者に投与することを含む方法を提供する。

【0417】

本明細書で使用する、「アルツハイマー病の治療または予防」は、アルツハイマー病と関係があるリポタンパク質の異常の治療または予防を含む。

【0418】

本明細書で使用する、「X症候群またはメタボリック症候群の治療または予防」は、欠陥的グルコース耐性、高血圧症、および異脂肪血症/異リポタンパク質血症だけには限られないが、これらを含めた、その症状の治療または予防を含む。

【0419】

10

20

30

40

50

本明細書で使用する、「敗血症の治療または予防」は、敗血症性ショックの治療または予防を含む。

【0420】

本明細書で使用する、「血栓障害の治療または予防」は、高い血中レベルのフィブリノーゲンおよびフィブリン溶解現象の促進の治療または予防を含む。

【0421】

肥満症の治療または予防以外に、本発明の組成物を個体に加えて、個体の体重の減少を促進することができる。

【0422】

本明細書で使用する、「糖尿病性腎症の治療または予防」は、糖尿病（DM）の結果として発症する腎疾患の治療または予防を含む。糖尿病は、身体が炭水化物（例えば、食品のデンプン、糖、セルロース）をうまく代謝することができない障害である。この疾患は、過剰量の血中の糖（高血糖症）および尿素；インスリンの不十分な生成および/または利用によって；および渇き、空腹、および体重の減少によって特徴付けられる。したがって、本発明の化合物を使用して、糖尿病を治療または予防することもできる。

【0423】

本明細書で使用する、「糖尿病性網膜症の治療または予防」は、失明をもたらすかあるいは引き起こす糖尿病の合併症の、治療または予防を含む。糖尿病性網膜症は、糖尿病によって、網膜の内側の小さな血管、眼の裏側の光感受性組織が害されると起こる。

【0424】

本明細書で使用する、「インポテンスの治療または予防」は、性交に十分なほど強い勃起を起こし保つことが度々できないことを含む、勃起性機能不全の治療または予防を含む。用語「インポテンス」を使用して、性的欲求の欠如および射精およびオルガズムに関する問題などの、性交および生殖を害する他の問題を記載することもできる。用語「インポテンスの治療または予防」は、神経、動脈、平滑筋、および繊維組織に対する損傷の結果として、あるいは糖尿病、腎疾患、慢性アルコール中毒、多発性硬化症、アテローム硬化症、血管疾患、および神経疾患だけには限られないが、これらの疾患の結果として生じるインポテンスを含むが、これらだけには限られない。

【0425】

本明細書で使用する、「高血圧症の治療または予防」は、心臓に負担をかけ、動脈を害し、心臓発作、脳卒中、および腎臓の問題の危険性を増大させる、正常の力より強く血管を通過する血液流の治療または予防を含む。用語、高血圧症は、心血管疾患、本能性高血圧症、異常高圧、圧亢進、悪性高血圧症、二次性高血圧症、またはホワイトコート高血圧症を含むが、これらだけには限られない。

【0426】

本明細書で使用する、「炎症の治療または予防」は、関節炎、例えば、慢性関節リウマチおよび変形性関節炎を含めた関節の慢性炎症障害；呼吸障害症候群、回腸炎、潰瘍性大腸炎およびクローン病などの炎症性腸疾患；および喘息および慢性閉塞性気道疾患などの炎症性肺障害、角膜ジストロフィ、トラコーマ、オンコセルカ症、ブドウ膜炎、交感性眼炎、および眼内炎などの眼の炎症性障害；歯茎の炎症性障害、例えば、歯周炎および歯肉炎；結核症；らい病；糸球体腎炎および腎炎を含めた腎臓の炎症性障害；アクネ、硬化性皮膚炎、乾癬、湿疹、光線加齢およびシワを含めた皮膚の炎症性障害；AIDS関連の神経組織変性、脳卒中、神経外傷、アルツハイマー病、脳脊髄炎およびウイルス性または自己免疫性脳炎を含めた中枢神経系の炎症性疾患；免疫複合性血管炎、全身性狼そうおよびエリテマトーデス；全身性紅斑性狼そう（SLE）を含めた自己免疫性疾患；および心筋症などの心臓の炎症性疾患だけには限られないが、これらを含めた炎症性疾患の治療または予防を含む。

【0427】

5.3 併用療法

本発明の幾つかの実施形態では、本発明の化合物および組成物を、少なくとも1つの他

10

20

30

40

50

の治療剤と共に併用療法において使用することができる。本発明の化合物および治療剤は、付加的、あるいはより好ましくは相乗的に作用することができる。好ましい実施形態では、本発明の化合物または本発明の化合物を含む組成物を、他の治療剤の投与と同時に投与し、この治療剤は、本発明の化合物と同じ組成または異なる組成の一部であってよい。他の実施形態では、本発明の化合物または本発明の化合物を含む組成物を、他の治療剤の投与の前または後に投与する。本発明の化合物および組成物がそれを治療する際に有用である多くの障害は慢性障害であるので、一実施形態では、併用療法は、本発明の化合物または本発明の化合物を含む組成物と、他の治療剤を含む組成物の投与を交換して、例えば、特定の薬剤と関係がある毒性を最小限にすることを含む。それぞれの薬剤または治療剤の投与の期間は、例えば、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、または1年間であってよい。幾つかの実施形態では、毒性だけには限らないが毒性を含めた悪い副作用を生み出す可能性がある他の治療剤と同時に、本発明の組成物を投与するとき、悪い副作用が誘導される閾値未満の範囲に入る用量で、治療剤を有利に投与することができる。

10

【0428】

本発明の組成物は、スタチンと共に投与することができる。本発明の化合物および組成物と合わせて使用するためのスタチンには、アトルバスタチン、パルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、シムバスタチン、およびセリバスタチンがあるが、これらだけには限られない。

【0429】

本発明の組成物は、PPARアゴニスト、例えば、チアゾリジンジオンまたはフィブレートと共に投与することもできる。本発明の化合物および組成物と合わせて使用するためのチアゾリジンジオンには、5((4(2(メチル2ピリジニルアミノ)エトキシ)フェニル)メチル)2,4チアゾリジンジオン、トログリタゾン、ピオグリタゾン、シグリタゾン、WAY 120,744、エングリタゾン、AD 5075、ダルグリタゾン、およびロシグリタゾンがあるが、これらだけには限られない。本発明の化合物および組成物と合わせて使用するためのフィブレートには、ゲムフィブロジル、フェノフィブレート、クロフィブレート、またはシプロフィブレートがあるが、これらだけには限られない。前述のように、治療上有効な量のフィブレートまたはチアゾリジンジオンには、毒性の副作用があることが多い。したがって、本発明の好ましい実施形態では、PPARアゴニストと合わせて本発明の組成物を投与するとき、PPARアゴニストの用量は、毒性の副作用を伴う用量未満である。

20

30

【0430】

本発明の組成物は、胆汁酸結合樹脂と共に投与することもできる。本発明の化合物および組成物と合わせて使用するための胆汁酸結合樹脂には、塩酸コレスチラミンおよび塩酸コレスチポールがあるが、これらだけには限られない。本発明の組成物は、ナイアシンまたはニコチン酸と共に投与することもできる。本発明の組成物は、RXRアゴニストと共に投与することもできる。本発明の化合物と合わせて使用するためのRXRアゴニストには、LG100268、LGD1069、9-シスレチノイン酸、2(1(3,5,5,8,8ペンタメチル5,6,7,8テトラヒドロ2ナフチル)シクロプロピル)ピリジン5カルボン酸、または4((3,5,5,8,8ペンタメチル5,6,7,8テトラヒドロ2ナフチル)2カルボニル)安息香酸があるが、これらだけには限られない。本発明の組成物は、抗肥満剤と共に投与することもできる。本発明の化合物と合わせて使用するための抗肥満剤には、
- アドレナリン作動性受容体アゴニスト、好ましくは
- 3受容体アゴニスト、フェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、シブトラミン、ブプロピオン、フルオキセチン、およびフェンテルミンがあるが、これらだけには限られない。本発明の組成物は、ホルモンと共に投与することもできる。本発明の化合物と合わせて使用するためのホルモンには、甲状腺ホルモン、エストロゲンおよびインスリンがあるが、これらだけには限られない。好ましいインスリンには、注射可能なインスリン、経皮インスリン、吸引インスリン、またはこれらの任意の合せがあるが、これらだけには限られない。インスリンの代替として、インスリン誘導体、分泌促進物質、増感剤または模倣物質を使用

40

50

することができる。本発明の化合物と合わせて使用するためのインスリン分泌促進物質には、ホルスコリン、ジブチリル c A M P またはイソブチルメチルキサンチン (I B M X) があるが、これらだけには限られない。

【 0 4 3 1 】

本発明の組成物をホスホジエステラーゼ 5 型 (「 P D E 5 」) 阻害剤と共に投与して、インポテンスだけには限られないがインポテンスなどの障害を、治療または予防することもできる。特定の実施形態では、その合せは、本発明の組成物と P D E 5 阻害剤の相乗的合せである。

【 0 4 3 2 】

本発明の組成物は、チロフォスチンまたはその類似体と共に投与することもできる。本発明の化合物と合わせて使用するためのチロフォスチンには、チロフォスチン 5 1 があるが、これだけには限られない。

【 0 4 3 3 】

本発明の組成物は、スルホニルウレア系薬剤と共に投与することもできる。本発明の化合物と合わせて使用するためのスルホニルウレア系薬剤には、グリソキセピド、グリブリド、アセトヘキサミド、クロプロプアミド、グリボルヌリド、トルブタミド、トラズアミド、グリビジド、グリキドン、グリヘキサミド、フェンブタミド、およびトルシクルアミドがあるが、これだけには限られない。本発明の組成物は、ビグアナイドと共に投与することもできる。本発明の化合物と合わせて使用するためのビグアナイドには、メトフォルミン、フェンホルミンおよびブホルミンがあるが、これだけには限られない。

【 0 4 3 4 】

本発明の組成物は、 - グルコシダーゼ阻害剤と共に投与することもできる。本発明の化合物と合わせて使用するための - グルコシダーゼ阻害剤には、アカルボースおよびミグリトールがあるが、これだけには限られない。

【 0 4 3 5 】

本発明の組成物は、アポ A - I アゴニストと共に投与することもできる。一実施形態では、アポ A - I アゴニストは M i l l a n o 形のアポ A - I (アポ A - I M) である。好ましい実施形態の形態では、本発明の化合物と共に投与するためのアポ A - I M は、 A b r a h a m s e n への米国特許第 5 , 7 2 1 , 1 1 4 号の方法によって生成する。より好ましい実施形態では、アポ A - I アゴニストはペプチドアゴニストである。好ましい実施形態の形態では、本発明の化合物と共に投与するためのアポ A - I ペプチドアゴニストは、 D a s s e u x への米国特許第 6 , 0 0 4 , 9 2 5 号または第 6 , 0 3 7 , 3 2 3 号のペプチドである。

【 0 4 3 6 】

本発明の組成物は、アポリポタンパク質 E (アポ E) と共に投与することもできる。好ましい実施形態の形態では、本発明の化合物と共に投与するためのアポ E は、 A g e l a n d への米国特許第 5 , 8 3 4 , 5 9 6 号の方法によって生成する。

【 0 4 3 7 】

さらに他の実施形態の形態では、本発明の組成物は、H D L 増大薬剤 ; H D L 増大物質 ; またはアポリポタンパク質 A - I 、アポリポタンパク質 A - I V および / またはアポリポタンパク質遺伝子の調節物質と共に投与することができる。

【 0 4 3 8 】

一実施形態では、他の治療剤は制吐剤であってよい。適切な制吐剤には、メトクロプロミド、ドムペリドン、プロクロルペラジン、プロメタジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、オンダンセトロン、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザブリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ピエタナウチン、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリネート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メサルラタル、メトピマジン、ナビロン、オキシペンギル、ピパマジン、スコボラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジンおよびトロピセトロンがあるが、これだけには限られな

10

20

30

40

50

い。

【0439】

他の実施形態では、他の治療剤は造血コロニー刺激因子であってよい。適切な造血コロニー刺激因子には、フィルグラスチン、サルグラモスチン、モルグラモスチンおよびエリスロポイエチン があるが、これだけには限られない。

【0440】

さらに他の実施形態では、他の治療剤はオピオイドまたは非オピオイド鎮痛剤であってよい。適切なオピオイド鎮痛剤には、モルフィン、ヘロイン、ヒドロモルホン、ヒドロコドン、オキシモルホン、オキシコドン、メトポン、アポモルフィン、ノルモルフィン、エトルフィン、ブプレノルフィン、メペリジン、ロペルミド、アニレリジン、エトヘブタジン、ピミニジン、ベタプロジン、ジフェノキシレート、フェンタニル、サフェンタニル、アルフェンタニル、レミフェンタニル、レボルファノール、デキストロメトルファン、フェナゾシン、ペンタゾシン、シクラゾシン、メタドン、イソメタドンおよびプロボキシフェンがあるが、これだけには限られない。適切な非オピオイド鎮痛剤には、アスピリン、セレコシブ、ロフェコシブ、ジクロフェニック、ジフルシナル、エトドラック、フェンプロフェン、フルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、インドメタシン、ケトロラック、メクロフェナメート、メファナム酸、ナブメトン、ナブロキセン、ピロキシカムおよびサリンドラックがあるが、これだけには限られない。

10

【0441】

5.3.1 心血管疾患の併用療法

20

本発明の組成物は、知られている心臓血管薬剤と共に投与することができる。本発明の化合物と共に使用して、心血管疾患を予防または治療するための心臓血管薬剤には、末梢抗アドレナリン薬剤、中枢作用性抗高血圧剤（例えば、メチルドーパ、メチルドーパHCl）、抗高血圧性直接的血管拡張薬（例えば、ジアゾキシド、ヒドララジンHCl）、レニン-アンギオテンシン系に影響を与える薬剤、末梢血管拡張薬、フェントールアミン、抗狭心症薬、強心配糖体、強心薬（例えば、アムリノン、ミルリノン、エノキシモン、フェノキシモン、イマゾダン、サルマゾール）、抗リズム障害薬剤、カルシウム進入阻害剤、ラニチン、ボセンタン、およびレズリンがあるが、これだけには限られない。

【0442】

5.3.2 癌の併用療法

30

本発明は、癌を治療するための方法であって、本発明の化合物および抗癌剤である他の治療剤を有効量、必要性のある動物に投与することを含む方法を含む。適切な抗癌剤には、表3に列挙する抗癌剤があるが、これだけには限られない。

【表 2】

表3

アルキル化剤

ニトロゲンマスタード:

シクロホスファミド
イホスファミド
トロホスファミド
クロラムブシル
トレオス

ニトロソウレア:

カルブスチン (BCNU)
ロムスチン (CCNU)

アルキルスルホネート

ブスルファン
トレオスルファン

トリアゼン:

ダカルバジン

白金含有化合物:

シスプラチン
カルボプラチン植物アルカノイド

ビンカアルカノイド:

ビクリスチン
ビンブラスチン
ビンデシン
ビノレルビン

タクソイド:

パクリタクセル
ドセタクセルDNAトポイソメラーゼ阻害剤

エポドフィリン:

エトポシド
テニポシド
トポテカン
9-アミノカンプトテシン
カンプトテシン
クリスナトール
マイトマイシンCマイトマイシン:

抗代謝物質

抗葉酸剤:

DHFR阻害剤:

メトトレキセート
トリメトリキセート
マイコフェノール酸
チアゾフリン
リバビリン

IMPデヒドロゲナーゼ阻害剤:

E1CAR

リボヌクレオチドリダクターゼ
阻害剤:ヒドロキシウレア
デフェロキサミン

ピリミジン類似体:

ウラシル類似体

5-フルオロウラシル

フロクスウリジン

ドキシフルリジン

ラチトレキセド

シトシン類似体

シタラビン (アラC)

シトシンアラビノシド

フルダラビン

プリン類似体:

メルカプトプリン

チオグアニン

10

ホルモン治療剤:

受容体アンタゴニスト

抗エストロゲン

タモキシフェン

ラロキシフェン

メゲストロール

ゴスクルクリン

酢酸リュープロリド

LHRHアゴニスト;

フルタミド

バイカルトアミド

20

レチノイド/デルトイドビタミンD3類似体:

EB 1089

CB 1093

KH 1060

光学的治療剤:

ベルトポルフィン (BPD-MA)

フタロシアニン

光増感剤Pc4

デメトキシーヒポクレリンA

(2BA-2-DMHA)

30

サイトカイン:インターフェロン- α インターフェロン- γ

腫瘍壊死因子

その他:

イソプレニル化阻害剤:

ロバスタイン

ドーパミン作動性

1-メチル-4-フェニルピリジ

ニューロトキシン:

ニウムイオン

細胞周期阻害剤:

スタウロスポリン

アクチノマイシン:

アクチノマイシンD

ダクチノマイシン

40

ベロマイシン:

ベロマイシン A2

ベロマイシン B2

ペプロマイシン

アントラサイクリン:

ダウノルビシン

ドソキソルビシン (アドリ

アマイシン)

イダルビシン

エピルビシン

MDR阻害剤

Ca²⁺ATPアーゼ阻害剤:

ピラルビシン

ゾルビシン

ミトキサントロン

ベラパミル

タプシガーキン

【 0 4 4 5 】

特定の実施形態では、本発明の組成物は、1つまたは複数の化学療法剤をさらに含み、かつ／あるいは、放射線療法剤と同時に投与する。他の特定の実施形態では、化学療法剤または放射線療法剤を、本発明の組成物の投与の前または後に、好ましくは少なくとも1時間、5時間、12時間、1日、1週間、1ヶ月、より好ましくは数ヶ月（例えば、3ヶ月まで）、本発明の組成物を投与した後に投与する。

10

【 0 4 4 6 】

他の実施形態では、本発明は、癌を治療または予防するための方法であって、本発明の化合物および化学療法剤を有効量、必要性のある動物に投与することを含む方法を提供する。一実施形態では、化学療法剤は、それによる癌の治療が難治性であることが見出されていない化学療法剤である。一実施形態では、化学療法剤は、それによる癌の治療が難治性であることが見出されている化学療法剤である。本発明の化合物は、癌の治療として外科手術も施されている動物に投与することができる。

20

【 0 4 4 7 】

一実施形態では、他の治療法は放射線療法である。

【 0 4 4 8 】

特定の実施形態では、本発明の化合物を、化学療法剤または放射線療法剤と同時に投与する。他の特定の実施形態では、化学療法剤または放射線療法剤を、本発明の化合物の投与の前または後に、好ましくは少なくとも1時間、5時間、12時間、1日、1週間、1ヶ月、より好ましくは数ヶ月（例えば、3ヶ月まで）、本発明の化合物の投与の前または後に投与する。

【 0 4 4 9 】

化学療法剤は一定期間の間投与することができ、表3に列挙した化学療法剤の、いずれか1つまたは合せを投与することができる。放射線に関しては、任意の放射線療法プロトコルを、治療する癌の型に応じて使用することができる。例えば、ただし制限的にではなく、x線放射を施すことができ；特に、高エネルギーの超電圧（1 MeVのエネルギーより大きい放射線）は深部の腫瘍用に使用することができ、電子ビームおよび常用電圧のx線放射は皮膚癌用に使用することができる。ラジウム、コバルトおよび他の元素の放射性同位体などの、ガンマ線を放射する放射性同位体を投与することもできる。

30

【 0 4 5 0 】

さらに本発明は、化学療法剤または放射線療法剤が毒性が強すぎるということが明らかになっているか、あるいは毒性が強すぎるということが明らかになる可能性がある、例えば、治療する対象に許容不能または我慢できない副作用をもたらすときに、その化学療法剤または放射線療法剤の代替として本発明の化合物を用いて癌を治療する方法を提供する。治療中の動物は、どの治療が許容可能または我慢可能かに応じて、外科手術、放射線療法または化学療法などの他の癌治療によって、場合によっては治療することができる。

40

【 0 4 5 1 】

本発明の化合物は、白血病およびリンパ腫だけには限られないがこれらを含めた幾つかの癌を治療するためなどの、*in vitro*または*ex vivo*の方法において使用することもでき、このような治療は自己由来の幹細胞の移植を含む。このような治療は多段階のプロセスを含み、その中では、動物の自己由来の造血幹細胞を採取し、全ての癌細胞を一掃し、次いで、高線量の放射線療法剤の併用または併用無しで、高用量の本発明の化合物を投与することによって、患者の残りの骨髓細胞集団を根絶させ、幹細胞グラフト

50

を動物に再度注入する。次いで、骨髓機能を取り戻させ動物を回復させながら、支持的なケアを与える。

【0452】

5.4 外科手術用途

アテローム硬化症などの心血管疾患は、血管形成術などの外科手術手順を必要とすることが多い。血管形成術は、「ステント」として知られる補強された金属チューブ形状の構造を、損傷した冠状動脈中に配置することを伴うことが多い。より重篤な状態には、冠状動脈バイパス手術などの開心術が必要とされる可能性がある。これらの外科手術手順は、侵襲性の外科手術用デバイスおよび/または移植片の使用を伴い、再狭窄および血栓症の高い危険性と関係がある。したがって、本発明の化合物および組成物を、外科手術用デバイス（例えば、カテーテル）のコーティングおよび移植片（例えば、ステント）として使用して、心血管疾患の治療において使用される侵襲性手順と関係がある再狭窄および血栓症の危険性を低下させることができる。

10

【0453】

5.5 獣医学的および家畜用用途

本発明の組成物は、本明細書に開示する疾患または障害を治療または予防するための獣医学的用途で、非ヒト動物に投与することができる。

【0454】

特定の実施形態では、非ヒト動物は家庭用ペットである。他の特定の実施形態では、非ヒト動物は家畜動物である。好ましい実施形態では、非ヒト動物は哺乳動物、最も好ましくはウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、またはモルモットである。他の好ましい実施形態では、非ヒト動物は鳥禽種、最も好ましくはニワトリ、七面鳥、アヒル、ガチョウ、またはウズラである。

20

【0455】

獣医学的用途以外に、本発明の化合物および組成物を使用して、家畜の脂肪含有量を低下させて、赤身の肉を生成することができる。あるいは、本発明の化合物および組成物を使用して、ニワトリ、ウズラ、またはアヒル、メンドリに本発明の化合物を投与することによって、卵のコレステロール含有量を低下させることができる。非ヒト動物の用途に関しては、本発明の化合物および組成物は、動物飼料によって、あるいは飲薬組成物として経口的に投与することができる。

30

【0456】

5.6 治療/予防投与および組成物

本発明の化合物および組成物の活性のために、それらは、獣医学およびヒト医学において有用である。前に記載したように、本発明の化合物および組成物は、加齢、アルツハイマー病、癌、心血管疾患、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性網膜症、糖代謝障害、異脂肪血症、異リポタンパク質血症、高血圧症、インポテンシ、炎症、インスリン耐性、胆汁中の脂質除去、C反応性タンパク質の調節、肥満症、胆汁中のオキシステロール除去、膵臓炎、パーキンソン病、ベルオキシソーム増殖活性化受容体関連障害、胆汁中のリン脂質除去、腎疾患、敗血症、メタボリック症候群障害（例えば、X症候群）、血栓障害、胆汁生成の増大、逆方向の脂質輸送の増大、炎症プロセスおよび胃腸疾患のような疾患、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎）、関節炎（例えば、慢性関節リウマチ、変形性関節炎）、自己免疫性疾患（例えば、全身性紅斑性狼そう）、強皮症、硬直性脊髄炎、通風および偽性通風、筋肉痛：多発性筋炎/リウマチ性多発性筋痛/結合組織炎；感染および関節炎、若年性関節リウマチ、腱炎、滑液包炎および他の軟部組織リウマチを治療または予防するのに有用である。

40

【0457】

本発明は、本発明の化合物または本発明の化合物を含む組成物を治療上有効な量、患者に投与することによる、治療および予防法を提供する。患者は、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、七面鳥、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、モルモットなどの動物だけには限られないが、これらを含めた動物であり、より好ましくは哺乳動物、最

50

も好ましくはヒトである。

【0458】

本発明の化合物および組成物は、経口的に投与することが好ましい。本発明の化合物および組成物は、任意の他の好都合な経路によって、例えば、静脈内注入または大量注射によって、上皮または粘膜内層（例えば、蛍光粘膜、直腸および腸粘膜など）を介した吸収によって投与することもでき、他の生物学的活性がある物質と共に投与することができる。投与は全身的または局所的であってよい。さまざまな送達系、例えば、リポソーム中被包、ミクロ粒子、ミクロカプセル、カプセルなどが知られており、これらを使用して本発明の化合物を投与することができる。幾つかの実施形態では、2つ以上の本発明の化合物を患者に投与する。投与の方法には、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、経口、舌下、鼻腔内、脳内、腔内、経皮、直腸投与、吸入による投与、あるいは局所、特に耳、鼻、眼、または皮膚への投与があるが、これらだけには限られない。投与の好ましい形態は当業者の裁量に一任され、医学的状態の部位に部分的に依存するであろう。大抵の場合、投与によって、血流中への本発明の化合物の放出がもたらされるであろう。

10

【0459】

特定の実施形態では、1つまたは複数の本発明の化合物を、治療を必要とする領域に局所的に投与することが望ましい可能性がある。これは、例えば、非制限的に、外科手術中の局所的注入、局所的施用、例えば、外科手術後に傷用包帯と共に、注射によって、カテーテルによって、座薬によって、あるいは唾液膜などの膜、または繊維を含めた、多孔質、非多孔質、またはゼラチン状物質であるインプラントによって行うことができる。一実施形態では、投与は、アテローム斑組織の部位（または以前の部位）への、直接的注射によるものであってよい。

20

【0460】

幾つかの実施形態では、例えば、アルツハイマー病を治療するために、1つまたは複数の本発明の化合物を、心室内、クモ膜下、および硬膜外注射を含めた任意の適切な経路によって、中枢神経系に導入することが望ましい可能性がある。心室内注射は、例えば、オマヤレザパーなどのレザパーと結び付いた、心室内用カテーテルによって容易にすることができる。

【0461】

肺への投与は、例えば、吸入器または噴霧器、およびエアロゾル剤との配合物を使用することによって、あるいはフルオロカーボンまたは合成肺表面活性剤中での灌流を介して行うこともできる。幾つかの実施形態では、本発明の化合物を、伝統的な結合剤およびトリグリセリドなどのビヒクルと、座薬として配合することができる。

30

【0462】

他の実施形態では、本発明の化合物および組成物を、小胞、特にリポソーム中に送達することができる（Langer、1990、Science 249：1527 1533；Treat他、in Liposomes in the Therapy of Infections Disease and Cancer、Lopez-Berestein and Fidler (eds.)、Liss、ニューヨーク、pp.353 365 (1989)を参照のこと；Lopez Berestein、同書、pp.317 327；同書を概略的に参照のこと）。

40

【0463】

さらに他の実施形態では、本発明の化合物および組成物を、制御放出系に送達することができる。一実施形態では、ポンプを使用することができる（Langer、上記；Sefton、1987、CRC Crit.Ref.Biomed.Eng.14:201；Buchwald他、1980、Surgery 88：507 Saudek他、1989、N.Engl.L Med.321：574を参照のこと）。他の実施形態では、ポリマー物質を使用することができる（Medical Applications of Controlled Release、Langer and Wise (eds.)、CRC Pres.、Boca Raton、Florida (1974)；Controlled Drug Bioavailability、Drug Product Design and Performance、Smolen and Ball (eds.)、Wiley、ニューヨーク (1984)；Ranger and Peppas、1983、J.Macromol.Sci.Rev.Macromol.Chem.23：61を参照のこと；Levy他、1985、Science 228：190；During他、1989、Ann.Neurol.25：351；Ho

50

ward他、1989、J.Neurosurg.71:105も参照のこと）。さらに他の実施形態では、制御放出系を治療する標的領域、例えば、肝臓の近くに配置することができ、したがって非常にわずかな全身用量を必要とする(例えば、Goodson、in Medical Applications of Controlled Release、上記、vol.2、pp.115 138 (1984)を参照のこと)。Langer、1990、Science 249 :1527 1533による総説中に論じられた、他の制御放出系を使用することができる。

【0464】

本発明の組成物は、治療上有効な量の本発明の化合物、場合によっては2つ以上の本発明の化合物を、好ましくは精製された形で、適量の薬学的に許容されるビヒクルと共に含み、患者に適切に投与するための形を与える。

【0465】

特定の実施形態では、用語「薬学的に許容される」は、動物、およびより詳細にはヒトにおける使用に関して、連邦または州政府の統制機関により承認されたこと、あるいは米国薬局方または他の一般的に認められている薬局方に挙げられたことを意味する。用語「ビヒクル」は、本発明の化合物と共に投与される、希釈剤、アジュバント、賦形剤、または担体を指す。このような薬剤ビヒクルは、液体、例えば、水、および石油、動物、植物または合成起源の油を含めた油、例えば、ピーナッツ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油などであってよい。薬剤ビヒクルは、生理食塩水、アカシアゴム、ゼラチン、デンプンのり、タルク、ケラチン、コロイドシリカ、ウレアなどであってよい。さらに、補助剤、安定剤、増粘剤、潤滑剤および着色剤を使用することができる。患者に投与するとき、本発明の化合物および組成物、ならびに薬学的に許容されるビヒクルは、滅菌状態であることが好ましい。本発明の化合物を静脈内投与するときは、水が好ましいビヒクルである。生理食塩水溶液および水性デキストローゼおよびグリセロール溶液を、液体ビヒクルとして、特に注射溶液用に使用することもできる。適切な薬剤ビヒクルは、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、コメ、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなどの賦形剤も含む。本発明の組成物は、望むならば、微量の湿潤剤または乳化剤、またはpH緩衝剤を含むこともできる。

【0466】

本発明の組成物は、溶液、懸濁液、乳濁液、錠剤、ピル、ペレット、カプセル、液体を含むカプセル、粉末、徐放性配合物、座薬、乳濁液、エアロゾル、スプレー、懸濁液の形、または使用するのに適した任意の他の形をとることができる。一実施形態では、薬学的に許容されるビヒクルは、カプセルである(例えば、米国特許第5,698,155号を参照のこと)。適切な薬剤ビヒクルの他の例は、E. W. Martinによる「Rernington's Pharmaceutical Sciences」に記載されている。

【0467】

好ましい実施形態では、本発明の化合物および組成物は、人間への静脈内投与に適合させた医薬組成物として、通常の手順に従い配合する。典型的には、静脈内投与用の本発明の化合物および組成物は、滅菌された等張の水性バッファーに溶かした溶液である。必要な場合、組成物は可溶化剤を含むこともできる。

