

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3698435号
(P3698435)

(45) 発行日 平成17年9月21日(2005.9.21)

(24) 登録日 平成17年7月15日(2005.7.15)

(51) Int. Cl.⁷

F I

C O 7 D 309/32

C O 7 D 309/32

A 6 1 K 31/366

A 6 1 K 31/366

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 31/18

請求項の数 16 (全 81 頁)

(21) 出願番号 特願平7-514454
 (86) (22) 出願日 平成6年10月26日(1994.10.26)
 (65) 公表番号 特表平9-505292
 (43) 公表日 平成9年5月27日(1997.5.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1994/012234
 (87) 国際公開番号 W01995/014011
 (87) 国際公開日 平成7年5月26日(1995.5.26)
 審査請求日 平成13年10月24日(2001.10.24)
 (31) 優先権主張番号 08/155,443
 (32) 優先日 平成5年11月19日(1993.11.19)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 08/319,821
 (32) 優先日 平成6年10月12日(1994.10.12)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者

パーク・デビス・アンド・カンパニー
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 O 7
 9 5 0. モーリスプレインズ. テイパーロ
 ード 2 0 1

(74) 代理人

弁理士 高木 千嘉

(74) 代理人

弁理士 佐藤 辰男

(74) 代理人

弁理士 西村 公佑

(72) 発明者

エルズワース, エドマンド・リー
 アメリカ合衆国ミシガン州 4 8 1 1 6.
 ブライトン. ケストレルコート 6 8 8 9

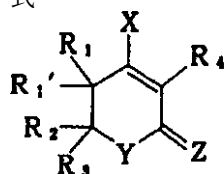
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロテアーゼ阻害剤および抗ウイルス剤としての5, 6-ジヒドロピロン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式



1

の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

上記式において、

Xは、OR₅またはNHR₅〔式中、R₅はR₆またはCOR₆（式中、R₆は、独立して、H、1～6個の炭素原子を含有する直鎖状のアルキル基、3～7個の炭素原子を含有する分枝鎖状または環状のアルキル基、5～9個の炭素原子のアルキルシクロアルキル基、ベンジル、フェニルまたは複素環である）である〕であり；

Zは、Oであり；

YはOであり；

R₁およびR₁'は、それぞれ独立して、〔CH₂〕_{n1}-〔W₁〕_{n2}-〔Ar〕_{n2}-〔CH₂〕_{n3}-〔W₂〕_{n4}-R₇であり；

R₂は、独立して、W₁が異種原子である場合はn₁は1～4の整数であるという条件で、R₁が選択される構造の群から選択されたものであり；

10

20

R_3 は、独立して、 W_1 が異種原子である場合は n_1 は1～4の整数であるという条件で、 R_1 が選択される構造の群から選択されたものであり；

R_2 および R_3 は、一緒になって置換されないまたは置換された3－、4－、5－、6－または7－員の環（置換分は、以下に記載する R_7 基の1個または2個以上である）を形成していてもよく；

R_4 は、 $[W_3] - [CH_2]_{n_3} - [W_4]_{n_4} - [Ar]_{n_2} - [CH_2]_{n_3} - [W_2]_{n_4} - R_7$ であり；

n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 および n_5 は、独立して、それぞれ0～4、0～1、0～4、0～1および0の整数であり；

W_1 、 W_2 および W_4 は、独立して、O、 $OCONR_7$ 、 $S(O)_{n_5}$ 、CO、 $C(=NR_7)NR_7$ 、 $CR_7=CR_7$ 、 $C\equiv C$ 、 NR_7 、CS、 $C=N-R_7$ 、 $C=NOR_7$ 、 NR_7SO_2 、 SO_2NR_7 、 $C=C(R_7)_2$ 、 $CR_7N(R_7)_2$ 、 CR_7OR_7 、 $C(R_7)_2$ 、 NCO_2R_7 、 NR_7CO_2 、 CO_2 、 $NCON(R_7)_2$ 、 NR_7CONR_7 、 $NCOR_7$ 、 NR_7CO または $CONR_7$ であり；

W_3 は、 $S(O)_{n_5}$ であり；

R_7 は、独立して、H、Ar、1～6個の炭素原子を含有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルまたはアルケニル基でありまたは2個の R_7 が一緒になって3～7個の原子の環を形成していてもよくまたはそれらの置換された誘導体（置換分は、 CO_2R_6 、 COR_6 、 $CON(R_6)_2$ 、 $NR_6CON(R_6)_2$ 、 NR_6COR_6 、 OR_6 、 $S(O)_{n_5}R_6$ 、 $N(R_6)_2$ 、Cl、Br、F、 CF_3 、Ar、 OAr または $S(O)_{n_5}Ar$ の1個または2個以上である）であり；

Arは、独立してフェニル、ナフチル、1～4個の異種原子を含有する5－または6－員の複素環、3～6個の原子を含有するシクロアルキル、8～10個の原子を含有する縮合環系またはこれらの置換された誘導体（置換分は、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $(CH_2)_{n_6}R_6$ 、 $(CH_2)_{n_6}C(Me)=CH_2$ 、 $(CH_2)_{n_6}N(R_6)_2$ 、 $(CH_2)_{n_6}NR_6CON(R_6)_2$ 、 $(CH_2)_{n_6}NR_6COR_6$ 、 $(CH_2)_{n_6}OR_6$ 、 $(CH_2)_{n_6}OCOR_6$ 、 $(CH_2)_{n_6}OCON(R_6)_2$ 、 $(CH_2)_{n_6}CO_2R_6$ 、 $(CH_2)_{n_6}CON(R_6)_2$ 、 $(CH_2)_{n_6}COR_6$ 、 CF_3 、 $(CH_2)_{n_6}S(O)_{n_5}R_6$ 、 OCH_2O または $O(CH_2)_2O$ である）であり；そして

n_6 は、独立して0～3の整数である。

【請求項2】

Xが OR_5 または NHR_5 であり；

ZがOであり；

YがOであり；そして

R_1 および R_1' がHである請求項1記載の式の化合物。

【請求項3】

Xが OR_5 または NHR_5 であり；

ZがOであり；

YがOであり；そして

R_2 および R_3 が置換されないまたは置換された3－、4－、5－、6－または7－員の環〔置換分は群H、Ar、1～6個の炭素原子を含有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルまたはアルケニル基またはその置換された誘導体（置換分は、 CO_2R_6 、 COR_6 、 $CON(R_6)_2$ 、 $NR_6CON(R_6)_2$ 、 NR_6COR_6 、 OR_6 、 $S(O)_{n_5}R_6$ 、 $N(R_6)_2$ 、Cl、Br、F、 CF_3 、Ar、 OAr または $S(O)_{n_5}Ar$ の1個または2個以上である）から選択されたものである〕の一部である請求項1記載の式の化合物。

【請求項4】

2,3-ジヒドロ-4'-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-5'-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ〕-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4,2'-〔2H〕ピラン〕-6'-(3'H)-オン；
2,3-ジヒドロ-4'-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-5'-〔(5-メチル-2-イソプロピルフェニル)チオ〕-スピロ〔1H-インデン-1,2'-〔2H〕ピラン〕-6'-(3'H)-オン；

2,3-ジヒドロ-4'-ヒドロキシ-5'-〔(5-メチル-2-イソプロピルフェニル)チオ〕-スピロ〔1H-インデン-1,2'-〔2H〕ピラン〕-6'-(3'H)-オン；

4"-ヒドロキシ-5"-〔(5-メチル-2-イソプロピルフェニル)チオ〕-ジスピロ〔シクロプロパン-1,2'-(3'H)-〔1H〕インデン-1',2"-〔2H〕ピラン〕-6"(3"H)-オン；

10

20

30

40

50

3,4-ジヒドロ-4'-ヒドロキシ-5'-〔(5-メチル-2-イソプロピルフェニル)チオ〕-スピロ〔ナフタレン-1(2H),2'-〔2H〕ピラン〕-6'(3'H)-オン;
 3,4-ジヒドロ-4'-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-5'-〔(5-メチル-2-イソプロピルフェニル)チオ〕-スピロ〔ナフタレン-1,2'-〔2H〕ピラン〕-6'(3'H)-オン
 および

3',4'-ジヒドロ-4"-ヒドロキシ-5"-〔(5-メチル-2-イソプロピルフェニル)チオ〕-ジスピロ〔シクロプロパン-1,2'(1'H)-ナフタレン-1',2"〔2H〕ピラン〕-6"(3"H)-オン

からなる群から選択された請求項3記載の式の化合物。

【請求項5】

XがOR₅またはNHR₅であり;

ZがOであり;

YがOであり;そして

R₃がHである請求項1記載の式の化合物。

【請求項6】

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-〔(2-フェニルエチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-〔(3-フェニルプロピル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-〔(2-フェノキシエチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-メトキシフェニル)-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-メチルチオフェニル)-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-メチルフェニル)-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-〔4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル〕-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン;

6-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン;

6-(3-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(2-フェニルエチル)チオ〕-6-〔4-(フェニルメトキシ)フェニル〕-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-メトキシフェニル)-3-〔(2-フェニルエチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-メチルチオフェニル)-3-〔(2-フェニルエチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-メチルフェニル)-3-〔(2-フェニルエチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン;

6-〔1,1'-ビフェニル〕-4-イル-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(2-フェニルエチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-〔4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル〕-3-〔(2-フェニルエチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン;

6-(3-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(2-フェニルエチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン;

6-〔(〔1,1'-ビフェニル〕-4-イルオキシ)メチル〕-5,6-ジヒドロ-4-ヒド 50

10

20

30

40

ロキシ-3-〔(2-フェニルエチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン;
 4-〔2,3-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-5-〔(フェニルメチル)チオ〕
 -2H-ピラン-2-イル〕ベンゾニトリル;
 6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン;
 6-(3,5-ジクロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン;
 6-(ペンタフルオロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン;
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルフェニル)-3-〔(2-フェニルエチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン;
 6-(2-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン;
 1-〔4-〔3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-5-〔(2-フェニルエチル)チオ〕-2H-ピラン-2-イル〕フェニル〕-5-フェニル-1H-ピロール-2-プロパン酸;
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシフェニル)-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン;
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシフェニル)-3-〔(2-フェニルエチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン;
 〔4-〔5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-2H-ピラン-6-イル〕フェノキシ〕酢酸;
 〔4-〔5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-3-〔(2-フェニルエチル)チオ〕-2H-ピラン-6-イル〕フェノキシ〕酢酸;
 〔4-〔5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-2H-ピラン-6-イル〕フェノキシ〕酢酸エチルエステル;
 〔4-〔5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-3-〔(2-フェニルエチル)チオ〕-2H-ピラン-6-イル〕フェノキシ〕酢酸エチルエステル;
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-〔4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル〕-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン;
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-〔4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル〕-3-〔(2-フェニルエチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン;
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-6-〔4-〔2-(4-チオモルホリニル)エトキシ〕フェニル〕-2H-ピラン-2-オン-S,S-ジオキシド;
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(2-フェニルエチル)チオ〕-6-〔4-〔2-(4-チオモルホリニル)エトキシ〕フェニル〕-2H-ピラン-2-オン-S,S-ジオキシド;
 4-〔5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-2H-ピラン-6-イル〕安息香酸;
 4-〔5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-3-〔(2-フェニルメチル)チオ〕-2H-ピラン-6-イル〕安息香酸;
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-〔4-(ヒドロキシメチル)フェニル〕-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オンおよび
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-〔4-(ヒドロキシメチル)フェニル〕-3-〔(2-フェニルエチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン
 の群から選択された請求項5記載の式の化合物。

【請求項7】

XがOR₅またはNHR₅であり; ZがOであり; YがOであり; R₄が-S(O)_{n5}-〔CH₂〕_{n3}-〔W₄〕_{n4}-〔Ar〕_{n2}-〔CH₂〕_{n3}-〔W₂〕_{n4}-R₇であり; R₂およびR₃が水素でなくそして置換され

10

20

30

40

50

ないまたは置換された 3-、4-、5-、6-または 7-員環の一部でない請求項 1 記載の式の化合物。

【請求項 8】

R_4 が -S- $[\text{CH}_2]_{n3}$ - $[\text{W}_4]$ - $[\text{Ar}]_{n2}$ - $[\text{CH}_2]_{n3}$ - $[\text{W}_2]_{n4}$ - R_7 である請求項 7 記載の式の化合物。

【請求項 9】

6- $[1,1'$ -ビフェニル] - 4-イル- 6-ブチル-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3- $[(2$ -フェニルエチル) チオ] - 2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6- $(2$ -メチルプロピル) - 6-フェニル-3- $[($ フェニルメチル) チオ] - 2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6- $(2$ -メチルプロピル) - 6-フェニル-3- $[(2$ -フェニルエチル) チオ] - 2H-ピラン-2-オン;

6-ブチル-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3- $[($ フェニルメチル) チオ] - 2H-ピラン-2-オン;

6- $[1,1'$ -ビフェニル] - 4-イル- 6-ブチル-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3- $[($ フェニルメチル) チオ] - 2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3- $[($ フェニルメチル) チオ] - 6-プロピル-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3- $[(2$ -フェニルエチル) チオ] - 6-プロピル-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-ペンチル-6-フェニル-3- $[($ フェニルメチル) チオ] - 2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-ペンチル-6-フェニル-3- $[(2$ -フェニルエチル) チオ] - 2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6- $(3$ -メチルブチル) - 6-フェニル-3- $[($ フェニルメチル) チオ] - 2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6- $(3$ -メチルブチル) - 6-フェニル-3- $[(2$ -フェニルエチル) チオ] - 2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-3- $[($ フェニルメチル) チオ] - 2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-3- $[(2$ -フェニルエチル) チオ] - 2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6- $(2$ -フェニルエチル) - 3- $[($ フェニルメチル) チオ] - 2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6- $(2$ -フェニルエチル) - 3- $[(2$ -フェニルエチル) チオ] - 2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6- $[4- [2- (4$ -モルホリル) エトキシ] フェニル] - 6- $(2$ -フェニルエチル) - 3- $[(2$ -フェニルエチル) チオ] - 2H-ピラン-2-オン;

N- $(1,1$ -ジメチルエチル) - 1- $[(3,6$ -ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-5- $[(2$ -フェニルエチル) チオ] - 2H-ピラン-2-イル] メチル] - シクロヘキサカルボキサミド;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3- $[($ フェニルメチル) チオ] - 6- $[($ テトラヒドロ-3-フラニル) メチル] - 2H-ピラン-2-オン;

2- $(1$ -メチルエチル) - 2- $[[3,6$ -ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-5- $[(2$ -フェニルエチル) チオ] - 2H-ピラン-2-イル] メチル] ヒトラジンカルボン酸フェニルメチル;

N- $[1- [[3,6$ -ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-5- $[(2$ -フェニルエチル) チオ] - 2H-ピラン-2-イル] メチル] シクロペンチル] 尿素;

N- $[1- [[3,6$ -ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-5- $[($

10

20

30

40

50

2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-イル]メチル]シクロペンチル]-N'-
-(フェニルメチル)尿素;

[1-[[3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-5-[(2-
フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-イル]メチル]シクロペンチル]カルバミン
酸フェニルメチル;

6-[(2,3-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)メチル]-5,6-ジヒドロ-4-ヒド
ロキシ-6-フェニル-3-[(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-6-フェ
ニル-3-[(2-フェニルエチル)チオ]2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[2-(4-モルホリニル)エチル]-6-フェ
ニル]-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン; 10

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[3-(4-モルホリニル)プロピル]-6-フ
ェニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[4-(4-モルホリニル)ブチル]-6-フェ
ニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[2-(4-チオモルホリニル)エチル]-6-
フェニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[3-(4-チオモルホリニル)プロピル]-6-
フェニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[4-(4-チオモルホリニル)ブチル]-6-
フェニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン; 20

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-6-フェ
ニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-6-フ
ェニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[4-(1-ピペラジニル)ブチル]-6-フェ
ニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル
]-6-フェニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピ
ル]-6-フェニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン; 30

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)ブチル
]-6-フェニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(フェニルメチル)チオ]-6-(3-モルホ
リン-4-イル-3-オキソプロピル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(フェニルメチル)チオ]-6-(4-モルホ
リン-4-イル-4-オキソブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(フェニルメチル)チオ]-6-(5-モルホ
リン-4-イル-5-オキソペンチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(フェニルメチル)チオ]-6-(3-チオモ
ルホリン-4-イル-3-オキソプロピル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン; 40

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(フェニルメチル)チオ]-6-(4-チオモ
ルホリン-4-イル-4-オキソブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(フェニルメチル)チオ]-6-(5-チオモ
ルホリン-4-イル-5-オキソペンチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(フェニルメチル)チオ]-6-(3-ピペラ
ジン-1-イル-3-オキソプロピル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(フェニルメチル)チオ]-6-(4-ピペラ
ジン-1-イル-4-オキソブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(フェニルメチル)チオ]-6-(5-ピペラ 50

ジン-1-イル-5-オキソペンチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン；
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(フェニルメチル)チオ]-6-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル]-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン；
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(フェニルメチル)チオ]-6-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソブチル]-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン；
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(フェニルメチル)チオ]-6-[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-オキソペンチル]-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン；
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-6-[2-(4-ピリジル)エチル]-2H-ピラン-2-オン；
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[2-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)エチル]-6-フェニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン；
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[2-(3-(モルホリン-4-イル)フェニル)エチル]-6-フェニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン；
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[2-フェニルエチル]-3-[(フェニルメチル)チオ]-6-(4-ピリジル)-2H-ピラン-2-オン；
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-6-[2-(2-チエニル)エチル]-2H-ピラン-2-オン；
 6-[2-(2-フリル)エチル]-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オンおよび
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-6-[2-(1H-ピロール-2-イル)エチル]-2H-ピラン-2-オン
 からなる群から選択された請求項8記載の式の化合物。

【請求項10】

R_4 が-S-[Ar]_{n2}-[CH₂]_{n3}-[W₂]_{n4}-R₇である請求項7記載の式の化合物。

【請求項11】

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-3-[[2-(1-メチルエチル)フェニル]チオ]-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン；
 6-ブチル-3-[(1-エチル-1H-インドール-3-イル)チオ]-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン；
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[2-(4-モルホリニル)エチル]-6-フェニル-3-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-2H-ピラン-2-オン；
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[3-(4-モルホリニル)プロピル]-6-フェニル-3-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-2H-ピラン-2-オン；
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[4-(4-モルホリニル)ブチル]-6-フェニル-3-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-2H-ピラン-2-オン；
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[2-(4-チオモルホリニル)エチル]-6-フェニル-3-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-2H-ピラン-2-オン；
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[3-(4-チオモルホリニル)プロピル]-6-フェニル-3-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-2H-ピラン-2-オン；
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[4-(4-チオモルホリニル)ブチル]-6-フェニル-3-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-2H-ピラン-2-オン；
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-6-フェニル-3-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-2H-ピラン-2-オン；
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-6-フェニル-3-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-2H-ピラン-2-オン；
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[4-(1-ピペラジニル)ブチル]-6-フェニル-3-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-2H-ピラン-2-オン；

- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]
]-6-フェニル-3-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-2H-ピラン-2-オン
;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]
]-6-フェニル-3-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-2H-ピラン-2-オン
;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)ブチル]
]-6-フェニル-3-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-2H-ピラン-2-オン
;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-(3-
モルホリン-4-イル-3-オキソプロピル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン
;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-(4-
モルホリン-4-イル-4-オキソブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン
;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-(5-
モルホリン-4-イル-5-オキソペンチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン
;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-(3-
チオモルホリン-4-イル-3-オキソプロピル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-
オン
;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-(4-
チオモルホリン-4-イル-4-オキソブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-
オン
;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-(5-
チオモルホリン-4-イル-5-オキソペンチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-
オン
;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-(3-
ピペラジン-1-イル-3-オキソプロピル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン
;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-(4-
ピペラジン-1-イル-4-オキソブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン
;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-(5-
ピペラジン-1-イル-5-オキソペンチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン
;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-[3-
(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル]-6-フェニル-2H-
ピラン-2-オン
;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-[4-
(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソブチル]-6-フェニル-2H-
ピラン-2-オン
;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-[5-
(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-オキソペンチル]-6-フェニル-2H-
ピラン-2-オン
;
- 2-tert-ブチル-3-[[5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-6-フェニル-
6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-3-イル]チオ]安息香酸メチル;
5-[3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-5-[[5-メチル-3-(3-ピリジニルメ
トキシ)-2-イソプロピルフェニル]チオ]-6-オキソ-2-フェニル-2H-ピラン
-2-イル]ペンタン酸;

10

20

30

40

50

- 3-〔〔5-エチル-2-(1-メチル-2-ヒドロキシエチル)フェニル〕チオ〕-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン;
- 5-〔5-〔(2-シクロペンチル-5-イソプロピルフェニル)チオ〕-3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-2H-ピラン-2-イル〕ペンタン酸;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-3-〔〔2-〔2-(3-ピリジニル)エチル〕フェニル〕チオ〕-2H-ピラン-2-オン;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔〔5-(2-ヒドロキシエチル)-3-(2-フェニルエチル)-2-イソプロピルフェニル〕チオ〕-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン;
- 5-〔〔5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-3-イル〕チオ〕-2-ヒドロキシインダン;
- 3-〔〔4,5-ジエチル-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル〕チオ〕-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン;
- 3-〔(1,4-ジ第3ブチル-1H-イミダゾール-2-イル)チオ〕-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(2-フェニルエチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン;
- 6-〔2-〔4-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-オキサゾール-2-イル)フェニル〕エチル〕-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(2-イソプロピル-5-メチルフェニル)チオ〕-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン;
- 6-〔2-〔4-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-オキサゾール-2-イル)フェニル〕エチル〕-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(2-イソプロピル-5-メチルフェニル)チオ〕-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン;
- 6-〔2-〔4-(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)フェニル〕エチル〕-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(2-イソプロピル-5-メチルフェニル)チオ〕-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン;
- 1-ヒドロキシ-4-〔2-〔4-ヒドロキシ-5-〔(2-イソプロピル-5-メチルフェニル)チオ〕-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル〕エチル〕-1H-ピリジン-2-オン;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-〔2-(1H-インドール-5-イル)エチル〕-3-〔(2-イソプロピル-5-メチルフェニル)チオ〕-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(2-イソプロピル-5-メチルフェニル)チオ〕-6-(2-フェニルエチル)-6-〔4-〔(ピリジン-3-イル)メトキシ〕フェニル〕-2H-ピラン-2-オン;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ〕-6-フェニル-6-〔5-(フェニルメチル)アミノ-2,2-ジメチル-ペンチル〕-2H-ピラン-2-オン;
- 5-〔4-ヒドロキシ-5-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ〕-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル〕-4,4-ジメチル-ペンタン酸ベンジルアミド;
- 1-〔2-〔4-ヒドロキシ-5-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ〕-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル〕-1-フェニルエチル〕-3-ピリジン-2-イルメチル尿素;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(5-ヒドロキシペンチル)-3-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ〕-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン;
- 5-〔4-ヒドロキシ-5-〔(2-イソプロピル-5-メチルフェニル)チオ〕-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル〕ペンタン酸第3ブチルエステル;
- 6-〔4-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-オキサゾール-2-イル)ブチル〕-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ〕-6-フェニル

