

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014 年 9 月 18 日(18.09.2014)

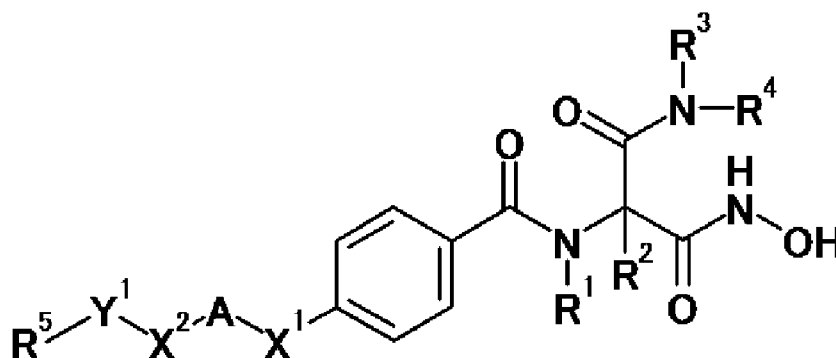


(10) 国際公開番号
WO 2014/142298 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 259/06 (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)
A61K 31/166 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/056864
- (22) 国際出願日: 2014 年 3 月 14 日(14.03.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2013-052798 2013 年 3 月 15 日(15.03.2013) JP
- (71) 出願人: 富山化学工業株式会社(TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1600023 東京都新宿区西新宿三丁目 2 番 5 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 庄司 宗生(SHOJI, Muneo); 〒9308508 富山県富山市下奥井二丁目 4 番 1 号 富山化学工業株式会社 富山事業所内 Toyama (JP). 菅谷直未(SUGAYA, Naomi); 〒9308508 富山県富山市下奥井二丁目 4 番 1 号 富山化学工業株式会社 富山事業所内 Toyama (JP). 八十歩 直子(YASOBU, Naoko); 〒9308508 富山県富山市下奥井二丁目 4 番 1 号 富山化学工業株式会社 富山事業所内 Toyama (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: NOVEL HYDROXAMIC ACID DERIVATIVE OR SALT THEREOF

(54) 発明の名称: 新規なヒドロキサム酸誘導体またはその塩



(57) Abstract: A compound represented by general formula (1) (wherein R^1 represents a hydrogen atom, an optionally substituted C_{1-6} alkyl group or the like; R^2 represents a hydrogen atom, an optionally substituted C_{1-6} alkyl group or the like; R^3 represents a hydrogen atom or an optionally substituted C_{1-6} alkyl group; R^4 represents a hydrogen atom, an optionally substituted C_{1-6} alkyl group or the like; X^1 represents an optionally substituted C_{2-6} alkenylene group or the like; A represents an optionally substituted bivalent aromatic hydrocarbon group or the like; X^2 represents an optionally substituted C_{1-6} alkylene group or the like; Y^1 represents an oxygen atom or the like; and R^5 represents a hydrogen atom or the like) or a salt thereof is useful as an antibacterial agent.

(57) 要約: 一般式「式中、 R^1 は、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基などを； R^2 は、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基などを； R^3 は、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を； R^4 は、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基などを； X^1 は、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニレン基などを；Aは、置換されていてもよい2価の芳香族炭化水素基などを； X^2 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基などを； Y^1 は、酸素原子などを； R^5 は、水素原子などを意味する。」で表される化合物またはその塩は、抗菌剤として有用である。

WO 2014/142298 A1

明 細 書

発明の名称：新規なヒドロキサム酸誘導体またはその塩

技術分野

[0001] 本発明は、ウリジルジホスホ（UDP）－3－O－アシル－N－アセチルグルコサミンデアセチラーゼ（LpxC）に対して阻害活性を有する新規なヒドロキサム酸誘導体またはその塩、およびそれらを含む抗菌剤に関する。

背景技術

[0002] グラム陰性菌には、グラム陽性菌には存在しない脂質二重層からなる外膜が存在するため、薬剤透過性の問題からグラム陽性菌と比較して薬剤抵抗性が強い傾向にある。また、グラム陰性菌は、複数の薬剤排出蛋白を持つことが知られており、これも薬剤抵抗性に関与していることが知られている（非特許文献1）。更に、外膜の主要な構成成分の一つであるリポポリサッカライド（LPS）は、エンドトキシンとして毒性に大きく関与している。

グラム陰性菌の中でも、特に緑膿菌は、各種の抗菌薬に自然耐性を示す傾向が強いことが知られている。緑膿菌は、自然環境や生活環境中に広く常在するが、健常者には通常病原性を示さない弱毒細菌である。しかし、重篤な基礎疾患を持つ患者、移植等により免疫抑制剤を使用するいわゆるコンプロマイズドホストといわれる患者、および医療用カテーテル、気管挿管、外科手術等の医療行為を行っている患者に対しては、敗血症等の重篤な急性感染症を引き起こす病原菌となるため、緑膿菌は、日和見感染症や院内感染症の重要な起因細菌の一つである。近年は、医療現場において、本来緑膿菌に効果が期待されるカルバペネム系薬、キノロン系薬、またはアミノ配糖体系薬等に耐性を獲得した緑膿菌がしばしば臨床分離されており（非特許文献2）、さらにこれら3系統の薬剤全てに耐性を獲得した多剤耐性緑膿菌も分離されている（非特許文献3）。多剤耐性緑膿菌に感染すると有用な治療剤が殆どないことから、難治性の感染症疾患として世界的に大きな問題となってお

り、新規作用機序を有する薬剤の開発が切望されている。

UDP-3-O-アシル-N-アセチルグルコサミンデアセチラーゼ (LpxC) は、リピドA (外膜の構成成分であるLPSの疎水性アンカー) の合成を担う酵素である。リピドA生合成は、10段階の反応からなるが、LpxCはその生合成反応の第2段階を触媒し、UDP-3-O-アシル-N-アセチルグルコサミンのアセチル基を離脱させる (非特許文献4)。リピドAは、外膜形成に必須な成分であり、結果的にグラム陰性菌の生存に必須である (非特許文献5)。LpxCは、リピドA生合成過程において律速となる重要な酵素の一つであり、リピドA生合成に必須な酵素である。従って、LpxCの活性を阻害する薬剤は、緑膿菌を含むグラム陰性菌、特に従来薬剤と異なる作用機序を有することから薬剤耐性緑膿菌に対して有効な抗菌剤になり得ることが強く期待される。

これまでに、LpxC阻害活性を有する化合物が知られている (特許文献1~7)。

しかし、LpxC阻害活性を有する本発明の新規なヒドロキサム酸誘導体またはその塩、およびそれらを含む抗菌剤は、これまでに一切知られていない。

先行技術文献

特許文献

- [0003] 特許文献1：国際公開第04／062601号パンフレット
特許文献2：国際公開第07／069020号パンフレット
特許文献3：国際公開第08／154642号パンフレット
特許文献4：国際公開第10／031750号パンフレット
特許文献5：国際公開第10／017060号パンフレット
特許文献6：国際公開第10／032147号パンフレット
特許文献7：国際公開第11／132712号パンフレット

非特許文献

- [0004] 非特許文献1：Antimicrobial Resistance (200

2) Mar 1, 34, p. 634-640.

非特許文献2: J. Antimicrob. Chemother. (2003)
Jan 14, 51, p. 347-352.

非特許文献3: Jpn. J. Antibiotics (2006), 59 (5)
, p. 355-363.

非特許文献4: J. Biol. Chem. (1995) Dec 22, 270
, p. 30384-30391.

非特許文献5: J. Bacteriol. (1987), 169, p. 540
8-5415

発明の概要

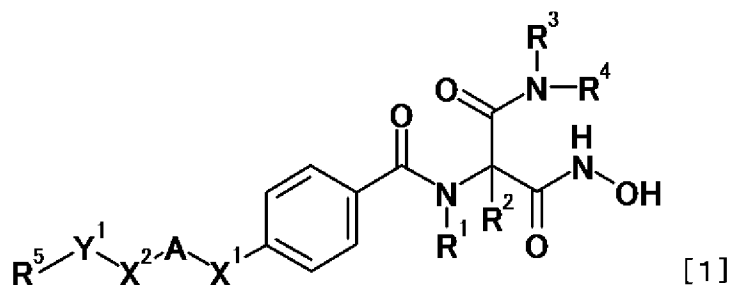
発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明の課題は、L p x Cを阻害することによって緑膿菌をはじめとするグラム陰性細菌およびその薬剤耐性菌に対して強い抗菌活性を示し、医薬品として有用な新規化合物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0006] このような状況下において、本発明者らは、鋭意検討を行った結果、一般式 [1]

[化1]



「式中、

R¹は、水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基または置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基を；

R²は、水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基または置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基を；

もよい C_{3-8} シクロアルキル基または置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を；

R^3 は、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を；

R^4 は、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい複素環式基を；

X^1 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニレン基または置換されていてもよい C_{2-6} アルキニレン基を；

Aは、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニレン基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキレン基または置換されていてもよい2価の芳香族炭化水素基を；

X^2 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニレン基または置換されていてもよい C_{2-6} アルキニレン基を；

Y^1 は、酸素原子または硫黄原子を；

R^5 は、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよい含酸素複素環式基、ヒドロキシル保護基またはチオール保護基を示す。

但し、 X^2 が、 $CH(R^6)$ 「式中、 R^6 は、水素原子またはメトキシ基を示す。」の場合、 R^5 は、置換基群 α から選ばれる一つ以上の基で置換されていてもよい C_{2-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキニル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよい含酸素複素環式基、ヒドロキシル保護基またはチオール保護基で表される基を意味する。ここで、前記置換基群 α は、ハロゲン原子；シアノ基；ニトロ基；オキソ基；置換されていてもよいカルバモイル基；置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基；置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基；置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基；置換されてい

てもよい C_{1-6} アルコキシ基；置換されていてもよい芳香族炭化水素基；置換されていてもよいアリールオキシ基；置換されていてもよいアリールチオ基；置換されていてもよい複素環式基；置換されていてもよい複素環式オキシ基；保護されていてもよいヒドロキシル基；保護されていてもよいカルボキシル基からなる。」で表される化合物またはその塩が、強い $Lp \times C$ 阻害作用を有し、緑膿菌をはじめとするグラム陰性細菌に強い抗菌活性を有することを見出し、本発明を完成した。

発明の効果

[0007] 一般式〔1〕で表される化合物またはその塩は、強い $Lp \times C$ 阻害作用を有し、緑膿菌をはじめとするグラム陰性細菌に強い抗菌活性を有するため、抗菌剤として有用である。また、別の態様では、一般式〔1〕で表される化合物またはその塩は、安全性および動態に優れ、かつ抗菌剤として有用である。

発明を実施するための形態

[0008] 本発明について以下に詳述する。

本明細書において、特にことわらない限り、各用語は、次の意味を有する。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

C_{1-6} アルキル基とは、たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチルおよびヘキシル基などの直鎖状または分枝鎖状の C_{1-6} アルキル基を意味する。

C_{2-6} アルキル基とは、たとえば、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチルおよびヘキシル基などの直鎖状または分枝鎖状の C_{1-6} アルキル基を意味する。

C_{2-6} アルケニル基とは、たとえば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプ

ロペニル、ブテニル、イソブテニル、1, 3-ブタジエニル、ペンテニルおよびヘキセニル基などの直鎖状または分枝鎖状の C_{2-6} アルケニル基を意味する。

C_{2-6} アルキニル基とは、たとえば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルおよびヘキシニル基などの直鎖状または分枝鎖状の C_{2-6} アルキニル基を意味する。

C_{3-8} シクロアルキル基とは、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル基などの C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。

芳香族炭化水素基とは、たとえば、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフチル、ジヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプチル、ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテニルまたは5H-ベンゾシクロヘプテニル基を意味する。

アル C_{1-6} アルキル基とは、たとえば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、フェネチルおよびナフチルメチル基などのアル C_{1-6} アルキル基を意味する。

[0009] C_{1-6} アルキレン基とは、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレンおよびヘキシレン基などの直鎖状または分枝鎖状の C_{1-6} アルキレン基を意味する。

C_{1-5} アルキレン基とは、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンおよびペンチレンなどの直鎖状または分枝鎖状の C_{1-5} アルキレン基を意味する。

C_{2-6} アルケニレン基とは、ビニレン、プロペニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、1-ペンテニレンおよび1-ヘキセニレン基などの直鎖状または分枝鎖状の C_{2-6} アルケニレン基を意味する。

C_{2-6} アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレン、1-ブチニレン、2-ブチニレン、1-ペンチニレンおよび1-ヘキシニレン基などの直鎖状または分枝鎖状の C_{2-6} アルキニレン基を意味する。

C_{3-8} シクロアルキレン基とは、たとえば、1, 1-シクロプロピレン、1

、2-シクロプロピレン、1,1-シクロブチレン、1,2-シクロブチレン、1,3-シクロブチレン、1,2-シクロペンチレン、1,3-シクロペンチレン、1,1-シクロヘキシレン、1,2-シクロヘキシレンおよび1,4-シクロヘキシレンなどのC₃₋₈シクロアルキレン基を意味する。

[0010] C₁₋₆アルコキシ基とは、たとえば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシおよびヘキシルオキシ基などの直鎖状または分枝鎖状のC₁₋₆アルキルオキシ基を意味する。

アルC₁₋₆アルコキシ基とは、たとえば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシおよびナフチルメチルオキシ基などのアルC₁₋₆アルキルオキシ基を意味する。

アリールオキシ基とは、たとえば、フェノキシまたはナフチルオキシ基を意味する。

C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基とは、たとえば、メトキシメチルおよび1-エトキシエチル基などのC₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル基を意味する。

アルC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基とは、たとえば、ベンジルオキシメチルおよびフェネチルオキシメチル基などのアルC₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル基を意味する。

[0011] C₂₋₁₂アルカノイル基とは、たとえば、アセチル、プロピオニル、バレリル、イソバレリルおよびピバロイル基などの直鎖状または分枝鎖状のC₂₋₁₂アルカノイル基を意味する。

アロイル基とは、たとえば、ベンゾイルまたはナフトイル基を意味する。

複素環式カルボニル基とは、たとえば、ニコチノイル、テノイル、ピロリジノカルボニルまたはフロイル基を意味する。

(α -置換)アミノアセチル基とは、たとえば、アミノ酸（グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、システイン、メチオニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミ

ン、アルギニン、リジン、ヒスチジン、ヒドロキシリジン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、プロリンおよびヒドロキシプロリンなどのアミノ酸が挙げられる。) から誘導されるN末端が保護されていてもよい (α -置換) アミノアセチル基を意味する。

アシル基とは、たとえば、ホルミル基、スクシニル基、グルタリル基、マレオイル基、フタロイル基、 C_{2-12} アルカノイル基、アロイル基、複素環式カルボニル基または (α -置換) アミノアセチル基を意味する。

[0012] アシル C_{1-6} アルキル基とは、たとえば、アセチルメチル、ベンゾイルメチルおよび1-ベンゾイルエチル基などのアシル C_{1-6} アルキル基を意味する。

アシルオキシ C_{1-6} アルキル基とは、たとえば、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、ベンゾイルオキシメチルおよび1-(ベンゾイルオキシ)エチル基などのアシルオキシ C_{1-6} アルキル基を意味する。

C_{1-6} アルコキシカルボニル基とは、たとえば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニルおよび1, 1-ジメチルプロポキシカルボニル基などの直鎖状または分枝鎖状の C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基を意味する。

アル C_{1-6} アルコキシカルボニル基とは、たとえば、ベンジルオキシカルボニルおよびフェネチルオキシカルボニル基などのアル C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基を意味する。

アリールオキシカルボニル基とは、たとえば、フェニルオキシカルボニルまたはナフチルオキシカルボニル基を意味する。

[0013] C_{1-6} アルキルアミノ基とは、たとえば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、*sec*-ブチルアミノ、*tert*-ブチルアミノ、ペンチルアミノおよびヘキシルアミノ基などの直鎖状または分枝鎖状の C_{1-6} アルキルアミノ基を意味する。

ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基とは、たとえば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジ(

t e r t -ブチル) アミノ、ジペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ、(エチル)(メチル)アミノおよび(メチル)(プロピル)アミノ基などの直鎖状または分枝鎖状のジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基を意味する。

[0014] C₁₋₆アルキルチオ基とは、たとえば、メチルチオ、エチルチオおよびプロピルチオ基などのC₁₋₆アルキルチオ基を意味する。

アリールチオ基とは、たとえば、フェニルチオまたはナフチルチオ基を意味する。

C₁₋₆アルキルスルホニル基とは、たとえば、メチルスルホニル、エチルスルホニルおよびプロピルスルホニル基などのC₁₋₆アルキルスルホニル基を意味する。

アリールスルホニル基とは、たとえば、ベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニルまたはナフタレンスルホニル基を意味する。

C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基とは、たとえば、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシおよびエチルスルホニルオキシ基などのC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基を意味する。

アリールスルホニルオキシ基とは、たとえば、ベンゼンスルホニルオキシまたはp-トルエンスルホニルオキシ基を意味する。

[0015] シリル基とは、たとえば、トリメチルシリル、トリエチルシリルまたはトリブチルシリル基を意味する。

[0016] 単環の含窒素複素環式基とは、たとえば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、ジヒドロピロリル、ピペリジル、テトラヒドロピリジル、ピリジル、ホモピペリジニル、オクタヒドロアゾシニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピペラジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ホモピペラジニル、トリアジニル、トリアゾリルおよびテトラゾリル基などの該環を形成する異項原子として窒素原子のみを含む単環の含窒素複素環式基を意味する。

単環の含酸素複素環式基とは、たとえば、テトラヒドロフラニル、フラニ

ル、テトラヒドロピラニルおよびピラニル基などの該環を形成する異項原子として酸素原子のみを含む単環の含酸素複素環式基を意味する。

単環の含硫黄複素環式基とは、たとえば、チエニル基を意味する。

単環の含窒素・酸素複素環式基とは、たとえば、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリルおよびモルホリニル基などの該環を形成する異項原子として窒素原子および酸素原子のみを含む単環の含窒素・酸素複素環式基を意味する。

単環の含窒素・硫黄複素環式基とは、たとえば、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、チオモルホリニル、1-オキシドチオモルホリニルおよび1,1-ジオキシドチオモルホリニル基などの該環を形成する異項原子として窒素原子および硫黄原子のみを含む単環の含窒素・硫黄複素環式基を意味する。

単環の複素環式基とは、単環の含窒素複素環式基、単環の含酸素複素環式基、単環の含硫黄複素環式基、単環の含窒素・酸素複素環式基または単環の含窒素・硫黄複素環式基を意味する。

[0017] 二環式の含窒素複素環式基とは、たとえば、インドリニル、インドリル、イソインドリニル、イソインドリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、キノリジニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ジヒドロキノキサリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニルおよびキヌクリジニル基などの該環を形成する異項原子として窒素原子のみを含む二環式の含窒素複素環式基を意味する。

二環式の含酸素複素環式基とは、たとえば、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロマニル、クロメニル、イソクロマニル、1,3-ベンゾジオキサリル、1,3-ベンゾジオキサニルおよび1,4-ベンゾジオキサニル基などの該環を形成する異項原子として酸素原子のみを含む二環式の含酸素複素環式基を意味する。

二環式の含硫黄複素環式基とは、たとえば、2, 3-ジヒドロベンゾチエニルおよびベンゾチエニル基などの該環を形成する異項原子として硫黄原子のみを含む二環式の含硫黄複素環式基を意味する。

二環式の含窒素・酸素複素環式基とは、たとえば、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾモルホリニル、ジヒドロピラノピリジル、ジヒドロジオキシノピリジルおよびジヒドロピリドオキサジニル基などの該環を形成する異項原子として窒素原子および酸素原子のみを含む二環式の含窒素・酸素複素環式基を意味する。

二環式の含窒素・硫黄複素環式基とは、たとえば、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリルおよびベンゾチアジアゾリル基などの該環を形成する異項原子として窒素原子および硫黄原子のみを含む二環式の含窒素・硫黄複素環式基を意味する。

二環式の複素環式基とは、二環式の含窒素複素環式基、二環式の含酸素複素環式基、二環式の含硫黄複素環式基、二環式の含窒素・酸素複素環式基または二環式の含窒素・硫黄複素環式基を意味する。

[0018] 複素環式基とは、単環の複素環式基または二環式の複素環式基を意味する。

含酸素複素環式基とは、単環の含酸素複素環式基または二環式の含酸素複素環式基を意味する。

[0019] 2価の芳香族炭化水素基とは、たとえば、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフチル、ジヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプチル、ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテニルまたは5H-ベンゾシクロヘプテニル基から、さらに任意の1個の水素原子を除いてできる2価基を意味する。

[0020] 複素環式オキシ基とは、ピロリジニルオキシ、ピペリジニルオキシ、ピペラジニルオキシ、モルホリニルオキシ、チオモルホリニルオキシ、テトラヒドロフラニルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、テトラヒドロチオピラニルオキシ、ピリジルオキシまたはピリミジニルオキシなどの基を意味する。

。

[0021] アミノ保護基としては、通常のアミノ基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、W. グリーン (W. Greene) ら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、第696～926頁、2007年、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載されている基が挙げられる。具体的には、アルC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基、アシル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、アルC₁₋₆アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基またはシリル基が挙げられる。

[0022] イミノ保護基としては、通常イミノ基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、W. グリーン (W. Greene) ら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、第696～868頁、2007年、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載されている基が挙げられる。具体的には、たとえば、アセチル、プロピオニルおよびイソバレリルなどの直鎖状または分枝鎖状のC₂₋₁₂アルカノイル基などが挙げられる。

[0023] ヒドロキシル保護基としては、通常ヒドロキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、W. グリーン (W. Greene) ら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、第16～299頁、2007年、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載されている基が挙げられる。具体的には、たとえば、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、アルC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基、アルC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基、アシル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、アルC₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、シリル基、テトラヒドロフラニル基またはテトラヒドロピラニル基が挙げられる。

[0024] チオール保護基としては、通常のチオール基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、W. グリーン (W. Greene) ら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、第647～695頁、2007年、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載されている基が挙げられる。具体的には、たとえば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、アル C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、アシル基およびシリル基などが挙げられる。

[0025] カルボキシル保護基としては、通常のカルボキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、W. グリーン (W. Greene) ら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、第533～643頁、2007年、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載されている基が挙げられる。具体的には、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、芳香族炭化水素基、アル C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、アル C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、アシル C_{1-6} アルキル基、アシルオキシ C_{1-6} アルキル基またはシリル基が挙げられる。

[0026] 脱離基としては、たとえば、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基またはアリールスルホニルオキシ基が挙げられる。

[0027] 脂肪族炭化水素類としては、たとえば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサンまたはデカヒドロナフタレンが挙げられる。

ハロゲン化炭化水素類としては、たとえば、塩化メチレン、クロロホルムまたはジクロロエタンが挙げられる。

アルコール類としては、たとえば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノールまたは2-メチル-2-プロパノールが挙げられる。

エーテル類としては、たとえば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、エチレングリコール

ジメチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテルまたはジエチレングリコールジエチルエーテルが挙げられる。

[0028] ケトン類としては、たとえば、アセトン、2-ブタノンまたは4-メチル-2-ペンタノンが挙げられる。

エステル類としては、たとえば、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピルまたは酢酸ブチルが挙げられる。

アミド類としては、たとえば、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドまたは1-メチル-2-ピロリドンが挙げられる。

芳香族炭化水素類としては、たとえば、ベンゼン、トルエンまたはキシレンが挙げられる。

[0029] 本明細書において、各置換基群は、次の意味を有する。

[0030] 置換基群A：ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルアミノ基、置換されていてもよいジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよいアリールオキシ基、置換されていてもよいアリールチオ基、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよい複素環式オキシ基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいイミノ基、保護されていてもよいヒドロキシル基および保護されていてもよいカルボキシル基

[0031] 置換基群B：ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルアミノ基、置換されていてもよいジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよいアリールオキシ基、置換されていてもよいアリールチオ基、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよい複

素環式オキシ基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいイミノ基、保護されていてもよいヒドロキシル基および保護されていてもよいカルボキシル基

[0032] 置換基群C：

ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アシル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、芳香族炭化水素基、複素環式基、カルバモイル基、アミノ基、カルボキシル基およびヒドロキシル基

[0033] 置換基群 α ：

ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよいアリールオキシ基、置換されていてもよいアリールチオ基、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよい複素環式オキシ基、保護されていてもよいヒドロキシル基および保護されていてもよいカルボキシル基

[0034] R^1 の C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基は、置換基群Aから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよい。

R^1 の C_{3-8} シクロアルキル基は、置換基群Bから選ばれる1つ以上の基で置換されていてもよい。

[0035] R^2 の C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基は、置換基群Aから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよい。

R^2 の C_{3-8} シクロアルキル基は、置換基群Bから選ばれる1つ以上の基で置換されていてもよい。

[0036] R^3 の C_{1-6} アルキル基は、置換基群Aから選ばれる1つ以上の基で置換さ

れてもよい。

[0037] R^4 の C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基は、置換基群Aから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよい。

R^4 の C_{3-8} シクロアルキル基は、置換基群Bから選ばれる1つ以上の基で置換されていてもよい。

R^4 の芳香族炭化水素基および複素環式基は、置換基群Bから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよい。

[0038] X^1 の C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレンおよび C_{2-6} アルキニレン基は、置換基群Bから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよい。

[0039] Aの C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニレン基、 C_{3-8} シクロアルキレン基および2価の芳香族炭化水素基は、置換基群Bから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよい。

X^2 の C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレンおよび C_{2-6} アルキニレン基は、置換基群Bから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよい。

[0040] R^5 の C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基および C_{2-6} アルキニル基は、置換基群Aから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよい。

R^5 の芳香族炭化水素基および含酸素複素環式基は、置換基群Bから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよい。

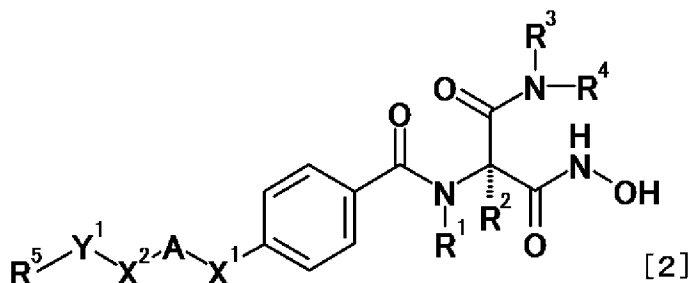
[0041] 置換基群Aのカルバモイル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、芳香族炭化水素基、アリールオキシ基、アリールチオ基、複素環式基および複素環式オキシ基は、置換基群Cから選ばれる一つ以上の基で置換されていてもよい。

置換基群Bのカルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、芳香族炭化水素基、アリールオキシ基、アリールチオ基、複素環式基および複素環式オキシ基は、置換基群Cから選ばれる一つ以上の基で置換されていてもよい。

[0042] 本発明の化合物において、好ましい化合物としては、以下の化合物が挙げ

られる。

[0043] 本発明の一般式[1]で表される化合物は不斉炭素を有している。本発明の化合物はラセミ体であっても良いし、特定のエナンチオマーであっても良い。ここで、特定のエナンチオマーとしては下記一般式[2]



「式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、X¹、X²、Y¹およびAは、前記と同様の意味を有する。」で表される化合物が好ましい。

[0044] R¹およびR²が、同一または異なって、水素原子または置換されていてもよいC₁-₆アルキル基である化合物である化合物が好ましい。

R¹およびR²が、同一または異なって、置換されていてもよいC₁-₆アルキル基である化合物がより好ましい。

R¹およびR²が、メチル基である化合物がさらに好ましい。

[0045] R³が、水素原子である化合物が好ましい。

[0046] R⁴が、水素原子または置換されていてもよいC₁-₆アルキル基である化合物が好ましい。

R⁴が、置換されていてもよいC₁-₆アルキル基である化合物がより好ましい。

R⁴が、メチル基である化合物がさらに好ましい。

[0047] X¹が、置換されていてもよいC₂-₆アルキニレン基である化合物が好ましい。

X¹が、エチニレン基である化合物がより好ましい。

Aが、置換されていてもよい2価のC₃-₈シクロアルキル基または置換されていてもよい2価の芳香族炭化水素基である化合物が好ましい。

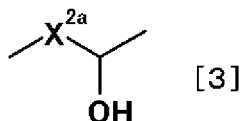
Aが、置換されていてもよい2価の芳香族炭化水素基である化合物がより

好ましい。

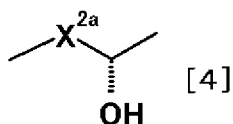
Aが、フェニレン基である化合物がさらに好ましい。

[0048] X^2 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基である化合物が好ましい。

[0049] X^2 が、一般式 [3]



「式中、 X^{2a} は、置換されていてもよい C_{1-5} アルキレン基を示す（但し、 X^{2a} は Y^1 に結合するものとする）。」で表される基である化合物がより好ましく、 X^2 が、一般式 [4]



「式中、 X^{2a} は、前記と同様の意味を有する。」で表される化合物がさらに好ましい。

X^{2a} が、置換されていてもよいメチレン基、置換されていてもよいエチレン基または置換されていてもよいプロピレン基である化合物がよりさらに好ましい。

X^{2a} の C_{1-5} アルキレン基は、置換基群Bから選ばれる1つ以上の基で置換されてもよい。

[0050] Y^1 が、酸素原子である化合物が好ましい。

R^5 が、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、ヒドロキシル保護基またはチオール保護基である化合物が好ましい。

但し、 X^2 が、 $CH(R^6)$ 「式中、 R^6 は、水素原子またはメトキシ基を示す。」の場合、 R^5 は、置換基群 α から選ばれる一つ以上の基で置換されていてもよい C_{2-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、ヒドロキシル保護基またはチオール保護

基である。

[0051] R^5 が、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基もしくは保護されていてもよいヒドロキシル基から選ばれる一つ以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基またはヒドロキシル保護基である化合物がより好ましい。

但し、 X^2 が、 $CH(R^6)$ 「式中、 R^6 は、前記と同様の意味を示す。」の場合、 R^5 は、

置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基もしくは保護されていてもよいヒドロキシル基から選ばれる一つ以上の基で置換されていてもよい C_{2-6} アルキル基またはヒドロキシル保護基である。

[0052] 本発明中の好ましい化合物の例として、

(2S)-2-((4-((4-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N-ヒドロキシ-N',2-ジメチルマロンアミド、(2S)-N-ヒドロキシ-2-((4-((4-(3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロピル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N',2-ジメチルマロンアミド、(2S)-2-((4-((4-((1R)-1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N-ヒドロキシ-N',2-ジメチルマロンアミド、(2S)-2-((4-((4-((1S)-1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N-ヒドロキシ-N',2-ジメチルマロンアミド、(2S)-N-ヒドロキシ-2-((4-((4-((1S)-1-ヒドロキシ-2-メトキシエチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N',2-ジメチルマロンアミド、(2S)-N-ヒドロキシ-2-((4-((4-((1S)-1-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N',2-ジメチルマロンアミド、(2S)-2-((4-((4-((1R)-1,3-ジヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)ベンゾイ

ル) (メチル) アミノ) -N-ヒドロキシ-N', 2-ジメチルマロンアミド、(2S)-2-((4-((4-((1S, 2S)-1, 2-ジヒドロキシプロピル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) -N-ヒドロキシ-N', 2-ジメチルマロンアミド、(2S)-2-((4-((4-((1, 4-ジヒドロキシブチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) -N-ヒドロキシ-N', 2-ジメチルマロンアミドおよび(2S)-N-ヒドロキシ-2-((4-((4-((1R)-1-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) -N', 2-ジメチルマロンアミドが挙げられる。

また、本発明中の好ましい化合物の例として、(2S)-2-((4-((4-((1R)-1, 4-ジヒドロキシブチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) -N-ヒドロキシ-N', 2-ジメチルマロンアミドが挙げられる。

[0053] 一般式[1]で表される化合物またはその塩は、優れた安全性を示す。安全性は、種々の試験によって評価されるが、たとえば、細胞毒性試験、hERG試験、反復投与毒性試験、シトクロムP450(CYP)活性阻害試験、代謝依存性阻害試験、インビボ(in vivo)マウス小核試験およびインビボ(in vivo)ラット肝UDS試験などから選ばれる各種安全性試験などで評価することができる。

[0054] 一般式[1]の化合物の塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基またはヒドロキシルもしくはカルボキシル基などの酸性基における塩を挙げることができる。

[0055] 塩基性基における塩としては、たとえば、塩酸、臭化水素酸、硝酸および硫酸などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸、トリクロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸との塩；ならびにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩が挙げられる。

[0056] 酸性基における塩としては、たとえば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；ならびにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N、N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミン、1-エフェナミンおよびN、N'-ジベンジリエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩などが挙げられる。

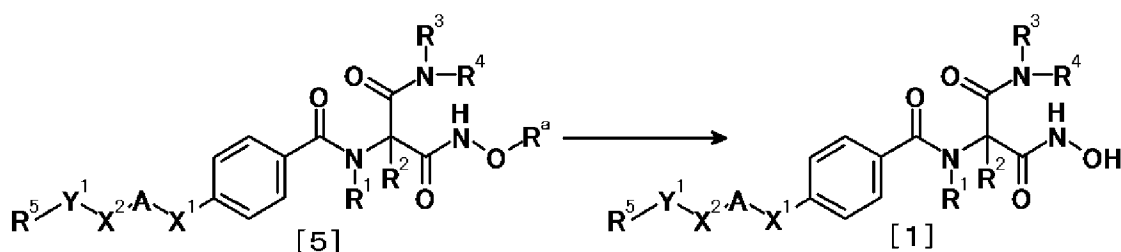
[0057] 上記した塩の中で、好ましい塩としては、薬理的に許容される塩が挙げられる。

[0058] 一般式〔1〕の化合物またはその塩において、異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、本発明は、それらの異性体を包含し、また、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶を包含するものである。

[0059] 次に、本発明化合物の製造法について説明する。

本発明化合物は、自体公知の方法を組み合わせることにより製造されるが、たとえば、次に示す製造法にしたがって製造することができる。

[0060] [製造法1]

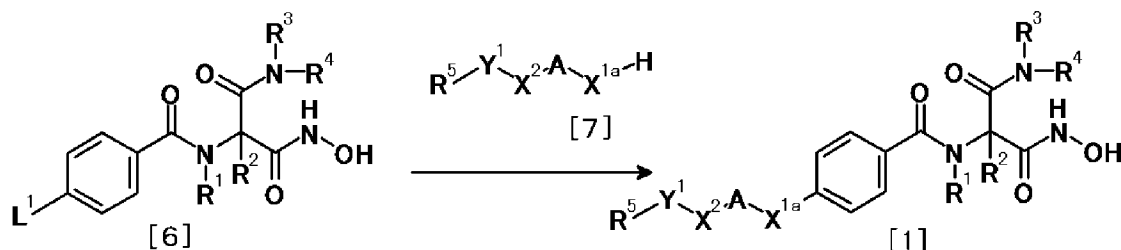


「式中、R^aは、ヒドロキシル保護基を；R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、X¹、X²、Y¹およびAは、前記と同様の意味を有する。」