【0468】

静脈内投与用の組成物は、注射部位における痛みを和らげるための、リグノカインなどの局所麻酔薬を場合によっては含むことができる。一般に、これらの成分は別々に、あるいは単位剤形で混合して、例えば、乾燥状態の凍結乾燥粉末または無水濃縮物として、活性剤の量を示すアンプルまたはサチエットなどの密閉密封された容器中に供給される。本発明の化合物を静脈内注入によって投与するとき、例えば、滅菌済みの薬剤等級の水または生理食塩水を含む注入容器によって、それを施すことができる。本発明の化合物を注射によって投与するとき、注射用の滅菌水または生理食塩水のアンプルを提供することができる、したがって投与前に成分を混合することができる。

【0469】

経口送達用の本発明の化合物および組成物は、錠剤、トローチ剤、水性または油性懸濁液、顆粒、粉末、乳濁液、カプセル、シロップ、またはエリキシル剤の形であってよい。経口送達用の本発明の化合物および組成物は、食品および食品混合物中に配合することもできる。経口投与される組成物は、薬剤として好ましい調製物を与えるために、1つまたは複数の任意選択の物質、例えば、フルクトース、アスパルテームまたはサッカリンなどの甘味剤；ペパーミント、冬緑油、またはチェリーなどの香味剤；着色剤；および防腐剤を含むことができる。さらに、錠剤またはピルの形の場合、本発明の組成物をコーティングして、胃腸管中での分解および吸収を遅らせることができ、これによって長時間の徐放作用をもたらすことができる。浸透活性促進型化合物を囲む選択的透過性の膜は、経口投与される本発明の化合物および組成物にも適している。これらの後期段階では、カプセルを囲む環境からの液体が、浸透活性促進型化合物によって吸収され、これが膨張して孔から物質または物質組成物を追い出す。これらの送達段階によって、速放性配合物のスパイク状概略とは反対の、本質的にゼロ次元の送達概略を与えることができる。モノステアリン酸グリセロール、またはステアリン酸グリセロールなどの放出時間遅延物質を使用することもできる。経口組成物は、マンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムサッカリン、セルロース、炭酸マグネシウムなどの標準的なビヒクルを含むことができる。このようなビヒクルは、薬剤等級であることが好ましい。

10

【0470】

本明細書に開示する特定の障害または状態の治療において有効であると思われる本発明の化合物の量は、障害または状態の性質に依存すると思われ、標準的な臨床技法によって決定することができる。さらに、*in vitro*または*in vivo*アッセイを場合によっては使用して、最適な用量範囲の確認を助けることができる。組成物に使用される正確な用量は、投与の経路、および疾患または障害の重度にも依存すると思われ、当業者の判断およびそれぞれの患者の状況に従い決定されなければならない。しかしながら、経口投与に適した用量範囲は一般に、体重1キログラム当たり約0.001ミリグラム~2000ミリグラムの本発明の化合物である。本発明の特定の好ましい実施形態では、経口用量は体重1キログラム当たり0.01ミリグラム~1000ミリグラム、より好ましくは体重1キログラム当たり0.1ミリグラム~100ミリグラム、より好ましくは体重1キログラム当たり0.5ミリグラム~25ミリグラム、およびさらにより好ましくは体重1キログラム当たり1ミリグラム~10ミリグラムである。最も好ましい実施形態では、経口用量は、体重1キログラム当たり5ミリグラムの本発明の化合物である。本明細書に記載する投与量は、投与する合計量を指す；すなわち、2つ以上の本発明の化合物を投与する場合、好ましい投与量は、投与する本発明の化合物の合計量に対応する。経口組成物は、10重量%~95重量%の活性成分を含むことが好ましい。

20

30

【0471】

静脈内(*i.v.*)投与に適した用量範囲は、体重1キログラム当たり0.01ミリグラム~1000ミリグラム、体重1キログラム当たり0.1ミリグラム~350ミリグラム、および体重1キログラム当たり1ミリグラム~100ミリグラムである。鼻腔内投与に適した用量範囲は一般に、約0.01pg/体重1キログラム~1mg/体重1キログラムである。座薬は一般に、体重1キログラム当たり0.01ミリグラム~50ミリグラムの本発明の化合物を含み、0.5重量%~10重量%の範囲の活性成分を含む。皮内、筋肉内、腹腔内、皮下、硬膜外、舌下、脳内、腔内、経皮投与、または吸入による投与に関して奨励される用量は、体重1キログラム当たり0.001ミリグラム~200ミリグラムの範囲内である。局所投与に適した本発明の化合物の用量は、化合物が投与される領域に応じて、0.001ミリグラム~1ミリグラムの範囲内である。*in vitro*または動物モデル試験系から誘導した用量応答曲線から、有効用量を外挿することができる。このような動物モデルおよび系は、当技術分野ではよく知られている。

40

【0472】

本発明は、1つまたは複数の本発明の化合物が充填された1つまたは複数の容器を含む薬剤パックまたはキットも提供する。このような容器と場合によっては結び付いている

50

のは、薬剤または生物製品の製造、使用または販売を統制する政府機関によって規定された形の通知であってよく、この通知は、ヒトへの投与に関する、製造、使用または販売の機関による承認を示す。幾つかの実施形態では、キットは2つ以上の本発明の化合物を含む。他の実施形態では、キットは本発明の化合物、およびスタチン、チアゾリジンジオン、またはフィブレートだけには限られないが、これらを含めた他の脂質介在型化合物を含む。

【0473】

本発明の化合物は、ヒト中で使用する前に望ましい治療または予防活性に関して、*in vitro* および *in vivo* でアッセイすることが好ましい。例えば、*in vitro* アッセイを使用して、本発明の特定の化合物または本発明の化合物の合せを投与することが、脂肪酸合成を低下させるのに好ましいかどうか判定することができる。動物モデル系を使用して、本発明の化合物および組成物が有効かつ安全であることを実証することもできる。

10

【0474】

他の方法が当業者に知られており、本発明の範囲内にある。

【0475】

以下の実施例は例示によって与え、制限をするものではない。

【0476】

6. 合成実施例

6. 1 2, 2, 12, 12 - テトラメチルトリデカン - 1, 7, 13 - トリオール

20

窒素雰囲気下において、水素化ホウ素リチウム (2.65 g、122 mmol) をジクロロメタン (60 mL) に懸濁させた懸濁液に、30 分間にわたり室温でメタノール (4.0 g、125 mmol) を一滴ずつ加えた。反応混合物を加熱還流し、2, 2, 12, 12 - テトラメチル - 7 - オキソ - トリデカン二酸ジエチルエステル (10.0 g、27 mmol) を導入した。還流温度での加熱を一晩続けた。反応混合物を室温に冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液 (100 mL) で加水分解した。層を分離し、水性層をジクロロメタン (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を 2 N 塩酸 (100 mL) および飽和塩化ナトリウム溶液 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製化合物をシリカ上でのクロマトグラフィーにより精製して (ヘキサン：酢酸エチル = 40 : 60)、純粋な生成物 (5.8 g、74%) を白い固体として得た。融点：72 ~ 74 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ / TMS) : (ppm) : 3.58 (br. m, 1H)、3.30 (s, 4H)、1.80 ~ 1.64 (m, 3H)、1.56 ~ 1.15 (m, 16H)、0.86 (s, 12H)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃ / TMS) : (ppm) : 71.87、71.72、38.71、37.46、35.11、26.66、24.18、24.05、23.97。HRMS (LSIMS, gly) : C₁₇H₃₇O₃ (MH⁺) の計算値：289.2743、実測値：289.2756。HPLC : 純度 90.6%。

30

【0477】

6. 2 2, 2 - ビス [5, 5 - ジメチル - 6 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - ヘキシル] マロン酸ジエチルエステル

40

窒素雰囲気下において、2 - (6 - ブロモ - 2, 2 - ジメチルヘキシルオキシ) - テトラヒドロピラン (17.6 g、60 mmol) およびマロン酸ジエチル (4.8 g、30 mmol) を、無水ジメチルスルホキシド (145 mL) に溶かした溶液に、冷却および水浴下において、水素化ナトリウム (60% 分散液、鉱油中、2.9 g、72 mmol) を加えた。テトラ - n - ヨウ化ブチルアンモニウム (2.1 g、3.6 mmol) を加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を、冷却および水浴下において、水 (140 mL) で注意深く加水分解した。混合物をジエチルエーテル (3 × 60 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (4 × 50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、2, 2 - ビス [5, 5 - ジメチル - 6 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - ヘキシル] マロン酸ジエチルエステル (17.3

50

g、82%)を油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 / TMS) : (ppm) : 4.41 (t, 2H, $J = 3.1\text{ Hz}$)、4.01 (q, 4H, $J = 7.0\text{ Hz}$)、3.82 ~ 3.70 (m, 2H)、3.50 ~ 3.30 (m, 4H)、2.87 (d, 2H, $J = 9.1\text{ Hz}$)、1.80 ~ 1.35 (m, 16H)、1.30 ~ 0.95 (m, 18H)、0.88 ~ 0.74 (m, 12H)。 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 / TMS) : (ppm) : 172.0、99.1、76.6、61.9、60.9、57.6、39.2、34.3、32.3、30.7、25.7、25.0、24.6、24.6、24.3、19.5、14.2。

【0478】

6.3 2, 2 - ビス (6 - ヒドロキシ - 5, 5 - ジメチルヘキシル) マロン酸ジエチルエステル

2, 2 - ビス [5, 5 - ジメチル - 6 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - ヘキシル] マロン酸ジエチルエステル (2.92 g、5.0 mmol) を、濃塩酸 (2.4 mL) および水 (1.6 mL) に溶かした溶液を、1時間加熱還流した。エタノール (8.2 mL) を加え、反応混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、ジエチルエーテル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、2, 2 - ビス (6 - ヒドロキシ - 5, 5 - ジメチルヘキシル) マロン酸ジエチルエステル (1.74 g、84%) を油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 / TMS) : (ppm) : 4.13 (q, 4H, $J = 7.2\text{ Hz}$)、3.25 (s, 4H)、2.42 (s, 2H)、1.90 ~ 1.75 (m, 4H)、1.30 ~ 1.12 (m, 18H)、0.84 (s, 12H)。 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 / TMS) : (ppm) : 172.0、71.7、60.9、57.4、38.2、34.9、32.1、24.8、24.0、23.7、14.0。HRMS (LSIMS, g ly) : $\text{C}_{23}\text{H}_{45}\text{O}_6$ (MH⁺) の計算値 : 417.3216、実測値 : 417.3210。

【0479】

6.4 2, 2 - ビス (6 - ヒドロキシ - 5, 5 - ジメチルヘキシル) マロン酸

水酸化カリウム (4.83 g、75 mmol) を水 (4.2 mL) およびエタノール (15 mL) に溶かした攪拌溶液に、2, 2 - ビス (6 - ヒドロキシ - 5, 5 - ジメチルヘキシル) マロン酸ジエチルエステル (15.0 g) を加えた。反応混合物を14時間加熱還流した。エタノールを減圧下で除去し、水溶液をクロロホルム (2 × 50 mL) で抽出した。水性層は塩酸を用いて pH 1 へと酸性状態にし、ジエチルエーテル (3 × 50 mL) で抽出した。エーテル相は硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、2, 2 - ビス (6 - ヒドロキシ - 5, 5 - ジメチルヘキシル) マロン酸 (7.8 g、82%) を黄色い固体として得た。融点 : 178 ~ 180。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD / TMS) : (ppm) : 4.86 (s br., 4H)、3.22 (s, 4H)、1.9 ~ 1.8 (m, 4H)、1.36 ~ 1.10 (m, 12H)、0.84 (s, 12H)。 ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD / TMS) : (ppm) : 176.0、72.0、58.7、39.8、36.0、34.1、26.5、25.5、24.5。HRMS (LSIMS, g ly) : $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{O}_6$ (MH⁺) の計算値 : 361.2590、実測値 : 361.2582。

【0480】

6.5 8 - ヒドロキシ - 2 - (6 - ヒドロキシ - 5, 5 - ジメチルヘキシル) - 7, 7 - ジメチルオクタン酸

油浴を使用して、2, 2 - ビス (6 - ヒドロキシ - 5, 5 - ジメチルヘキシル) マロン酸を、発泡が止まるまで30分間で200 に加熱した。生成物 (4.04 g、98%) は、油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD / TMS) : (ppm) : 4.88 (s br., 3H)、3.22 (s, 4H)、2.29 (m, 1H)、1.70 ~ 1.40 (m, 4H)、1.4 ~ 1.1 (m, 12H)、0.84 (s, 12H)

。 ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{TMS}$) : (ppm) : 180.5、72.1、47.1、39.9、36.0、33.8、29.7、25.0、24.6。HRMS (LSIMS, gly) : $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{O}_4$ (MH⁺) の計算値 : 317.2692、実測値 : 317.2689。

【0481】

6.6 7-ヒドロキシメチル-2,2,12,12-テトラメチルトリデカン-1,13-ジオール

窒素雰囲気下において、水素化リチウムアルミニウム (1.09 g、28.8 mmol) を無水 THF (100 mL) に溶かした溶液に、8-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-5,5-ジメチルヘキシル)-7,7-ジメチルオクタン酸 (3.64 g、11.5 mmol) を THF (40 mL) に溶かした溶液を、室温で一滴ずつ加えた。反応混合物を5時間加熱還流し、一晚室温に保った。冷却および水浴下において、水 (100 mL) を注意深く反応混合物に加えた。2N塩酸を用いてpHを1に調節した。生成物はジエチルエーテル (3×60 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2×50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。エーテル溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮し粗製生成物 (3.2 g) を得て、これをシリカ上でのクロマトグラフィーにより精製して (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50)、7-ヒドロキシメチル-2,2,12,12-テトラメチルトリデカン-1,13-ジオール (3.0 g、86%) を黄色い油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{TMS}$) : (ppm) : 4.88 (s, 3H)、3.44 (d, 2H, $J = 4.8\text{ Hz}$)、3.23 (s, 4H)、1.5 ~ 1.1 (m, 17H)、0.85 (s, 12H)。 ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{TMS}$) : (ppm) : 72.0、65.7、41.7、40.0、36.0、32.2、29.0、25.4、24.7、24.6。HRMS (LSIMS, gly) : $\text{C}_{18}\text{H}_{39}\text{O}_3$ (MH⁺) の計算値 : 303.2899、実測値 303.2901。HPLC : 純度 94.6%。

【0482】

6.7 7-ヒドロキシ-2,2,12,12-テトラメチルトリデカン二酸ジエチルエステル

7-オキソ-2,2,12,12-テトラメチルトリデカン二酸ジエチルエステル (9.2 g、25 mmol) をメタノール (200 mL) に溶かし、その溶液を氷-水浴中で冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (0.95 g、25 mmol) を加えた。2時間後、水素化ホウ素ナトリウム (0.95 g、25 mmol) の他の部分を加え、攪拌を2時間続けた。反応混合物は水 (200 mL) で加水分解した。水溶液はジクロロメタン (3×150 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、生成物 (8.5 g、92%) を油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3/TMS) : (ppm) : 4.11 (q, 4H, $J = 7.0\text{ Hz}$)、3.60 ~ 3.50 (m, 1H)、1.66 ~ 1.32 (m, 11H)、1.24 (t 類似, 12H, $J = 7.0\text{ Hz}$)、1.15 (s, 12H)。 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3/TMS) : (ppm) : 178.0、71.7、60.1、42.1、40.6、37.3、26.0、25.1、24.9、14.2。HRMS (LSIMS, nba) : $\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{O}_3$ (MH⁺) の計算値 : 373.2954、実測値 : 373.2936。HPLC : 純度 88.90%。

【0483】

6.8 7-ヒドロキシ-2,2,12,12-テトラメチルトリデカン二酸

水酸化カリウム (3.45 g、61 mmol) を水 (3.3 mL) およびエタノール (11.1 mL) に溶かした均質な溶液に、7-ヒドロキシ-2,2,12,12-テトラメチルトリデカン二酸ジエチルエステル (8.2 g、22 mmol) を加え、混合物は4時間加熱還流した。混合物を真空中で濃縮して、残渣はジエチルエーテル (3×50 mL) で抽出した。水層は濃塩酸 (6 mL) を用いてpH1へと酸性状態にした。生成物はジエチルエーテル (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層は硫酸ナトリウムで乾燥

10

20

30

40

50

させ、真空中で濃縮した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して（シリカ、ジクロロメタン：メタノール＝90：10）、純粋な生成物（6.6 g、95%）を無色の油として得た。 ^1H NMR（300 MHz, CDCl_3 / TMS）：（ppm）：8.10（br., 3H）、3.58（br., 1H）、1.62～1.22（m, 16H）、1.18（s, 12H）。 ^{13}C NMR（75 MHz, CDCl_3 / TMS）：（ppm）：184.3、71.8、42.1、40.5、36.9、25.9、25.0、24.9。HRMS（LSIMS, gly）： $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_5$ （MH⁺）の計算値：317.2328；実測値317.2330。HPLC：純度90.4%。

【0484】

6.9 2, 2, 12, 12 - テトラメチル - 7 - メチレン - トリデカン二酸ジエチル エステル 10

窒素雰囲気下において、フェニルリチウムの溶液（ジエチルエーテル：シクロヘキサン中＝30：70、7.06 mL、1.8 M、12.7 mmol）を、一滴ずつ10分間、ヨウ化メチルトリフェニルホスホニウム（5.52 g、13.3 mmol）を無水THF（40 mL）に溶かした溶液に室温で加えた。反応混合物を、2, 2, 12, 12 - テトラメチル - 7 - オキソ - トリデカン二酸ジエチルエステル（4.5 g、12.2 mmol）を加える前に30分間室温で攪拌し、この反応混合物を50 で5時間攪拌した。生成した明るいオレンジ色の混合物は、メタノール（0.3 mL）を加えることによってクエンチし、溶媒の大部分はロータリーエバポレータで除去した。残渣はシリカ上でのクロマトグラフィーにより精製して（ヘキサン：酢酸エチル＝95：5）、生成物（2.1 g、47%）を油として得た。 ^1H NMR（300 MHz, CDCl_3 / TMS）：（ppm）：4.67（s, 2H）、4.10（q, 4H, $J=7.3$ Hz）、1.97（t, 4H, $J=7.6$ Hz）、1.6～1.3（m, 8H）、1.30～1.15（m, 10H）、1.15（s, 12H）。 ^{13}C NMR（75 MHz, CDCl_3 / TMS）：（ppm）：178.0、149.6、108.6、60.1、42.1、40.6、35.8、28.2、25.1、24.7、14.2。HRMS（LSIMS, nba）： $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{O}_4$ （MH⁺）の計算値：369.3004、実測値369.3009。

【0485】

6.10 7 - ヒドロキシメチル - 2, 2, 12, 12 - テトラメチルトリデカン二酸ジエチルエステル 30

2, 2, 12, 12 - テトラメチル - 7 - メチレン - トリデカン二酸ジエチルエステル（3.7 g、10 mmol）を、無水THF（50 mL）に溶かした攪拌溶液に、ボラン - 硫化メチル複合体（2.0 M、THF中、6 mL、12 mmol）を室温で加え、この溶液をアルゴン雰囲気下で6時間攪拌した。過酸化水素（50重量%溶液、水中、9 mL、144 mmol）、および水酸化ナトリウム（30 mL、2.5 M、75 mmol）の水溶液を、0～5 においてゆっくりと導入した。反応混合物をさらに1時間室温で攪拌し、次いでジクロロメタン（3×100 mL）で抽出した。合わせた有機層は硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させ、シリカ上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して（ヘキサン：酢酸エチル＝95：5、次いで90：10）、生成物（2.9 g、77%）を油として得た。 ^1H NMR（300 MHz, CDCl_3 / TMS）：（ppm）：4.11（q, 4H, $J=7.0$ Hz）、3.51（d, 2H, $J=5.4$ Hz）、1.60～1.16（m, 18H）、1.25（t, 6H, $J=7.0$ Hz）、1.15（s, 12H）。 ^{13}C NMR（75 MHz, CDCl_3 / TMS）：（ppm）：178.0、65.3、60.1、42.0、40.6、40.4、30.7、27.2、25.4、25.1、14.2。HRMS（LSIMS, nba）： $\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{O}_5$ （MH⁺）の計算値：387.3110、実測値387.3108。

【0486】

6.11 7 - ヒドロキシメチル - 2, 2, 12, 12 - テトラメチルトリデカン二酸水酸化カリウム（1.18 g、21 mmol）を水（1.12 mL）およびエタノール 50

(3.8 mL) に溶かした均質な溶液に、7 - ヒドロキシメチル - 2, 2, 12, 12 - テトラメチルトリデカン二酸ジエチルエステル (2.9 g、7.5 mmol) を加え、反応混合物を 4 時間加熱還流した。混合物を真空中で濃縮し、室温に冷却し、残渣はジエチルエーテル (2 × 50 mL) で抽出した。水性層の pH は、塩酸を加えることによって 1 に調節した。生成物はジエチルエーテル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層は硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して粗製生成物を得て、これをシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して (ヘキサン : 酢酸エチル = 60 : 40)、7 - ヒドロキシメチル - 2, 2, 12, 12 - テトラメチルトリデカン二酸 (2.0 g、81%) を油として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ / TMS) : (ppm) : 7.64 (br., 3H)、3.50 (d, 2H, J = 4.4 Hz)、1.60 ~ 1.20 (m, 17H)、1.16 (s, 12H)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃ / TMS) : (ppm) : 184.3、65.2、42.1、40.5、40.1、30.6、27.1、25.2、25.0。HRMS (LSIMS, nba) : C₁₈H₃₅O₅ (MH⁺) の計算値 : 331.2484、実測値 331.2484。

【0487】

6.12 7 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 2, 2, 12, 12 - テトラメチルトリデカン - 1, 13 - ジオール

8 - ヒドロキシ - 2 - (6 - ヒドロキシ - 5, 5 - ジメチルヘキシル) - 7, 7 - ジメチルオクタン酸 (1.0 g、3.16 mmol) を THF (40 mL) に溶かした溶液を氷 - 水浴中で冷却し、メチルリチウム (1.4 M、ジエチルエーテル中、27 mL、37.8 mmol) を少しずつ加えた。反応混合物は 0 で 2 時間攪拌し、次いで希釈塩酸 (5 mL 濃塩酸 / 60 mL 水) に注いだ。有機層を分離し、水性層はジエチルエーテル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層は硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して粗製生成物 (1.0 g) を得た。この粗製生成物を、シリカ上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して (ヘキサン : 酢酸エチル = 80 : 20、次いで 50 : 50)、7 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 2, 2, 12, 12 - テトラメチルトリデカン - 1, 13 - ジオール (0.40 g、38%) を白い固体として得た (および 7 - アセチル - 2, 2, 12, 12 - テトラメチルトリデカン - 1, 13 - ジオール、0.41 g、41%)。融点 : 72 ~ 74。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ / TMS) : (ppm) : 3.24 (s, 4H)、2.59 (br., 3H)、1.55 ~ 0.95 (m, 23H)、0.81 (s, 12H)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃ / TMS) : (ppm) : 74.0、71.5、49.6、38.4、34.9、31.2、30.3、27.1、24.3、23.9、23.8。HRMS (LSIMS, gly) : C₂₀H₄₃O₃ (MH⁺) の計算値 : 331.3212、実測値 : 331.3205。HPLC : 純度 96.4%。

【0488】

6.13 7 - ブロモ - 2, 2 - ジメチルヘブタン酸エチルエステル

アルゴン雰囲気および水浴による冷却下において、リチウムジイソプロピルアミドを THF (1.7 L、2.0 M、3.4 mol) に溶かした溶液を、1, 5 - ジブロモペンタン (950 g、4.0 mol) およびエチルイソブチレート (396 g、3.4 mol) を THF (5 L) に溶かした溶液に、温度を +5 未満に保ちながらゆっくりと滴下した。反応混合物を室温で 20 時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム溶液 (3 L) をゆっくりと加えることによってクエンチした。生成した溶液は、3 つの 4 L 成分に分けた。それぞれの成分を飽和塩化アンモニウム溶液 (5 L) で希釈し、酢酸エチル (2 × 2 L) で抽出した。酢酸エチルのそれぞれの 4 L 成分を、飽和塩化ナトリウム溶液 (2 L)、1 N 塩酸 (2 L)、飽和塩化ナトリウム溶液 (2 L)、飽和重炭酸ナトリウム (2 L)、および飽和塩化ナトリウム溶液 (2 L) で洗浄した。3 つの別個の酢酸エチル層を 1 つの 12 L 成分に合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して粗製物質 (1.7 L) を得て、これを真空蒸留により精製した。2 つの画分を得た。第一の画分は 88 ~ 104 / 0.6 トルで沸騰し (184.2 g)、第二の画分は 105 ~ 120 / 1.4 トルで沸騰

し (409.6 g)、全体的な収率は60%であった。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 / TMS): (ppm): 4.11 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz)、3.39 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz)、1.85 (m, 2H)、1.56 ~ 1.35 (m, 4H)、1.24 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz)、1.31 ~ 1.19 (m, 2H)、1.16 (s, 6H)。 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 / TMS): (ppm): 177.9、60.2、42.1、40.5、33.8、32.6、28.6、25.2、24.2、14.3。HRMS (EI, pos): $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{BrO}_2$ (MH⁺) の計算値: 265.0803、実測値: 265.0810。

【0489】

6.14 7-ブロモ-2, 2-ジメチルヘプタン-1-オール

10

アルゴン雰囲気下において、 LiBH_4 (5.55 g、95%、0.24 mol) をジクロロメタン (80 mL) に溶かした攪拌懸濁溶液に、穏やかな還流を保ち水素ガスを形成させながら、メタノール (9.8 mL、0.24 mol) を一滴ずつ加えた。混合物は30分間45 で攪拌した。この溶液に、7-ブロモ-2, 2-ジメチルヘプタン酸エチルエステル (43 g、0.15 mol) をジクロロメタン (120 mL) に溶かした溶液を、穏やかな還流を保つような速度で一滴ずつ加えた。反応混合物は20時間加熱還流し、室温に冷却し、6N塩酸 (30 mL) および飽和塩化アンモニウム溶液 (360 mL) で注意深く加水分解した。水性層はジクロロメタン (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層は水 (2 × 100 mL) で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥させた。反応混合物を蒸発させて、粗製の7-ブロモ-2, 2-ジメチルヘプタン-1-オール (36.2 g、88%) を無色で粘性のある油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 / TMS): (ppm): 3.41 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz)、3.30 (br. s, 2H)、1.90 ~ 1.84 (m, 3H)、1.42 ~ 1.22 (m, 6)、0.86 (s, 6H)。 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 / TMS): (ppm): 71.9、38.6、35.1、34.1、32.9、29.2、24.0、23.2。HRMS (LSIMS, nba): $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{Br}$ (MH⁺ - H_2O) の計算値: 205.0592、実測値: 205.0563。

20

【0490】

6.15 2-(7-ブロモ-2, 2-ジメチルヘプチルオキシ)-テトラヒドロピラン

30

7-ブロモ-2, 2-ジメチルヘプタン-1-オール (36.0 g、133.0 mmol) をジクロロメタン (60 mL) に溶かした溶液に、冷却および氷-水浴下において5 ~ 10 で、p-トルエンスルホン酸 (0.28 g、1.3 mmol) および3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン (18.54 g、213 mmol) を加えた。混合物を攪拌し、一晚で室温に温めた。反応溶液は中性アルミナ (200 g) を介して濾過し、これをジクロロメタン (500 mL) ですすいだ。溶媒を濃縮することにより、茶色の油として粗製生成物を得て、溶出液としてヘキサン: 酢酸エチル (50: 1) を使用して、シリカゲル (240 g) 上でのカラムクロマトグラフィーにこれを施して、2-(7-ブロモ-2, 2-ジメチルヘプチルオキシ)-テトラヒドロピランを無色の油として得た (23.0 g、48%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 / TMS): (ppm): 4.54 (t, 1H, $J = 3.0$ Hz)、3.84 (m, 1H)、3.51 ~ 3.39 (m, 4H)、2.98 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz)、1.89 ~ 1.80 (m, 3H)、1.70 ~ 1.40 (m, 7H)、1.29 ~ 1.22 (m, 4H)、0.89 (s, 6H)。 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 / TMS): (ppm): 99.3、76.6、62.1、39.3、34.3、34.2、33.0、30.8、29.2、25.7、24.7、23.2、19.6。HRMS (LSIMS, nba): $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{BrO}_2$ の計算値: 307.1272、実測値: 307.1245。

40

【0491】

6.16 8-オキソ-2, 2, 14, 14-テトラメチルペンタデカン-1, 15-ジオール

窒素雰囲気下において、2-(7-ブロモ-2, 2-ジメチルヘプチルオキシ)-テト

50

ラヒドロピラン (26.0 g、39.4 mmol)、テトラ-*n*-ヨウ化ブチルアンモニウム (3.0 g、8.1 mmol) および *p*-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (7.80 g、39.4 mmol) を無水 DMSO (200 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (3.80 g、20.5 mmol、60% 分散液、鉱油中) を、少しずつ 5 ~ 10 で加えた。反応混合物を室温で 20 時間攪拌し、氷水 (400 mL) でクエンチした。生成物をジエチルエーテル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層は水 (200 mL)、および飽和塩化ナトリウム溶液 (2 × 200 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して粗製の 2-[8-イソシアノ-2,2,14,14-テトラメチル-15-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-8-(トルエン-4-スルホニル)-ペンタデシルオキシ-テトラヒドロピラン (28.2 g) をオレンジ色の油として得て、これを精製せずに使用した。この粗製生成物 (28.0 g) および 48% 硫酸 (46 g、12 mL の濃硫酸および 24 mL の水からのもの) をメタノール (115 mL) に溶かした溶液を、80 分間室温で攪拌した。この溶液を氷水 (120 mL) で希釈した。水性層はジクロロメタン (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層は飽和 Na₂CO₃ 溶液 (2 × 150 mL) および飽和 NaCl 溶液 (150 mL) で洗浄した。有機溶液は MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) により精製して、8-オキソ-2,2,14,14-テトラメチルペンタデカン-1,15-ジオールを無色の油として得た (9.97 g、80%、2 ステップ)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS) : (ppm) : 3.30 (s, 4H)、2.39 (t, 4H, J = 7.2 Hz)、2.07 (br. s, 2H)、1.60 ~ 1.55 (m, 4H)、1.28 ~ 1.17 (m, 12H)、0.85 (s, 12H)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS) : (ppm) : 212.0、72.0、43.0、38.6、35.2、30.3、24.0、23.8。HRMS (LSIMS, gly) : C₁₉H₃₉O₃ (MH⁺) の計算値 : 315.2899、実測値 : 315.2886。HPLC : 純度 94.7%。