10

20

30

40

50

ル-2H-ピラン-2-オン；

1-〔〔3,5-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-5-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-オキソ-2-フェニル-2H-ピラン-2-イル〕メチル〕シクロヘキシル〕メチルカルバミン酸フェニルメチルエステル；

5-〔4-ヒドロキシ-5-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル〕ペンタン酸メチルエステル；

5-〔4-ヒドロキシ-5-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル〕ペンタン酸エチルエステル；

5-〔4-ヒドロキシ-5-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル〕ペンタン酸プロピルエステル；

10

5-〔4-ヒドロキシ-5-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル〕ペンタン酸イソプロピルエステル；

5-〔4-ヒドロキシ-5-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル〕ペンタン酸第3ブチルエステル；

5-〔4-ヒドロキシ-5-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル〕ペンタン酸ベンジルエステル；

〔3-〔4-ヒドロキシ-5-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル〕プロピル〕-カルバミン酸第3ブチルエステル；

〔3-〔4-ヒドロキシ-5-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル〕-プロピル〕-カルバミン酸ベンジルエステル；

20

1-ベンジル-3-〔3-〔4-ヒドロキシ-5-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル〕-プロピル〕-尿素；

4-〔4-ヒドロキシ-5-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル〕-ブタン-1-スルホン酸ベンジルアミド；

4-〔4-ヒドロキシ-5-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル〕-ブタン-1-スルホン酸アミド；

30

4-ヒドロキシ-3-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-(2-フェニルエチル)-6-プロピル-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン；

4-ヒドロキシ-6-イソブチル-3-〔(2-イソプロピル-5-メチルフェニル)チオ]-6-(2-フェニルエチル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン；

3-〔(2-第3ブチル-フラン-3-イル)チオ]-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン；

4-ヒドロキシ-3-〔(3-イソプロピル-ピリジン-4-イル)チオ]-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン；

3-〔(2-シクロペンチル-ピリジン-3-イル)チオ]-4-ヒドロキシ-6-ペンチル-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン；

40

4-ヒドロキシ-6-イソブチル-3-〔(3-イソプロピル-イソキサゾール-4-イル)チオ]-6-(2-フェニルエチル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン；

5-〔(2-イソプロピル-5-メチルフェニル)チオ]-6-オキソ-2-フェニル-2-(2-フェニルエチル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル酢酸エステル；

2-〔2-(ベンゾ〔1,3〕ジオキサール-5-イル)エチル]-5-〔(2-イソプロピル-5-メチルフェニル)チオ]-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イルプロピオン酸エステルおよび

5-〔4-イソブチルオキシ-5-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル〕-ペンタン酸

からなる群から選択された請求項10記載の式の化合物。

50

【請求項 1 2】

3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン;
 3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン;
 3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-(3-メチルブチル)-6-フェニル-ピラン-2-オンおよび
 5-[5-ブロモ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル]ペンタン酸
 からなる群から選択された化合物。

10

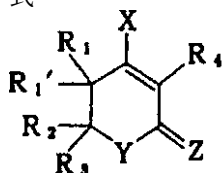
【請求項 1 3】

5-(3-クロロフェニル)-2-[(2-フェニルエチル)チオ]-1,3-シクロヘキサンジオン;
 5,6-ジヒドロ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン;
 6-(2-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-エチル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン;
 6-(シクロペンチルメチル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2H-ピラン-2-オンおよび
 5-(3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-2H-ピラン-2-イル)-ペンタン酸
 からなる群から選択された化合物。

20

【請求項 1 4】

式



1

の化合物またはその医薬的に許容し得る塩および医薬的に許容し得る担体からなる細菌により起きる感染または疾患の治療用の医薬組成物。

30

上記式において、

Xは、OR₅（式中、R₅はHである）であり；

Zは、Oであり；

Yは、Oであり；

R₁およびR₁'は、それぞれ独立して、[CH₂]_{n1}-[W₁]_{n2}-[Ar]_{n2}-[CH₂]_{n3}-[W₂]_{n4}-R₇であり；R₂は、独立して、W₁が異種原子である場合はn₁は1～4の整数であるという条件で、R₁が選択される構造の群から選択されたものであり；R₃は、独立して、W₁が異種原子である場合はn₁は1～4の整数であるという条件で、R₁が選択される構造の群から選択されたものであり；

40

R₂およびR₃は、一緒になって置換されないまたは置換された3-、4-、5-、6-または7-員の環（置換分は、以下に記載するR₇基の1個または2個以上である）を形成していてもよく；R₄は、[W₃]-[CH₂]_{n3}-[W₄]_{n4}-[Ar]_{n2}-[CH₂]_{n3}-[W₂]_{n4}-R₇であり；n₁、n₂、n₃、n₄およびn₅は、独立して、それぞれ0～4、0～1、0～4、0～1および0の整数であり；W₁、W₂およびW₄は、独立して、O、OCONR₇、S(O)_{n5}、CO、C(=NR₇)NR₇、CR₇=CR₇、C≡C、NR₇、CS、C=N-R₇、C=NOR₇、NR₇SO₂、SO₂NR₇、C=C(R₇)₂、CR₇N(R₇)₂、CR₇OR₇、C(R₇)₂、NCO₂R₇、NR₇CO₂、CO₂、NCON(R₇)₂、NR₇CONR₇、NCOR₇、NR₇COまたはCONR₇であり；W₃は、S(O)_{n5}であり；

50

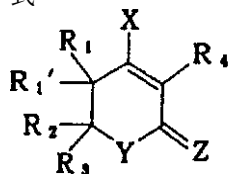
R_7 は、独立して、H、Ar、1～6個の炭素原子を含有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルまたはアルケニル基でありまたは2個の R_7 が一緒になって3～7個の原子の環を形成していてもよくまたはそれらの置換された誘導体（置換分は、 CO_2R_6 、 COR_6 、 $\text{CON}(\text{R}_6)_2$ 、 NR_6 、 $\text{CON}(\text{R}_6)_2$ 、 NR_6COR_6 、 OR_6 、 $\text{S}(\text{O})_{n_5}\text{R}_6$ 、 $\text{N}(\text{R}_6)_2$ 、Cl、Br、F、 CF_3 、Ar、OArまたは $\text{S}(\text{O})_{n_5}\text{Ar}$ の1個または2個以上である）であり；

Arは、独立してフェニル、ナフチル、1～4個の異種原子を含有する5－または6－員の複素環、3～6個の原子を含有するシクロアルキル、8～10個の原子を含有する縮合環系またはこれらの置換された誘導体（置換分は、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{R}_6$ 、 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{C}(\text{Me})=\text{CH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{N}(\text{R}_6)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{NR}_6\text{CON}(\text{R}_6)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{NR}_6\text{COR}_6$ 、 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{OR}_6$ 、 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{OCOR}_6$ 、 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{OCON}(\text{R}_6)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{CO}_2\text{R}_6$ 、 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{CON}(\text{R}_6)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{COR}_6$ 、 CF_3 、 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{S}(\text{O})_{n_5}\text{R}_6$ 、 OCH_2O または $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$ である）であり；そして

n_6 は、独立して0～3の整数である。

【請求項15】

式



1

の化合物またはその医薬的に許容し得る塩および医薬的に許容し得る担体からなるレトロウイルスにより起きる感染または疾患の治療用の医薬組成物。

上記式において、

Xは、 OR_5 （式中、 R_5 はHである）であり；

Zは、Oであり；

Yは、Oであり；

R_1 および R_1' は、それぞれ独立して、 $[\text{CH}_2]_{n_1}-[\text{W}_1]_{n_2}-[\text{Ar}]_{n_2}-[\text{CH}_2]_{n_3}-[\text{W}_2]_{n_4}-\text{R}_7$ であり；

R_2 は、独立して、 W_1 が異種原子である場合は n_1 は1～4の整数であるという条件で、 R_1 が選択される構造の群から選択されたものであり；

R_3 は、独立して、 W_1 が異種原子である場合は n_1 は1～4の整数であるという条件で、 R_1 が選択される構造の群から選択されたものであり；

R_2 および R_3 は、一緒になって置換されないまたは置換された3－、4－、5－、6－または7－員の環（置換分は、以下に記載する R_7 基の1個または2個以上である）を形成していてもよく；

R_4 は、 $[\text{W}_3]-[\text{CH}_2]_{n_3}-[\text{W}_4]_{n_4}-[\text{Ar}]_{n_2}-[\text{CH}_2]_{n_3}-[\text{W}_2]_{n_4}-\text{R}_7$ であり；

n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 および n_5 は、独立して、それぞれ0～4、0～1、0～4、0～1および0の整数であり；

W_1 、 W_2 および W_4 は、独立して、O、 OCONR_7 、 $\text{S}(\text{O})_{n_5}$ 、CO、 $\text{C}(=\text{NR}_7)\text{NR}_7$ 、 $\text{CR}_7=\text{CR}_7$ 、 $\text{C}\equiv\text{C}$ 、 NR_7 、CS、 $\text{C}=\text{N}-\text{R}_7$ 、 $\text{C}=\text{NOR}_7$ 、 NR_7SO_2 、 SO_2NR_7 、 $\text{C}=\text{C}(\text{R}_7)_2$ 、 $\text{CR}_7\text{N}(\text{R}_7)_2$ 、 CR_7OR_7 、 $\text{C}(\text{R}_7)_2$ 、 NCO_2R_7 、 NR_7CO_2 、 CO_2 、 $\text{NCON}(\text{R}_7)_2$ 、 NR_7CONR_7 、 NCOR_7 、 NR_7CO または CONR_7 であり；

W_3 は、 $\text{S}(\text{O})_{n_5}$ であり；

R_7 は、独立して、H、Ar、1～6個の炭素原子を含有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルまたはアルケニル基でありまたは2個の R_7 が一緒になって3～7個の原子の環を形成していてもよくまたはそれらの置換された誘導体（置換分は、 CO_2R_6 、 COR_6 、 $\text{CON}(\text{R}_6)_2$ 、 NR_6 、 $\text{CON}(\text{R}_6)_2$ 、 NR_6COR_6 、 OR_6 、 $\text{S}(\text{O})_{n_5}\text{R}_6$ 、 $\text{N}(\text{R}_6)_2$ 、Cl、Br、F、 CF_3 、Ar、OArまたは $\text{S}(\text{O})_{n_5}\text{Ar}$ の1個または2個以上である）であり；

Arは、独立してフェニル、ナフチル、1～4個の異種原子を含有する5－または6－員の複素環、3～6個の原子を含有するシクロアルキル、8～10個の原子を含有する縮合環系またはこれらの置換された誘導体（置換分は、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{R}_6$ 、 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{C}(\text{Me})=\text{CH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{N}(\text{R}_6)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{NR}_6\text{CON}(\text{R}_6)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{NR}_6\text{COR}_6$ 、 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{OR}_6$ 、 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{OCOR}_6$ 、 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{OCON}(\text{R}_6)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{CO}_2\text{R}_6$ 、 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{CON}(\text{R}_6)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{COR}_6$ 、 CF_3 、 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{S}(\text{O})_{n_5}\text{R}_6$ 、 OCH_2O または $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$ である）であり；そして

n_6 は、独立して0～3の整数である。

$n_6\text{OCOR}_6$ 、 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{OCON}(\text{R}_6)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{CO}_2\text{R}_6$ 、 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{CON}(\text{R}_6)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{COR}_6$ 、 CF_3 、 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{S}(\text{O})_{n_5}\text{R}_6$ 、 OCH_2O または $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$ である)であり;そして
 n_6 は、独立して0~3の整数である。

【請求項16】

HIV逆転写酵素阻害剤、AZTまたはddCと組合わせて使用する請求項15記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

1. 発明の分野

本発明は、アルパルチルプロテアーゼ、特にヒト免疫不全ウイルス(HIV)を包含するレトロウイルスに見出されるアスパルチルプロテアーゼの阻害剤である5,6-ジヒドロピロン誘導体に関するものである。この5,6-ジヒドロピロンは、アスパルチルプロテアーゼを利用するHIVまたは他のレトロウイルスにより起きる感染を治療するための抗ウイルス剤としての利用性を有しそしてAIDSを包含するレトロウイルスにより起きる疾患の治療に有用であることが期待される。

10

2. 発明の背景

後天性免疫不全症候群(AIDS)は、免疫不全の臨床的発現を説明するために1982年に造語されたものである。AIDSの病因剤は、レンチウイルス亜科からのレトロウイルス、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)と後天的に関連している。HIV-1およびHIV-2のHIVの少なくとも2種の感染性菌株が確認されている。本明細書においては、HIVは、ヒト免疫不全ウイルスのすべての菌株および突然変異体を説明する一般的用語として使用する。HIVの詳細な研究は、ウイルスのアスパルチルプロテアーゼの阻害を包含する抗ウイルス薬剤開発に多くの研究方法を与える〔D.Richman,Control of Virus Diseases,45th Symposium of the Society for General Microbiology 261-313(1990)〕。

20

アスパルチルプロテアーゼは、猫免疫不全ウイルス(FIV)、骨髓芽球症関連ウイルス(MAV)、HIVおよびラウス肉腫ウイルス(RSV)〔H.Toth等,Nature,315:691(1985);J.Kay,B.M.Dunn,Biochim.Biophys.Acta,1:1048(1990);C.Cameron,J.Biological Chem.,168:11711-720(1993)〕を包含する多くのレトロウイルスに見出される。既知のレトロウイルスプロテアーゼの間には構造的類似性があるので、HIVプロテアーゼを阻害する化合物は、他のレトロウイルスのプロテアーゼを阻害する。

HIVアスパルチルプロテアーゼは、polおよびgagのようなウイルスのプレカーサーポリプロテインの翻訳後のプロセッシングに関与する〔M.Graves,Structure and Function of the Aspartic Proteases,395-405(1991)〕。ポリプロテインプロセッシングに対して必要な蛋白分解活性は宿主細胞酵素により与えることができないので、これらのポリプロテインの開裂は、ウイルスの成熟に対して欠くことのできないものである。重要な知見は、このプロテアーゼに欠けているまたは欠損プロテアーゼである突然変異体を含有するウイルスは感染性を欠いているということである〔C.Ping等,J.Virol,63:2550-556(1989)およびN.Kohl等,Proc.Nati.Acad.Sci.USA,85:4686-90(1987)〕。すなわち、選択的HIVプロテアーゼ阻害剤は、急性感染された細胞の培養におけるウイルスの広がりおよび細胞変性作用の発生を阻害することが証明されている〔J.C.Craig,Antiviral Research,16:295-305(1991)〕。そのために、HIVプロテアーゼの阻害は、抗ウイルス治療に対する実行可能な方法であると信じられる。

30

40

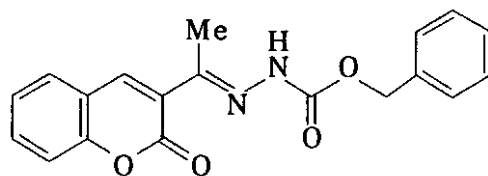
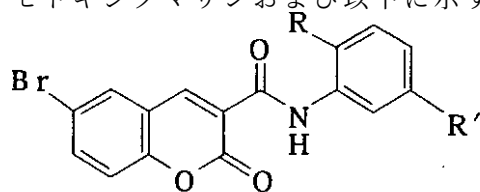
HIVプロテアーゼ阻害剤は、広く調査研究されている〔例えば、A.Tomasselli等,Chimica Oggi,6-27(1991)およびT.Meek,J.Enzyme Inhibition 6:65-98(1992)参照〕。しかしながら、これらの阻害剤の多くは、ペプチドであり、そしてその結果、大部分のペプチド薬剤により示される公知の薬理学的欠損(胆汁排泄、低い生物学的利用能および生理学的環境の安定性など)のために、薬剤として適当でない。したがって、HIVプロテアーゼの非ペプチド阻害剤は、有用な治療剤であるので、非常に重要である。

Hei 3-227923は、抗HIV活性を有するクマリンを請求している。しかしながら、作用の機構の説明なしに4-ヒドロキシクマリンのみが具体的に記載されているにすぎない。

ワールド特許89/07939は、強力な抗ウイルス活性を有するHIV逆転写酵素阻害剤として8種のクマリン誘導体を請求している。これらの誘導体は、ヘキサクロロクマリン、7-ア

50

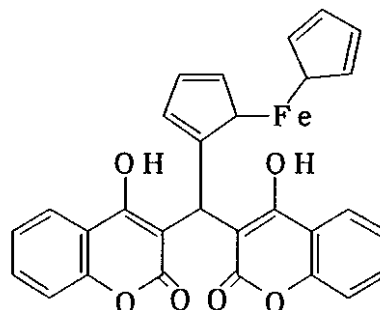
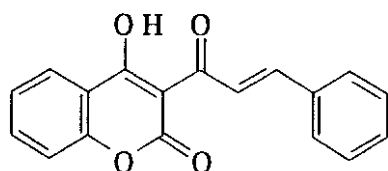
セトキシクマリンおよび以下に示す構造の化合物である。



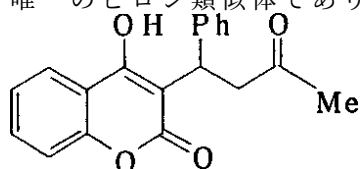
$R=H, R'=Cl$;

$R=H, R'=CF_3$;

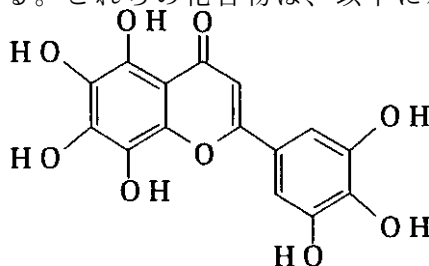
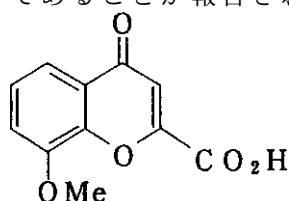
$R=R'=Cl$



R.Nagorny等によって、細胞フリーおよび細胞媒介HIV感染を阻害するものとして、以下に示すワルファリン（3-（ α -アセトニルベンジル）-4-ヒドロキシクマリン）がAIDS 7:129-130(1993)に報告されている。しかしながら、ワルファリンは、研究された

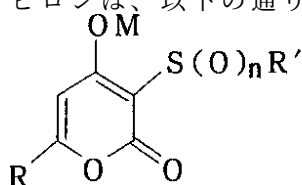


本発明の5,6-ジヒドロピロンとは構造的に異なる選択されたフラボンが、Fairli等〔Biochem.Biophys.Res.Comm.,188:631-637(1992)〕によって、HIV-1プロテアーゼの阻害剤であることが報告されている。これらの化合物は、以下に示される通りである。



米国特許第3,206,476号は、抗高血圧剤として、いくつかのピロン、特に3-置換-4-ヒドロキシ-6-アリアル-2-ピロンを記載している。しかしながら、これらの複素環の3-位における置換分の範囲は、ハロゲンおよびアミノ基およびアルカノイルアミノ誘導体に限定される。

米国特許第3,818,046号は、発育防止剤および抗菌剤として、いくつかのピロン誘導体、特に3-位に硫黄-含有炭素鎖を有する4-ヒドロキシピロンを記載している。これらのピロンは、以下の通り置換されている。



$R=Me$

$R=Me$; $M=H$ またはアルカリ金属; $R'=H$ 、アルキル、フェニル、ハロフェニル、ニトロフェニル、低級アルキルフェニル、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、ハロベ

10

20

30

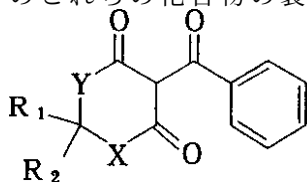
40

50

ンジル、低級アルキルベンジル、ニトロベンジル、プロパルギル、アリル、シクロヘキシル、低級アルキル、低級チオアルキルまたはアダマンチル； $n = 0 \sim 2$ 。

米国特許第3,931,235号には、上述したピロンを製造する方法が記載されている。

EP 278742は、雑草活性を有するいくつかの環状2-ベンゾイル-1,3-ジオンを記載している。これらの化合物は、すべて3-ベンゾイル置換分を有している。ケト互変異性形態のこれらの化合物の製造は、以下に示す通りである。



Y = アルキルまたはO

X = CH₂, O, S, NR

10

3. 発明の要約

本発明は、大部分は広範囲の改造された分子構造から選択された新規な5,6-ジヒドロピロン誘導体および関連化合物は、HIVアスパルチルプロテアーゼを強力に阻害し、HIVによる感染を遮断するという本発明者等の特別な発見に基づくものである。本発明は、また、特に5,6-ジヒドロピロン誘導体を包含する抗HIV化合物の特有の構造-活性関係に対する研究によって証明されるような、抗ウイルス薬剤の作用の機構に関する発明者等の理解に基づくものである。

発明された5,6-ジヒドロピロンは、ウイルスによって、特に複製および感染に際してアスパルチルプロテアーゼ活性に依存するレトロウイルスによって起こる感染の治療に非常に有用である。一つのこのようなレトロウイルスは、HIVである。このために、抗ウイルス性の5,6-ジヒドロピロンは、また、ウイルス病原体に関連した疾患および症候群の治療に非常に有用であることが期待される。一つのこのような症候群は、AIDSである。

20

5,6-ジヒドロピロン核の新規な組み立てまたは適当に官能化された5,6-ジヒドロピロンの変形を包含する生物学的に活性な5,6-ジヒドロピロンの有効な合成が開示される。

さらに、構造が適当な幾何学的配置に所望の官能基を含有する具体的な5,6-ジヒドロピロンの製造を説明する多数の実施例を与える。

ウンデカペプチド酵素基質の加水分解の研究に基づくHIVアスパルチルプロテアーゼの阻害剤としての具体的な5,6-ジヒドロピロンの試験、およびHIV-1_{iiib}菌株によるH9細胞系の感染の研究に基づくウイルス発育および感染性の阻害剤としての5,6-ジヒドロピロンの試験も、また開示する。

30

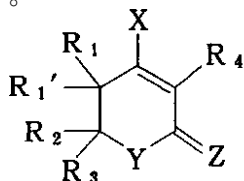
相当する抗HIV活性を有するナノモルレベルでの著しい酵素阻害を観察した。

本発明は、発明された5,6-ジヒドロピロンおよび関連化合物の1種または2種以上および医薬的に許容し得る担体を含有する医薬的に有用な抗ウイルス組成物の製造を企図する。本発明は、また、AIDSを包含するレトロウイルスにより起こされる感染および疾患の治療に、単独でまたは他の抗ウイルス治療剤と組み合わせて、これらの組成物を使用することを企図する。

本発明は、また、発明された5,6-ジヒドロピロンおよび関連化合物の1種または2種以上および医薬的に許容し得る担体を含有する医薬的に有用な抗菌組成物の製造を企図するものである。

40

本発明は、以下に示す式1の化合物またはその医薬的に許容し得る塩に関するものである。



1

上記式において、

Xは、OR₅、NHR₅、CH₂OR₅、CO₂R₆またはSR₅〔式中、R₅はR₆またはCOR₆（式中、R₆は、独立して、H、1～6個の炭素原子を含有する直鎖状のアルキル基、3～7個の炭素原子を

50

含有する分枝鎖状または環状のアルキル基、5～9個の炭素原子のアルキルシクロアルキル基、ベンジル、フェニルまたは複素環である)である]であり;

Zは、OまたはSであり;

Yは、O、S、 $C(R_6)_2$ 、NFまたは NR_6 であり;