[0061] 一般式〔1〕の化合物は、一般式〔5〕の化合物を脱保護することによって、製造することができる。この反応は、例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、第16～299頁、2007年、ジョン・ウィリイ・アンド・サンズ

社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載の方法などによって行うことができる。

[0062] [製造法 2]



「式中、 X^{1a} は、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニレン基を； L^1 は、臭素原子またはヨウ素原子を； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X^2 、 Y^1 およびAは、前記と同様の意味を有する。」

[0063] 一般式 [7] の化合物として、1 - (4 - エチニルフェニル) エタン - 1 , 2 - ジオールおよび (1 R) - 1 - (4 - エチニルフェニル) ブタン - 1 , 4 - ジオールなどが知られている。

一般式 [1] の化合物は、塩基の存在下または不存在下、銅触媒存在下または不存在下、配位子の存在下または不存在下、パラジウム触媒の存在下、一般式 [6] の化合物を一般式 [7] の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応は、国際公開第 1 1 / 1 3 2 7 1 2 号パンフレットなどに記載された方法またはそれに準じた方法で行えばよい。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、アルコール類、エーテル類、ケトン類、エステル類、アミド類、芳香族炭化水素類、ジメチルスルホキシドおよび水が挙げられ、これらは混合して使用してもよい。好ましい溶媒としては、エーテル類が挙げられる。

この反応において、所望により用いられる塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、ピリジン、ジメチルアミノピリジンおよびトリエチルアミンなどの有機塩基；水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナト

リウム、炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムなどの無機塩基などが挙げられる。好ましい塩基としては、トリエチルアミンが挙げられる。

塩基の使用量は、一般式〔6〕の化合物に対して1～50倍モルであればよく、好ましくは、1～10倍モルである。

この反応において、所望により用いられる銅触媒としては、たとえば、臭化銅およびヨウ化銅などが挙げられる。

銅触媒の使用量は、一般式〔6〕の化合物に対して0.01～50倍モルであればよく、好ましくは、0.1～5倍モルである。

この反応において、所望により用いられる配位子としては、たとえば、トリ-*t*-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリブチルホスファイト、トリシクロヘキシルホスファイト、トリフェニルホスファイト、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル、2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニルおよび2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)ビフェニルが挙げられ、これらは組み合わせて使用してもよい。

配位子の使用量は、一般式〔6〕の化合物に対して0.00001～1倍モルであればよく、好ましくは、0.001～0.1倍モルである。

この反応において、用いられるパラジウム触媒としては、たとえば、パラジウム-炭素およびパラジウム黒などの金属パラジウム；塩化パラジウムおよび塩化パラジウム(II)ナトリウム三水和物などの無機パラジウム塩；酢酸パラジウムなどの有機パラジウム塩；テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、ビス(アセトニトリル)パラジウム(II)ジクロリド、ビス(ベンゾニトリル)パラジウム(II)ジクロリド、1, 1'-ビス(ジフェニル)

ルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) ジクロリド、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0)、ビス (トリシクロヘキシルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド、ビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド、ビス (トリ-*t*-ブチルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド、(1, 3-ビス (2, 6-ジイソプロピルフェニル) イミダゾリデン) (3-クロロピリジル) パラジウム (II) ジクロリド、およびビス (ジ-*tert*-ブチル (4-ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) パラジウム (II) ジクロリドなどの有機パラジウム錯体；並びにポリマー担持ビス (アセタート) トリフェニルホスフィンパラジウム (II) およびポリマー担持ジ (アセタート) ジシクロヘキシルフェニルホスフィンパラジウム (II) などのポリマー固定化有機パラジウム錯体などが挙げられ、これらは組み合わせて使用してもよい。

パラジウム触媒の使用量は、一般式 [6] の化合物に対して0.00001~1倍モルであればよく、好ましくは、0.001~0.1倍モルである。

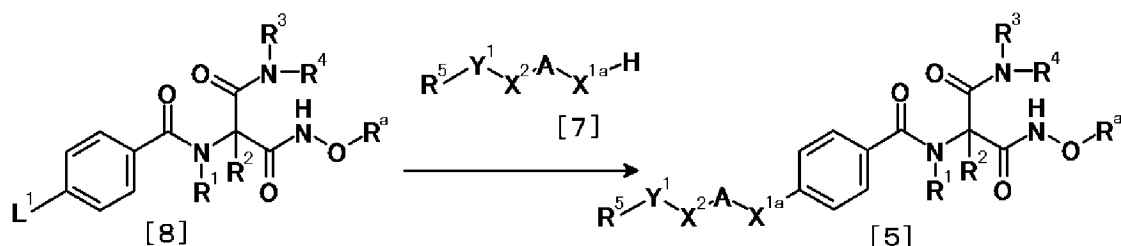
一般式 [7] の化合物の使用量は、一般式 [6] の化合物に対して、1~50倍モル、好ましくは、1~5倍モルである。

この反応は、-50~200℃、好ましくは-10~50℃で10分間~48時間実施すればよい。

この反応は、好ましくは不活性気体 (たとえば、窒素、アルゴン) 雰囲気下、実施すればよい。

[0064] 次に本発明化合物の製造の原料である一般式 [5] の化合物および一般式 [6] の化合物の製造法について説明する。

[0065] [製造法 A]

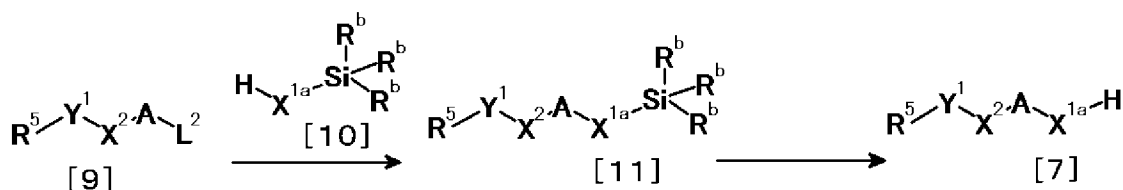


「式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 X^2 、 X^{1a} 、 Y^1 、 A および L^1 は、前記と同様の意味を有する。」

[0066] 一般式[8]の化合物として、(2S)-2-((4-ヨードベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミドなどが知られている。

一般式[5]の化合物は、一般式[8]の化合物および一般式[7]の化合物から製造法2に準じて製造することができる。

[0067] [製造法B]



(B-1)

「式中、3個の R^b は、同一または異なって、 C_{1-6} アルキル基または芳香族炭化水素基を； L^2 は、臭素原子またはヨウ素原子を； R^5 、 X^{1a} 、 X^2 、 Y^1 および A は、前記と同様の意味を有する。」

[0068] 一般式[9]の化合物として、1-(4-ヨードフェニル)エタン-1,2-ジオールおよび1-(4-ブロモフェニル)-2-メトキシエタノールなどが知られている。

一般式[10]の化合物として、トリメチルシリルアセチレンおよびトリイソプロピルシリルアセチレンなどが知られている。

一般式[11]の化合物は、一般式[9]の化合物および一般式[10]の化合物から製造法2に準じて製造することができる。

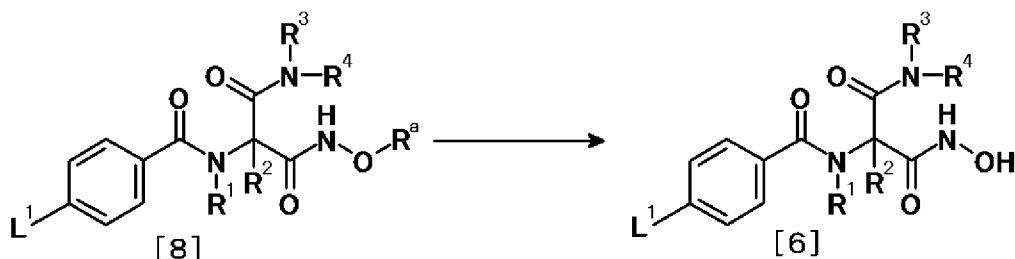
一般式[11]の化合物は、単離せずに次の反応に用いてもよい。

[0069] (B-2)

一般式[7]の化合物は、一般式[11]の化合物を脱保護することによって、製造することができる。この反応は、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、第927~933頁、2007年、ジョン・ウィリイ・アンド・サ

ンズ社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載の方法などによって行うことができる。

[0070] [製造法 C]



「式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a および L^1 は、前記と同様の意味を有する。」

[0071] 一般式 [6] の化合物は、一般式 [8] の化合物を製造法 1 に準じて脱保護することによって、製造することができる。

[0072] 上記した製造法で使用される化合物において、異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、これらの異性体も使用することができる。また、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶が存在する場合、これらの溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶も使用することができる。

[0073] また、上記した製造法で使用される化合物において、保護し得る置換基、たとえば、アミノ基、ヒドロキシル基またはカルボキシル基などを有している化合物は、予めこれらの基を通常のプロテクト基で保護しておき、反応後、自公知の方法でこれらの保護基を脱離することもできる。

[0074] 本発明の一般式 [1] の化合物を医薬として用いる場合、通常、製剤化に使用される賦形剤、担体および希釈剤などの製剤補助剤を適宜混合してもよい。これらは、常法にしたがって、錠剤、カプセル剤、散剤、シロップ剤、顆粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、液剤、粉体制剤、坐剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、貼付剤、軟膏剤または注射剤などの形態で、経口または非経口で投与することができる。また投与方法、投与量および投与回数は、患者の年齢、体重および症状に応じて適宜選択することができる。通常、成人に対しては、経口または非経口（たとえば、注射、点滴および直腸部位への投与など）

投与により、1日、0.01～1000mg/kgを1回から数回に分割して投与すればよい。

[0075] 次に、本発明の代表的化合物の有用性を以下の試験例で説明する。

[0076] 試験例1 緑膿菌L p x C酵素阻害活性評価試験

緑膿菌L p x C酵素活性は、L p x Cとその基質であるUDP-3-O-（R-3-ヒドロキシデカノイル）-N-アセチルグルコサミンを反応させ、その反応生成物の量を生成物に存在するアミノ基を定量することによって測定した。この測定は、国際公開第11/132712号パンフレットなどに記載された方法またはそれに準じた方法にしたがって実施した。

具体的には、緑膿菌L p x C酵素（緑膿菌から染色体DNAを調製し、L p x C特異的プライマーを用いたPCR法（ポリメラーゼ連鎖反応法）により緑膿菌L p x C遺伝子を取得し、これをベクターに組み込み、大腸菌を用いて発現して取得した。）に20μmol/LのUDP-3-O-（R-3-ヒドロキシデカノイル）-N-アセチルグルコサミン（和光純薬）を加え、25℃で1時間インキュベートした。この反応は、0.02%ブリッジ35および80μmol/L-ジチオトレイトールを含む40mmol/L-ヘプス緩衝液（pH8.0）中で実施した。反応液に20%酢酸（終濃度として0.95%）を添加して反応を終了後、無水ジオキサンに溶解したフルオレサミン（終濃度として1.6mg/mL）を添加し、反応生成物の量を励起波長/蛍光波長=390nm/495nmで検出した。様々な濃度の試験化合物を前記反応中に共存させることにより、阻害曲線を得た。その阻害曲線から反応生成物の量が50%抑制される際の試験化合物の濃度（IC₅₀値）を求め、緑膿菌L p x C酵素阻害活性の指標とした。

その結果、実施例1、3、16、17、19、20、23、24、25、33、35、36、39および40の試験化合物のIC₅₀値は、50nM未満であった。

[0077] 試験例2 抗菌活性評価試験

最小発育阻止濃度（MIC）測定は、CLSI（クリニカル・アンド・ラボラトリー・スタンダーズ・インスティテュート）標準法に準じ、下記に示す微

量液体希釈法を用いた。

細菌として、緑膿菌ATCC27853株、大腸菌ATCC25922株および肺炎桿菌ATCC13883株を用いた。ミューラーヒントン寒天培地で一晚培養した被検菌体を掻き取り、マクファーランド 0.5相当に懸濁し、これを10倍に希釈して接種菌液とした。接種菌液0.005mLを、試験化合物を含むカチオン調整ミューラーヒントン培地に接種し、35℃で16～20時間培養した。菌の発育が肉眼的に認められない最小の薬剤濃度をMICとした。結果を表1～3に示す。

[0078] [表1]

試験化合物 (実施例番号)	緑膿菌ATCC27853株 MIC (μg/mL)	試験化合物 (実施例番号)	緑膿菌ATCC27853株 MIC (μg/mL)
1	1	22	1
2	1	23	1
3	1	24	1
7	1	25	0.5
8	1	26	1
10	1	27	1
12	1	32	1
13	1	33	1
15	1	34	1
16	1	35	1
17	1	36	0.5
18	1	37	1
19	1	39	1
20	1	40	1

[0079]

[表2]

試験化合物 (実施例番号)	大腸菌ATCC25922株 MIC (μg/mL)	試験化合物 (実施例番号)	大腸菌ATCC25922株 MIC (μg/mL)
1	0.25	25	0.5
4	0.25	28	0.5
7	0.25	29	0.125
8	0.25	31	0.5
9	0.5	32	0.5
10	0.25	33	0.5
11	0.0625	34	0.5
12	0.0625	36	0.25
13	0.25	37	0.125
16	0.25	38	0.25
21	0.5	39	0.5
23	0.25	40	0.5
24	0.5		

[0080] [表3]

試験化合物 (実施例番号)	肺炎桿菌ATCC13883株 MIC (μg/mL)	試験化合物 (実施例番号)	肺炎桿菌ATCC13883株 MIC (μg/mL)
1	1	23	1
4	0.5	29	0.5
7	0.5	31	1
8	1	35	1
10	0.5	36	1
11	0.5	37	0.5
12	0.125	39	1
13	1	40	1
16	1		

[0081] 試験例3 緑膿菌を用いたマウス全身感染防御試験

マウスは、ICR系雄性SPFマウス（4週齢：1群5匹）を使用した。接種菌液は、ミュラー・ヒントン・アガー（Mueller-Hinton agar）平板上にて37℃で一夜培養した緑膿菌臨床分離株（S-3232株）をカチオン調整ミュラー

ヒントン培地で4時間培養後、10%ムチン／リン酸緩衝液で10倍に希釈し、調製した。感染は、接種菌液0.5mL（約 10^4 CFU/mouse）をマウスの腹腔内に接種し、惹起した。試験化合物は、10%ヒドロキシプロピル化 β シクロデキストリン／2.5%マンニトール水溶液で溶解し、12.5mg/kgを感染1時間後に一回皮下投与した。感染3日後に生存匹数を記録した。

その結果、試験化合物を投与しない対照群は、全例死亡したが、実施例3、6、17、19、20、24、25、32、33、35または39の試験化合物を投与した群は、菌接種3日後において80%以上のマウスの生存が認められ、*in vivo*での抗緑膿菌活性が認められた。また、たとえば、実施例19および20の試験化合物6.25mg/kgを投与した群は、菌接種3日後において80%以上のマウスの生存が認められ、*in vivo*での優れた抗緑膿菌活性が認められた。

[0082] 試験例4 多剤耐性緑膿菌を用いたマウス全身感染防御試験

マウスは、ICR系雄性SPFマウス（4週齢：1群5匹）を使用した。接種菌液は、ミュラー・ヒントン・アガー（Mueller-Hinton agar）平板上にて37℃一夜培養した多剤耐性緑膿菌臨床分離株（S-2838株）をカチオン調整ミュラーヒントン培地で5時間培養後、10%ムチン／リン酸緩衝液で10倍に希釈し、調製した。感染は、接種菌液0.5mL（約 10^6 CFU/mouse）をマウスの腹腔内に接種し、惹起した。試験化合物は、10%ヒドロキシプロピル化 β シクロデキストリン／2.5%マンニトール水溶液で溶解し、50mg/kgを感染1時間後に一回尾静脈内投与した。感染3日後に生存匹数を記録した。

その結果、試験化合物を投与しない対照群は、全例死亡したが、実施例19、20、23または39の試験化合物を投与した群は、菌接種3日後において100%のマウスの生存が認められ、*in vivo*での抗多剤耐性緑膿菌活性が認められた。また、たとえば、実施例20の試験化合物25mg/kgを投与した群は、菌接種3日後において60%以上のマウスの生存が認められ、*in vivo*での優れた抗多剤耐性緑膿菌活性が認められた。

[0083] 試験例5 マウスにおける多剤耐性緑膿菌尿路感染モデル試験

マウスは I C R 系雌性 S P F マウス（5週齢：1群5匹）を使用した。接種菌液は、ミュラー・ヒントン・アガー（Mueller-Hinton agar）平板上にて37℃一夜培養した緑膿菌臨床分離株（S-2838株）を滅菌生理食塩液に懸濁し、調製した。感染は、接種菌液0.2mL（約 10^3 CFU/mouse）をマウスの尿道内に接種し、惹起した。試験化合物は、10%ヒドロキシプロピル化 β シクロデキストリン／2.5%マンニトール水溶液で溶解し、25mg/kgを感染2時間後に一回尾静脈内投与した。感染翌日の腎内生菌数を記録して平均値を算出した。

その結果、実施例19、20、23、24または39の試験化合物を投与した群は、試験化合物を投与しない対照群に比べ、2log CFU/kidney以上の腎内生菌数の低下が認められ、尿路感染モデルでの抗緑膿菌活性が認められた。また、たとえば、実施例20の試験化合物12.5mg/kgを投与した群は、試験化合物を投与しない対照群に比べ、2log CFU/kidney以上の腎内生菌数の低下が認められ、尿路感染モデルでの優れた抗緑膿菌活性が認められた。

[0084] 試験例6 マウスにおける多剤耐性緑膿菌肺感染モデル試験

マウスは、I C R 系雄性 S P F マウス（感染時4.5週齢：1群5匹）を使用し、一過的な易感染状態にするため、感染4日前にシクロフォスファミド200mg/kgを腹腔内投与した。接種菌液は、ミュラー・ヒントン・アガー（Mueller-Hinton agar）平板上にて37℃一夜培養した緑膿菌臨床分離株（S-2838株）を滅菌生理食塩液に懸濁し、調製した。感染は、接種菌液0.05mL（約 10^5 CFU/mouse）をマウスの鼻腔内に接種し、惹起した。試験化合物は、10%ヒドロキシプロピル化 β シクロデキストリン／2.5%マンニトール水溶液で溶解し、50mg/kgを感染2および8時間後に二回尾静脈内投与した。感染翌日の肺内生菌数を記録して平均値を算出した。

その結果、実施例19、20、23、24、39または40の試験化合物を投与した群は、試験化合物を投与しない対照群に比べ、2log CFU/lung以上の肺内生菌数の低下が認められ、肺感染モデルでの抗緑膿菌活性が認められた。また、たとえば、実施例20の試験化合物25mg/kgを投与した群は、試験化合物を投与しない対照群に比べ、2log CFU/lung以上の肺内生菌数の低下が

認められ、肺感染モデルでの優れた抗緑膿菌活性が認められた。

[0085] 試験例 7 ベロ (Vero) 細胞増殖抑制試験

試験化合物をジメチルスルホキシドで溶解し、E' MEMを用いて各濃度に調製した後に96ウエルマイクロプレートの各ウエルに0.1mLずつ分注した。Vero細胞懸濁液は、20%FBS添加E' MEMで 3×10^4 cells/mLに調製し、0.1mLを各ウエルに播種し、5%CO₂、37°Cで3日間培養した。培養終了時に1mg/mL 2, 3-ビス-(2-メトシキ-4-ニトロ-5-スルホフェニル)-5-((フェニルアミノ)カルボニル)-2H-テトラゾリウム=インナーソルト=モノナトリウム塩 (XTT) および25 μM フェナジン=メトサルフェート (PMS) 添加PBSを作製し、各ウエルに50 μL添加した。約2時間後にマイクロプレートリーダーを用いて、450nmの吸光度を測定した。

試験化合物非添加コントロールおよび各々のウエルの吸光度比を計算し、細胞増殖を50%阻害する化合物の濃度 (CC₅₀; μg/mL) を計算した。

その結果、実施例 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、13、17、19、20、22、23、24、25、28、29、31、33、34、35 および 36 の試験化合物のCC₅₀は、全て100 μg/mL以上であった。

[0086] 試験例 8 hERG阻害活性の評価

hERG遺伝子 (human ether-a-go-go related gene) を導入したHEK 293細胞 (human embryo kidney 293 cell, CYTOMYX社) を用いた。培養液は、10%牛胎児血清および1%非必須アミノ酸を含むMEM培地にGeneticinを400 μg/mLの濃度になるよう加えたものを用いた。細胞は、炭酸ガス培養機中 (37.0°C, 5%CO₂) で培養した。

hERG電流の測定は、ホールセルクランプ法により行った。測定用細胞を接着させたカバーガラスをディッシュに入れ、灌流液 (組成 (mmol/L) : NaCl 137, KCl 4, HEPES 10, CaCl₂ 1.8, MgCl₂ 1, glucose 10, pH 7.4) を2mL/minの速度で灌流した。灌流槽内の温度は、25°Cに維持した。内液 (組成 (mmol/L) : KCl 130, MgCl₂ 1, EGTA 5, HEPES 10, MgATP 5, pH 7.2) を充填したガラス電極 (2.0~8.0MΩ) に細胞を接触させ、パッチ膜を破った後、パッチ

クランプソフトpClamp 10 (Molecular Devices Corporation) を介してパッチクランプアンプ (EPC-7 Plus, HEKA) によりhERG電流を測定した。パルスプロトコールは、保持電位-80mV、脱分極パルス+20mVで1.5秒間、再分極パルス-50mVで1.5秒間とし、安定した電流波形が得られることを確認した後、試験化合物を適用した。

適用前および適用10分後のhERG電流波形におけるTail電流のピーク値を解析し、適用前に対する適用10分後の比率（相対値，％）を算出した。

その結果、実施例20および23の試験化合物は、300 μ mol/LまでhERG阻害活性を示さなかった。

[0087] 試験例9 遺伝毒性の有無を調べるためのin vitro小核試験

試験化合物の培養細胞に対する染色体異常誘発性の有無を調べるため、in vitro小核試験を実施した。試験は、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（CHL/IU細胞）を用い、短時間処理法（代謝活性化系存在下および非存在下）および30時間処理法で実施した。なお、試験化合物の濃度は、「医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンス」を参考に1.00mmol/Lを最高用量に設定した。標本観察は、0.25、0.50および1.00mmol/Lの用量について実施した。

60mmディッシュ（IWAKI）に 15×10^4 の細胞を播種し、10%新生仔ウシ血清（Sigma-Aldrich Co.）および50U/mL・50 μ g/mLのPenicillin・Streptomycin（Sigma-Aldrich Co.）を含むMEM培地（Sigma-Aldrich Co.）を用いて37℃、5%CO₂で24時間前培養した。前培養終了後に媒体（DMSO）または試験化合物を添加した。短時間処理法では、6時間培養後にPBS(-)（Sigma-Aldrich Co.）で細胞を洗浄した後、新しい培地と交換し、さらに24時間培養した。30時間処理法では、試験化合物を添加後、30時間培養した。培養終了後に0.05%トリプシン-EDTA溶液（Sigma-Aldrich Co.）で細胞を剥離した。遠心分離後に上清を除去し、0.075mol/L塩化カリウム水溶液を3mL加え、室温で5分間低張処理を行った後、氷冷した固定液（メタノール：酢酸=19：1）で細胞を固定し、スライドガラス標本（ギムザ染色（Merck））を作製した。1用量当た

り2000個の細胞を観察し、小核を有する細胞数を計測した。試験化合物群の小核出現頻度が、媒体対照群と比較して統計学的有意に増加した場合を陽性とし、媒体対照と同等な場合を陰性とした。

その結果、いずれの処理方法においても実施例20の試験化合物は、1mmol/L以下の用量で陰性であった。

[0088] 試験例10 血漿中タンパク結合率測定

ヒト血清に試験化合物を加えて、1μg/mLの化合物添加血清を調製し、室温で1時間以上静置した。遠心限外ろ過法（分画分子量10,000、1500×g、25℃、10分間）により、ろ液を20μL採取し、ヒト血清および内標準溶液（フロセミド・アセトニトリル溶液）を加えた。化合物添加血清には、PBSおよび内標準溶液を加えた。攪拌後、遠心分離し、上清中の濃度をLC-MS/MSにて定量した。

下記の計算式を用いて蛋白結合率を求めた。

$$\text{蛋白結合率 (\%)} = (1 - (\text{ろ液の濃度}) / (\text{化合物添加血清の濃度})) \times 100$$

その結果、実施例3、5、20、23、24、25、33および35の試験化合物のタンパク結合率は、いずれも80%以下であった。

[0089] 試験例11 ヒトにおける肝薬物代謝酵素の阻害作用

ヒトのプールド肝ミクロソームを用いた。基質およびその最終添加濃度、陽性対照およびその最終添加濃度は、表4および5の通りである。反応は、リン酸緩衝液中（100mmol/L、pH7.4）で行い、反応系の最終濃度は、ヒト肝ミクロソームタンパク0.5mg/mL、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸酸化型（NADP⁺）1.55mmol/L、グルコース6リン酸3.3mmol/L、塩化マグネシウム3.3mmol/L、グルコース6リン酸脱水素酵素（G6PDH）0.4Units/mLとした。反応液中の各化合物の最終濃度は100μMとした。これらの反応液を37℃で30分間プレインキュベーションした後、基質を添加して37℃で10分間反応させた。1.5倍容積の内標準物質溶液（0.25mmol/L dextrorphan, 2% formic acidアセトニトリル溶液）で反応を停止後、遠心分離し、上清中の代謝物

濃度をLC-MS/MSにて定量した。

下記の計算式を用いて阻害剤添加時の阻害活性率を求めた。

$$\text{阻害活性率 (\%)} = (1 - (\text{試験化合物存在下でのCYP代謝物濃度}) / (\text{試験化合物非存在下でのCYP代謝物濃度})) \times 100$$

その結果、実施例3、9、13、17、20、23および24の試験化合物の阻害活性率は、いずれも30%以下であった。

[0090] [表4]

分子種	基質名	最終添加濃度 ($\mu\text{mol/L}$)
CYP1A2	フェナセチン(Phenacetin)	10
CYP2C8	アモジアキン(Amodiaquine)	0.2
CYP2C9	トルブタミド(Tolbutamide)	100
CYP2C19	(S)-メフェニトイン(Mephenytoin)	40
CYP2D6	(±)-ブフラロール(Bufuralol)	4
CYP3A4	ミダゾラム(Midazolam)	1
CYP3A4	テストステロン(Testosterone)	5

[0091] [表5]

分子種	陽性対照	最終添加濃度 ($\mu\text{mol/L}$)
CYP1A2	フラフィリン(Furafyline)	10
CYP2C8	ケルセチン(Quercetin)	10
CYP2C9	チエニル酸(Tienilic acid)	1
CYP2C19	チクロピジン(Ticlopidine)	1
CYP2D6	パロキセチン(Paroxetine)	2
CYP3A4	ベラパミル(Verapamil)	10

[0092] つぎに、本発明を参考例および実施例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0093] 特に記載のない場合、シリカゲルカラムクロマトグラフィーはフラッシュ

カラムクロマトグラフィーであり、その担体は、富士シリシア化学株式会社、B. W. シリカゲル、BW-300；塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおける担体は、富士シリシア化学株式会社、シリカゲル、DNHである。

[0094] 溶離液における混合比は、容量比である。

[0095] 分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィーはメルク株式会社製PLCプレートシリカゲル60F₂₅₄を用いた。セルピュアはAdvanced Minerals社製のものを用いた。

[0096] 各参考例および実施例において各略号は、以下の意味を有する。

ESI：エレクトロスプレーイオン化法

Et：エチル

IPE：ジイソプロピルエーテル

Me：メチル

THP：テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル

TBS：t-ブチルジメチルシリル

s：シングレット

brs：ブロードシングレット

d：ダブレット

dd：ダブルダブレット

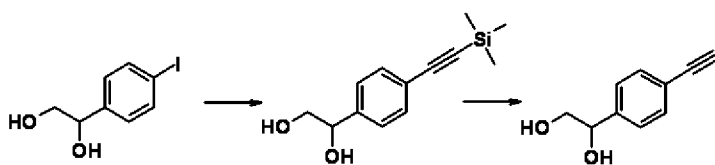
dt：ダブルトリプレット

m：マルチプレット

t：トリプレット

[0097] NMRスペクトルにおいて、たとえば、[1.81], 1.82(3H, s)の記載は、ジアステレオマー混合物の各ジアステレオマー由来のピークが、1.81および1.82にシングレットとして観測され、総プロトン数が3Hであることを示す。

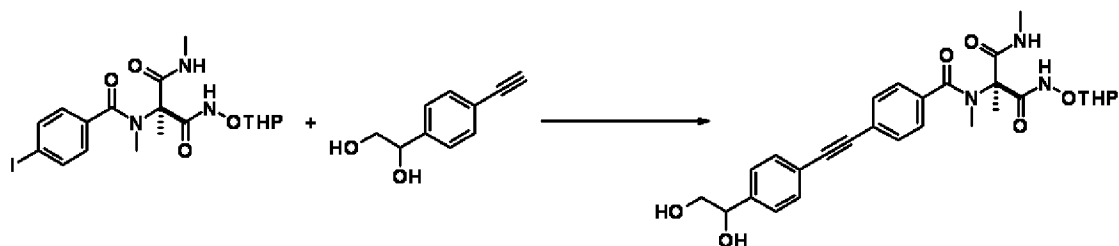
[0098] 参考例1



1-(4-ヨードフェニル)エタン-1,2-ジオール1.00g、テトラヒドロフラン10mL、ビストリフェニルホスフィンパラジウム(II)ジクロリド132mg、ヨウ化銅(I)72mgおよびトリメチルシリルアセチレン1.5mLの混合物に、窒素雰囲気下、氷冷にて、トリエチルアミン2.6mLを加え、室温にて1時間30分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、1mol/L塩酸で中和した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物にメタノール15mLおよび炭酸カリウム104mgを加え、室温にて1時間30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、1mol/L塩酸で中和し、酢酸エチルおよびセルピュアを加えた後、不溶物を濾去した。濾液の有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層と抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；酢酸エチル：ヘキサン=70：30]で精製し、淡褐色固体を得た。これにIPEを加え固形物を濾取し、1-(4-エチニルフェニル)エタン-1,2-ジオール369mgを淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値：2.01(1H, dd, $J=7.1, 4.9\text{Hz}$), 2.54(1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 3.08(1H, s), 3.59-3.69(1H, m), 3.73-3.83(1H, m), 4.80-4.89(1H, m), 7.34(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.49(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

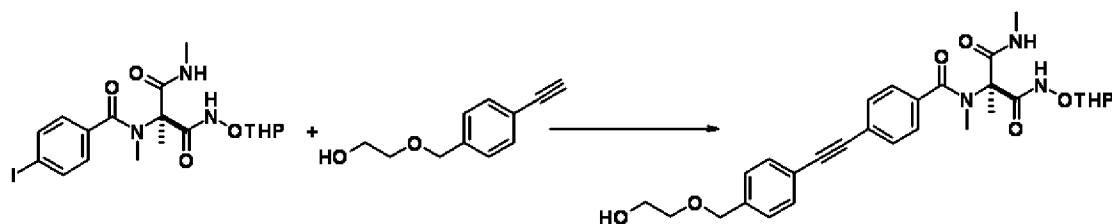
[0099] 参考例2



1 - (4 - エチニルフェニル) エタン - 1, 2 - ジオール 146mg、(2 S) - 2 - ((4 - ヨードベンゾイル) (メチル) アミノ) - N, 2 - ジメチル - N' - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) マロンアミド 150mg、ビストリフェニルホスフィンパラジウム (II) ジクロリド 21mg、ヨウ化銅 (I) 11mg および テトラヒドロフラン 1.5mL の混合物に、窒素雰囲気下、氷冷にて、トリエチルアミン 0.25mL を加え、同温度にて 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、1mol/L 塩酸で pH 6.4 に調整し、不溶物を濾去した。濾液の有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層と抽出液を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; アセトン : クロロホルム = 50 : 50 → 60 : 40] で精製し、(2 S) - 2 - ((4 - ((4 - (1, 2 - ジヒドロキシエチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) - N, 2 - ジメチル - N' - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) マロンアミド 143mg を淡褐色泡状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 1.45-1.70 (3H, m), 1.71-1.93 (3H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), 2.11-2.21 (1H, m), 2.66-2.76 (1H, m), [2.85], 2.86 (3H, d, $J=4.3\text{Hz}$), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.54-3.70 (2H, m), 3.74-3.83 (1H, m), [3.83-3.92], 3.98-4.08 (1H, m), 4.79-4.89 (1H, m), 4.92-5.04 (1H, m), 7.36 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.45-7.59 (6H, m), [6.94-7.05], 7.60-7.67 (1H, m), [10.10], 10.51 (1H, s)

[0100] 参考例 3

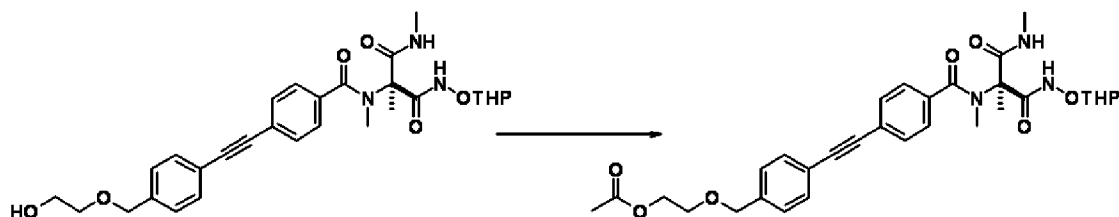


参考例 2 と同様の手法により、2 - ((4 - エチニルベンゾイル) オキシ) エタノール 144mg および (2 S) - 2 - ((4 - ヨードベンゾイル) (メチル) アミノ) - N, 2 - ジメチル - N' - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2

ーイルオキシ) マロンアミド100mgから (2S) - 2 - ((4 - ((4 - ((2 - ヒドロキシエトキシ) メチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) - N, 2 - ジメチル - N' - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) マロンアミド123mgを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 1.51-1.66(3H, m), 1.71(1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.75-1.91(3H, m), [1.81], 1.82(3H, s), 2.82-2.90(3H, m), [3.17], 3.20(3H, s), 3.52-3.70(3H, m), 3.75-3.83(2H, m), 3.83-4.06(1H, m), 4.59(2H, s), 4.94-5.03(1H, m), 7.34(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.48-7.55(4H, m), 7.58(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), [7.00-7.09], 7.61-7.71(1H, m), [10.16], 10.56(1H, s)