【0492】

6.17 2,2,14,14-テトラメチルペンタデカン-1,8,15-トリオール

窒素雰囲気下において、8-オキソ-2,2,14,14-テトラメチルペンタデカン-1,15-ジオール (0.9 g、2.5 mmol) をイソプロパノール (10 mL) に溶かした溶液を、水素化ホウ素ナトリウム (0.1 g、2.7 mmol) をイソプロパノール (10 mL) に懸濁させた攪拌懸濁液に一滴ずつ室温において加えた。薄層クロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) によって、反応の進行をモニターした。追加の水素化ホウ素ナトリウムを、それぞれ 1 時間後に加えた (0.36 g、10 mmol、6 回)。反応混合物をさらに 20 時間攪拌し、水 (10 mL) で加水分解し、1 N 塩酸 (25 mL) を用いて pH 1 へと酸性状態にし、ジクロロメタン (4 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層は飽和塩化ナトリウム溶液 (15 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して粗製物質 (1.0 g) を油に溶けた白い固体として得て、これをカラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン、次いでヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 ~ 1 : 2) により精製して、純粋な生成物を美しい白い固体として得た (0.35 g、43%)。融点 : 71 ~ 75。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃COCD₃/CD₃OD/TMS) : (ppm) : 4.32 ~ 4.03 (m, 3H)、3.52 (s, 1H)、3.22 (s, 4H)、1.63 ~ 1.20 (m, 20H)、0.83 (s, 12H)。 ¹³C NMR (75 MHz, CD₃COCD₃/CD₃OD/TMS) : (ppm) : 72.0、71.7、39.8、38.4、35.8、31.8、26.7、24.8、24.6。HRMS (LSIMS, gly) : C₁₉H₄₁O₃ (MH⁺) の計算値 : 317.3056、実測値 : 317.3026。HPLC : 純度 97.1%。

【0493】

6.18 2,2,14,14-テトラメチル-8-オキソ-ペンタデカン二酸ジエチ

ルエステル

アルゴン雰囲気下において、7 - ブロモ - 2, 2 - ジメチルヘプタン酸エチルエステル (26.50 g、100 mmol)、テトラ - n - ヨウ化ブチルアンモニウム (3.69 g、10 mmol) および p - トルエンスルホニルメチルイソシアニド (9.80 g、50 mmol) を無水 DMSO (300 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (4.80 g、20.5 mmol、60% 分散液、鉱油中) を 5 ~ 10 で加えた。反応混合物を室温で 20 時間攪拌し、氷水 (300 mL) でクエンチした。生成物はジクロロメタン (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層は水 (200 mL)、半飽和 NaCl 溶液 (2 × 200 mL)、および飽和 NaCl 溶液 (200 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して粗製の 8 - イソシアノ - 2, 2, 14, 14 - テトラメチル - 8 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ペンタデカン二酸ジエチルエステル (36.8 g) をオレンジ色の油として得て、これを精製せずに次のステップで利用した。この粗製生成物 (36.8 g) をジクロロメタン (450 mL) に溶かした溶液に、濃塩酸 (110 mL) を加え、混合物は室温で 1 時間攪拌した。溶液を水 (400 mL) で希釈し、水性層はジクロロメタン (200 mL) で抽出した。合わせた有機層は飽和 NaHCO₃ 溶液 (2 × 150 mL) および飽和 NaCl 溶液 (150 mL) で洗浄した。有機溶液は Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル = 11 : 1) に施して、2, 2, 14, 14 - テトラメチル - 8 - オキソ - ペンタデカン二酸ジエチルエステルを無色の油として得た (12.20 g、66%、2 ステップ)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ / TMS) : (ppm) : 4.11 (q, 4H, J = 6.9 Hz)、2.37 (t, 4H, J = 7.5 Hz)、1.58 ~ 1.47 (m, 8H)、1.35 ~ 1.10 (m, 8H)、1.24 (t, 6H, J = 7.2 Hz)、1.15 (s, 12H)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃ / TMS) : (ppm) : 211.6、178.3、60.5、43.1、42.5、40.9、30.1、25.5、25.1、24.1、14.7。HRMS (LSIMS, nba) : C₂₃H₄₃O₅ (MH⁺) の計算値 : 399.3110、実測値 : 399.3129。

【0494】

6.19 8 - オキソ - 2, 2, 14, 14 - テトラメチルペンタデカン二酸

KOH (25 g) を水 (50 mL) に溶かした溶液を、2, 2, 14, 14 - テトラメチル - 8 - オキソ - ペンタデカン二酸ジエチルエステル (10.69 g、155 mmol) をエタノール (400 mL) に溶かした溶液に加え、次いで 4 時間加熱還流した。冷却後、溶液を約 50 mL の体積に蒸発させて、水 (800 mL) で希釈した。ジクロロメタン (2 × 200 mL) で抽出することによって、有機不純物を除去した。水性層は濃塩酸 (50 mL) を用いて pH 2 へと酸性状態にし、メチル tert - ブチルエーテル (MTBE、3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層は硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製生成物 (9.51 g) を油として得た。ヘキサン / MTBE (50 mL : 25 mL) からの結晶化によって、8 - オキソ - 2, 2, 14, 14 - テトラメチルペンタデカン二酸を蠟質の白い結晶として得た (6.92 g、79%)。融点 : 83 ~ 84。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ / TMS) : (ppm) : 12.03 (s, 2H)、2.37 (t, 4H, J = 7.3 Hz)、1.52 ~ 1.34 (m, 8H)、1.28 ~ 1.10 (m, 8H)、1.06 (s, 12H)。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃ / TMS) : (ppm) : 210.5、178.8、41.7、41.2、29.1、25.0、24.4、23.1。HRMS (LSIMS, gly) : C₁₉H₃₅O₅ (MH⁺) の計算値 : 343.2484、実測値 : 343.2485。

【0495】

6.20 8 - ヒドロキシ - 2, 2, 14, 14 - テトラメチルペンタデカン二酸

窒素雰囲気下において、水素化ホウ素ナトリウム (0.06 g、1.6 mmol) を、8 - オキソ - 2, 2, 14, 14 - テトラメチルペンタデカン二酸 (1.18 g、3.4

mmol) をメタノール (50 mL) に溶かした攪拌溶液に 0 で加えた。薄層クロマトグラフィー (シリカゲル; ヘキサン: 酢酸エチル = 50 : 50) によって、反応の進行をモニターした。追加の水素化ホウ素ナトリウムを 1 時間後に加えた (0.48 g、13 mmol)。8 時間後、反応混合物を水 (50 mL) で加水分解し、濃塩酸 (3 mL) を用いて pH 1 へと酸性状態にした。この溶液を水 (50 mL) で希釈し、ジクロロメタン (4 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液 (2 × 30 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、高真空中で乾燥させて、8 - ヒドロキシ - 2, 2, 14, 14 - テトラメチルペンタデカン二酸を非常に粘性がある油として得た (0.7 g、60%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ / TMS): (ppm): 7.42 (br. s, 3H)、3.59 (br. s, 1H)、1.65 ~ 1.00 (m, 20H)、1.18 (s, 12H)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃ / TMS): (ppm): 184.5、71.8、42.1、40.5、37.0、29.8、25.2、25.1、24.9、24.8。HRMS (FAB): C₁₉H₃₇O₅ (MH⁺) の計算値: 345.2635、実測値: 345.2646。HPLC: 純度 83.8%。

【0496】

6.21 7 - イソシアノ - 2, 2 - ジメチル - 7 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ヘプタン酸エチルエステル

窒素雰囲気下において、エチル 6 - ブロモ - 2, 2 - ジメチルヘキサノエート (Ackery, N.J. Med. Chem. 1995, 38, 1608 ~ 1628) (36.60 g、140 mmol)、テトラ - n - ヨウ化ブチルアンモニウム (4.23 g、11 mmol) および p - トルエンスルホニルメチルイソシアニド (27.56 g、140 mmol) を無水 DMSO (500 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (5.80 g、146 mmol、60% 分散液、鉱油中) を 5 ~ 10 で加えた。反応混合物は室温で 20 時間攪拌した。氷水 (1000 mL) を加えることによって、冷却した溶液を注意深くエンチした。生成物はジクロロメタン (3 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機層は水 (200 mL) および飽和 NaCl 溶液 (2 × 200 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製生成物の混合物 (40.9 g) をオレンジ色の油として得た。この粗製生成物 (10.22 g) を、ヘキサン / 酢酸エチル (10 : 1) で溶出するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーに施して、7 - イソシアノ - 2, 2 - ジメチル - 7 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ヘプタン酸エチルエステル (2.05 g、15%) を薄黄色の油として、および 7 - イソシアノ - 2, 2, 12, 12 - テトラメチル - 7 - (トルエン - 4 - スルホニル) - トリデカン二酸ジエチルエステル (1.60 g、8%) を無色の油として、ならびに両方の混合物 (2.50 g、7 - イソシアノ - 2, 2 - ジメチル - 7 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ヘプタン酸エチルエステル: 7 - イソシアノ - 2, 2, 12, 12 - テトラメチル - 7 - (トルエン - 4 - スルホニル) - トリデカン二酸ジエチルエステル = 90 : 10) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ / TMS): (ppm): 7.86 (d, 2H, J = 8.1 Hz)、7.43 (d, 2H, J = 8.1 Hz)、4.48 (dd, 1H, J = 7.2, 3.6 Hz)、4.11 (q, 2H, J = 7.2 Hz)、2.49 (s, 3H)、2.21 ~ 2.16 (m, 1H)、1.90 ~ 1.78 (m, 1H)、1.56 ~ 1.50 (m, 4H)、1.25 (t, 5H, J = 7.2 Hz)、1.16 (a, 6H)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃ / TMS): (ppm): 177.8、165.0、146.7、131.3、130.3、130.2、72.9、60.5、42.2、40.2、28.3、25.8、25.3、25.2、24.2、21.9、14.4。HRMS (LSIMS, nba): C₁₉H₂₈NO₄S (MH⁺) の計算値: 366.1739、実測値: 366.1746。

【0497】

6.22 エチル 12 - ヒドロキシ - 2, 2, 11, 11 - テトラメチル - 7 - オキシ - ドデカノエート

窒素雰囲気下において、7 - イソシアノ - 2, 2 - ジメチル - 7 - (トルエン - 4 - ス

10

20

30

40

50

ルホニル) - ヘプタン酸エチルエステル (1.72 g、4.71 mmol)、テトラ - n - ヨウ化ブチルアンモニウム (0.17 g、0.47 mmol) および 2 - (5 - プロモ - 2, 2 - ジメチルペンチル) - テトラヒドロピラン (1.45 g、4.95 mmol) を、無水 DMSO (20 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (0.20 g、4.75 mmol、60% 分散液、鉱油中) を 5 ~ 10 で加えた。反応混合物を室温で 20 時間攪拌し、氷水 (1000 mL) を加えることによって、冷却した溶液を注意深くクエンチした。生成物はジクロロメタン (3 x 15 mL) で抽出した。合わせた有機層は水 (40 mL) および飽和塩化ナトリウム溶液 (2 x 20 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製中間体 (3.50 g) を茶色の油として得た。この中間体を、48% の硫酸水溶液 (6 mL) およびメタノール (12 mL) に溶かし、100 分間室温で攪拌し、水 (50 mL) で希釈した。生成物はジクロロメタン (3 x 15 mL) で抽出した。合わせた有機層は水 (100 mL) および飽和 NaCl 溶液 (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製のエチル 12 - ヒドロキシ - 2, 2, 11, 11 - テトラメチル - 7 - オキソ - ドデカノエート (2.70 g) を黄色の油として得た。この粗製生成物 (2.5 g) を、ヘキサン / 酢酸エチル (4 : 1、次いで 3 : 1) で溶出するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーに施して、純粋な生成物 (0.82 g、55%) を薄黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ / TMS): (ppm): 4.14 ~ 4.03 (m, 2H)、3.31 (br. s, 2H)、2.42 (br. s, 1H)、2.39 (m, 4H)、1.54 ~ 1.48 (m, 6H)、1.24 ~ 1.18 (m, 7H)、1.14 (s, 6H)、0.86 (s, 6H)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃ / TMS): (ppm): 211.7、178.0、71.2、60.3、43.2、42.7、42.1、40.4、37.9、35.1、25.2、24.6、24.2、24.1、18.0、14.3。HRMS (LSIMS, gly): C₁₈H₃₅O₄ (MH⁺) の計算値: 315.2535、実測値: 315.2541。

【0498】

6.23 2, 2, 11, 11 - テトラメチル - 7 - オキソ - ドデカン二酸 1 - エチルエステル

エチル 12 - ヒドロキシ - 2, 2, 11, 11 - テトラメチル - 7 - オキソ - ドデカノエート (3.26 g、10 mmol) と二クロム酸ピリジウム (14.0 g、36 mmol)、DMF (45 mL) 中の混合物を、室温で 46 時間攪拌した。この溶液を、48% の硫酸水溶液 (30 mL) および水 (300 mL) で希釈した。生成物は酢酸エチル (5 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層は飽和 NaCl 溶液 (5 x 100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ濃縮して、粗製生成物 (3.19 g) を緑色の油として得た。この粗製生成物 (3.1 g) を、ヘキサン / 酢酸エチル (3 : 1、次いで 2 : 1) で溶出するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーに施して、純粋な 2, 2, 11, 11 - テトラメチル - 7 - オキソ - ドデカン二酸 1 - エチルエステル (2.69 g、82%) を薄黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): (ppm): 11.30 (br. s, 1H)、4.10 (q, 2H, J = 7.2 Hz)、2.39 (t, 4H, J = 7.2 Hz)、1.56 ~ 1.48 (m, 8H)、1.24 (t, 5H, J = 7.2 Hz)、1.20 (s, 6H)、1.15 (s, 6H)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃ / TMS): (ppm): 210.9、184.4、178.1、60.4、43.1、42.7、42.2、40.5、39.8、25.3、25.0、24.7、24.3、19.3、14.4。HRMS (LSIMS, gly): C₁₈H₃₃O₅ (MH⁺) の計算値: 329.2328、実測値: 329.2330。

【0499】

6.24 2, 2, 11, 11 - テトラメチル - 6 - オキソ - ドデカン二酸

2, 2, 11, 11 - テトラメチル - 7 - オキソ - ドデカン二酸 1 - エチルエステル (2.5 g、7.2 mmol) および水酸化カリウム (1.8 g、27.3 mmol) を、水 (3 mL) およびエタノール (8 mL) に溶かした溶液を、4 時間加熱還流した。エタ

10

20

30

40

50

ノールを減圧下で蒸発させ、残渣は水(10 mL)に溶かした。この溶液をジエチルエーテル(50 mL)で抽出し、次いで6 N塩酸を用いてpH 1へと酸性状態にした。生成物はジエチルエーテル(4 × 40 mL)で抽出した。合わせた有機層は飽和NaCl溶液(2 × 100 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製生成物(2.17 g)を白い固体として得た。粗製生成物(2.05 g)をジエチルエーテル/ヘキサン(30 mL / 10 mL)から再結晶化させて、純粋な2, 2, 11, 11-テトラメチル-6-オキソ-ドデカン二酸(1.94 g、88%)を白い針状結晶体として得た。融点: 72 ~ 73 °C。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃/TMS): (ppm): 11.67(br. s, 2H)、2.41(m, 4H)、1.60 ~ 1.52(m, 8H)、1.29 ~ 1.24(m, 2H)、1.20(s, 6H)、1.18(s, 6H)。¹³C NMR(75 MHz, CDCl₃/TMS): (ppm): 211.2、185.1、184.9、43.9、42.7、42.2、40.3、39.8、25.1、25.0、24.7、24.2、19.3。HRMS(LSIMS, g1y): C₁₆H₂₉O₅(MH⁺)の計算値: 301.2015、実測値: 301.2023。HPLC: 純度95.8%。

【0500】

6.25 2, 2, 11, 11-テトラメチル-6-ヒドロキシ-ドデカン二酸
2, 2, 11, 11-テトラメチル-6-オキソ-ドデカン二酸(0.51 g、1.5 mmol)をメタノール(20 mL)に溶かした溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.60 g、15.5 mmol)を0 °Cで少しずつ加えた。混合物を20時間攪拌し、メタノールを蒸発させ、残渣は2 N塩酸(20 mL)に注意深く溶かした。溶液はジクロロメタン(4 × 15 mL)で抽出し、水性層は6 N塩酸を用いてpH 1へと酸性状態にした。生成物はジエチルエーテル(4 × 40 mL)で抽出した。合わせた有機層は飽和塩化ナトリウム溶液(2 × 100 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して粗製生成物(0.52 g)を白い固体として得た。この粗製生成物(0.51 g)を、ヘキサン/酢酸エチル(2:1)で溶出するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーに施して、純粋な2, 2, 11, 11-テトラメチル-6-ヒドロキシ-ドデカン二酸(0.42 g、91%)を無色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃/TMS): (ppm): 9.07(br. s, 3H)、3.53(m, 1H)、1.47 ~ 1.44(m, 4H)、1.35(m, 6H)、1.23 ~ 1.22(m, 4H)、1.11(s, 6H)、1.10(s, 6H)。¹³C NMR(75 MHz, CDCl₃/TMS): (ppm): 184.4、184.3、71.9、42.2、40.6、40.5、37.6、37.1、26.1、25.1、21.2。HRMS(LSIMS, g1y): C₁₆H₃₁O₅(MH⁺)の計算値: 303.2171、実測値: 303.2157。HPLC: 純度86.3%。

【0501】

6.26 1-エチル14-ヒドロキシ-2, 2, 13, 13-テトラメチル-7-オキソ-テトラデカノエート

窒素雰囲気下において、粗製の7-イソシアノ-2, 2-ジメチル-7-(トルエン-4-スルホニル)-ヘプタン酸エチルエステル(前に記載したのと同様に調製したもの、ただしクロマトグラフィー精製なし、1.72 g、4.71 mmol)、テトラ-n-ヨウ化プチルアンモニウム(0.17 g、0.47 mmol)および2-(7-プロモ-2, 2-ジメチルペンチル)-テトラヒドロピラン(1.45 g、4.95 mmol)を、無水DMSO(20 mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(0.20 g、4.75 mmol、60%分散液、鉱油中)を5 ~ 10 °Cで加えた。反応混合物は室温で20時間攪拌し、氷水(1000 mL)を加えることによって、冷却した溶液を注意深くクエンチした。生成物はジクロロメタン(3 × 15 mL)で抽出した。合わせた有機層は水(40 mL)および飽和NaCl溶液(2 × 20 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製中間体(3.50 g)を茶色の油として得た。この中間体を、48%の硫酸水溶液(6 mL)およびメタノール(12 mL)に溶かした。混合物を100分間

10

20

30

40

50

攪拌し、水 (5 0 m L) で希釈した。生成物はジクロロメタン (3 × 1 5 m L) で抽出した。合わせた有機層は水 (1 0 0 m L) および飽和 N a C l 溶液 (1 0 0 m L) で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製生成物 (2 . 7 0 g) を黄色の油として得た。この粗製生成物 (2 . 5 g) を、ヘキサン / 酢酸エチル (4 : 1、次いで 3 : 1) で溶出するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーに施して、純粋な 1 - エチル 1 4 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 1 3 , 1 3 - テトラメチル - 7 - オキソ - テトラデカノエート (0 . 8 2 g、5 5 %) を薄黄色の油として得た。¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃ / T M S) : (p p m) : 4 . 1 0 (q , 2 H , J = 6 . 9 H z)、3 . 3 0 (b r . s , 2 H)、2 . 3 9 (t , 4 H , J = 6 . 9 H z)、1 . 9 8 (b r . s , 1 H)、1 . 5 6 ~ 1 . 4 8 (m , 6 H)、1 . 2 7 ~ 1 . 1 8 (m , 1 1 H)、1 . 1 4 (s , 6 H)、0 . 8 5 (s , 6 H)。¹ ³ C N M R (7 5 M H z , C D C l ₃ / T M S) : (p p m) : 2 1 1 . 5、1 7 8 . 0、7 1 . 9、6 0 . 3、4 2 . 9、4 2 . 7、4 2 . 2、4 0 . 5、3 8 . 6、3 5 . 1、3 0 . 3、2 5 . 2、2 4 . 7、2 4 . 3、2 4 . 0、2 3 . 8、1 4 . 4。H R M S (L S I M S , g l y) : C ₂₀ H ₃₉ O ₄ (M H +) の計算値 : 3 4 3 . 2 8 4 8、実測値 : 3 4 3 . 2 8 4 6。

【 0 5 0 2 】

6 . 2 7 2 , 2 , 1 3 , 1 3 - テトラメチルテトラデカン - 1 , 7 , 1 4 - トリオール

アルゴン雰囲気下において、水素化ホウ素リチウム (0 . 3 0 g、9 5 %、1 3 m m o l) をジクロロメタン (8 0 m L) に懸濁させた攪拌懸濁液に、穏やかな還流を保ち水素ガスを形成させながら、メタノール (0 . 4 2 g、1 3 m m o l) を一滴ずつ加えた。混合物を 1 0 分間 4 5 で攪拌し、2 , 2 , 1 3 , 1 3 - テトラメチル - 7 - オキソ - テトラデカン二酸 1 - エチルエステル (1 . 5 7 g、4 . 3 6 m o l) をジクロロメタン (1 0 m L) に溶かした溶液を、穏やかな還流を保つような速度で一滴ずつ加えた。反応混合物は 2 4 時間加熱還流し、次いで室温に冷却し、2 N 塩酸 (5 0 m L) および飽和塩化アンモニウム溶液 (1 2 0 m L) で注意深く加水分解した。水性層はジクロロメタン (4 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層は水 (1 0 0 m L) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。反応混合物を濃縮して、粗製生成物 (1 . 2 8 g) を黄色の油として得た。ヘキサン / 酢酸エチル (4 : 1、次いで 3 : 1) で溶出するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー、次にジクロロメタンからの再結晶化によって精製し、純粋な 2 , 2 , 1 3 , 1 3 - テトラメチルテトラデカン - 1 , 7 , 1 4 - トリオール (0 . 8 6 g、6 5 %) を白い針状結晶体として得た。融点 : 7 9 ~ 8 0 。¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃ / T M S) : (p p m) : 3 . 5 7 (b r . s , 1 H)、3 . 2 9 (s , 4 H)、2 . 1 7 (b r . s , 3 H)、1 . 4 6 ~ 1 . 4 0 (m , 4 H)、1 . 3 3 ~ 1 . 2 4 (m , 1 2 H)、0 . 8 5 (s , 1 2 H)。¹ ³ C N M R (7 5 M H z , C D C l ₃ / T M S) : (p p m) : 7 1 . 8、7 1 . 7、7 1 . 5、3 8 . 7、3 7 . 5、3 7 . 3、3 5 . 1、3 0 . 7、2 6 . 6、2 5 . 7、2 4 . 2、2 4 . 0、2 3 . 9、2 3 . 8。H R M S (L S I M S , g l y) : C ₁₈ H ₃₉ O ₃ (M H +) の計算値 : 3 0 3 . 2 8 9 9、実測値 : 3 0 3 . 2 8 9 7。H P L C : 純度 9 7 %。

【 0 5 0 3 】

6 . 2 8 2 , 2 , 1 3 , 1 3 - テトラメチル - 1 , 1 4 - ビス (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) テトラデカン - 6 , 9 - ジオール

2 , 5 - ジメトキシテトラヒドロフラン (2 6 . 4 3 g、0 . 2 m o l) と 0 . 6 N 塩酸 (1 6 0 m L) の混合物を、室温で 1 . 5 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム (8 . 4 g) を加えることによって p H を 7 に調節し、溶液はジクロロメタン (3 × 5 0 m L) で抽出した。水性相は濃塩酸 (1 0 m L) を用いて酸性状態にし、さらに 1 . 5 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム (1 0 . 1 g) を用いた塩基性化、およびジクロロメタンを用いた抽出を繰り返した。全体では、酸性化 - 塩基性化 - 抽出の順序を 4 回繰り返した。合わせた有機抽出物は硫酸マグネシウムで乾燥させ、ジクロロメタンは大気圧下で蒸留除去した。残渣を減圧下で蒸留して (沸点 7 5 ~ 7 7 / 1 5 m m H g) (House、H.O. 他、J.O

10

20

30

40

50

rg.Chem.1965、30、1061、沸点 55 ~ 60 / 12 mmHg)、スクシナルデヒドを悪臭のする無色の液体として得て(5.71 g、33%)、蒸留の直後にこれを使用した。

【0504】

窒素雰囲気下において、マグネシウム粉末(3.65 g、0.15 mol)を無水THF(200 mL)に懸濁させた攪拌懸濁液に、2-(5-ブromo-2,2-ジメチルペンチル)-テトラヒドロピラン(27.9 g、0.1 mol)を、穏やかな還流を保つような速度で加えた。反応混合物をさらに2時間加熱還流し、室温に冷却し、次いで氷-水浴中で冷却した。新たに蒸留したスクシナルデヒド(3.44 g、0.04 mol)をTHF(30 mL)に溶かした溶液を、一滴ずつ加えた。反応混合物を、一晚室温で攪拌状態にした。この溶液から過剰なマグネシウムを除去し、飽和塩化アンモニウム水溶液(300 mL)に注いだ。2N塩酸を用いて、pHを1~2に注意深く調節した。反応混合物をジエチルエーテルで抽出し、有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を除去した後、明るい黄色の油(23.88 g)を得て、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、酢酸エチル：ヘキサン=1:3~1:1)により精製して、純粋な生成物を、ほぼ無色の非常に粘性がある油として得た(18.04 g、92%)。 ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃/TMS): (ppm): 4.54~4.50(m, 2H)、3.89~3.82(m, 2H)、3.66(br.s, 2H)、3.48(t類似, 4H, J=9.6 Hz)、2.99(dd, 2H, J=9.1, 3.5 Hz)、2.60(br.s, 2H)、1.90~1.20(m, 28H)、0.90~0.88(m, 12H)。 ¹³C NMR(75 MHz, CDCl₃/TMS): (ppm): 99.4、99.2、76.4、76.1、72.1、71.7、71.3、62.4、62.0、39.2、38.8、38.3、38.2、34.1、33.4、30.7、30.6、25.5、24.9、24.6、24.5、24.4、20.0、19.7、19.5、14.2。HRMS(LSIMS, nba): C₂₈H₅₅O₆(MH⁺)の計算値: 487.3998、実測値: 487.3995。

【0505】

6.29 エチル8-ブromo-2,2-ジメチルオクタネート。

【0506】

窒素雰囲気下において、LDAの溶液(2.0 M、ヘプタン/テトラヒドロフラン/エチルベンゼン中、2.94 L、5.9 mol)を、エチルイソブチレート(720 g、6.2 mol)を無水THF(4.7 L)に溶かした攪拌溶液に、-45において一滴ずつ加えた。1時間後、1,6-ジブromoヘキサン(2400 g、9.8 mol)を一滴ずつ加え、次にDMPU(320 mL)を加えた。反応混合物を1時間攪拌し、次いで一晚で室温に温めた。飽和NH₄Cl溶液(3 L)を加え、混合物を酢酸エチル(3×6 L)で抽出した。合わせた有機層をブライン(4.5 L)、1MのHCl水溶液(6 L)、飽和NaHCO₃溶液(6 L)、およびブライン(4.5 L)で洗浄した。溶液をMgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を高真空圧下で蒸留して、エチル8-ブromo-2,2-ジメチルオクタネートを明るい黄色の油として得た(856 g、52%)。Bp 95~100 / 0.2 mm。 ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃/TMS): (ppm): 4.13(q, J=7.1, 2H)、3.39(t, J=6.9, 2H)、1.92~1.75(m, 2H)、1.58~1.25(m, 8H)、1.25(t, J=7.1, 3H)、1.12(s, 6H)。 ¹³C NMR(75 MHz, CDCl₃): (ppm): 77.52 ppm): 177.62、60.01、42.08、40.50、33.63、32.68、29.13、27.93、25.00、24.66、14.22。HRMS(LSIMS, nba): C₁₂H₂₄BrO₂(MH⁺)の計算値: 279.0960、実測値: 279.0957。

【0507】

6.30 9-イソシアノ-2,2,16,16-テトラメチル-9-(トルエン-4-スルホニル)-ヘプタデカン二酸ジエチルエステル。

【0508】

10

20

30

40

50

エチル 8 - ブロモ - 2, 2 - ジメチルオクタネート (35.0 g、125.4 mmol)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (4.6 g、12.5 mmol)、および p - トルエンスルホニルメチルイソシアニド (TosMIC、12.2 g、62.7 mmol) を、無水 DMSO (450 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (60% 分散液、鉱油中、6.3 g、158 mmol) を、冷却および氷 - 水浴下ならびに窒素雰囲気下において加えた。反応混合物を室温で 23 時間攪拌し、次いで氷水 (500 mL) で注意深く加水分解し、MTBE (3 × 200 mL) で抽出した。有機層を水 (300 mL) およびブライン (150 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製の 9 - イソシアノ - 2, 2, 16, 16 - テトラメチル - 9 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ヘプタデカン二酸ジエチルエステルを得た (37.0 g、100%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ / TMS): (ppm): 7.88 (d, J = 7.9 Hz, 2H)、7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H)、4.10 (q, J = 7.5 Hz, 4H)、2.48 (s, 3H)、2.05 ~ 1.75 (m, 3H)、1.65 ~ 1.20 (m, 21H)、1.15 (t, J = 7.5 Hz, 6H)、1.10 (s, 12H)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃ / TMS): (ppm): 177.89、163.75、146.23、131.35、130.28、129.82、81.79、60.17、42.09、40.57、33.09、29.68、25.17、24.78、23.66、14.31。HRMS (LSIMS, gly): C₃₇H₅₄NO₆S (MH⁺) の計算値: 592.3672、実測値: 592.3667。

【0509】

6.31 2, 2, 16, 16 - テトラメチル - 9 - オキソヘプタデカン二酸ジエチルエステル

9 - イソシアノ - 2, 2, 16, 16 - テトラメチル - 9 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ヘプタデカン二酸ジエチルエステル (12.0 g、20.3 mmol) を塩化メチレン (200 mL) に溶かした溶液に、濃 HCl 水溶液 (47 mL) を加えた。反応混合物を室温で 80 分間攪拌した。この混合物を水 (200 mL) で希釈し、層を分離し、水性層は塩化メチレン (3 × 70 mL) で抽出した。合わせた有機層は飽和 NaHCO₃ 溶液 (3 × 40 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。溶液を MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製生成物 (7.52 g) を得た。カラムクロマトグラフィーによる精製 (シリカゲル、酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 9) によって、2, 2, 16, 16 - テトラメチル - 9 - オキソヘプタデカン二酸ジエチルエステル (3.5 g、40%) を無色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ / TMS): (ppm): 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 4H)、2.41 (t, J = 7.0 Hz, 4H)、1.66 ~ 1.35 (m, 20H)、1.25 (t, J = 7.1 Hz, 6H)、1.17 (s, 12H)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃ / TMS): (ppm): 211.24、177.89、60.01、42.69、42.07、40.64、29.86、29.07、25.13、24.73、23.74、14.24。HRMS (LSIMS, gly): C₂₅H₄₇O₅ (MH⁺) の計算値: 427.3423、実測値: 427.3430。