R_1 および R_1' は、それぞれ独立して $[CH_2]_{n1} - [W_1]_{n2} - [Ar]_{n2} - [CH_2]_{n3} - [W_2]_{n4} - R_7$ であり;

R_2 は、独立して、 W_1 が異種原子である場合は $n1$ は1～4の整数であるという条件で、 R_1 が選択される構造の群から選択されたものであり;

R_3 は、独立して、 W_1 が異種原子である場合は $n1$ は1～4の整数であるという条件で、 R_1 が選択される構造の群から選択されたものであり;

R_2 および R_3 は、一緒になって置換されないまたは置換された3-、4-、5-、6-または7-員の環(置換分は、以下に記載する R_7 基の1個または2個以上である)を形成していてもよく;

R_4 は、 $[W_3] - [CH_2]_{n3} - [W_4]_{n4} - [Ar]_{n2} - [CH_2]_{n3} - [W_2]_{n4} - R_7$ であり;

$n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 $n4$ および $n5$ は、独立して、それぞれ0～4、0～1、0～4、0～1および0～2の整数であり;

W_1 、 W_2 および W_4 は、独立して、O、 $OCONR_7$ 、 $S(O)_{n5}$ 、CO、 $C(=NR_7)NR_7$ 、 $CR_7=CR_7$ 、 $C\equiv C$ 、 NR_7 、CS、 $C=N-R_7$ 、 $C=NOR_7$ 、 NR_7SO_2 、 SO_2NR_7 、 $C=C(R_7)_2$ 、 $CR_7N(R_7)_2$ 、 CR_7OR_7 、 $C(R_7)_2$ 、 NCO_2R_7 、 NR_7CO_2 、 CO_2 、 $NCON(R_7)_2$ 、 NR_7CONR_7 、 $NCOR_7$ 、 NR_7CO または $CONR_7$ であり;

W_3 は、O、 $OCONR_7$ 、 $S(O)_{n5}$ 、 NR_7 、 NR_7SO_2 、 SO_2NR_7 、 NCO_2R_7 、 NR_7CO_2 、 $-O-CO$ 、 $NCON(R_7)_2$ 、 NR_7CONR_7 、 $NCOR_7$ 、および NR_7CO から選択されたものであり;

R_7 は、独立して、H、Ar、1～6個の炭素原子を含有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルまたはアルケニル基でありまたは2個の R_7 が一緒になって3～7個の原子の環を形成していてもよくまたはそれらの置換された誘導体(置換分は、 CO_2R_6 、 COR_6 、 $CON(R_6)_2$ 、 $NR_6CON(R_6)_2$ 、 NR_6COR_6 、 OR_6 、 $S(O)_{n5}R_6$ 、 $N(R_6)_2$ 、Cl、Br、F、 CF_3 、Ar、 OR_6 または $S(O)_{n5}Ar$ の1個または2個以上である)であり;

Arは独立して、フェニル、ナフチル、1～4個の異種原子を含有する5-または6-員の複素環、3～6個の原子を含有するシクロアルキル、8～10個の原子を含有する縮合環系、またはこれらの置換された誘導体(置換分は、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $(CH_2)_{n6}R_6$ 、 $(CH_2)_{n6}C(Me)=CH_2$ 、 $(CH_2)_{n6}N(R_6)_2$ 、 $(CH_2)_{n6}NR_6CON(R_6)_2$ 、 $(CH_2)_{n6}NR_6COR_6$ 、 $(CH_2)_{n6}OR_6$ 、 $(CH_2)_{n6}OCOR_6$ 、 $(CH_2)_{n6}OCON(R_6)_2$ 、 $(CH_2)_{n6}CO_2R_6$ 、 $(CH_2)_{n6}CON(R_6)_2$ 、 $(CH_2)_{n6}COR_6$ 、 CF_3 、 $(CH_2)_{n6}S(O)_{n5}R_6$ 、 OCH_2O または $O(CH_2)_2O$ である)であり;

$n6$ は、独立して0～3の整数である。

本発明のより好ましい化合物は、

Xが、 OR_5 [式中、 R_5 はHまたは COR_6 (式中、 R_6 は上述した通りである)である]であり;

Zが、Oであり;

Yが、O、Sまたは CH_2 であり;

R_1 および R_1' が、独立して、H、F、 $(CH_2)_{n1}CO_2R_6$ 、 $(CH_2)_{n1}OR_6$ または $(CH_2)_{n1}CON(R_6)_2$ であり;

R_2 が、 W_1 が異種原子である場合は $n1$ は1～4の整数であるという条件で、 $[CH_2]_{n1} - [W_1]_{n2} - [Ar]_{n2} - [CH_2]_{n3} - [W_2]_{n4} - R_7$ であり;

R_3 が、独立して、 R_2 が選択される構造の群から選択されたものであり;

R_2 および R_3 が、場合によっては R_7 が選択される構造の群から選択された基によって置換されていてもよい5-、6-または7-員環の一部であってもよく;

R_4 が、 $[W_3] - [CH_2]_{n3} - [W_4]_{n4} - [Ar]_{n2} - [CH_2]_{n3} - [W_2]_{n4} - R_7$ であり;

$n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 $n4$ および $n5$ が、上述した通りであり;

W_1 が、O、 $S(O)_{n5}$ 、CO、 $CR_7=CR_7$ 、 NR_7 、 CR_7OR_7 、 $C(R_7)_2$ 、 NR_7CO_2 、 CO_2 、 NR_7CONR_7 、 $CONR_7$ または NR_7CO であり;

W_2 が、上述した通りであり;

10

20

30

40

50

W_3 が、酵素、 $S(O)_{n5}$ 、 NR_7 、 NR_7CO_2 、 NR_7CONR_7 または NR_7CO であり；

W_4 が、酵素、 $S(O)_{n5}$ 、 NR_7 、 CR_7OR_7 、 $C(R_7)_2$ 、 NR_7CO_2 、 NR_7CONR_7 、 NR_7CO または $CONR_7$ であり；

R_7 が、上述した通りであり；

Arが、上述した通りであり；そして

n 6が、上述した通りである式1の化合物である。

本発明のさらにより好ましい化合物は、

Xが、OHであり；

Zが、Oであり；

Yが、Oまたは CH_2 であり；

10

R_1 および R_1' が、Hであり；

R_2 が、 W_1 が異種原子である場合はn 1は1～4の整数であるという条件で、 $[CH_2]_{n1} - [W_1]_{n2} - [Ar]_{n2} - [CH_2]_{n3} - [W_2]_{n4} - R_7$ であり；

R_3 が、 $[CH_2]_{n1} - [Ar]_{n2} - [CH_2]_{n3} - [W_2]_{n4} - R_7$ であり；

R_2 および R_3 が、場合によっては R_7 が選択される群から選択された基によって置換されていてもよい5-、6-または7-員環構造の一部であってもよく；

R_4 が、 $[W_3] - [CH_2]_{n3} - [W_4]_{n4} - [Ar]_{n2} - [CH_2]_{n3} - [W_2]_{n4} - R_7$ であり；

n 1、n 2、n 3、n 4およびn 5が、上述した通りであり；

W_1 が、O、 $S(O)_{n5}$ 、 NR_7 、 $CONR_7$ または $C(R_7)_2$ であり；

W_2 が、上述した通りであり；

20

W_3 が、O、 $S(O)_{n5}$ または NR_7 であり；

W_4 が、独立して $CR_7=CR_7$ 、 NR_7CONR_7 、 $C(R_7)_2$ 、 NR_7CO 、COまたは CO_2 であり；

R_6 が、上述した通りであり；

R_7 が、上述した通りであり；

Arが、上述した通りであり；

n 6が、上述した通りである式1の化合物である。

なおいっそう好ましい化合物は、

Xが、OHであり；

Zが、Oであり；

Yが、Oであり；

30

R_1 および R_1' が、Hであり；

R_2 が、 $CH_2-Ar-(CH_2)_{n3} - [W_2]_{n4} - R_7$ 、 $CH_2-CH_2-Ar-(CH_2)_{n3} - [W_2]_{n4} - R_7$ 、 $CH_2OAr-(CH_2)_{n3} - [W_2]_{n4} - R_7$ 、シクロペンチルメチル、 $(CH_2)_4CON(R_7)_2$ 、シクロヘキシルメチル、2-（2-または3-テトラヒドロフラニル）エチル、2-（2-または3-フラニル）エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、2-（シクロプロピル）エチル、 $(CH_2)_2C(CH_3)=CH_2$ 、 $Ar-(CH_2)_{n3} - [W_2]_{n4} - R_7$ 、フェニルまたは2-、3-または4-ピリジルであり；

R_3 が、 $Ar-(CH_2)_{n3} - [W_2]_{n4} - R_7$ 、フェニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、2-または3-フラニル、2-または3-チエニル、2-、3-または4-ピリジル、イソブチル、ペンチル、 CH_2-CH_2-Ar またはイソペンチルであり；

40

R_2 および R_3 が、置換されないまたは置換された5-、6-または7-員環構造（置換分は独立して上記 R_7 に対して示した基の1または2個以上である）の一部であってもよく；

R_4 が、式1のさらにより好ましい化合物に対して上述した通りであり；

n 1、n 2、n 3、n 4およびn 5が、上述した通りであり；

W_2 、 W_3 および W_4 が、上述した本発明のさらにより好ましい化合物に対して上述した通りであり；

R_6 が、上述した通りであり；

R_7 が、上述した通りであり；

Arが、上述した通りであり；そして

n 6が、上述した通りである式1の化合物である。

50

本発明のもっとも好ましい化合物の若干は、次の通りである。

- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-〔(フェニルメチル)チオ-2H-
〕ピラン-2-オン；
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-〔(2-フェニルエチル)チオ]
-2H-ピラン-2-オン；
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-〔(3-フェニルプロピル)チオ]
-2H-ピラン-2-オン；
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-〔(2-フェニルエチル)チオ]
-2H-ピラン-2-オン；
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-〔
(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン； 10
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-〔
(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン；
- 5-(3-クロロフェニル)-2-〔(2-フェニルエチル)チオ]-1,3-シクロヘキ
サンジオン；
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-メトキシフェニル)-3-〔(フェニルメ
チル)チオ]-2H-ピラン-2-オン；
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-メチルチオフェニル)-3-〔(フェニル
メチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン；
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-メチルフェニル)-3-〔(フェニルメチ
ル)チオ]-2H-ピラン-2-オン； 20
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-〔4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-3-
〔(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン；
- 6-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(フェニルメチ
ル)チオ]-2H-ピラン-2-オン；
- 6-(3-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(3-フェニル
メチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン；
- 5,6-ジヒドロ-3-〔(2-フェニルエチル)チオ]-6-〔4-(フェニルメトキシ
)フェニル]-2H-ピラン-2-オン；
- 5,6-ジヒドロ-6-(4-メトキシフェニル)-3-〔(2-フェニルエチル)チオ] 30
-2H-ピラン-2-オン；
- 5,6-ジヒドロ-6-(4-メチルチオフェニル)-3-〔(2-フェニルエチル)チオ]
-2H-ピラン-2-オン；
- 5,6-ジヒドロ-6-(4-メチルフェニル)-3-〔(2-フェニルエチル)チオ]-
2H-ピラン-2-オン；
- 6-〔1,1'-ビフェニル]-4-イル-5,6-ジヒドロ-3-〔(2-フェニルエチル)
チオ]-2H-ピラン-2-オン；
- 5,6-ジヒドロ-6-〔4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-3-〔(2-フェニル
エチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン；
- 6-(3-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-3-〔(2-フェニルエチル)チオ]-2 40
H-ピラン-2-オン；
- 6-〔〔(1,1'-ビフェニル)-4-イルオキシ)メチル]-5,6-ジヒドロ-3-〔(
2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン；
- 6-〔1,1'-ビフェニル]-4-イル-6-ブチル-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-
3-〔(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン；
- 4-〔2,3-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-5-〔(フェニルメチル)チオ]
-2H-ピラン-2-イル〕ベンゾニトリル；
- 6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(
フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン；
- 6-(3,5-ジクロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(フェニルメ 50

- チル) チオ] -2H-ピラン-2-オン;
 6-(ペンタフルオロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(フェニルメチル) チオ] -2H-ピラン-2-オン;
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルフェニル)-3-[(2-フェニルエチル) チオ] -2H-ピラン-2-オン;
 6-(2-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(フェニルメチル) チオ] -2H-ピラン-2-オン;
 6-ブチル-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-[(フェニルメチル) チオ] -2H-ピラン-2-オン;
 6-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-6-ブチル-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(フェニルメチル) チオ] -2H-ピラン-2-オン;
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-[(フェニルメチル) チオ]-6-プロピル-2H-ピラン-2-オン;
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-[(2-フェニルエチル) チオ]-6-プロピル-2H-ピラン-2-オン;
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-ペンチル-6-フェニル-3-[(フェニルメチル) チオ] -2H-ピラン-2-オン;
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-ペンチル-6-フェニル-3-[(2-フェニルエチル) チオ] -2H-ピラン-2-オン;
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-3-[(フェニルメチル) チオ] -2H-ピラン-2-オン;
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-3-[(2-フェニルエチル) チオ] -2H-ピラン-2-オン;
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-3-[(フェニルメチル) チオ] -2H-ピラン-2-オン;
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-3-[(2-フェニルエチル) チオ] -2H-ピラン-2-オン;
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-3-[(フェニルメチル) チオ] -2H-ピラン-2-オン;
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-3-[(2-フェニルエチル) チオ] -2H-ピラン-2-オン;
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[4-[2-(4-モルホリニル) エトキシ] フェニル]-6-(2-フェニルエチル)-3-[(2-フェニルエチル) チオ] -2H-ピラン-2-オン;
 1-[4-[3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-5-[(2-フェニルエチル) チオ] -2H-ピラン-2-イル] フェニル]-5-フェニル-1H-ピロール-2-プロパン酸;
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-3-[[2-(1-メチルエチル) フェニル] チオ] -6-フェニル-2H-ピラン-2-オン;
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-3-[[3-(フェニルメトキシ) フェニル] メチル] -2H-ピラン-2-オン;
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[5-メチル-2-(1-メチルエチル) フェノキシ]-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン;
 N-(1,1-ジメチルエチル)-1-[[3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-5-[(2-フェニルエチル) チオ] -2H-ピラン-2-イル] メチル]-シクロヘキサカルボキサミド;
 6-ブチル-3-[(1-エチル-1H-インドール-3-イル) チオ]-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン;
 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシフェニル)-3-[(フェニルメチル) チオ] -2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシフェニル)-3-[(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン;

[4-[5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-6-イル]フェノキシ]酢酸;

[4-[5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-3-[(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-6-イル]フェノキシ]酢酸;

[4-[5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-6-イル]フェノキシ]酢酸エチルエステル;

[4-[5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-3-[(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-6-イル]フェノキシ]酢酸エチルエステル;

10

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-3-[(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(フェニルメチル)チオ]-6-[4-(2-(4-チオモルホリニル)エトキシ)フェニル]-2H-ピラン-2-オン-S,S-ジオキシド;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(2-フェニルエチル)チオ]-6-[4-(2-(4-チオモルホリニル)エトキシ)フェニル]-2H-ピラン-2-オン-S,S-ジオキシド;

20

4-[5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-6-イル]安息香酸;

4-[5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-3-[(2-フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-6-イル]安息香酸;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-3-[(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-3-[(5-メチル-1-(フェニルメチル)ヘキシル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン];

30

3-[1-(シクロヘキシルチオ)-5-メチルヘキシル]-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン;

3-[2-シクロヘキシル-1-[(3-メチルブチル)アミノ]エチル]-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-3-[(4-メチルペンチル)(フェニルメチル)アミノ]-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-6-[(テトラヒドロ-3-フラニル)メチル]-2H-ピラン-2-オン;

2,3-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-5-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-3-アセトアミド;

40

2,3-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-5-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-3-ブタンアミド;

5-(4-ヒドロキシブチル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-[(2-フェニルエチル)チオ]-2(1H)-ピリジノン;

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-6-フェニル-3-[(2-フェニルエチル)チオ]-2(1H)-ピリジノン;

2-(1-メチルエチル)-2-[[3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2

50

ーフェニルー5ー〔(2ーフェニルエチル)チオ〕ー2Hーピランー2ーイル〕メチル〕ヒ
ドラジンカルボン酸フェニルメチル；

Nー〔1ー〔〔3,6ージヒドロー4ーヒドロキシー6ーオキソー2ーフェニルー5ー〔(2ー
フェニルエチル)チオ〕ー2Hーピランー2ーイル〕メチル〕シクロペンチル〕尿素；

Nー〔1ー〔〔3,6ージヒドロー4ーヒドロキシー6ーオキソー2ーフェニルー5ー〔(2ー
フェニルエチル)チオ〕ー2Hーピランー2ーイル〕メチル〕シクロペンチル〕ーN'ー
ー(フェニルメチル)尿素；

〔1ー〔〔3,6ージヒドロー4ーヒドロキシー6ーオキソー2ーフェニルー5ー〔(2ー
フェニルエチル)チオ〕ー2Hーピランー2ーイル〕メチル〕シクロペンチル〕カルバミン
酸フェニルメチル；

6ー〔(2,3ージメチルー1Hーピロールー1ーイル)メチル〕ー5,6ージヒドロー4ーヒド
ロキシー6ーフェニルー3ー〔(2ーフェニルエチル)チオ〕ー2Hーピランー2ーオン；

5,6ージヒドロー4ーヒドロキシー6ー〔2ー(1ーピペラジニル)エチル〕ー6ーフェ
ニルー3ー〔(2ーフェニルエチル)チオ〕ー2Hーピランー2ーオン；

5,6ージヒドロー4ーヒドロキシー6ー〔2ー(4ーモルホリニル)エチル〕ー6ーフェ
ニル〕ー3ー〔(フェニルメチル)チオ〕ー2Hーピランー2ーオン；

5,6ージヒドロー4ーヒドロキシー6ー〔3ー(4ーモルホリニル)プロピル〕ー6ーフ
ェニルー3ー〔(フェニルメチル)チオ〕ー2Hーピランー2ーオン；

5,6ージヒドロー4ーヒドロキシー6ー〔4ー(4ーモルホリニル)ブチル〕ー6ーフェ
ニルー3ー〔(フェニルメチル)チオ〕ー2Hーピランー2ーオン；

5,6ージヒドロー4ーヒドロキシー6ー〔2ー(4ーチオモルホリニル)エチル〕ー6ー
フェニルー3ー〔(フェニルメチル)チオ〕ー2Hーピランー2ーオン；

5,6ージヒドロー4ーヒドロキシー6ー〔3ー(4ーチオモルホリニル)プロピル〕ー6
ーフェニルー3ー〔(フェニルメチル)チオ〕ー2Hーピランー2ーオン；

5,6ージヒドロー4ーヒドロキシー6ー〔4ー(4ーチオモルホリニル)ブチル〕ー6ー
フェニルー3ー〔(フェニルメチル)チオ〕ー2Hーピランー2ーオン；

5,6ージヒドロー4ーヒドロキシー6ー〔2ー(1ーピペラジニル)エチル〕ー6ーフェ
ニルー3ー〔(フェニルメチル)チオ〕ー2Hーピランー2ーオン；

5,6ージヒドロー4ーヒドロキシー6ー〔3ー(1ーピペラジニル)プロピル〕ー6ーフ
ェニルー3ー〔(フェニルメチル)チオ〕ー2Hーピランー2ーオン；

5,6ージヒドロー4ーヒドロキシー6ー〔4ー(1ーピペラジニル)ブチル〕ー6ーフェ
ニルー3ー〔(フェニルメチル)チオ〕ー2Hーピランー2ーオン；

5,6ージヒドロー4ーヒドロキシー6ー〔2ー(4ーメチルー1ーピペラジニル)エチル
〕ー6ーフェニルー3ー〔(フェニルメチル)チオ〕ー2Hーピランー2ーオン；

5,6ージヒドロー4ーヒドロキシー6ー〔3ー(4ーメチルー1ーピペラジニル)プロピ
ル〕ー6ーフェニルー3ー〔(フェニルメチル)チオ〕ー2Hーピランー2ーオン；

5,6ージヒドロー4ーヒドロキシー6ー〔4ー(4ーメチルー1ーピペラジニル)ブチル
〕ー6ーフェニルー3ー〔(フェニルメチル)チオ〕ー2Hーピランー2ーオン；

5,6ージヒドロー4ーヒドロキシー6ー〔2ー(4ーモルホリニル)エチル〕ー6ーフェ
ニルー3ー〔(2ーイソプロピルフェニル)チオ〕ー2Hーピランー2ーオン；

5,6ージヒドロー4ーヒドロキシー6ー〔3ー(4ーモルホリニル)プロピル〕ー6ーフ
ェニルー3ー〔(2ーイソプロピルフェニル)チオ〕ー2Hーピランー2ーオン；

5,6ージヒドロー4ーヒドロキシー6ー〔4ー(4ーモルホリニル)ブチル〕ー6ーフェ
ニルー3ー〔(2ーイソプロピルフェニル)チオ〕ー2Hーピランー2ーオン；

5,6ージヒドロー4ーヒドロキシー6ー〔2ー(4ーチオモルホリニル)エチル〕ー6ー
フェニルー3ー〔(2ーイソプロピルフェニル)チオ〕ー2Hーピランー2ーオン；

5,6ージヒドロー4ーヒドロキシー6ー〔3ー(4ーチオモルホリニル)プロピル〕ー6
ーフェニルー3ー〔(2ーイソプロピルフェニル)チオ〕ー2Hーピランー2ーオン；

5,6ージヒドロー4ーヒドロキシー6ー〔4ー(4ーチオモルホリニル)ブチル〕ー6ー
フェニルー3ー〔(2ーイソプロピルフェニル)チオ〕ー2Hーピランー2ーオン；

10

20

30

40

50

- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-〔2-(1-ピペラジニル)エチル〕-6-フェニル-3-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン；
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-〔3-(1-ピペラジニル)プロピル〕-6-フェニル-3-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン；
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-〔4-(1-ピペラジニル)ブチル〕-6-フェニル-3-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン；
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-〔2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル〕-6-フェニル-3-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン；
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-〔3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル〕-6-フェニル-3-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン；
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-〔4-(4-メチル-1-ピペラジニル)ブチル〕-6-フェニル-3-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン；
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ〕-6-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロピル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン；
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ〕-6-(4-モルホリン-4-イル-4-オキソブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン；
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ〕-6-(5-モルホリン-4-イル-5-オキソペンチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン；
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ〕-6-(3-チオモルホリン-4-イル-3-オキソプロピル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン；
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ〕-6-(4-チオモルホリン-4-イル-4-オキソブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン；
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ〕-6-(5-チオモルホリン-4-イル-5-オキソペンチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン；
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ〕-6-(3-ピペラジン-1-イル-3-オキソプロピル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン；
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ〕-6-(4-ピペラジン-1-イル-4-オキソブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン；
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ〕-6-(5-ピペラジン-1-イル-5-オキソペンチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン；
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ〕-6-〔3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル〕-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン；
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ〕-6-〔4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソブチル〕-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン；
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ〕-6-〔5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-オキソペンチル〕-6-フェニル-2H-

10

20

30

40

50

ピラン-2-オン；

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-6-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロピル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン；

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-6-(4-モルホリン-4-イル-4-オキソブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン；

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-6-(5-モルホリン-4-イル-5-オキソペンチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン；