[0101] 参考例 4

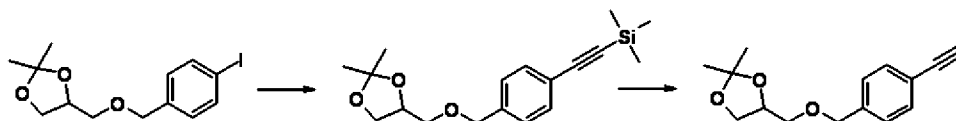


(2S) - 2 - ((4 - ((4 - ((2 - ヒドロキシエトキシ) メチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) - N, 2 - ジメチル - N' - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) マロンアミド157mgにピリジン1.5mLおよび無水酢酸82 μL を加え、室温にて2時間攪拌した。同温度にて、反応混合物に無水酢酸27 μL を加え、1時間30分間攪拌した。反応混合物にメタノール1.0mL、酢酸エチルおよび水を順次加えた。有機層を分取し、1mol/L塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、2 - ((4 - ((4 - ((メチル ((1S) - 1 - メチル - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) アミノ) カルボニル) エチル) アミノ) カルボニル) フェニル) エチニル) ベンジル) オキシ) エチル = アセタート144mgを黄色泡状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 1.47-1.63(3H, m), 1.75-1.90(3H, m), [1.82], 1.83(

3H, s), 2.10(3H, s), [2.86], 2.87(3H, d, J=4.3Hz), [3.17], 3.20(3H, s), 3.62-3.67(1H, m), 3.67-3.73(2H, m), 3.92-4.08(1H, m), 4.24-4.30(2H, m), 4.59(2H, s), 4.94-5.03(1H, m), 7.34(2H, d, J=8.3Hz), 7.48-7.56(4H, m), 7.58(2H, d, J=8.0Hz)[6.96-7.03], 7.61-7.69(1H, m), [10.08], 10.49(1H, s)

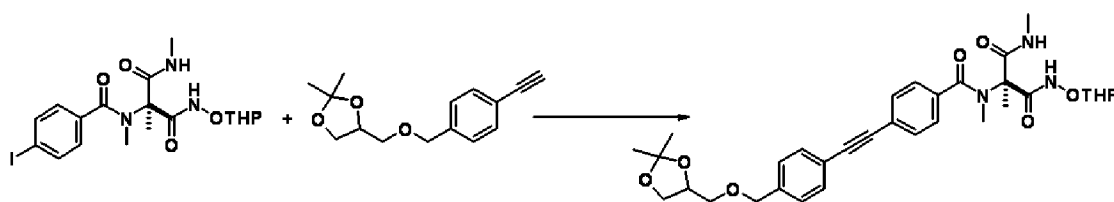
[0102] 参考例 5



参考例 1 と同様の手法により、4-((4-ヨードベンジル)オキシ)メチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン550mgから4-((4-エチニルベンジル)オキシ)メチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン352mgを黄色油状物として得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 値: 1.37(3H, s), 1.42(3H, s), 3.07(1H, s), 3.48(1H, dd, J=9.8, 5.4Hz), 3.55(1H, dd, J=9.6, 5.8Hz), 3.74(1H, dd, J=8.3, 6.4Hz), 4.06(1H, dd, J=8.3, 6.6Hz), 4.25-4.36(1H, m), 4.55(1H, d, J=12.5Hz), 4.59(1H, d, J=12.5Hz), 7.29(2H, d, J=8.1Hz), 7.47(2H, d, J=8.1Hz)

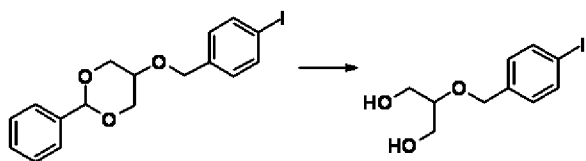
[0103] 参考例 6



参考例 2 と同様の手法により、4-((4-エチニルベンジル)オキシ)メチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン350mgおよび(2S)-2-((4-ヨードベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド154mgから(2S)-2-((4-((4-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)メチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド236mgを褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 1.38(3H, s), 1.43(3H, s), 1.48-1.68(3H, m), 1.70-1.92(3H, m), [1.82], 1.83(3H, s), [2.85], 2.87(3H, d, $J=4.3\text{Hz}$), [3.17], 3.20(3H, s), 3.50(1H, dd, $J=9.8, 5.4\text{Hz}$), 3.57(1H, dd, $J=9.8, 5.8\text{Hz}$), [3.54-3.61], 3.63-3.69(1H, m), 3.76(1H, dd, $J=8.3, 6.6\text{Hz}$), [3.84-3.92], 3.98-4.06(1H, m), 3.98-4.15(1H, m), 4.28-4.37(1H, m), 4.57(1H, d, $J=12.4\text{Hz}$), 4.62(1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 4.93-5.05(1H, m), 7.34(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.48-7.54(4H, m), 7.58(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), [6.96-7.04], 7.61-7.71(1H, m), [10.08], 10.50(1H, s)

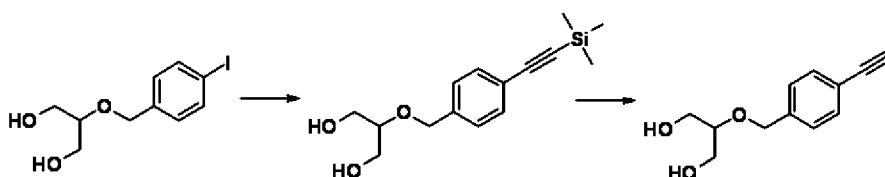
[0104] 参考例 7



5 - ((4 - ヨードベンジル) オキシ) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキサン 1.71g、メタノール 1.7mL およびジクロロメタン 15.3mL の混合物に、氷冷にて、p-トルエンスルホン酸一水和物 163mg を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物にメタノール 13.6mL を加え、2 時間攪拌した後、トリエチルアミン 1.1mL を加え、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; 酢酸エチル : ヘキサン = 70 : 30 → 90 : 10] で精製し、IPE を加え固形物を濾取し、2 - ((4 - ヨードベンジル) オキシ) プロパン - 1, 3 - ジオール 895mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 1.91-1.97(2H, m), 3.56-3.64(1H, m), 3.69-3.88(4H, m), 4.61(2H, s), 7.11(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.66-7.74(2H, m)

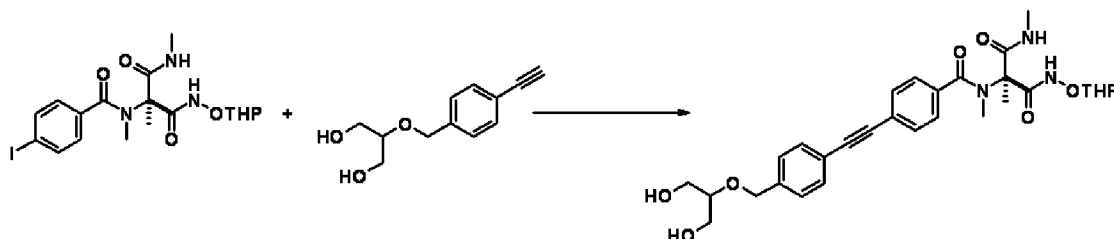
[0105] 参考例 8



参考例 1 と同様の手法により、2 - ((4 - ヨードベンジル) オキシ) プロパン - 1, 3 - ジオール 1.01g から 2 - ((4 - エチニルベンジル) オキシ) プロパン - 1, 3 - ジオール 243mg を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 1.93–1.96 (2H, m), 3.08 (1H, s), 3.58–3.63 (1H, m), 3.72–3.85 (4H, m), 4.67 (2H, s), 7.32 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

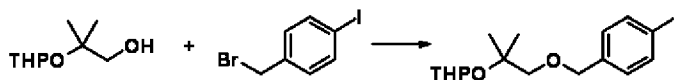
[0106] 参考例 9



参考例 2 と同様の手法により、(2S)–2–((4–ヨードベンゾイル)(メチル)アミノ)–N, 2–ジメチル–N′–(テトラヒドロ–2H–ピラン–2–イルオキシ)マロンアミド150mgおよび2–((4–エチニルベンジル)オキシ)プロパン–1, 3–ジオール185mgから(2S)–2–((4–((4–((2–ヒドロキシ–1–(ヒドロキシメチル)エトキシ)メチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)–N, 2–ジメチル–N′–(テトラヒドロ–2H–ピラン–2–イルオキシ)マロンアミド205mgを黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 1.52–1.63 (3H, m), 1.75–1.87 (3H, m), [1.81], 1.83 (3H, s), 1.93–2.00 (2H, m), 2.84–2.88 (3H, m), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.59–3.66 (2H, m), 3.74–3.88 (5H, m), 4.69 (2H, s), [4.96], 5.00 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 7.36 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.48–7.61 (6H, m), [7.00], 7.63 (1H, s), [10.10], 10.51 (1H, s)

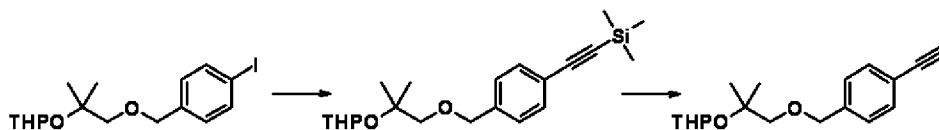
[0107] 参考例 10



N, N–ジメチルホルムアミド10mLに、氷冷にて、60%鉍油懸濁水素化ナトリウム424mgを加え、同温度にて、2–メチル–2–(テトラヒドロ–2H–ピラン–2–イルオキシ)プロパン–1–オール1.50gのN, N–ジメチルホルムアミド10mL溶液を加えた後、室温にて30分間攪拌した。氷冷にて、反応混合物に4–ヨードベンジルブロミド2.10gを加え、室温にて1時間30分間攪拌し、室温にて15時間静置した後、45分間攪拌した。反応混合物を氷冷に

て冷却し、水および酢酸エチルを加え1mol/L塩酸で中和し、不溶物を濾去した。濾液の有機層を分取し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝10：90〕で精製し、2－（2－（（4－ヨードベンジル）オキシ）－1，1－ジメチルエトキシ）テトラヒドロ－2H－ピラン1.11gを無色油状物として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値：1.26(6H, s), 1.49–1.51(4H, m), 1.62–1.68(1H, m), 1.80–1.88(1H, m), 3.34(1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 3.39(1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 3.41–3.45(1H, m), 3.91–3.96(1H, m), 4.50(2H, s), 4.80–4.83(1H, m), 7.09(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.67(2H, dd, $J=6.6, 1.7\text{Hz}$)

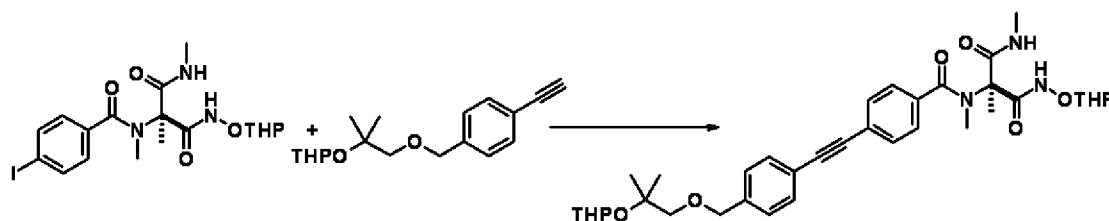
[0108] 参考例 1 1



参考例 1 と同様の手法により、2－（2－（（4－ヨードベンジル）オキシ）－1，1－ジメチルエトキシ）テトラヒドロ－2H－ピラン1.11gから2－（2－（（4－エチニルベンジル）オキシ）－1，1－ジメチルエトキシ）テトラヒドロ－2H－ピラン612mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値：1.27(6H, s), 1.46–1.54(4H, m), 1.63–1.68(1H, m), 1.80–1.88(1H, m), 3.06(1H, s), 3.34–3.45(3H, m), 3.92–3.97(1H, m), 4.56(2H, s), 4.81–4.83(1H, m), 7.29(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.47(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

[0109] 参考例 1 2

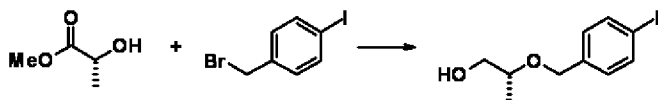


参考例 2 と同様の手法により、2－（2－（（4－エチニルベンジル）オキシ）－1，1－ジメチルエトキシ）テトラヒドロ－2H－ピラン346mgおよび（2S）－2－（（4－ヨードベンゾイル）（メチル）アミノ）－N，2

ージメチル－N'－（テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシ）マロンアミド200mgから（2S）－N，2－ジメチル－2－（メチル（4－（（4－（（2－メチル－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシ）プロポキシ）メチル）フェニル）エチニル）ベンゾイル）アミノ）－N'－（テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシ）マロンアミド264mgを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値：1.28(6H, s), 1.44-1.92(12H, m), [1.82], 1.88(3H, s), [2.85], 2.86(3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), [3.17], 3.20(3H, s), 3.38-3.49(3H, m), [3.52-3.60], 3.63-3.71(1H, m), 3.83-4.06(2H, m), 4.58(2H, s), 4.81-4.87(1H, m), [4.94-4.98], 4.98-5.02(1H, m), 7.34(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.48-7.56(4H, m), 7.58(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), [6.94-7.04], 7.62-7.66(1H, m), [10.10], 10.51(1H, s)

[0110] 参考例 1 3



4－ヨードベンジルブロミド742mgおよびN，N－ジメチルホルムアミド8.0mLの混合物に、窒素雰囲気下、氷冷にて60%鉍油懸濁水素化ナトリウム240mgを加えた後、同温度にて1時間攪拌した。反応混合物に（R）－（＋）－乳酸メチル520mgおよび60%鉍油懸濁水素化ナトリウム240mgを加え、同温度にて2時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝15：85〕で精製し、無色油状物518mgを得た。

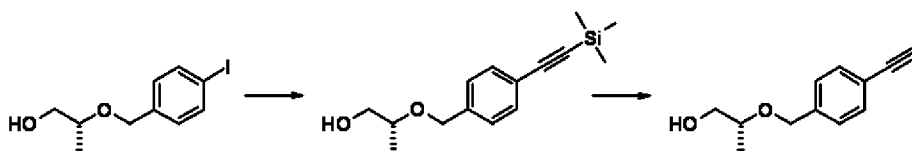
得られた無色油状物518mgにジクロロメタン5.0mLを加え、窒素雰囲気下、－78℃にて、反応混合物に1mol/L水素化ジイソブチルアルミニウム／トルエン溶液6.5mLを加えた後、同温度にて20分間攪拌した。反応混合物にロッシェル塩水溶液1mLを加え、ジエチルエーテルおよびロッシェル塩水溶液を加え、室温にて2時間攪拌した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し

た後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、無色油状物を得た。

得られた無色油状物にエタノール5.0mLを加え、窒素雰囲気下、氷冷にて水素化ホウ素ナトリウム92mgを加えた後、同温度にて45分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、(2R)-2-((4-ヨードベンジル)オキシ)プロパン-1-オール456mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値: 1.17(3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.94-2.02(1H, m), 3.47-3.57(1H, m), 3.57-3.78(2H, m), 4.44(1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 4.59(1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 7.10(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.68(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

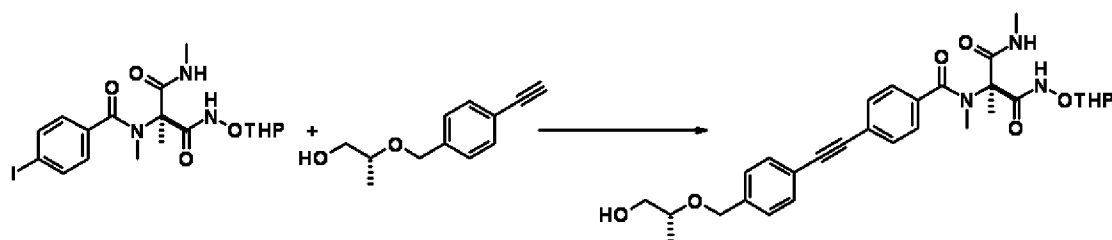
[0111] 参考例 1 4



参考例 1 と同様の手法により、(2R)-2-((4-ヨードベンジル)オキシ)プロパン-1-オール456mgから(2R)-2-((4-エチニルベンジル)オキシ)プロパン-1-オール230mgを褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値: 1.18(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.94-2.03(1H, m), 3.07(1H, s), 3.49-3.58(1H, m), 3.58-3.74(2H, m), 4.50(1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 4.65(1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 7.31(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.48(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

[0112] 参考例 1 5

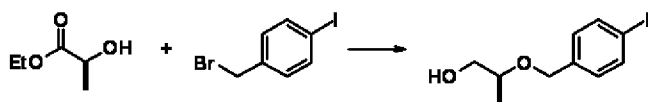


参考例 2 と同様の手法により、(2R)-2-((4-エチニルベンジル)オキシ)プロパン-1-オール199mgおよび(2S)-2-((4-ヨード

ベンゾイル) (メチル) アミノ) -N, 2-ジメチル-N' - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) マロンアミド200mgから (2S) - 2-((4-((4-((1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ) メチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) -N, 2-ジメチル-N' - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) マロンアミド137mgを褐色泡状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値: 1.20 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.50-1.67 (3H, m), 1.76-1.91 (3H, m), [1.82], 1.83 (3H, s), 1.96-2.03 (1H, m), 2.83-2.90 (3H, m), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.49-3.76 (4H, m), 3.84-4.08 (1H, m), 4.52 (1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 4.68 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 4.93-5.03 (1H, m), 7.35 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.49-7.56 (4H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), [6.97-7.02], 7.61-7.67 (1H, m), [10.09], 10.51 (1H, s)

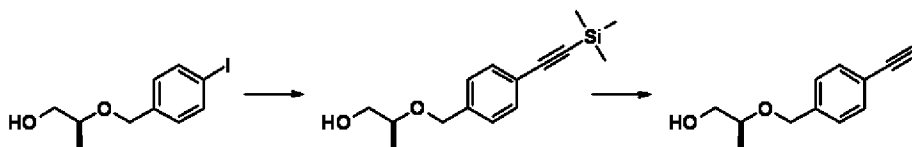
[0113] 参考例 1 6



参考例 1 3 と同様の手法により、(S) - (−) - 乳酸エチル266mgから (2S) - 2-((4-ヨードベンジル) オキシ) プロパン-1-オール404mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値: 1.17 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.95 (1H, s), 3.45-3.56 (1H, m), 3.59-3.72 (2H, m), 4.44 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 4.59 (1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 7.10 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.68 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

[0114] 参考例 1 7

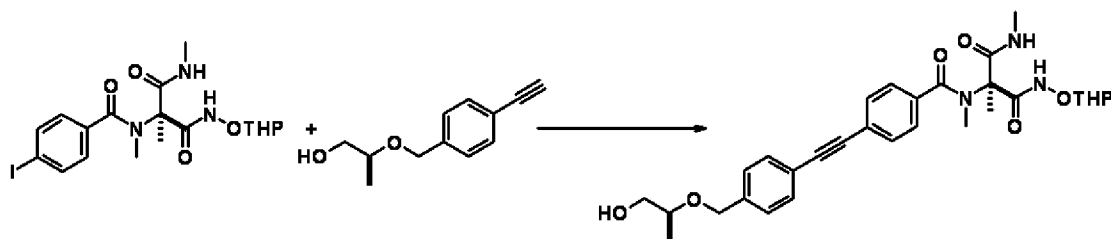


参考例 1 と同様の手法により、(2S) - 2-((4-ヨードベンジル) オキシ) プロパン-1-オール404mgから (2S) - 2-((4-エチニルベンジル) オキシ) プロパン-1-オール172mgを褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値: 1.18 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.95 (1H, s), 3.07 (1H, s), 3.4

8-3.58(1H, m), 3.58-3.74(2H, m), 4.50(1H, d, J=12.0Hz), 4.65(1H, d, J=12.2Hz),
7.31(2H, d, J=8.1Hz), 7.48(2H, d, J=8.0Hz)

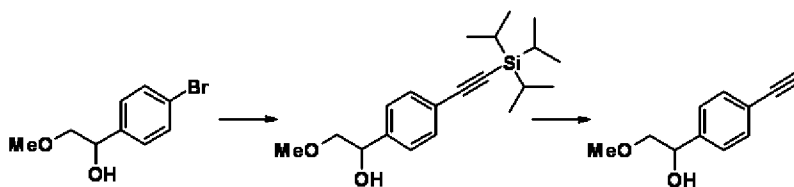
[0115] 参考例 1 8



参考例 2 と同様の手法により、(2S)-2-((4-エチニルベンジル)オキシ)プロパン-1-オール172mgおよび(2S)-2-((4-ヨードベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド110mgから(2S)-2-((4-((4-((1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)メチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド151mgを褐色泡状固体として得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 値: 1.20(3H, d, J=6.4Hz), 1.43-1.70(3H, m), 1.71-1.95(3H, m), [1.81], 1.83(3H, s), 1.95-2.02(1H, m), 2.80-2.93(3H, m), [3.17], 3.20(3H, s), 3.48-3.76(4H, m), 3.82-4.07(1H, m), 4.52(1H, d, J=12.0Hz), 4.67(1H, d, J=12.2Hz), 4.93-5.04(1H, m), 7.35(2H, d, J=7.8Hz), 7.47-7.56(4H, m), 7.58(2H, d, J=8.3Hz), [6.96-7.04], 7.62-7.68(1H, m), [10.07], 10.49(1H, s)

[0116] 参考例 1 9



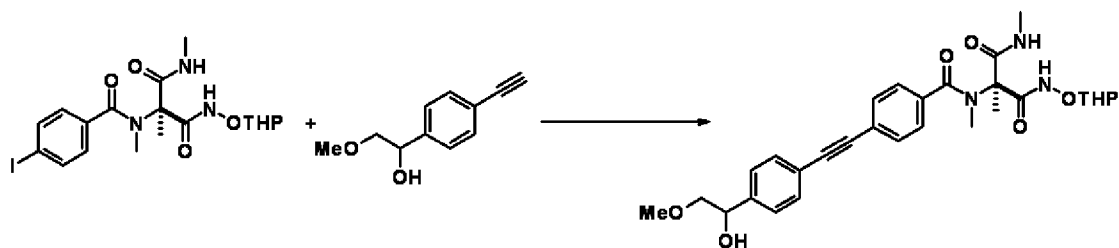
1-(4-ブロモフェニル)-2-メトキシエタノール200mg、ビストリフェニルホスフィンパラジウム(II)ジクロリド61mgおよびヨウ化銅(I)33mgの混合物に、窒素雰囲気下、酢酸n-ブチル2.0mL、トリイソプロピルシリル

アセチレン0.97mLおよびトリエチルアミン1.2mLを加えた後、還流下1時間攪拌した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルおよび水を加え、6mol/L塩酸でpH5.1に調整した後、不溶物を濾去した。濾液の有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝15:85〕で精製し、褐色油状物143mgを得た。

得られた褐色油状物143mgにテトラヒドロフラン1.5mLを加え、氷冷にて、1mol/Lテトラ n -ブチルアンモニウムフルオリド／テトラヒドロフラン溶液0.65mLを加え、同温度で30分間攪拌した後、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および水を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝35:65〕で精製し、1-(4-エチニルフェニル)-2-メトキシエタノール69mgを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値：2.74-2.79(1H, m), 3.07(1H, s), 3.37-3.46(1H, m), 3.43(3H, s), 3.52-3.56(1H, m), 4.86-4.94(1H, m), 7.35(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.48(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

[0117] 参考例 20

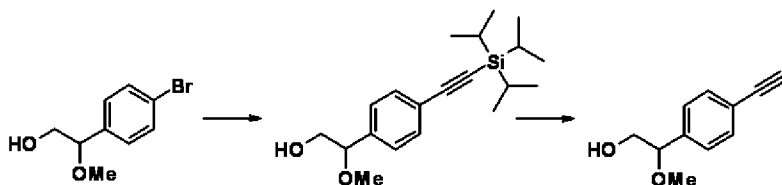


参考例 2 と同様の手法により、1-(4-エチニルフェニル)-2-メトキシエタノール69mgおよび(2S)-2-((4-ヨードベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,N'-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド100mgから(2S)-2-((4-((4-(1-ヒドロキシ-2-メトキシエチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,N'-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-

ピラン-2-イルオキシ) マロンアミド114mgを黄色泡状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 1.75-1.91 (3H, m), 1.51-1.70 (3H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), 2.86 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.54-3.72 (3H, m), 3.95-4.07 (1H, m), 4.33 (1H, dd, $J=7.7, 4.3\text{Hz}$), 4.94-5.03 (1H, m), 7.31 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.49-7.61 (6H, m), [6.98-7.05], 7.61-7.68 (1H, m), [10.11], 10.52 (1H, s)

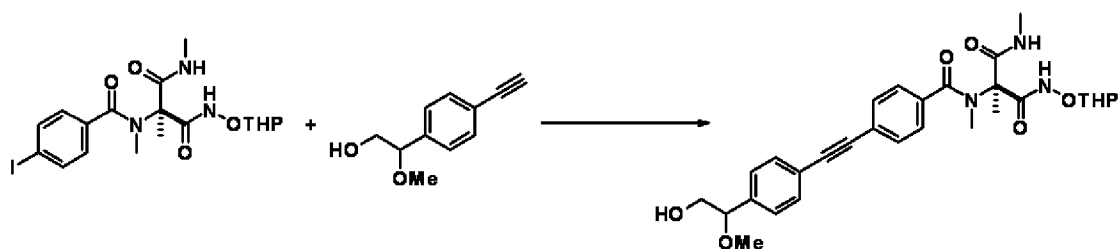
[0118] 参考例 2 1



参考例 1 9 と同様の手法により、2-(4-ブロモフェニル)-2-メトキシエタノール170mgから2-(4-エチニルフェニル)-2-メトキシエタノール80mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 3.08 (1H, s), 3.31 (3H, s), 3.56-3.68 (2H, m), 4.29-4.32 (1H, m), 7.27 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

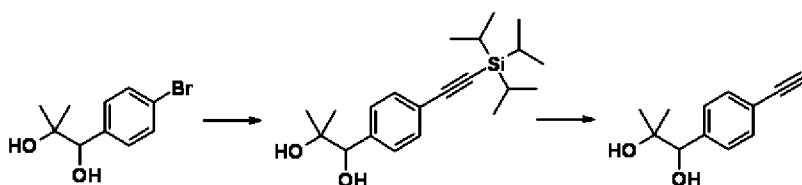
[0119] 参考例 2 2



参考例 2 と同様の手法により、2-(4-エチニルフェニル)-2-メトキシエタノール72mgおよび(2S)-2-((4-ヨードベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド100mgから(2S)-2-((4-((4-(2-ヒドロキシー-1-メトキシエチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド73mgを黄色泡状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 1.44–1.70 (3H, m), 1.74–1.93 (3H, m), [1.82], 1.83 (3H, s), 2.78 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 2.83–2.90 (3H, m), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.38–3.49 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.54–3.72 (1H, m), 3.56 (1H, dd, $J=9.8, 3.2\text{Hz}$), 3.84–4.08 (1H, m), 4.89–4.95 (1H, m), 4.95–5.04 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.48–7.56 (4H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), [6.97–7.04], 7.61–7.68 (1H, m), [10.08], 10.49 (1H, s)

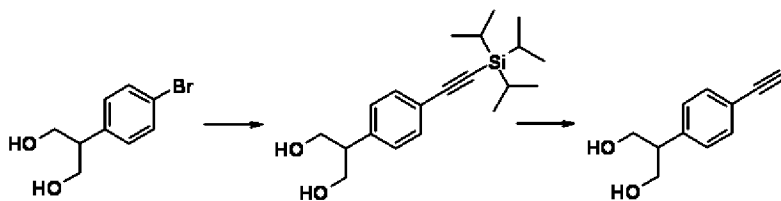
[0120] 参考例 2 3



参考例 1 9 と同様の手法により、1-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロパン-1, 2-ジオール223mgから1-(4-エチニルフェニル)-2-メチルプロパン-1, 2-ジオール87mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 1.08 (3H, s), 1.24 (3H, s), 2.61–2.66 (1H, m), 3.08 (1H, s), 4.53 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.35 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.47 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

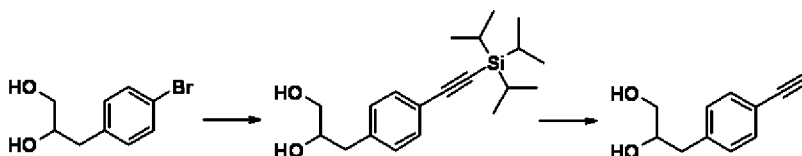
[0121] 参考例 2 4



参考例 1 9 と同様の手法により、2-(4-ブロモフェニル)プロパン-1, 3-ジオール570mgから2-(4-エチニルフェニル)プロパン-1, 3-ジオール360mgを淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 1.95–2.01 (1H, m), 3.07 (1H, s), 3.06–3.16 (1H, m), 3.90–4.05 (4H, m), 7.21 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.47 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

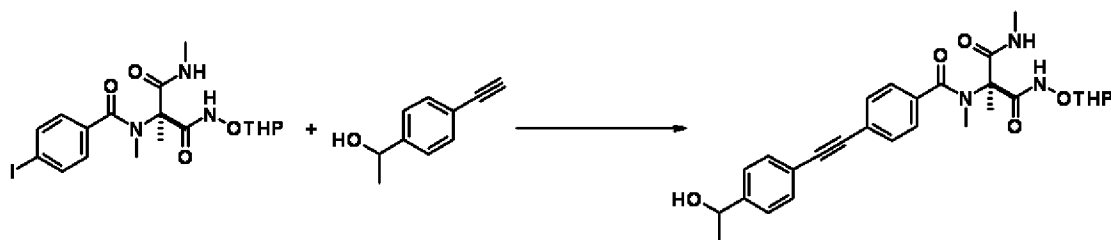
[0122] 参考例 2 5



参考例 19 と同様の手法により、3-（4-ブロモフェニル）プロパン-1,2-ジオール554mgから3-（4-エチニルフェニル）プロパン-1,2-ジオール289mgを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 2.55(2H, s), 2.70-2.80(2H, m), 3.07(1H, s), 3.45-3.49(1H, m), 3.64(1H, dd, $J=11.2, 2.9\text{Hz}$), 3.87-3.91(1H, m), 7.18(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.44(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

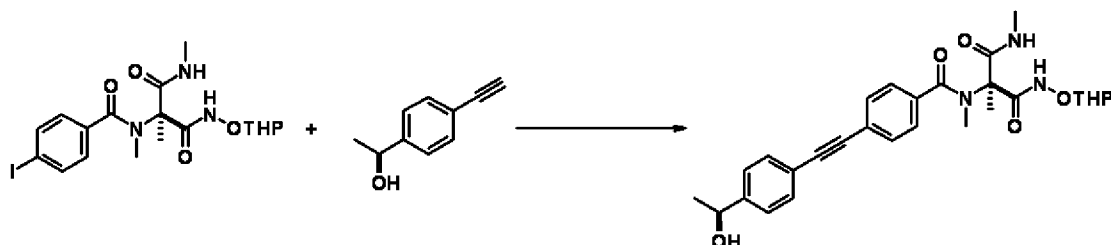
[0123] 参考例 26



参考例 2 と同様の手法により、1-（4-エチニルフェニル）エタノール877mgおよび（2S）-2-（（4-ヨードベンゾイル）（メチル）アミノ）-N,2-ジメチル-N'-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）マロンアミド1.47gから（2S）-2-（（4-（（4-（1-ヒドロキシエチル）フェニル）エチニル）ベンゾイル）（メチル）アミノ）-N,2-ジメチル-N'-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）マロンアミド1.42gを淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 1.51(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.55-1.69(3H, m), 1.74-1.92(4H, m), [1.81], 1.82(3H, s), [2.85], 2.86(3H, d, $J=4.3\text{Hz}$), [3.17], 3.20(3H, s), [3.54-3.61], 3.61-3.70(1H, m), [3.84-3.91], 3.98-4.07(1H, m), 4.89-5.03(2H, m), 7.38(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.47-7.55(4H, m), 7.58(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), [6.97-7.04], 7.61-7.68(1H, m), [10.10], 10.51(1H, s)

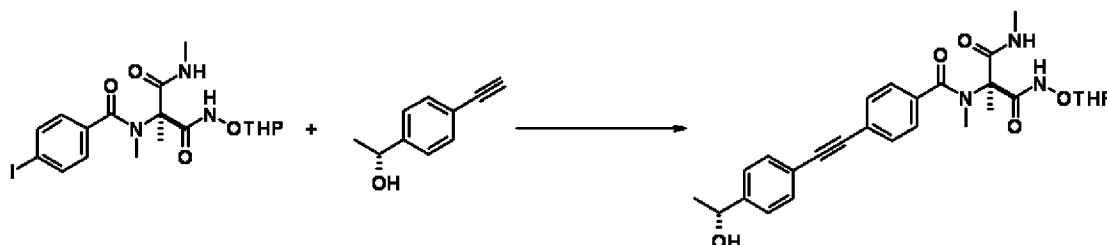
[0124] 参考例 27



参考例 2 と同様の手法により、(1 S) - 1 - (4 - エチニルフェニル) エタノール 90mg および (2 S) - 2 - ((4 - ヨードベンゾイル) (メチル) アミノ) - N, 2 - ジメチル - N' - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) マロンアミド 250mg から (2 S) - 2 - ((4 - ((4 - ((1 S) - 1 - ヒドロキシエチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) - N, 2 - ジメチル - N' - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) マロンアミド 210mg を淡黄色泡状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 1.47-1.71 (3H, m), 1.51 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.74-1.93 (4H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), 2.82-2.91 (3H, m), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.51-3.72 (1H, m), 3.82-4.07 (1H, m), 4.89-5.03 (2H, m), 7.39 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.37-7.55 (4H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), [6.97-7.03], 7.61-7.68 (1H, m), [10.09], 10.50 (1H, s)

[0125] 参考例 2 8

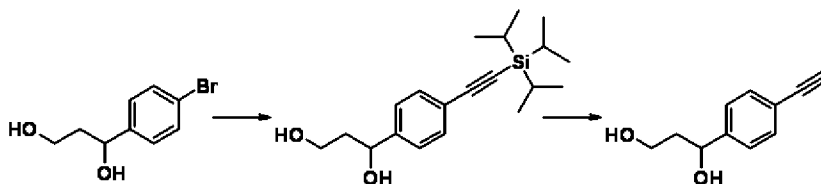


参考例 2 と同様の手法により、(1 R) - 1 - (4 - エチニルフェニル) エタノール 136mg および (2 S) - 2 - ((4 - ヨードベンゾイル) (メチル) アミノ) - N, 2 - ジメチル - N' - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) マロンアミド 228mg から (2 S) - 2 - ((4 - ((4 - ((1 R) - 1 - ヒドロキシエチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) - N, 2 - ジメチル - N' - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) マロンアミド 220mg を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 1.50 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.53-1.69 (3H, m), 1.69-1.90 (3H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), 1.93 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 2.82-2.89 (3H, m), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.53-3.71 (1H, m), 3.92-4.07 (1H, m), 4.86-5.04 (2H, m), 7.38 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.47-7.55 (4H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), [6.95-7.05], 7.60-7.68 (1H, m)