【0510】

6.32 2, 2, 16, 16 - テトラメチルヘプタデカン - 1, 9, 17 - トリオール

窒素雰囲気下において、メチル tert - ブチルエーテル (MTBE、80 mL) を水素化リチウムアルミニウム (0.67 g、17.60 mmol) に加え、懸濁液を冷却および氷 - 水浴下 (0) において攪拌した。2, 2, 16, 16 - テトラメチル - 9 - オキソヘプタデカン二酸ジエチルエステル (3.0 g、7.04 mmol) を MTBE (20 mL) に溶かした溶液を一滴ずつ加え、次に追加の MTBE (40 mL) を加えた。2 時間後 0 において、酢酸エチル (8 mL、80 mmol) を加えることによって反応混合物を注意深くクエンチし、一晩で室温に温めた。この混合物を氷 - 水浴で冷却し、クラッシュアイス (15 g) および水 (15 mL) を加えることによって注意深く加水分解し

10

20

30

40

50

た。2 Nの硫酸 (2 8 m L) を加えることによってp Hを1に調節し、溶液は室温で1 5分間攪拌した。層を分離し、水性層はM T B E (4 0 m L) で抽出した。合わせた有機層は脱イオン水 (5 0 m L)、飽和N a H C O ₃ 溶液 (4 0 m L)、ブライン (4 0 m L) で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、高真空中で乾燥させて、粗製生成物 (2 . 6 5 g) を得た。この粗製生成物を熱いC H ₂ C l ₂ (2 0 m L) からの再結晶化によって精製し、これを室温に冷却し次いで - 5 ° に保った。結晶を濾過し、氷冷C H ₂ C l ₂ (2 0 m L) で洗浄し、高真空中で乾燥させた。このプロセスを繰り返して、2 , 2 , 1 6 , 1 6 - テトラメチルヘプタデカン - 1 , 9 , 1 7 - トリオール (1 . 5 9 g、6 5 %) を白い固体として得た。融点7 5 ~ 7 7 ° 。¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃ / T M S) : (p p m) : 3 . 5 7 (m , 1 H)、3 . 3 0 (s , 4 H)、1 . 7 2 (b r , 2 H)、1 . 5 0 ~ 1 . 1 6 (m , 2 5 H)、0 . 8 5 (s , 1 2 H)。¹ ³ C N M R (7 5 M H z , C D C l ₃ / T M S) : (p p m) : 7 2 . 0 9、3 8 . 7 9、3 7 . 6 1、3 5 . 2 1、3 0 . 7 0、2 9 . 8 5、2 5 . 7 8、2 4 . 0 6、2 3 . 9 2。H R M S (L S I M S , g l y) : C ₂₁ H ₄₅ O ₃ (M H ⁺) の計算値 : 3 4 5 . 3 3 6 9、実測値 : 3 4 5 . 3 3 6 4。H P L C : 純度9 5 %。

【 0 5 1 1 】

6 . 3 3 8 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 1 2 , 1 2 - テトラメチルペンタデカン二酸ジエチルエステル。

【 0 5 1 2 】

2 , 2 , 1 2 , 1 2 - テトラメチル - 8 - オキソペンタデカン二酸ジエチルエステル (3 3 . 6 g、8 4 . 3 m m o l) を6 0 %水性イソプロパノール (3 3 7 m L) に溶かした溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (1 . 6 g、4 1 m m o l) を加えた。反応混合物を2 時間4 5 ° に加熱し、水 (4 0 0 m L) で希釈し、M T B E (2 × 2 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 0 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して粗製生成物 (3 3 . 0 g、9 8 %) を得た。¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃ / T M S) : (p p m) : 4 . 1 1 (q , J = 7 . 2 H z , 4 H)、3 . 5 5 ~ 3 . 4 5 (m , 1 H)、1 . 6 0 ~ 1 . 1 8 (m , 2 6 H)、1 . 1 5 (s , 1 2 H)。¹ ³ C N M R (7 5 M H z , C D C l ₃ / T M S) : (p p m) : 1 7 8 . 1、7 2 . 0、6 0 . 3、4 2 . 4、4 0 . 9、3 7 . 7、3 0 . 4、2 5 . 8、2 5 . 4、2 5 . 1、1 4 . 5。H P L C : 純度8 7 . 5 %。

【 0 5 1 3 】

6 . 3 4 2 , 2 , 1 4 , 1 4 - テトラメチル - 8 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - ペンタデカン二酸ジエチルエステル。

【 0 5 1 4 】

窒素雰囲気下において、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン (1 0 . 2 g、1 2 1 m m o l) を、8 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 1 4 , 1 4 - テトラメチルペンタデカン二酸ジエチルエステル (1 6 . 1 g、4 0 m m o l) およびp - トルエンスルホン酸一水和物 (触媒量) を塩化メチレン (1 0 0 m L) に溶かした攪拌溶液に、冷却および氷浴下において一滴ずつ加えた。反応混合物を室温に温め、一晚攪拌した。反応が終了した後 (T L C)、溶液を塩基性酸化アルミニウム (5 0 g) で濾過し、これを塩化メチレン (4 × 3 0 m L) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮して粗製生成物 (1 9 . 5 g) を得て、これをクロマトグラフィー (シリカゲル、2 0 0 g、ヘプタン / 酢酸エチル = 2 0 : 1、1 0 : 1) によって精製して、2 , 2 , 1 4 , 1 4 - テトラメチル - 8 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - ペンタデカン二酸ジエチルエステル (1 2 . 1 g、6 2 %) を無色の油として得た。¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃ / T M S) : (p p m) : 4 . 6 9 ~ 4 . 5 9 (m , 1 H)、4 . 1 1 (q , J = 7 . 3 H z , 4 H)、3 . 9 8 ~ 3 . 8 2 (m , 1 H)、3 . 6 5 ~ 3 . 4 0 (m , 2 H)、2 . 0 0 ~ 1 . 1 8 (m , 2 6 H)、1 . 2 4 (t , J = 7 . 1 H z , 6 H)、1 . 1 5 (s , 1 2 H)。¹ ³ C N M R (7 5 M H z , C D C l ₃ / T M S) : (p p m) : 1 7 7 . 7 4、9 7 . 3 6、7 6 . 4 8、6 2 . 6 1、6 0 . 0 2、4 2 . 0 5、4 0 . 7 0、4 0 . 6 3、3 4 . 9 0、3 3

. 38、31.16、30.32、30.26、25.48、25.10、24.86、19.96、14.23。

【0515】

6.35 2, 2, 14, 14 - テトラメチル - 8 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - ペンタデカン - 1, 15 - ジオール。

【0516】

窒素雰囲気下において、 LiAlH_4 (2.2 g、58 mmol) を無水MTBE (250 mL) に懸濁させ、氷/水浴で冷却した。2, 2, 14, 14 - テトラメチル - 8 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - ペンタデカン二酸ジエチルエステル (12.0 g、24.7 mmol) を無水MTBE (100 mL) に溶かしたものを、1.5時間 10
にわたり一適ずつ加えた。この混合物を周囲温度で一晩放置した。反応が終了した後、脱イオン水 (4 mL)、次に20%水性NaOH溶液 (5 mL) および水 (14 mL) を加えた。エーテル溶液を、形成された白い残渣から除去した。残渣はMTBE (4 × 20 mL) で洗浄し、合わせたエーテル溶液は MgSO_4 で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して、粗製の2, 2, 14, 14 - テトラメチル - 8 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - ペンタデカン - 1, 15 - ジオール (8.9 g、90%) を無色の油として得て、これはさらに精製せずに使用した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 / TMS) : (ppm) : 4.72 ~ 4.59 (m, 1H)、4.03 ~ 3.84 (m, 1H)、3.69 ~ 3.38 (m, 2H)、3.31 (s, 4H)、2.00 ~ 1.15 (m, 28H)、0.87 (s, 12H)。 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 / TMS) : (ppm) : 97.38、76.57、71.83、62.65、38.55、34.96、34.84、33.33、31.17、30.75、30.63、26.92、25.52、24.95、23.84、23.70、19.96。HRMS (EI, POS) : $\text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{O}_4$ (M^+) の計算値 : 400.3553、実測値 : 400.3564。 20

【0517】

6.36 ニコチン酸8 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - 2, 2, 14, 14 - テトラメチル - 15 - ニコチノイルペンタデシルエステル。

【0518】

無水tert - ブチルメチルエーテル (MTBE、200 mL) および無水ピリジン (30 mL) を、塩化ニコチノイル塩酸塩 (12.3 g、69 mmol) に加えた。混合物を室温において窒素雰囲気下で1時間攪拌し、次いで0℃に冷却した。2, 2, 14, 14 - テトラメチル - 8 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - ペンタデカン - 1, 15 - ジオール (8.8 g、21.9 mmol) を無水MTBE (50 mL) に溶かした溶液を加え、混合物を一晩室温で攪拌した。混合物を、脱イオン水 (3 × 50 mL)、飽和 NaHCO_3 溶液 (2 × 50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して、粗製生成物 (11.1 g) を明るい黄色の油として得て、これをクロマトグラフィー (シリカゲル、75 g、ヘプタン/酢酸エチル = 10 : 1、7 : 1、5 : 1) によって精製して、ニコチン酸8 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - 2, 2, 14, 14 - テトラメチル - 15 - ニコチノイルペンタデシル 30
エステル (9.2 g、69%) を粘性のある黄色い油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 / TMS) : (ppm) : 9.37 ~ 9.15 (m, 2H)、8.79 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 2H)、8.30 (dt, $J = 7.9, 1.9$ Hz, 2H)、7.41 (dd, $J = 4.8, 7.9$ Hz, 2H)、4.71 ~ 4.55 (m, 1H)、4.07 (s, 4H)、3.99 ~ 3.80 (m, 1H)、3.69 ~ 3.52 (m, 1H)、3.52 ~ 3.35 (m, 1H)、1.92 ~ 1.08 (m, 26H)、1.00 (s, 12H)。 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 / TMS) : (ppm) : 165.23、153.34、150.85、136.99、126.40、123.36、97.69、76.77、73.45、62.91、39.54、39.49、35.19、34.23、33.70、31.42、30.97、30.88 40
50

、25.84、25.74、25.26、24.61、24.07、20.25。HRMS (EI, POS): $C_{36}H_{54}N_2O_6$ (M^+) の計算値: 610.3982、実測値: 610.3977。元素分析 ($C_{36}H_{54}N_2O_6$): 計算値 C, 70.79; H, 8.91; N, 4.59。実測値: C, 70.71; H, 9.06; N, 4.48。

【0519】

6.37 ニコチン酸8-ヒドロキシ-2,2,14,14-テトラメチル-15-ニコチノイルペンタデシルエステル

ニコチン酸8-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-2,2,14,14-テトラメチル-15-ニコチノイルペンタデシルエステル(9.0g、14.7mmol)を、氷酢酸、THF、および水の混合物(160mL/80mL/40mL)中において、6時間で45℃に加熱し、次いで周囲温度で一晩攪拌した。反応が終了した後(TLC)、反応混合物を氷(220g)上に注ぎ、30~45分間攪拌し、塩化メチレン(4×100mL)で抽出した。合わせた有機層は飽和NaHCO₃溶液(4×100mL)およびブライン(100mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して粗製の原油(7.9g)を得た。クロマトグラフィー(シリカゲル、75g、ヘプタン/酢酸エチル=1:1)による精製によって、ニコチン酸8-ヒドロキシ-2,2,14,14-テトラメチル-15-ニコチノイルペンタデシルエステル(4.5g、58%)を白い固体として得た。融点65~67℃。¹H NMR(300MHz, CDCl₃/TMS): (ppm): 9.24(s, 2H)、8.78(d, J=3.8Hz, 2H)、8.31(d, J=8.0Hz, 2H)、7.42(dd, J=8.0, 4.9Hz, 2H)、4.08(s, 4H)、3.58(br s, 1H)、2.02(br s, 1H, OH)、1.62~1.08(m, 20H)、1.00(s, 12H)。¹³C NMR(75MHz, CDCl₃/TMS): (ppm): 164.96、153.03、150.53、136.81、126.17、123.16、73.18、71.58、39.17、37.41、33.96、30.44、25.61、24.37、23.78。HRMS (EI, nba): $C_{31}H_{47}N_2O_5$ (MH^+) の計算値: 527.3485、実測値: 527.3482。HPLC: 純度99.7%。元素分析 ($C_{31}H_{46}N_2O_5$): 計算値 C, 70.69; H, 8.80; N, 5.32。実測値: C, 70.63; H, 8.83; N, 5.41。

【0520】

6.38 ビス-(4-ブロモメチルフェニル)-メタノン。

【0521】

100Wの白色光ランプによる照射の下で、4,4'-ジメチルベンゾフェノン(40.0g、190.2mmol)、NBS(71.10g、399.5mmol)、およびジクロロメタン(700mL)の混合物を、8時間で還流温度に加熱し、12時間室温で加熱した。白い沈殿を濾過によって除去し、濾液を濃縮した。残渣(70g)を、溶出液としてヘキサン/酢酸エチル(8:1、6:1、次いで4:1)を使用するシリカ上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、ビス-(4-ブロモメチルフェニル)-メタノン(52.3g、75%)を無色の固体として得た。融点118~119℃。¹H NMR(300MHz, CDCl₃/TMS): (ppm): 7.83(d, 4H, J=7.8Hz)、7.53(d, 4H, J=7.8Hz)、4.56(s, 4H)。¹³C NMR(75MHz, CDCl₃): (ppm): 195.3、142.4、137.3、130.6、129.2、32.4。

【0522】

6.39 3-{4-[4-(2-エトキシカルボニル-2-メチルプロピル)-ベンゾイル]-フェニル}-2,2-ジメチルプロピオン酸エチルエステル。

【0523】

アルゴン雰囲気下において、イソ酪酸エチル(18.2g、156.6mmol)およびDMPU(1mL)をTHF(30mL)に溶かした溶液に、LDA(80mL、2M、ヘプタン中、160mmol)を-78℃で加えた。混合物は30分間攪拌した。ビス

- (4 - ブロモメチルフェニル) - メタノン (21.1 g、57.3 mmol) を THF (100 mL) に溶かした溶液を、一適ずつ加えた。反応混合物を一晩攪拌し、徐々に室温に温めた。大部分の THF (120 mL) は減圧下で除去した。混合物は 6 N HCl 水溶液 (30 mL)、水 (170 g)、および飽和 NH₄Cl 溶液 (200 mL) で加水分解した。溶液は酢酸エチル (200 mL、2 × 100 mL) で抽出した。有機層は半飽和 NaCl 溶液 (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して、粗製の原油 (35.8 g) を得た。溶出液としてヘキサン/酢酸エチル (10 : 1) を使用するシリカ (800 g) 上でのカラムクロマトグラフィーより精製し、3 - {4 - [4 - (2 - エトキシカルボニル - 2 - メチルプロピル) - ベンゾイル] - フェニル} - 2, 2 - ジメチルプロピオン酸エチルエステル (8.50 g、34%) を無色の油として得た。
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): (ppm): 7.73 (d, 4H, J = 8.1 Hz)、7.26 (d, 4H, J = 8.1 Hz)、4.19 ~ 4.11 (m, 4H)、2.97 (s, 4H)、1.29 ~ 1.15 (m, 18H)。
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) = 77.00 ppm): (ppm): 195.8、176.8、142.9、135.8、129.9、129.7、60.4、46.0、43.4、24.8、14.1。HRMS (LSIMS, nba): C₂₇H₃₅O₅ (M + H) の計算値: 439.2484、実測値: 439.2487。

【0524】

6.40 3 - (4 - {ヒドロキシ - [4 - (3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル) - フェニル] - メチル}フェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン - 1 - オール。

【0525】

アルゴン雰囲気下において、LiBH₄ (1.55 g、71.2 mmol) を CH₂Cl₂ (100 mL) に溶かした懸濁溶液に、メタノール (2.28 g、71.2 mmol) を室温において加えた。この混合物を還流下で 30 分攪拌した。3 - {4 - [4 - (2 - エトキシカルボニル - 2 - メチルプロピル) - ベンゾイル] - フェニル} - 2, 2 - ジメチルプロピオン酸エチルエステル (4.0 g、9.1 mmol) を CH₂Cl₂ (50 mL) に溶かした溶液を、一適ずつ加えた。反応混合物は 100 時間で還流温度に加熱した。混合物は 6 N の HCl 水溶液 (10 mL)、水 (125 mL)、および飽和 NH₄Cl 溶液 (125 mL) で加水分解した。溶液は CH₂Cl₂ (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層は飽和 NaHCO₃ 溶液 (150 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して、3 - (4 - {ヒドロキシ - [4 - (3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル) - フェニル] - メチル}フェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン - 1 - オールと 3 - (4 - {ヒドロキシ - [4 - (3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル) - フェニル] - メチル}フェニル) - 2, 2 - ジメチルプロピオン酸エチルエステルの混合物を、無色の油として得た (2.7 g、比 40 / 60)。アルゴン雰囲気下において、LiBH₄ (2.52 g、116 mmol) を CH₂Cl₂ (80 mL) に溶かした懸濁溶液に、メタノール (3.7 g、116 mmol) を室温において加えた。混合物は 45 で 30 分間攪拌した。前述の混合物 (2.70 g) を CH₂Cl₂ (20 mL) に溶かした溶液を、一適ずつ加えた。反応混合物は 76 時間で還流温度に加熱した。混合物は 6 N の HCl 水溶液 (10 mL)、水 (150 g)、および飽和 NH₄Cl 溶液 (150 mL) で加水分解し、溶液は CH₂Cl₂ (2 × 80 mL) で抽出した。有機層は飽和 NaCl 溶液 (140 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。溶出液としてヘキサン/酢酸エチル (2 : 1、1 : 1) を使用する、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーを残渣に施して、3 - (4 - {ヒドロキシ - [4 - (3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル) - フェニル] - メチル}フェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン - 1 - オール (0.45 g、14%) を白い固体として得た。融点 169 ~ 170。
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD/TMS): (ppm): 7.15 (d, 4H, J = 7.8 Hz)、7.01 (d, 4H, J = 7.8 Hz)、5.62 (s, 1H)、3.11 (s, 4H)、2.42 (s, 4H)、0.71 (s, 12H)。
¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) = 49.15 ppm): (ppm): 143.6、1

10

20

30

40

50

39.2、131.6、127.3、76.8、71.4、45.2、37.3、24.5。HRMS (LSIMS, gly): $C_{23}H_{31}O_2$ (M+H-H₂O) の計算値: 339.2324、実測値: 339.2323。HPLC: 純度98.1%。

【0526】

6.41 3-(4-{[4-(2-エトキシカルボニル-2-メチルプロピル)-フェニル]-ヒドロキシメチル}-フェニル)-2,2-ジメチルプロピオン酸エチルエステル。

【0527】

3-{4-[4-(2-エトキシカルボニル-2-メチルプロピル)-ベンゾイル]-フェニル}-2,2-ジメチルプロピオン酸エチルエステル(4.40g、10.0mmol)をメタノール(80mL)に溶かした溶液を、氷-水浴中で冷却した。水素化ホウ素ナトリウム(0.45g、13.7mmol)を加え、混合物を5時間攪拌した。水(150mL)およびジクロロメタン(65mL)を加え、層を分離した。水性層はジクロロメタン(2×65mL)で洗浄した。合わせた有機層は飽和NaCl溶液(100mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。溶出液としてヘキサン/酢酸エチル(9:1および6:1)を使用する、シリカ上でのカラムクロマトグラフィーを残渣に施して、3-(4-{[4-(2-エトキシカルボニル-2-メチルプロピル)-フェニル]-ヒドロキシメチル}-フェニル)-2,2-ジメチルプロピオン酸エチルエステル(3.63g、82%)を無色の油として得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃/TMS): (ppm): 7.24(d, 4H, J=8.0Hz)、7.07(d, 4H, J=8.0Hz)、5.77(s, 1H)、4.08(q, 4H, J=7.1Hz)、2.83(s, 4H)、2.62(s, 1H)、1.21(t, 6H, J=7.1Hz)、1.16(s, 12H)。¹³C NMR(75MHz, CDCl₃): (ppm): 177.6、142.2、137.3、130.3、126.3、75.9、60.5、46.0、43.4、25.1、14.3。HRMS (LSIMS, nba): $C_{27}H_{35}O_4$ (M+H-H₂O) の計算値: 423.2535、実測値: 423.2520。

【0528】

6.42 3-{4-[4-(2-カルボキシ-2-メチルプロピル)-フェニル]-ヒドロキシメチル}-フェニル}-2,2-ジメチルプロピオン酸。

【0529】

3-(4-{[4-(2-エトキシカルボニル-2-メチルプロピル)-フェニル]-ヒドロキシメチル}-フェニル)-2,2-ジメチルプロピオン酸エチルエステル(3.6g、8.2mmol)および水酸化カリウム(85%、2.16g、33.0mmol)を、エタノール(9mL)および水(2.5mL)に溶かした溶液を、5時間で還流温度に加熱した。ジエチルエーテル(20mL)を加え、混合物を1時間攪拌し、次いで水(50mL)で希釈した。混合物はジエチルエーテル(2×20mL)で抽出した。水溶液は6NのHCl水溶液(約8mL)を用いてpH1へと酸性状態にし、ジクロロメタン(4×35mL)で抽出した。有機抽出物を飽和NaCl溶液(50mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して3-{4-[4-(2-カルボキシ-2-メチルプロピル)-フェニル]-ヒドロキシメチル}-フェニル}-2,2-ジメチルプロピオン酸(3.18g、100%)を無色の針状結晶体として得た。融点114~116。¹H NMR(300MHz, CDCl₃/TMS): (ppm): 10.0~8.0(br, 2H)、7.18(d, 4H, J=8.0Hz)、7.17(d, 4H, J=8.0Hz)、5.67(s, 1H)、2.81(s, 4H)、1.15(s, 12H)。¹³C NMR(75MHz, CDCl₃): (ppm): 184.3、142.0、136.9、130.3、126.5、75.8、45.8、43.6、24.9、24.8。HRMS (LSIMS, nba): $C_{23}H_{27}O_4$ (M+H) の計算値: 367.1909、実測値: 367.1906。HPLC: 純度99.3%。

【 0 5 3 0 】

6 . 4 3 ジ - m - トリル - メタノン。

【 0 5 3 1 】

磁気攪拌バー、ガス吸引口、滴下漏斗、および凝縮器を備える、オープン乾燥型、三口の１リットルフラスコに窒素を流し込み、m - トルニトリル（４９．１g、４１９mmol）およびTHF（３０mL）を充填した。m - トリル塩化マグネシウムをTHF（１M、４４０mL）に溶かした溶液を、内部温度が５０℃未満に保たれるような速度で一滴ずつ加えた。混合物は１８時間で還流温度に加熱し、次いで－１５℃に冷却し、氷水（２１０mL）およびHCl水溶液（３６．５％、３００mL）で加水分解した。混合物は室温で３０分間攪拌し、１８時間で８０℃に加熱した。大部分のTHF（４００mL）は蒸留によって除去した。溶液はMTBE（２５０mL、３×２００mL）で抽出した。合わせた有機層は飽和NaHCO₃溶液（２００mL）および飽和NaCl溶液（２００mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮してジ - m - トリル - メタノン（９９．５g、定量的）を赤い油として得て、次のステップ用にこれをさらに精製せずに使用した。¹H NMR（３００MHz, CDCl₃/TMS）：（ppm）：７．６２（s, 2H）、７．５４（d, 2H, J = ７．０Hz）、７．３６～７．３１（m, 4H）、２．３７（s, 6H）。¹³C NMR（７５MHz, CDCl₃ = ７７．２３ppm）：（ppm）：１９７．１、１３８．１、１３３．２、１３０．５、１２８．３、１２７．４、２１．４

10

[lit.ref.: Coops, J.; Nauta, W.Th.; Ernsting, M.J.E.; Faber, M.A.C. Recueil 1940、57、1109]

20

6 . 4 4 ビス - （ 3 - ブロモメチルフェニル ） - メタノン。

【 0 5 3 2 】

１００Wの白色光ランプによる照射の下で、ジ - m - トリル - メタノン（９９．５g、４７３mmol）、NBS（１９５g、１０９６mmol）、およびジクロロメタン（１．４L）の混合物を２０時間で還流温度に加熱した。沈殿を濾過によって除去した。濾液を水酸化ナトリウム水溶液（８％、３×５５０mL）で洗浄し、真空下で濃縮して、粗製生成物（１３０g）を薄黄色の固体として得て、これを塩化メチレン/ヘキサン（８００mL/２００mL）から再結晶化させ、ビス - （ 3 - ブロモメチルフェニル ） - メタノン（６６．２０g、３８％）を白い結晶として得た。融点１４７～１４８℃（限界融点１４９～１５１℃；Atzmüller, M.; Vogtle, F. Chem. Ber. 1978, 111, 2547～2556）¹H NMR（３００MHz, CDCl₃/TMS）：（ppm）：７．８４（s, 2H）、７．７５～７．６４（m, 4H）、７．４９（t, 2H, J = ７．７Hz）、４．５４（s, 4H）。¹³C NMR（７５MHz, CDCl₃ = ７７．００ppm）：（ppm）：１９５．６、１３８．５、１３８．０、１３３．３、１３０．６、１３０．２、１２９．１、３２．４。

30

【 0 5 3 3 】

6 . 4 5 3 - { 3 - [3 - （ 2 - エトキシカルボニル - 2 - メチルプロピル ） - ベンゾイル] - フェニル } - 2 , 2 - ジメチルプロピオン酸エチルエステル。

【 0 5 3 4 】

40

アルゴン雰囲気下において、イソ酪酸エチル（５９g、５１３mmol）をTHF（１００mL）に溶かした溶液に、LDA（２５６mL、２M、ヘプタン中、５１２mmol）を－７８℃で加えた。混合物を３０分間攪拌し、ビス - （ 3 - ブロモメチルフェニル ） - メタノン（６６．０g、１７９mmol）をTHF（１００mL）に溶かした溶液を、一適ずつ加えた。反応混合物を一晩攪拌し、徐々に室温に温めた。混合物は氷（５００g）および水（８００g）で加水分解した。溶液はMTBE（５×２００mL）で抽出した。有機層は飽和NaHCO₃溶液（１００mL）および飽和NaCl溶液（１００mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。溶出液としてヘキサン/酢酸エチル（１０：１）を使用するシリカ（８００g）上でのカラムクロマトグラフィーを、残渣油（９５g）に施して、3 - { 3 - [3 - （ 2 - エトキシカルボニル - 2 - メチルプロピ

50

ル) - ベンゾイル] - フェニル} - 2, 2 - ジメチルプロピオン酸エチルエステル (49.4 g、63%) を薄黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): (ppm): 7.67 (m, 2H)、7.59 (s, 2H)、7.40~7.38 (m, 4H)、4.11 (q, 4H, J = 7.2 Hz)、2.96 (s, 4H)、1.23 (s, 12H)、1.22 (t, 6H, J = 7.2 Hz)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃ = 77.00 ppm): (ppm): 196.6、176.9、138.2、137.4、134.1、131.5、128.3、127.9、60.4、45.9、43.5、25.0、14.1。HRMS (LSIMS, gly): C₂₇H₃₅O₅ (M + H) の計算値: 439.2484、実測値: 439.2484。

【0535】

6.46 3 - (3 - {ヒドロキシ - [3 - (3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル) - フェニル] - メチル}フェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン - 1 - オール。

【0536】

アルゴン雰囲気下において、LiAlH₄ (7.90 g、208 mmol) を MTBE (200 mL) に懸濁させた懸濁液に、3 - {3 - [3 - (2 - エトキシカルボニル - 2 - メチルプロピル) - ベンゾイル] - フェニル} - 2, 2 - ジメチルプロピオン酸エチルエステル (25.9 g、59 mmol) を MTBE (150 mL) に溶かした溶液を一滴ずつ加えた。反応混合物は室温で16時間攪拌し、3時間で還流温度に加熱した。酢酸エチル (100 mL) を加え、反応混合物を1時間で還流温度に加熱し、室温に冷却した。反応混合物を氷 (500 g) 中に注ぎ、塩酸溶液 (2 N、800 mL) を用いて酸性状態にした。水溶液は MTBE (4 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層は飽和 NaHCO₃ 溶液 (200 mL) および飽和 NaCl 溶液 (200 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。溶出液としてヘキサノール/酢酸エチル (3:2) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーを、残渣 (22.6 g) に施して、3 - (3 - {ヒドロキシ - [3 - (3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル) - フェニル] - メチル}フェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン - 1 - オール (19.0 g、90%) を白い固体として得た。融点 98~99。°C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): (ppm): 7.26~7.19 (m, 6H)、7.06~7.03 (m, 2H)、5.80 (d, 1H, J = 3.4 Hz)、3.23 (s, 4H)、3.05 (d, 1H, J = 3.4 Hz)、2.56 (s, 4H)、2.07 (br d, 2H, J = 4.4 Hz)、0.85 (s, 12H)。¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD = 49.15 ppm): (ppm): 145.5、140.2、130.5、130.1、128.7、125.4、77.1、71.5、45.6、37.4、24.6、24.5。HRMS (FAB, gly): C₂₃H₃₃O₃ (M + H) の計算値: 357.2430、実測値: 357.2388。HPLC: 純度 99.8%。

【0537】

6.47 3 - (3 - { [3 - (2 - エトキシカルボニル - 2 - メチルプロピル) - フェニル] - ヒドロキシメチル} - フェニル) - 2, 2 - ジメチルプロピオン酸エチルエステル。

【0538】

アルゴン雰囲気下において、3 - {3 - [3 - (2 - エトキシカルボニル - 2 - メチルプロピル) - ベンゾイル] - フェニル} - 2, 2 - ジメチルプロピオン酸エチルエステル (12.37 g、28.2 mmol) をメタノール (240 mL) に溶かした溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.45 g、13.7 mmol) を冷却および氷水浴下において加えた。混合物を5時間攪拌し、水 (480 mL) およびジクロロメタン (200 mL) を加えた。水性層はジクロロメタン (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層は飽和 NaHCO₃ 溶液 (150 mL) および飽和 NaCl 溶液 (150 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して、3 - (3 - { [3 - (2 - エトキシカルボニル - 2 - メチルプロピル) - フェニル] - ヒドロキシメチル} - フェニル) - 2, 2 - ジメチルプロピオン酸エチルエステル (12.4 g、100%) を無色の油として得て、次の