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-6-(3-チオモルホリン-4-イル-3-オキソプロピル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン；

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-6-(4-チオモルホリン-4-イル-4-オキソブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン；

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-6-(5-チオモルホリン-4-イル-5-オキソペンチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン；

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-6-(3-ピペラジン-1-イル-3-オキソプロピル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン；

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-6-(4-ピペラジン-1-イル-4-オキソブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン；

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-6-(5-ピペラジン-1-イル-5-オキソペンチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン；

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-6-〔3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル〕-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン；

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-6-〔4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソブチル〕-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン；

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-6-〔5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-オキソペンチル〕-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン；

2-ヒューブチル-3-〔〔5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-3-イル〕チオ〕安息香酸メチル；

5-〔3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-5-〔〔5-メチル-3-(3-ピリジニルメトキシ)-2-イソプロピルフェニル〕チオ〕-6-オキソ-2-フェニル-2H-ピラン-2-イル〕ペンタン酸；

3-〔〔5-エチル-2-(1-メチル-2-ヒドロキシエチル)フェニル〕チオ〕-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン；

5-〔5-〔(2-シクロペンチル-5-イソプロピルフェニル)チオ〕-3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-2H-ピラン-2-イル〕ペンタン酸；

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-3-〔〔2-〔2-(3-ピリジニル)エチル〕フェニル〕チオ〕-2H-ピラン-2-オン；

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔〔5-(2-ヒドロキシエチル)-3-(2-フェニルエチル)-2-イソプロピルフェニル〕チオ〕-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン；

4-〔〔5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-3-イル〕チオ〕-2-ヒドロキシインダン；

3-〔〔4,5-ジエチル-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル〕チオ〕-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン；

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(2-イソプロピル-5-メチルフェニル)メチル〕-6-(2-フェニルエチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン；

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-〔(3-ヒドロキシメチル-2-イソプロピル-

10

20

30

40

50

- 5-メチルフェニル) エチル] -6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン ;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3- [[4-(ヒドロキシメチル) フェニル] メチル] -6-ペンチル-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン ;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3- [(3-ヒドロキシフェニル) メチル] -6- (2-フェニルエチル) -6-フェニル-2H-ピラン-2-オン ;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-ペンチル-6-フェニル-3- [[4-(ピリジン-3-イルメトキシ) フェニル] メチル] -2H-ピラン-2-オン ;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3- [[2-イソプロピル-3- [2-(モルホリン-4-イル) エトキシ] フェニル] メチル] -6- (2-フェニルエチル) -6-フェニル-2H-ピラン-2-オン ;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3- (3-メチル-1-フェニル-ブト-2-エニル) -6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン ;
- 3- [(1,4-ジ第3-ブチル-1H-イミダゾール-2-イル) チオ] -5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6- (2-フェニルエチル) -6-フェニル-2H-ピラン-2-オン ;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6- (3-メチルブチル) -3- (3-メチル-1-プロピル-ブト-2-エニル) -6-フェニル-2H-ピラン-2-オン ;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3- [[2-(ヒドロキシメチル) フェニル] メチル] -6- (2-フェニルエチル) -6-フェニル-2H-ピラン-2-オン ;
- 3-ジイソブチルアミノ-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン ;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6- (2-フェニルエチル) -6-フェニル-3- (N-フェニル-N-プロピルアミノ) -2H-ピラン-2-オン ;
- 3- (3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) -6-ヘキシル-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン ;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3- [(2-イソプロピル-5-メチルフェニル) アミノ] -6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン ;
- 6-ブチル-3- [(1,4-ジ第3-ブチル-1H-イミダゾール-2-イル) アミノ] -5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン ;
- 6-ブチル-3- (3,5-ジメチルフェニル) -5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン ;
- 3- [4- [(フェニルメトキシ) メチル] -1-第3-ブチル-1H-イミダゾール-2-イル] -5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6- (2-フェニルエチル) -6-フェニル-2H-ピラン-2-オン ;
- 3- (1-第3-ブチル-4-メチル-1H-ピロール-2-イル) -5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン ;
- 6- [2- [4- (5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-オキサゾール-2-イル) フェニル] エチル] -5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3- [(2-イソプロピル-5-メチルフェニル) チオ] -6-フェニル-2H-ピラン-2-オン ;
- 6- [2- [4- (4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-オキサゾール-2-イル) フェニル] エチル] -5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3- [(2-イソプロピル-5-メチルフェニル) チオ] -6-フェニル-2H-ピラン-2-オン ;
- 6- [2- [4- (1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル) フェニル] エチル] -5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3- [(2-イソプロピル-5-メチルフェニル) チオ] -6-フェニル-2H-ピラン-2-オン ;
- 1-ヒドロキシ-4- [2- [4-ヒドロキシ-5- [(2-イソプロピル-5-メチルフェニル) チオ] -6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル] エチル] -1H-ピリジン-2-オン ;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6- [2- (1H-インドール-5-イル) エチル] -3- [(2-イソプロピル-5-メチルフェニル) チオ] -6-フェニル-2H-ピラン-2-オン ;

10

20

30

40

50

- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(2-フェニルエチル)-6-フェニル-3-(2-フェニル-[1,3]ジチオラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(2-イソプロピル-5-メチルフェニル)チオ]-6-(2-フェニルエチル)-6-[4-[(ピリジン-3-イル)メトキシ]フェニル]-2H-ピラン-2-オン;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-フェニル-6-[5-(フェニルメチル)アミノ-2,2-ジメチル-ペンチル]-2H-ピラン-2-オン;
- 5-[4-ヒドロキシ-5-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル]-4,4-ジメチル-ペンタン酸ベンジルアミド; 10
- 1-[2-[4-ヒドロキシ-5-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル]-1-フェニルエチル]-3-ピリジン-2-イルメチル尿素;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(5-ヒドロキシペンチル)-3-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン;
- 5-[4-ヒドロキシ-5-[(2-イソプロピル-5-メチルフェニル)チオ]-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル]ペンタン酸第3ブチルエステル;
- 6-[4-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-オキサゾール-2-イル)ブチル]-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン; 20
- 1-[3,5-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-5-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-オキソ-2-フェニル-2H-ピラン-2-イル]メチル]シクロヘキシル]メチルカルバミン酸フェニルメチルエステル;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-6-[2-(4-ピリジル)エチル]-2H-ピラン-2-オン;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[2-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)エチル]-6-フェニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[2-(3-(モルホリン-4-イル)フェニル)エチル]-6-フェニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン; 30
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[2-フェニルエチル]-3-[(フェニルメチル)チオ]-6-(4-ピリジル)-2H-ピラン-2-オン;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-6-[2-(2-チエニル)エチル]-2H-ピラン-2-オン;
- 6-[2-(2-フリル)エチル]-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン;
- 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-6-[2-(1H-ピロール-2-イル)エチル]-2H-ピラン-2-オン;
- 5-[4-ヒドロキシ-5-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル]ペンタン酸メチルエステル; 40
- 5-[4-ヒドロキシ-5-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル]ペンタン酸エチルエステル;
- 5-[4-ヒドロキシ-5-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル]ペンタン酸プロピルエステル;
- 5-[4-ヒドロキシ-5-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル]ペンタン酸イソプロピルエステル;
- 5-[4-ヒドロキシ-5-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル]ペンタン酸第3ブチルエステル;
- 5-[4-ヒドロキシ-5-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-オキソ-2- 50

フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル] ペンタン酸ベンジルエステル;

[3-[4-ヒドロキシ-5-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル]-プロピル]-カルバミン酸第3ブチルエステル;

[3-[4-ヒドロキシ-5-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル]プロピル]-カルバミン酸ベンジルエステル;

1-ベンジル-3-{3-[4-ヒドロキシ-5-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル]-プロピル}-尿素;

10

4-[4-ヒドロキシ-5-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル]-ブタン-1-スルホン酸ベンジルアミド;

4-[4-ヒドロキシ-5-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル]-ブタン-1-スルホン酸アミド;

4-ヒドロキシ-3-[(2-イソプロピル-5-メチルフェニル)チオ]-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-1H-ピリジン-2-オン;

4-ヒドロキシ-3-[(2-イソプロピル-5-メチルフェニル)チオ]-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピリジン-1-オン;

20

3-ヒドロキシ-2-[(2-イソプロピル-5-メチルフェニル)チオ]-5-フェニル-5-(2-フェニルエチル)-シクロヘキス-2-エノン;

3-ヒドロキシ-2-[(2-イソプロピル-5-メチルフェニル)チオ]-5-フェニル-シクロヘキス-2-エノン;

4-ヒドロキシ-3-[(2-イソプロピル-5-メチルフェニル)スルホニル]-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン;

4-ヒドロキシ-3-(2-イソプロピルベンゾイル)-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン;

4-ヒドロキシ-3-[メトキシイミノ(フェニル)メチル]-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン;

4-ヒドロキシ-3-[メチルイミノ(フェニル)メチル]-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン;

30

2,3-ジヒドロ-4'-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-5'-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,2'-(2H)ピラン-6'(3'H)-オン];

2,3-ジヒドロ-4'-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-5'-[(5-メチル-2-イソプロピルフェニル)チオ]-スピロ[1H-インデン-1,2'-(2H)ピラン]-6'(3'H)-オン;

2,3-ジヒドロ-4'-ヒドロキシ-5'-[(5-メチル-2-イソプロピルフェニル)チオ]-スピロ[1H-インデン-1,2'-(2H)ピラン]-6'(3'H)-オン;

4"-ヒドロキシ-5"-[(5-メチル-2-イソプロピルフェニル)チオ]-ジスピロ[シクロプロパン-1,2'(3'H)-[1H]インデン-1',2"-[2H]ピラン]-6"(3"H)-オン;

40

3,4-ジヒドロ-4'-ヒドロキシ-5'-[(5-メチル-2-イソプロピルフェニル)チオ]-スピロ[ナフタレン-1(2H),2'-(2H)ピラン]-6'(3'H)-オン;

3,4-ジヒドロ-4'-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-5'-[(5-メチル-2-イソプロピルフェニル)チオ]-スピロ[ナフタレン-1,2'-(2H)ピラン]-6'(3'H)-オン;

3',4'-ジヒドロ-4"-ヒドロキシ-5"-[(5-メチル-2-イソプロピルフェニル)チオ]-ジスピロ[シクロプロパン-1,2'(1'H)-ナフタレン-1',2"-[2H]ピラン]-6"(3"H)-オン;

4-ヒドロキシ-3-(2-イソプロピルフェノキシ)-6-フェニル-6-(2-フェ

50

- ニルエチル) -5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン ;
- 4-ヒドロキシ-3-(2-イソプロピル-5-メチルフェノキシ)-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン ;
- 3-(2-第3ブチルフェノキシ)-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン ;
- 5-[5-(2-シクロペンチルフェノキシ)-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル] ペンタン酸 ;
- 4-ヒドロキシ-3-(2-イソプロピル-5-メチルフェノキシ)-6-(2-フェニルエチル)-6-プロピル-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン ;
- 6-シクロペンチルメチル-4-ヒドロキシ-3-(2-イソプロピルフェノキシ)-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン ; 10
- 3-(シクロプロピルフェニルアミノ)-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン ;
- N-[3-[シクロプロピル[4-ヒドロキシ-2-オキソ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-3-イル] アミノ] フェニル] ベンゼンスルホンアミド ;
- [3-[シクロプロピル[4-ヒドロキシ-2-オキソ-6-(2-フェニルエチル)-6-プロピル-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-3-イル] アミノ] フェニル] アミドキノリン-8-スルホン酸 ;
- 3-(シクロプロピルフェニルアミノ)-4-ヒドロキシ-6-(2-フェニルエチル)-6-プロピル-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン ; 20
- 4-ヒドロキシ-6-イソブチル-6-(2-フェニルエチル)-3-(フェニルプロピルアミノ)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン ;
- N-[4-ヒドロキシ-2-オキソ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-3-イル]-N-フェニル-メタンスルホンアミド ;
- N-[6-(2-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-エチル)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-3-イル]-N-(3-メチルブチル) ベンゼンスルホンアミド ;
- 3-[シクロペンチル(シクロペンチルメチル) アミノ]-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン ; 30
- 4-ヒドロキシ-3-[メトキシ(フェニル)メチル]-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン ;
- 3-[シクロペンチル(シクロペンチルオキシ)メチル]-4-ヒドロキシ-6-(2-フェニルエチル)-6-プロピル-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン ;
- 3-(1-シクロペンチルオキシ-3-メチルブチル)-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン ;
- 6-シクロペンチル-3-[シクロペンチル(イソプロポキシ)メチル]-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン ;
- 4-ヒドロキシ-3-[(2-イソプロピルフェニル)チオ]-6-(2-フェニルエチル)-6-プロピル-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン ; 40
- 4-ヒドロキシ-6-イソブチル-3-[(2-イソプロピル-5-メチルフェニル)チオ]-6-(2-フェニルエチル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン ;
- 3-[(2-第3ブチル-フラン-3-イル)チオ]-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン ;
- 4-ヒドロキシ-3-[(3-イソプロピル-ピリジン-4-イル)チオ]-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン ;
- 3-[(2-シクロペンチル-ピリジン-3-イル)チオ]-4-ヒドロキシ-6-ペンチル-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン ;
- 4-ヒドロキシ-6-イソブチル-3-[(3-イソプロピル-イソキサゾール-4-イル)チオ]-6-(2-フェニルエチル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン ; 50

5-〔(2-イソプロピル-5-メチルフェニル)チオ〕-6-オキソ-2-フェニル-2-(2-フェニルエチル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル酢酸エステル;
2-〔2-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル)エチル〕-5-〔(2-イソプロピル-5-メチルフェニル)チオ〕-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イルプロピオン酸エステルおよび

5-〔4-イソブチリルオキシ-5-〔(2-イソプロピルフェニル)チオ〕-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル〕ペンタン酸。

4. 発明の詳細な説明

本明細書において、“アルキル”なる用語は、とくにことわらない限り、1～12個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素基を意味しそして例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、第2ブチル、イソブチル、第3ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル、ウンデシルおよびドデシルを包含する。アルキル基は、二重または三重炭素-炭素結合のような不飽和の1または2以上の部位を含有することができる。アルキル基は、置換されていないかまたはアルキル、アルコキシ、チオアルコキシ、ヒドロキシ、チオール、ニトロ、ハロゲン、アミノ、ホルミル、カルボキシル、ニトリル、-NH-CO-R、-CO-NHR、-CO₂R、-COR、アリールまたはヘテロアリール（アルキル(R)、アリールおよびヘテロアリールは本明細書において定義した通りである）などから選択された1～3個の置換分によって置換されている。

“シクロアルキル”なる用語は、とくにことわらない限り、3～12個の炭素原子を含有する炭化水素環、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびアダマンチルを意味する。可能である場合は、シクロアルキル基は、二重結合を含有することができる。シクロアルキル環は、置換されていないかまたはアルキル、アルコキシ、チオアルコキシ、ヒドロキシ、チオール、ニトロ、ハロゲン、アミノ、ホルミル、カルボキシル、ニトリル、-NH-COR、-CO-NHR、-CO₂R、-COR、アリールまたはヘテロアリール（アルキル(R)、アリールおよびヘテロアリールは本明細書において定義した通りである）などから選択された1～3個の置換分によって置換されている。

“アルキルシクロアルキル”なる用語は、上述したようなアルキル基に直接結合した上述したようなシクロアルキル基を意味する。

“アルコキシ”および“チオアルコキシ”なる用語は、アルキルに対して上述したようなO-アルキルまたはS-アルキルである。

スピロサイクルなる用語は、末端が鎖または他の環における単一の炭素において結合している炭素環式または複素環式環を意味する。

“アリール”なる用語は、フェニル基、ベンジル基、ナフチル基、ビフェニル基、ピレニル基、アントラセニル基、フルアレニル基またはフェニル、ナフチルの何れから2個から得られた縮合環である芳香族基およびキノロン、イソキノロン、インドール、インダン、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソキサゾール、クマリン、ベンズイミダゾールなどから選択された0～3個の異種原子を含有する5-または6-員環を意味し、これらの基は置換されていないかまたは上述したようなアルキル、上述したようなアルコキシ、上述したようなチオアルコキシ、ヒドロキシ、チオール、ニトロ、ハロゲン、アミノ、ホルミル、カルボキシ、ニトリル、-NHCOR、-CONHR、-CO₂R、-COR、アリールまたはヘテロアリール（アルキル(R)、アリールおよびヘテロアリールは上述した通りである）などから選択された1～3個の置換分によって置換されている。

“Ar”によって示される“ヘテロアリール”および“複素環”なる用語は、2-または3-チエニル、2-または3-フラニル、2-または3-ピロリル、2-、4-または5-イミダゾリル、3-、4-または5-ピラゾリル、2-、4-または5-チアゾリル、3-、4-または5-イソチアゾリル、2-、4-または5-オキサゾリル、3-、4-または5-イソキサゾリル、3-または5-1,2,4-トリアゾリル、4-または5-1,2,3-トリアゾリル、テトラゾリル、2-、3-または4-ピリジニル、3-、4-または5-

10

20

30

40

50

ピリダジニル、2-ピラジニル、2-、4-または5-ピリミジニル、2-、3-、4-、5-、6-、7-または8-キノリニル、1-、3-、4-、5-、6-、7-または8-イソキノリニル、2-、3-、4-、5-、6-または7-インドリル、2-、3-、4-、5-、6-または7-ベンゾ [b] チエニル、2-、4-、5-、6-または7-ベンゾキサゾリル、2-、4-、5-、6-または7-ベンズイミダゾリル、2-、4-、5-、6-または7-ベンゾチアゾリル、1-または2-ピペラジニル、2-、3-または4-モルホリニル、2-、3-または4-チオモルホリニル、1-、2-または3-ピロリジニル、2-または3-テトラヒドロフラニル、2-、3-または4-テトラヒドロピラニル、2-、3-または4-ピペリジニル、1-、2-、4-、5-または6-テトラヒドロピリミジニル、2-ジオキソリニル、2-、4-または5-イミダゾリジニル、1-、2-、3-、4-、5-、6-または7-インドリニルである複素環式基を意味し、これらの基は、置換されていないかまたは上述したようなアルキル、上述したようなアリール、上述したようなアルコキシ、上述したようなチオアルコキシ、ヒドロキシ、チオール、ニトロ、ハロゲン、ホルミル、アミノ、カルボキシル、ニトリル、-NHCOR、-CO₂R、-COR（アルキルは上述した通りである）またはフェニルから選択された1～2個の置換分によって置換されている。

“ハロゲン”は、弗素、塩素、臭素または沃素である。

式1の化合物の若干は、さらに医薬的に許容し得る酸付加塩および（または）塩基塩を形成することができる。これらのすべての形態が本発明の範囲に包含される。

式1の化合物の医薬的に許容し得る酸付加塩は、塩酸、硝酸、燐酸、硫酸、臭化水素酸、沃化水素酸、弗化水素酸、亜燐酸などのような非毒性の無機酸から誘導された塩ならびに脂肪族モノ-およびジ-カルボン酸、フェニル-置換されたアルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族および芳香族スルホン酸などのような非毒性の有機酸から誘導された塩を包含する。すなわち、このような塩は、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、燐酸塩、第一燐酸塩、第二燐酸塩、メタ燐酸塩、ピロ燐酸塩、クロライド、ブロマイド、アイオダイド、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、蔞酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などを包含する。また、アミノ酸の塩、例えばアルギネートなどおよびグルコン酸塩、ガラクトウロン酸塩も企図される。例えばBerge S.M.等、“Pharmaceutical Salts”, Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19(1977)参照。上記塩基性化合物の酸付加塩は、普通の方法で、遊離塩基形態を塩を生成するのに十分な量の所望の酸と接触させることによって製造される。

医薬的に許容し得る塩基付加塩は、金属またはアミン、例えばアルカリまたはアルカリ土類金属または有機アミンを使用して形成される。陽イオンとして使用される金属の例は、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムなどである。適当なアミンの例は、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミンおよびプロカインである。例えば、Berge S.M.等、“Pharmaceutical Salts”, Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19(1977)参照。

上記酸性化合物の塩基付加塩は、普通の方法で、遊離酸形態を塩を生成するのに十分な量の所望の塩基と接触させることによって製造される。

本発明の化合物のあるものは、非溶媒和形態ならびに水和形態を包含する溶媒和形態で存在することができる。一般に、水和形態を包含する溶媒和形態は非溶媒和形態と均等でありそして本発明の範囲に包含されるように企図する。

本発明の化合物のあるものは、1または2以上のキラル中心を有しそしてそれぞれの中心はR(D)またはS(L)配置で存在することができる。本発明は、すべてのエナンチオマーおよびエピマー形態ならびにこれらの適当な混合物を包含する。

10

20

30

40

50

本発明の化合物は、広範囲の種々な経口のおよび非経口の投与形態で製造しそして投与することができる。すなわち、本発明の化合物は、注射によって、すなわち、静脈内的に、筋肉内的に、皮内的に、皮下に、十二指腸内的にまたは腹腔内に投与することができる。また、本発明の化合物は、吸入によって、例えば鼻内に投与することができる。さらに、本発明の化合物は、経皮的に投与することができる。当該技術に精通せし者に明らかであるように、以下の投与形態は、活性成分として式1の化合物または式1の化合物の相当する医薬的に許容し得る塩を含有することができる。

本発明の化合物から医薬組成物を製造するに際して、医薬的に許容し得る担体は、固体または液体であることができる。固体の形態の製剤は、粉末、錠剤、ピル、カプセル、カシエー、坐剤および分散性顆粒を包含する。固体の担体は、希釈剤、風味剤、結合剤、防腐剤、錠剤崩壊剤または封入物質として作用することのできる1種または2種以上の物質であることができる。

粉末においては、担体は、微細な活性成分と混合される微細な固体である。

錠剤においては、活性成分を、適当な割合で必要な結合性を有する担体と混合しそして所望の形状および大きさに圧縮する。

粉末および錠剤は、好ましくは活性化合物約5または10～約70%を含有する。適当な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、澱粉、ゼラチン、トラガントゴム、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、ココアバターなどである。“製剤”なる用語は、他の担体を有しているかまたは有していない活性成分が担体により囲まれ、活性成分が担体と一緒にいるカプセルを与える担体としての封入物質と活性化合物との処方を包含するよう企図する。同様に、カシエーおよびロゼンジも包含される。錠剤、粉末、カプセル、ピル、カシエーおよびロゼンジは、経口投与に適した固体の投与形態として使用することができる。

坐剤の製造に際しては、はじめに低融点ワックス、例えば脂肪酸グリセリドの混合物またはココアバターを融解しそして活性成分を、攪拌によって、その中に均一に分散する。それから、融解した均質な混合物を普通の大きさの型に注入し、冷却しそしてそれによって固化させる。

液状の形態の製剤は、溶液、懸濁液および乳濁液、例えば水または水性プロピレングリコール溶液を包含する。非経口的注射に際しては、液状製剤は、ポリエチレングリコール水溶液中の溶液として処方することができる。

経口的使用に適した水溶液は、活性成分を水に溶解しそして必要に応じて適当な着色剤、風味料、安定剤および濃化剤を加えることによって製造することができる。

経口的使用に適した水性懸濁液は、微細な活性成分を、粘稠物質、例えば天然または合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび他の公知の懸濁剤と一緒に、水に分散することによって製造することができる。