, [10.11], 10.52(1H, s)

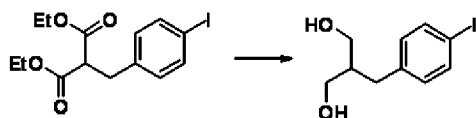
[0126] 参考例 29



参考例 19 と同様の手法により、1-(4-ブロモフェニル)プロパン-1,3-ジオール1.40gから1-(4-エチニルフェニル)プロパン-1,3-ジオール628mgを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 1.89–2.02(2H, m), 2.48(1H, s), 3.07(1H, s), 3.20(1H, s), 3.84–3.86(2H, m), 4.95–4.98(1H, m), 7.32(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.48(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

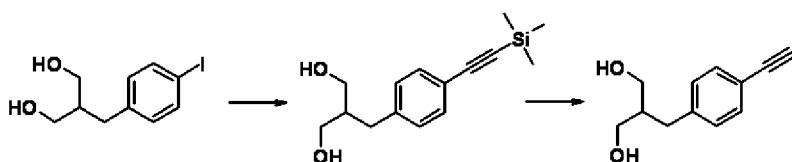
[0127] 参考例 30



ジエチル = (4-ヨードベンジル) マロナート2.5gおよびジクロロメタン25mLの混合物に、窒素雰囲気下、 -76°C にて1mol/L水素化ジイソブチルアルミニウム/トルエン溶液40mLを加え、同温度にて1時間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテルおよびロッシェル塩水溶液を順次加え、室温にて1時間攪拌した後、終夜静置した。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで3回抽出した。有機層および抽出液を併せ飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：ヘキサン=70：30→80：20〕で精製し、2-(4-ヨードベンジル)プロパン-1,3-ジオール304mgを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 1.93–2.08(3H, m), 2.60(2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 3.63–3.72(2H, m), 3.77–3.85(2H, m), 6.96(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.61(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

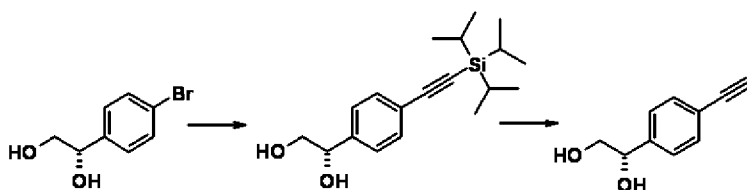
[0128] 参考例 31



参考例 1 と同様の手法により、2-（4-ヨードベンジル）プロパン-1, 3-ジオール290mgから2-（4-エチニルベンジル）プロパン-1, 3-ジオール185mgを淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値: 1.97-2.15(3H, m), 2.65(2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 3.05(1H, s), 3.60-3.75(2H, m), 3.75-3.91(2H, m), 7.16(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.42(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

[0129] 参考例 3 2



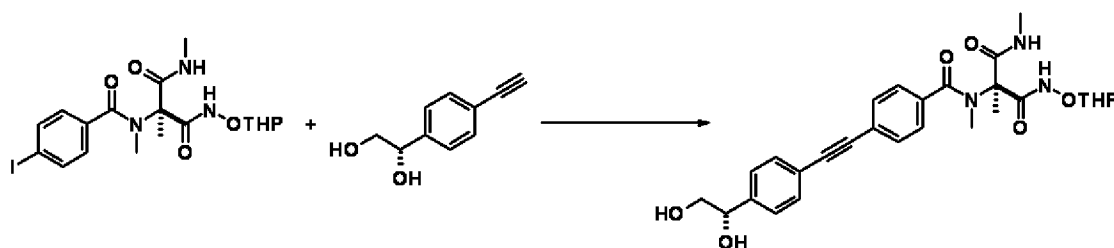
(1S)-1-(4-ブロモフェニル)エタン-1, 2-ジオール1.08g、ビストリフェニルホスフィンパラジウム (II) ジクロリド350mg、ヨウ化銅 (I) 190mgおよび酢酸n-ブチル10mLの混合物に、窒素雰囲気下、トリイソプロピルシリルアセチレン7.8mLおよびトリエチルアミン7.0mLを加え、還流下1時間攪拌した。反応混合物を冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え6mol/L塩酸でpH6.2に調整した後、セルピュアおよび酢酸エチルを加え、不溶物を濾去した。濾液の有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液; 酢酸エチル: ヘキサン=40: 60→45: 55〕に付し、黄色油状物1.32gを得た。

得られた黄色油状物1.32gおよびテトラヒドロフラン13mLの混合物に、氷冷にて、1mol/Lテトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド/テトラヒドロフラン溶液6.2mLを加え、同温度で30分間攪拌した後、室温にて45分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、1mol/L塩酸でpH2.0に調

整した後、酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝50：50→70：30〕で精製し、淡褐色固体513mgを得た。これにヘキサンを加え、固形物を濾取し（1S）－1－（4－エチニルフェニル）エタン－1，2－ジオール466mgを淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値：1.97-2.07(1H, m), 2.56(1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 3.08(1H, s), 3.56-3.70(1H, m), 3.71-3.82(1H, m), 4.79-4.88(1H, m), 7.34(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.49(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

[0130] 参考例 3 3

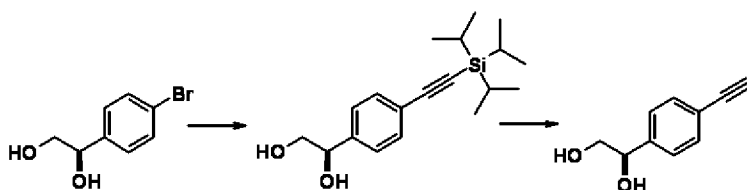


（2S）－2－（（4－ヨードベンゾイル）（メチル）アミノ）－N，2－ジメチル－N'－（テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシ）マロンアミド587mg、（1S）－1－（4－エチニルフェニル）エタン－1，2－ジオール253mg、ピストリフェニルホスフィンパラジウム（II）ジクロリド84mg、ヨウ化銅（I）46mgおよびテトラヒドロフラン6.0mLの混合物に、窒素雰囲気下、氷冷にて、トリエチルアミン0.59mLを加え、同温度にて2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、1mol/L塩酸でpH6.4に調整した。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；アセトン：クロロホルム＝40：60〕で精製し、（2S）－2－（（4－（（4－（（1S）－1，2－ジヒドロキシエチル）フェニル）エチニル）ベンゾイル）（メチル）アミノ）－N

, 2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド767mgを淡黄色泡状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 1.50-1.68(3H, m), 1.71-1.92(3H, m), [1.82], 1.83(3H, s), 2.08-2.14(1H, m), 2.63-2.68(1H, m), [2.86], 2.87(3H, d, $J=4.1\text{Hz}$), [3.17], 3.20(3H, s), 3.53-3.83(3H, m), 3.83-4.07(1H, m), 4.83-4.89(1H, m), 4.93-5.03(1H, m), 7.37(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.48-7.61(6H, m), [6.97-7.04], 7.61-7.67(1H, m), [10.10], 10.51(1H, s)

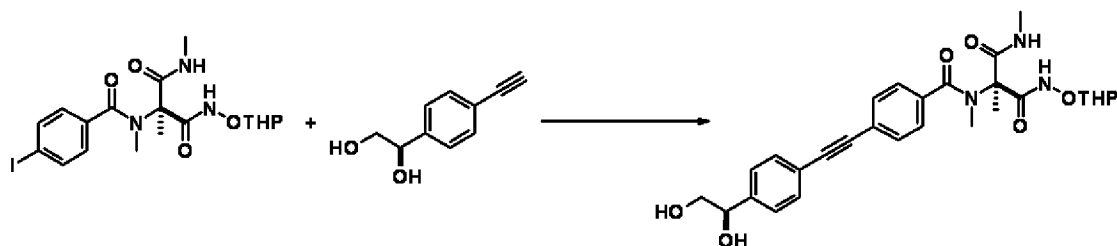
[0131] 参考例 3 4



参考例 3 2 と同様の手法により、(1R)-1-(4-ブロモフェニル)エタン-1, 2-ジオール1.09gから(1R)-1-(4-エチニルフェニル)エタン-1, 2-ジオール558mgを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 2.00(1H, dd, $J=7.1, 4.9\text{Hz}$), 2.54(1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 3.08(1H, s), 3.60-3.68(1H, m), 3.73-3.81(1H, m), 4.80-4.88(1H, m), 7.34(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.49(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

[0132] 参考例 3 5

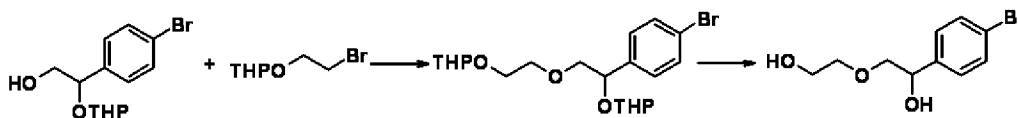


参考例 3 3 と同様の手法により、(2S)-2-((4-ヨードベンゾイル)(メチル)アミノ)-N, 2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド587mgおよび(1R)-1-(4-エチニルフェニル)エタン-1, 2-ジオール291mgから(2S)-2-((4-((4-((1R)-1, 2-ジヒドロキシエチル)フェニル)エチニル

ル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) -N, 2-ジメチル-N' - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) マロンアミド797mgを淡褐色泡状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 1.53-1.69(3H, m), 1.76-1.92(3H, m), [1.81], 1.82(3H, s), 2.27-2.37(1H, m), 2.83-2.91(4H, m), [3.17], 3.19(3H, s), 3.53-3.83(3H, m), [3.83-3.92], 3.98-4.08(1H, m), 4.81-4.88(1H, m), 4.94-5.04(1H, m), 7.35(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.45-7.59(6H, m), [6.96-7.06], 7.59-7.68(1H, m), [10.14], 10.56(1H, s)

[0133] 参考例 36

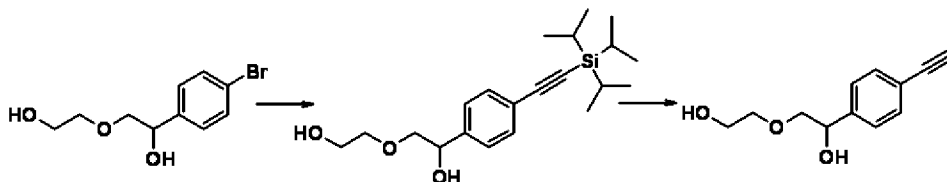


2-(4-ブロモフェニル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エタノール750mg、N, N-ジメチルホルムアミド7.0mLおよび2-(2-ブロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン724mgの混合物に、窒素雰囲気下、氷冷にて60%鉍油懸濁水素化ナトリウム277mgを加え、同温度にて5時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：ヘキサン=30：70〕で精製し、無色油状物940mgを得た。

得られた無色油状物940mgにメタノール1mL、ジクロロメタン9mLおよびp-トルエンスルホン酸一水和物85mgを加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：ヘキサン=60：40〕で精製し、1-(4-ブロモフェニル)-2-(2-ヒドロキシエトキシ)エタノール422mgを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 2.11–2.19(1H, m), 3.02(1H, s), 3.47–3.52(1H, m), 3.61–3.73(3H, m), 3.76–3.82(2H, m), 4.89(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.27(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.49(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

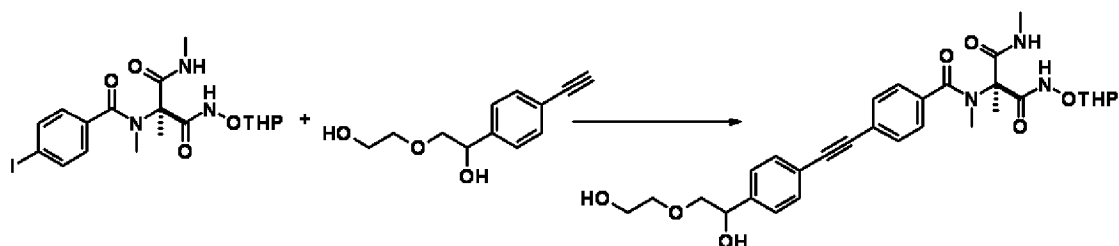
[0134] 参考例 3 7



参考例 1 9 と同様の手法により、1 – (4 – ブロモフェニル) – 2 – (2 – ヒドロキシエトキシ) エタノール 422mg から 1 – (4 – エチニルフェニル) – 2 – (2 – ヒドロキシエトキシ) エタノール 210mg を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 2.51(1H, brs), 3.07(1H, s), 3.32(1H, brs), 3.48–3.53(1H, m), 3.60–3.72(3H, m), 3.76–3.82(2H, m), 4.93(1H, dd, $J=8.8, 3.0\text{Hz}$), 7.35(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.48(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

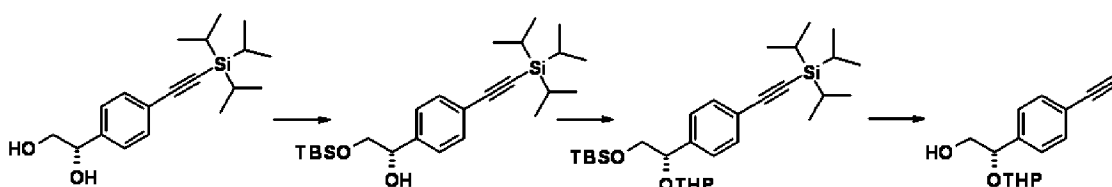
[0135] 参考例 3 8



参考例 2 と同様の手法により、1 – (4 – エチニルフェニル) – 2 – (2 – ヒドロキシエトキシ) エタノール 210mg および (2 S) – 2 – ((4 – ヨードベンゾイル) (メチル) アミノ) – N, 2 – ジメチルー N' – (テトラヒドロ – 2 H – ピラン – 2 – イルオキシ) マロンアミド 300mg から (2 S) – 2 – ((4 – ((4 – (1 – ヒドロキシ – 2 – (2 – ヒドロキシエトキシ) エチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) – N, 2 – ジメチルー N' – (テトラヒドロ – 2 H – ピラン – 2 – イルオキシ) マロンアミド 340mg を黄色泡状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 1.53–1.69 (3H, m), 1.75–1.93 (3H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), 2.82–2.91 (3H, m), 3.06 (1H, s), [3.17], 3.20 (3H, m), 3.45–3.62 (1H, m), 3.72–3.75 (4H, m), 3.80 (2H, s), 3.84–4.07 (1H, m), 4.92–5.03 (2H, m), 7.39 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.49–7.55 (2H, m), 7.50 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), [6.98–7.05], 7.62–7.69 (1H, m), [10.11], 10.52 (1H, s)

[0136] 参考例 3 9



参考例 1 9 と同様の手法で得た (1 S) - 1 - (4 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) フェニル) エタン - 1, 2 - ジオール 2.79g、ジクロロメタン 28mL、トリエチルアミン 2.7mL および N, N - ジメチルアミノピリジン 213mg の混合物に、窒素雰囲気下、氷冷にて tert - ブチルジメチルシリルクロリド 1.45g を加え、室温にて 2 時間攪拌し、同温度にて終夜静置した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、6mol/L 塩酸で pH4.0 に調整した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、褐色油状物 3.70g を得た。

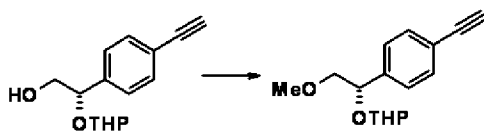
得られた褐色油状物 3.70g にジクロロメタン 28mL および p - トルエンスルホン酸ピリジニウム 439mg を加え、氷冷にて、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン 2.4mL を加えた後、室温にて 5 時間攪拌した。反応混合物にトリエチルアミン 3.0mL を加え、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物に水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液 ; ジエチルエーテル : ヘキサン = 10 : 90] で精製し、黄色油状物 3.65g を得た。

得られた黄色油状物 3.65g にテトラヒドロフラン 18mL を加え、氷冷下にて、1mol/L テトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド / テトラヒドロフラン溶

液17mLを加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝30：70→40：60〕で精製し、(2S)－2－(4－エチニルフェニル)－2－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシ)エタノール1.78gを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値：1.40–1.93(6H, m), 2.11–2.20(1H, m), [3.06], 3.07(1H, s), 3.51–3.61(1H, m), 3.62–3.76(2H, m), [3.25–3.34], 3.92–4.07(1H, m), [4.48–4.53], 4.79–4.86(1H, m), [4.70–4.75], 4.87–4.93(1H, m), [7.29], 7.35(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.45(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

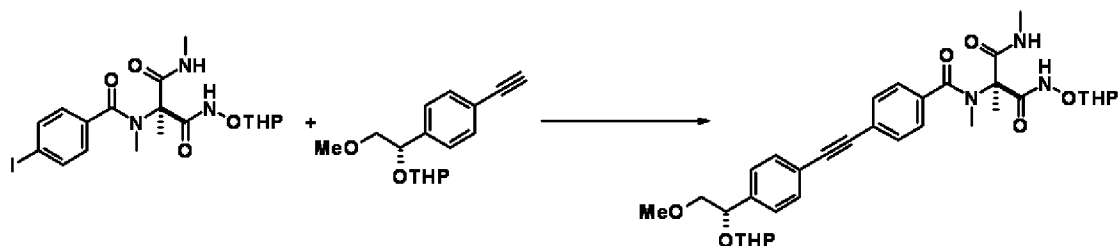
[0137] 参考例 4 O



(2S)－2－(4－エチニルフェニル)－2－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシ)エタノール800mg、ジメチルスルホキシド4.0mLおよびヨウ化メチル0.4mLの混合物に、窒素雰囲気下、氷冷にて水酸化カリウム545mgを加え、室温にて1時間30分間攪拌した。反応混合物にトルエンおよび飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、6mol/L塩酸でpH6.1に調整した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝10：90〕で精製し、2－((1S)－1－(4－エチニルフェニル)－2－メトキシエトキシ)テトラヒドロ－2H－ピラン836mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値：1.40–1.94(6H, m), [3.05], 3.07(1H, s), [3.36], 3.39(3H, s), 3.45–3.56(2H, m), [3.56–3.62], 3.62–3.69(1H, m), [3.28–3.35], 3.97–4.06(1H, m), [4.80–4.85], 4.91–4.97(1H, m), [4.41–4.46], 4.97–5.01(1H, m), [7.30], 7.37(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.44–7.51(2H, m)

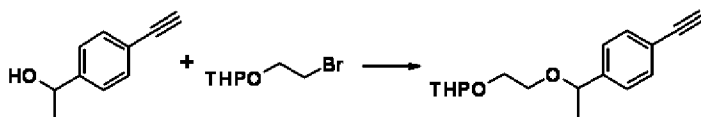
[0138] 参考例 4 1



2-((1S)-1-(4-エチニルフェニル)-2-メトキシエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン478mg、テトラヒドロフラン3.0mL、(2S)-2-((4-ヨードベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,N'-ジメチル-N'-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド)300mg、ピストリフェニルホスフィンパラジウム(II)ジクロリド43mgおよびヨウ化銅(I)23mgの混合物に、窒素雰囲気下、氷冷にて、トリエチルアミン0.51mLを加え、同温度にて2時間30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、6mol/L塩酸でpH6.0に調整した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；アセトン：クロロホルム=10：90〕で精製して、(2S)-2-((4-((4-((1S)-2-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,N'-ジメチル-N'-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド)485mgを褐色泡状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値：1.42-1.94(12H, m), [1.81], 1.82(3H, s), [2.85], 2.86(3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), [3.17], 3.20(3H, s), [3.37], 3.40(3H, s), 3.47-3.72(4H, m), [3.29-3.36], 3.83-3.91(1H, m), 3.97-4.07(1H, m), [4.43-4.48], 4.93-4.98(1H, m), [4.84], 4.95(1H, dd, $J=7.3, 4.2\text{Hz}$), 4.98-5.03(1H, m), [7.34], 7.41(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.44-7.61(6H, m), [6.96-7.04], 7.62-7.72(1H, m), [10.01], 10.53(1H, s)

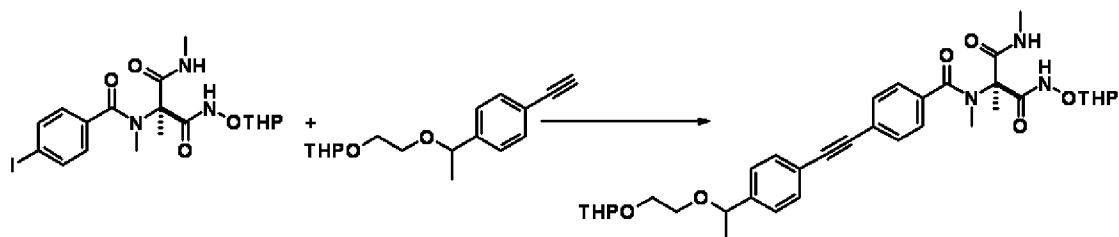
[0139] 参考例 4 2



参考例 40 と同様の手法により、1-（4-エチニルフェニル）エタノール730mgおよび2-（2-ブromoエトキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン1.1mLから2-（2-（1-（4-エチニルフェニル）エトキシ）エトキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン826mgを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 1.43(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.48-1.64(4H, m), 1.68-1.76(1H, m), 1.79-1.91(1H, m), 3.06(1H, s), 3.47-3.51(3H, m), 3.55-3.62(1H, m), 3.80-3.89(2H, m), 4.45-4.50(1H, m), 4.60-4.65(1H, m), 7.30(2H, dd, $J=8.3, 3.2\text{Hz}$), 7.46-7.48(2H, m)

[0140] 参考例 43

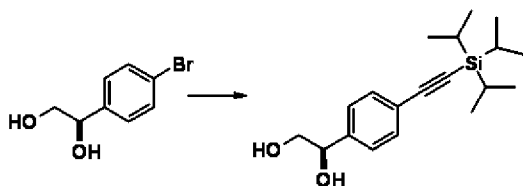


参考例 2 と同様の手法により、2-（2-（1-（4-エチニルフェニル）エトキシ）エトキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン219mgおよび（2S）-2-（（4-ヨードベンゾイル）（メチル）アミノ）-N, 2-ジメチル-N'-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）マロンアミド200mgから、（2S）-N, 2-ジメチル-2-（メチル（4-（（4-（1-（2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）エトキシ）エチル）フェニル）エチニル）ベンゾイル）アミノ）-N'-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）マロンアミド323mgを褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 1.45(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.56-1.62(8H, m), 1.80-1.86(4H, m), [1.81], 1.83(3H, s), [2.85], 2.87(3H, d, $J=3.9\text{Hz}$), [3.18], 3.20(3H, s), 3.50-3.53(3H, m), 3.57-3.64(2H, m), 3.81-3.87(3H, m), 4.47-4.52(1H, m), 4.61-4.66(1H, m), 4.95-5.01(1H, m), 7.34(2H, dd, $J=8.3, 2.9\text{Hz}$), 7.52(4H, dd, $J=7.8, 3$

. 2Hz), 7. 58(2H, d, J=8. 5Hz), [7. 00], 7. 64(1H, s), [10. 10], 10. 51(1H, s)

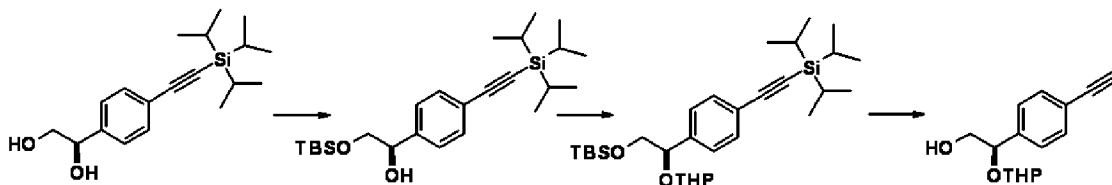
[0141] 参考例 4 4



(1 R) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エタン - 1, 2 - ジオール410mg、トリ - t e r t - ブチルホスホニウムテトラフルオロホウ酸塩6mg、ヨウ化銅 (I) 4mg、塩化パラジウム (II) ナトリウム三水和物3mgおよびテトラメチルエチレンジアミン2. 1mLの混合物に、窒素雰囲気下、トリイソプロピルシリルアセチレン0. 5mLを加え、85℃にて1時間50分間攪拌した。反応混合物を冷却し、水および酢酸エチルを加え、6mol/L塩酸で中和した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムおよびシリカゲルD N Hを加え不溶物を濾去した。溶媒を減圧下留去し (1 R) - 1 - (4 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) フェニル) エタン - 1, 2 - ジオール701mgを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 1. 13(21H, s), 2. 53-2. 60(1H, m), 3. 59-3. 67(1H, m), 3. 71-3. 80(1H, m), 4. 80-4. 87(1H, m), 7. 31(2H, d, J=8. 0Hz), 7. 48(2H, d, J=8. 0Hz)

[0142] 参考例 4 5

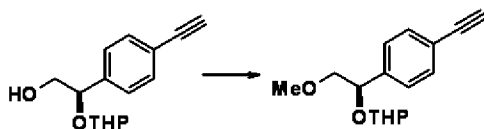


参考例 3 9 と同様の手法により、(1 R) - 1 - (4 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) フェニル) エタン - 1, 2 - ジオール9. 35gから (2 R) - 2 - (4 - エチニルフェニル) - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) エタノール8. 97gを淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 1. 41-1. 93(6H, m), [2. 13], 3. 02(1H, brs), [3. 06], 3. 07(1H, s), 3. 50-3. 61(1H, m), 3. 62-3. 78(2H, m), [3. 26-3. 35], 3. 97-4. 06(1H, m)

, [4.48–4.56], 4.79–4.86(1H, m), [4.69–4.76], 4.86–4.93(1H, m), [7.29], 7.35(2H, d, J=8.3Hz), 7.48(2H, d, J=8.0Hz)

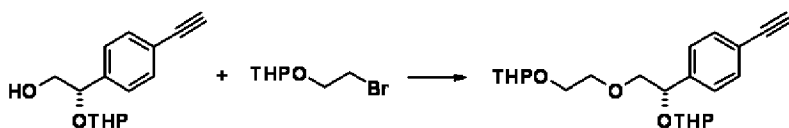
[0143] 参考例 4 6



参考例 4 0 と同様の手法により、(2 R) – 2 – (4 – エチニルフェニル) – 2 – (テトラヒドロ – 2 H – ピラン – 2 – イルオキシ) エタノール 900mg から 2 – ((1 R) – 1 – (4 – エチニルフェニル) – 2 – メトキシエトキシ) テトラヒドロ – 2 H – ピラン 859mg を白色固体として得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 値 : 1.39–1.95(6H, m), [3.05], 3.07(1H, s), [3.36], 3.38(3H, s), 3.44–3.71(3H, m), [3.26–3.35], 3.97–4.07(1H, m), [4.79–4.86], 4.90–4.96(1H, m), [4.41–4.46], 4.97–5.01(1H, m), [7.30], 7.37(2H, d, J=8.3Hz), [7.46], 7.47(2H, d, J=8.3Hz)

[0144] 参考例 4 7

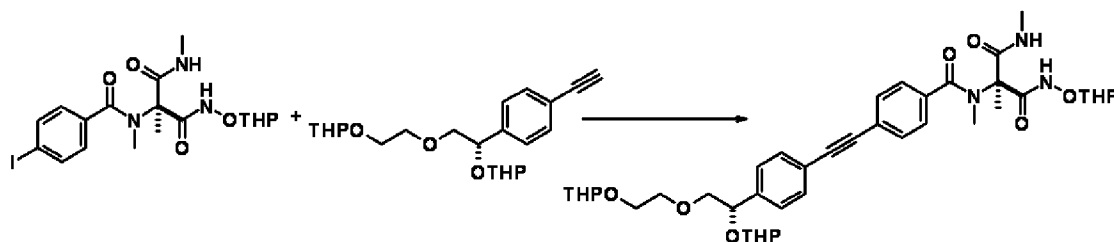


(2 S) – 2 – (4 – エチニルフェニル) – 2 – (テトラヒドロ – 2 H – ピラン – 2 – イルオキシ) エタノール 800mg、ジメチルスルホキシド 4.0mL および 2 – (2 – ブロモエトキシ) テトラヒドロ – 2 H – ピラン 0.98mL の混合物に、水冷にて水酸化カリウム 545mg を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物に 2 – (2 – ブロモエトキシ) テトラヒドロ – 2 H – ピラン 0.49mL および水酸化カリウム 272mg を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物にトルエンおよび飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、6mol/L 塩酸で pH6.0 に調整した。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝20：80→25：75〕で精製し

、2-((1S)-1-(4-エチニルフェニル)-2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ)エトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン1.15gを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値: 1.40-1.95(12H, m), [3.05], 3.06(1H, m), 3.26-4.08(10H, m), 4.56-4.69(1H, m), [4.81-4.89], 4.89-4.98(1H, m), [4.43-4.52], 4.98-5.06(1H, m), [7.30], 7.37(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.46(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

[0145] 参考例 48

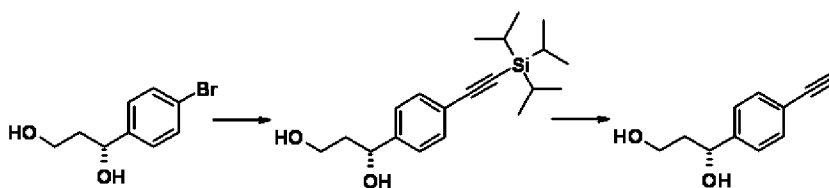


2-((1S)-1-(4-エチニルフェニル)-2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ)エトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン685mg、テトラヒドロフラン3.0mL、(2S)-2-((4-ヨードベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド300mg、ビストリフェニルホスフィンパラジウム(II)ジクロリド43mgおよびヨウ化銅(I)23mgの混合物に、窒素雰囲気下、氷冷にて、トリエチルアミン0.51mLを加え、同温度にて2時間30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、6mol/L塩酸でpH6.2に調整した。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液; アセトン: クロロホルム=20:80〕で精製して、(2S)-N,2-ジメチル-2-(メチル(4-((4-((1S)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ)エチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)アミノ)-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド4

22mgを黄色泡状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 1.40–1.97 (18H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), [2.85], 2.86 (3H, d, $J=4.3\text{Hz}$), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.43–3.90 (10H, m), [3.28–3.37], 3.79–3.90 (1H, m), 3.97–4.08 (1H, m), 4.58–4.64 (1H, m), [4.83–4.89], 4.92–4.98 (1H, m), [4.49], 4.96 (1H, s), 4.98–5.06 (1H, m), [7.34], 7.41 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.47–7.54 (4H, m), 7.57 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), [6.95–7.05], 7.60–7.69 (1H, m), [10.08], 10.49 (1H, s)

[0146] 参考例 4 9



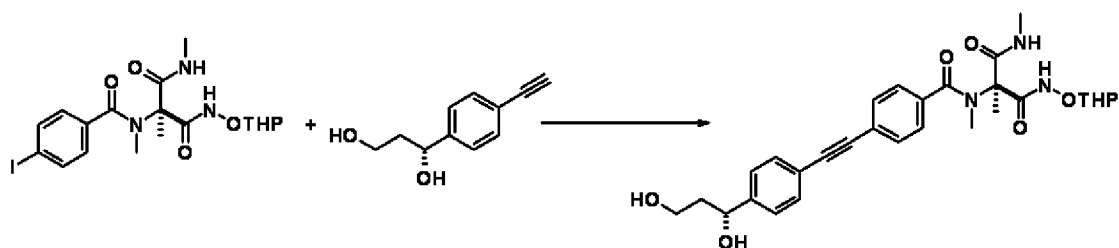
(1R) - 1 - (4 - ブロモフェニル) プロパン - 1, 3 - ジオール 915mg に酢酸 *n* - ブチル 9.0mL、ビストリフェニルホスフィンパラジウム (II) ジクロリド 277mg、ヨウ化銅 (I) 150mg、トリイソプロピルシリルアセチレン 4.4mL およびトリエチルアミン 5.5mL を加え、還流下 1 時間攪拌した。反応混合物にビストリフェニルホスフィンパラジウム (II) ジクロリド 277mg、ヨウ化銅 (I) 150mg、トリイソプロピルシリルアセチレン 4.4mL およびトリエチルアミン 5.5mL を加え、還流下 3 時間 45 分間攪拌した。反応混合物を冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、濃塩酸で中和した後、セルピュアを加え、不溶物を濾去した。濾液の有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液 ; 酢酸エチル : ヘキサン = 50 : 50] で精製し、褐色油状物 455mg を得た。

得られた褐色油状物 455mg およびテトラヒドロフラン 4.5mL の混合物に、室温にて 1mol/L テトラ - *n* - ブチルアンモニウムフルオリド / テトラヒドロフラン 溶液 1.6mL を加え、同温度で 50 分間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、1mol/L 塩酸で pH 4.8 に調整した。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、無水硫酸マグネシウムで乾

燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；メタノール：クロロホルム＝5：95〕で精製し、（1 R）－1－（4－エチニルフェニル）プロパン－1，3－ジオール215mgを褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値：1.93–2.00 (2H, m), 3.07 (1H, s), 3.86–3.88 (2H, m), 4.93 (1H, dd, $J=8.3, 3.9\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

[0147] 参考例 5 O

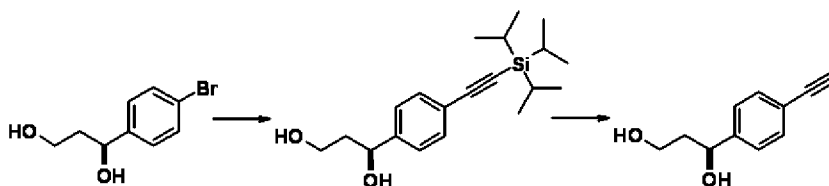


（1 R）－1－（4－エチニルフェニル）プロパン－1，3－ジオール155 mg、テトラヒドロフラン2.0mL、（2 S）－2－（（4－ヨードベンゾイル）（メチル）アミノ）－N，2－ジメチルーN’－（テトラヒドロ－2 H－ピラン－2－イルオキシ）マロンアミド200mg、ビストリフェニルホスフィンパラジウム（II）ジクロリド28mgおよびヨウ化銅（I）15mgの混合物に、氷冷にて、トリエチルアミン0.4mLを加え、同温度にて2時間20分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、濃塩酸でpH6.8に調整した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；アセトン：クロロホルム＝40：60→45：55〕で精製し、（2 S）－2－（（4－（（4－（（1 R）－1，3－ジヒドロキシプロピル）フェニル）エチニル）ベンゾイル）（メチル）アミノ）－N，2－ジメチルーN’－（テトラヒドロ－2 H－ピラン－2－イルオキシ）マロンアミド254mgを褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値：1.53–1.66 (4H, m), 1.76–1.89 (3H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), 1.93–2.02 (1H, m), [2.85–2.86], 2.86–2.87 (3H, m), [3.17], 3.20 (3H, s), [3.53–3.60], 3.63–3.68 (1H, m), 3.89 (2H, s), [3.84–3.93], 3.97–4.07 (1H, m), 4.9