10

20

30

40

50

ステップ用にこれをさらに精製せずに使用した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 / TMS): (ppm): 7.20 ~ 7.18 (m, 4H)、7.10 (s, 2H)、7.00 ~ 6.98 (m, 2H)、5.69 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz)、4.02 (q, 4H, $J = 7.1$ Hz)、2.97 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz)、2.81 (s, 4H)、1.19 (t, 6H, $J = 7.1$ Hz)、1.13 (s, 12H)。 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 77.23 ppm: (ppm): 177.6、143.8、138.2、129.3、128.5、128.1、124.8、76.1、60.5、46.3、43.6、25.1、25.0、14.3。HRMS (LSIMS, gl y): $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{O}_4$ ($\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}$) の計算値: 423.2535、実測値: 423.2542。

10

【0539】

6.48 3 - { 3 - [3 - (2 - カルボキシ - 2 - メチルプロピル) - フェニル] - ヒドロキシメチル } - フェニル } - 2, 2 - ジメチルプロピオン酸。

【0540】

3 - (3 - { [3 - (2 - エトキシカルボニル - 2 - メチルプロピル) - フェニル] - ヒドロキシメチル } - フェニル) - 2, 2 - ジメチルプロピオン酸エチルエステル (12.8 g、29.1 mmol) および水酸化カリウム (85%、7.4 g、112.0 mmol) を、エタノール (21 mL) および水 (9 mL) に溶かした溶液を、4 時間で還流温度に加熱した。MTBE (100 mL) を加え、混合物を 72 時間攪拌し、次いで水 (50 mL) で希釈した。水性層を MTBE (2 × 50 mL) で抽出した。水溶液を 6 N の HCl 水溶液 (約 20 mL) を用いて pH 1 へと酸性状態にし、ジクロロメタン (4 × 100 mL) で抽出した。有機抽出物を飽和 NaCl 溶液 (50 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して無色の固体 (10.5 g、94%) を得た。ジクロロメタン (50 mL) およびエタノール (10 mL) からの再結晶化によって、3 - { 3 - [3 - (2 - カルボキシ - 2 - メチルプロピル) - フェニル] - ヒドロキシメチル } - フェニル } - 2, 2 - ジメチルプロピオン酸 (6.7 g、60%) を、無色の結晶の形で得た。融点 116 ~ 117。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 / TMS): (ppm): 7.44 ~ 7.41 (m, 2H)、7.26 ~ 7.22 (m, 4H) 7.06 ~ 7.03 (m, 2H)、5.73 (s, 1H)、2.83 (m, 4H)、1.27 (s, 6H)、1.25 (s, 6H)。 ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ / TMS): (ppm): 178.9、145.6、138.2、128.8、128.5、128.1、124.7、74.8、45.9、43.0、25.2、25.1。HRMS (LSIMS, EI): $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_4$ [$\text{M} - \text{H}_2\text{O}$] $^+$ の計算値: 366.1831、実測値: 366.1821。HPLC: 純度 99.3%。

20

30

【0541】

6.49 2, 2 - ジメチル - 8 - オキソドデカン酸エチルエステル
NaOH (30%、240 mL) の水溶液を、4 - ヨードブタン (110.5 g、0.6 mol)、p - トルエンスルホニルメチルイソシアニド (58.6 g、0.3 mol)、およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (8.0 g、21.6 mmol) を CH_2Cl_2 (300 mL) に溶かした攪拌溶液に、室温で一滴ずつ加えた。反応混合物を一晩攪拌し、水 (200 mL) で希釈した。有機層を分離し、水性層を CH_2Cl_2 (3 × 100 mL) で抽出した。有機層を合せ、飽和 NaCl 溶液 (100 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテル (3 × 200 mL) 中に採取し、濾過した。濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 3) によって精製して、1 - (1 - イソシアノペンタン - 1 - スルホニル) - 4 - メチルベンゼン (65.7 g、87%) を油として得た。窒素雰囲気下において、水素化ナトリウム (60% 分散液、鉱油中、11.0 g、0.275 mol) を、エチル 7 - ブロモ - 2, 2 - ジメチルヘプタノエート (72.8 g、0.27 mol) および 1 - (1 - イソシアノペンタン - 1 - スルホニル) - 4 - メチルベンゼン (69.0 g、0.27 mol) を DMSO (500 mL) およびジエチルエーテル (500 mL) に溶か

40

50

した溶液に、室温で少しずつ加えた。30分後、ヨウ化テトラブチルアンモニウム(8.0 g、21.7 mmol)を加え、混合物は5時間攪拌した。沈殿が形成され、追加のDMF(500 mL)を加えた。室温で一晩攪拌した後、混合物を3時間で還流温度に加熱した。水(500 mL)およびジエチルエーテル(500 mL)を加え、層を分離した。水性層はジエチルエーテル(4 × 200 mL)で抽出した。合わせた有機層は水(500 mL)および飽和NaCl溶液(300 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して粗製の8-イソシアノ-2,2-ジメチル-8-(トルエン-4-スルホニル)-ドデカン酸エチルエステル(126.2 g)を黒い油として得て、さらに精製せずにこれを使用した。濃塩酸(200 mL)を、粗製の8-イソシアノ-2,2-ジメチル-8-(トルエン-4-スルホニル)-ドデカン酸エチルエステル(126.2 g、0.29 mol)を塩化メチレン(300 mL)に溶かした溶液にゆっくりと加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。水(500 mL)を加えた。水性層を分離し、塩化メチレン(3 × 100 mL)で抽出した。有機溶液を合せ、水(300 mL)および飽和、NaHCO₃水溶液(200 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン = 1 : 10)によって精製して、2,2-ジメチル-8-オキソドデカン酸エチルエステル(69.6 g、89%)を油として得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃/TMS): (ppm): 4.1(q, J = 7.3 Hz, 2H)、2.40 ~ 2.31(m, 4H)、1.58 ~ 1.45(m, 6H)、1.31 ~ 1.19(m, 6H)、1.22(t, 3H, J = 7.3 Hz)、1.12(s, 6H)、0.88(t, J = 7.3 Hz, 3H)。¹³C NMR(75 MHz, CDCl₃/TMS): (ppm): 210.5、178.0、60.5、42.5、42.0、30.0、27.0、26.0、25.5、24.0、23.0、14.5、14.0。HRMS(LSIMS, g1y): C₁₆H₃₁O₃(MH⁺)の計算値: 271.2273、実測値: 271, 2275。HPLC: 純度84%。

【0542】

6.50 2,2-ジメチルドデカン-1,8-ジオール

2,2-ジメチル-8-オキソドデカン酸エチルエステル(14.33 g、5.3 mmol)をEt₂O(30 mL)に溶かした溶液を、LiAlH₄(4.6 g、12 mmol)をEt₂O(200 mL)に懸濁させた懸濁液に加えた。反応混合物を2時間で還流温度に加熱した。水(100 mL)およびHCl水溶液(10%、200 mL)を加えた。水溶液を分離し、Et₂O(2 × 100 mL)で抽出した。合わせた有機溶液を飽和、NaHCO₃水溶液(100 mL)およびブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン = 1 : 10、200 mL、次いで1 : 3、150 mL)によって精製して、2,2-ジメチルドデカン-1,8-ジオール(9.9 g、81%)を無色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃/TMS): (ppm): 3.55(br s, 1H)、3.29(s, 2H)、1.7(br s, 2H)、1.42 ~ 1.20(m, 16H)、0.89(t, J = 7.2 Hz, 3H)、0.84(s, 6H)。¹³C NMR(75 MHz, CDCl₃/TMS): (ppm): 72.1、72.0、38.7、37.6、37.3、35.2、30.8、28.0、25.8、24.0、23.9、22.9、14.3。HRMS(LSIMS, g1y): C₁₄H₃₀O₂(MH⁺)の計算値: 231.2324、実測値: 231.2324。HPLC: 純度99.8%。元素分析(C₁₄H₃₀O₂): 計算値C, 72.99; H, 13.12。実測値: C, 72.75; H, 13.23。

【0543】

6.51 8-ヒドロキシ-2,2-ジメチルドデカン酸

水素化ホウ素ナトリウム(8.0 g、0.21 mol)を、2,2-ジメチル-8-オキソドデカン酸(27.02 g、0.11 mol)をエタノール(200 mL)に溶かしたものに少しずつ加え、次に反応混合物を穏やかに還流させながらNa₂CO₃(5 g)

10

20

30

40

50

を加えた。この反応混合物を、40～50℃で3.5時間、および60℃で1時間攪拌した。水(100mL)およびHCl水溶液(10%、100mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(3×80mL)で抽出した。有機溶液を合せ、水(100mL)およびブライン(2×50mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘプタン=1:3)によって二回精製した。70℃で1時間のトルエンとの同時蒸発および高真空中での乾燥によって、8-ヒドロキシ-2,2-ジメチルドデカン酸(9.6g、35%)を油として得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃/TMS): (ppm): 7.5~6.5(br, 1H)、3.60(m, 1H)、1.53~1.29(m, 17H)、1.21(s, 6H)、0.91(t, J=6.6Hz, 3H)。¹³C NMR(75MHz, CDCl₃/TMS): (ppm): 185.0、73.0、43.1、41.5、38.2、38.0、31.2、28.8、26.5、26.0、25.9、23.8、15.1。HRMS(LSIMS, gly): C₁₄H₂₉O₃(MH⁺)の計算値: 245.2116、実測値: 245.2107。HPLC: 純度97.1%。元素分析(C₁₄H₂₈O₃): 計算値C, 68.81; H, 68.67。実測値: C, 68.67; H, 11.64。

【0544】

6.52 2,2,13,13-テトラメチル-1,14-ビス(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)テトラデカン-6,9-ジオール
2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン(26.43g、0.2mol)と0.6N塩酸(160mL)の混合物を、室温で1.5時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム(8.4g)を加えることによってpHを7に調節し、溶液をジクロロメタン(3×50mL)で抽出した。水性相は濃塩酸(10mL)を用いて酸性状態にし、さらに1.5時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム(10.1g)を用いた塩基性化、およびジクロロメタンを用いた抽出を繰り返した。全体では、酸性化-塩基性化-抽出の順序を4回繰り返した。合わせた有機抽出物は硫酸マグネシウムで乾燥させ、ジクロロメタンは大気圧下で蒸留除去した。残渣を減圧下で蒸留して(沸点75~77/15mmHg)(House, H.O.他、J.Org.Chem.1965、30、1061、沸点55~60/12mmHg)、スクシナルデヒドを悪臭のする無色の液体として得て(5.71g、33%)、蒸留の直後にこれを使用した。

【0545】

窒素雰囲気下において、マグネシウム粉末(3.65g、0.15mol)を無水THF(200mL)に懸濁させた攪拌懸濁液に、2-(5-ブromo-2,2-ジメチルペンチル)-テトラヒドロピラン(27.9g、0.1mol)を、穏やかな還流を保つような速度で加えた。反応混合物をさらに2時間加熱還流し、室温に冷却し、次いで氷-水浴中で冷却した。新たに蒸留したスクシナルデヒド(3.44g、0.04mol)をTHF(30mL)に溶かした溶液を、一滴ずつ加えた。反応混合物を、一晚室温で攪拌状態にした。この溶液から過剰なマグネシウムを除去し、飽和塩化アンモニウム水溶液(300mL)に注いだ。2N塩酸を用いて、pHを1~2に注意深く調節した。反応混合物をジエチルエーテルで抽出し、有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を除去した後、明るい黄色の油(23.88g)を得て、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、酢酸エチル:ヘキサン=1:3~1:1)により精製して、純粋な生成物を、ほぼ無色の非常に粘性がある油として得た(18.04g、92%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃/TMS): (ppm): 4.54~4.50(m, 2H)、3.89~3.82(m, 2H)、3.66(br.s, 2H)、3.48(t類似, 4H, J=9.6Hz)、2.99(dd, 2H, J=9.1, 3.5Hz)、2.60(br.s, 2H)、1.90~1.20(m, 28H)、0.90~0.88(m, 12H)。¹³C NMR(75MHz, CDCl₃/TMS): (ppm): 99.4、99.2、76.4、76.1、72.1、71.7、71.3、62.4、62.0、39.2、38.8、38.3、38.2、34.1、33.4、30.7、30.6、25.5、24.9、24.6、24.5、24.4、20.0、

19.7、19.5、14.2。HRMS (LSIMS, nba): $C_{28}H_{55}O_6$ (MH^+) の計算値: 487.3998、実測値: 487.3995。

【0546】

6.53 2, 2, 13, 13 - テトラメチルテトラデカン - 1, 6, 9, 14 - テトラオール

2, 2, 13, 13 - テトラメチル - 1, 14 - ビス(テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ)テトラデカン - 6, 9 - ジオール(5.07 g、0.01 mol)をメタノール(100 mL)に溶かした溶液を、希硫酸水溶液(15 mLの水中5 mLの濃硫酸)で処理し、一晚室温で攪拌した。メタノールを減圧下で除去し、残渣は酢酸エチル(100 mL)で抽出した。水性相は固形塩化ナトリウムを用いて飽和させ、酢酸エチル(75 mL)で再度抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム溶液(50 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒除去後に得た固体をジエチルエーテル(10 mL)で洗浄して、2, 2, 13, 13 - テトラメチルテトラデカン - 1, 6, 9, 14 - テトラオール(1.85 g、58%)を白い粉末として得た。融点: 96 ~ 97。 1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6 /TMS): (ppm): 4.42 (t類似, 2H, $J = 5.0$ Hz)、4.28 (t類似, 2H, $J = 5.0$ Hz)、3.37 ~ 3.34 (m, 2H)、3.06 (d, 4H, $J = 5.0$ Hz)、1.47 ~ 1.08 (m, 16H)、0.77 (s, 12H)。 ^{13}C NMR(75 MHz, DMSO- d_6 /TMS): (ppm): 70.1、69.9、38.8、38.4、34.9、33.7、24.2、19.7。HRMS (LSIMS, nba): $C_{18}H_{39}O_4$ (MH^+) の計算値: 319.2843、実測値: 319.2853。

【0547】

6.54 2, 2, 14, 14 - テトラメチル - 1, 15 - ビス(テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ)ペンタデカン - 6, 10 - ジオール

グルタルアルデヒドの溶液(50重量%、水性、25 mL)をジクロロメタン(4 x 50 mL)で抽出した。有機抽出物を $MgSO_4$ で乾燥させ、大気圧下において蒸留によってジクロロメタンを除去した。残渣を減圧下で蒸留して(沸点65 ~ 66 / 5 mmHg)(House, H.O.他, J.Org.Chem.1965、30、1061、沸点68 ~ 69 / 25 mmHg)、グルタルアルデヒドを悪臭のする無色の液体として得て(7.97 g、64%)、蒸留の直後にこれを使用した。窒素雰囲気下において、マグネシウム粉末(4.8 g、0.2 mol)を無水THF(200 mL)に懸濁させた攪拌懸濁液に、2-(5-ブromo-2, 2-ジメチルペンチル)-テトラヒドロピラン(36.9 g、0.132 mol)を、穏やかな還流を保つような速度で加えた。反応混合物をさらに2時間加熱還流し、室温に冷却し、氷-水浴中で冷却した。新たに蒸留したグルタルアルデヒド(6.0 g、0.06 mol)を無水THF(30 mL)に溶かした溶液を、一滴ずつ加えた。反応混合物を、一晚室温で攪拌状態にした。この溶液から過剰なマグネシウムを除去し、飽和塩化アンモニウム水溶液(500 mL)に注いだ。2N塩酸を用いてpHを1 ~ 2に注意深く調節し、反応混合物をジエチルエーテルで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させた。溶媒を除去した後、無色の油(34.10 g)を得て、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、酢酸エチル:ヘキサン=1:5 ~ 1:1)により精製して、純粋な生成物を、ほぼ無色の非常に粘性がある油として得た(16.67 g、56%)。 1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$ /TMS): (ppm): 0.89、0.90 (2x s, 12H)、1.20 ~ 1.90 (m, 32H)、2.99 (dd, $J = 9.1, 3.2$ Hz, 2H)、3.48 (t類似, $J = 8.6$ Hz, 4H)、3.63 (br. s, 2H)、3.80 ~ 3.88 (m, 2H)、4.51 ~ 4.54 (m, 2H)。 ^{13}C NMR(75 MHz, $CDCl_3$ /TMS): (ppm): 19.5、19.7、19.8、20.0、21.7、24.4、24.6、24.8、25.5、30.7、34.2、37.4、38.2、38.9、39.2、62.0、62.3、71.5、71.8、76.3、99.2、99.3。HEMS (LSIMS, nba): $C_{29}H_{57}O_6$ (MH^+) の計算値: 501.4155、実測値501.415

2。

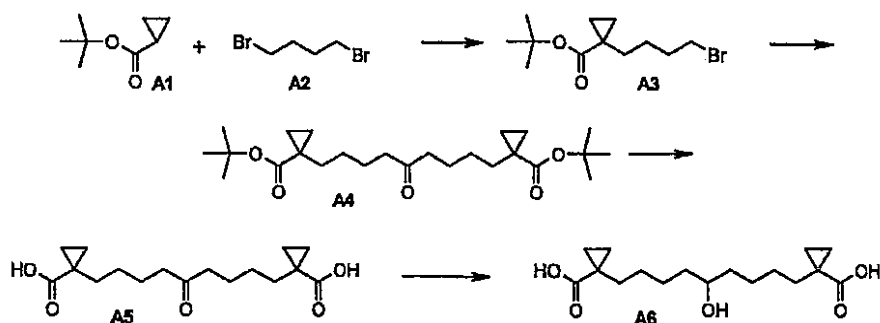
【0548】

6.55 2, 2, 14, 14 - テトラメチルペンタデカン - 1, 6, 10, 15 - テトラオール。

【0549】

2, 2, 14, 14 - テトラメチル - 1, 15 - ビス(テトラヒドロピラニルオキシ) - ペンタデカン - 6, 10 - ジオール(5.75 g、11.5 mol)をメタノール(100 mL)に溶かした溶液に、希硫酸水溶液(9 mLの水中1 mLの濃硫酸)を室温で加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌し、水(20 mL)で希釈し、メタノールを減圧下で除去した。残渣を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を分離し、水(30 mL)および飽和塩化ナトリウム溶液(30 mL)で洗浄した。合わせた水性抽出物は固形塩化ナトリウムを用いて飽和させ、酢酸エチル(50 mL)で再度抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮し無色の油(4 g)を得て、これを最少量のジクロロメタンに溶かし、ヘキサンで15分間処理した。2時間後室温において、この生成物を白い固体として結晶化した。濾過およびヘキサン(10 mL)によるさらなる洗浄によって、2, 2, 14, 14 - テトラメチルペンタデカン - 1, 6, 10, 15 - テトラオール(3.06 g、80%)を白い固体として得た。融点: 85 ~ 86 °C。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆/TMS): (ppm): 4.40(t, 2H, J = 5.3 Hz)、4.20(d, 2H, J = 5.5 Hz)、3.40 ~ 3.30(m, 2H)、3.06(d, 4H, J = 5.3 Hz)、1.50 ~ 1.05(m, 18H)、0.77(s, 12H)。¹³C NMR(75 MHz, DMSO-d₆/TMS): (ppm): 69.9、69.7、38.4、37.5、34.8、24.1、21.7、19.7。HRMS(LSIMS, nba): C₁₉H₄₁O₄(MH⁺)の計算値: 333.3005、実測値333.2997。

【化124】



【0550】

6.56 tert - ブチル 1 - (4 - プロモ - ブチル) - シクロプロパンカルボキシレート。

【0551】

窒素雰囲気下において - 60 °C で、tert - ブチルシクロプロパンカルボキシレート(80.05 g、0.507 mol)および1, 4 - ジブロモブタン(219.3 g、1.01 mol)を乾燥THF(800 mL)に溶かした溶液を、LDA(2 M、THF/ヘプタン/エチルベンゼン中、380 mL、0.76 mol)の溶液に1.5時間一滴ずつ加えた。攪拌を5時間続け、その間に、反応混合物をゆっくりと室温に到達させた。その後、反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液(1 L)に注いだ。有機層を分離し、真空中で小体積に濃縮した。水性層はEt₂O(3 × 200 mL)で抽出した。合わせた有機層は飽和NH₄Cl水溶液(2 × 400 mL)およびブライン(400 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で蒸発させた。残りの残渣は、減圧下での分別蒸留により精製して、tert - ブチル 1 - (4 - プロモ - ブチル) - シクロプロパンカルボキシレート(51.4 g、GCにより94%純粋、34%)を薄黄色の油として得た。bp: T = 93 ~ 96 °C (p = 0.075 ~ 0.087 Torr)。¹H NMR(CDCl₃)

: δ = 3.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H)、1.85 (五重線, J = 7.1 Hz, 2H)、1.65 ~ 1.46 (m, 4H)、1.43 (s, 9H)、1.12 (q, J = 3.5 Hz, 2H)、0.60 (q, J = 3.5 Hz, 2H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 174.0、79.8、33.6、33.2、32.8、27.9 (3x)、26.3、23.9、15.1 (2x)。HRMS $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{BrO}_2$ (MH^+) の計算値: 277.0803、実測値: 277.0807。

【0552】

6.57 tert-ブチル 1-[9-[1-(tert-ブトキシカルボニル)シクロプロピル]-5-オキソノニル]-1-シクロプロパンカルボキシレート。

【0553】

窒素雰囲気下において、NaH (60% (w/w)、鉱油中、2.91 g、72.8 mmol) を、TosMIC (5.85 g、30.0 mmol) および Bu_4NI (1.10 g、2.98 mmol) を乾燥 DMSO (100 mL) に溶かした溶液に、激しく攪拌し水浴で冷却しながら少しずつ加えた。10分後、tert-ブチル 1-(4-プロモ-ブチル)-シクロプロパンカルボキシレート (16.56 g、GCにより94%純粋、56.2 mmol) を20分間一滴ずつ加え、攪拌は1時間50分続けた。次いで、 H_2O (100 mL) を一滴ずつ加え、生成した混合物を Et_2O (3x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層はブライン (2x 100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で蒸発させた。残りの油をカラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘプタン: EtOAc = 6:1) によって精製して、tert-ブチル 1-{9-[1-(tert-ブトキシカルボニル)シクロプロピル]-5-イソシアノ-5-[(4-(メチルフェニル)スルホニル)ノニル]}-1-シクロプロパンカルボキシレート (10.00 g) を薄黄色の油として得た。前述の油 (10.00 g) を CH_2Cl_2 (200 mL) に溶かし、濃 HCl 水溶液 (4 mL) を加えた。1時間激しく攪拌した後、 H_2O (100 mL) を加え、層を分離した。水性相は CH_2Cl_2 (100 mL) で抽出し、合わせた有機層は飽和 NaHCO_3 水溶液 (3x 100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で蒸発させた。残りの残渣はカラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘプタン: EtOAc = 10:1) によって精製して、tert-ブチル 1-[9-[1-(tert-ブトキシカルボニル)シクロプロピル]-5-オキソノニル]-1-シクロプロパンカルボキシレート (5.80 g、49%) を無色の油として得た。 ^1H NMR (CDCl_3): δ = 2.39 (t, J = 7.3 Hz, 4H)、1.63 ~ 1.38 (m, 30H)、1.10 (dd, J = 6.6, 3.9 Hz, 4H)、0.59 (dd, J = 6.7, 3.9 Hz, 4H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 211.1、174.4 (2x)、79.9 (2x)、42.7 (2x)、33.9 (2x)、28.0 (6x)、27.4 (2x)、24.1 (2x)、24.0 (2x)、15.2 (4x)。HRMS $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{O}_5$ (MH^+) の計算値: 423.3111、実測値: 423.3111。

【0554】

6.58 1-[9-(1-カルボキシシクロプロピル)-5-オキソノニル]-1-シクロプロパンカルボン酸。

【0555】

tert-ブチル 1-[9-[1-(tert-ブトキシカルボニル)シクロプロピル]-5-オキソノニル]-1-シクロプロパンカルボキシレート (5.31 g、12.6 mmol) を HCO_2H (50 mL) に溶かした溶液を3時間攪拌し、真空中で蒸発させ、トルエン (3x 25 mL) から同時蒸発させて1-[9-(1-カルボキシシクロプロピル)-5-オキソノニル]-1-シクロプロパンカルボン酸 (3.89 g、99%) を白い固体として得た。 $i\text{Pr}_2\text{O}$ /ヘプタンからの再結晶化後に、分析用サンプルを得た。融点: 132 ~ 134。 ^1H NMR (CD_3OD): δ = 2.45 (t, J = 6.9 Hz, 4H)、1.58 ~ 1.39 (m, 12H)、1.14 (dd, J = 6.6, 3.7 Hz, 4H)、0.70 (dd, J = 6.8, 3.9 Hz, 4H)。 ^{13}C NMR (CD_3OD): δ = 214.4、179.4 (2x)、43.5 (2x)、34.9 (

10

20

30

40

50

2 x)、28.5(2x)、25.1(2x)、24.2(2x)、16.2(4x)。
 元素分析: C₁₇H₂₆O₅ の計算値: C, 65.78; H, 8.44、実測値: C, 65.40; H, 8.37。

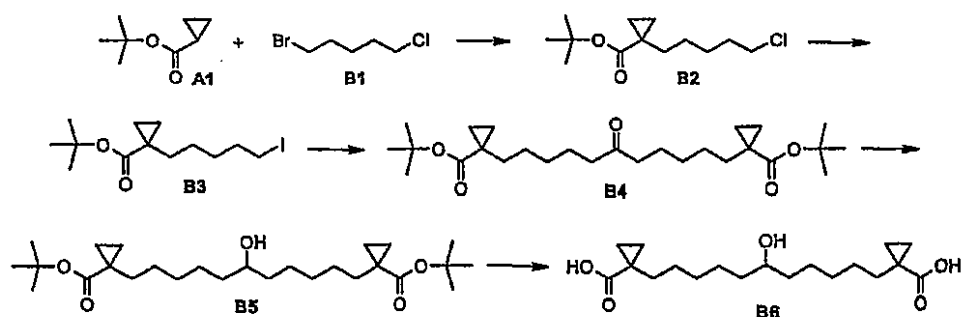
【0556】

6.59 1-[9-(1-カルボキシシクロプロピル)-5-ヒドロキシノニル]-1-シクロプロパンカルボン酸。

【0557】

1-[9-(1-カルボキシシクロプロピル)-5-オキソノニル]-1-シクロプロパンカルボン酸(6.95g、22.4mmol)をiPrOH(40mL)およびH₂O(40mL)に懸濁させた懸濁液に、NaOH(1.80g、45.0mmol)を加えた。30分の攪拌後、NaBH₄(0.45g、11.8mmol)を生成した透明な溶液に加えた。3時間15分後、混合物をHCl水溶液(1M)を用いてpH1へと酸性状態にし、Et₂O(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で蒸発させ、1-[9-(1-カルボキシシクロプロピル)-5-ヒドロキシノニル]-1-シクロプロパンカルボン酸(6.02g、86%)を薄黄色の油として得た。¹H NMR(CD₃OD): δ=3.49(br s, 1H)、1.57~1.25(m, 16H)、1.14(dd, J=3.6, 6.3, 4H)、0.70(dd, J=3.3, 6.3, 4H)。¹³C NMR(CD₃OD): δ=178.9(2x)、72.2、38.4(2x)、35.1(2x)、28.9(2x)、27.0(2x)、24.3(2x)、16.3(2x)、16.2(2x)。

【化125】



【0558】

6.60 tert-ブチル1-(5-シクロペンチル)-1-シクロプロパンカルボキシレート。

【0559】

アルゴン雰囲気下において0℃で、BuLi(2.5M、ヘキサン中、80mL、0.20mol)を、iPr₂NH(27.2mL、194mmol、NaOHから蒸留したもの)を乾燥THF(200mL)に溶かした溶液に30分間一滴ずつ加えた。反応混合物を30分間攪拌し、-70℃に冷却し、次いでtert-ブチルシクロプロパンカルボキシレート(Kohlrausch、K.W.F.; Skrabal、R.; Z.Elektrochem.Angew.Phys.Chem、1937、43、282~285に従い調製したもの、25.0g、176mmol)を、30分間一滴ずつ加えた。生成した混合物を-35℃に温め、-70℃に再度冷却し、次いで1-ブロモ-5-クロロペンタン(36mL、50.7g、273mmol)を15分間一滴ずつ加えた。反応混合物を-5℃に到達させ、3時間攪拌し、氷(100mL)、H₂O(100mL)、ブライン(200mL)およびHCl水溶液(2M、200mL)の混合物中に注ぎ、Et₂O(2×300mL)で抽出した。合わせた有機層はブラインと飽和水性NaHCO₃の混合物(10:1、300mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で蒸発させた。残りの油を、減圧下での分別蒸留により精製して、tert-ブチル1-(5-シクロペンチル)-1-シクロプロパンカルボキシレート(31.5g、73%)を無色の液体として得た。沸点: T=67~74℃(p=0.001mbar)。

¹H NMR(CDCl₃): δ=3.52(t, J=6.6Hz, 2H)、1.77(

五重線, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2 H), $1.48 \sim 1.38 \text{ (m, } 6 \text{ H)}$, $1.42 \text{ (s, } 9 \text{ H)}$, $1.10 \text{ (dd, } J = 6.5 \text{ Hz, } 3.8 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$, $0.59 \text{ (dd, } J = 6.6, 3.9 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$ 。 ^{13}C NMR (CDCl_3): $= 174.1, 79.9, 45.2, 34.2, 32.7, 28.2 \text{ (3x)}, 27.20, 27.17, 24.3, 15.4 \text{ (2x)}$ 。 HRMS $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{ClO}_2 \text{ (MH}^+)$ の計算値: 247.1465 、実測値: 247.1465 。

【0560】

6.61 tert-ブチル 1-(5-ヨードペンチル)-1-シクロプロパンカルボキシレート。

【0561】

tert-ブチル 1-(5-シクロペンチル)-1-シクロプロパンカルボキシレート (31.5 g , 128 mmol) を 2-ブタノン (150 mL) に溶かした溶液に、 NaI (24.9 g , 166 mmol) を加えた。反応混合物を 24 時間還流下で攪拌し、ヘプタン (220 mL) で希釈し、ガラスフィルター中のシリカの層 (2 cm まで) を介して濾過した。ヘプタンと EtOAc の混合物 ($3:1$, $5 \times 100 \text{ mL}$) を用いて、残渣を溶出させた。合わせた濾液と溶出液を真空中で蒸発させて、tert-ブチル 1-(5-ヨードペンチル)-1-シクロプロパンカルボキシレート (42.3 g , 99%) を薄黄色の液体として得た。 ^1H NMR (CDCl_3): $= 3.18 \text{ (t, } J = 7.1 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$, $1.82 \text{ (五重線, } J = 7.1 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$, $1.48 \sim 1.33 \text{ (m, } 6 \text{ H)}$, $1.42 \text{ (s, } 9 \text{ H)}$, $1.10 \text{ (dd, } J = 6.8 \text{ Hz, } 3.8 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$, $0.58 \text{ (dd, } J = 6.6, 3.9 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$ 。 ^{13}C NMR (CDCl_3): $= 174.0, 79.9, 34.1, 33.6, 30.8, 28.2 \text{ (3x)}, 26.8, 24.3, 15.4 \text{ (2x)}, 7.4$ 。 HRMS $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{IO}_2 \text{ (M}^+)$ の計算値: 338.0743 、実測値: 338.0743 。