また、使用直前に経口投与用の液状形態の製剤に変換すべく企図された固体形態の製剤も包含される。このような液状形態は、溶液、懸濁液および乳濁液を包含する。これらの製剤は、活性成分のほかに、着色剤、風味料、安定剤、緩衝剤、人工および天然甘味料、分散剤、濃化剤、可溶化剤などを含有することができる。

医薬製剤は、好ましくは単位使用形態にある。このような形態においては、製剤は、適当な量の活性成分を含有する単位投与量に小分けされる。単位使用形態は、包装された錠剤、カプセルおよびバイアルまたはアンプル中の粉末のような不連続の量の製剤を含有する包装された製剤であることができる。また、単位使用形態は、カプセル、錠剤、カシエーまたはロゼンジそれ自体であってもよくまたはそれは包装された形態にあるこれらの何れかの適当な数であってもよい。

単位投与製剤における活性化合物の量は、特定の適用および活性成分の力価によって、0.1mg～100mg、好ましくは0.5mg～100mgに変化または調節することができる。必要に応じて、組成物は、また他の相溶性の治療剤を含有することができる。

レトロウイルスプロテアーゼのアンタゴニストとして、HIVを包含するレトロウイルスに

10

20

30

40

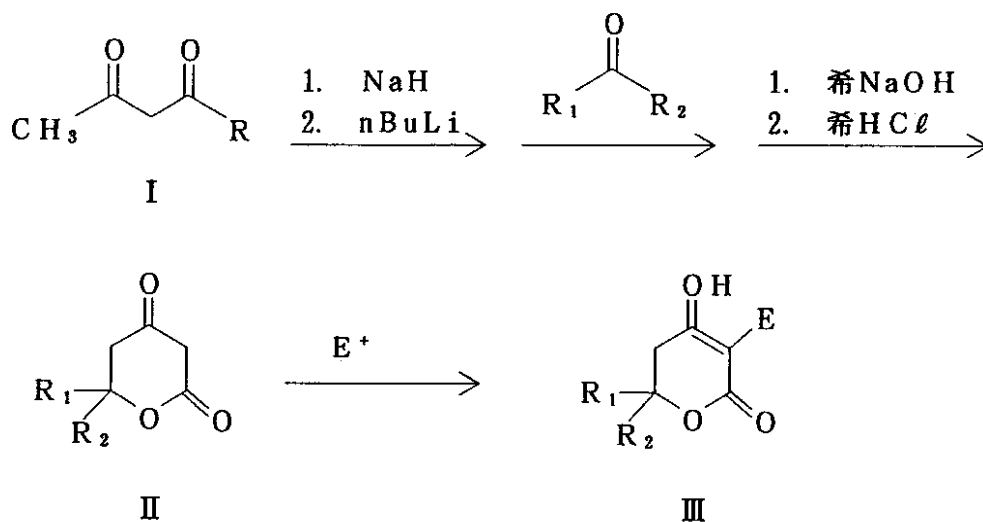
50

より起こる感染を治療する剤としてまたはAIDSによる疾患を治療する剤としての治療において、本発明の医薬的方法に利用される化合物は、一日につき約0.01mg～約100mg/kgの初期使用量で投与される。約0.01mg～約10mg/kgの一日当りの投与量範囲が好ましい。しかしながら、使用量は患者の必要性、処理される疾患の程度、使用される化合物によって変化することができる。特定の状況に対する適当な使用量の決定は、当業者の熟練の範囲にある。一般に、治療は、化合物の最適の投与量より少ない小使用量で開始される。その後、状況下における最適の作用に達するまで、使用量を少しずつ増大する。便宜上、必要に応じて、全体の日当りの使用量を分割しそして一日中小量ずつ投与することができる。

4.1 5,6-ジヒドロピロン誘導体に対する一般的合成方法。

以下に示すスキーム I は、置換されたジヒドロピロン III の製法を説明するものである。

スキーム I



E = アルキル、チオアルキル

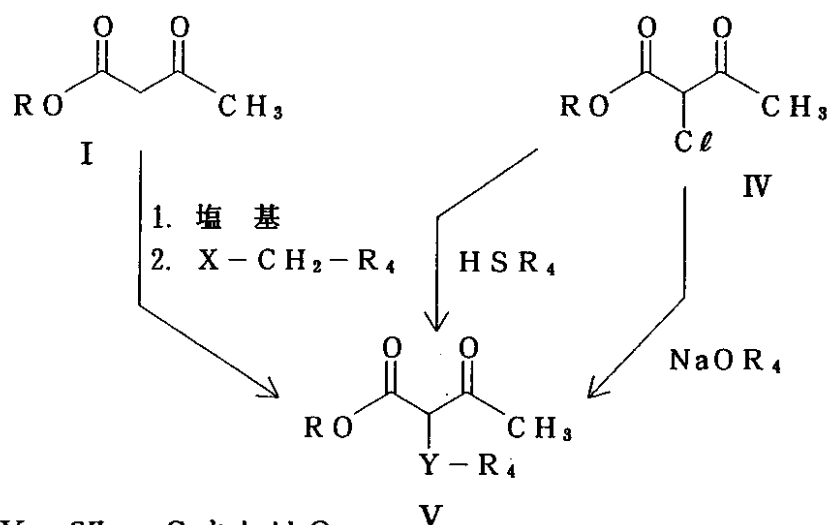
アセト酢酸メチル (I) を、順次に、 $-20^{\circ}\text{C} \sim +10^{\circ}\text{C}$ で THF または エーテル 中で金属水素化物、好ましくは水素化ナトリウムで、および $-20^{\circ}\text{C} \sim +10^{\circ}\text{C}$ で THF または エーテル のような溶剤中で強塩基、普通 $n\text{-BuLi}$ で処理して、ジアニオンを生成させる。反応混合物を、適当に置換されたアルデヒドまたはケトンでクエンチ (quench) し、さらに 15 分～24 時間反応させそして最後に処理して β -ケトラクトン (ジヒドロピロン) II を得る。化合物 II を、 $25^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ で トリエチルアミン および (または) 重炭酸ナトリウム のような不活性塩基を含有するエノタールまたは DMF 溶液中でチオトシレート、ハロゲン化アルキルなどのような適当な求電子試薬で処理することによって標的ピロン III を製造する。

本発明の化合物の上記のおよび他の合成の目的に対して、出発物質、反応中間体または反応生成物中に存在する反応性官能基は、反応条件に対して実質的に不活性である反応性官能基を与える保護基を使用して、化学反応中保護することができる。(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, 2ed., T.W.Green and P.G.Wuts, John Wiley & Sons, New York, NY 1991 参照)。すなわち、例えば、次のような保護基を利用して、適当なアミノ基、ヒドロキシルおよび関連した反応性の他の基を保護することができる：カルボン酸アシル基、例えばホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル；アルコキシカルボニル基、例えばエトキシカルボニル、 t -ブトキシカルボニル (BOC)、 β, β, β -トリクロロエトキシカルボニル (TCEC)、 β -ヨードエトキシカルボニル；アリールオキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル、 p -メトキシベンジルオキシカルボニル、フェノキシカルボニル；トリアルキルシリル基、例えばトリメチルシリルおよび t -ブチルジメチルシリル (TBDMS)；およびトリチル、テトラヒドロピラニル、ビニルオキシカルボニル、 O -ニトロフェニルスルフェニル、ジフェニルホスフィニル、 p -トルエンスルホニ

ルおよびベンジルのような基を利用することができる。保護基は、合成反応の完了後に、当業者に知られている操作により除去することができる。例えばBOC基はアシドリシスによって、トリチル基は水素化分解によって、TBDMSはフルオリドイオンで処理することによってそしてTCECは亜鉛で処理することによって除去することができる。

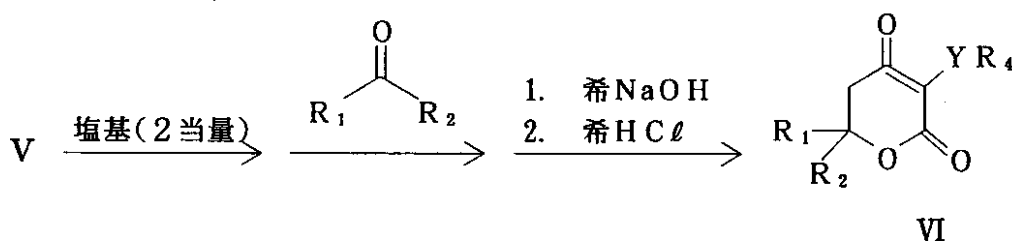
スキームIIは、C-3において置換されたジヒドロピロンの他の合成方法を説明する。

スキームII



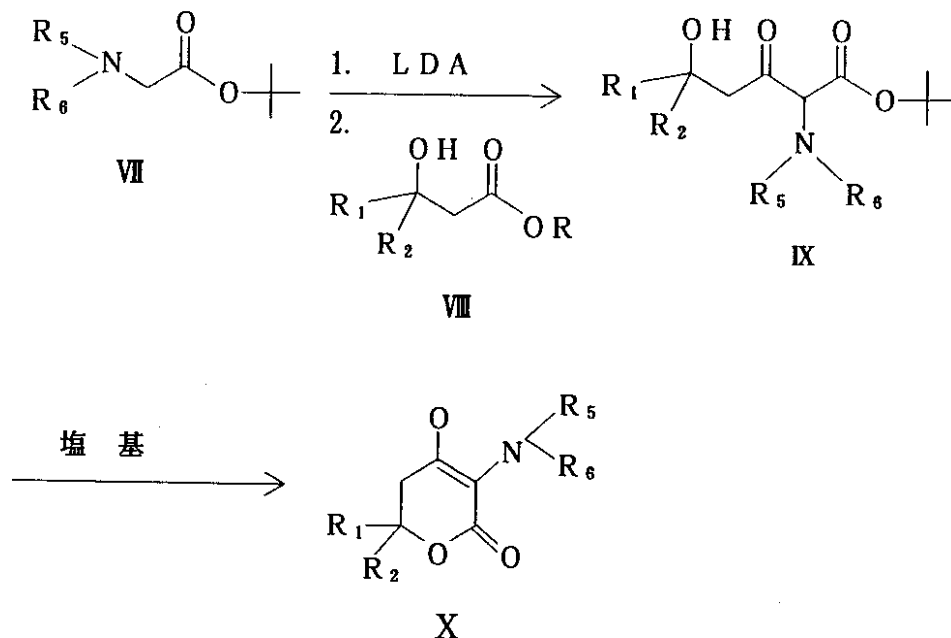
R_4 = 置換されないまたは置換されたアルキルまたはアリール

R = アルキル



アセト酢酸エステル I を、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 10^{\circ}\text{C}$ で THF、エーテルまたはアルコールのような適当な溶剤中で、水素化ナトリウムまたはナトリウムエトキシドのような塩基で処理しそして得られたアニオンを、適当に置換されたアルキルまたはベンジルハライド、普通ブロマイドまたはアイオダイドでクエンチしてケトエステル V ($\text{Y} = \text{CH}_2$) を得る。または、このようにする代りに、クロロアセト酢酸エステル IV を、 $-10^{\circ}\text{C} \sim +25^{\circ}\text{C}$ でジクロロメタンのような適当な溶剤中で、好ましくはトリエチルアミン、ピペリジンまたはピリジンのような適当な塩基の存在下においてチオールと反応させてケトエステル ($\text{Y} = \text{S}$) を得る (Z. Yoshida 等, Tetrahedron 26:2987(1970) 参照)。必要なチオールは、Newman-Kwart 転位によって相当するフェノールから [例えば H. Kwart および H. Omura, J. Amer. Chem. Soc. 93:7250 (1971); M. S. Newman および F. W. Hetzel, Org. Syn. Coll. Vol. VI:824(1988); M. S. Newman および H. A. Karnes, J. Org. Chem. 31:3980(1966) 参照] またはニッケル触媒の存在におけるチオ尿素との求核置換によって相当するヨードベンゼンから [K. Takagi, Chem. Letters 1307(1985)] 製造することができる。同様に、 $-10^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ でのベンゼン、DMF または THF および HM PA の混合物のような適当な溶剤中における IV とアルコキシドとの反応は、アセト酢酸エステル V ($\text{Y} = \text{O}$) を与える [T. Sasaki 等, Tetrahedron 38:85(1982) 参照]。その後、中間体 V は、上記スキーム I に述べた一般的操作によってジヒドロピロン VI に変換する。3-位にアミノ置換分を有する類似体は、スキーム III に示したようにして製造することができる。

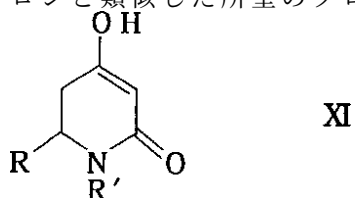
スキーム III



エステルVIIを、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ でTHFまたはエーテルのような適当な溶剤中でリチウムジイソプロピルアミドのような適当な塩基で処理しそして得られたアニオンを、エステルVIIIのような適当に置換されたアシル化剤と反応させてケトエステルIXを得る。例えば水酸化ナトリウムまたはナトリウムアルコキシドのような適当な塩基による処理によってIXを環化して所望のジヒドロピロリXを得る。

III、VIまたはXのような4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オンの何れも、 R_1 または R_2 置換分の1個に適当な脱離基（例えばハロゲン、アセテート、トシレートなど）を含有するように構成することができる。このような脱離基は、第一級アミンまたは第二級アミンにより置換してさらに R_1 または R_2 置換分を形成することができる。このような置換は、 $-10^{\circ}\text{C} \sim 125^{\circ}\text{C}$ でアルコールまたはDMFまたはDMSOで実施される。同様に、 R_1 または R_2 がカルボン酸関連基を含有する場合は、このような基に対する化学反応によって、さらに他の R_1 または R_2 置換分を形成することができる。このような反応は、当該技術においてよく知られている方法を使用するエステル化またはアミド形成を包含する。

さらに、以下に示すXIのような4-ヒドロキシ-2(1H)-ピリジノン³⁰は、当該技術において既知であり〔例えばM.J.Ashton等、Heterocycles 28:(2)1015(1989)参照〕そして上記スキームIに示したII $\rightarrow$ IIIの変換に使用した反応と同様な反応を使用して5,6-ジヒドロピロンと類似した所望のプロテアーゼ阻害剤および抗ウイルス剤に変換することができる。



置換された1,3-シクロヘキサジオンは、Werbel [J.Med.Chem.35:3429-47(1992)およびその中に引用された文献]により記載されているようにして製造することができる。1,3-シクロヘキサジンは、変換II $\rightarrow$ IIIに対して使用した反応と同様な反応を使用して、置換された類似体に変換することができる。

テトラヒドロ(チオ)ピラン-2,4-ジオン誘導体は、米国特許第4,842,638号およびその中に引用された文献に記載されているようにして製造することができる。テトラヒドロ(チオ)ピラン-2,4-ジオンは、II $\rightarrow$ IIIの変換に対して使用した反応と同様な反応を使用して、種々な置換された類似体に変換することができる。

3-位にチオ部分を含有する誘導体は、また、スキームIVに示したようにして製造することができる。

10

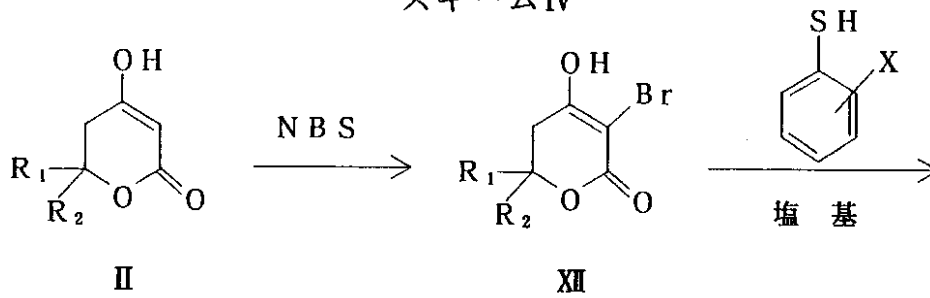
20

30

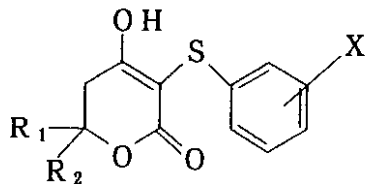
40

50

スキームⅣ



10



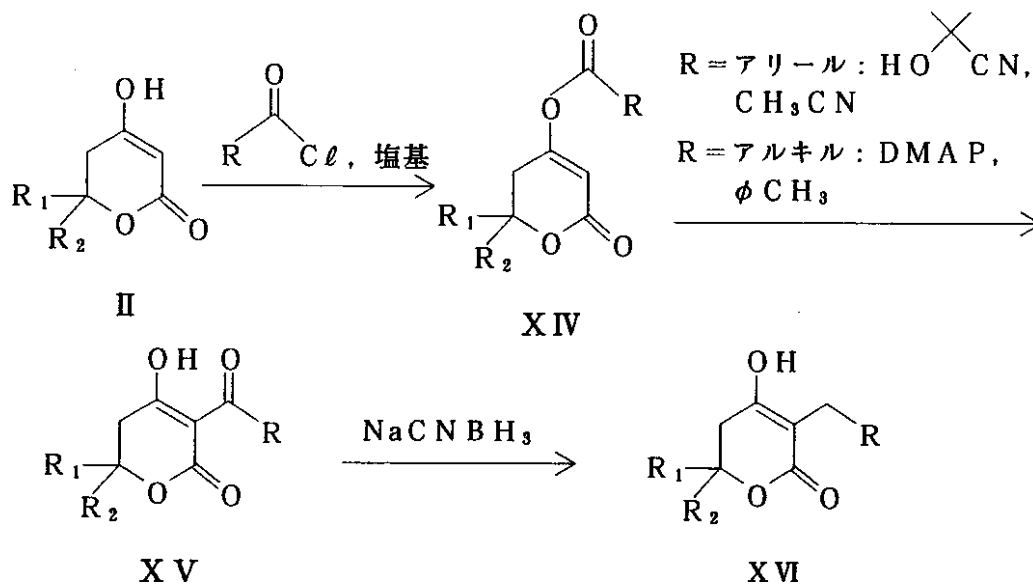
XIII

ジヒドロピロンIIを、t-ブタノールのような適当な溶剤中で、N-ブロモサクシンイミドのような適当な臭素化剤で1～18時間処理する。得られたプロモ中間体XIIを、0℃～+25℃でジクロロメタンのような適当な溶剤中で、普通ピリジンまたはピペリジンのような適当な塩基の存在下においてチオールと反応させて所望の生成物XIIIを得る。

20

3-位に炭素置換分を含有する誘導体の他の合成方法は、スキームVに示される通りである。

スキームV



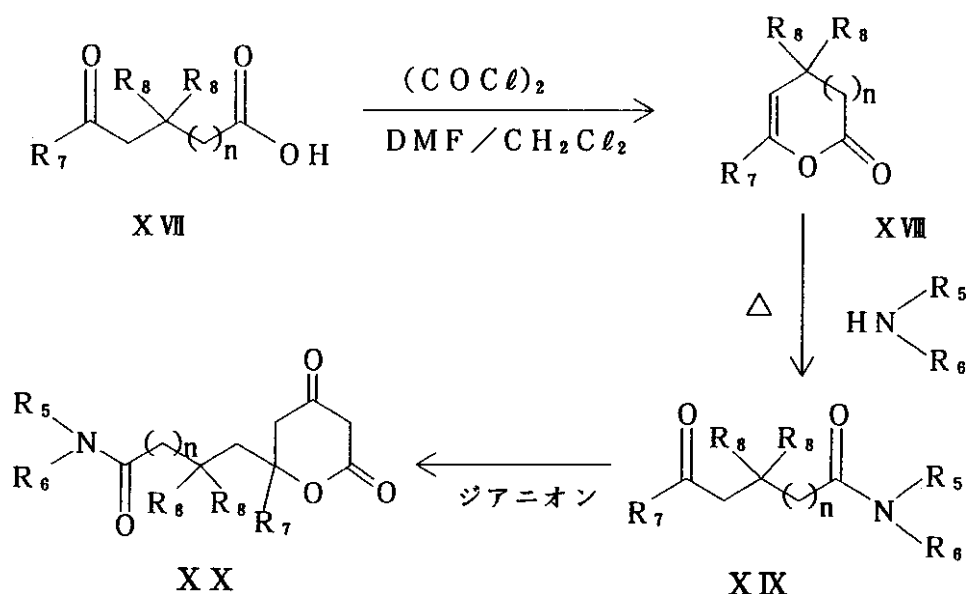
30

ジヒドロピロンIIを、適当な酸クロライドと反応させそして生成物を、米国特許第4,842,635号(1989)に記載されている操作によって転位させて中間体XVを得る。XVのケト基を、シアノ硼水素化ナトリウムまたは触媒の存在下における水素のような適当な還元剤でメチレンに変換させて化合物XVIを得る。

40

スキームVIにおいては、R₁またはR₂として複合アミド含有側鎖を有するある4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン(例えばIIIまたはVI)を製造する任意的な方法を示す。

スキーム VI



10

文献条件により製造された必要な酸XVIIを、0～75℃の温度でDMFおよびジクロロメタン中でラクトンXVIIIに環化する。このラクトンを、75～110℃で、正味またはトルエンの

20

ような溶剤中で適当に置換されたアミンにより開環してケトンアミドXIXを得る。このアミドXIXを、スキームIに記載したようにジアニオンで処理してラクトンXXを得る。このものは、R₁が新規なアミド含有鎖であるIIと同一である。XXは、スキームIに記載した条件を使用して標的化合物に変換することができる。

本発明の化合物は互変異性形態、すなわちスキームIに示したエノールおよびケト形態で存在することができる。このような形態ならびにそれらの混合物は、いずれも本発明の好ましい見地である。

置換されたフェニルプロピオフェノン、触媒として5%Pd付BaSO₄を使用してテトラヒドロフラン中で相当するカルコンを水素添加することにより製造される。

30

カルコンは、KohlerおよびChadwell、Org.Synth.Coll.Vol.I,78,1941によって製造される。

4.2 5,6-ジヒドロピロン誘導体を製造する操作

一般的方法1

アセト酢酸メチルを、0℃の無水のテトラヒドロフラン中のヘキサン洗浄した水素化ナトリウムのスラリーに加えそして反応混合物を0℃で攪拌(15分～1時間)する。それからn-ブチルリチウムを0℃で加えそして反応混合物を0℃で攪拌(15分～1時間)する。テトラヒドロフラン中のアルデヒドまたはケトンにジアニオンを加えそして反応混合物を0℃で攪拌(15分～24時間)しそして室温に加温(15分～24時間)する。反応混合物に水を加えそして混合物を15分～一夜攪拌する。ジエチルエーテルで抽出した後、水性層を0℃で酸(2～6N HCl)で酸性にしてpH1～2となしそして水性層を酢酸エチルまたはCH₂Cl₂で抽出する。酸溶液の有機抽出液を、合し、MgSO₄上で乾燥しそして濃縮する。

40

実施例 A

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、アセト酢酸メチル13.67g、油中のNaH 60%分散液8.5g、ヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム73.6ml、ベンズアルデヒド10gおよびテトラヒドロフラン300mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。アルデヒドの添加後、反応混合物を-78℃で15分攪拌し、それから一夜室温に加温した。濃縮後、固体を濾去した。融点145～146℃。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.8-3.05(m, 2H), 3.5(d, 1H), 3.7(d, 1H), 5.7(dd, 1H), 7.3-7.5(m, 5H)。