5-5.03(2H, m), 7.36(2H, d, J=8.3Hz), 7.47-7.57(6H, m), [6.98-7.04], 7.62-7.66
(1H, m), [10.13], 10.53(1H, s)

[0148] 参考例 5 1



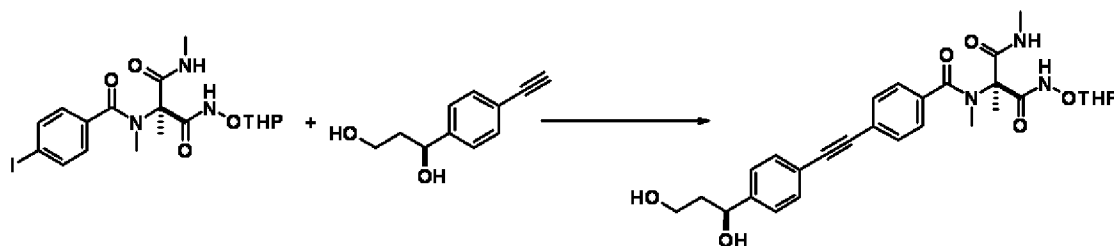
(1S)-1-(4-ブロモフェニル)プロパン-1,3-ジオール1.03g
にトリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロホウ酸塩13mg、ヨウ
化銅 (I) 8mg、塩化パラジウム (II) ナトリウム三水和物8mg、テトラメチル
エチレンジアミン5.0mLおよびトリイソプロピルシリルアセチレン1.1mLを加
え、85℃にて1時間30分間攪拌した。反応混合物にトリ-tert-ブチルホ
スホニウムテトラフルオロホウ酸塩13mg、ヨウ化銅 (I) 8mg、塩化パラジウ
ム (II) ナトリウム三水和物8mgおよびトリイソプロピルシリルアセチレン0.
25mLを加え、同温度にて3時間攪拌した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルお
よび飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、濃塩酸で中和した。有機層を分取
し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、無水硫酸ナ
トリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー [溶離液；酢酸エチル：ヘキサン=40：60]で精製し
、黄色油状789mgを得た。

得られた黄色油状物789mgにテトラヒドロフラン7.8mLおよび1mol/Lテトラ
-n-ブチルアンモニウムフルオリド/テトラヒドロフラン溶液2.8mLを加え
、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、1mol/L
塩酸でpH4.2に調整した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。
溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 [溶離液；メタノール：酢酸エチル=5：95]で精製し、(1S)-1-(
4-エチニルフェニル)プロパン-1,3-ジオール370mgを褐色固体として
得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 値：1.90-2.00(2H, m), 2.46(1H, s), 3.07(1H, s), 3.18(1

H, s), 3.84–3.86(2H, m), 4.94–4.97(1H, m), 7.32(2H, d, J=8.1Hz), 7.48(2H, d, J=8.3Hz)

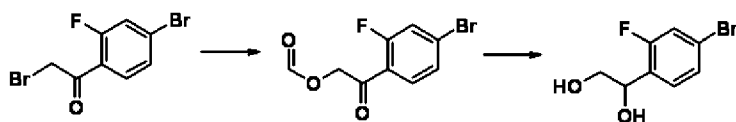
[0149] 参考例 5 2



(1 S) - 1 - (4 - エチニルフェニル) プロパン - 1, 3 - ジオール 232 mg、テトラヒドロフラン 3.0 mL、(2 S) - 2 - ((4 - ヨードベンゾイル) (メチル) アミノ) - N, 2 - ジメチルー N' - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) マロンアミド 300 mg、ビストリフェニルホスフィンパラジウム (II) ジクロリド 42 mg およびヨウ化銅 (I) 22 mg の混合物に、氷冷にて、トリエチルアミン 0.67 mL を加え、同温度にて 30 分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、濃塩酸で pH 6.5 に調整した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液；アセトン：クロロホルム = 40 : 60 → 45 : 55] で精製し、(2 S) - 2 - ((4 - ((1 S) - 1, 3 - ジヒドロキシプロピル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) - N, 2 - ジメチルー N' - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) マロンアミド 377 mg を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 値 : 1.53–1.64 (3H, m), 1.75–1.89 (3H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), 1.92–2.05 (2H, m), 2.28 (1H, s), 2.82–2.89 (3H, m), 3.05 (1H, s), [3.17], 3.20 (3H, s), [3.52–3.60], 3.63–3.70 (1H, m), 3.84–3.94 (2H, m), [3.84–3.94], 3.97–4.09 (1H, m), 4.95–5.04 (2H, m), 7.36 (2H, d, J=8.1Hz), 7.46–7.61 (6H, m), [7.02], 7.63 (1H, s), [10.12], 10.53 (1H, s)

[0150] 参考例 5 3

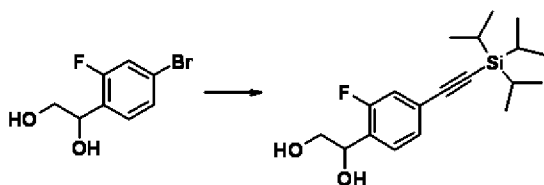


2-ブロモ-1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)エタノン3.03gにN,N-ジメチルホルムアミド30mLおよびギ酸ナトリウム2.04gを加え、45℃にて1時間攪拌した。反応混合物を冷却し、水を加えた。固形物を濾取し、水で洗浄し、乾燥して黄色固体2.16gを得た。

得られた黄色固体およびメタノール20mLの混合物に、窒素雰囲気下、氷冷にて水素化ホウ素ナトリウム1.25gを5分割して35分間かけて加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に氷冷にて、飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを順次加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝35：65〕で精製し、1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)エタン-1,2-ジオール1.56gを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値：1.98-2.05(1H, m), 2.55-2.71(1H, m), 3.55-3.70(1H, m), 3.78-3.93(1H, m), 5.04-5.17(1H, m), 7.20-7.25(1H, m), 7.31-7.34(1H, m), 7.41-7.42(1H, m)

[0151] 参考例 5 4

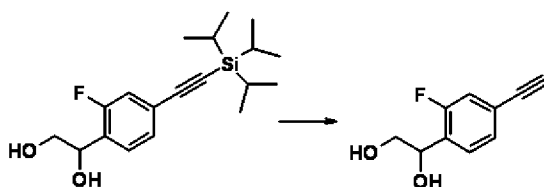


1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)エタン-1,2-ジオール1.56gにトリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロホウ酸塩19mg、ヨウ化銅 (I) 13mg、塩化パラジウム (II) ナトリウム三水和物12mg、テトラメチルエチレンジアミン7.5mLおよびトリイソプロピルシリルアセチレン1.78mLを加え、85℃にて1時間50分間攪拌した。反応混合物を冷却し、トリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロホウ酸塩19mg、ヨウ化銅 (I) 13mg、

塩化パラジウム (II) ナトリウム三水和物12mgおよびトリイソプロピルシリルアセチレン1.78mLを加え、90℃にて1時間攪拌した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：ヘキサン=35：65〕で精製し、1-（2-フルオロ-4-（（トリイソプロピルシリル）エチニル）フェニル）エタン-1, 2-ジオール1.90gを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値：1.11-1.12(21H, m), 2.60-2.63(1H, m), 3.59-3.64(1H, m), 3.82-3.85(1H, m), 5.12-5.14(1H, m), 7.14(1H, dd, $J=10.8, 1.2\text{Hz}$), 7.28(1H, dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$), 7.46(1H, dd, $J=7.8, 7.8\text{Hz}$)

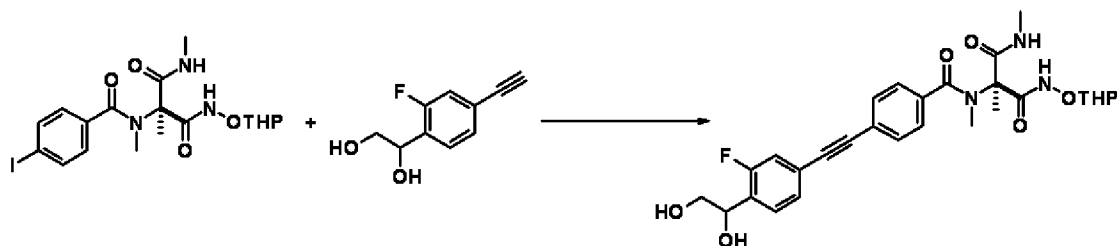
[0152] 参考例 5 5



1-（2-フルオロ-4-（（トリイソプロピルシリル）エチニル）フェニル）エタン-1, 2-ジオール337mgにテトラヒドロフラン3.0mLおよび1mol/Lテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド／テトラヒドロフラン溶液1.5mLを加え、室温にて1時間30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：ヘキサン=70：30〕で精製し、1-（4-エチニル-2-フルオロフェニル）エタン-1, 2-ジオール98mgを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値：2.02(1H, brs), 2.62(1H, brs), 3.11(1H, s), 3.63(1H, dd, $J=11.0, 7.8\text{Hz}$), 3.84-3.88(1H, m), 5.12-5.15(1H, m), 7.16(1H, dd, $J=10.7, 1.5\text{Hz}$), 7.31(1H, dd, $J=8.1, 1.5\text{Hz}$), 7.50(1H, dd, $J=7.8, 7.8\text{Hz}$)

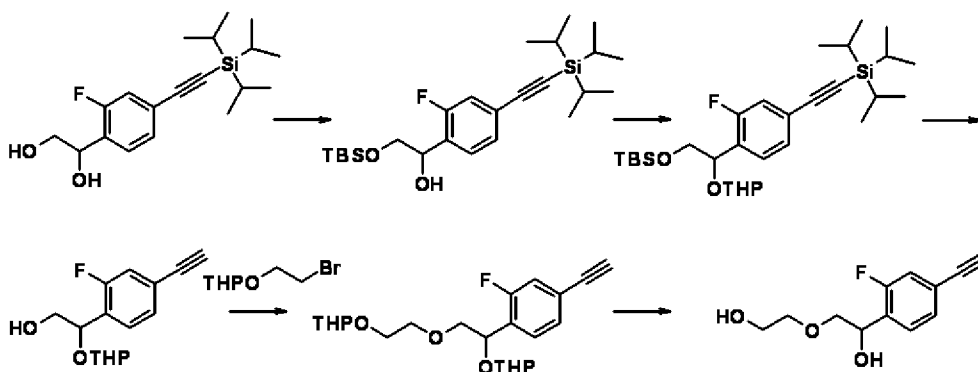
[0153] 参考例 5 6



参考例 2 と同様の手法により、1-（4-エチニル-2-フルオロフェニル）エタン-1，2-ジオール98mgおよび（2S）-2-（（4-ヨードベンゾイル）（メチル）アミノ）-N，2-ジメチル-N'-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）マロンアミド180mgから（2S）-2-（（4-（（4-（1，2-ジヒドロキシエチル）-3-フルオロフェニル）エチニル）ベンゾイル）（メチル）アミノ）-N，2-ジメチル-N'-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）マロンアミド198mgを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値：1.47-1.68(3H, m), 1.75-1.91(3H, m), [1.81], 1.83(3H, s), 2.11(1H, s), 2.73-2.79(1H, m), 2.83-2.90(3H, m), [3.17], 3.19(3H, s), 3.54-4.06(4H, m), 4.94-5.02(1H, m), 5.12-5.18(1H, m), 7.16-7.23(1H, m), 7.34(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.47-7.54(3H, m), 7.57(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), [6.95-7.00], 7.60-7.66(1H, m), [10.09], 10.51(1H, s)

[0154] 参考例 5 7



1-（2-フルオロ-4-（（トリイソプロピルシリル）エチニル）フェニル）エタン-1，2-ジオール1.90gおよびジクロロメタン20mLの混合物に

、窒素雰囲気下、氷冷にて *tert*-ブチルジメチルシリルクロリド847mgおよびトリエチルアミン2.0mLを順次加え、室温にて8時間30分間攪拌した。反応混合物に *N,N*-ジメチルアミノピリジン206mgを加え、終夜静置した。反応混合物に *tert*-ブチルジメチルシリルクロリド98mgを加え、室温にて1時間45分間攪拌した。反応混合物に水を加え、6mol/L塩酸でpH7.9に調整した。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、黄色油状物2.69gを得た。

得られた黄色油状物にジクロロメタン20mL、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン1.03mLおよび *p*-トルエンスルホン酸ピリジニウム282mgを加え、室温にて1時間30分間攪拌した。反応混合物に *p*-トルエンスルホン酸一水和物53mgを加え、1時間攪拌した。反応混合物に *p*-トルエンスルホン酸一水和物53mgを加え、50分間攪拌した。反応混合物に水を加えた。有機層を分取し、1mol/L塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：ヘキサン=2：98→4：96〕で精製した。得られた粗精製物にジクロロメタン20mL、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン1.03mLおよび *p*-トルエンスルホン酸ピリジニウム282mgを加え、室温にて1時間30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、無色油状物2.55gを得た。

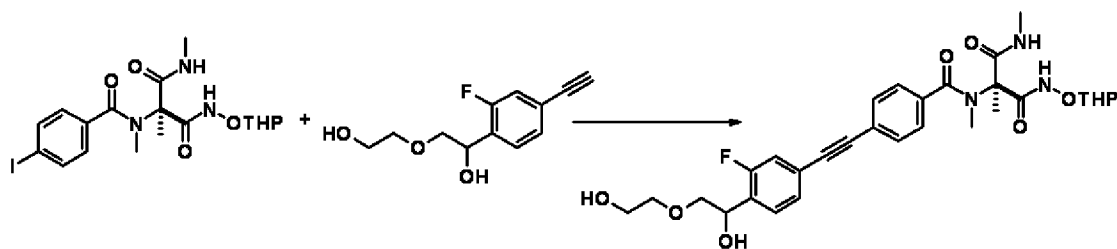
得られた無色油状物2.55gおよびテトラヒドロフラン25mLの混合物に、氷冷にて1mol/Lテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド／テトラヒドロフラン溶液11mLを加え、室温にて1時間45分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝20：80〕で精製し、無色油状物1.10gを得た。

得られた無色油状物317mg、ジメチルスルホキシド3.0mLおよび2-（2-ブロモエトキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン0.22mLの混合物に、窒素雰囲気下、水酸化カリウム337mgを加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に2-（2-ブロモエトキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン0.22mLを加え、室温にて1時間30分間攪拌した。反応混合物に2-（2-ブロモエトキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン0.11mLを加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に2-（2-ブロモエトキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン0.11mLを加え、室温にて終夜静置した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、1mol/L塩酸および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、黄色油状物を得た。

得られた黄色油状物にメタノール0.3mL、ジクロロメタン3.0mLおよびp-トルエンスルホン酸一水和物46mgを順次加え、室温にて1時間30分間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝55：45〕で精製し、1-（4-エチニル-2-フルオロフェニル）-2-（2-ヒドロキシエトキシ）エタノール169mgを無色油状物として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値：3.11(1H, s), 3.47-3.51(1H, m), 3.57-3.62(1H, m), 3.66-3.77(4H, m), 4.41(1H, brs), 5.23(1H, dd, $J=8.5, 2.4\text{Hz}$), 7.12-7.15(1H, m), 7.27-7.29(1H, m), 7.49-7.53(1H, m)

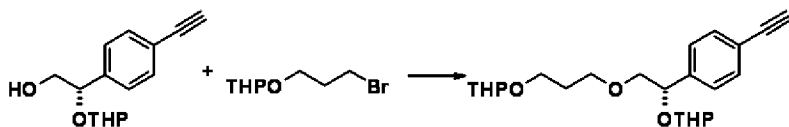
[0155] 参考例 5 8



参考例 2 と同様の手法により、1 - (4 - エチニル - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エタノール 169mg および (2 S) - 2 - ((4 - ヨードベンゾイル) (メチル) アミノ) - N, 2 - ジメチル - N' - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) マロンアミド 200mg から (2 S) - 2 - ((4 - ((3 - フルオロ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) - N, 2 - ジメチル - N' - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) マロンアミド 232mg を黄色泡状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 1.46-1.72 (3H, m), 1.76-1.94 (3H, m), [1.82], 1.83 (3H, s), 2.98-3.05 (1H, m), 2.82-2.91 (3H, m), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.47-3.83 (8H, m), 3.83-4.08 (1H, m), 4.94-5.04 (1H, m), 5.22-5.29 (1H, m), 7.17-7.24 (1H, m), 7.35 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.48-7.60 (4H, m), [6.95-7.05], 7.61-7.67 (1H, m), [10.08], 10.49 (1H, s)

[0156] 参考例 5 9

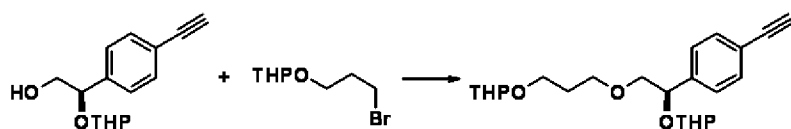


(2 S) - 2 - (4 - エチニルフェニル) - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) エタノール 411mg にジメチルスルホキシド 4.0mL、2 - (3 - ブロモプロポキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン 745mg および水酸化カリウム 469mg を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水、1mol/L 塩酸および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液

; 酢酸エチル：ヘキサン＝15：85] で精製し、2－（3－（（2S）－2－（4－エチニルフェニル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシ）エトキシ）プロポキシ）テトラヒドロ－2H－ピラン532mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値：1.40–1.95 (14H, m), [3.05], 3.06 (1H, s), 3.29–4.06 (10H, m), [4.45–4.48], 4.50–4.57 (1H, m), [4.80–4.85], 4.88–4.94 (1H, m), [4.50–4.57], 4.98–5.03 (1H, m), [7.29], 7.36 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

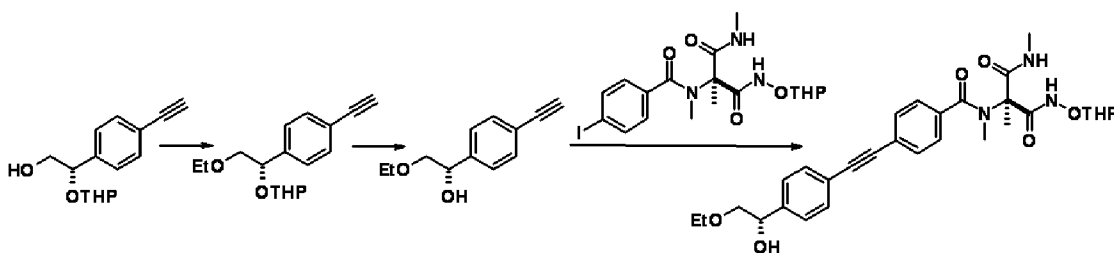
[0157] 参考例 6 O



(2R)－2－（4－エチニルフェニル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシ）エタノール900mg、ジメチルスルホキシド4.5mLおよび2－（3－ブロモプロポキシ）テトラヒドロ－2H－ピラン1.54mLの混合物に、氷冷にて水酸化カリウム768mgを加え、室温にて2時間30分間攪拌した。反応混合物に2－（3－ブロモプロポキシ）テトラヒドロ－2H－ピラン0.15mLおよび水酸化カリウム77mgを加え、室温にて1時間30分間攪拌した。反応混合物にトルエンおよび水を加え、6mol/L塩酸でpH6.6に調整した。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝20：80〕で精製し、2－（3－（（2R）－2－（4－エチニルフェニル）－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシ）エトキシ）プロポキシ）テトラヒドロ－2H－ピラン1.42gを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値：1.39–1.94 (14H, m), [3.05], 3.06 (1H, s), 3.28–4.08 (10H, m), [4.45–4.49], 4.58–4.62 (1H, m), [4.82–4.88], 4.91–4.97 (1H, m), [4.58–4.62], 4.99–5.05 (1H, m), [7.30], 7.37 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

[0158] 参考例 6 1



(2S) - 2 - (4 - エチニルフェニル) - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) エタノール 300mg にジメチルスルホキシド 3.0mL、ヨウ化エチル 0.2mL および水酸化カリウム 205mg を順次加え、室温にて 2 時間 30 分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、1mol/L 塩酸および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝10：90〕で精製し、白色固体 259mg を得た。

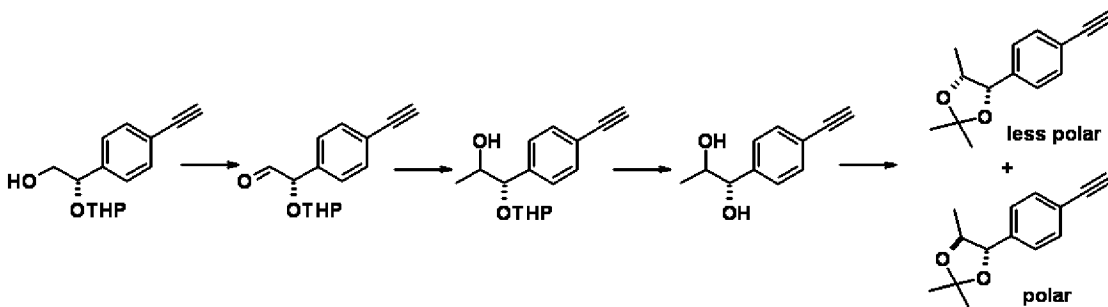
得られた白色固体 259mg にメタノール 0.2mL、ジクロロメタン 2.0mL および p - トルエンスルホン酸一水和物 36mg を加え、室温にて 40 分間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝15：85〕で精製し、無色油状物 194mg を得た。

得られた無色油状物 194mg、(2S) - 2 - ((4 - ヨードベンゾイル) (メチル) アミノ) - N, 2 - ジメチル - N' - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) マロンアミド 200mg、テトラヒドロフラン 2.0mL、ビストリフェニルホスフィンパラジウム (II) ジクロリド 29mg およびヨウ化銅 (I) 16mg の混合物に、窒素置換下、氷冷にて、トリエチルアミン 0.22mL を加え、同温度にて 40 分間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、6mol/L 塩酸で pH2 に調整した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；アセトン：クロロ

ホルム=15 : 85] で精製し、(2S) - 2 - ((4 - ((4 - ((1S) - 2 - エトキシ - 1 - ヒドロキシエチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) - N, 2 - ジメチル - N' - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) マロンアミド 259mg を褐色泡状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 1.21-1.30 (3H, m), 1.51-1.70 (3H, m), 1.74-1.92 (3H, m), [1.82], 1.83 (3H, s), 2.82-2.91 (4H, m), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.38-3.46 (1H, m), 3.52-3.70 (4H, m), 3.83-4.08 (1H, m), 4.88-4.95 (1H, m), 4.95-5.03 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.52 (2H, dd, $J=7.8, 2.7\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), [6.96-7.03], 7.61-7.67 (1H, m), [10.08], 10.50 (1H, s)

[0159] 参考例 6 2



(2S) - 2 - (4 - エチニルフェニル) - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) エタノール 616mg、ジクロロメタン 6.5mL、1 - メチル - 2 - アザアダマンタン - N - オキシル 0.41mg、臭化カリウム 29mg、テトラ - n - ブチルアンモニウムブロミド 39mg および炭酸ナトリウム水溶液 3.3 mL の混合物に、氷冷にて、次亜塩素酸ナトリウム水溶液 4.0mL および炭酸ナトリウム水溶液 5.5mL を加え、同温度で 1 時間 30 分間攪拌した。反応混合物に 1 - メチル - 2 - アザアダマンタン - N - オキシル 1mg を加え、30 分間攪拌した後、次亜塩素酸ナトリウム水溶液 2.0mL および炭酸ナトリウム水溶液 2.8mL を加え、1 時間攪拌した。反応混合物に、次亜塩素酸ナトリウム水溶液 2.0mL および炭酸ナトリウム水溶液 2.8mL を加え、30 分間攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、黄色油状物 476mg を得た。

得られた黄色油状物476mgおよびテトラヒドロフラン5.0mLの混合物に、窒素雰囲気下、 -65°C にて1mol/L臭化メチルマグネシウムジエチルエーテル溶液3.3mLを加え、30分間攪拌した。反応混合物に臭化メチルマグネシウム1mol/Lジエチルエーテル溶液1.6mLを加え、1時間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、6mol/L塩酸で中和した。有機層を分取し、1mol/L塩酸および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、黄色油状物を得た。

得られた黄色油状物にメタノール0.5mL、ジクロロメタン5.0mLおよびp-トルエンスルホン酸一水和物95mgを順次加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテルおよび水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、黄色油状物460mgを得た。

得られた黄色油状物460mgにジクロロメタン5.0mL、ジメトキシプロパン0.9mLおよびp-トルエンスルホン酸一水和物95mgを加え、室温にて15分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；ジエチルエーテル：ヘキサン=0：100→4：96〕で精製し、(4S, 5R)-4-(4-エチニルフェニル)-2,2,5-トリメチル-1,3-ジオキソラン179mgを黄色油状物として、(4S, 5S)-4-(4-エチニルフェニル)-2,2,5-トリメチル-1,3-ジオキソラン279mgを黄色油状物として得た。

(4S, 5R)-4-(4-エチニルフェニル)-2,2,5-トリメチル-1,3-ジオキソラン

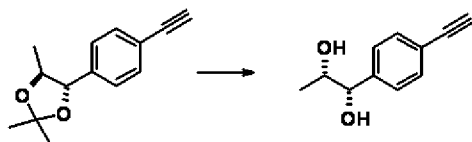
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 1.29(3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.52(3H, s), 1.55(3H, s), 3.08(1H, s), 3.79-3.85(1H, m), 4.46(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.34(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.49(2H

, d, J=8.0Hz)

(4 S, 5 S) - 4 - (4 - エチニルフェニル) - 2, 2, 5 - トリメチル
- 1, 3 - ジオキソラン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 0.79(3H, d, J=6.6Hz), 1.46(3H, s), 1.63(3H, s), 3.07(1H, s), 4.53-4.60(1H, m), 5.18(1H, d, J=6.8Hz), 7.25(2H, d, J=8.5Hz), 7.46-7.49(2H, m)

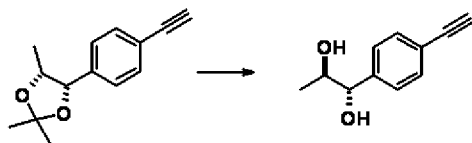
[0160] 参考例 6 3



(4 S, 5 S) - 4 - (4 - エチニルフェニル) - 2, 2, 5 - トリメチル
- 1, 3 - ジオキソラン 297mg、メタノール 0.3mL および ジクロロメタン 3.0
mL の混合物に、氷冷にて p-トルエンスルホン酸一水和物 78mg を加え、室温
にて 3 時間 30 分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、飽和炭
酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリ
ウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、有機層を無
水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：ヘキサン=65：35
〕で精製し、(1 S, 2 S) - 1 - (4 - エチニルフェニル) プロパン - 1
, 2 - ジオール 181mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 1.06(3H, d, J=6.6Hz), 1.84(1H, d, J=1.8Hz), 2.35-2.40(1H, m), 3.08(1H, s), 4.01-4.05(1H, m), 4.71-4.73(1H, m), 7.33(2H, d, J=8.1Hz), 7.49(2H, d, J=8.3Hz)

[0161] 参考例 6 4

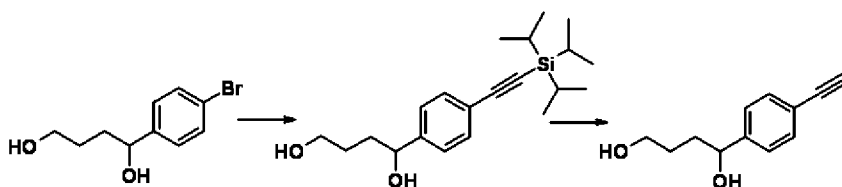


(4 S, 5 R) - 4 - (4 - エチニルフェニル) - 2, 2, 5 - トリメチル

ルー 1, 3-ジオキソラン179mgにメタノール2.0mLおよびp-トルエンスルホン酸一水和物46mgを加え、室温にて6時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：ヘキサン=65：35〕で精製し、(1S, 2R)-1-(4-エチニルフェニル)プロパン-1, 2-ジオール122mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値：1.08(3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 2.33(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 2.61(1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 3.08(1H, s), 3.82-3.86(1H, m), 4.39-4.41(1H, m), 7.32(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.49(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

[0162] 参考例 6 5



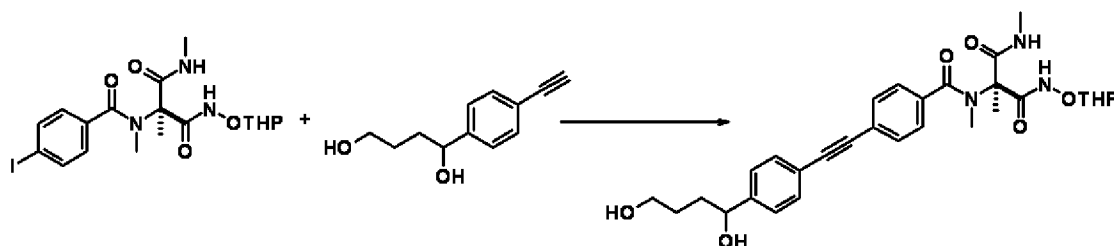
1-(4-ブロモフェニル)ブタン-1, 4-ジオール757mgにトリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロホウ酸塩9mg、ヨウ化銅(I) 6mg、塩化パラジウム(II) ナトリウム三水和物5mg、テトラメチルエチレンジアミン3.7mLおよびトリイソプロピルシリルアセチレン0.81mLを加え、87℃にて3時間30分間攪拌した。反応混合物にトリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロホウ酸塩4mg、ヨウ化銅(I) 3mg、塩化パラジウム(II) ナトリウム三水和物3mgおよびトリイソプロピルシリルアセチレン0.17mLを加え、85℃にて2時間15分間攪拌した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、濃塩酸で中和した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：ヘキサン=35：65→40：60〕で精製し、黄色油状物715mgを得た。

得られた黄色油状物715mgにテトラヒドロフラン7.1mLおよび1mol/Lテトラ

－*n*－ブチルアンモニウムフルオリド／テトラヒドロフラン溶液2.4mLを加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、6mol/L塩酸でpH4.1に調整した。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝60：40→100：0〕で精製し、1－（4－エチニルフェニル）ブタン－1，4－ジオール327mgを黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値：1.62–1.75 (2H, m), 1.83–1.88 (2H, m), 3.06 (1H, s), 3.66–3.75 (2H, m), 4.74–4.77 (1H, m), 7.32 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

[0163] 参考例 6 6

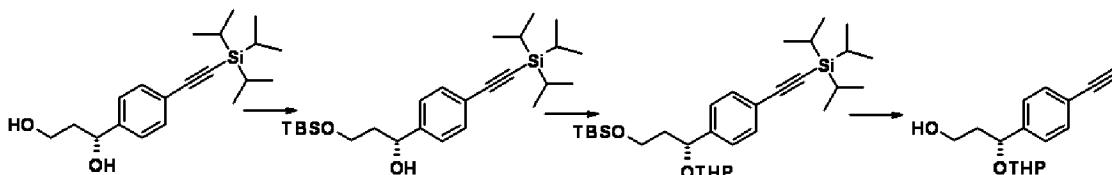


1－（4－エチニルフェニル）ブタン－1，4－ジオール251mg、（2*S*）－2－（（4－ヨードベンゾイル）（メチル）アミノ）－*N*，2－ジメチル－*N*′－（テトラヒドロ－2*H*－ピラン－2－イルオキシ）マロンアミド300mg、ピストリフェニルホスフィンパラジウム（II）ジクロリド42mg、ヨウ化銅（I）22mgおよびテトラヒドロフラン3.0mLの混合物に、氷冷にて、トリエチルアミン0.67mLを加え、同温度にて1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、濃塩酸でpH6.1に調整した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；アセトン：クロロホルム＝40：60→45：55〕で精製し、（2*S*）－2－（（4－（（4－（1，4－ジヒドロキシブチル）フェニル）エチニル）ベンゾイル）（メチル）アミノ）－*N*，2－ジメチル－*N*′－（テトラヒドロ－2*H*－ピラン－2－イルオキシ）マロンアミド394mgを褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値：1.45–1.61 (3H, m), 1.62–1.75 (2H, m), 1.78–1.92 (5H

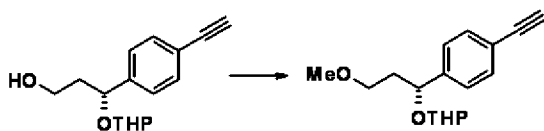
, m), [1.81], 1.82(3H, s), [2.85], 2.86(3H, d, J=3.8Hz), [3.17], 3.20(3H, s), [3.52-3.61], 3.63-3.72(1H, m), 3.67-3.78(2H, m), [3.83-3.93], 3.97-4.07(1H, m), 4.73-4.83(1H, m), [4.94-4.98], 4.98-5.04(1H, m), 7.36(2H, d, J=8.0Hz), 7.47-7.61(6H, m), [6.97-7.03], 7.61-7.65(1H, m), [10.10], 10.51(1H, s)

[0164] 参考例 6 7



参考例 3 9 と同様の手法により、(1 R) - 1 - (4 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) フェニル) プロパン-1, 3-ジオール871mgから (3 R) - 3 - (4 - エチニルフェニル) - 3 - (テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イルオキシ) プロパン-1-オール519mgを無色油状物として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 1.46-1.60(4H, m), 1.66-1.73(1H, m), 1.77-1.85(1H, m), 1.90-2.00(2H, m), 2.88(1H, s), [3.06], 3.07(1H, s), 3.48-3.57(1H, m), 3.74-3.77(1H, m), [3.62-3.70], 3.85-3.89(1H, m), [3.26-3.31], 3.94-3.99(1H, m), [4.36-4.38], 4.94-4.98(1H, m), 4.82-4.87(1H, m), [7.28], 7.34(2H, d, J=8.6Hz), 7.47(2H, dd, J=8.3, 2.0Hz)

[0165] 参考例 6 8

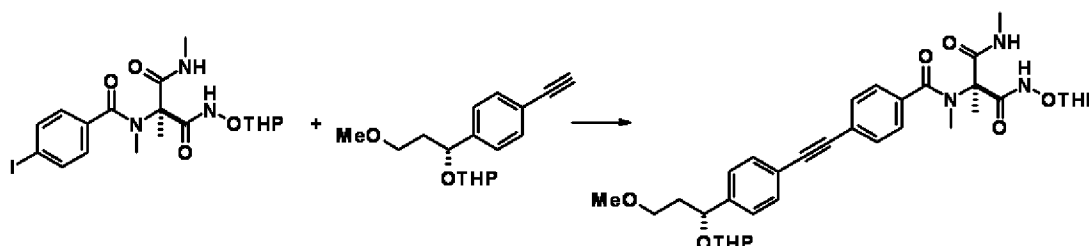


参考例 4 0 と同様の手法により、(3 R) - 3 - (4 - エチニルフェニル) - 3 - (テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イルオキシ) プロパン-1-オール519mgから 2 - ((1 R) - 1 - (4 - エチニルフェニル) - 3 - メトキシプロピル) オキシ) テトラヒドロ-2 H-ピラン322mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 1.38-1.94(7H, m), 1.99-2.14(1H, m), [3.05], 3.06(1H, s), 3.22-3.57(6H, m), 3.86-3.96(1H, m), [4.38-4.40], 4.79-4.80(1H, m), [4.