【0562】

6.62 tert-ブチル 1-11-[1-(tert-ブトキシカルボニル)シクロプロピル]-6-オキソウンデシル-1-シクロプロパンカルボキシレート。

【0563】

窒素雰囲気下において 0 で、 KOtBu (8.35 g , 74.6 mmol) を、 TosMIC (13.84 g , 70.9 mmol) を DMAc (100 mL) に溶かした溶液に加えた。次いで tert-ブチル 1-(5-ヨードペンチル)-1-シクロプロパンカルボキシレート (24.0 g , 71.0 mmol) を 15 分間一滴ずつ加え、反応混合物を室温に温め、0.5 時間攪拌し、再度 0 に冷却した。他の部分の KOtBu (8.35 g , 74.6 mmol) および tert-ブチル 1-(5-ヨードペンチル)-1-シクロプロパンカルボキシレート (24.0 g , 71 mmol , 15 分間) を加え、生成した混合物を室温に温めた。2 時間後、反応混合物を氷/ H_2O (300 mL) の混合物に注ぎ、 Et_2O ($3 \times 150 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層に EtOAc (100 mL) を加え、生成した溶液を、ブライン (100 mL)、 H_2O (100 mL) および Na_2SO_3 水溶液 (10%, 50 mL) の混合物で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で蒸発させた。残りの残渣を EtOAc (100 mL) 中にとり、ガラスフィルター中のシリカの層を介して濾過した (溶出: ヘプタン: $\text{EtOAc} = 1:1$, $5 \times 80 \text{ mL}$)。合わせた濾液と洗浄液を真空中で蒸発させた。残りの油を CH_2Cl_2 (400 mL) に溶かし、濃 HCl 水溶液 (11.4 mL) を加えた。0.5 時間後、反応混合物を飽和水性 NaHCO_3 (250 mL) で処理し、0.5 時間攪拌した。層を分離し、水性相を CH_2Cl_2 (200 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で蒸発させた。残りの残渣をヘプタンに溶かし、3 日間放置し、その間に沈降が起こった。残渣をデカンテーションによって分離し、ヘプタン ($3 \times 75 \text{ mL}$) で洗浄した。合わせたヘプタン層を真空中で蒸発させ、生成した油をカラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘプタン: $\text{EtOAc} = 12:1$) によって精製して、tert-ブチル 1-11-[1-(tert-ブトキシカルボニル)シクロプロピル]-6-オキソウンデシ

ル - 1 - シクロプロパンカルボキシレート (16.3 g、 ^1H NMR により > 90 % 純粋、46 %) を無色の油として得た。 ^1H NMR (CDCl_3) : δ = 2.37 (t, J = 7.4 Hz, 4H)、1.62 ~ 1.49 (五重線, J = 7.4 Hz, 4H)、1.48 ~ 1.36 (m, 8H)、1.41 (s, 18H)、1.33 ~ 1.20 (m, 4H) 1.09 (dd, J = 6.5, 3.8 Hz, 4H)、0.58 (dd, J = 6.6, 3.9 Hz, 4H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3) : δ = 210.9、174.1 (2x)、79.8 (2x)、42.9 (2x)、34.1 (2x)、29.6 (2x)、28.2 (6x)、27.7 (2x)、24.4 (2x)、24.0 (2x)、15.4 (4x)。HRMS $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{Na}$ (MNa^+) の計算値 : 473.3243、実測値 473.3233。

【0564】

6.63 tert - ブチル 1 - 11 - [1 - (tert - ブトキシカルボニル) シクロプロピル] - 6 - ヒドロキシウンデシル - 1 - シクロプロパンカルボキシレート。

【0565】

tert - ブチル 1 - 11 - [1 - (tert - ブトキシカルボニル) シクロプロピル] - 6 - オキシウンデシル - 1 - シクロプロパンカルボキシレート (7.87 g、17.4 mmol) を EtOH (40 mL) に溶かした溶液を、0 で2分間まで NaBH_4 (0.726 g、19.2 mmol) を用いて少しずつ処理した。反応混合物を室温で1.5時間攪拌し、次いで H_2O と氷の混合物 (200 mL) に注いだ。生成した混合物を Et_2O (2 x 200 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で蒸発させた。残りの残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘプタン : EtOAc = 8 : 1) によって精製して、tert - ブチル 1 - 11 - [1 - (tert - ブトキシカルボニル) シクロプロピル] - 6 - ヒドロキシウンデシル - 1 - シクロプロパンカルボキシレート (7.00 g、89 %) を無色の油として得た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ = 3.61 ~ 3.51 (m, 1H)、1.49 ~ 1.21 (m, 39H) 1.09 (dd, J = 6.5, 3.8 Hz, 4H)、0.58 (dd, J = 6.5, 3.8 Hz, 4H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 174.2 (2x)、79.7 (2x)、71.9, 37.6 (2x)、34.2 (2x)、30.0 (2x)、28.2 (6x)、27.9 (2x)、25.8 (2x)、24.4 (2x)、15.4 (2x)、15.3 (2x)。HRMS $\text{C}_{27}\text{H}_{49}\text{O}_5$ ($\text{M} + \text{H}^+$) の計算値 : 453.3580、実測値 453.3550。

【0566】

6.64 1 - [11 - (1 - カルボキシシクロプロピル) - 6 - ヒドロキシウンデシル] - 1 - シクロプロパンカルボン酸。

【0567】

tert - ブチル 1 - 11 - [1 - (tert - ブトキシカルボニル) シクロプロピル] - 6 - ヒドロキシウンデシル - 1 - シクロプロパンカルボキシレート (6.49 g、14.4 mmol) を 1, 4 - ジオキサン (70 mL) に溶かした溶液を濃 HCl 水溶液 (70 mL) で処理し、一晚攪拌した。次いでこの混合物を氷と H_2O の混合物 (1 : 1、300 mL) で処理し、EtOAc (3 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 x 100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で蒸発させた。残りの油をトルエン (2 x 50 mL)、 CH_2Cl_2 (50 mL) および Et_2O (3 x 50 mL) から真空中で同時蒸発させ、最後に3時間65 において真空中でさらに濃縮して、1 - [11 - (1 - カルボキシシクロプロピル) - 6 - ヒドロキシウンデシル] - 1 - シクロプロパンカルボン酸 (5.08 g、100 %) を、 Et_2O (4 % (w/w)) およびトルエン (0.5 % (w/w)) で汚染された薄黄色の油として得た。濃厚な油が10日間後に自然に結晶化し始め、その後 H_2O (100 mL) を加えた。生成した混合物を3日間放置し、このようにして得た結晶物質を濾過し、空気乾燥させて、1 - [11 - (1 - カルボキシシクロプロピル) - 6 - ヒドロキシウンデシル] - 1 - シクロプロパンカルボン酸 (4.64 g、95 %) を無色の結晶として得た。融点 : 87 ~ 91 。

10

20

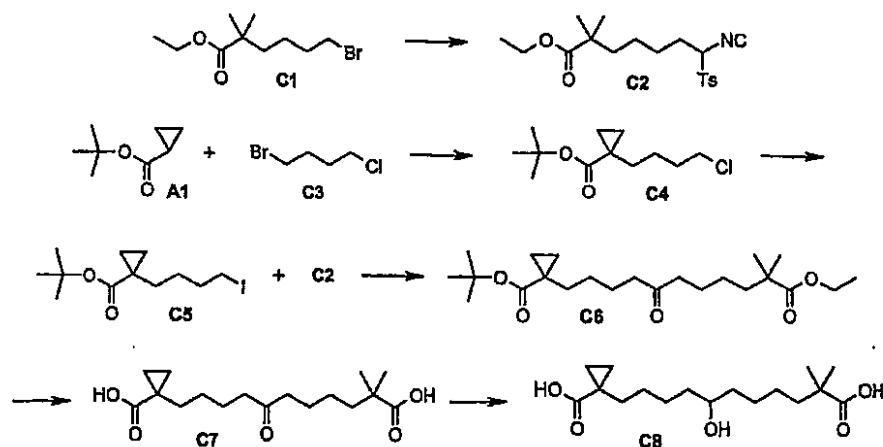
30

40

50

^1H NMR (CDCl_3) = 5.50 (br s, 3H)、3.58, (br s, 1H)、1.53 ~ 1.22 (m, 20H) 1.25 (dd, $J = 6.6, 3.9\text{ Hz}$, 4H)、0.74 (dd, $J = 6.9, 3.9\text{ Hz}$, 4H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3) = 181.6 (2x)、72.0、37.3 (2x)、33.7 (2x)、29.9 (2x)、27.6 (2x)、25.6 (2x)、23.5 (2x)、16.7 (2x)、16.6 (2x)。元素分析： $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_5$ の計算値：C, 67.03; H, 9.47。実測値：C, 66.83; H, 9.24。

【化126】



10

20

【0568】

6.65 {7-エトキシ-6,6-ジメチル-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-7-オキソヘプチル} (メチリジン) アンモニウム。

【0569】

K_2CO_3 (13.18 g, 95.6 mmol) および Bu_4NI (2.35 g, 6.36 mmol) を乾燥 DMF (50 mL) に溶かした混合物に、エチル 2,2-ジメチル-6-プロモヘキサノエート (Ackerley, N.; Brewster, A.G.; Brown, G.R.; Clarke, D.S.; Foubister, A.J.; Griffin, S.J.; Hudson, J.A.; Smithers, M.J.; Whittamore, P.R.O., J. Med. Chem., 1995, 38, 1608 ~ 1628 に従い調製したもの、24.00 g, 95.6 mmol) および TosMIC (12.41 g, 63.7 mmol) を乾燥 DMF (50 mL) に溶かした溶液を、激しく攪拌しながら窒素雰囲気下で 20 分間加えた。4 日後、氷浴で冷却することによって温度を 25 °C 未満に保ちながら、 H_2O (100 mL) を一滴ずつ加えた。生成した混合物を Et_2O (3 x 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaHCO_3 (2 x 200 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で蒸発させた。残りの残渣を、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘプタン： $\text{EtOAc} = 6:1$; NaHCO_3 の層をカラムの底部に置いた) によって精製して、{7-エトキシ-6,6-ジメチル-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-7-オキソヘプチル} (メチリジン) アンモニウム (15.68 g, 42.8 mmol, 67%) を薄黄色の油として得て、放置するとゆっくりと凝固した。4 まででの $i\text{Pr}_2\text{O}$ /ヘプタンからの再結晶化後に、分析用サンプルを得て (0.43 g)、{7-エトキシ-6,6-ジメチル-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-7-オキソヘプチル} (メチリジン) アンモニウム (0.30 g) を白い固体として得た。融点：38 ~ 39 °C。

30

40

^1H NMR (CDCl_3): = 7.84 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H)、7.40 (d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 2H)、4.43 (dd, $J = 3.3, 10.8\text{ Hz}$, 1H)、4.10 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H)、2.48 (s, 3H)、2.23 ~ 2.12 (m, 1H)、1.90 ~ 1.77 (m, 1H)、1.66 ~ 1.40 (m, 4H)、1.38 ~ 1.22 (m, 2H)、1.24 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H)、1.15 (s, 6H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3): = 177.3、164.6、146.3、131.0、129.93 (2x)、129.87 (2x)、72.8、60.4、42.2、40

50

. 2、28.4、26.0、25.35、25.30、24.2、22.0、14.5。
 元素分析：C₁₉H₂₇NO₄Sの計算値：C，62.44；H，7.45；N，3.83、実測値：C，62.57；H，7.57；N，3.96。

【0570】

6.66 tert-ブチル1-(4-クロロブチル)-1-シクロプロパンカルボキシレート。

【0571】

アルゴン雰囲気下において0℃で、BuLi(2.5M、ヘキサン中、37mL、92.5mmol)を、iPr₂NH(12.3mL、88mmol、NaOHから蒸留したもの)を乾燥THF(150mL)に溶かした溶液に10分間一滴ずつ加えた。反応混合物を20分間攪拌し、-70℃に冷却し、次いでtert-ブチルシクロプロパンカルボキシレート(Kohlrausch、K.W.F.; Skrabal、R.; Z.Elektrochem.Angew.Phys.Chem、1937、43、282~285に従い調製したもの、12.5g、88mmol)を、20分間一滴ずつ加えた。3分後、1-ブromo-4-クロロブタン(13.7mL、20.1g、117mmol)を15分間一滴ずつ加えた。反応混合物を室温に到達させ、水性飽和NH₄Cl(200mL)と氷(50mL)の混合物中に注ぎ、Et₂O(1×200mL、1×100mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で蒸発させた。残りの油を分別蒸留により精製して、tert-ブチル1-(4-クロロブチル)-1-シクロプロパンカルボキシレート(10.73g、52%)を無色の油として得た。沸点：T=57~61℃(p=0.001mbar)。¹H NMR(CDCl₃): δ=3.52(t, J=6.6Hz, 2H)、1.76(五重線, J=6.8Hz, 2H)、1.64~1.54(m, 2H)、1.51~1.46(m, 2H)、1.42(s, 9H)、1.12(dd, J=6.6, 3.9Hz, 2H)、0.60(dd, J=6.6, 3.9Hz, 2H)。¹³C NMR(CDCl₃): δ=173.9、80.0、45.1、33.6、32.9、28.2(3x)、25.3、24.2、15.4(2x)。HRMS C₁₂H₂₂ClO₂(MH⁺)の計算値: 233.1308、実測値: 233.1308。

【0572】

6.67 tert-ブチル1-(4-ヨードブチル)-1-シクロプロパンカルボキシレート。

【0573】

tert-ブチル1-(4-クロロブチル)-1-シクロプロパンカルボキシレート(10.6g、45.7mmol)を2-ブタノン(50mL)に溶かした溶液に、NaI(8.23g、54.5mmol)を加えた。反応混合物を一晩還流下で攪拌し、Et₂O(100mL)で希釈し、H₂O(100mL)および水性Na₂S₂O₄(0.5M、10mL)およびブライン(50mL)の混合物で洗浄した。有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で蒸発させて、tert-ブチル1-(4-ヨードブチル)-1-シクロプロパンカルボキシレート(14.8g、GCにより94%純粋、94%)を薄黄色の液体として得た。¹H NMR(CDCl₃): δ=3.18(t, J=6.9Hz, 2H)、1.76(五重線, J=7.1Hz, 2H)、1.62~1.45(m, 4H)、1.43(s, 9H)、1.12(dd, J=6.7Hz, 3.8Hz, 2H)、0.60(dd, J=6.6Hz, 3.9Hz, 2H)。¹³C NMR(CDCl₃): δ=173.9、80.0、33.8、33.3、28.9、28.2(3x)、24.2、15.5(2x)、7.2。HRMS C₁₂H₂₁IO₂(M⁺)の計算値: 324.0587、実測値: 324.0587。

【0574】

6.68 エチル-11-[1-(t-ブトキシカルボニル)シクロプロピル]-2,2-ジメチル-7-オキソウンデカノエート。

【0575】

窒素雰囲気下において0℃で、{7-エトキシ-6,6-ジメチル-1-[(4-メチ

10

20

30

40

50

ルフェニル)スルホニル]-7-オキソヘプチル}(メチリジン)アンモニウム(20.5 g、55.9 mmol)をN,N-ジメチルアセトアミド(DMAc、125 mL)に溶かした溶液、次にtert-ブチル1-(4-ヨードブチル)-1-シクロプロパンカルボキシレート(18.11 g、55.9 mmol)をDMAc(125 mL)に溶かした溶液を、KOBu(6.57 g、58.7 mmol)をDMAc(250 mL)に溶かした溶液に、それぞれ30分間および20分間一滴ずつ加えた。混合物を室温に到達させ、100分間攪拌を続けた。次いで反応混合物を、氷浴で冷却しながらH₂O(250 mL)を一滴ずつ加えることによってクエンチした。生成した混合物はEt₂O(3×250 mL)で抽出し、合わせた有機層はブライン(2×250 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で蒸発させて黄色い油(31.79 g)を得た。この油の一部(30.63 g)をCH₂Cl₂(300 mL)に溶かし、濃HCl水溶液(23 mL)を加えた。2時間激しく攪拌した後、H₂O(250 mL)を加えた。層を分離し、水性相はCH₂Cl₂(3×250 mL)で抽出した。合わせた有機相を飽和水性NaHCO₃(250 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で蒸発させた。黄色い油と白い固体の残りの懸濁液にヘプタン(50 mLまで)を加え、白い固体は濾過除去し、ヘプタン(50 mLまで)で洗浄した。濾液は室温で2日間保存し、より白い固体が形成され、これをシリカの層(1 cmまで)を介して濾過除去し、ヘプタン(50 mLまで)で洗浄した。合わせた濾液を真空中で蒸発させて、不純なエチル-11-[1-(t-ブトキシカルボニル)シクロプロピル]-2,2-ジメチル-7-オキソウンデカノエート(17.90 g)を無色の油として得た。このバッチをカラムクロマトグラフィー(シリカ、ヘプタン:EtOAc=40:1)によりさらに精製して、エチル-11-[1-(t-ブトキシカルボニル)シクロプロピル]-2,2-ジメチル-7-オキソウンデカノエート(9.83 g、NMRによって>90%純粋、43%)を無色の油として得た。¹H NMR(CDCl₃): = 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、2.38 (t, J = 7.2 Hz, 4H)、1.62~1.35 (m, 10H)、1.41 (s, 9H)、1.26~1.17 (m, 2H)、1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、1.14 (s, 6H)、1.09 (dd, J = 6.9, 4.2 Hz, 2H)、0.59 (dd, J = 6.3, 3.6 Hz, 2H)。¹³C NMR: 210.5、177.4、174.0、79.8、60.2、42.8、42.6、42.1、40.5、34.0、28.2 (3x)、27.5、25.2 (2x)、24.7、24.3、24.2、24.1、15.3 (2x)、14.4。HRMS C₂₃H₄₁O₅ (MH⁺)の計算値: 397.2954、実測値: 397.2956。

【0576】

6.69 11-(1-カルボキシシクロプロピル)-2,2-ジメチル-7-オキソウンデカン酸。

【0577】

エチル-11-[1-(t-ブトキシカルボニル)シクロプロピル]-2,2-ジメチル-7-オキソウンデカノエート(9.27 g、NMRによって>90%純粋、21.0 mmol)をHCO₂H(50 mL)に溶かした溶液を、1.5時間攪拌し、真空中で蒸発させ、トルエン(10 mL)から同時蒸発させた。残りの残渣はEtOHとH₂Oの混合物(2:1、100 mL)に溶かし、NaOH(5.33 g、132 mmol)を加えた。生成した透明な溶液を80 に温め、5時間後にEtOHを真空中で蒸発させた。残りの溶液はH₂Oで100 mLまで希釈し、Et₂O(3×100 mL)で抽出し、濃HCl水溶液(9 mLまで)を用いてpH1まで酸性状態にし、Et₂O(3×100 mL)で抽出した。後者の有機層を合せ、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で蒸発させた。残りの残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカ、ヘプタン:EtOAc=2:1(1%(v/v)のHOAcを含む))によって精製して、-18 で数日間保存すると固体になる、11-(1-カルボキシシクロプロピル)-2,2-ジメチル-7-オキソウンデカン酸(5.83 g、¹H NMRにより>90%純粋、80%)を薄黄色の油として得た。融点: 49~52。 ¹H NMR(CD₃OD): = 2.44 (t, J = 7.2 H

z, 4H)、1.57~1.42(m, 10H)、1.30~1.19(m, 2H)、1.17~1.07(m, 2H)、1.14(s, 6H)、0.59(dd, J = 6.6, 3.9 Hz, 2H)。¹³C NMR(CD₃OD): = 213.5、181.4、178.9、43.5、43.4、43.0、41.7、34.9、28.5、25.9(3x)、25.5、25.2、24.3、16.4(2x)。元素分析: C₁₇H₂₅O₅の計算値: C, 65.36; H, 9.03、実測値: C, 65.06; H, 9.02。

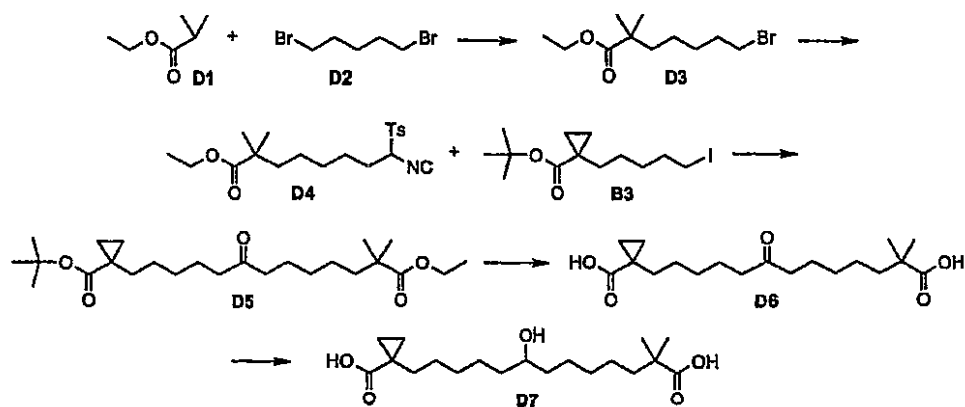
【0578】

6.70 11-(1-カルボキシシクロプロピル)-7-ヒドロキシ-2,2-ジメチルウンデカン酸。

【0579】

11-(1-カルボキシシクロプロピル)-2,2-ジメチル-7-オキソウンデカン酸(3.63 g、NMRによって>90%純粋、10.4 mmol)をiPrOH(20 mL)およびH₂O(20 mL)に溶かした混合物に、NaOH(0.94 g、23.5 mmol)を加えた。5分の攪拌の後、NaBH₄(0.24 g、6.3 mmol)を生成した透明な溶液に加えた。19時間後、混合物をHCl水溶液(2 M)を用いてpH 1まで酸性状態にし、Et₂O(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(1×50 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で蒸発させた。残りの残渣を真空中でEtOAcから同時蒸発させて、11-(1-カルボキシシクロプロピル)-7-ヒドロキシ-2,2-ジメチルウンデカン酸(3.43 g、93%、8%(w/w) EtOAcおよび3%(w/w) iPrOHを含む)を粘性のある無色の油として得た。¹H NMR(CD₃OD): = 3.5(br s, 1H)、1.56~1.27(m, 16H)、1.16(s, 6H)、1.16~1.14(m, 2H)、0.72(dd, J = 3.4, 6.6 Hz, 2H)。¹³C NMR(CD₃OD): = 181.6、179.1、72.3、43.1、42.0、38.5、38.4、35.2、29.0、27.5、27.1、26.4、26.0、25.9、24.4、16.43、16.38。HRMS C₁₇H₃₁O₅(M+H⁺)の計算値: 315.2171、実測値 315.2175。

【化127】



【0580】

6.71 エチル7-ブロモ-2,2-ジメチルヘプタノエート。

【0581】

アルゴン雰囲気下において-78℃で、イソ酪酸エチル(124.0 g、1.06 mol)およびDMPU(5 mL)をTHF(160 mL)に溶かした溶液に、LDA(750 mL、2 M)を加えた。30分後、1,5-ジブロモペンタン(313 g、1.32 mol)を少しずつ加えた。反応混合物を一晩攪拌し、徐々に室温に温めた。混合物は氷(500 g)、飽和NH₄Cl(400 mL)およびHCl水溶液(6 M、400 mL)で加水分解し、溶液はEt₂O(3×300 mL)で抽出した。有機層は半飽和NaCl溶液(2×300 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で蒸発させた。残りの

残渣を減圧下での蒸留によって精製して、エチル 7 - ブロモ - 2 , 2 - ジメチルヘプタノエート (97 . 4 g、32 %) を無色の油として得た。沸点: $T = 109 \sim 110$ ($p = 1.5 \sim 2$ トル)。 ^1H NMR (CDCl_3) : $\delta = 4.15$ (q , $J = 7.2$ Hz , 2 H)、 3.40 (t , $J = 6.9$ Hz , 2 H)、 $1.90 \sim 1.83$ (m , 2 H)、 $1.55 \sim 1.37$ (m , 4 H)、 1.25 (t , $J = 6.9$ Hz , 3 H)、 $1.30 \sim 1.22$ (m , 2 H)、 1.16 (s , 6 H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3) : $\delta = 177.9$ 、 60.3 、 42.2 、 40.5 、 33.7 、 32.7 、 28.6 、 25.2 、 24.2 、 14.3 。 HRMS $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{BrO}_2$ (MH^+) の計算値: 265.0803 、実測値: 265.0816 。

【 0582 】

10

6 . 72 { 8 - エトキシ - 7 , 7 - ジメチル - 1 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - 8 - オキソオクチル } (メチリジン) アンモニウム。

【 0583 】

窒素雰囲気下において、TosMIC (10 . 01 g、51 . 3 mmol) およびエチル 7 - ブロモ - 2 , 2 - ジメチルヘプタノエート (20 . 41 g、77 . 0 mmol) を乾燥 DMF (100 mL) に溶かし、 Bu_4NI (1 . 89 g、5 . 12 mmol) および K_2CO_3 (10 . 62 g、76 . 8 mmol) を、激しく攪拌しながら加えた。5 日後、反応混合物を氷 / H_2O 混合物 (500 mL) に注ぎ、 Et_2O (1×200 mL、 2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で蒸発させた。残りの残渣はカラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘプタン: $\text{EtOAc} = 3:1$) によって精製して、エチル 7 - ブロモ - 2 , 2 - ジメチルヘプタノエート (5 . 67 g、GC により 90 % 純粋)、{ 8 - エトキシ - 7 , 7 - ジメチル - 1 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - 8 - オキソオクチル } (メチリジン) アンモニウムの不純バッチ (0 . 94 g)、および無色の油としての、純粋な { 8 - エトキシ - 7 , 7 - ジメチル - 1 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - 8 - オキソオクチル } (メチリジン) アンモニウム (11 . 83 g、61 %) をこの溶出順で得た。 ^1H NMR (CDCl_3) : $\delta = 7.86$ (d , $J = 8.1$ Hz , 2 H)、 7.43 (d , $J = 8.1$ Hz , 2 H)、 4.45 (dd , $J = 10.9$, 3.5 Hz , 1 H)、 4.11 (q , $J = 7.2$ Hz , 2 H)、 2.49 (s , 3 H)、 $2.22 \sim 2.11$ (m , 1 H)、 $1.90 \sim 1.77$ (m , 1 H)、 $1.67 \sim 1.57$ (m , 1 H)、 $1.53 \sim 1.42$ (m , 3 H)、 1.24 (t , $J = 7.2$ Hz , 3 H)、 $1.39 \sim 1.20$ (m , 4 H)、 1.15 (s , 6 H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3) : $\delta = 177.8$ 、 164.8 、 146.5 、 131.1 、 130.1 ($2 \times$)、 130.0 ($2 \times$)、 72.8 、 60.2 、 42.0 、 40.3 、 29.0 、 28.3 、 25.12 、 25.06 ($2 \times$)、 24.5 、 21.7 、 14.2 。 HRMS $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NNaO}_4\text{S}$ (MNa^+) の計算値: 402.1715 、実測値: 402.1736 。

20

30

【 0584 】

6 . 73 エチル - 13 - [1 - (t - ブトキシカルボニル) シクロプロピル] - 2 , 2 - ジメチル - 8 - オキソトリデカノエート。

【 0585 】

40

窒素雰囲気下において 0 で、{ 8 - エトキシ - 7 , 7 - ジメチル - 1 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - 8 - オキソオクチル } (メチリジン) アンモニウム (28 . 4 g、75 . 0 mmol) を N,N - ジメチルアセトアミド (DMAc、125 mL) に溶かした溶液、次に tert - ブチル 1 - (5 - ヨードペンチル) - 1 - シクロプロパンカルボキシレート (B3、25 . 4 g、75 . 0 mmol) を DMAc (125 mL) に溶かした溶液を、 KOtBu (8 . 83 g、79 . 0 mmol) を DMAc (125 mL) に溶かした溶液に、それぞれ 60 分間および 30 分間一滴ずつ加えた。混合物を室温に到達させ、2 時間攪拌を続けた。次いで反応混合物を、氷浴で冷却しながら H_2O (250 mL) を一滴ずつ加えることによってクエンチした。生成した混合物を Et_2O (3×250 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (2×250 mL) で洗浄し、乾燥さ

50

せ (Na_2SO_4)、真空中で蒸発させて黄色い油 (43.02 g) を得た。この油の一部 (42.50 g) を CH_2Cl_2 (250 mL) に溶かし、濃 HCl 水溶液 (34 mL) を加えた。1.5 時間激しく攪拌した後、 H_2O (250 mL) を加えた。層を分離し、水性相は CH_2Cl_2 (3 × 250 mL) で抽出した。合わせた有機相は飽和水性 NaHCO_3 (250 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で蒸発させた。残りの残渣は、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘプタン: EtOAc = 8:1) により精製して、エチル - 13 - [1 - (t - ブトキシカルボニル) シクロプロピル] - 2, 2 - ジメチル - 8 - オキソトリデカノエート (19.0 g、 ^1H NMR により 95% 純粋、57%) を薄黄色の油として得た。 ^1H NMR (CDCl_3): δ = 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、2.37 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.36 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、1.62 ~ 1.35 (m, 10H)、1.41 (s, 9H)、1.30 ~ 1.21 (m, 6H)、1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、1.14 (s, 6H)、1.09 (dd, J = 6.6, 3.9 Hz, 2H)、0.58 (dd, J = 6.3, 3.6 Hz, 2H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 210.8、177.6、174.1、79.8、60.2、42.9、42.8、42.2、40.6、34.1、29.8、29.6、28.2 (3x)、27.6、25.3 (2x)、24.9、24.3、23.9、23.8、15.3 (2x)、14.4。HRMS $\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{O}_5$ (MH^+) の計算値: 425.3267、実測値: 425.3267。