実施例 B

50

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(2-メチルプロピル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、アセト酢酸メチル12g、油中のNaH 60%分散液4.3g、ヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム64.5ml、イソバレロフェノン10gおよびテトラヒドロフラン300mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。フェノンの添加後、反応混合物を、-78℃で15分そして室温で2時間攪拌した。粗製の反応混合物を、溶離剤として6/40~40/60のヘキサン/酢酸エチルを使用してフラッシュクロマトグラフィー処理した。固体をジエチルエーテルからすりつぶした。融点123.5~125℃。¹H NMR(CDCl₃) δ 0.81(d, 3H), 0.89(d, 3H), 1.6-1.7(m, 1H), 1.91(m, 2H), 2.90(d, 1H), 2.95(d, 1H), 3.25(d, 1H), 3.35(d, 1H), 7.25-7.45(m, 5H)。

10

実施例 C

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、アセト酢酸メチル5ml、油中のNaH 60%分散液2.0g、ヘキサン中の2.0M n-ブチルリチウム25ml、4-メトキシベンズアルデヒド7.0mlおよびテトラヒドロフラン150mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。アルデヒドの添加後、反応混合物を0℃で15分攪拌し、それから一夜室温に加温した。粗製生成物を、ジエチルエーテルからすりつぶして固体を得た。融点159~162℃(分解)。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.91(dd, 2H), 3.75(dd, 2H), 3.83(s, 3H), 5.66(dd, 1H), 6.93-9.97(m, 2H), 7.30-7.34(m, 2H)。

実施例 D

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、アセト酢酸メチル10ml、油中のNaH 60%分散液4.0g、ヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム60ml、4-メチルチオベンズアルデヒド18.8mlおよびテトラヒドロフラン200mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。アルデヒドの添加後、反応混合物を0℃で15分攪拌し、それから一夜室温に加温した。粗製生成物をジエチルエーテルからすりつぶして固体を得た。融点139~141℃。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.51(s, 3H), 2.92(dd, 2H), 3.58(dd, 2H), 5.68(dd, 1H), 7.27-7.31(m, 4H)。

実施例 E

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、アセト酢酸メチル10ml、油中のNaH 60%分散液3.7g、ヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム58ml、p-トリアルデヒド10.9mlおよびテトラヒドロフラン250mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。アルデヒドの添加後、反応混合物を、0℃で15分攪拌し、それから一夜室温に加温した。粗製生成物をジエチルエーテルからすりつぶして固体を得た。融点138~139℃。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.39(s, 3H), 2.93(dd, 2H), 3.58(dd, 2H), 5.69(dd, 1H), 7.23-7.31(m, 4H)。

実施例 F

6-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、アセト酢酸メチル5.0ml、油中のNaH 60%分散液2.0g、ヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム31.5ml、4-(1,1-ジメチルエチル)ベンズアルデヒド9.0gおよびテトラヒドロフラン100mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。アルデヒドの添加後、反応混合物を0℃で15分攪拌し、それから一夜室温に加温した。粗製生成物をジエチルエーテルからすりつぶして固体を得た。融点164~165℃。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.33(s, 9H), 2.94(dd, 2H), 3.59(dd, 2H), 5.69(dd, 1H), 7.31-7.47(m, 4H)。

実施例 G

6-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、アセト酢酸メチル10ml、油中のNaH 60%分散液3.9g、ヘキサン中の1.6M

40

30

50

n-ブチルリチウム58ml、4-クロロベンズアルデヒド13.5gおよびテトラヒドロフラン250mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。アルデヒドの添加後、反応混合物を0℃で15分攪拌し、それから一夜室温に加熱した。粗製生成物をジエチルエーテルからすりつぶして固体を得た。融点149～150℃。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.83(dd, 1H), 2.95(dd, 1H), 3.60(dd, 2H), 5.67(dd, 1H), 7.33-7.44(m, 4H)。

実施例 H

6-(3-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、アセト酢酸メチル5.0ml、油中のNaH 60%分散液2.0g、ヘキサン中の2.0M n-ブチルリチウム25ml、3-クロロベンズアルデヒド6.5mlおよびテトラヒドロフラン150mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。アルデヒドの添加後、反応混合物を0℃で15分攪拌し、それから一夜室温に加熱した。粗製生成物を、ジエチルエーテルからすりつぶして固体を得た。融点122～124℃。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.83(dd, 1H), 2.96(dd, 1H), 3.60(dd, 2H), 5.68(dd, 1H), 7.25-7.42(m, 4H)。

10

実施例 I

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、アセト酢酸メチル5.0ml、油中のNaH 60%分散液2.0g、ヘキサン中の2.0M n-ブチルリチウム25ml、4-ベンジルオキシベンズアルデヒド12.0gおよびテトラヒドロフラン150mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。アルデヒドの添加後、反応混合物を0℃で15分攪拌し、それから一夜室温に加熱した。粗製生成物をジエチルエーテルからすりつぶして固体を得た。融点165～166℃。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.91(dd, 2H), 3.56(dd, 2H), 5.09(s, 2H), 5.65(dd, 1H), 6.98-7.04(m, 2H), 7.30-7.44(m, 7H)。

20

実施例 J

6-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、アセト酢酸エチル13.0g、油中のNaH 50%分散液5.3g、ヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム60ml、4-ビフェニルカルボクソアルデヒド16.3gおよびテトラヒドロフラン300mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。アルデヒドの添加後、反応混合物を0℃で15分攪拌し、それから一夜室温に加熱した。粗製生成物をジエチルエーテルからすりつぶして固体を得た。融点150～152℃。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.97(dd, 2H), 3.60(dd, 2H), 5.77(dd, 1H), 7.27-7.68(m, 9H)。

30

実施例 K

6-[[(1,1'-ビフェニル)-4-イルオキシ]メチル]-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、アセト酢酸メチル4.76g、油中のNaH 50%分散液1.97g、ヘキサン中の2.1M n-ブチルリチウム19.5ml〔[1,1'-ビフェニル]-4-イルオキシ〕-アセトアルデヒド8.7gおよびテトラヒドロフラン200mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。アルデヒドの添加後、反応混合物を0℃で60分攪拌し、それから一夜室温に加熱した。粗製生成物をジエチルエーテルからすりつぶして固体を得た。融点152～154℃。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.83(dd, 1H), 2.95(dd, 1H), 3.61(dd, 2H), 4.23(dd, 1H), 4.38(dd, 1H), 5.03-5.07(m, 1H), 6.94-6.98(m, 2H), 7.30-7.57(m, 7H)。

40

実施例 L

6-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-6-ブチル-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、アセト酢酸エチル13g、油中のNaH 60%分散液5.3g、ヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム60ml、1-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-1-ペンタノン21gおよびテトラヒドロフラン300mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。ケトンの添加後、反応混合物を、-78℃で15分および室温で2時間攪拌した。粗製反応混合物から固体を得、これをCH₂Cl₂でおよび酢酸エチルで2回洗浄した。融点165～170℃

50

。¹H NMR(d₆-DMSO) δ 0.7-1.9(m, 7H), 2.0(m, 2H), 3.0(s, 2H), 4.9(s, 1H), 7.3-7.8(m, 9H), 11.3(s, 1H)。

実施例 M

4-[2,3-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル]-ベンゾニトリル(±)

標記化合物は、アセト酢酸メチル5.0ml、油中のNaH 60%分散液2.0g、ヘキサン中の2.0M n-ブチルリチウム25ml、4-シアノベンズアルデヒド7.6gおよびテトラヒドロフラン150mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。アルデヒドの添加後、反応混合物を0℃で10分攪拌し、それから一夜室温に加温した。粗製生成物をジエチルエーテルからすりつぶして固体を得た。融点149~152℃。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.80(dd, 1H), 2.99(dd, 1H), 3.65(dd, 2H), 5.75(dd, 1H), 7.55(d, 2H), 7.75(d, 2H)。

10

実施例 N

6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、アセト酢酸メチル10ml、油中のNaH 60%分散液3.7g、ヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム58ml、4-トリフルオロメチルベンズアルデヒド11.5gおよびテトラヒドロフラン250mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。アルデヒドの添加後、反応混合物を0℃で10分、それから室温で30分攪拌した。粗製生成物をジエチルエーテルからすりつぶして固体を得た。融点155~156℃。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.83(dd, 1H), 2.99(dd, 1H), 3.58(dd, 2H), 5.76(dd, 1H), 7.50-7.76(m, 4H)。

20

実施例 O

6-(3,5-ジクロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、アセト酢酸メチル25ml、油中のNaH 60%分散液1.0g、ヘキサン中の2.0M n-ブチルリチウム12.5ml、3,5-ジクロロベンズアルデヒド5.1gおよびテトラヒドロフラン75mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。アルデヒドの添加後、反応混合物を0℃で10分攪拌し、それから一夜室温に加温した。粗製生成物をジエチルエーテルからすりつぶして固体を得た。融点135~137℃。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.78(dd, 1H), 2.97(dd, 1H), 3.63(dd, 2H), 5.64(dd, 1H), 7.31-7.40(m, 3H)。

実施例 P

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(ペンタフルオロフェニル)-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、アセト酢酸メチル2.5ml、油中のNaH 60%分散液1.0gヘキサン中の2.0M n-ブチルリチウム12.5ml、ペンタフルオロベンズアルデヒド3.4mlおよびテトラヒドロフラン75mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。アルデヒドの添加後、反応混合物を0℃で10分攪拌し、それから一夜室温に加温した。粗製生成物をジエチルエーテルからすりつぶして固体を得た。融点176~178℃。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.89(dd, 1H), 3.15(dd, 1H), 3.70(dd, 2H), 6.02(dd, 1H)。

30

実施例 Q

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルフェニル)-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、アセト酢酸メチル2.0ml、油中のNaH 60%分散液0.8gヘキサン中の2.0M n-ブチルリチウム10ml、3-メチルベンズアルデヒド2.6mlおよびテトラヒドロフラン100mlを使用して一般的方法1に記載したようにして製造した。アルデヒドの添加後、反応混合物を0℃で10分攪拌し、それから一夜室温に加温した。粗製生成物をジエチルエーテルからすりつぶして固体を得た。融点137~138℃。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.38(s, 3H), 2.88(dd, 1H), 2.95(dd, 1H), 3.57(dd, 2H), 5.68(dd, 1H), 7.16-7.33(m, 4H)。

40

実施例 R

6-(2-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン(+/-)

50

標記化合物は、アセト酢酸メチル2.5ml、油中のNaH 60%分散液1.0g、ヘキサン中の2.0M n-ブチルリチウム12.5ml、2-クロロベンズアルデヒド3.3mlおよびテトラヒドロフラン75mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。アルデヒドの添加後、反応混合物を0℃で10分それから室温で2時間攪拌した。粗製生成物をジエチルエーテルからすりつぶして固体を得た。融点124~125℃。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.63(dd, 1H), 3.10(dd, 1H), 3.68(dd, 2H), 6.07(dd, 1H), 7.3-7.65(m, 4H)。

実施例 S

6-ブチル-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン (+/-)

標記化合物は、アセト酢酸メチル2.7ml、油中のNaH 60%分散液1.1g、ヘキサン中の2.0M n-ブチルリチウム12.5ml、バレロフェノン5.0mlおよびテトラヒドロフラン125mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。ケトンの添加後、反応混合物を0℃で10分攪拌し、それから一夜室温に加温した。粗製生成物をジエチルエーテルからすりつぶして固体を得た。融点124~126℃。¹H NMR(CDCl₃) δ 0.85(t, 3H), 1.28(m, 4H), 1.97(m, 2H), 2.90(dd, 2H), 3.30(dd, 2H), 7.28-7.42(m, 5H)。

実施例 T

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-プロピル-2H-ピラン-2-オン (+/-)

標記化合物は、アセト酢酸メチル5ミリモル、油中のNaH 60%分散液5.5ミリモル、ヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム5.5ミリモル、ブチロフェノン5.5ミリモルおよびテトラヒドロフラン14mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。ケトンの添加後、反応混合物を0℃で90分攪拌した。反応混合物を、飽和NH₄Cl溶液に注加しそして酢酸エチルで抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥し、濃縮しそして残留物を、溶離剤として80/20のヘキサン/酢酸エチルを使用して、フラッシュクロマトグラフィー処理した。アルドール生成物を0.1N NaOH 100ml中で室温で3.5時間攪拌した。反応混合物を一般的方法1におけるように処理しそして生成物をジエチルエーテルからすりつぶして固体を得た。融点131.5~132℃。¹H NMR(CDCl₃) δ 0.88(t, 3H), 1.1-1.4(m, 2H), 1.95(m, 2H), 2.90(d, 1H), 2.92(d, 1H), 3.25(d, 1H), 3.35(d, 1H), 7.2-7.4(m, 5H)。

実施例 U

5,6-ジヒドロ-6-ペンチル-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン (+/-)

標記化合物は、アセト酢酸メチル10ミリモル、油中のNaH 60%分散液11ミリモル、ヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム10.5ミリモル、ヘキサノフェノン10ミリモルおよびテトラヒドロフラン28mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。反応混合物を濃縮することによって、固体を析出させ、これをエーテルと一緒にすりつぶしそして濾過した。融点123~124℃。¹H NMR(CDCl₃) δ 0.83(t, 3H), 1.1-1.4(m, 6H), 1.9-2.0(m, 2H), 2.90(d, 1H), 2.92(d, 1H), 3.25(d, 1H), 3.35(d, 1H), 7.2-7.5(m, 5H)。

実施例 V

5,6-ジヒドロ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン (+/-)

標記化合物は、アセト酢酸メチル25ミリモル、油中のNaH 60%分散液27.5ミリモル、ヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム26.25ミリモル、イソヘキサノフェノン25ミリモルおよびテトラヒドロフラン70mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。反応混合物を濃縮して固体を析出させ、これをエーテルと一緒にすりつぶして濾過した。融点134~136℃。¹H NMR(CDCl₃) δ 0.83(dd, 6H), 1.1-1.3(m, 2H), 1.4-1.6(m, 1H), 1.9-2.1(m, 2H), 2.90(d, 1H), 2.92(d, 1H), 3.25(d, 1H), 3.35(d, 1H), 7.2-7.5(m, 5H)。

実施例 W

5,6-ジヒドロ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン

標記化合物は、アセト酢酸メチル20ミリモル、油中のNaH 60%分散液22ミリモル、ヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム21ミリモル、ベンゾフェノン20ミリモルおよびテトラヒドロフラン70mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。反応混合物を

10

20

30

40

50

濃縮して固体を析出させ、これをエーテルと一緒にすりつぶしそして濾過した。融点170.5~173°C。¹H NMR(CDCl₃) δ 3.18(s, 2H), 3.4(s, 2H), 7.3-7.5(m, 10H)。

実施例 X

5,6-ジヒドロ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン (+/-)

標記化合物は、アセト酢酸メチル25ミリモル、油中のNaH 60%分散液27.5ミリモル、ヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム26.25ミリモル、3-フェニルプロピオフェノン25ミリモルおよびテトラヒドロフラン70mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。反応混合物を濃縮して固体を析出させ、これをエーテルと一緒にすりつぶしそして濾過した。融点130~130.55°C。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.2-2.4(m, 2H), 2.4-2.6(m, 1H), 2.6-2.8(m, 1H), 2.9(d, 1H), 3.0(d, 1H), 3.3(d, 1H), 3.4(d, 1H), 7.0-7.5(m, 15H)。 10

実施例 Y

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2(1H)-ピリジノン (±)

この化合物は、アセトニトリル中で還流することによって、6-フェニル-2,4-ジオキソピペリジンを3-カルボン酸メチル〔Ashton等, Heterocycles 28:(2)1015(1989)〕の脱カルボキシル化〔Toda等, J.Antibiotics 23:(2)173(1980)〕により製造した。溶剤を除去して固体を得た。融点166~169°C。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.77(dd, 1H), 2.90(dd, 1H), 3.38(s, 2H), 4.80(dd, 1H), 6.40(s, 1H), 7.32-7.46(m, 5H)。

実施例 Z

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェノキシメチル-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン (+/-) 20

標記化合物は、アセト酢酸メチル0.85ml、油中のNaH 60%分散液350mg、ヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム5ml、2-フェノキシ-1-フェニルエタノン2.0gおよびテトラヒドロフラン60mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。ケトンの添加後、反応混合物を0°Cで15分攪拌し、それから室温に加温しそして1時間攪拌した。粗製生成物をジエチルエーテルからすりつぶして固体を得た。融点133~135°C。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 3.03(d, 1H), 3.35(d, 1H), 4.18(dd, 2H), 4.90(s, 1H), 6.92-6.95(m, 3H), 7.24-7.49(m, 7H), 11.56(s, 1H)。

実施例 A 1

6-(2-ベンゾ〔1,3〕ジオキサール-5-イル-エチル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン (+/-) 30

標記化合物は、アセト酢酸メチル0.22ml、油中のNaH 60%分散液90mg、ヘキサン中の2.1M n-ブチルリチウム1ml、3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオフェノン500mgおよびテトラヒドロフラン15mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。ケトンの添加後、反応混合物を0°Cで15分攪拌し、それから室温に加温しそして2時間攪拌した。粗製生成物をジエチルエーテルからすりつぶして固体を得た。融点112~114°C。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.20-2.28(m, 2H), 2.37-2.44(m, 1H), 2.61-2.69(m, 1H), 2.95(dd, 2H), 3.32(dd, 2H), 5.90(s, 2H), 6.25-6.70(m, 3H), 7.33-7.44(m, 5H)。

実施例 B 1

6-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-エチル]-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン (+/-) 40

標記化合物は、アセト酢酸メチル1.7ml、油中のNaH 60%分散液630mg、ヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム9.85ml、3-(3,4-ジクロロフェニル)プロピオフェノン4.0gおよびテトラヒドロフラン150mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。ケトンの添加後、反応混合物を0°Cで15分攪拌し、それから室温に加温しそして4時間攪拌した。粗製生成物をジエチルエーテルからすりつぶして固体を得た。融点145~147°C。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.18-2.35(m, 2H), 2.39-2.50(m, 1H), 2.68-2.80(m, 1H), 2.96(dd, 2H), 3.36(dd, 2H), 6.90-7.50(m, 8H)。

実施例 C 1

6-[2-(4-フルオロフェニル)-エチル]-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6 50

ーフェニルー2H-ピランー2-オン (+/-)

標記化合物は、アセト酢酸メチル3.1ml、油中のNaH 60%分散液1.2g、ヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム18ml、3-(4-フルオロフェニル)プロピオフェノン6.0gおよびテトラヒドロフラン200mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。ケトンの添加後、反応混合物を0℃で15分攪拌し、それから室温に加温しそして4時間攪拌した。粗製生成物をジエチルエーテルからすりつぶして固体を得た。融点155~157℃。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.23-2.29(m, 2H), 2.42-2.52(m, 1H), 2.67-2.78(m, 1H), 2.97(dd, 2H), 3.35(dd, 2H), 7.34-7.47(m, 5H), 6.91-7.07(m, 4H)。

実施例 D 1

5,6-ジヒドロ-6-ヘキシル-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン (±) 10

標記化合物は、アセト酢酸メチル25ミリモル、油中のNaH 60%分散液27.5ミリモル、ヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム26.25ミリモル、ヘプタノフェノン25ミリモルおよびテトラヒドロフラン70mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。反応混合物を濃縮して固体を析出させ、これをエーテルと一緒にすりつぶしそして濾過した。融点119~120.5℃。¹H NMR(CDCl₃) δ 0.84(t, 3H), 1.1-1.4(m, 8H), 1.9-2.0(m, 2H), 2.89(d, 1H), 2.93(d, 1H), 3.24(d, 1H), 3.35(d, 1H), 7.2-7.5(m, 5H)。

実施例 E 1

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-メチルペンチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン (±) 20

標記化合物は、アセト酢酸メチル14.2ミリモル、油中のNaH 60%分散液15.6ミリモル、ヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム14.9ミリモル、イソヘプタノフェノン14.2ミリモルおよびテトラヒドロフラン50mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。イソヘプタノフェノンは、VogelによってPractical Organic Chemistry 1978, 770-775に記載されているように、ベンゼン中で適当な酸クロライドをAlCl₃と反応させることによって製造した。反応混合物を濃縮して固体を析出させ、これを酢酸エチルから再結晶した。融点124~125℃。¹H NMR(CDCl₃) δ 0.80(d, d, 6H), 1.1-1.2(m, 2H), 1.15-1.40(m, 2H), 1.4-1.5(m, 1H), 1.9-2.0(m, 2H), 2.88(d, 1H), 2.9(d, 1H), 3.2(d, 1H), 3.3(d, 1H), 7.2-7.5(m, 5H)。

実施例 F 1

6-(シクロペンチルメチル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン (±) 30

標記化合物は、アセト酢酸メチル25ミリモル、油中のNaH 60%分散液27.5ミリモル、ヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム26.25ミリモル、2-シクロペンチル-1-フェニル-エタノン25ミリモルおよびテトラヒドロフラン70mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。2-シクロペンチル-1-フェニル-エタノンはVogelによってPractical Organic Chemistry 1978, 770-775に記載されているように、ベンゼン中で適当な酸クロライドをAlCl₃と反応させることによって製造した。反応混合物を濃縮して固体を析出させ、これを酢酸エチルから再結晶した。融点158~160℃。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 0.8-0.9(m, 1H), 1.0-1.1(m, 1H), 1.2-1.8(m, 7H), 1.9-2.1(m, 2H), 2.9(ABq, 2H), 4.8(s, 1H), 7.2-7.4(m, 5H), 11.3(s, 1H)。

実施例 G 1

3,4-ジヒドロ-4'-ヒドロキシスピロ〔ナフタレン-1(2H), 2'-〔2H〕ピラン〕-6'(3'H)-オン (±) 50

標記化合物は、アセト酢酸メチル25ミリモル、油中のNaH 60%分散液27.5ミリモル、ヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム26.25ミリモル、α-テトラロン25ミリモルおよびテトラヒドロフラン70mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。生成物を、酢酸エチル/ジメチルエーテルから再結晶した。融点117~119℃。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.7-1.9(m, 1H), 1.9-2.1(m, 2H), 2.1-2.3(m, 1H), 2.7-3.0(m, 2H), 2.95(d, 1H), 3.1(d, 1H), 3.5(s, 2H), 7.1-7.2(m, 1H), 7.2-7.3(m, 2H), 7.4-7.5(m, 1H)。

実施例 H 1

3-(3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-2H-ピラン-2-イル)プロパン酸(±)

標記化合物は、アセト酢酸メチル25ミリモル、油中のNaH 60%分散液27.5ミリモル、テトラヒドロフラン50ml中のヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム26.25ミリモルおよびテトラヒドロフラン60ml中の3-ベンゾイルプロピオン酸ナトリウム塩25ミリモルを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。3-ベンゾイルプロピオン酸ナトリウム塩は、0℃で30分、テトラヒドロフラン中で酸(25ミリモル)をヘキサン洗浄したNaH(26.25ミリモル)と反応させることによって製造した。粗製生成物を、CH₂Cl₂/MeOH/C

H₃CO₂H(90/10/0.2)を使用してフラッシュクロマトグラフィー処理して粘稠なゴム状物質を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.1-2.6(m, 4H), 2.9(d, 1H), 3.0(d, 1H), 3.3(d, 1H), 3.4(d, 1H), 7.2-7.5(m, 5H)。