7.1-4.74], 4.83-4.87(1H, m), 7.25-7.37(2H, m), 7.44-7.50(2H, m)

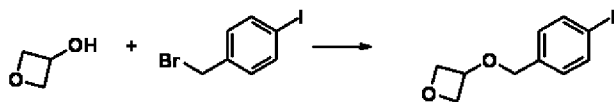
[0166] 参考例 6 9



2-((1R)-1-(4-エチニルフェニル)-3-メトキシプロピル)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン322mg、テトラヒドロフラン2.6mL、(2S)-2-((4-ヨードベンゾイル)(メチル)アミノ)-N, 2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド260mg、ビストリフェニルホスフィンパラジウム(II)ジクロリド37mgおよびヨウ化銅(I)20mgの混合物に、氷冷にて、トリエチルアミン0.59mLを加え、同温度にて30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、濃塩酸でpH6.8に調整した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；アセトン：クロロホルム=10：90〕で精製し、(2S)-2-((4-((1R)-3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロピル)フェニル)エチニル)ベンゾイル(メチル)アミノ)-N, 2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド453mgを褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値：1.39-1.75(9H, m), 1.75-1.96(4H, m), [1.81], 1.82(3H, s), 2.02-2.19(1H, m), 2.83-2.90(3H, m), [3.17], 3.20(3H, s), 3.23-3.41(1H, m), [3.31], 3.33(3H, s), 3.43-3.61(3H, m), [3.63-3.71], 3.83-3.96(1H, m), [3.83-3.96], 3.96-4.07(1H, m), [4.40-4.44], 4.80-4.83(1H, m), [4.72-4.79], 4.85-4.91(1H, m), [4.95-4.98], 4.98-5.03(1H, m), [7.31], 7.38(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.48-7.54(4H, m), 7.57(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), [6.96-7.03], 7.61-7.66(1H, m), [10.08], 10.49(1H, s)

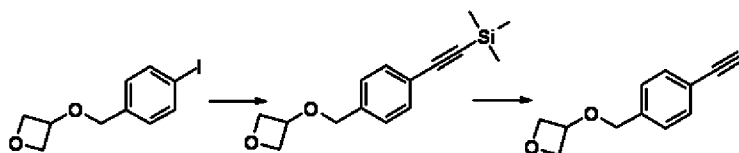
[0167] 参考例 7 0



オキセタン-3-オール111mg、N, N-ジメチルホルムアミド5mLおよび4-ヨードベンジルブロミド445mgの混合物に、窒素雰囲気下、氷冷にて60% 鉍油懸濁水素化ナトリウム120mgを加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、6mol/L塩酸で中和した。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：ヘキサン=20：80〕で精製し、3-（（4-ヨードベンジル）オキシ）オキセタン400mgを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値：4.39(2H, s), 4.59-4.66(3H, m), 4.69-4.77(2H, m), 7.08(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.69(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

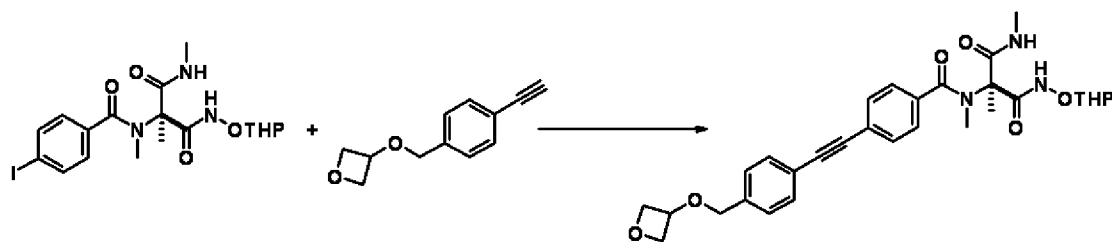
[0168] 参考例 7 1



参考例 1 と同様の手法により、3-（（4-ヨードベンジル）オキシ）オキセタン400mgから3-（（4-エチニルベンジル）オキシ）オキセタン199mgを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値：3.08(1H, s), 4.45(2H, s), 4.60-4.69(3H, m), 4.69-4.77(2H, m), 7.29(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.48(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

[0169] 参考例 7 2

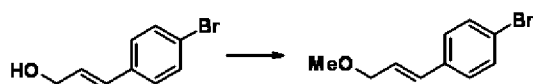


参考例 2 と同様の手法により、3-（（4-エチニルベンジル）オキシ）

オキセタン199mgおよび(2S)-2-((4-ヨードベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド120mgから(2S)-N,2-ジメチル-2-(メチル(4-((4-((オキセタン-3-イルオキシ)メチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)アミノ)-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド140mgを褐色泡状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値: 1.51-1.72(3H, m), 1.82-1.94(3H, m), [1.82], 1.83(3H, s), 2.82-2.91(3H, m), [3.17], 3.20(3H, s), 3.51-3.71(1H, m), 3.82-4.08(1H, m), 4.47(2H, s), 4.61-4.71(3H, m), 4.71-4.81(2H, m), 4.91-5.06(1H, m), 7.34(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.49-7.56(4H, m), 7.58(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), [6.96-7.03], 7.61-7.69(1H, m), [10.08], 10.50(1H, s)

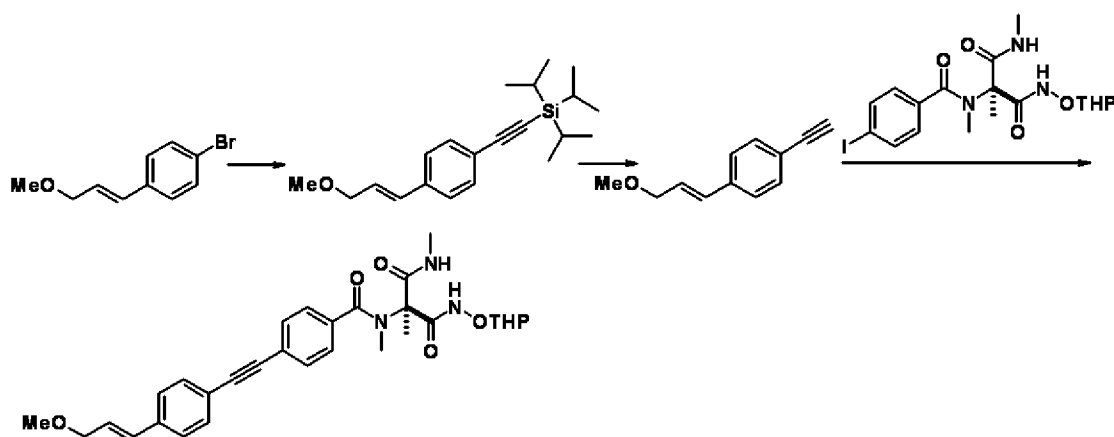
[0170] 参考例 7 3



(2E)-3-(4-ブロモフェニル)-2-プロペン-1-オール6.02g、ジメチルスルホキシド27mLおよびヨウ化メチル3.1mLの混合物に、氷冷にて、水酸化カリウム4.14gを加え、室温にて2時間30分間攪拌した。反応混合物に水酸化カリウム1.04gおよびヨウ化メチル0.8mLを加え、室温にて45分間攪拌した。反応混合物に水を加え、6mol/L塩酸でpH6.5に調整した後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、1-ブロモ-4-((1E)-3-メトキシ-1-プロペン-1-イル)ベンゼン5.47gを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値: 3.39(3H, s), 4.04-4.13(2H, m), 6.27(1H, dt, $J=15.8$, 5.8Hz), 6.55(1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 7.24(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.43(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)

[0171] 参考例 7 4



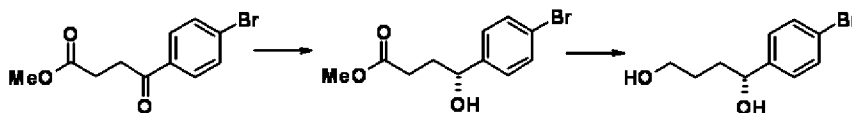
1-ブロモ-4-((1E)-3-メトキシ-1-プロペン-1-イル)ベンゼン567mg、ビストリフェニルホスフィンパラジウム (II) ジクロリド175mg、ヨウ化銅 (I) 95mg、酢酸n-ブチル6.0mLおよびトリイソプロピルシリルアセチレン1.96mLの混合物に、窒素雰囲気下トリエチルアミン2.4mLを加え、還流下1時間30分間攪拌した。反応混合物にビストリフェニルホスフィンパラジウム (II) ジクロリド87mg、ヨウ化銅 (I) 48mg、トリイソプロピルシリルアセチレン1.7mLおよびトリエチルアミン1.0mLを加え、還流下1時間30分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、1mol/L塩酸でpH6.6に調整した後、セルピュアを加え、不溶物を濾去した。濾液の有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；ジエチルエーテル：ヘキサン＝4：96→6：94〕で精製し、黄色油状物837mgを得た。

得られた黄色油状物、テトラヒドロフラン4.0mLおよび酢酸0.23mLの混合物に、氷冷にて1mol/Lテトラ- n-ブチルアンモニウムフルオリド／テトラヒドロフラン溶液3.8mLを加え、室温にて1時間30分間攪拌した。反応混合物に1mol/Lテトラ- n-ブチルアンモニウムフルオリド／テトラヒドロフラン溶液2.0mLを加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液およびジエチルエーテルを加え、1mol/L塩酸でpH2に調整した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、黄色油状物430mgを得た。

得られた黄色油状物430mg、テトラヒドロフラン1.5mL、(2S)-2-(4-ヨードベンゾイル)-(メチル)アミノ-N,2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド152mg、ビストリフェニルホスフィンパラジウム(II)ジクロリド22mgおよびヨウ化銅(I)12mgの混合物に、窒素雰囲気下、氷冷にてトリエチルアミン0.43mLを加え、同温度にて1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、1mol/L塩酸でpH6.4に調整した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；アセトン：クロロホルム=10：90→20：80〕で精製し、(2S)-2-(4-(4-(4-(1E)-3-メトキシ-1-プロペン-1-イル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)-(メチル)アミノ-N,2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド230mgを褐色泡状固体として得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 値：1.49-1.68(3H, m), 1.74-1.90(3H, m), [1.81], 1.82(3H, s), [2.85], 2.86(3H, d, J=4.0Hz), [3.17], 3.20(3H, s), 3.41(3H, s), [3.53-3.60], 3.63-3.72(1H, m), [3.84-3.92], 3.98-4.06(1H, m), 4.09-4.14(2H, m), 4.94-5.02(1H, m), 6.29-6.39(1H, m), 6.61(1H, d, J=15.8Hz), 7.38(2H, d, J=8.3Hz), 7.44-7.54(4H, m), 7.57(2H, d, J=7.8Hz), [6.97-7.03], 7.62-7.71(1H, m), [10.08], 10.50(1H, s)

[0172] 参考例 7 5



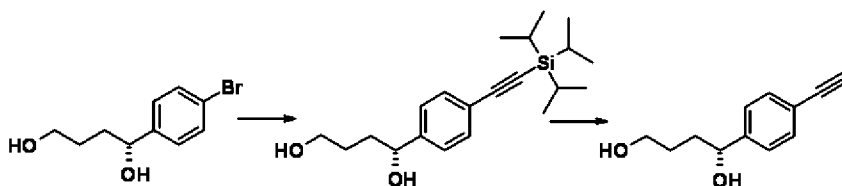
(S)-(-)-2-メチル-CBS-オキサザボロリジン92mgをテトラヒドロフラン6.0mLに加えた後、氷冷下にて、4-(4-ブロモフェニル)-4-オキソブタン酸メチル0.9gのテトラヒドロフラン3.5mL溶液および0.95mol/Lボラン・テトラヒドロフラン錯体/テトラヒドロフラン溶液3.5mLを1時間かけて滴下し、室温で3時間攪拌した。反応混合物に1mol/L炭酸カリウム水溶

液8.0mLを加え、次いでジエチルエーテルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝50：50〕で精製し、無色油状物580mgを得た。

得られた無色油状物571mgにエタノール5.7mLを加え、氷冷下にて攪拌した。同一温度にて水素化ホウ素ナトリウム160mgを加えた後、室温で2時間30分間攪拌した。反応混合物を氷水20mLに注ぎ、3mol/L塩酸を加え中和した。反応混合物に酢酸エチルを加え、有機層を分取した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝50：50→75：25〕で精製し、(1R)-1-(4-ブロモフェニル)ブタン-1,4-ジオール515mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値：1.57-1.74(2H, m), 1.78-1.87(2H, m), 3.60-3.76(2H, m), 4.66-4.73(1H, m), 7.20-7.26(2H, m), 7.43-7.49(2H, m)

[0173] 参考例 7 6

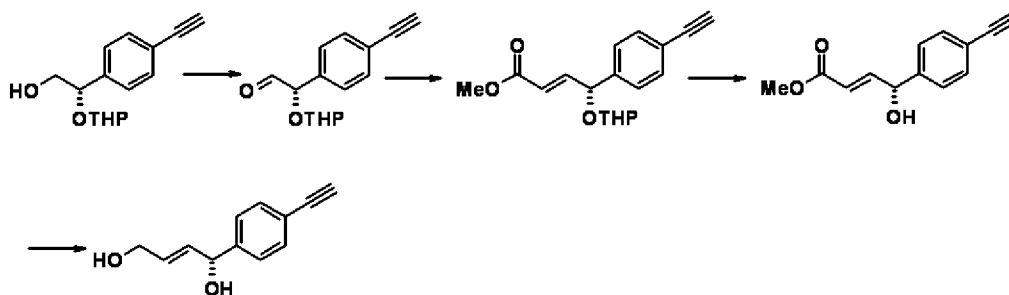


(1R)-1-(4-ブロモフェニル)ブタン-1,4-ジオール365mgにトリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロホウ酸塩4.3mg、ヨウ化銅(I) 2.8mg、塩化パラジウム(II)ナトリウム三水和物5.2mg、テトラメチルエチレンジアミン1.8mLおよびトリイソプロピルシリルアセチレン0.50mLを加え、110℃にて1時間攪拌した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、3mol/L塩酸で中和後、有機層を分取した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物にテトラヒドロフラン3.5mLおよび1mol/Lテトラ-tert-ブチルアンモニウムフルオリド/テトラヒドロフラン溶液1.6mLを加え、室温にて30分間攪拌した。次いで、反応混合物に1mol/Lテ

トラー n-ブチルアンモニウムフルオリド／テトラヒドロフラン溶液0.2mLを加え、室温にて40分間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、3 mol/L塩酸でpH4.5とし、有機層を分取した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝67：33→100：0〕で精製し、(1R)-1-(4-エチニルフェニル)ブタン-1,4-ジオール282mgを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値：1.59-1.77(2H, m), 1.80-1.90(2H, m), 3.06(1H, s), 3.63-3.78(2H, m), 4.75(1H, dd, $J=7.1, 5.6\text{Hz}$), 7.29-7.35(2H, m), 7.44-7.51(2H, m)

[0174] 参考例 7 7



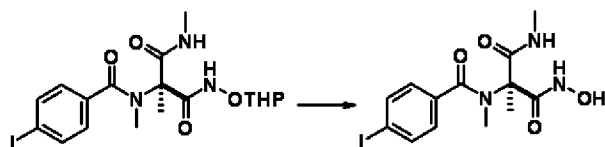
(2S)-2-(4-エチニルフェニル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エタノール800mgにジクロロメタン8.0mL、炭酸水素ナトリウム628mgおよびデスーマーチン＝ペルヨージナン1.79gを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に、炭酸水素ナトリウム水溶液およびジエチルエーテルを加えた。次いで、反応混合物にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、不溶物を濾去した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物にジクロロメタン10mLおよび(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸エチル2.17gを加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を分取した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝14：86→20：80〕で精製し、淡黄色油状物801mgを得た。

得られた淡黄色油状物611mgにメタノール6.1mLおよびp-トルエンスルホン酸一水和物77mgを加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：ヘキサン=67：33→80：20〕で精製して無色油状物450mgを得た。

得られた黄色油状物450mgにジクロロメタン13.0mLを加え、窒素雰囲気下-60℃に冷却した。同一温度にて1mol/L水素化ジイソブチルアルミニウム／ヘキサン溶液6.5mLを滴下し、同一温度にて1時間攪拌した。反応混合物に、同一温度にて1mol/L水素化ジイソブチルアルミニウム／ヘキサン溶液0.41mLを滴下し、同一温度にて30分間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、飽和ロッシェル塩水溶液を加え、室温で40分間攪拌した後、終夜静置した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；アセトン：クロロホルム=9：91→17：83〕で精製し、(1R, 2E)-1-(4-エチニルフェニル)ブター-2-エン-1, 4-ジオール290mgを淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値：1.42(1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 2.02(1H, t, $J=3.7\text{Hz}$), 3.07(1H, s), 4.15-4.22(2H, m), 5.22-5.27(1H, m), 5.90-5.95(2H, m), 7.30-7.37(2H, m), 7.45-7.52(2H, m)

[0175] 参考例 7 8

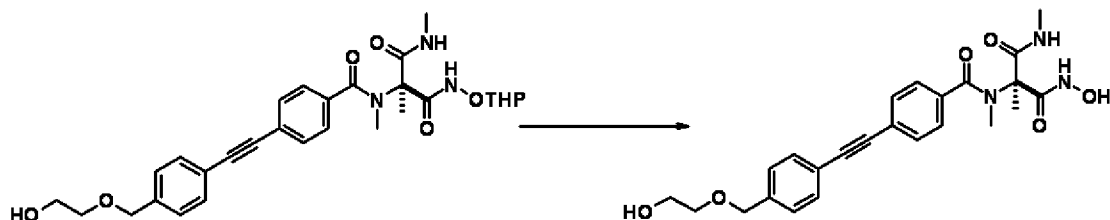


実施例 16 と同様の手法により (2S)-2-((4-ヨードベンゾイル)(メチル)アミノ)-N, 2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド700mgから (2S)-N-ヒドロキシ-2-((4-ヨードベンゾイル)(メチル)アミノ)-N', 2-ジメチル

ルマロンアミド420mgを黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値: 1.79 (3H, s), 2.83 (3H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 3.15 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.24 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.78 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 10.52 (1H, s)

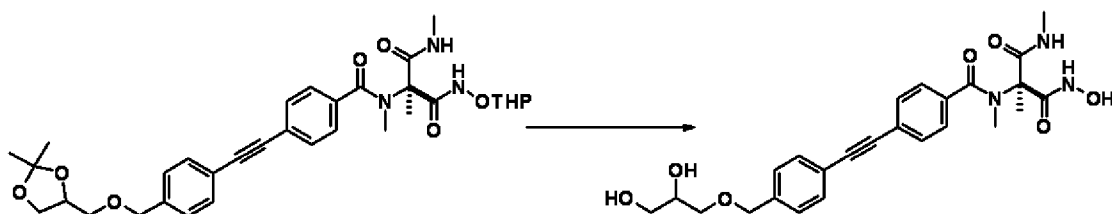
[0176] 実施例 1



(2S)-2-((4-((4-((2-ヒドロキシエトキシ)メチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド123mgに1,4-ジオキサン1.2mLおよび1mol/L硫酸水溶液0.60mLを加え、室温にて1時間30分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで3回抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液; メタノール: クロロホルム=6:94〕で精製し、黄色固体57mgを得た。これに酢酸エチルおよびIPEを加え、固形物を濾取し、(2S)-N-ヒドロキシ-2-((4-((4-((2-ヒドロキシエトキシ)メチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N',2-ジメチルマロンアミド47mgを黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値: 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.57-3.59 (2H, m), 3.70-3.72 (2H, m), 4.58 (2H, s), 7.40 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.51-7.62 (6H, m); MS (ESI): 476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 453 $[\text{M}-\text{H}]^-$

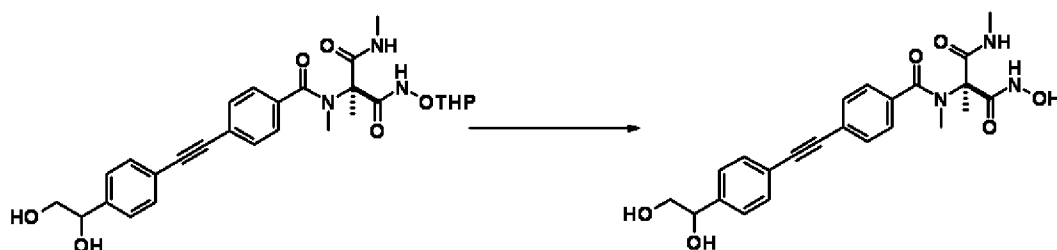
[0177] 実施例 2



(2S)-2-((4-((4-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)メチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド194mgに1,4-ジオキサン0.97mLおよび1mol/L硫酸水溶液0.94mLを加え、室温にて1時間30分間攪拌した。反応混合物に1mol/L硫酸水溶液0.32mLを加え、室温にて1時間30分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水層に塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層と抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；メタノール：クロロホルム=8：92→10：90〕で精製し、黄色固体91mgを得た。これに酢酸エチルおよびIPEを加え、固形物を濾取し、(2S)-2-((4-((4-((2,3-ジヒドロキシプロポキシ)メチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N-ヒドロキシ-N',2-ジメチルマロンアミド71mgを淡黄色固体として得た。

¹H-NMR(600MHz, CD₃OD) δ 値：1.77(3H, s), 2.79(3H, s), 3.17(3H, s), 3.48-3.63(4H, m), 3.77-3.83(1H, m), 4.58(2H, s), 7.39(2H, d, J=8.4Hz), 7.52(2H, d, J=8.2Hz), 7.56(2H, d, J=8.5Hz), 7.61(2H, d, J=8.4Hz)；MS (ESI)：506[M+Na]⁺, 482[M-H]⁻

[0178] 実施例3

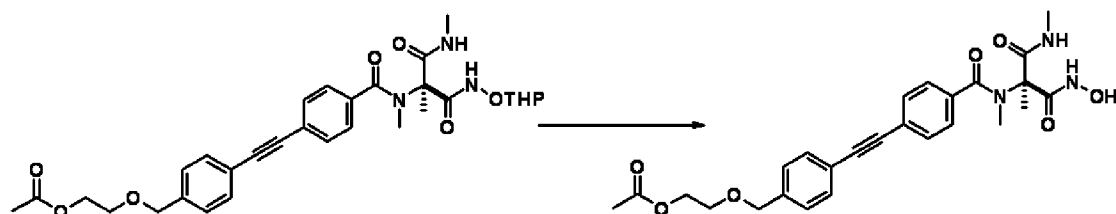


(2S)-2-((4-((4-((1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド140mgに1,4-ジオキサン0.7mLおよび1mol/L硫酸水溶液0.8mLを加え、室温にて2時間

攪拌した。反応混合物に酢酸エチル、水および塩化ナトリウムを加え、固形物を濾取した。濾液の有機層を分取し、水層を酢酸エチルで3回抽出した。固形物、有機層および抽出液を併せ、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；メタノール：クロロホルム＝10：90→15：85〕で精製し、黄色固体113mgを得た。これに酢酸エチルおよびIPEを加え、固形物を濾取し、(2S)-2-((4-((4-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N-ヒドロキシー-N',2-ジメチルマロンアミド75mgを黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値：1.77(3H, s), 2.79(3H, s), 3.17(3H, s), 3.56-3.67(2H, m), 4.67-4.73(1H, m), 7.41(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.51(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.53-7.63(4H, m)；MS (ESI)：462[$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 438[$\text{M}-\text{H}$] $^-$

[0179] 実施例4

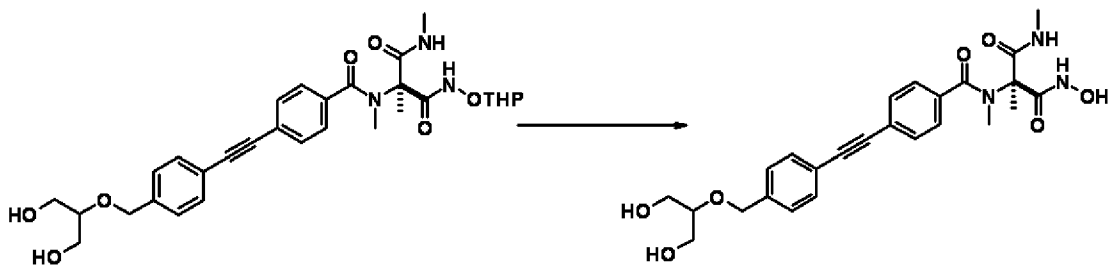


2-((4-((4-((メチル((1S)-1-メチル-2-(メチルアミノ)-2-オキソ-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)アミノ)カルボニル)エチル)アミノ)カルボニル)フェニル)エチニル)ベンジル)オキシ)エチル=アセタート144mgに1,4-ジオキサン1.5mLおよび1mol/L硫酸水溶液0.75mLを加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、固形物を濾取した。濾液の有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物と濾取した固形物を併せ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；メタノール：クロロホルム＝6：94〕で精製し、黄色固体90mgを得た。これに酢酸エチルおよびIPEを加え、固形物を濾取し、2-((4-((4-((1S)-2-(ヒドロキシアミノ)-1-

メチル-1-((メチルアミノ)カルボニル)-2-オキソエチル) (メチル) アミノ) カルボニル) フェニル) エチニル) ベンジル) オキシ) エチル = アセタート76mgを淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値 : 1.68(3H, s), 1.96(3H, s), 2.70(3H, s), 3.08(3H, s), 3.60-3.64(2H, m), 4.13-4.17(2H, m), 4.47-4.51(2H, m), 7.29(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.45-7.54(6H, m) ; MS (ESI) : 518 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 494 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0180] 実施例 5

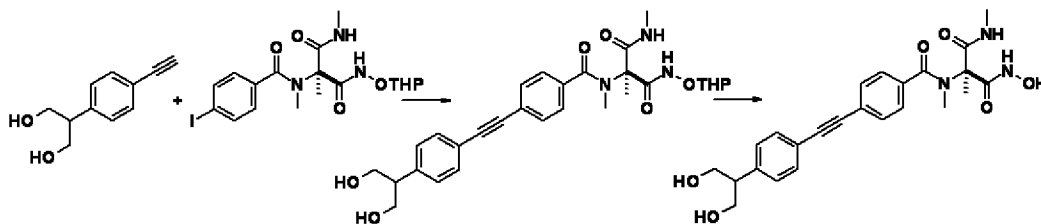


(2S)-2-((4-((4-((2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エトキシ)メチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド205mgに1,4-ジオキサン1.0mLおよび1mol/L硫酸水溶液1.0mLを加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物に1mol/L硫酸水溶液0.36mLを加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水層に塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層および抽出液を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；メタノール：クロロホルム=5：95〕で精製し、2-プロパノールおよびIPEを加え固形物を濾取し、(2S)-N-ヒドロキシ-2-((4-((4-((2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エトキシ)メチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N',2-ジメチルマロンアミド51mgを黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値 : 1.77(3H, s), 2.79(3H, s), 3.17(3H, s), 3.61-3.72(5H, m), 4.71(2H, s), 7.44(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.51(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.56(2H, d, $J=8.6$

Hz), 7.61 (2H, d, J=8.6Hz) ; MS (ESI) : 506[M+Na]⁺, 482[M-H]⁻

[0181] 実施例 6



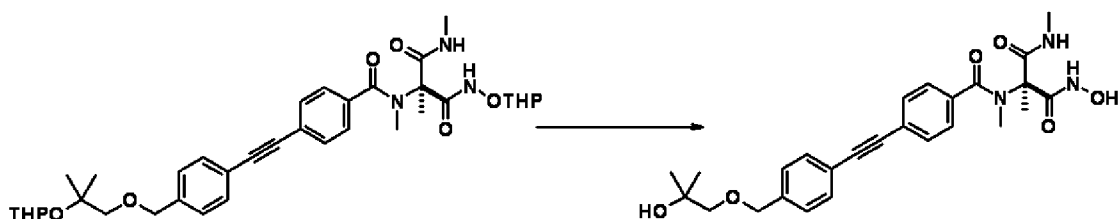
2-(4-エチニルフェニル)プロパン-1,3-ジオール158mg、(2S)-2-((4-ヨードベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド150mg、テトラヒドロフラン1.5mL、ビストリフェニルホスフィンパラジウム(II)ジクロリド21mgおよびヨウ化銅(I)11mgの混合物に、窒素雰囲気下、氷冷にて、トリエチルアミン0.25mLを加え、同温度にて1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、1mol/L塩酸でpH6に調整した。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；アセトン：クロロホルム=50：50〕で精製し、淡黄色油状物206mgを得た。

得られた淡黄色油状物206mgに1,4-ジオキサン1.0mLおよび1mol/L硫酸水溶液1.2mLを加え、室温にて1時間30分間攪拌した。反応混合物に1mol/L硫酸水溶液0.40mLを加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水層に塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；メタノール：クロロホルム=10：90→15：85〕で精製し、黄色油状物61mgを得た。これに2-プロパノールおよびIPEを加え、固形物を濾取し、(2S)-N-ヒドロキシー-2-((4-((4-(2-ヒドロキシー-1-(ヒドロキシメチル

2-ジメチルマロンアミド45mgを黄色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ 值 : 1.77(3H, s), 2.79(3H, s), 2.93-3.03(1H, m), 3.17(3H, s), 3.74-3.82(2H, m), 3.82-3.90(2H, m), 7.30(2H, d, J=8.0Hz), 7.49(2H, d, J=8.3Hz), 7.53-7.63(4H, m) ; MS (ESI) : 476[M+Na]⁺, 452[M-H]⁻

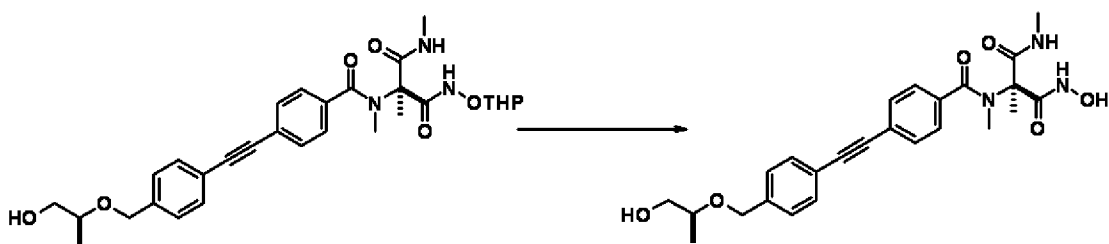
[0182] 实施例 7



(2S)-N, 2-ジメチル-2-(メチル(4-((2-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロポキシ)メチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)アミノ)-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド264mgに1, 4-ジオキサン1.3mLおよび1mol/L硫酸水溶液1.8mLを加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；アセトン：クロロホルム=50：50→70：30〕で精製し、黄色固体103mgを得た。これに酢酸エチルおよびIPEを加え、固形物を濾取し、(2S)-N-ヒドロキシー-2-((4-((4-((2-ヒドロキシー-2-メチルプロポキシ)メチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N', 2-ジメチルマロンアミド74mgを黄色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ 值 : 1.21 (6H, s), 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.56-4.62 (2H, m), 7.39 (2H, d, J=8.6Hz), 7.52 (2H, d, J=8.5Hz), 7.56 (2H, d, J=8.6Hz), 7.61 (2H, d, J=8.6Hz) ; MS (ESI) : 504[M+Na]⁺, 480[M-H]⁻

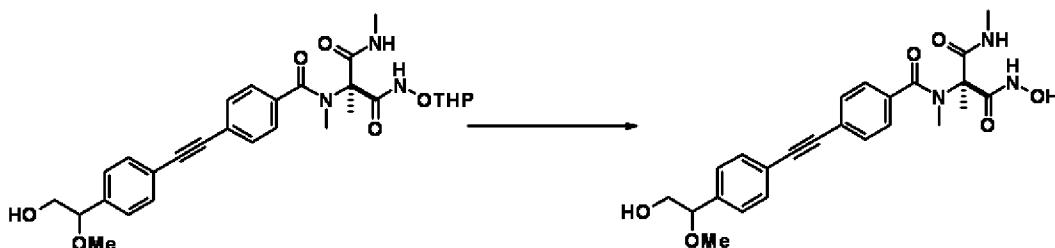
[0183] 实施例 8



(2S)-2-((4-((4-((1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)メチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)-(メチル)アミノ)-N,2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド151mgに1,4-ジオキサン1.5mLおよび1mol/L硫酸水溶液0.78mLを加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル、水および塩化ナトリウムを加え固形物を濾取した。濾液の有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物および濾取した固形物に酢酸エチルを加え、固形物を濾取して、(2S)-N-ヒドロキシ-2-((4-((4-((1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)メチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)-(メチル)アミノ)-N',2-ジメチルマロンアミド57mgを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値: 1.17(3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.77(3H, s), 2.79(3H, s), 3.17(3H, s), 3.52-3.57(2H, m), 3.58-3.66(1H, m), 4.57-4.67(2H, m), 7.41(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.53-7.64(6H, m); MS (ESI): 490 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 466 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0184] 実施例9

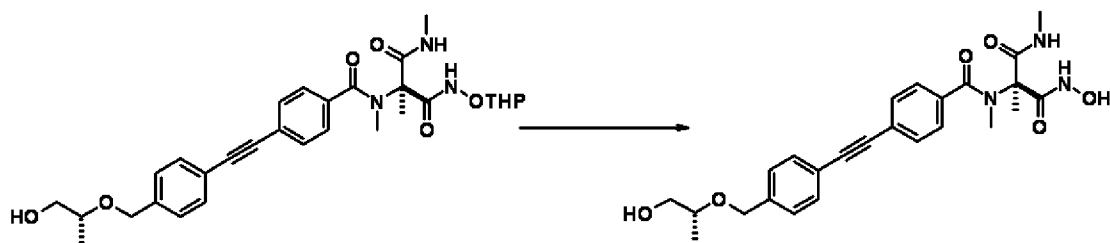


(2S)-2-((4-((4-((1S)-2-ヒドロキシ-1-メトキシエチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)-(メチル)アミノ)-N,2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド73mgに1,4-ジオキサン1.0mLおよび1mol/L硫酸水溶液0.52mLを加え、室温

にて50分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；メタノール：クロロホルム＝8：92〕で精製し、黄色油状物60mgを得た。これにIPEを加え、固形物を濾取し、(2S)-N-ヒドロキシ-2-((4-((4-(2-ヒドロキシ-1-メトキシエチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N',2-ジメチルマロンアミド34mgを黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値：1.77(3H, s), 2.79(3H, s), 3.17(3H, s), 3.53-3.68(2H, m), 4.26-4.33(1H, m), 7.36(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.52-7.63(6H, m)；MS (ESI)：476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 452 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0185] 実施例 10