【0586】

6.74 13 - (1 - カルボキシシクロプロピル) - 2, 2 - ジメチル - 8 - オキソトリデカン酸。

【0587】

エチル - 13 - [1 - (t - ブトキシカルボニル) シクロプロピル] - 2, 2 - ジメチル - 8 - オキソトリデカノエート (18.34 g、43.3 mmol) を HCO_2H (50 mL) に溶かした溶液を 1.5 時間攪拌し、真空中で蒸発させ、トルエン (10 mL) から同時蒸発させた。残りの残渣は EtOH と H_2O の混合物 (2:1、250 mL) に溶かし、 NaOH (9.68 g、241 mmol) を加えた。生成した透明な溶液を 80

に温め、5 時間後に EtOH を真空中で蒸発させた。残りの溶液は H_2O で 250 mL まで希釈し、 Et_2O (3 × 250 mL) で抽出し、濃 HCl 水溶液 (18 mL まで) を用いて pH 1 まで酸性状態にし、 Et_2O (3 × 250 mL) で抽出した。後者の有機層を合せ、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で蒸発させて、一晩で凝固した黄色い油を得た。残りの残渣を $i\text{Pr}_2\text{O}$ / ヘプタンから再結晶化させて、13 - (1 - カルボキシシクロプロピル) - 2, 2 - ジメチル - 8 - オキソトリデカン酸 (9.47 g、57%) を白い固体として得た。母液を真空中で蒸発させ、残りの残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘプタン: EtOAc = 2:1 (1% (v/v) の HOAc を含む)) および $i\text{Pr}_2\text{O}$ / ヘプタンからの再結晶化によって精製して、第二バッチの 13 - (1 - カルボキシシクロプロピル) - 2, 2 - ジメチル - 8 - オキソトリデカン酸 (2.23 g、14%) を白い固体として得た。融点 = 65 ~ 66。 ^1H NMR: (CD_3OD): δ = 2.43 (t, J = 7.2 Hz, 4H)、1.58 ~ 1.42 (m, 10H)、1.35 ~ 1.20 (m, 6H)、1.14 (s, 6H)、1.15 ~ 1.06 (m, 2H)、0.70 (dd, J = 6.6, 3.9 Hz, 2H)。 ^{13}C NMR: (CD_3OD): δ = 213.8、181.6、179.0、43.6、43.5、43.1、41.9、35.1、31.0、30.6、28.7、26.2、25.9 (2x)、25.02、24.96、24.4、16.4 (2x)。元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_5$ の計算値: C, 67.03; H, 9.47、実測値: C, 66.86; H, 9.50。

【0588】

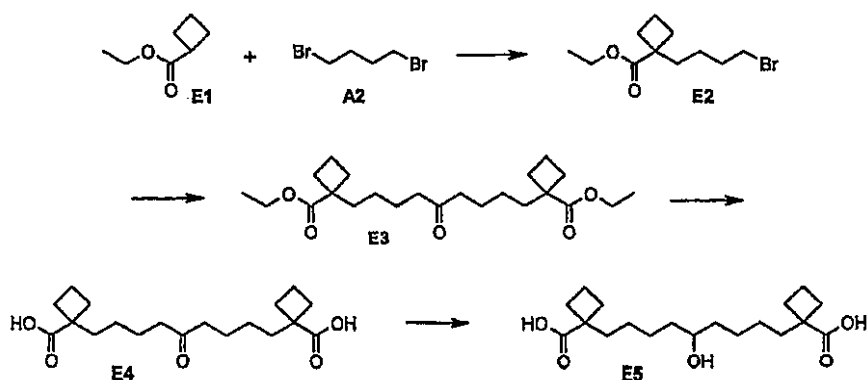
6.75 13 - (1 - カルボキシシクロプロピル) - 8 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルトリデカン酸。

【0589】

13 - (1 - カルボキシシクロプロピル) - 2, 2 - ジメチル - 8 - オキソトリデカン

酸 (3.67 g、10.8 mmol) を $i\text{PrOH}$ (20 mL) および H_2O (20 mL) に溶かした混合物に、 NaOH (0.90 g、22.5 mmol) を加えた。5 分の攪拌の後、 NaBH_4 (0.20 g、5.3 mmol) を生成した透明な溶液に加えた。追加の NaBH_4 (0.10 g) を 100 分の攪拌後に加えた。16 時間後、混合物を HCl 水溶液 (1 M) を用いて pH 1 まで酸性状態にし、 Et_2O (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で蒸発させ、真空中で EtOAc (2 × 15 mL) から同時蒸発させて、13 - (1 - カルボキシシクロプロピル) - 8 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルトリデカン酸 (3.99 g、97%、10% (w/w) EtOAc を含む) を粘性のある無色の油として得た。 ^1H NMR (CD_3OD): δ = 3.48 (m, 1H)、1.50 ~ 1.21 (m, 20H)、1.14 (s, 6H)、1.14 ~ 1.12 (m, 2H)、0.70 (dd, J = 3.9, 6.3 Hz, 2H)。 ^{13}C NMR (CD_3OD): δ = 181.6、179.0、72.4、43.2、42.0、38.6、38.5、35.2、31.5、31.2、28.9、26.94、26.87、26.3、25.94、25.92、24.4、13.67、16.36。HRMS $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{O}_5$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺ の計算値: 343.2484、実測値 343.2487。

【化 128】



【0590】

6.76 エチル 1 - (4 - クロロブチル) - 1 - シクロブタンカルボキシレート。

【0591】

窒素雰囲気下において ~7 °C で、 BuLi (2.5 M、ヘキサン中、52.8 mL、132 mmol) を、 $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (18.52 mL、132 mmol、 NaOH から蒸留したもの) を乾燥 THF (70 mL) に溶かした溶液に 10 分間一滴ずつ加えた。反応混合物を室温に温め、0.5 時間攪拌し、-60 °C に冷却し、次いでエチル 1 - シクロブタンカルボキシレート (Torok, B.; Molnar, A., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1993, 7, 801 ~ 804 に従い調製したもの、14.05 g、110 mmol) を乾燥 THF (30 mL) に溶かしたものを、20 分間一滴ずつ加えた。生成した混合物を 20 分間で 0 °C に温め、-60 °C に再度冷却し、次いで 1 - ブロモ - 4 - クロロブタン (19.1 mL、165 mmol) を乾燥 THF (30 mL) に溶かした溶液を、20 分間一滴ずつ加え、その後温度を 15 分間で -20 °C に上昇させた。1.5 時間後、温度を -10 °C に上昇させ、攪拌を 1 時間続けた。反応混合物を室温に到達させ、水性飽和 NH_4Cl (200 mL) と氷 (50 mL) の混合物中に注ぎ、 Et_2O (500 mL) で抽出した。有機層はブライン (250 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で蒸発させた。残りの油は減圧下で分別蒸留により精製して、エチル 1 - (4 - クロロブチル) - 1 - シクロブタンカルボキシレート (20.53 g、86%) を濃厚な無色の油として得た。 ^1H NMR (CDCl_3): δ = 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H)、3.51 (t, J = 6.8 Hz, 2H)、2.50 ~ 2.32 (m, 2H)、1.96 ~ 1.70 (m, 8H)、1.40 ~ 1.20 (m, 2H)、1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 176.6、60.3、47.6、44.8、37.3、3

2.8、30.1(2x)、22.4、15.8、14.4。HRMS $C_{11}H_{20}(^{37}Cl)O_2$ (MH^+) の計算値：221.1122、実測値：221.1116。

【0592】

6.77 エチル 1 - (4 - ヨードブチル) - 1 - シクロブタンカルボキシレート。

【0593】

エチル 1 - (4 - クロロブチル) - 1 - シクロブタンカルボキシレート (21.21 g、97.0 mmol) を 2 - ブタノン (125 mL) に溶かした溶液に、NaI (19.07 g、127 mmol) を加えた。反応混合物を 20 時間還流下で攪拌し、Et₂O (500 mL) で希釈した。生成した混合物を水性 Na₂S₂O₃ (10% (w/w)、250 mL)、ブライン (250 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発させて、エチル 1 - (4 - ヨードブチル) - 1 - シクロブタンカルボキシレート (29.91 g、99%) を薄黄色の油として得た。¹H NMR (CDCl₃) : δ = 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H)、3.17 (t, J = 6.9 Hz, 2H)、2.49 ~ 2.32 (m, 2H)、1.98 ~ 1.69 (m, 8H)、1.37 ~ 1.19 (m, 2H)、1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。¹³C NMR (CDCl₃) : δ = 176.5、60.3、47.5、36.9、33.7、30.1(2x)、26.0、15.7、14.5、6.8。HRMS $C_{11}H_{20}IO_2$ (MH^+) の計算値：311.0508、実測値：311.0511。

【0594】

6.78 エチル 1 - 9 - [1 - (エトキシカルボニル)シクロブチル] - 5 - オキソノニル - 1 - シクロブタンカルボキシレート。

【0595】

窒素雰囲気下において 0℃ で、KOtBu (8.61 g、76.7 mmol) を、エチル 1 - (4 - ヨードブチル) - 1 - シクロブタンカルボキシレート (24.83 g、80.1 mmol) および TosMIC (7.26 g、36.4 mmol) を DMAc (150 mL) に溶かした溶液に少しずつ加えた。30 分後、反応混合物を室温に温め、1.5 時間攪拌し、DMAc (10 mL) で希釈した。次いで、エチル 1 - (4 - ヨードブチル) - 1 - シクロブタンカルボキシレート (2.01 g、6.5 mmol) および KOtBu (0.81 g、7.2 mmol) を、次に他のエチル 1 - (4 - ヨードブチル) - 1 - シクロブタンカルボキシレート (1.00 g、3.2 mmol) および KOtBu (0.86 g、7.7 mmol) の一部分を 1 時間後に加えた。1 時間後、反応混合物を Et₂O (700 mL) と水性 NaCl (10%、500 mL) の混合物に注ぎ、層を分離した。有機相をブライン (1 × 500 mL、1 × 300 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発させた。残りの残渣は、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘプタン : EtOAc = 6 : 1) により精製して、エチル 1 - 9 - [1 - (エトキシカルボニル)シクロブチル] - 5 - イソシアノ - 5 - [(4 - メチルフェニル)スルホニル]ノニル - 1 - シクロブタンカルボキシレート (18.35 g) を薄黄色の油として得た。この油の一部 (15.62 g、27.9 mmol) を CH₂Cl₂ (200 mL) に溶かし、濃 HCl 水溶液 (75 mL) を加えた。2 時間激しく攪拌した後、H₂O (300 mL) を加え、層を分離した。水性相は CH₂Cl₂ (2 × 100 mL) で抽出し、合わせた CH₂Cl₂ 層は飽和水性 NaHCO₃ (2 × 250 mL) およびブライン (250 mL) で洗浄した。すべての水性層を合わせ、Et₂O (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた Et₂O 層は、飽和水性 NaHCO₃ (200 mL) およびブライン (200 mL) で洗浄した。CH₂Cl₂ 層と Et₂O 層を合わせ、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発させた。残りの残渣にヘプタン (150 mL) を加え、2 枚重ねの折りたたまれた濾過紙によって、この混合物を濾過した。濁った濾液を再度濾過して、透明な濾液を得て、これを真空中で蒸発させた。残りの残渣は、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘプタン : EtOAc = 6 : 1) により精製して、CH₂Cl₂ (100 mL) からの蒸発後に、エチル 1 - 9 - [1 - (エトキシカルボニル)シクロブチル] - 5 - オキソノニル - 1 - シクロブタンカルボキシレート (9.99 g、82%) を薄黄色の油として得た。¹H

NMR (CDCl₃): δ = 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 4H)、2.44 ~ 2.32 (m, 8H)、1.93 ~ 1.79 (m, 8H)、1.77 ~ 1.72 (m, 4H)、1.55 (五重線, J = 7.5 Hz, 4H)、1.25 (t, J = 7.1 Hz, 6H)、1.21 ~ 1.10 (m, 4H)。¹³C NMR (CDCl₃): δ = 210.2、176.7 (2x)、60.2 (2x)、47.6 (2x)、42.6 (2x)、37.9 (2x)、30.1 (4x)、24.7 (2x)、24.1 (2x)、15.7 (2x)、14.4 (2x)。HRMS C₂₃H₃₈O₅ (M⁺) の計算値: 394.2719、実測値: 394.2703。

【0596】

6.79 1 - [9 - (1 - カルボキシシクロブチル) - 5 - オキシノニル] - 1 - シクロ - ブタンカルボン酸。

10

【0597】

LiOH · H₂O (3.94 g、93.9 mmol) および H₂O (30 mL) を、エチル 1 - 9 - [1 - (エトキシカルボニル) シクロブチル] - 5 - オキシノニル - 1 - シクロブタンカルボキシレート (9.20 g、23.3 mmol) を EtOH (90 mL) に溶かした溶液に加え、生成した混合物を 17 時間還流温度で攪拌し、室温に冷却し、真空中で小体積に濃縮した。H₂O (150 mL) を加え、生成した混合物を Et₂O (50 mL) で抽出し、HCl 水溶液 (6 M、25 mL) を用いて酸性状態にし、Et₂O (1 × 100 mL、2 × 50 mL) で抽出した。後者の有機層を合せ、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発させた。残りの残渣は iPr₂O とヘプタンの混合物から再結晶化させ、1 - [9 - (1 - カルボキシシクロブチル) - 5 - オキシノニル] - 1 - シクロ - ブタンカルボン酸 (4.41 g、56%) を小さな白い顆粒として得た。融点 69 ~ 70 °C。¹H NMR (CDCl₃): δ = 11.2 (br s, 2H)、2.50 ~ 2.37 (m, 4H)、2.39 (t, J = 7.2 Hz, 4H)、1.96 ~ 1.84 (m, 8H)、1.81 ~ 1.75 (m, 4H)、1.57 (五重線, J = 7.4 Hz, 4H)、1.26 ~ 1.12 (m, 4H)。¹³C NMR (CDCl₃): δ = 210.6、183.4 (2x)、47.6 (2x)、42.7 (2x)、37.8 (2x)、30.1 (4x)、24.7 (2x)、24.1 (2x)、15.7 (2x)。元素分析: C₁₉H₃₀O₅ の計算値: C, 67.43; H, 8.93、実測値: C, 67.19; H, 8.97。

20

30

【0598】

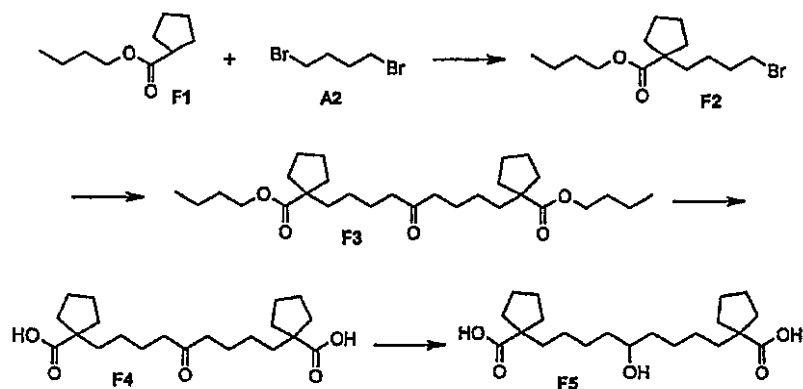
6.80 1 - [9 - (1 - カルボキシシクロブチル) - 5 - ヒドロキシノニル] - 1 - シクロブタンカルボン酸。

【0599】

1 - [9 - (1 - カルボキシシクロブチル) - 5 - オキシノニル] - 1 - シクロ - ブタンカルボン酸 (7.83 g、23.1 mmol) を、水性 NaOH (1 M、70 mL) および i-PrOH (70 mL) に溶かした溶液に、NaBH₄ (0.659 g、17.3 mmol) を加えた。3.5 時間の攪拌後、反応混合物を濃 HCl を用いて pH 1 まで酸性状態にし、Et₂O (1 × 250 mL、2 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (250 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮させた。残りの残渣を高真空下で乾燥させて、1 - [9 - (1 - カルボキシシクロブチル) - 5 - ヒドロキシノニル] - 1 - シクロブタンカルボン酸 (8.17 g、97%、7% (w/w) の Et₂O を含む) を濃厚な無色の油として得た。¹H NMR (CDCl₃): δ = 8.56 (br s, 3H)、3.58 (br s, 1H)、2.55 ~ 2.30 (m, 4H)、2.00 ~ 1.80 (m, 8H)、1.78 (t, J = 7.7 Hz, 4H)、1.52 ~ 1.15 (m, 12H)。¹³C NMR (CDCl₃): δ = 183.0 (2x)、71.7、47.7 (2x)、38.0 (2x)、37.1 (2x)、30.2 (2x)、30.1 (2x)、25.9 (2x)、25.0 (2x)、15.7 (2x)。

40

【化 1 2 9】



10

【 0 6 0 0】

6.81 ブチル 1 - (4 - ブロモ - ブチル) - シクロペンタンカルボキシレート。

【 0 6 0 1】

窒素雰囲気下において - 6 0 で、ブチルシクロペンタンカルボキシレート (Payne、G.B.; Smith、C.W.、J.Org.Chem.、1957、22、1680~1682に従い調製したもの、80.0 g、0.42 mol) および 1,4 - ジブロモブタン (183.3 g、0.84 mol) を乾燥 THF (700 mL) に溶かした溶液を、LDA (2 M、THF 中 / ヘプタン / エチルベンゼン、250 mL、0.50 mol) と乾燥 THF (250 mL) の混合物に 1.5 時間一滴ずつ加えた。その後、反応混合物を 3.5 時間中にゆっくりと室温に到達させた。次いで、反応混合物を氷冷した飽和 NH₄Cl 水溶液 (1 L) に注いだ。有機層を除去し、真空中で濃縮して小体積にした。水性層は Et₂O (3 × 250 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和 NH₄Cl 水溶液 (250 mL) およびブライン (2 × 250 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発させた。残りの残渣は分別蒸留により精製して、ブチル 1 - (4 - ブロモ - ブチル) - シクロペンタンカルボキシレート (62.8 g、49%) を明るい黄色の液体として得た。沸点: T = 116 ~ 117 (p = 0.040 ~ 0.051 トル) ¹H NMR (CDCl₃): δ = 4.07 (t, J = 6.6 Hz, 2H)、3.38 (t, J = 6.8 Hz, 2H)、2.16 ~ 2.10 (m, 2H)、1.83 (五重線, J = 7.1 Hz, 2H)、1.65 ~ 1.59 (m, 8H)、1.50 ~ 1.31 (m, 6H)、0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。 ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 177.6、64.1、53.9、38.2、36.0 (2x)、33.3、33.0、30.6、24.8 (2x)、24.6、19.1、13.6。HRMS C₁₄H₂₅BrO₂ (M⁺) の計算値: 304.1038、実測値: 304.1042。

20

30

【 0 6 0 2】

6.82 ブチル 1 - 9 - [1 - (ブトキシカルボニル) シクロペンチル] - 5 - オキソノニル - 1 - シクロペンタンカルボキシレート。

【 0 6 0 3】

窒素雰囲気下において、NaH (60% (w/w)、鉱油中、3.20 g、80.0 mmol) を、TosMIC (6.58 g、33.0 mmol) および Bu₄NI (1.31 g、3.55 mmol) を乾燥 DMSO (100 mL) に溶かした溶液に、激しく攪拌し水浴で冷却しながら少しずつ加えた。30 分後、ブチル 1 - (4 - ブロモ - ブチル) - シクロペンタンカルボキシレート (21.59 g、67.2 mmol) を、この混合物に 20 分間一滴ずつ加え、1 時間攪拌した後、NaH の他の部分 (60% (w/w)、鉱油中、0.56 g、14 mmol) を加えた。20 分後、H₂O (250 mL、氷冷) を水浴で冷却しながら一滴ずつ加え、生成した混合物を Et₂O (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層はブライン (2 × 100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、シリカの層を介して濾過した。残渣は Et₂O (200 mL) で洗浄し、合わせた濾液

40

50

と洗浄液は真空中で蒸発させた。残りの油はカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン：EtOAc = 8 : 1）によって精製して、ブチル 1 - { 9 - [1 - (ブトキシカルボニル)シクロプロピル] - 5 - イソシアノ - 5 - [(4 - (メチルフェニル)スルホニル)ノニル] - 1 - シクロプロパンカルボキシレート (13 . 38 g) を薄黄色の油として得た。この油 (13 . 38 g) を CH_2Cl_2 (150 mL) に溶かし、濃 HCl 水溶液 (75 mL) を加えた。18 時間激しく攪拌した後、 H_2O (300 mL) を加え、層を分離した。水性相は CH_2Cl_2 (2×100 mL) で抽出し、合わせた有機層は飽和 NaHCO_3 水溶液 (2×250 mL) およびブライン (250 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で蒸発させた。残りの残渣はヘプタン (100 mL) に懸濁させ、濾過した。濾液は真空中で蒸発させた。残りの残渣はカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン：EtOAc = 6 : 1）によって精製して、ブチル 1 - 9 - [1 - (ブトキシカルボニル)シクロペンチル] - 5 - オキソノニル - 1 - シクロペンタンカルボキシレート (9 . 05 g、56 %) を薄黄色の液体として得た。 ^1H NMR (CDCl_3) : δ = 4 . 05 (t , J = 6 . 5 Hz , 4 H)、2 . 36 (t , J = 7 . 5 Hz , 4 H)、2 . 14 ~ 2 . 05 (m , 4 H)、1 . 65 ~ 1 . 32 (m , 28 H)、1 . 24 ~ 1 . 16 (m , 4 H)、0 . 96 (t , J = 7 . 2 Hz , 6 H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3) : δ = 210 . 8、177 . 8 (2 x)、64 . 1 (2 x)、54 . 0 (2 x)、42 . 6 (2 x)、39 . 0 (2 x)、36 . 0 (4 x)、30 . 7 (2 x)、25 . 6 (2 x)、24 . 9 (4 x)、24 . 1 (2 x)、19 . 1 (2 x)、13 . 6 (2 x)。HRMS $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_5$ (M^+) の計算値 : 478 . 3658、実測値 478 . 3663。

【 0604 】

6 . 83 1 - [9 - (1 - カルボキシシクロペンチル) - 5 - オキソノニル] - 1 - シクロペンタンカルボン酸。

【 0605 】

$\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3 . 21 g、76 . 4 mmol) および H_2O (40 mL) を、ブチル 1 - 9 - [1 - (ブトキシカルボニル)シクロペンチル] - 5 - オキソノニル - 1 - シクロペンタンカルボキシレート (7 . 25 g、15 . 0 mmol) を EtOH (120 mL) に溶かした溶液に加え、生成した混合物を 25 時間還流温度で攪拌し、室温に冷却し、真空中で小体積に濃縮した。 H_2O (100 mL) を加え、生成した混合物を Et₂O (25 mL) で抽出し、 HCl 水溶液 (6 M、15 mL) を用いて酸性状態にし、Et₂O (3×50 mL) で抽出した。後者の有機層を合せ、乾燥させ (Na_2SO_4 、物質の消失を避け、最小量の Na_2SO_4 を使用し、乾燥剤は白い油状のペーストになった。有機層は乾燥剤から除去した。) 真空中で蒸発させて、1 - [9 - (1 - カルボキシシクロペンチル) - 5 - オキソノニル] - 1 - シクロペンタンカルボン酸 (5 . 46 g、 ^1H NMR により 95 % 純粋、94 %、融点 = 99 ~ 103) を白い固体として得た。 $i\text{Pr}_2\text{O}$ /ヘプタンからの再結晶化後に、分析用サンプルを得た。融点 = 104 ~ 106。 ^1H NMR (CDCl_3) : δ = 2 . 39 (t , J = 6 . 9 Hz , 4 H)、2 . 18 ~ 2 . 10 (m , 4 H)、1 . 69 ~ 1 . 41 (m , 20 H)、1 . 27 ~ 1 . 14 (m , 4 H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3) : δ = 211 . 1、184 . 6 (2 x)、53 . 9 (2 x)、42 . 5 (2 x)、39 . 0 (2 x)、35 . 9 (4 x)、25 . 7 (2 x)、24 . 9 (4 x)、24 . 0 (2 x)。元素分析 : $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_5$ の計算値 : C , 68 . 82 ; H , 9 . 35、実測値 : C , 68 . 78 ; H , 9 . 47。

【 0606 】

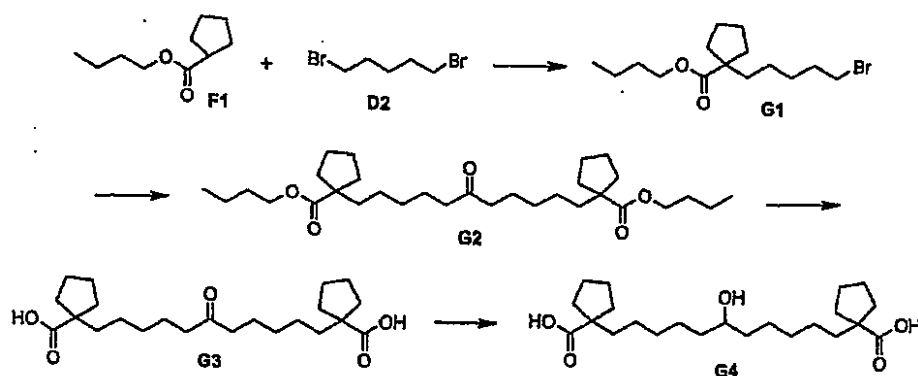
6 . 84 1 - [9 - (1 - カルボキシシクロペンチル) - 5 - ヒドロキシノニル] - 1 - シクロペンタンカルボン酸。

【 0607 】

1 - [9 - (1 - カルボキシシクロペンチル) - 5 - オキソノニル] - 1 - シクロペンタンカルボン酸 (4 . 70 g、11 . 5 mmol) を $i\text{PrOH}$ (30 mL) および H_2O (30 mL) に溶かした混合物に、 NaOH (1 . 10 g、27 mmol) を加えた。

生成した透明な溶液に、 NaBH_4 (0.242 g、6.4 mmol) を加えた。23 時間後、TLC 分析によって反応が不完全であることが明らかになり、 NaBH_4 の他の部分 (0.036 g、0.95 mmol) を加えた。攪拌を 17 時間続け、次いで反応混合物を真空中で濃縮した。残りの残渣を H_2O (80 mL) に溶かし、 Et_2O (20 mL) で洗浄した。水性層は HCl 水溶液 (6 M、15 mL) を用いて酸性状態にし、次いで Et_2O (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層はブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で濃縮して、1-[9-(1-カルボキシシクロペンチル)-5-ヒドロキシノニル]-1-シクロ-ペンタンカルボン酸 (4.45 g、98%、7% (w/w) の Et_2O を含む) を濃厚な、わずかに濁った、明るい黄色の油として得た。 ^1H NMR (CDCl_3): δ = 3.56 (br s, 1H)、2.16 ~ 2.10 (m, 4H)、1.65 ~ 1.60 (m, 12H)、1.51 ~ 1.18 (m, 16H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 184.1 (2x)、71.1、54.2 (2x)、39.4 (2x)、37.1 (2x)、36.1 (2x)、35.7 (2x)、26.0 (2x)、25.8 (2x)、25.03 (2x)、25.00 (2x)。

【化 130】



【0608】

6.85 ブチル 1-(5-ブロモ-ペンチル)-シクロペンタンカルボキシレート。

【0609】

窒素雰囲気下において -60 °C で、ブチルシクロペンタンカルボキシレート (Payne、G.B.; Smith、C.W.、J.Org.Chem.、1957、22、1680~1682 に従い調製したもの、40.2 g、0.236 mol) および 1,5-ジブロモペンタン (64 mL、0.45 mol) を乾燥 THF (400 mL) に溶かした溶液を、LDA (2 M、THF 中 / ヘプタン / エチルベンゼン、200 mL、0.40 mol) の溶液に 30 分間一滴ずつ加えた。3 時間後、反応混合物を 30 分間で室温に到達させた。次いで、反応混合物を氷冷した飽和 NH_4Cl 水溶液 (1 L) に注いだ。有機層を除去し、真空中で濃縮して小体積にした。水性層は Et_2O (3 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機層は、飽和 NH_4Cl 水溶液 (3 × 150 mL) およびブライン (150 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で蒸発させた。残りの残渣は分別蒸留により精製して、ブチル 1-(5-ブロモ-ペンチル)-シクロペンタンカルボキシレート (49.1 g、GC により > 90% 純粋、59%) を明るい黄色の液体として得た。沸点: $T = 123$ °C ($p = 0.001$ トル)。 ^1H NMR (CDCl_3): δ = 4.06 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H)、3.38 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H)、2.15 ~ 2.07 (m, 2H)、1.89 ~ 1.79 (五重線, $J = 7.1$ Hz, 2H)、1.69 ~ 1.56 (m, 8H)、1.49 ~ 1.32 (m, 6H)、1.28 ~ 1.17 (m, 2H)、0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 177.7、64.0、54.0、39.0、36.0 (2x)、33.6、32.5、30.7、28.5、25.1、24.8 (2x)、19.1、13.6。HRMS $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{BrO}_2$ (M^+) の計算値: 318.1195、実測値: 318.1192。

【0610】

6.86 ブチル 1 - { 11 - [1 - (ブトキシカルボニル) シクロペンチル] - 6 - オキソウンデシル } - 1 - シクロペンタンカルボキシレート。

【0611】

窒素雰囲気下において、NaH (60% (w / w) 、鉱油中、7.55 g、189 mmol) を、TosMIC (12.48 g、62.6 mmol) および Bu₄NI (2.56 g、6.93 mmol) を乾燥 DMSO (200 mL) に溶かした溶液に、激しく攪拌し水浴で冷却しながら少しずつ加えた。30分後、ブチル 1 - (5 - プロモ - ペンチル) - シクロペンタンカルボキシレート (44.46 g、GCにより>90%純粋、125 mmol) を、この混合物に20分間一滴ずつ加え、1時間攪拌した後、NaHの他の部分 (60% (w / w) 、鉱油中、1.20 g、30.0 mmol) を加えた。1時間後、反応混合物を氷冷 H₂O (500 mL) にゆっくりと注ぎ、生成した混合物を Et₂O (3 × 250 mL) で抽出した。合わせた有機層は、NaCl 水溶液 (10%、250 mL) およびブライン (2 × 200 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄) 、シリカの層を介して濾過した (150 g) 。残渣は Et₂O (250 mL) で洗浄し、合わせた濾液と洗浄液は真空中で蒸発させた。残りの油はカラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘプタン : EtOAc = 8 : 1) によって精製して、ブチル 1 - { 11 - [1 - (ブトキシカルボニル) シクロペンチル] - 6 - イソシアノ - 6 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] ウンデシル } - 1 - シクロペンタンカルボキシレート (32.79 g) を黄色い油として得た。この油 (32.79 g) を CH₂Cl₂ (400 mL) に溶かし、濃 HCl 水溶液 (150 mL) を加えた。4.5時間激しく攪拌した後、H₂O (500 mL) を加え、層を分離した。水性相は CH₂Cl₂ (2 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機層は飽和 H₂O (200 mL) 、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (500 mL) およびブライン (500 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄) 、真空中で蒸発させた。残りの残渣はカラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘプタン : EtOAc = 6 : 1) によって精製して、ブチル 1 - { 11 - [1 - (ブトキシカルボニル) シクロペンチル] - 6 - オキソウンデシル } - 1 - シクロペンタンカルボキシレート (24.11 g、¹H NMRにより90%純粋、69%) を薄黄色の液体として得た。¹H NMR (CDCl₃) : δ = 4.06 (t, J = 6.6 Hz, 4H)、2.36 (t, J = 7.4 Hz, 4H)、2.15 ~ 2.06 (m, 4H)、1.65 ~ 1.52 (m, 20H)、1.49 ~ 1.32 (m, 8H)、1.27 ~ 1.19 (m, 8H)、0.94 (t, J = 7.4 Hz, 6H)。¹³C NMR (CDCl₃) : δ = 210.9、177.6 (2x)、63.8 (2x)、54.0 (2x)、42.5 (2x)、38.9 (2x)、35.8 (4x)、30.6 (2x)、29.5 (2x)、25.6 (2x)、24.7 (4x)、23.4 (2x)、19.0 (2x)、13.5 (2x)。HRMS C₃₁H₅₄O₅ (M⁺) の計算値 : 506.3971、実測値 : 506.3981。