10

実施例 I 1

4-(3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-2H-ピラン-2-イル)酪酸(±)

標記化合物は、アセト酢酸メチル25ミリモル、油中のNaH 60%分散液27.5ミリモル、テトラヒドロフラン50ml中のヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム26.25ミリモルおよびテトラヒドロフラン100ml中の4-ベンゾイル酢酸ナトリウム塩25ミリモルを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。4-ベンゾイル酪酸ナトリウム塩は、0℃で25分、テトラヒドロフラン中で酸(25ミリモル)をヘキサン洗浄したNaH(17.5ミリモル)と反応させることによって製造した。粗製生成物を、CH₂Cl₂/MeOH/CH₃CO₂H(99/1/0.1~97.5/2.5/0.1)を使用してフラッシュクロマトグラフィーして固体を得た。この固体は、酢酸エチルから再結晶した。融点134~137℃。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 1.1-1.2(m, 1H), 1.4-1.6(m, 1H), 1.8-2.0(m, 2H), 2.0-2.2(m, 2H), 2.9(ABq, 2H), 4.85(s, 1H), 7.2-7.4(m, 5H)。

20

実施例 J 1

5-(3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-2H-ピラン-2-イル)ペンタン酸(±)

標記化合物は、アセト酢酸メチル25ミリモル、油中のNaH 60%分散液27.5ミリモル、テトラヒドロフラン50ml中のヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム26.25ミリモルおよびテトラヒドロフラン100ml中の5-ベンゾイルペンタン酸ナトリウム塩25ミリモルを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。5-ベンゾイルペンタン酸ナトリウム塩は、0℃で25分、テトラヒドロフラン中で酸(25ミリモル)をヘキサン洗浄したNaH(27.5ミリモル)と反応させることによって製造した。粗製の固体を酢酸エチルから再結晶した。融点136~140℃。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 0.81-1.0(m, 1H), 1.1-1.3(m, 1H), 1.3-1.5(m, 2H), 1.8-2.0(m, 2H), 2.1(t, 2H), 2.9(ABq, 2H), 4.85(s, 1H), 7.2-7.4(m, 5H), 11.4(bs, 1H), 12.0(bs, 1H)。

30

実施例 K 1

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-ピリジン-4-イル-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、アセト酢酸メチル90ミリモル、油中のNaH 60%分散液99ミリモル、ヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム95ミリモル、4-ベンゾイルピリジン90ミリモルおよびテトラヒドロフラン250mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。反応混合物を、酢酸で酸性にしそして粗製の固体を氷水で洗浄した。融点148~150℃。

40

実施例 L 1

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[(メチルフェニルアミノ)メチル]-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン(±)

ジエチルエーテル中で、N-メチルアニリン(50ミリモル)、α-ブロモアセトフェノン(50ミリモル)、トリエチルアミン(55ミリモル)を一夜反応させることによって、2-(メチルフェニルアミノ)-1-フェニル-エタノンを製造した。ジエチルエーテルを蒸

50

発し、p-ジオキサンで置換しそして混合物を15時間還流した。固体のトリエチルアミン塩酸塩を濾過した。濾液を濃縮しそして固体を酢酸エチルから再結晶して、固体（融点118~120°C）として所望の化合物を得た。

標記化合物は、アセト酢酸メチル6.7ミリモル、油中のNaH 60%分散液7.3ミリモル、ヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム7.0ミリモル、2-(メチルフェニルアミノ)-1-フェニルエタノン6.7ミリモルおよびテトラヒドロフラン40mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。反応混合物を濃塩酸でpH7に酸性化しそして酢酸でpH3にした。生成物を、CH₂Cl₂/MeOH (99/1)を使用してフラッシュクロマトグラフィー処理して固体を得た。融点152~153°C。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.9(d,1H), 3.05(s,3H), 3.1(d,1H), 3.2(d,1H), 3.3(d,1H), 3.7(ABq,2H), 6.7-6.8(m,3H), 7.2-7.3(m,2H), 7.3-7.5(m,5H)。

10

実施例 M1

N-ベンジル-4-(3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-2H-ピラン-2-イル)-N-メチルブチラミド(±)

N-メチルベンジルアミン(10.5ミリモル)および6-フェニル-3,4-ジヒドロピラン-2-オン(10.5ミリモル)をトルエン中で1時間還流することによって、5-オキソ-5-フェニルペンタン酸ベンジル-メチルアミドを製造した。反応混合物を、室温で一夜攪拌した。それを、酢酸エチル100mlおよび1N HCl 100ml中に注加した。有機抽出液を1N NaOH 100ml、水100mlで洗浄しそしてMgSO₄上で乾燥した。粗製生成物を、フラッシュクロマトグラフィー処理(98/2のCH₂Cl₂/MeOH)して液体を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.0-2.2(m,2H), 2.5(t,2H), 2.93/2.96(s/s,3H), 3.0-3.2(m,2H), 4.5/4.6(s/s,2H), 7.1-7.6(m, 20

8H), 7.8-8.0(m,2H)。
標記化合物は、アセト酢酸メチル5.6ミリモル、油中のNaH 60%分散液6.1ミリモル、ヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム5.9ミリモル、5-オキソ-5-フェニルペンタン酸ベンジル-メチルアミド5.6ミリモルおよびテトラヒドロフラン25mlを使用して、一般的方法1に記載したようにして製造した。生成物を、CH₂Cl₂/MeOH (98/2)を使用して、フラッシュクロマトグラフィー処理して固体（融点47~51°C）を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 1.1-1.3(m,1H), 1.4-1.6(m,1H), 1.8-2.0(m,2H), 2.2-2.4(m,2H), 2.75/2.81(s/s,3H), 2.85-3.1(m,2H), 4.4/4.5(s/s,2H), 4.85/4.9(s/s,1H), 7.1-7.4(m,10H), 11.36/11.38(s/s,1H)。

一般的製法 2

等モル量のハロゲン化アルキルおよびチオトシル酸カリウム (potassium thiotosylate) を無水のエタノール中で反応させそして24時間還流することによってまたは反応をDMF中で行いそして室温で12~72時間攪拌することによって、チオトシレート試薬を製造した。溶剤を除去しそして残留物を酢酸エチルにとりそして水で洗浄する。または、このようにする代わりに、水を加えそして水性層をジエチルエーテルまたは酢酸エチルで抽出した。有機抽出液をMgSO₄上で乾燥しそして真空中で濃縮した。

または、このようにする代わりに、Syn.Comm.18(3):227(1988)にM.G.RanasingheおよびP.L.Fuchusによって記載されているようにして、チオトシレート試薬を製造した。

実施例 AA.

p-トルエンチオスルホン酸ベンジル

標記化合物は、エタノール150ml中の塩化ベンジル0.55モル、チオトシル酸カリウム0.05モルを使用して、一般的方法2に記載したようにして製造した。残留物をヘキサンに溶解しそして生成物の結晶種子を加えてp-トルエンチオスルホン酸ベンジル（融点52~56.5°C）を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.45(s,3H), 4.26(s,2H), 7.18-7.30(m,7H), 7.74(d,2H)。

実施例 BB.

p-トルエンチオスルホン酸 2-フェニルエチル

標記化合物は、臭化フェネチル(0.088ミリモル)、チオトシル酸カリウム(0.088ミリモル)および無水エタノール(250ml)を使用して、一般的方法2によって製造した。透明な液体を得た。このものは、精製することなしに使用した。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.47(s,3H), 2.92(t,2H), 3.24(t,2H), 7.1-7.4(m,7H), 7.84(d,2H)。

50

実施例 CC.

p-トルエンチオスルホン酸 3-フェニルプロピル

標記化合物は、1-ブロモ-3-フェニルプロパン (0.044ミリモル)、チオトシル酸カリウム (0.044ミリモル) および無水エタノール (125ml) を使用して、一般的方法 2 に記載したようにして製造して油を得た。この油は、精製することなしに使用した。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.95(quint., 2H), 2.459(s, 3H), 2.63(t, 2H), 2.95(t, 2H), 7.0-7.4(m, 8H), 7.7(d, 2H)。

実施例 DD.

p-トルエンチオスルホン酸 2-フェノキシエチル

標記化合物は、臭化 2-フェノキシエチル (0.025ミリモル)、チオトシル酸カリウム (0.025ミリモル) および DMF (100ml) を使用して、一般的方法 2 に記載したようにして製造して固体を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.45(s, 3H), 3.34(t, 2H), 4.14(t, 2H), 6.80(d, 2H), 6.95(t, 1H), 7.26(t, 2H), 7.35(d, 2H), 7.82(d, 2H)。

一般的方法 3

暗所で乾燥 t-ブタノール中において等モル量の必要な 6-置換された 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン (一般的方法 1 で製造した) を N-ブロモサクシンイミド (1.0 当量) と反応させることによって、3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシル-2H-ピラン-2-オン中間体を製造する。溶剤を蒸発しそして残留物をクロロホルムと水との間に分配する。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) しそして濃縮する。

実施例 AAA.

3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン
標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン (実施例 W において製造した) 4.0 ミリモルおよび NBS 4.0 ミリモルを使用して、一般的方法 3 に記載したようにして製造した。生成物は、固体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 3.68(s, 2H), 7.27-7.40(m, 10H)。

実施例 BBB.

3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン (+/-)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン (実施例 X において製造した) 2.0 ミリモルおよび NBS 2.0 ミリモルを使用して、一般的方法 3 に記載したようにして製造した。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 2.16-2.58(m, 4H), 3.30(m, 2H), 7.04-7.60(m, 10H)。

実施例 CCC.

3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン (+/-)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン (実施例 V において製造した) 2.0 ミリモルおよび NBS 2.0 ミリモルを使用して、一般的方法 3 に記載したようにして製造した。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 0.08(m, 6H), 1.00(m, 1H), 1.14(m, 1H), 1.42(m, 1H), 1.95(m, 2H), 3.35(m, 2H), 7.25-7.52(m, 5H)。

実施例 DDD.

5-[5-ブロモ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル] ペンタン酸 (+/-)

標記化合物は、5-[4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル] ペンタン酸 (実施例 J 1 で製造した) 1.4 ミリモルおよび NBS 1.4 ミリモルを使用して、一般的方法 3 に記載したようにして製造した。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 0.94(m, 1H), 1.22-1.40(m, 3H), 1.92(m, 2H), 2.13(t, 2H), 3.28(q, 2H), 7.16-7.52(m, 5H)。

一般的方法 4

5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン、無水のエタノール、p-トルエンチオスルホン酸エステル試薬および Et₃N を反応容器に加えることによって所望の化合物を製造する。溶

10

20

30

40

50

液を、室温～還流下で4時間～1週間攪拌する。溶剤を除去しそして残留物を1 N HClとCH₂Cl₂または酢酸エチルとの間に分配する。層を分離しそして水性層をCH₂Cl₂または酢酸エチルで抽出する。有機層を合しそしてMgSO₄上で乾燥する。

実施例 1

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-〔(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン2.1ミリモル、無水のEtOH 10ml、p-トルエンチオスルホン酸ベンジル2.3ミリモルおよび無水のEtOH 5ml中のEt₃N 2.3ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。溶液を室温で3日間攪拌した。真空中で濃縮して固体を得、これを破碎しそしてジエチルエーテルおよび酢酸エチル中のスラリーにした。固体を濾去しそして母液を濃縮しそして溶離剤としてCH₂Cl₂/MeOH(99/1~97/3)を使用してシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー処理した。固体(融点150~151.5℃)として所望の生成物の合した収量0.365g(55%)を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.65(dd,1H), 2.78(dd,1H), 3.85(d,1H), 3.94(d,1H), 5.29(dd,1H), 7.2-7.4(m,11H)。

10

実施例 2

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-〔(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン2.1ミリモル、無水のEtOH 6ml、無水のEtOH 6ml中のp-トルエンチオスルホン酸2-フェニルエチル2.3ミリモルおよび無水のEtOH 3ml中のトリエチルアミン2.3ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を、室温で4日間攪拌した。生成物は、溶離剤としてCH₂Cl₂/MeOH(99/1~97/3)を使用してフラッシュクロマトグラフィー処理することにより精製した。単離した粘稠なペーストを、エーテルからすりつぶして固体(融点98~99℃)を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.8-3.1(m,6H), 5.3(dd,1H), 7.1-7.7(m,11H)。

20

実施例 3

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-〔(3-フェニルプロピル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン2.63ミリモル、無水のEtOH 7ml、無水のEtOH 6ml中のp-トルエンチオスルホン酸3-フェニルプロピル2.76ミリモルおよび無水のEtOH 2ml中のトリエチルアミン2.89ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を室温で2日間攪拌した。生成物を酢酸エチルからすりつぶして固体(融点134~135℃)を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.8(quint.,2H), 2.6-2.8(m,4H), 2.87(dd,1H), 3.01(dd,1H), 5.43(dd,1H), 7.1-7.5(m,10H), 7.81(bs,1H)。

30

実施例 4

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-〔(2-フェノキシメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン0.54ミリモル、無水のEtOH 7ml、無水のEtOH 6ml中のp-トルエンチオスルホン酸フェノキシエチル0.57ミリモルおよび無水のEtOH 2ml中のトリエチルアミン0.06ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を室温で2日間攪拌した。生成物を、フラッシュクロマトグラフィー処理しそしてジエチルエーテルからすりつぶして固体(融点107~108℃)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 2.80(dd,1H), 2.9-3.0(m,2H), 3.08(dd,1H), 4.07(t,2H), 5.47(dd,1H), 6.9-7.0(m,3H), 7.2-7.5(m,7H)。

40

実施例 5

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-〔(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-〔(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(±)

50

エニル-2H-ピラン-2-オン0.61ミリモル、無水のEtOH 5ml、無水のEtOH 3ml中のp-トルエンチオスルホン酸ベンジル0.67ミリモルおよび無水のEtOH 2ml中のトリエチルアミン0.67ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。生成物を、フラッシュクロマトグラフィー処理(99.5/0.5のCH₂Cl₂/MeOH)として粘稠な油を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 0.72(d, 3H), 0.90(d, 3H), 1.5-1.7(m, 1H), 1.81(dd, 1H), 1.91(dd, 1H), 2.95(ABq, 2H), 3.53(d, 1H), 3.75(d, 1H), 6.8-6.9(m, 2H), 7.1-7.4(m, 8H)。

実施例 6

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-[(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、6-*i*-ブチル-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(2-メチルプロピル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン0.61ミリモル、無水のEtOH 5ml、無水のEtOH 3ml中のp-トルエンチオスルホン酸2-フェニルエチル0.67ミリモルおよび無水のEtOH 2ml中のトリエチルアミン0.67ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。生成物を、フラッシュクロマトグラフィー処理(99.5/0.5のCH₂Cl₂/MeOH)して粘稠な油を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 0.75(d, 3H), 0.89(d, 3H), 1.5-1.7(m, 1H), 1.87(dd, 1H), 1.95(dd, 1H), 2.2-2.3(m, 1H), 2.4-2.5(m, 1H), 2.6-2.8(m, 1H), 3.18(ABq, 2H), 6.90-6.95(m, 2H), 7.1-7.4(m, 8H)。

実施例 7

5-(3-クロロフェニル)-2-[(2-フェニルエチル)チオ]-1,3-シクロヘキサンジオン

5-(3-クロロフェニル)-1,3-シクロヘキサンジオンは、J. Med. Chem. 1992, 35, 19, 3429-3447に記載されているようにして製造することができる。

50mlの反応フラスコに、無水のEtOH 5ml中の5-(3-クロロフェニル)-1,3-シクロヘキサンジオン0.30g(1.35ミリモル)、無水のEtOH 3ml中のp-トルエンチオスルホン酸2-フェニルエチル0.43g(1.48ミリモル)および無水のEtOH 2ml中のEt₃N 0.16g(1.62ミリモル)を加えた。反応混合物を室温で27時間攪拌した。EtOHを真空中で除去しそして残留物を、ジエチルエーテル200mlおよび1N HCl 100mlに溶解した。水性層を、ジエチルエーテル(2×100ml)で抽出した。有機抽出液を合し、MgSO₄上で乾燥しそして濃縮した。残留物を、99/1のCH₂Cl₂/MeOHを使用してフラッシュクロマトグラフィー処理し固体(融点69~73°C)を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.5-3.1(m, 8H), 3.3(m, 1H), 7.1-7.4(m, 9H), 7.9(bs, 1H)。

実施例 8

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-メトキシフェニル)-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、無水のエタノール10ml中の5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラン-2-オン300mg、p-トルエンチオスルホン酸ベンジル500mgおよびトリエチルアミン1.0mlを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。溶液を、室温で一夜攪拌した。溶離剤としてCH₂Cl₂/メタノール(100/0~95/5)を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製して粘稠な油を得そしてこれをジエチルエーテルと一緒にすりつぶして固体(融点168~170°C)を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.60(dd, 1H), 2.77(dd, 1H), 3.82(s, 3H), 3.89(dd, 2H), 5.23(dd, 1H), 6.89-7.33(m, 10H)。

実施例 9

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-メチルチオフェニル)-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、無水のエタノール10ml中の5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-メチルチオフェニル)-2H-ピラン-2-オン480mg、p-トルエンチオスルホン酸ベンジル620mgおよびトリエチルアミン0.34mlを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。溶液で室温で3日間攪拌した。溶離剤としてCH₂Cl₂/メタノール(100/0~95/5)を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製して粘稠な油を得そして

10

20

30

40

50

これをジエチルエーテルと一緒にすりつぶして固体（融点185～188℃）を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.49(s, 3H), 2.62(dd, 1H), 2.75(dd, 1H), 3.99(dd, 2H), 5.25(dd, 1H), 7.19-7.32(m, 10H)。

実施例 10

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-メチルフェニル)-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、無水のエタノール3ml中の5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピラン-2-オン123mg、p-トルエンチオスルホン酸ベンジル170mgおよびトリエチルアミン0.90mlを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。溶液を室温で18時間攪拌した。粗製生成物を、ジエチルエーテルと一緒にすりつぶして固体（融点166～167℃）を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.36(s, 3H), 2.62(dd, 1H), 2.77(dd, 1H), 3.94(dd, 2H), 5.25(dd, 1H), 7.19-7.32(m, 10H)。

10

実施例 11

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、無水のエタノール10ml中の5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2H-ピラン-2-オン445mg、p-トルエンチオスルホン酸ベンジル550mgおよびトリエチルアミン0.3mlを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。溶液を室温で3日間攪拌した。粗製生成物を、ジエチルエーテルと一緒にすりつぶして固体（融点140～142℃）を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.32(s, 9H), 2.65

20

実施例 12

6-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、無水のエタノール8ml中の6-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン250mg、p-トルエンチオスルホン酸ベンジル315mgおよびトリエチルアミン0.16mlを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。溶液を室温で一夜攪拌した。溶離剤としてCH₂Cl₂/メタノール(100/0～95/5)を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製して粘稠な油を得てこれをジエチルエーテルと一緒にすりつぶして固体（融点167～170℃）を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.62(dd, 1H), 2.74(dd, 1H), 3.90(dd, 2H), 5.21(dd, 1H), 7.23-7.41(m, 10H)。

30

実施例 13

6-(3-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、無水のエタノール10ml中の6-(3-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン300mg、p-トルエンチオスルホン酸ベンジル450mgおよびトリエチルアミン1.0mlを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。溶液を室温で一夜攪拌した。溶離剤としてCH₂Cl₂/メタノール(100/0～95/5)を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製して粘稠な油を得てこれをジエチルエーテルと一緒にすりつぶして固体（融点139～142℃）を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.64(dd, 1H), 2.73(dd, 1H), 3.89(dd, 2H), 5.25(dd, 1H), 7.18-7.41(m, 10H)。

40

実施例 14

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(2-フェニルエチル)チオ]-6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、無水のエタノール3ml中の5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-2H-ピラン-2-オン109mg、p-トルエンチオスルホン酸2-フェニルエチル114mgおよびトリエチルアミン0.06mlを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。溶液を室温で一夜攪拌した。溶離剤としてCH₂Cl₂/メタノール(100/0～95/5)を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製して粘稠な油を得てこれをジエチルエーテルと一緒にすりつぶして固体（融点99～101℃

50

を得た。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 2.78(dd, 1H), 2.85(dd, 1H), 2.92-3.11(m, 4H), 5.07(s, 2H), 5.30(dd, 1H), 6.97-7.44(m, 14H), 7.62(s, 1H)。

実施例 15

5,6-ジヒドロ-6-4-ヒドロキシ-(4-メトキシフェニル)-3-[(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、無水のエタノール10ml中の5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラン-2-オン300mg、p-トルエンチオスルホン酸2-フェニルエチル500mgおよびトリエチルアミン1.0mlを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。溶液を室温で一夜攪拌した。粗製生成物をジエチルエーテルと一緒にすりつぶして固体(融点112~115°C)を得た。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 2.78(dd, 1H), 2.86(dd, 1H), 2.92-3.11(m, 4H), 3.81(s, 3H), 5.31(dd, 1H), 6.91-7.35(m, 10H)。

10

実施例 16

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-メチルチオフェニル)-3-[(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、無水のエタノール10ml中の5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-メチルチオフェニル)-2H-ピラン-2-オン430mg、p-トルエンチオスルホン酸2-フェニルエチル585mgおよびトリエチルアミン0.03mlを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。溶液を室温で3日間攪拌した。粗製生成物をジエチルエーテルと一緒にすりつぶして固体(融点135~137°C)を得た。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 2.48(s, 3H), 2.77-3.10(m, 6H), 5.32(dd, 1H), 7.16-7.33(m, 9H), 7.63(s, 1H)。

20

実施例 17

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-メチルフェニル)-3-[(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、無水のエタノール12ml中の5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピラン-2-オン500mg、p-トルエンチオスルホン酸2-フェニルエチル720mgおよびトリエチルアミン0.4mlを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。溶液を室温で一夜攪拌した。溶離剤として CH_2Cl_2 /メタノール(100/0~95/5)を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製して粘稠な油を得そしてこれをジエチルエーテルと一緒にすりつぶして固体(融点112~113°C)を得た。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 2.36(s, 3H), 2.79(dd, 1H), 2.84(dd, 1H), 2.91-3.10(m, 4H), 5.33(dd, 1H), 7.16-7.33(m, 9H), 7.61(s, 1H)。

30

実施例 18

6-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、無水のエタノール10ml中の5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-2H-ピラン-2-オン200mg、p-トルエンチオスルホン酸2-フェニルエチル300mgおよびトリエチルアミン1.0mlを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。溶液を室温で一夜攪拌した。溶離剤として CH_2Cl_2 /メタノール(100/0~95/5)を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製して粘稠な油を得そしてこれをジエチルエーテルと一緒にすりつぶして固体(融点130~133°C)を得た。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 2.84-2.89(m, 2H), 2.96-3.12(m, 4H), 5.42(dd, 1H), 7.08-7.67(m, 15H)。

40

実施例 19

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[4-(1,1'-ジメチルエチル)フェニル]-3-[(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、無水のエタノール10ml中の5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[4-(1,1'-ジメチルエチル)フェニル]-2H-ピラン-2-オン430mg、p-トルエンチオスルホン酸2-フェニルエチル560mgおよびトリエチルアミン0.28mlを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。溶液を室温で3日間攪拌した。粗製生成物をジエチルエーテルと一緒にすりつぶして固体(融点130~131°C)を得た。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.31(s, 9H), 2.79-2.88(m, 2H), 2.94-3.11(m, 4H), 5.34(dd, 1H), 7.16-7.43(m, 9H), 7.61(s, 1H)。