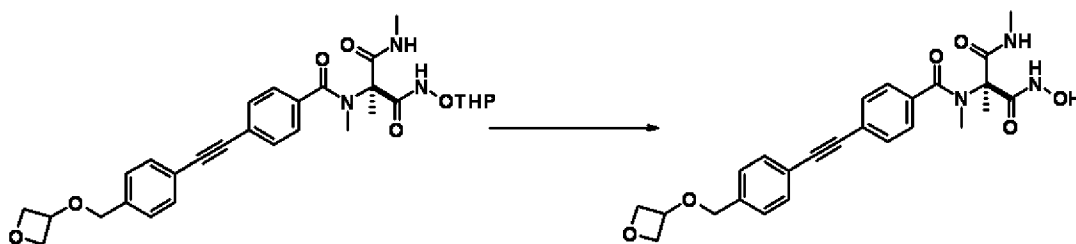


(2S)-2-((4-((4-((1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)メチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド138mgに1,4-ジオキサン1.5mLおよび1mol/L硫酸水溶液0.75mLを加え、室温にて1時間30分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；メタノール：クロロホルム＝4：96→6：94〕で精製し、黄色固体70mgを得た。これに酢酸エチルおよびIPEを加え、固形物を濾取し、(2S)-N-ヒドロキシ-2-((4-((4-((1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)メチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,2-ジメチルマロンアミド70mgを得た。

1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエトキシ) メチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) - N' , 2 - ジメチルマロンアミド 58mg を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値 : 1.17 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.52-3.58 (2H, m), 3.58-3.66 (1H, m), 4.57-4.65 (2H, m), 7.41 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.53-7.64 (6H, m) ; MS (ESI) : 490 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 466 $[\text{M}-\text{H}]^-$

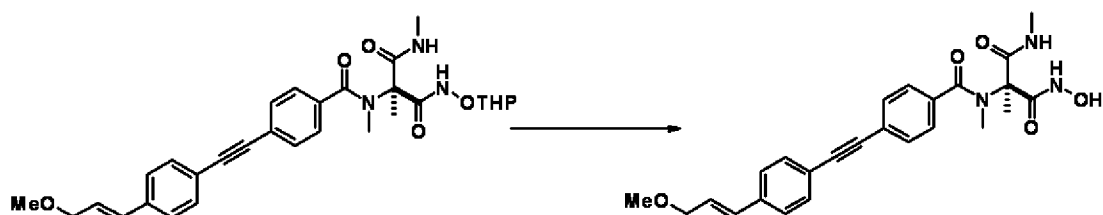
[0186] 実施例 1 1



(2 S) - N , 2 - ジメチル - 2 - (メチル (4 - ((4 - ((オキセタン - 3 - イルオキシ) メチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) アミノ) - N' - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) マロンアミド 140mg に 1 , 4 - ジオキサン 1.5mL および 1mol/L 硫酸水溶液 0.75mL を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液 ; メタノール : クロロホルム = 2 : 98 → 4 : 96] で精製し、黄色固体 80mg を得た。これに酢酸エチルおよび IPE を加え、固形物を濾取し、(2 S) - N - ヒドロキシ - N' , 2 - ジメチル - 2 - (メチル (4 - ((4 - ((オキセタン - 3 - イルオキシ) メチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) アミノ) マロンアミド 73mg を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値 : 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.55-4.61 (2H, m), 4.65-4.72 (1H, m), 4.74-4.78 (2H, m), 7.39 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.53-7.65 (6H, m) ; MS (ESI) : 464 $[\text{M}-\text{H}]^-$

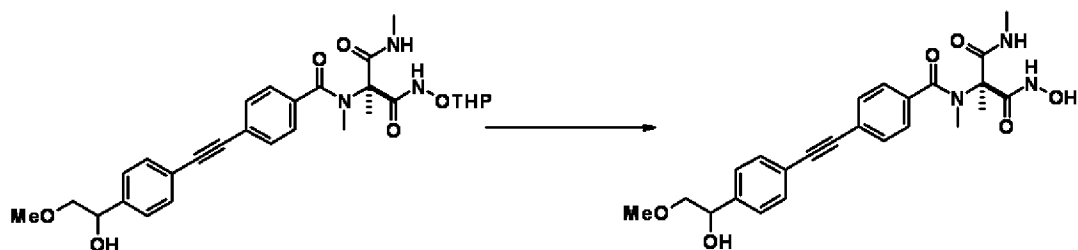
[0187] 実施例 1 2



(2S)-2-((4-((4-((1E)-3-メトキシ-1-プロペン-1-イル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド230mgに1,4-ジオキサン1.1mLおよび1mol/L硫酸水溶液1.5mLを加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、固形物を濾取した。得られた固形物にエタノールを加え、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物に酢酸エチルおよびIPEを加え、固形物を濾取して、(2S)-N-ヒドロキシ-2-((4-((4-((1E)-3-メトキシ-1-プロペン-1-イル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N',2-ジメチルマロンアミド117mgを淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値: 1.77(3H, s), 2.79(3H, s), 3.17(3H, s), 3.47(3H, s), 4.08-4.13(2H, m), 6.34-6.43(1H, m), 6.65(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7.42-7.52(4H, m), 7.53-7.63(4H, m); MS (ESI): 472 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 448 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0188] 実施例 13

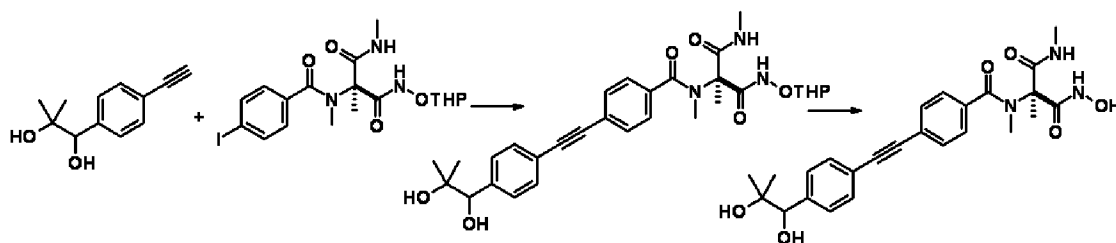


(2S)-2-((4-((4-(1-ヒドロキシ-2-メトキシエチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド114mgにメタノール1.5mLおよびp-トルエンスルホン酸一水和物8mgを加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エ

チルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；メタノール：クロロホルム＝6：94〕で精製し、黄色油状物93mgを得た。これに酢酸エチルおよびIPEを加え、固形物を濾取し、(2S)-N-ヒドロキシ-2-((4-((4-(1-ヒドロキシ-2-メトキシエチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N',2-ジメチルマロンアミド63mgを黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値：1.77(3H, s), 2.79(3H, s), 3.17(3H, s), 3.37(3H, s), 3.47-3.52(2H, m), 4.59(1H, s), 7.41(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.54-7.63(6H, m)；MS (ESI)：476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 452 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0189] 実施例 14



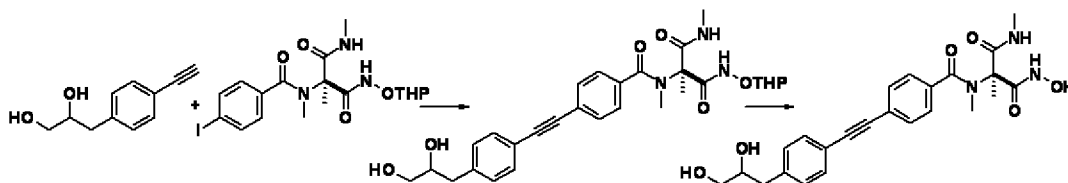
(2S)-2-((4-ヨードベンゾイル)(メチル)アミノ)-N',2-ジメチル-N'-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド110mg、1-(4-エチニルフェニル)-2-メチルプロパン-1,2-ジオール87mg、ビストリフェニルホスフィンパラジウム(II)ジクロリド15mg、ヨウ化銅(I)8mgおよびテトラヒドロフラン1.5mLの混合物に、氷冷にて、トリエチルアミン0.31mLを加え、同温度にて2時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、6mol/L塩酸でpH2に調整した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；アセトン：クロロホルム＝30：70〕で精製し、黄色固体104mgを得た。

得られた黄色固体104mgにメタノール1.0mLおよびp-トルエンスルホン酸

一水和物7mgを加え、室温にて1時間15分間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分取し、水層に塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；メタノール：クロロホルム＝6：94〕で精製し、黄色油状物を得た。これに酢酸エチルおよびIPEを加え、固形物を濾取し、(2S)-2-((4-((4-(1,2-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N-ヒドロキシ-N',2-ジメチルマロンアミド45mgを黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値：1.13(3H, s), 1.14(3H, s), 1.77(3H, s), 2.79(3H, s), 3.17(3H, s), 4.46(1H, s), 7.40–7.52(4H, m), 7.52–7.64(4H, m) ; MS (ESI) : 490 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 466 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0190] 実施例 15



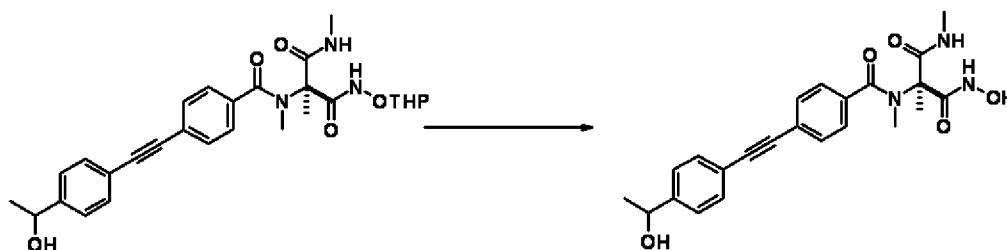
3-(4-エチニルフェニル)プロパン-1,2-ジオール155mg、テトラヒドロフラン2.0mL、(2S)-2-((4-ヨードベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド200mg、ビストリフェニルホスフィンパラジウム(II)ジクロリド28mgおよびヨウ化銅(I)15mgの混合物に、氷冷にて、トリエチルアミン0.4mLを加え、同温度にて20分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、1mol/L塩酸でpH6.4に調整した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；メタノール：酢酸エチル＝2：98→5：95〕で精製し、褐色固体292mgを得た。

得られた褐色固体292mgにメタノール2.9mLおよびp-トルエンスルホン酸

一水和物21mgを加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分取し、水層に塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；メタノール：クロロホルム＝10：90〕で精製し、酢酸エチルおよびIPEを加え、固形物を濾取し、(2S)-2-((4-((4-(2,3-ジヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N-ヒドロキシー-N',2-ジメチルマロンアミド59mgを黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値：1.77(3H, s), 2.65-2.73(1H, m), 2.79(3H, s), 2.84-2.92(1H, m), 3.17(3H, s), 3.43-3.54(2H, m), 3.77-3.85(1H, m), 7.29(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.46(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.53-7.63(4H, m) ; MS (ESI) : 476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 452 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0191] 実施例 16

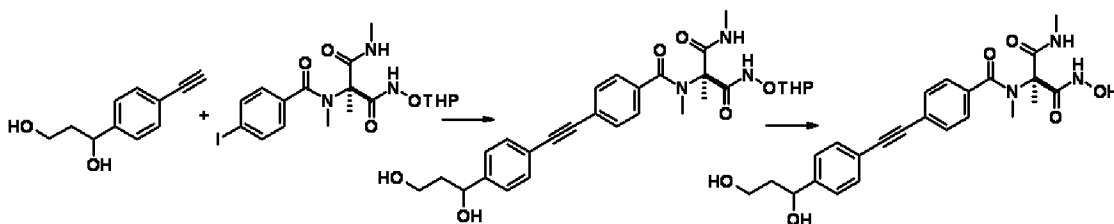


(2S)-2-((4-((4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド507mgおよびメタノール5.0mLの混合物に、氷冷にてp-トルエンスルホン酸一水和物38mgを加え、同温度にて2時間30分間攪拌した。反応混合物に水を加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、固形物を濾取した。得られた固形物に酢酸エチルおよびIPEを加え、固形物を濾取し、(2S)-N-ヒドロキシー-2-((4-((4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N',2-ジメチルマロンアミド301mgを淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値：1.43(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.77(3H, s), 2.79(3H, s), 3.1

7(3H, s), 7.40(2H, d, J=8.0Hz), 7.50(2H, d, J=8.3Hz), 7.54–7.61(4H, m); MS (ESI): 446[M+Na]⁺, 422[M-H]⁻

[0192] 実施例 17



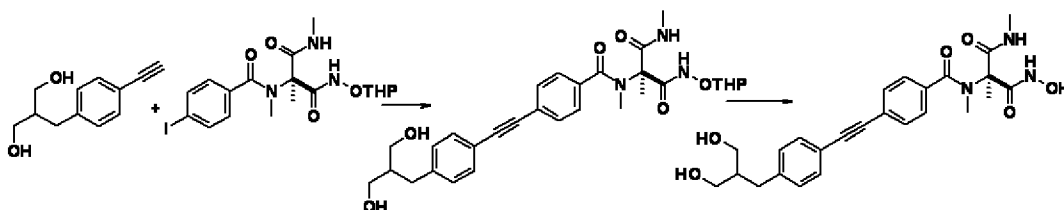
1-(4-エチニルフェニル)プロパン-1,3-ジオール155mg、テトラヒドロフラン2.0mL、(2S)-2-((4-ヨードベンゾイル)(メチル)アミノ)-N-(2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド200mg、ビストリフェニルホスフィンパラジウム(II)ジクロリド28mgおよびヨウ化銅(I)15mgの混合物に、氷冷にて、トリエチルアミン0.4mLを加え、同温度にて15分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、1mol/L塩酸でpH6.4に調整した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；メタノール：酢酸エチル=2：98→6：94〕で精製し、褐色油状物265mgを得た。

得られた褐色油状物265mgにメタノール2.6mLおよびp-トルエンスルホン酸一水和物19mgを加え、室温にて45分間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分取し、水層に塩化ナトリウムを加え酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；メタノール：酢酸エチル=6：94→10：90〕で精製し、酢酸エチルおよびIPEを加え、固形物を濾取し、(2S)-2-((4-((4-((1,3-ジヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N-ヒドロキシー-N',2-ジメチルマロンアミド87mgを黄色固体として得た。

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ 値：1.68(3H, s), 1.73–1.90(2H, m), 2.70(3H, s), 3.08(3

H, s), 3.48–3.57 (1H, m), 3.57–3.67 (1H, m), 7.30 (2H, d, J=8.1Hz), 7.40–7.45 (2H, m), 7.45–7.54 (4H, m); MS (ESI) : 476[M+Na]⁺, 452[M-H]⁻

[0193] 実施例 18



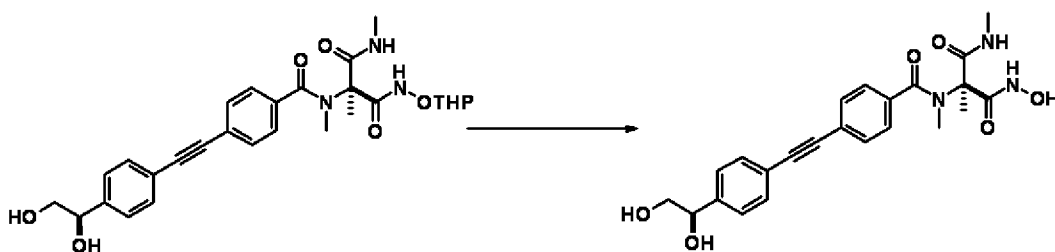
2-(4-エチニルベンジル)プロパン-1,3-ジオール180mg、((2S)-2-((4-ヨードベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド185mg、ビストリフェニルホスフィンパラジウム(II)ジクロリド27mg、ヨウ化銅(I)14mgおよびテトラヒドロフラン1.8mLの混合物に、窒素雰囲気下、氷冷にて、トリエチルアミン0.26mLを加え、同温度にて1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、1mol/L塩酸でpH6.1に調整した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；アセトン：クロロホルム=50：50〕で精製し、褐色油状物230mgを得た。

得られた褐色油状物230mgおよびメタノール2.3mLの混合物に、氷冷にてp-トルエンスルホン酸一水和物16mgを加え、同温度で30分間攪拌した後、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分取し、水層に塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層および抽出液を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；メタノール：クロロホルム=10：90→15：85〕で精製し、黄色固体を得た。これに酢酸エチルおよびIPEを加え、固形物を濾取し、(2S)-N-ヒドロキシ-2-((4-((4-(3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロピル)フェニル)エチニル)ベンゾ

イル) (メチル) アミノ) -N', 2-ジメチルマロンアミド135mgを淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値 : 1.77 (3H, s), 1.87-1.96 (1H, m), 2.68 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.55 (4H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.53-7.63 (4H, m) ; MS (ESI) : 490 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 466 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0194] 実施例 19

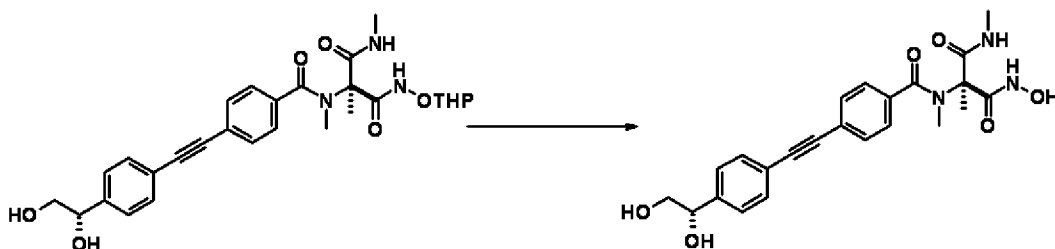


(2S) - 2 - ((4 - ((4 - ((1R) - 1, 2-ジヒドロキシエチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) -N, 2-ジメチル-N' - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) マロンアミド797mgおよびメタノール6.3mLの混合物に、氷冷にてp-トルエンスルホン酸一水和物46mgを加え、同温度で30分間攪拌した後、室温にて45分間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。水層に塩化ナトリウムを加え、固形物を濾取した。濾液に塩化ナトリウムおよび酢酸エチルを加え、固形物を濾取した。濾液の有機層を分取し、これまでに得られた有機層、抽出液および固形物を併せ、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；メタノール：クロロホルム=10：90→15：85〕で精製し、黄色泡状固体556mgを得た。これに酢酸エチルおよびIPEを加え、固形物を濾取し、(2S) - 2 - ((4 - ((4 - ((1R) - 1, 2-ジヒドロキシエチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) -N-ヒドロキシ-N', 2-ジメチルマロンアミド458mgを黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値 : 1.78 (3H, s), 2.80 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.57-3.67 (2H, m), 4.68-4.74 (1H, m), 7.42 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.56 (2H, d,

$J=8.6\text{Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$) ; MS (ESI) : 462[M+Na]⁺, 438[M-H]⁻

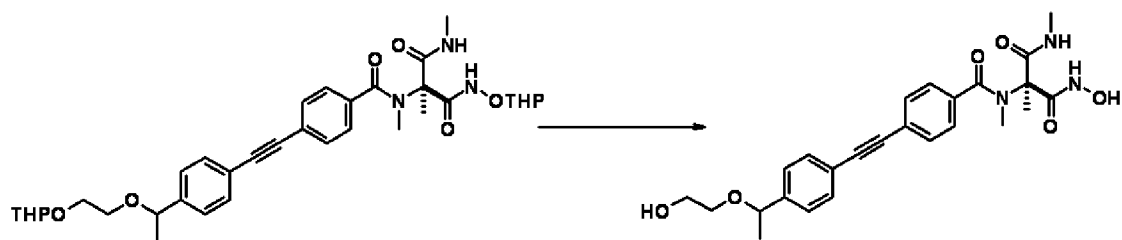
[0195] 実施例 20



(2S)-2-((4-((4-((1S)-1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド767mgおよびメタノール6.0mLの混合物に、氷冷にてp-トルエンスルホン酸一水和物46mgを加え、同温度にて40分間攪拌した後、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分取し、水層に酢酸エチルおよび塩化ナトリウムを加え、固形物を濾取した。濾液の有機層を分取し、水層に酢酸エチルおよび塩化ナトリウムを加え、固形物を濾取した。濾液の有機層を分取し、これまでに得られた有機層および固形物を併せ、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；メタノール：クロロホルム=10：90→15：85〕で精製し、黄色泡状固体585mgを得た。これに酢酸エチルおよびIPEを加え、固形物を濾取し、(2S)-2-((4-((4-((1S)-1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N-ヒドロキシ-N',2-ジメチルマロンアミド463mgを黄色固体として得た。

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ 値 : 1.77(3H, s), 2.79(3H, s), 3.17(3H, s), 3.55-3.68(2H, m), 4.67-4.74(1H, m), 7.41(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.51(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.55(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.68(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$) ; MS (ESI) : 462[M+Na]⁺, 438[M-H]⁻

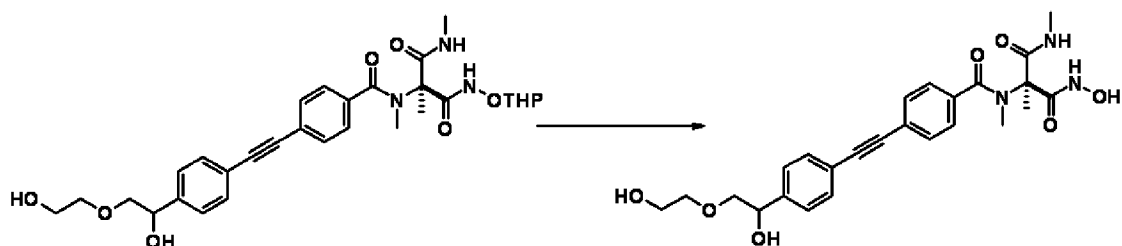
[0196] 実施例 21



(2S)-N, 2-ジメチル-2-(メチル(4-(4-(1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ)エチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)アミノ)-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド323mgにメタノール3.2mLおよびp-トルエンスルホン酸一水和物19mgを加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分取し、水層に塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；アセトン：クロロホルム=50：50→90：10〕で精製し、酢酸エチルおよびIP Eを加え、固形物を濾取し、(2S)-N-ヒドロキシ-2-(4-(4-(1-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N', 2-ジメチルマロンアミド157mgを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値：1.42(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.77(3H, s), 2.79(3H, s), 3.17(3H, s), 3.37-3.44(2H, m), 3.62-3.78(2H, m), 4.47-4.55(1H, m), 7.38(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.49-7.66(6H, m); MS (ESI) : 490 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 466 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0197] 実施例 2 2

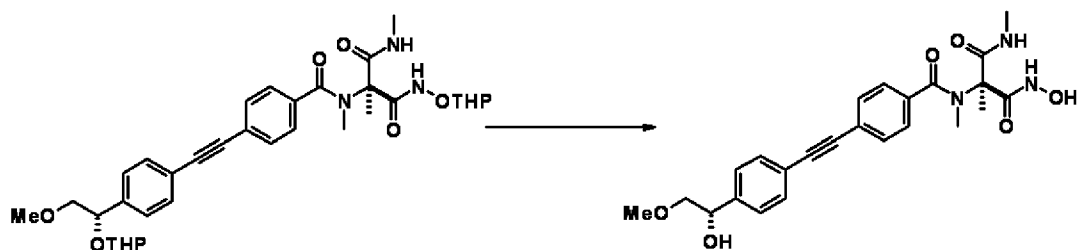


(2S)-2-(4-(4-(1-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ

シエトキシ) エチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) -N, 2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) マロンアミド340mgにメタノール3.0mLおよびp-トルエンスルホン酸一水和物22mgを加え、室温にて20分間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、塩化ナトリウムを加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで5回抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液; メタノール: クロロホルム=8:92〕で精製し、IPEを加え固形物を濾取し、(2S)-N-ヒドロキシ-2-((4-((4-(1-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ)-N', 2-ジメチルマロンアミド141mgを黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値: 1.77(3H, s), 2.79(3H, s), 3.17(3H, s), 3.51-3.74(6H, m), 7.43(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.48-7.63(6H, m); MS (ESI): 506 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 482 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0198] 実施例 23

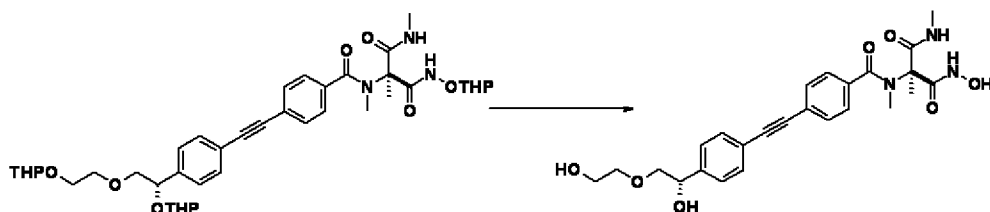


(2S)-2-((4-((4-((1S)-2-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) エチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ)-N, 2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) マロンアミド485mgおよびメタノール4.8mLの混合物に、氷冷にてp-トルエンスルホン酸一水和物23mgを加え、同温度にて10分間攪拌した後、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分取

し、得られた水層を酢酸エチルで抽出した。水層に塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層および抽出液を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；メタノール：クロロホルム＝4：96→6：94〕で精製し、褐色固体288mgを得た。これに酢酸エチルおよびIPEを加え、固形物を濾取し、(2S)-N-ヒドロキシ-2-((4-((4-((1S)-1-ヒドロキシ-2-メトキシエチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N',2-ジメチルマロンアミド240mgを褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値：1.77(3H, s), 2.79(3H, s), 3.17(3H, s), 3.37(3H, s), 3.50(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.41(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.47-7.65(6H, m)；MS (ESI)：476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 452 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0199] 実施例 24

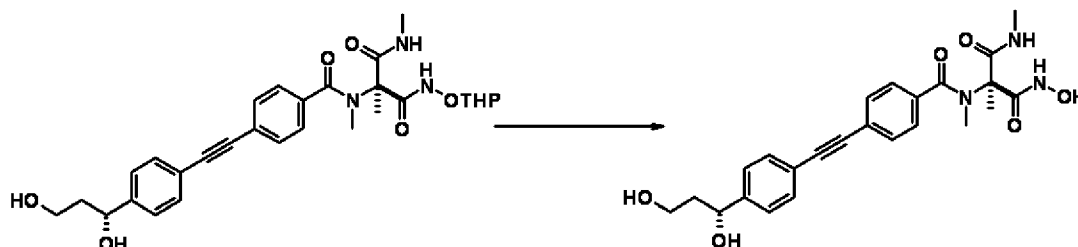


(2S)-N,2-ジメチル-2-(メチル(4-((4-((1S)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ)エチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)アミノ)-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド422mgおよびメタノール4.2mLの混合物に、氷冷にてp-トルエンスルホン酸一水和物23mgを加え、同温度にて10分間攪拌した後、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した後、水層に塩化ナトリウムを加え、酢酸エチル／テトラヒドロフラン混合液(酢酸エチル：テトラヒドロフラン＝4:1)で2回抽出した。有機層および抽出液を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下

留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；メタノール：クロロホルム＝15：85〕で精製し、黄色泡状固体291mgを得た。これに酢酸エチルおよびIPEを加え、固形物を濾取し、(2S)-N-ヒドロキシ-2-((4-((4-((1S)-1-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N',2-ジメチルマロンアミド247mgを淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値：1.77(3H, s), 2.79(3H, s), 3.17(3H, s), 3.49-3.73(6H, m), 7.43(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.48-7.64(6H, m)；MS (ESI)：506 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 482 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0200] 実施例 25

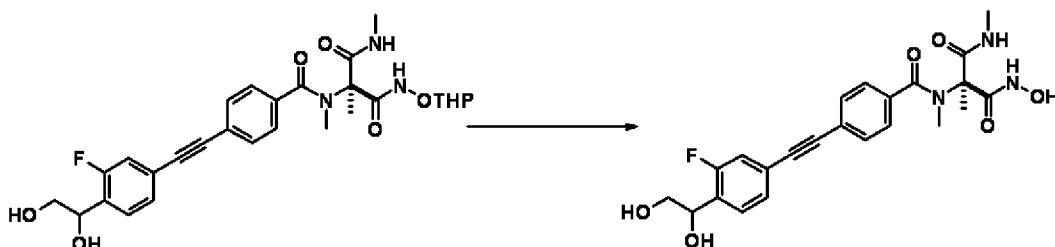


(2S)-2-((4-((4-((1R)-1,3-ジヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド254mgにメタノール2.5mLおよびp-トルエンスルホン酸一水和物17mgを加え、室温にて45分間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分取し、水層に塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層および抽出液を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；アセトン：クロロホルム＝60：40→90：10〕で精製し、黄色油状物111mgを得た。これに酢酸エチルおよびIPEを加え、固形物を濾取し、(2S)-2-((4-((4-((1R)-1,3-ジヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N-ヒドロキシ-N',2-ジメチルマロンアミド81mgを

黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値 : 1.77(3H, s), 1.83–1.99(2H, m), 2.79(3H, s), 3.17(3H, s), 3.56–3.67(1H, m), 3.67–3.76(1H, m), 7.39(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.49–7.65(6H, m) ; MS (ESI) : 476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 452 $[\text{M}-\text{H}]^-$

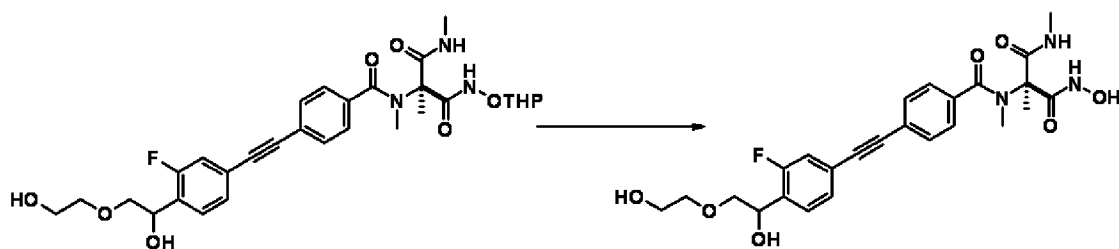
[0201] 実施例 2 6



(2S)-2-((4-((4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-3-フルオロフェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド198mgにメタノール2.0mLおよびp-トルエンスルホン酸一水和物14mgを加え、室温にて20分間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、塩化ナトリウムを加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで3回抽出した。有機層および抽出液を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；メタノール：クロロホルム=10：90〕で精製し、黄色固体を得た。これに酢酸エチルおよびIPEを加え、固形物を濾取し、(2S)-2-((4-((4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-3-フルオロフェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N-ヒドロキシー-N',2-ジメチルマロンアミド72mgを黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値 : 1.77(3H, s), 2.79(3H, s), 3.16(3H, s), 3.60(1H, dd, $J=11.5, 7.1\text{Hz}$), 3.66–3.75(1H, m), 4.98–5.07(1H, m), 7.25(1H, dd, $J=10.7, 1.5\text{Hz}$), 7.34–7.41(1H, m), 7.51–7.68(5H, m) ; MS (ESI) : 480 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 456 $[\text{M}-\text{H}]^-$

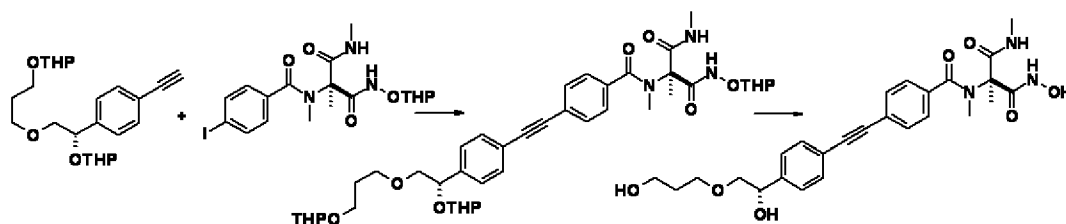
[0202] 実施例 2 7



(2S)-2-((4-((3-fluoro-4-(1-hydroxy-2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)phenyl)ethynyl)benzoyl)-(methyl)amino)-N,2-dimethyl-N'-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxymalonamide 232mgにメタノール2.3mLおよびp-トルエンスルホン酸一水和物15mgを加え、室温にて25分間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分取し、水層に塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；メタノール：クロロホルム＝8：92〕で精製した。得られた粗精製物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー〔展開液；メタノール：クロロホルム＝1：10、 $R_f=0.1-0.2$ 、溶出液；メタノール：クロロホルム＝20：80〕で精製し、黄色油状物を得た。これにIPEを加え、固形物を濾取し、(2S)-2-((4-((3-fluoro-4-(1-hydroxy-2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)phenyl)ethynyl)benzoyl)-(methyl)amino)-N-hydroxy-N',2-dimethylmalonamide 91mgを淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値：1.77(3H, s), 2.79(3H, s), 3.16(3H, s), 3.52-3.75(6H, m), 5.12-5.22(1H, m), 7.21-7.32(1H, m), 7.32-7.43(1H, m), 7.53-7.67(5H, m)
; MS (ESI) : 524[M+Na] $^+$, 500[M-H] $^-$

[0203] 実施例 28

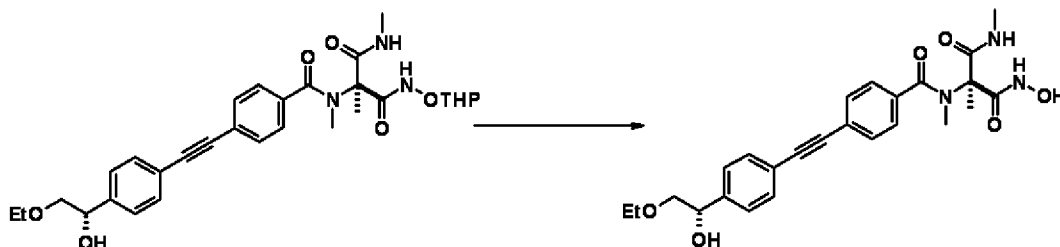


2 - (3 - ((2S) - 2 - (4 - エチニルフェニル) - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) エトキシ) プロポキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン 532mg、(2S) - 2 - ((4 - ヨードベンゾイル) (メチル) アミノ) - N', 2' - ジメチル - N' - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) マロンアミド 250mg、ビストリフェニルホスフィンパラジウム (II) ジクロリド 36mg およびヨウ化銅 (I) 19mg の混合物に、窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン 3.0mL を加え、氷冷にて、トリエチルアミン 0.36mL を加えた後、同温度にて 1 時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、6mol/L 塩酸で pH1 に調整した。有機層を分取し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; アセトン : クロロホルム = 15 : 85] で精製して、褐色泡状固体 409mg を得た。