【0612】

6.87 1 - [11 - (1 - カルボキシシクロペンチル) - 6 - オキソウンデシル] - 1 - シクロペンタンカルボン酸。

【0613】

LiOH · H₂O (7.83 g、187 mmol) および H₂O (100 mL) を、ブチル 1 - { 11 - [1 - (ブトキシカルボニル) シクロペンチル] - 6 - オキソウンデシル } - 1 - シクロペンタンカルボキシレート (21.03 g、¹H NMRにより90%純粋、37.3 mmol) を EtOH (300 mL) に溶かした溶液に加え、生成した混合物を2日間還流温度で攪拌し、室温に冷却し、真空中で小体積に濃縮した。H₂O (100 mL) を加え、生成した混合物を Et₂O (100 mL) で抽出し、濃 HCl 水溶液 (25 mL) を用いて酸性状態にし、Et₂O (3 × 150 mL) で抽出した。後者の有機層を合せ、乾燥させ (Na₂SO₄、物質の消失を避け、最小量の Na₂SO₄ を使用し、乾燥剤は白い油状のペーストになった。有機層は乾燥剤から除去した。) 真空中で蒸発させた。残りの残渣は、iPr₂O とヘプタンの混合物からの再結晶化によって精製し、

1 - [11 - (1 - カルボキシシクロペンチル) - 6 - オキソウンデシル] - 1 - シクロペンタンカルボン酸 (12 . 15 g、83 %) を白い顆粒として得た。融点 = 78 ~ 85 。 ^1H NMR (CDCl_3) : δ = 2 . 37 (t , J = 7 . 4 Hz , 4 H)、2 . 18 ~ 2 . 10 (m , 4 H)、1 . 65 ~ 1 . 45 (m , 20 H)、1 . 29 ~ 1 . 25 (m , 8 H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3) : δ = 211 . 5、184 . 8 (2 x)、54 . 0 (2 x)、42 . 4 (2 x)、38 . 9 (2 x)、35 . 9 (4 x)、29 . 2 (2 x)、25 . 5 (2 x)、24 . 9 (4 x)、23 . 5 (2 x)。元素分析 : $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_5$ の計算値 : C , 70 . 02 ; H , 9 . 71、実測値 : C , 70 . 37 ; H , 9 . 72。

【 0614 】

6 . 88 1 - [11 - (1 - カルボキシシクロペンチル) - 6 - ヒドロキシウンデシル] - 1 - シクロペンタンカルボン酸。

【 0615 】

1 - [11 - (1 - カルボキシシクロペンチル) - 6 - オキソウンデシル] - 1 - シクロペンタンカルボン酸 (5 . 00 g、12 . 7 mmol) を $i\text{PrOH}$ (30 mL) および H_2O (30 mL) に溶かした混合物に、 NaOH (1 . 07 g、26 . 3 mmol) を加えた。生成した透明な溶液に、 NaBH_4 (0 . 38 g、10 . 0 mmol) を加えた。19時間後、反応混合物を真空中で濃縮した。残りの残渣を H_2O (50 mL) に溶かし、 HCl 水溶液 (6 M、15 mL) を用いて酸性状態にした。生成した混合物は Et_2O (100 mL、2 x 50 mL) で抽出し、合わせた有機層はブライン (2 x 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で濃縮して、1 - [11 - (1 - カルボキシシクロペンチル) - 6 - ヒドロキシウンデシル] - 1 - シクロペンタンカルボン酸 (5 . 18 g、99 %、4 % (w / w) の Et_2O を含む) を濃厚な明るい黄色の油として得て、これは放置するとゆっくりと結晶化した。融点 = : 76 ~ 77 。 ^1H NMR (CDCl_3) ; δ = 3 . 56 (br s , 1 H)、2 . 16 ~ 2 . 11 (m , 4 H)、1 . 64 ~ 1 . 61 (m , 12 H)、1 . 51 ~ 1 . 18 (m , 20 H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3) : δ = 184 . 3 (2 x)、71 . 4、54 . 2 (2 x)、39 . 2 (2 x)、36 . 9 (2 x)、36 . 2 (2 x)、35 . 7 (2 x)、29 . 5 (2 x)、25 . 9 (2 x)、25 . 2 (2 x)、25 . 1 (2 x)、25 . 0 (2 x)。

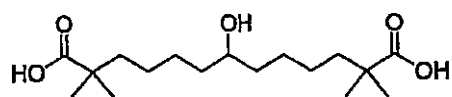
【 0616 】

7 . 生物学的アッセイ

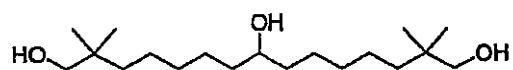
7 . 1 肥満雌 Zucker ラットにおける、非 HDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリドのレベル、血糖調節指標および体重調節に対する、本発明の例示的化合物の影響

幾つかの異なる実験において、固形飼料を与えた肥満雌 Zucker ラットに、本発明の例示的化合物を、100 mg / kg までの用量で、1 . 5 % カルボキシメチルセルロース / 0 . 2 % Tween 20 または 20 % エタノール / 80 % ポリエチレングリコール (投与ビヒクル) による強制経口投与によって 14 日間午前中に 1 日 1 回投与した。動物は 1 日 1 回体重を量る。血液サンプリング前に 6 時間食物を制限する血液サンプリングの日以外は試験中、動物をげっ歯類用の固形飼料および水と自由に摂取させる。血中グルコースは、麻酔なしで、尾部静脈から 6 時間の絶食後の午後に測定する。血清を、次いで眼窩静脈叢 (O_2 / CO_2 麻酔下) から得た予備処理血液サンプルからおおよそ 14 回目の投与後、 O_2 / CO_2 麻酔して屠殺した後の心臓から調製する。リポタンパク質コレステロールブロフィール、トリグリセリド、総コレステロール、非 HDL コレステロール、HDL コレステロール、HDL コレステロールの割合と非 HDL コレステロールの割合、インスリン、非エステル化脂肪酸、および - ヒドロキシ酪酸に関して、血清をアッセイする。体重増加率、および肝臓と体重の比も測定する。化合物 A ~ K に関しては表 1 に、化合物 L ~ M に関しては表 2 に、これらを絶対値、あるいは投与前値からの変率として示す。

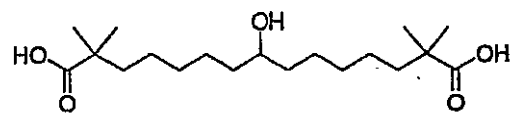
【化 1 3 1】



化合物 A

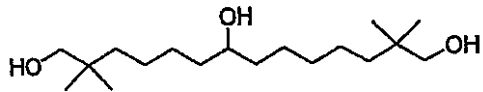
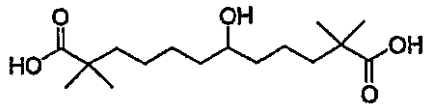
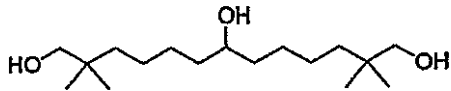
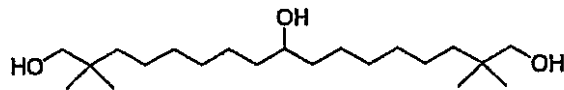
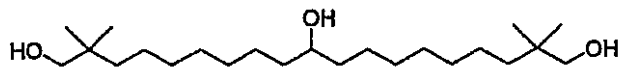
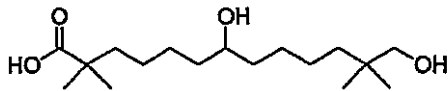
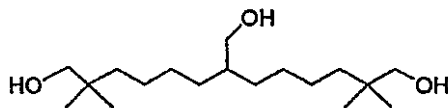
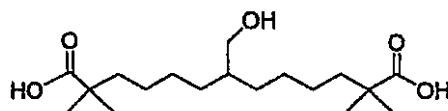
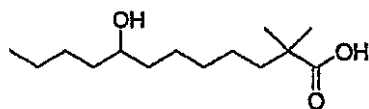


化合物 B

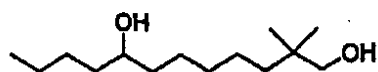


化合物 C

【 0 6 1 7 】

化合物 **D**化合物 **E**化合物 **F**化合物 **G**化合物 **H**化合物 **I**化合物 **J**化合物 **K**化合物 **L**

【 0 6 1 8 】

化合物 **M**

【 0 6 1 9 】

7.2 単離肝細胞の *in vitro* 脂質合成に対する、本発明の例示的化合物の作用

ラット肝細胞の初代培養物における脂質合成の阻害に関して、化合物を試験した。雄の

10

20

30

40

50

スプレイグ - ドーリーラットに、ナトリウムペントバルビツール (8 0 m g / k g) を腹膜内注射することによって麻酔をかけた。S e g l e n の方法 (Seglen、P.O.Hepatocyte suspensions and cultures as tools in experimental carcinogenesis.J.Toxicol.Environ.Health 1979、5、551~560) によって記載されたのとほぼ同様に、ラット肝細胞を単離した。肝細胞は、2 5 m M の D - グルコース、1 4 m M の H E P E S、5 m M の L - グルタミン、5 m M のロイシン、5 m M のアラニン、1 0 m M のラクテート、1 m M のピルビン酸 (塩)、0 . 2 % のウシ血清アルブミン、1 7 . 4 m M の非必須アミノ酸、2 0 % のウシ胎児血清、1 0 0 n M のインスリン、および 2 0 μ g / m L のゲンタマイシン) を含むダルベッコの改変イーグル培地に懸濁させ、コラーゲンをコーティングした 9 6 ウエルプレート上に $1 . 5 \times 1 0 ^ 5$ 細胞 / c m ² の密度で平板培養した。平板培養の 4 時間後、血清を含まない同じ培地に培地を交換した。細胞を一晩増殖させて、単層培養物を形成させた。脂質合成、インキュベーション条件を最初に評価して、4 時間までの肝細胞脂質への [1 - ¹⁴ C] - 酢酸の取り込みの直線性を確実にした。肝細胞の脂質合成阻害活性を、0 . 2 5 μ C i [1 - ¹⁴ C] - 酢酸 / ウエル (アッセイ中の最終的な比放射能は 1 C i / m o l である) および 0、1、3、1 0、3 0、1 0 0 または 3 0 0 μ M の化合物の存在下で 4 時間、インキュベーション中に評価した。4 時間のインキュベーション時間の最後に、培地を捨て、細胞を氷冷リン酸緩衝生理食塩水で 2 回洗浄し、分析前に凍結保存した。総脂質合成を測定するために、1 7 0 μ l の M i c r o S c i n t - E (登録商標) および 5 0 μ l の水をそれぞれのウエルに加えて抽出し、シンチラントを含む上部有機相に脂質可溶性生成物を分配した。脂質の放射活性は、P a c k a r d T o p C o u n t N X T のシンチレーション分光法によって評価した。脂質合成率を使用して、表 3 に表す化合物の I C ₅₀ を測定した。

10

20

【 表 3 】

表1. 肥満の雌スッカラットへの本発明の化合物A～Kの1日1回14日間経口投与の影響の例

投与前値に対する割合																
化合物	実験番号	n	用量 (1mg/1kg/1日)	体重増 加率	HDL-C/ 非HDL-C	TG	TC	非 HDL-C	HDL-C	グルコ ース	インス リン	NEFA	BHA			
ビヒクル	LR63	5		13	2	6	-17	7	-22	2	-1	50	211			
A		4	100	12	5	-59	14	-41	50	-2	43	-11	231			
ビヒクル	LR92	4		7	2	1	-3	24	-10	-5	-9	11	62			
B		4	100	1	35	-87	105	-81	237	-3	-52	-28	199			
ビヒクル	LR107	4		8	8	3	-4	3	-3	-14	-11	-13	139			
C		4	100	3	40	-90	105	-80	169	-11	-57	-42	171			
ビヒクル	LR28	5		1	1	-41	-14	-39	58	-16	-43	-37	236			
F		2	100	3	2	-46	53	-15	222	10	-4	-43	1056			
ビヒクル	LR98	5		9	2	23	1	116	-26	8	19	6	29			
G		2	100	9	12	-80	21	-68	68	14	-38	-62	163			
ビヒクル	LR98	5		9	2	23	1	116	-26	8	19	6	29			
H		3	100	9	3	-36	61	-5	115	19	-30	-30	97			
ビヒクル	LR52	4		8	2	-6	-14	-16	-7	3	-36	-7	31			
J		3	100	12	2	-23	-6	-12	-2	21	-11	-32	183			
ビヒクル	LR119	5		11	4	9	20	-6	28	6	3	-2	65			
K		3	100	10	9	-45	35	-38	62	3	41	-32	253			

10

20

30

40

【表 4】

表2. 肥満の雌ズッカーラットへの本発明の化合物LおよびMの1日1回14日間経口投与の影響の例

投与前値に対する割合													
化合物	実験番号	n	用量 (1mg/1kg/1日)	体重増 加率	HDL-C/ 非HDL-C	TG	TC	非 HDL-C	HDL-C	グルコ ース	インス リン	NEFA	BHA
ビヒクル	LR118	5		10	4	8	1	43	-8	-2	-24	14	81
L		3	100	12	4	-37	-3	-11	-2	13	-37	-27	88
Vehicle	LR118	5		10	4	8	1	43	-8	-2	-24	14	81
M		3	100	10	3	-11	15	7	19	5	-5	-23	63

nは実験当たりの動物数である

10

20

30

40

【表 5】

表3:初代ラット肝細胞の脂質合成に対する、例示的化合物A~Kの影響

化合物	IC ₅₀ (μM)	95%信頼区間		r ²
		下限	上限	
A	3.4	2.5	4.5	0.99
B	5.1	3.6	7.3	0.99
C	1.0	0.5	2.0	0.99
D	1.6	1.2	2.0	0.99
E	8.3	4.6	15.1	0.98
F	6.4	3.7	11.1	0.99
G	7.8	6.7	8.9	0.99
H	2.6	1.5	4.4	0.98
I	2.3	1.4	3.7	0.99
J	17	8.7	34.4	0.98
K	14	12.2	15.8	0.99

【0620】

7.3 雌のシベリアンハムスターにおける、VLDLコレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、トリグリセリドのレベル、血糖調節指標、体重および胆汁酸に対する、本発明の化合物Bの影響

10週齢のシベリアンハムスターを、短い明周期および暗周期（10時間の光/14時間の暗闇）に21日間で順応させた。この順応および薬剤介入時間中に、血液サンプリング前の6時間以外は、動物をげっ歯類用の固形飼料（Purina 5001）および水とを自由に摂取させた。21日間の順応期間の後、20%エタノール/80%ポリエチレングリコール200 [v/v] からなる投与ビヒクルによる強制経口投与により100mg/kgの用量で、ESP 55015を1日1回午前8時と10時の間に3週間投与した。13回目および21回目の投与の前および投与の後に、O₂/CO₂ 麻酔を施し眼窩静脈そうから出血させることによって、血液サンプルを午後2時と午後4時の間に回収した。すべての血液サンプルは血清分離用に処理した。次いで、総コレステロール、総コレステロールリポタンパク質プロフィール（HDLコレステロール、LDLコレステロールおよびVLDLコレステロール）、HDLコレステロールの割合、LDLコレステロールおよびVLDLコレステロール）、HDLコレステロールと非HDLコレステロールの割合（LDL-C、VLDL-C）およびトリグリセリドに関して、血清サンプルをアッセイした（表4）。体重増加率、および肝臓と体重の比も測定した。

【表 6】

表4: 固形飼料を与えたハムスターにおける投与3週間後の化合物Bの影響

化合物	実験番号	n	用量 (1mg/1kg/1日)	体重 (gm)	VLDL-C (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	TG (mg/dl)	グル コース	インス リン	胆汁酸 (ng/ml)
B	LR100	5	0	148±4	9±1	41±2	83±4	325±	122±4		30, 600±
	LR100	5	100	146±2	4±2	44±4	63±4	128±37	122±3	2.4±0.7	67, 108±17, 529

【 0 6 2 1 】

7. 4 肥満の雌 Zucker-Ratt における、非 H D L コレステロール、H D L コレステロール、トリグリセリドのレベル、血糖調節指標および体重調節に対する、例示的化合物

10

20

30

40

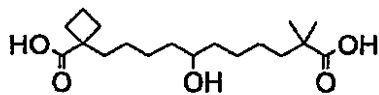
50

N ~ S の影響

幾つかの異なる実験において、固形飼料を与えた肥満雌 Zucker ラットに、本発明の例示的化合物を、 100 mg/kg までの用量で、 1.5% カルボキシメチルセルロース / 0.2% Tween 20 または 20% エタノール / 80% ポリエチレングリコール (投与ビヒクル) による強制経口投与によって 14 日間午前中に 1 日 1 回投与した。動物は 1 日 1 回体重を量る。血液サンプリング前に 6 時間食物を制限する血液サンプリングの日以外は試験中、動物をげっ歯類用の固形飼料および水と自由に摂取させる。血中グルコースは、麻酔なしで、尾部静脈から 6 時間の絶食後の午後に測定する。血清を、次いで眼窩静脈叢 (O_2 / CO_2 麻酔下) から得た予備処理血液サンプルからおおよそ 14 回目の投与後、 O_2 / CO_2 麻酔して屠殺した後の心臓から調製する。リポタンパク質コレステロールブ

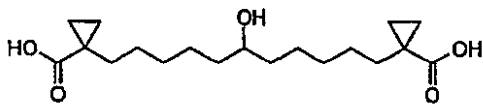
10

【化 132】

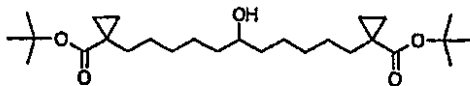


化合物 N

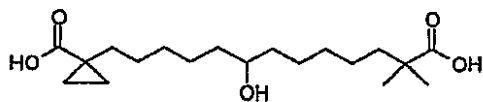
20



化合物 O



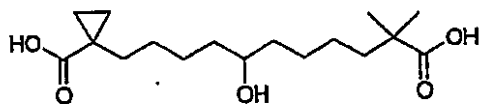
化合物 P



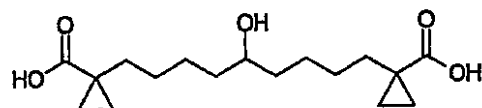
化合物 Q

30

【0622】



化合物 R



化合物 S

40

【表 7】

表5. 14日間の、肥満の雌 Zucker-Ratt への例示的化合物N～Qの1日1回経口投与の影響の例

投与前値に対する割合													
化合物	実験番号	n	用量 (1mg/1kg/1日)	体重増 加率	HDL-C/ 非HDL-C	TG	TC	非 HDL-C	HDL-C	グル コース	インス リン	NEFA	BHA
ビヒクル	LR132	4		10.50%	4	3	5	-8	10	-2	42	-3	78
N		4	30	12.3	4	-23	37	-20	76	-1	-8	-30	150
ビヒクル	LR132	4		10.5	4	3	5	-8	10	-2	42	-3	78
0		4	100	4.2	153	-91	13	-94	54	-24	-51	-23	254
ビヒクル	LR132	4		10.5	4	3	5	-8	10	-2	42	-3	78
P		4	100	-1.7	785	-97	-11	-98	15	-13	-70	-44	195
ビヒクル	LR132	4		10.5	4	3	5	-8	10	-2	42	-3	78
Q		3	100	10.4	5	-34	101	1	162	-2	2	-24	223

nは実験当たりの動物数である

【0623】

7.5 単離肝細胞の *in vitro* 脂質合成に対する、例示的化合物N～Sの影響
 ラット肝細胞の初代培養物における脂質合成の阻害に関して、化合物を試験した。雄の
 スプレグ・ドーリーラットに、ナトリウムペントバルビトール(80mg/kg)を腹

10

20

30

40

50

膜内注射することによって麻酔をかけた。S e g l e nの方法 (Seglen, P.O. Hepatocyte suspensions and cultures as tools in experimental carcinogenesis. J. Toxicol. Environ. Health 1979, 5, 551~560) によって記載されたのと同様に、ラット肝細胞を単離した。肝細胞は、25 mMのD - グルコース、14 mMのH E P E S、5 mMのL - グルタミン、5 mMのロイシン、5 mMのアラニン、10 mMのラクテート、1 mMのビルビン酸 (塩)、0.2 %のウシ血清アルブミン、17.4 mMの非必須アミノ酸、20 %のウシ胎児血清、100 nMのインスリン、および20 μ g / mLのゲンタマイシン) を含むダルベッコの改変イーグル培地に懸濁させ、コラーゲンをコーティングした96 ウエルプレート上に1.5 \times 10⁵ 細胞 / cm² の密度で平板培養した。平板培養の4時間後、血清を含まない同じ培地に培地を交換した。細胞を一晩増殖させて、単層培養物を形成させた。脂質合成、インキュベーション条件を最初に評価して、4時間までの肝細胞脂質への[1 - ¹⁴C] - 酢酸の取り込みの直線性を確実にした。肝細胞の脂質合成阻害活性を、0.25 μ Ci [1 - ¹⁴C] - 酢酸 / ウエル (アッセイ中の最終的な比放射能は1 Ci / molである) および0、1、3、10、30、100または300 μ Mの化合物の存在下で4時間、インキュベーション中に評価した。4時間のインキュベーション時間の最後に、培地を捨て、細胞を氷冷リン酸緩衝生理食塩水で二回洗浄し、分析前に凍結保存した。総脂質合成を測定するために、170 μ lのMicroScint - E (登録商標) および50 μ lの水をそれぞれのウェルに加えて抽出し、シンチラントを含む上部有機相に脂質可溶性生成物を分配した。脂質の放射活性は、Packard TopCount N X Tのシンチレーション分光法によって評価した。脂質合成率を使用して、表6に表す化合物のIC₅₀を測定した。

【表 8】

表6:初代ラット肝細胞の脂質合成に対する、例示的化合物N、O、およびQ~Sの影響

化合物	IC ₅₀ (μ M)	95%信頼区間		r ²
		下限	上限	
N	12.0	5.4	26.3	0.98
O	0.9	0.8	1.1	0.99
Q	1.4	1.2	1.6	0.99
R	3.0	2.6	3.4	0.98
S	1.8	1.4	2.3	0.96

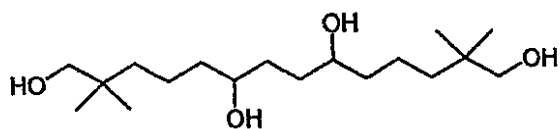
【0624】

7.6 肥満の雌 Zucker ラットにおける、非HDLコレステロール、HDLコレステロール、トリグリセリドのレベル、血糖調節指標および体重調節に対する、例示的化合物Tの影響

幾つかの異なる実験において、固形飼料を与えた肥満雌 Zucker ラットに、本発明の例示的化合物を、100 mg / kg までの用量で、1.5 % カルボキシメチルセルロース / 0.2 % Tween 20 または 20 % エタノール / 80 % ポリエチレングリコール (投与ビヒクル) による強制経口投与によって14日間午前中に1日1回投与した。動物は1日1回体重を量る。血液サンプリング前に6時間食物を制限する血液サンプリングの日以外は試験中、動物をげっ歯類用の固形飼料および水と自由に摂取させる。血中グルコースは、麻酔なしで、尾部静脈から6時間の絶食後の午後に測定する。血清を、次いで眼窩静脈叢 (O₂ / CO₂ 麻酔下) から得た予備処理血液サンプルからおよび14回目の投与後、O₂ / CO₂ 麻酔して屠殺した後の心臓から調製する。リポタンパク質コレステロールプロファイル、トリグリセリド、総コレステロール、非HDLコレステロール、HDLコレステロール、HDLコレステロールの割合と非HDLコレステロールの割合、インスリン

、非エステル化脂肪酸、および α -ヒドロキシ酪酸に関して、血清をアッセイする。体重増加率、および肝臓と体重の比も測定する。これらを絶対値、あるいは投与前値からの変率として表 7 に示す。

【化 1 3 3】



化合物 T

【表 9】

表7. 14日間の化合物 T を用いた肥満の雌 Zucker ラットの1日1回の経口投与の影響の例

投与前値に対する割合										
化合物	実験番号	n	用量 (1mg/kg/1日)	体重増 加率	HDL-C/ 非HDL-C	TG	TC	非 HDL-C	HDL-C	グルコ ース
インス リン										
NEFA										
BHA										
ビヒクル	LR90	4	0	12	1	27	1	15	-11	7
T		4	100	13	1	43	4	30	-19	11

nは実験当たりの動物数である

【 0 6 2 5 】

7 . 7 単離肝細胞の *in vitro* 脂質合成に対する例示的化合物 T の影響

ラット肝細胞の初代培養物における脂質合成の阻害に関して、化合物を試験した。雄のスプレイグ - ドーリーラットに、ナトリウムペントバルビツール (8 0 m g / k g) を腹腔内注射することによって麻酔をかけた。 S e g l e n の方法 (Seglen、P.O.Hepatocyte

10

20

30

40

50

suspensions and cultures as tools in experimental carcinogenesis. J. Toxicol. Environ. Health 1979, 5, 551~560)

によって記載されたのとほぼ同様に、ラット肝細胞を単離した。肝細胞は、25 mMのD-グルコース、14 mMのHEPES、5 mMのL-グルタミン、5 mMのロイシン、5 mMのアラニン、10 mMのラクテート、1 mMのピルビン酸(塩)、0.2%のウシ血清アルブミン、17.4 mMの非必須アミノ酸、20%のウシ胎児血清、100 nMのインスリン、および20 µg/mLのゲンタマイシン)を含むダルベッコの改変イーグル培地に懸濁させ、コラーゲンをコーティングした96ウェルプレート上に 1.5×10^5 細胞/cm²の密度で平板培養した。平板培養の4時間後、血清を含まない同じ培地に培地を交換した。細胞を一晩増殖させて、単層培養物を形成させた。脂質合成、インキュベーション条件を最初に評価して、4時間までの肝細胞脂質への[1-¹⁴C]-酢酸の取り込みの直線性を確実にした。肝細胞の脂質合成阻害活性を、0.25 µCi [1-¹⁴C]-酢酸/ウェル(アッセイ中の最終的な比放射能は1 Ci/molである)および0、1、3、10、30、100または300 µMの化合物の存在下で4時間、インキュベーション中に評価した。4時間のインキュベーション時間の最後に、培地を捨て、細胞を氷冷リン酸緩衝生理食塩水で二回洗浄し、分析前に凍結保存した。全体の脂質合成を測定するために、170 µlのMicroScint-E(登録商標)および50 µlの水をそれぞれのウェルに加えて抽出し、シンチラントを含む上部有機相に脂質可溶性生成物を分配した。脂質の放射活性は、Packard TopCount NXTのシンチレーション分光法によって評価した。脂質合成率を使用して、表8に表す化合物のIC₅₀を測定した。

【表10】

表8:初代ラット肝細胞の脂質合成に対する化合物の影響

化合物	IC ₅₀ (µM)	95%信頼区間		r ²
		下限	上限	
A	1.1	1.0	1.2	0.99

【0626】

本発明は、本発明の幾つかの態様の例示として考えられる実施例に開示される特定の実施形態、および本発明の範囲内で機能的に均等である任意の実施形態による範囲内に制限されるわけではない。実際、本明細書に示し記載した変更形態に加えて、本発明のさまざまな変更形態が、当業者には明らかになり、添付の特許請求の範囲であると考慮される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/337	(2006.01)	A 6 1 K	31/337	
A 6 1 K	31/341	(2006.01)	A 6 1 K	31/341	
A 6 1 K	31/047	(2006.01)	A 6 1 K	31/047	
A 6 1 K	31/194	(2006.01)	A 6 1 K	31/194	
A 6 1 K	31/121	(2006.01)	A 6 1 K	31/121	
A 6 1 K	31/23	(2006.01)	A 6 1 K	31/23	
A 6 1 K	31/235	(2006.01)	A 6 1 K	31/235	
A 6 1 K	31/255	(2006.01)	A 6 1 K	31/255	
A 6 1 K	31/661	(2006.01)	A 6 1 K	31/661	
A 6 1 K	31/4365	(2006.01)	A 6 1 K	31/4365	
A 6 1 K	31/275	(2006.01)	A 6 1 K	31/275	
A 6 1 K	31/664	(2006.01)	A 6 1 K	31/664	
A 6 1 K	31/41	(2006.01)	A 6 1 K	31/41	
A 6 1 K	31/422	(2006.01)	A 6 1 K	31/422	
A 6 1 K	31/4178	(2006.01)	A 6 1 K	31/4178	
A 6 1 K	31/20	(2006.01)	A 6 1 K	31/20	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P	15/10	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/06	
			A 6 1 P	21/00	

(72)発明者 オニシウ, ダニエラ, カルメン

アメリカ合衆国 4 8 1 0 3 ミシガン州, アナーバー, アパートメント 2 0 7, レイク ビレッジ ドライブ 1 2 5

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 米国特許第0 4 0 6 6 6 9 2 (U S , A)

特開昭51-125043(JP,A)

特開平02-282339(JP,A)

米国特許第04518809(US,A)

Journal of Medicinal Chemistry, 1977年, 20(1), 35-43

Monatshefte fuer Chemie, 1997年, 128(4), 411-420

Phytochemistry, 2000年, 55(2), 169-176

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)