得られた褐色固体 400mg にメタノール 3.0mL および p - トルエンスルホン酸一水和物 15mg を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分取し、水層に塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; アセトン : クロロホルム = 55 : 45] で精製して黄色固体を得た。これに酢酸エチルおよび IPE を加え、固形物を濾取し、(2S) - N - ヒドロキシ - 2 - ((4 - ((4 - ((1S) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) エチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) - N', 2' - ジメチルマロンアミド 133mg を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値 : 1.73–1.83(5H, m), 2.79(3H, s), 3.17(3H, s), 3.52–3.66(6H, m), 7.42(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.49–7.65(6H, m); MS (ESI) : 520 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 496 $[\text{M}-\text{H}]^-$

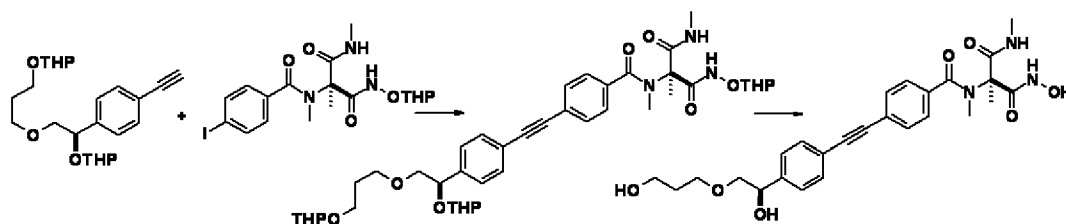
[0204] 実施例 29



(2S)-2-((4-((4-((1S)-2-エトキシ-1-ヒドロキシエチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,2-ジメチル-N'-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド)259mgにメタノール2.0mLおよびp-トルエンスルホン酸一水和物15mgを加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分取し、水層に塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液; アセトン: クロロホルム=35:65〕で精製し、黄色固体を得た。これに酢酸エチルおよびIPEを加え、固形物を濾取し、(2S)-2-((4-((4-((1S)-2-エトキシ-1-ヒドロキシエチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N-ヒドロキシ-N',2-ジメチルマロンアミド134mgを淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値 : 1.18(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.77(3H, s), 2.79(3H, s), 3.17(3H, s), 3.49–3.59(4H, m), 7.42(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.48–7.64(6H, m); MS (ESI) : 490 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 466 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0205] 実施例 30



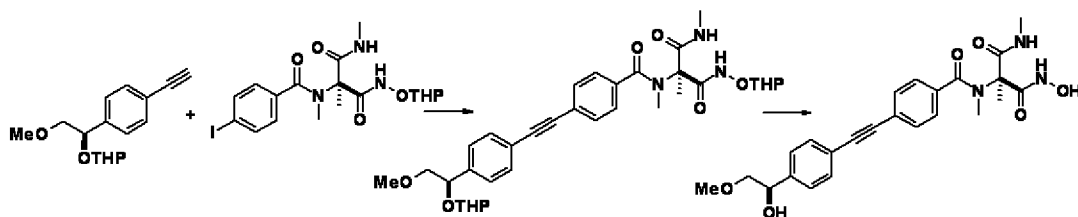
2 - (3 - ((2R) - 2 - (4 - エチニルフェニル) - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) エトキシ) プロポキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン 710mg、テトラヒドロフラン 3.0mL、(2S) - 2 - ((4 - ヨードベンゾイル) (メチル) アミノ) - N, 2 - ジメチル - N' - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) マロンアミド 300mg、ビストリフェニルホスフィンパラジウム (II) ジクロリド 43mg およびヨウ化銅 (I) 23mg の混合物に、窒素雰囲気下、氷冷にてトリエチルアミン 0.51mL を加え、同温度にて 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、1mol/L 塩酸で pH 6.4 に調整した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; アセトン: クロロホルム = 15: 85] で精製し、褐色固体 485mg を得た。

得られた褐色固体 480mg にメタノール 4.8mL および p - トルエンスルホン酸一水和物 24mg を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分取し、水層に塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層および抽出液を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; メタノール: クロロホルム = 15: 85] で精製し、黄色固体 271mg を得た。これに酢酸エチルおよび IPE を加え、固形物を濾取し、(2S) - N - ヒドロキシ - 2 - ((4 - ((4 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ヒドロキシプロピポキシ) エチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) - N', 2 - ジメチルマロンアミド 181mg を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ 値: 1.77-1.79 (5H, m), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.50-3

.66(6H, m), 7.42(2H, d, J=8.1Hz), 7.51(2H, d, J=8.3Hz), 7.53–7.64(4H, m) ; MS (ESI) : 520[M+Na]⁺, 496[M-H]⁻

[0206] 実施例 3 1



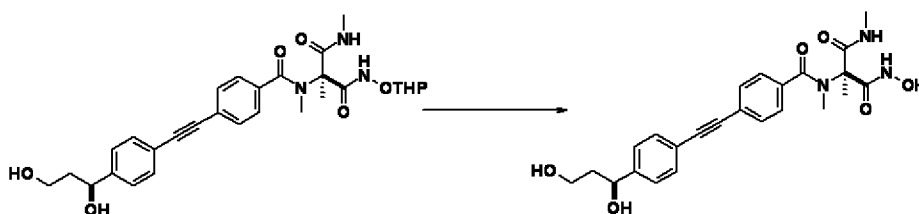
2-((1R)-1-(4-エチニルフェニル)-2-メトキシエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン478mg、テトラヒドロフラン3.0mL、(2S)-2-((4-ヨードベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド300mg、ピストリフェニルホスフィンパラジウム(II)ジクロリド43mgおよびヨウ化銅(I)23mgの混合物に、窒素雰囲気下、氷冷にて、トリエチルアミン0.51mLを加え、同温度にて3時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、6mol/L塩酸でpH6.1に調整した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；アセトン：クロロホルム=10：90→15：85〕で精製し、褐色固体423mgを得た。

得られた褐色固体423mgにメタノール4.0mLおよびp-トルエンスルホン酸一水和物25mgを加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分取し、水層に塩化ナトリウムを加え酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；メタノール：クロロホルム=6：94〕で精製し、褐色固体288mgを得た。これに酢酸エチルおよびPEを加え、固形物を濾取し、(2S)-N-ヒドロキシ-2-((4-((4-((1R)-1-ヒドロキシ-2-メトキシエチル)フェニル)エチ

ニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) -N', 2-ジメチルマロンアミド231mgを淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値 : 1.77(3H, s), 2.79(3H, s), 3.17(3H, s), 3.38(3H, s), 3.50(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.41(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.47-7.64(6H, m) ; MS (ESI) : 476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 452 $[\text{M}-\text{H}]^-$

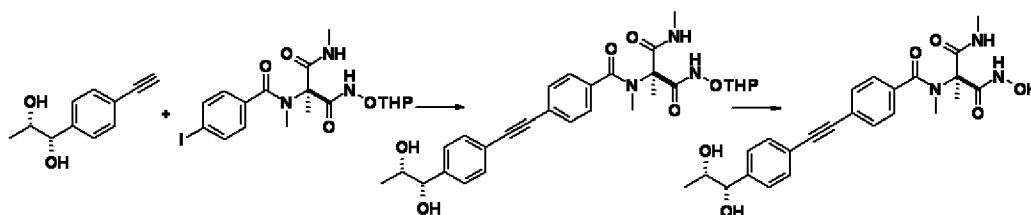
[0207] 実施例 3 2



(2S)-2-((4-((4-((1S)-1,3-ジヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N,2-ジメチル-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド377mgにメタノール3.7mLおよびp-トルエンスルホン酸一水和物26mgを加え、室温にて5時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分取し、水層に塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；メタノール：クロロホルム=10：90〕で精製し、黄色固体136mgを得た。これに酢酸エチルおよびIPEを加え、固形物を濾取し、(2S)-2-((4-((4-((1S)-1,3-ジヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N-ヒドロキシ-N',2-ジメチルマロンアミド133mgを黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値 : 1.77(3H, s), 1.82-2.03(2H, m), 2.79(3H, s), 3.17(3H, s), 3.57-3.67(1H, m), 3.67-3.77(1H, m), 7.39(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.48-7.66(6H, m) ; MS (ESI) : 476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 452 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0208] 実施例 3 3



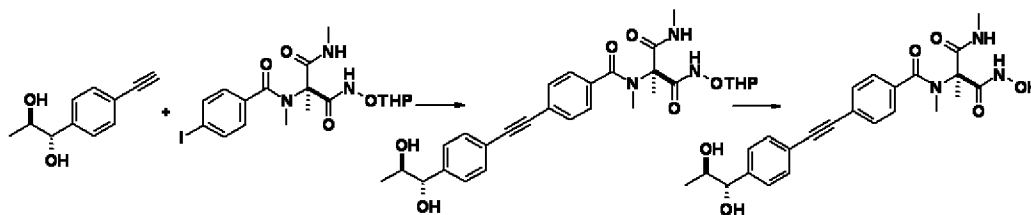
(1S, 2S) - 1 - (4 - エチニルフェニル) プロパン - 1, 2 - ジオール181mg、(2S) - 2 - ((4 - ヨードベンゾイル) (メチル) アミノ) - N, 2 - ジメチル - N' - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) マロンアミド200mg、ピストリフェニルホスフィンパラジウム (II) ジクロリド29mgおよびヨウ化銅 (I) 16mgの混合物に、窒素雰囲気下テトラヒドロフラン2.0mLを加え、氷冷にて、トリエチルアミン0.29mLを加えた後、同温度にて30分間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、6mol/L塩酸でpH6.5に調整した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；アセトン：クロロホルム＝30：70〕で精製し、黄色固217mgを得た。

得られた黄色固体217mgにメタノール2.0mLおよびp-トルエンスルホン酸一水和物15mgを加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分取し、水層に塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；アセトン：クロロホルム＝55：45〕で精製し、黄色油状物を得た。これに酢酸エチルおよびIPEを加え、固形物を濾取し、(2S) - 2 - ((4 - ((4 - ((1S, 2S) - 1, 2 - ジヒドロキシプロピル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) - N - ヒドロキシー - N' , 2 - ジメチルマロンアミド98mgを黄色固体として得た。

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ 値：1.13(3H, d, J=5.3Hz), 1.77(3H, s), 2.79(3H, s), 3.17(3H, s), 3.82-3.91(1H, m), 4.51(1H, d, J=5.1Hz), 7.40(2H, d, J=7.8Hz), 7.48-7.

65(6H, m) ; MS (ESI) : 476[M+Na]⁺, 452[M-H]⁻

[0209] 実施例 3 4

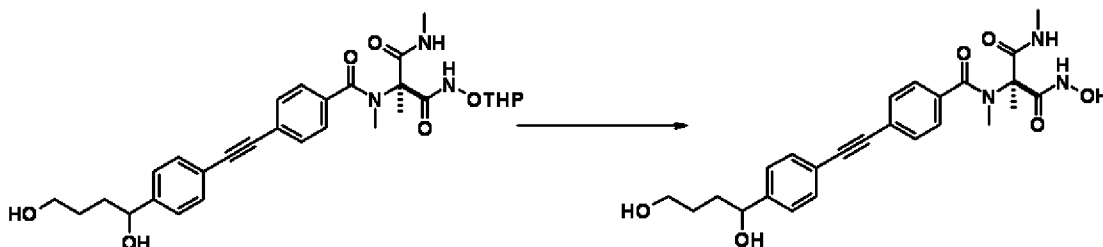


(1 S, 2 R) - 1 - (4 - エチニルフェニル) プロパン - 1, 2 - ジオール122mg、(2 S) - 2 - ((4 - ヨードベンゾイル) (メチル) アミノ) - N, 2 - ジメチル - N' - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) マロンアミド170mg、ピストリフェニルホスフィンパラジウム (II) ジクロリド24mgおよびヨウ化銅 (I) 13mgの混合物に、窒素雰囲気下テトラヒドロフラン2.0mLを加え、氷冷にて、トリエチルアミン0.24mLを加えた後、同温度にて2時間30分間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、6mol/L塩酸でpH5.5に調整した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；アセトン：クロロホルム＝30：70〕で精製し、黄色固体133mgを得た。

得られた黄色固体133mgにメタノール2.0mLおよびp-トルエンスルホン酸一水和物6mgを加え、室温にて40分間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分取し、水層に塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；アセトン：クロロホルム＝50：50〕で精製し、黄色固体を得た。これに酢酸エチルおよびIPEを加え、固形物を濾取し、(2 S) - 2 - ((4 - ((4 - ((1 S, 2 R) - 1, 2 - ジヒドロキシプロピル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) - N - ヒドロキシ - N' , 2 - ジメチルマロンアミド50mgを淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値 : 0.99(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.77(3H, s), 2.79(3H, s), 3.17(3H, s), 3.78–3.86(1H, m), 4.40(1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.39(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.53–7.63(6H, m) ; MS (ESI) : 476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 452 $[\text{M}-\text{H}]^-$

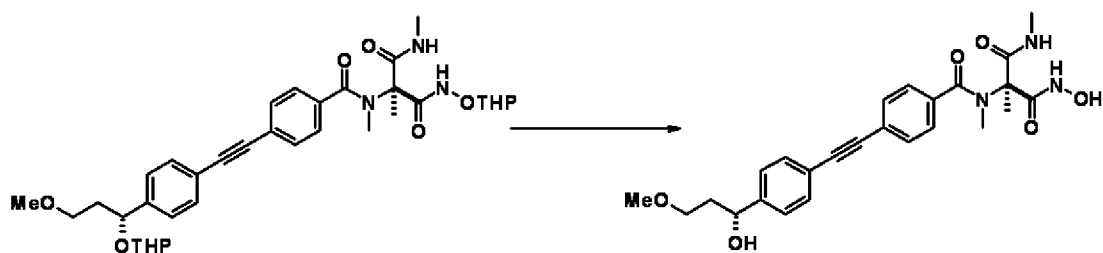
[0210] 実施例 3 5



(2S)-2-((4-((4-(1,4-ジヒドロキシブチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N'-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド394mgにメタノール3.9mLおよびp-トルエンスルホン酸一水和物27mgを加え、室温にて2時間30分間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分取し、水層に塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；メタノール：クロロホルム=0：100→10：90〕で精製し、黄色固体238mgを得た。これに酢酸エチルおよびIPEを加え、固形物を濾取し、(2S)-2-((4-((4-(1,4-ジヒドロキシブチル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N-ヒドロキシー-N',2-ジメチルマロンアミド161mgを黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値 : 1.46–1.58(1H, m), 1.58–1.69(1H, m), 1.73–1.82(5H, m), 2.79(3H, s), 3.17(3H, s), 3.52–3.59(2H, m), 4.63–4.69(1H, m), 7.38(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.50(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.53–7.63(4H, m) ; MS (ESI) : 490 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 466 $[\text{M}-\text{H}]^-$

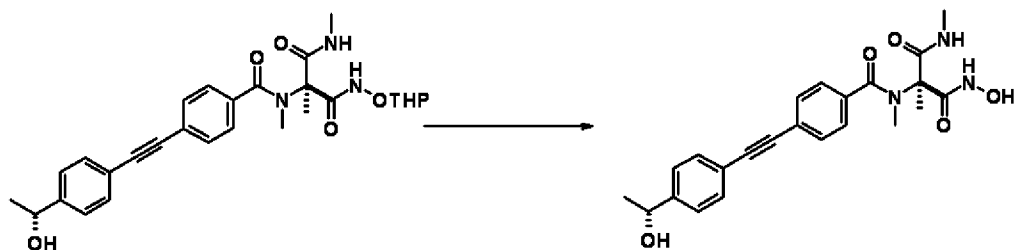
[0211] 実施例 3 6



(2S)-2-((4-((4-((1R)-3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロピル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N',2-ジメチル-N'-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)マロンアミド)453mgにメタノール4.5mLおよびp-トルエンスルホン酸一水和物27mgを加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分取し、水層に塩化ナトリウムを加え酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；メタノール：クロロホルム=3：97→6：94〕で精製し、黄色固体174mgを得た。これに酢酸エチルおよびIPEを加え、固形物を濾取し、(2S)-N-ヒドロキシー-2-((4-((4-((1R)-1-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N',2-ジメチルマロンアミド172mgを黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値：1.77(3H, s), 1.89-1.99(2H, m), 2.79(3H, s), 3.17(3H, s), 3.33(3H, s), 3.35-3.42(1H, m), 3.49-3.58(1H, m), 4.76-4.83(1H, m), 7.38(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.54-7.63(6H, m) ; MS (ESI) : 490 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 466 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0212] 実施例 37

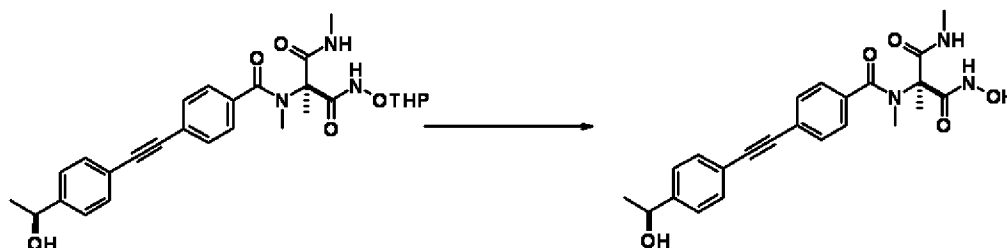


実施例 16 と同様の手法により、(2S)-2-((4-((4-((1R)-1-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)フェニル)エチニル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N',2-ジメチルマロンアミド172mgを黄色固体として得た。

R) - 1 - ヒドロキシエチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) - N, 2 - ジメチル - N' - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) マロンアミド 220mg から (2 S) - N - ヒドロキシ - 2 - ((4 - ((4 - ((1 R) - 1 - ヒドロキシエチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) - N', 2 - ジメチルマロンアミド 139mg を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値 : 1.43 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 7.39 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.53-7.63 (4H, m) ; MS (ESI) : 446 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 422 $[\text{M}-\text{H}]^-$

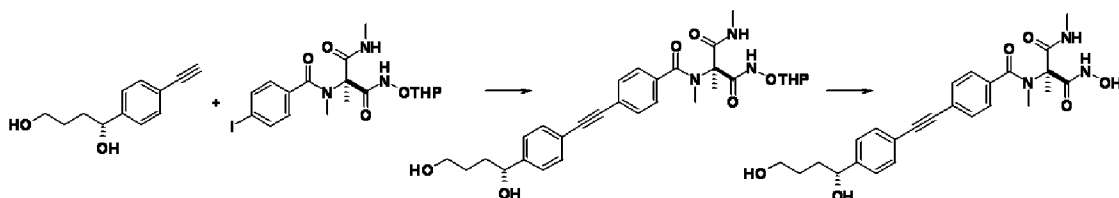
[0213] 実施例 3 8



実施例 1 6 と同様の手法により、(2 S) - 2 - ((4 - ((4 - ((1 S) - 1 - ヒドロキシエチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) - N, 2 - ジメチル - N' - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) マロンアミド 200mg から (2 S) - N - ヒドロキシ - 2 - ((4 - ((4 - ((1 S) - 1 - ヒドロキシエチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) - N', 2 - ジメチルマロンアミド 118mg を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値 : 1.43 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 7.39 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.53-7.63 (4H, m) ; MS (ESI) : 446 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 422 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0214] 実施例 3 9



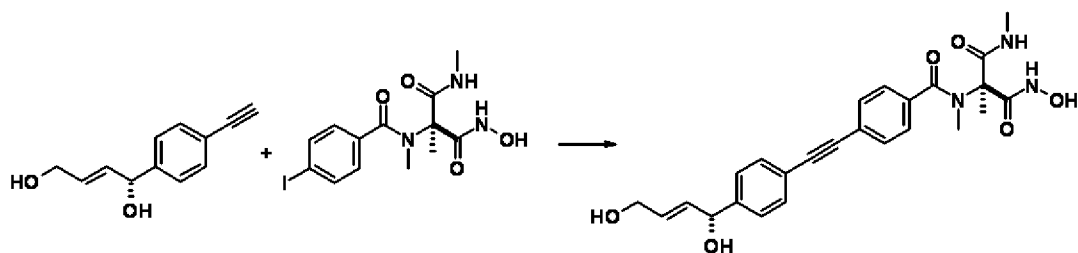
(1R) - 1 - (4 - エチニルフェニル) ブタン - 1, 4 - ジオール267mg に (2S) - 2 - ((4 - ヨードベンゾイル) (メチル) アミノ) - N, 2 - ジメチル - N' - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) マロンアミド312mg、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド45mg、ヨウ化銅 (I) 24mgおよびテトラヒドロフラン3.1mLを順次加えた。氷冷下、反応混合物にトリエチルアミン0.71mLを加え、2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; アセトン: クロロホルム=25:75→60:40] で精製して、赤色油状物386mgを得た。

得られた赤色油状物383mgにメタノール3.8mLおよびp-トルエンスルホン酸一水和物26mgを加え、室温にて1時間30分間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取した。水層に塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; メタノール: クロロホルム=9:91→14:86] で精製し、黄色油状物を得た。得られた黄色油状物に酢酸エチルおよびIPEを加え、固形物を濾取し、(2S) - 2 - ((4 - ((4 - ((1R) - 1, 4 - ジヒドロキシブチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) - N - ヒドロキシー - N' , 2 - ジメチルマロンアミド200mgを淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値: 1.55-1.70 (2H, m), 1.70-1.84 (2H, m), 1.76 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.56 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.66 (1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 7.38 (2H, d,

$J=8.1\text{Hz}$), 7.51(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.55(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.60(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$) ; MS (ESI) : 490 $[M+Na]^+$, 466 $[M-H]^-$

[0215] 実施例 4 O



(1 R, 2 E) - 1 - (4 - エチニルフェニル) ブター - 2 - エン - 1, 4 - ジオール 267mg に、(2 S) - N - ヒドロキシ - 2 - ((4 - ヨードベンゾイル) (メチル) アミノ) - N' , 2 - ジメチルマロンアミド 274mg、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド 48mg、ヨウ化銅 (I) 26mg および テトラヒドロフラン 6.0mL を順次加えた後、トリエチルアミン 0.47 mL を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 および 酢酸エチル を加え、有機層を分取した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液 ; アセトン : クロロホルム = 40 : 60 → 67 : 33] で精製して、淡黄色固体を得た。得られた淡黄色固体に酢酸エチル および ヘキサン を加え、固形物を濾取し、(2 S) - 2 - ((4 - ((4 - ((1 R, 2 E) - 1, 4 - ジヒドロキシブター - 2 - エン - 1 - イル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) - N - ヒドロキシ - N' , 2 - ジメチルマロンアミド 110mg を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 値: 1.77(3H, s), 2.79(3H, s), 3.17(3H, s), 4.02-4.14(2H, m), 5.15-5.21(1H, m), 5.84-5.90(2H, m), 7.40(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.51(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.55(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.60(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$) ; MS (ESI) : 488 $[M+Na]^+$, 464 $[M-H]^-$

産業上の利用可能性

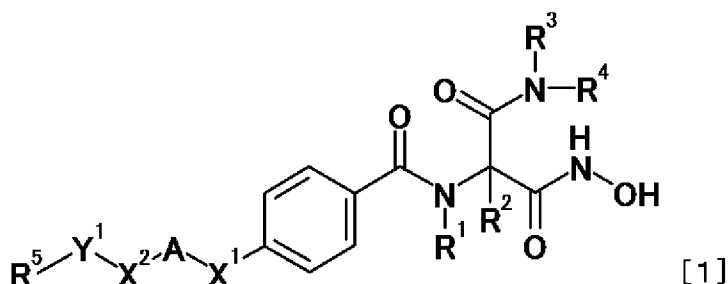
[0216] 一般式 [1] で表される化合物またはその塩は、強い $\text{Lp} \times \text{C}$ 阻害作用を

有し、緑膿菌をはじめとするグラム陰性細菌に強い抗菌活性を有するため、抗菌剤として有用である。また、別の態様では、一般式〔１〕で表される化合物またはその塩は、安全性および動態に優れ、かつ抗菌剤として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 [1]

[化1]



「式中、

R^1 は、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基または置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を；

R^2 は、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基または置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を；

R^3 は、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を；

R^4 は、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい複素環式基を；

X^1 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニレン基または置換されていてもよい C_{2-6} アルキニレン基を；

Aは、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニレン基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキレン基または置換されていてもよい2価の芳香族炭化水素基を；

X^2 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニレン基または置換されていてもよい C_{2-6} アル

キニレン基を；

Y^1 は、酸素原子または硫黄原子を；

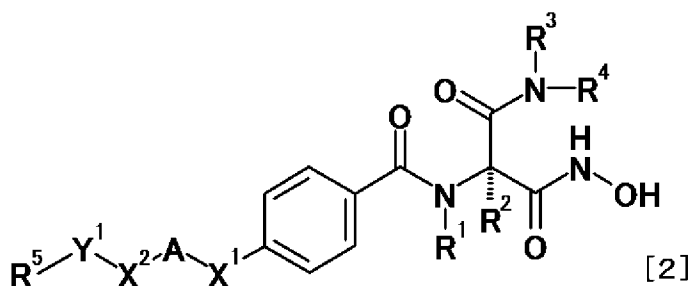
R^5 は、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよい含酸素複素環式基、ヒドロキシル保護基またはチオール保護基を示す。

但し、 X^2 が、 $CH(R^6)$ 「式中、 R^6 は、水素原子またはメトキシ基を示す。」の場合、 R^5 は、置換基群 α から選ばれる一つ以上の基で置換されていてもよい C_{2-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキニル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよい含酸素複素環式基、ヒドロキシル保護基またはチオール保護基で表される基を意味する。ここで、前記置換基群 α は、ハロゲン原子；シアノ基；ニトロ基；オキソ基；置換されていてもよいカルバモイル基；置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基；置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基；置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基；置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；置換されていてもよい芳香族炭化水素基；置換されていてもよいアリールオキシ基；置換されていてもよいアリールチオ基；置換されていてもよい複素環式基；置換されていてもよい複素環式オキシ基；保護されていてもよいヒドロキシル基；保護されていてもよいカルボキシル基からなる。」で表される化合物またはその塩。

[請求項2]

一般式〔2〕

[化2]



「式中、

R¹は、水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基または置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基を；

R²は、水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基または置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基を；

R³は、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を；

R⁴は、水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい複素環式基を；

X¹は、置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニレン基または置換されていてもよいC₂₋₆アルキニレン基を；

Aは、置換されていてもよいC₂₋₆アルキニレン基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキレン基または置換されていてもよい2価の芳香族炭化水素基を；

X²は、置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニレン基または置換されていてもよいC₂₋₆アルキニレン基を；

Y¹は、酸素原子または硫黄原子を；

R⁵は、水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよい含酸素複素環式基、ヒドロキシル保護基またはチオール保護基を示す。

但し、X²が、CH(R⁶)「式中、R⁶は、水素原子またはメトキシ基を示す。」の場合、R⁵は、置換基群αから選ばれる一つ以上の基で置換されていてもよいC₂₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキニル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよい含酸素複素環式基、ヒドロキシル保護基またはチオール保護基で表される基を意味する。ここで、前記置換基群αは、ハロゲン原子；シアノ基；ニトロ基；オキソ基；置換されていてもよいカルバモイル基；置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基；置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基；置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基；置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基；置換されていてもよい芳香族炭化水素基；置換されていてもよいアリールオキシ基；置換されていてもよいアリールチオ基；置換されていてもよい複素環式基；置換されていてもよい複素環式オキシ基；保護されていてもよいヒドロキシル基；保護されていてもよいカルボキシル基からなる。」で表される化合物またはその塩。

[請求項3] R¹が、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基である請求項1または2に記載の化合物またはその塩。

[請求項4] R¹が、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基である請求項1または2に記載の化合物またはその塩。

[請求項5] R²が、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基である請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

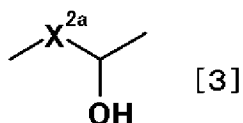
[請求項6] R²が、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基である請求項1～4

のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

- [請求項7] R^3 が、水素原子であり、 R^4 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。
- [請求項8] X^1 が、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニレン基である請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。
- [請求項9] A が、置換されていてもよい2価の芳香族炭化水素基である請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。
- [請求項10] Y^1 が、酸素原子である請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。
- [請求項11] R^5 が、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、ヒドロキシル保護基またはチオール保護基であり、但し、 X^2 が、 $CH(R^6)$ 「式中、 R^6 は、水素原子またはメトキシ基を示す。」の場合、 R^5 が、置換基群 α から選ばれる一つ以上の基で置換されていてもよい C_{2-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキニル基、ヒドロキシル保護基またはチオール保護基である請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、ここで、前記置換基群 α は、ハロゲン原子；シアノ基；ニトロ基；オキソ基；置換されていてもよいカルバモイル基；置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基；置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基；置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基；置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；置換されていてもよい芳香族炭化水素基；置換されていてもよいアリールオキシ基；置換されていてもよいアリールチオ基；置換されていてもよい複素環式基；置換されていてもよい複素環式オキシ基；保護されていてもよいヒドロキシル基；保護されていてもよいカルボキシル基からなる。

[請求項12] X^{2a} が、一般式 [3]

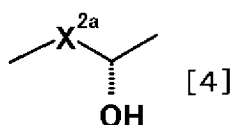
[化3]



「式中、 X^{2a} は、置換されていてもよい C_{1-5} アルキレン基を示す（但し、 X^{2a} は、 Y^1 に結合するものとする）。」で表される基である請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

[請求項13] X^{2a} が、一般式 [4]

[化4]



「式中、 X^{2a} は、置換されていてもよい C_{1-5} アルキレン基を示す（但し、 X^{2a} は Y^1 に結合するものとする）。」で表される基である請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

[請求項14] 化合物が、(2S)-2-((4-((4-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル)エチル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N-ヒドロキシ-N',2-ジメチルマロンアミド、(2S)-N-ヒドロキシ-2-((4-((4-(3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロピル)フェニル)エチル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N',2-ジメチルマロンアミド、(2S)-2-((4-((4-((1R)-1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル)エチル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N-ヒドロキシ-N',2-ジメチルマロンアミド、(2S)-2-((4-((4-((1S)-1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル)エチル)ベンゾイル)(メチル)アミノ)-N-ヒドロキシ-N',2-ジメチルマロンアミド、(2S)-N-ヒドロキシ-2-((4-((4-((1S)-1-ヒドロキシ-2-メトキシエチル)フェニル)エチル)

ベンゾイル) (メチル) アミノ) -N', 2-ジメチルマロンアミド、(2S) -N-ヒドロキシ-2-((4-((4-((1S) -1-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) -N', 2-ジメチルマロンアミド、(2S) -2-((4-((4-((1R) -1, 3-ジヒドロキシプロピル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) -N-ヒドロキシ-N', 2-ジメチルマロンアミド、(2S) -2-((4-((4-((1S, 2S) -1, 2-ジヒドロキシプロピル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) -N-ヒドロキシ-N', 2-ジメチルマロンアミド、(2S) -2-((4-((4-((1, 4-ジヒドロキシブチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) -N-ヒドロキシ-N', 2-ジメチルマロンアミドおよび(2S) -N-ヒドロキシ-2-((4-((4-((1R) -1-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) -N', 2-ジメチルマロンアミドから選ばれる化合物である請求項1に記載の化合物またはその塩。

[請求項15] (2S) -2-((4-((4-((1, 2-ジヒドロキシエチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) -N-ヒドロキシ-N', 2-ジメチルマロンアミドまたはその塩。

[請求項16] (2S) -N-ヒドロキシ-2-((4-((4-((3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル) プロピル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) -N', 2-ジメチルマロンアミドまたはその塩。

[請求項17] (2S) -2-((4-((4-((1R) -1, 2-ジヒドロキシエチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) -N-ヒドロキシ-N', 2-ジメチルマロンアミドまたはその塩。

[請求項18] (2S) -2-((4-((4-((1S) -1, 2-ジヒドロキシ

エチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) -N-
-ヒドロキシ-N', 2-ジメチルマロンアミドまたはその塩。

[請求項19] (2S) -N-ヒドロキシ-2-((4-((4-((1S) -1-
ヒドロキシ-2-メトキシエチル) フェニル) エチニル) ベンゾイル
) (メチル) アミノ) -N', 2-ジメチルマロンアミドまたはその
塩。

[請求項20] (2S) -N-ヒドロキシ-2-((4-((4-((1S) -1-
ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル) フェニル) エ
チニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) -N', 2-ジメチルマロ
ンアミドまたはその塩。

[請求項21] (2S) -2-((4-((4-((1R) -1, 3-ジヒドロキシ
プロピル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) -
N-ヒドロキシ-N', 2-ジメチルマロンアミドまたはその塩。

[請求項22] (2S) -2-((4-((4-((1S, 2S) -1, 2-ジヒド
ロキシプロピル) フェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミ
ノ) -N-ヒドロキシ-N', 2-ジメチルマロンアミドまたはその
塩。

[請求項23] (2S) -2-((4-((4-((1, 4-ジヒドロキシブチル) フ
ェニル) エチニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) -N-ヒドロキ
シ-N', 2-ジメチルマロンアミドまたはその塩。

[請求項24] (2S) -N-ヒドロキシ-2-((4-((4-((1R) -1-
ヒドロキシ-3-メトキシプロピル) フェニル) エチニル) ベンゾイ
ル) (メチル) アミノ) -N', 2-ジメチルマロンアミドまたはそ
の塩。

[請求項25] 請求項1～24のいずれか一項に記載の化合物またはその塩を含有す
るL p x C阻害剤。

[請求項26] 請求項1～24のいずれか一項に記載の化合物またはその塩を含有す
る抗菌剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/056864

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C259/06(2006.01)i, A61K31/166(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C259/06, A61K31/166, A61P31/04, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2011/132712 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 October 2011 (27.10.2011), claims; examples & US 2013/0072677 A1 & EP 2562155 A1 & CA 2796750 A & SG 184958 A & CN 103003233 A & MX 2012012227 A & KR 10-2013-0079328 A & TW 201204346 A & IL 222548 D	1-11, 25, 26 12-24
P, X P, A	WO 2013/170165 A1 (ACHAAGEN, INC.), 14 November 2013 (14.11.2013), examples (Family: none)	1-8, 10-13, 25, 26 9, 14-24

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 May, 2014 (07.05.14)

Date of mailing of the international search report
20 May, 2014 (20.05.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07C259/06(2006.01)i, A61K31/166(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07C259/06, A61K31/166, A61P31/04, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 4 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 4 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 4 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	WO 2011/132712 A1（大正製薬株式会社）2011.10.27, 請求の範囲、 実施例 & US 2013/0072677 A1 & EP 2562155 A1 & CA 2796750 A & SG 184958 A & CN 103003233 A & MX 2012012227 A & KR 10-2013-0079328 A & TW 201204346 A & IL 222548 D	1-11, 25, 26 12-24
P, X P, A	WO 2013/170165 A1（ACHAOGEN, INC.）2013.11.14, EXAMPLES（ファ ミリーなし）	1-8, 10-13, 25, 26 9, 14-24

☐ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 7 . 0 5 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

2 0 . 0 5 . 2 0 1 4

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

水島 英一郎

4 H

3 9 6 8

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 3