50

実施例 20

6-(3-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、無水のエタノール10ml中の6-(3-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン300mg、p-トルエンチオスルホン酸2-フェニルエチル500mgおよびトリエチルアミン1.0mlを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。溶液を室温で一夜攪拌した。溶離剤としてCH₂Cl₂/メタノール(100/0~95/5)を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製して粘稠な油を得そしてこれをジエチルエーテルと一緒にすりつぶして固体(融点99~100°C)を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.78-2.91(m, 2H), 2.97-3.13(m, 4H), 5.32(dd, 1H), 7.17-7.43(m, 9H), 7.62(s, 1H)。

10

実施例 21

6-[[(1,1'-ビフェニル)-4-イルオキシ]メチル]-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、無水のエタノール5ml中の6-[[(1,1'-ビフェニル)-4-イルオキシ]メチル]-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン150mg、p-トルエンチオスルホン酸2-フェニルエチル185mgおよびトリエチルアミン1.0mlを使用して、一般的方法4におけるようにして製造した。溶液を室温で一夜攪拌した。溶離剤としてCH₂Cl₂/メタノール(100/0~95/5)を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製して粘稠な油を得そしてこれをジエチルエーテルと一緒にすりつぶして固体(融点124~126°C)を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.77(dd, 1H), 2.88(dd, 1H), 2.95-3.10(m, 4H), 4.19-4.28(m, 2H), 4.71-4.76(m, 1H), 6.96-7.56(m, 14H), 7.65(s, 1H)。

20

実施例 22

6-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-6-ブチル-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、6-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-6-ブチル-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン0.388ミリモル、無水のEtOH 5ml、無水のEtOH 3ml中のp-トルエンチオスルホン酸2-フェニルエチル0.407ミリモルおよび無水のEtOH 2ml中のトリエチルアミン0.426ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー処理(99/1のCH₂Cl₂/MeOH)して固体を得、これを酢酸エチル/ジエチルエーテルから再結晶した。融点100~104°C。¹H NMR(CDCl₃) δ 0.86(t, 3H), 1.15-1.5(m, 4H), 1.9-2.1(m, 2H), 2.2-2.5(m, 2H), 2.5-2.8(m, 2H), 3.2(ABq, 2H), 6.8-6.9(m, 2H), 7.1-7.2(m, 3H), 7.3-7.7(m, 9H)。

30

実施例 23

4-[2,3-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキシ-5-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-イル]ベンゾニトリル(+/-)

標記化合物は、無水のエタノール10ml中の4-[2,3-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキシ-2H-ピラン-2-イル]ベンゾニトリル250mg、p-トルエンチオスルホン酸ベンジル385mgおよびトリエチルアミン1.0mlを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。溶液を室温で一夜攪拌した。溶離剤としてCH₂Cl₂/メタノール(100/0~95/5)を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製して粘稠な油を得そしてこれをジエチルエーテルと一緒にすりつぶして固体(融点148~151°C)を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.66-2.75(m, 2H), 3.91(dd, 2H), 5.33(dd, 1H), 7.20-7.72(m, 10H)。

40

実施例 24

6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、無水のエタノール10ml中の6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン211mg、p-トルエンチオスルホン酸ベンジル273mgおよびトリエチルアミン1.0mlを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。溶液を室温で一夜攪拌した。溶離剤としてCH₂Cl₂/メタノール(100/

50

0～95／5)を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製して粘稠な油を得そしてこれを、ジエチルエーテルと一緒にすりつぶして固体(融点183～186℃)を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.65-2.77(m, 2H), 3.92(dd, 2H), 5.35(dd, 1H), 7.19-7.68(m, 10H)。

実施例 25

6-(3,5-ジクロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、無水のエタノール10ml中の6-(3,5-ジクロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン250mg、p-トルエンチオスルホン酸ベンジル320mgおよびトリエチルアミン1.0mlを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。溶液を室温で一夜攪拌した。溶離剤としてCH₂Cl₂/メタノール(100/0～95/5)を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製して粘稠な油を得そしてこれをジエチルエーテルと一緒にすりつぶして固体(融点147～149℃)を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.61-2.74(m, 2H), 3.90(dd, 2H), 5.21(dd, 1H), 7.18-7.36(m, 9H)。

10

実施例 26

6-(ペンタフルオロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、無水のエタノール10ml中の6-(ペンタフルオロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン226mg、p-トルエンチオスルホン酸ベンジル269mgおよびトリエチルアミン1.0mgを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。溶液を室温で一夜攪拌した。溶離剤としてCH₂Cl₂/メタノール(100/0～95/5)を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製して粘稠な油を得そしてこれをジエチルエーテルと一緒にすりつぶして固体(融点113～115℃)を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.50(dd, 1H), 3.14(dd, 1H), 3.90(dd, 2H), 5.57(dd, 1H), 7.19-7.365(m, 6H)。

20

実施例 27

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルフェニル)-3-[(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、無水のエタノール10ml中の5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルフェニル)-2H-ピラン-2-オン300mg、p-トルエンチオスルホン酸2-フェニルエチル515mgおよびトリエチルアミン1.0mlを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。溶液を室温で一夜攪拌した。溶離剤としてCH₂Cl₂/メタノール(100/0～95/5)を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製して粘稠な油を得そしてこれをジエチルエーテルと一緒にすりつぶして固体(融点81～83℃)を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.38(s, 3H), 2.78-3.10(m, 6H), 5.35(dd, 1H), 7.17-7.34(m, 9H), 7.61(s, 1H)。

30

実施例 28

6-(2-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、無水のエタノール10ml中の6-(2-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン200mg、p-トルエンチオスルホン酸ベンジル300mgおよびトリエチルアミン1.0mlを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。溶液を室温で一夜攪拌した。溶離剤としてCH₂Cl₂/メタノール(100/0～95/5)を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製して粘稠な油を得そしてこれをジエチルエーテルと一緒にすりつぶして固体(融点89～91℃)を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.58(dd, 1H), 2.80(dd, 1H), 3.92(dd, 2H), 5.64(dd, 1H), 7.20-7.67(m, 10H)。

40

実施例 29

6-ブチル-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、無水のエタノール10ml中の6-ブチル-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン400mg、p-トルエンチオスルホン酸ベンジル540mgおよびトリエチルアミン1.0mlを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。溶液を室温で一夜攪拌した。溶離剤としてCH₂Cl₂/メタノール(100/0～95/5)

50

を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製して粘稠な油を得た。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.82(t, 3H), 1.0-1.4(m, 4H), 1.83-1.99(m, 2H), 2.97(dd, 2H), 3.63(dd, 2H), 6.83-7.41(m, 11H)。

実施例 30

6-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-6-ブチル-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、6-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-6-ブチル-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン0.388ミリモル、無水のEtOH 5ml、無水のEtOH 3ml中のp-トルエンチオスルホン酸ベンジル0.407ミリモルおよび無水のEtOH 2ml中のトリエチルアミン0.426ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。生成物を、フラッシュクロマトグラフィー処理(99/1の CH_2Cl_2 /MeOH)して固体(融点45~52°C)を得た。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.85(t, 3H), 1.15-1.7(m, 5H), 1.9-2.1(m, 2H), 3.0(ABq, 2H), 3.5(d, 1H), 3.7(d, 1H), 6.8-6.9(m, 2H), 7.0-7.7(m, 12H)。

10

実施例 31

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-6-プロピル-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-プロピル-2H-ピラン-2-オン1.08ミリモル、無水のEtOH 5ml、無水のEtOH 10ml中のp-トルエンチオスルホン酸ベンジル1.29ミリモルおよび無水のEtOH 5ml中のトリエチルアミン1.51ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー処理(75/25のヘキサン/酢酸エチル)して粘稠な油を得た。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.83(t, 3H), 1.0-1.2(m, 1H), 1.3-1.5(m, 1H), 1.8-2.0(m, 2H), 2.97(ABq, 2H), 3.5(d, 1H), 3.7(d, 1H), 6.8-6.9(m, 2H), 7.0-7.5(m, 9H)。

20

実施例 32

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-[(2-フェニルエチル)チオ]-6-プロピル-2H-ピラン-2-オン

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-プロピル-2H-ピラン-2-オン1.08ミリモル、無水のEtOH 5ml、無水のEtOH 10ml中のp-トルエンチオスルホン酸2-フェニルエチル1.29ミリモルおよび無水のEtOH 5ml中のトリエチルアミン1.51ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー処理(60/40のヘキサン/酢酸エチル)して粘稠な油を得た。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.85(t, 3H), 1.1-1.3(m, 1H), 1.3-1.5(m, 1H), 1.8-2.0(m, 2H), 2.2-2.3(m, 1H), 2.3-2.5(m, 1H), 2.6-2.8(m, 2H), 3.1(ABq, 2H), 6.9(d, 2H), 7.1-7.5(m, 9H)。

30

実施例 33

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-ペンチル-6-フェニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-6-ペンチル-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン0.96ミリモル、無水のEtOH 5ml、無水のEtOH 10ml中のp-トルエンチオスルホン酸ベンジル1.05ミリモルおよび無水のEtOH 5ml中のトリエチルアミン1.05ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。生成物を、フラッシュクロマトグラフィー処理(75/25のヘキサン/酢酸エチル)して粘稠な油を得た。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.81(t, 3H), 1.0-1.4(m, 6H), 1.8-2.0(m, 2H), 2.97(ABq, 2H), 3.5(d, 1H), 3.7(d, 1H), 6.8-6.9(m, 2H), 7.0-7.4(m, 9H)。

40

実施例 34

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-ペンチル-6-フェニル-3-[(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-6-ペンチル-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン0.96ミリモル、無水EtOH 5ml、無水のEtOH 10ml中のp-トルエンチオスルホン酸2-フェ

50

ネチル1.05ミリモルおよび無水のEtOH 5 ml中のトリエチルアミン1.05ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー処理（70/30のヘキサン/酢酸エチル）して粘稠な油を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 0.82(t, 3H), 1.0-1.4(m, 6H), 1.8-2.0(m, 2H), 2.2-2.3(m, 1H), 2.3-2.5(m, 1H), 2.6-2.8(m, 2H), 3.13(ABq, 2H), 6.8-6.9(m, 2H), 7.1-7.5(m, 9H)。

実施例 35

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン0.96ミリモル、無水のEtOH 5 ml、無水のEtOH 10 ml中のp-トルエンチオスルホン酸ベンジル1.05ミリモルおよび無水のEtOH 5 ml中のトリエチルアミン1.15ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。生成物を、フラッシュクロマトグラフィー処理（80/20のヘキサン/酢酸エチル）して粘稠な油を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 0.80(d, d, 6H), 0.9-1.1(m, 1H), 1.2-1.3(m, 1H), 1.3-1.5(m, 1H), 1.8-2.0(m, 2H), 2.97(ABq, 2H), 3.5(d, 1H), 3.7(d, 1H), 6.8-6.9(m, 2H), 7.0-7.4(m, 9H)。

10

実施例 36

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-3-[(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン0.96ミリモル、無水のEtOH 5 ml、無水のEtOH 10 ml中のp-トルエンチオスルホン酸2-フェニルエチル1.05ミリモルおよび無水のEtOH 5 ml中のトリエチルアミン1.05ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー処理（80/20のヘキサン/酢酸エチル）して粘稠な油を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 0.80(d, d, 6H), 1.0-1.15(m, 1H), 1.2-1.3(m, 1H), 1.4-1.5(m, 1H), 1.9-2.0(m, 2H), 2.2-2.3(m, 1H), 2.3-2.5(m, 1H), 2.6-2.8(m, 2H), 3.15(ABq, 2H), 6.8-6.9(m, 2H), 7.1-7.5(m, 9H)。

20

実施例 37

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン

30

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン0.94ミリモル、無水のEtOH 5 ml、無水のEtOH 10 ml中のp-トルエンチオスルホン酸ベンジル1.13ミリモルおよび無水のEtOH 5 ml中のトリエチルアミン1.31ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。生成物を、フラッシュクロマトグラフィー処理（100/0~98/2のCH₂Cl₂/MeOH）して固体（融点44~47.5℃）を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 3.34(s, 2H), 3.63(s, 2H), 6.8-6.9(m, 2H), 7.1-7.5(m, 14H)。

実施例 38

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-3-[(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン

40

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン0.94ミリモル、無水エタノール 5 ml、無水のEtOH 10 ml中のp-トルエンチオスルホン酸2-フェニルエチル1.13ミリモルおよび無水のEtOH 5 ml中のトリエチルアミン1.31ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。固体の生成物をジエチルエーテルと一緒にすりつぶして固体（融点153-154.5℃）を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.3(t, 2H), 2.6(t, 2H), 3.49(s, 2H), 6.8-6.9(m, 2H), 7.1-7.6(m, 14H)。

実施例 39

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(±)

50

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン0.85ミリモル、無水のEtOH 5ml、無水のEtOH 10mlのp-トルエンチオスルホン酸ベンジル1.02ミリモルおよび無水のEtOH 5ml中のトリエチルアミン1.19ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。生成物を、フラッシュクロマトグラフィー処理(80/20のヘキサン/酢酸エチル)して粘稠な油を得た。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 2.1-2.4(m, 3H), 2.7-2.8(m, 1H), 3.0(ABq, 2H), 3.5(d, 1H), 3.8(d, 1H), 6.8-6.9(m, 2H), 7.0-7.5(m, 14H)。

実施例 40

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-3-[(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(±)

10

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン0.85ミリモル、無水のEtOH 5ml、無水のEtOH 10ml中のp-トルエンチオスルホン酸2-フェニルエチル1.02ミリモルおよび無水のEtOH 5ml中のトリエチルアミン1.19ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。固体の生成物をエーテルからすりつぶして固体(融点56~58°C)を得た。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 2.2-2.5(m, 5H), 2.6-2.8(m, 3H), 3.2(ABq, 2H), 6.8-6.9(m, 2H), 7.0-7.5(m, 14H)。

実施例 41

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-[(2-フェニルエチル)チオ]-2(1H)-ピリジノン(±)

20

標記化合物は、無水のエタノール5ml中の5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2(1H)-ピリジノン105mg、p-トルエンチオスルホン酸2-フェニルエチル175mgおよびトリエチルアミン0.1mlを使用して一般的方法4に記載したようにして製造した。溶液を室温で一夜攪拌した。溶離剤として CH_2Cl_2 /メタノール(100/0~97/3)を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製して粘稠な油を得そしてこれをジエチルエーテルと一緒にすりつぶして固体(融点111~113°C)を得た。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 2.80-3.03(m, 6H), 4.70(t, 1H), 5.75(s, 1H), 7.16-7.40(m, 11H)。

実施例 42

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェノキシメチル-6-フェニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(+/-)

30

標記化合物は、無水のエタノール5ml中の5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェノキシメチル-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン200mg、p-トルエンチオスルホン酸ベンジル210mgおよびトリエチルアミン0.125mlを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。溶液を室温で一夜攪拌した。溶離剤として CH_2Cl_2 /メタノール(100/0~95/5)を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製して固体(融点161~163°C)を得た。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 3.10(d, 1H), 3.52(d, 1H), 3.54(d, 1H), 3.75(d, 1H), 3.97(d, 1H), 4.23(d, 1H), 6.84-7.52(m, 16H)。

実施例 43

6-[2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)エチル]-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(+/-)

40

標記化合物は、無水のエタノール5ml中の6-[2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)エチル]-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン165mg、p-トルエンチオスルホン酸ベンジル150mgおよびトリエチルアミン0.075mlを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。溶液を室温で一夜攪拌した。溶離剤として CH_2Cl_2 /メタノール(100/0~95/5)を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製して固体(融点45~50°C)を得た。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 2.08-2.30(m, 3H), 2.62-2.71(m, 1H), 2.98(dd, 2H), 3.53(d, 1H), 3.76(d, 1H), 5.89(s, 2H), 6.50-6.86(m, 5H), 7.06-7.26(m, 4H), 7.33-7.44(m, 5H)。

実施例 44

50

6-〔2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル〕-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、無水のエタノール 5 ml 中の 6-〔2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル〕-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン 365mg、p-トルエンチオスルホン酸ベンジル 310mg およびトリエチルアミン 0.15ml を使用して、一般的方法 4 に記載したようにして製造した。溶液を室温で一夜攪拌した。溶離剤として CH₂Cl₂/メタノール (100/0~95/5) を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製して固体 (融点 43~50°C) を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.07-2.16(m, 1H), 2.21-2.28(m, 2H), 2.71-2.77(m, 1H), 2.99(dd, 2H), 3.54(d, 1H), 3.78(d, 1H), 6.87-6.91(m, 3H), 7.10-7.45(m, 11H)。

10

実施例 45

6-〔2-(4-フルオロフェニル)エチル〕-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、無水のエタノール 5 ml 中の 6-〔2-(4-フルオロフェニル)エチル〕-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン 312mg、p-トルエンチオスルホン酸ベンジル 310mg およびトリエチルアミン 0.15ml を使用して、一般的方法 4 に記載したようにして製造した。溶液を室温で一夜攪拌した。溶離剤として CH₂Cl₂/メタノール (100/0~95/5) を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製して固体 (融点 86~90°C) を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.08-2.35(m, 3H), 2.70-2.77(m, 1H), 2.99(dd, 2H), 3.54(d, 1H), 3.77(d, 1H), 6.85-7.44(m, 15H)。

20

実施例 46

5,6-ジヒドロ-6-ヘキシル-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-6-ヘキシル-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン(±) 0.91ミリモル、無水の EtOH 5 ml、無水の EtOH 5 ml 中の p-トルエンチオスルホン酸ベンジル 1.1ミリモル および無水の EtOH 5 ml 中のトリエチルアミン 1.27ミリモル を使用して、一般的方法 4 に記載したようにして製造した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。生成物を、CH₂Cl₂/MeOH (99.5/0.5) を使用してフラッシュクロマトグラフィー処理して粘稠なゴム状物質を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 0.81(t, 3H), 1.0-1.4(m, 8H), 1.8-2.0(m, 2H), 2.97(ABq, 2H), 3.5(d, 1H), 3.7(d, 1H), 6.8-6.9(m, 2H), 7.0-7.4(m, 9H)。

30

実施例 47

5,6-ジヒドロ-6-ヘキシル-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-〔(2-フェニルエチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-6-ヘキシル-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン(±) 0.91ミリモル、無水の EtOH 5 ml、無水の EtOH 5 ml 中の p-トルエンチオスルホン酸フェネチル 1.09ミリモル および無水の EtOH 5 ml 中のトリエチルアミン 1.27ミリモル を使用して、一般的方法 4 に記載したようにして製造した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。生成物を、CH₂Cl₂/MeOH (99.75/0.25~99/1) を使用してフラッシュクロマトグラフィー処理して粘稠なゴム状物質を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 0.84(t, 3H), 1.0-1.4(m, 8H), 1.8-2.0(m, 2H), 2.2-2.3(m, 1H), 2.3-2.5(m, 1H), 2.6-2.8(m, 2H), 3.13(ABq, 2H), 6.9(dd, 2H), 7.1-7.5(m, 8H)。

40

実施例 48

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-メチルペンチル)-6-フェニル-3-〔(フェニルメチル)チオ〕-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-メチルペンチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン(±) 1ミリモル、無水の EtOH 5 ml、無水の EtOH 5 ml 中の p-トルエンチオスルホン酸ベンジル 1.2ミリモル および無水の EtOH 5 ml 中の NaHCO₃ 4ミリモル を使用して、一般的方法 4 に記載したようにして製造した。反応混合物を 1.5 時間 50°C に加熱し、それから室温で 1 時間攪拌した。生成物を、CH₂Cl₂/MeOH (100/0~99/1) を使用してフラッシュクロマトグラフィー処理して粘稠なゴム状物質を得た。

50

^1H NMR(CDCl_3) δ 0.78(d, 6H), 1.0-1.5(m, 5H), 1.8-2.0(m, 2H), 2.97(ABq, 2H), 3.5(d, 1H), 3.7(d, 1H), 6.8-6.9(m, 2H), 7.0-7.4(m, 9H)。

実施例 49

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-メチルペンチル)-6-フェニル-3-[(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(4-メチルペンチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン(±) 1ミリモル、無水のEtOH 5ml、無水のEtOH 5ml中のp-トルエンチオスルホン酸フェネチル1.2ミリモルおよび無水のEtOH 5ml中のトリエチルアミン1.4ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を50℃で2時間攪拌した。生成物を、ヘキサン/酢酸エチル(80/20)を使用してフラッシュクロマトグラフィー処理して粘稠なゴム状物質を得た。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.79(d, 6H), 1.0-1.5(m, 5H), 1.8-2.0(m, 2H), 2.2-2.3(m, 1H), 2.3-2.5(m, 1H), 2.6-2.8(m, 2H), 3.14(ABq, 2H), 6.9(d, 2H), 7.1-7.5(m, 8H)。

10

実施例 50

6-シクロペンチルメチル-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、6-シクロペンチルメチル-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン(±) 1ミリモル、無水のEtOH 5ml、無水のEtOH 5ml中のp-トルエンチオスルホン酸ベンジル1.2ミリモルおよび無水のEtOH 5ml中の NaHCO_3 4ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を15分120℃に加熱した。生成物を、ヘキサン/酢酸エチル(75/25)そしてそれから CH_2Cl_2 /MeOH(99.5/0.5)を使用してフラッシュクロマトグラフィー処理して、粘稠なゴム状物質を得た。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.8-1.0(m, 1H), 1.0-1.2(m, 1H), 1.3-1.6(m, 5H), 1.6-1.8(m, 2H), 1.97(dd, 1H), 2.07(dd, 1H), 2.97(ABq, 2H), 3.5(d, 1H), 3.7(d, 1H), 6.8-6.9(m, 2H), 7.0-7.4(m, 9H)。

20

実施例 51

6-シクロペンチルメチル-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-[(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、6-シクロペンチルメチル-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン(±) 1ミリモル、無水のEtOH 5ml、無水のEtOH 5ml中のp-トルエンチオスルホン酸フェネチル1.2ミリモルおよび無水のEtOH 5ml中のトリエチルアミン1.4ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を室温で2日間攪拌した。生成物を、ヘキサン/酢酸エチル(75/25~60/40)を使用してフラッシュクロマトグラフィー処理して粘稠なゴム状物質を得た。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.8-1.0(m, 1H), 1.0-1.1(m, 1H), 1.2-1.8(m, 7H), 1.9-2.1(m, 2H), 2.3(t, 2H), 2.5-2.6(m, 2H), 3.25(s, 2H), 6.95(d, 2H), 7.1-7.4(m, 8H)。

30

実施例 52

3,4-ジヒドロ-4'-ヒドロキシ-5'-[(フェニルメチル)チオ]-スピロ[ナフタレン-1(2H), 2'-[2H]ピラン]-6'(3'H)-オン(±)

標記化合物は、3,4-ジヒドロ-4'-ヒドロキシアスピロ[ナフタレン-1(2H), 2'-[2H]ピラン]-6'(3'H)-オン(±) 1.1ミリモル、無水のEtOH 5ml、無水のEtOH 5ml中のp-トルエンチオスルホン酸ベンジル1.3ミリモルおよび無水のEtOH 5ml中のトリエチルアミン1.5ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。生成物を、ヘキサン/酢酸エチル(90/10~60/40)を使用してフラッシュクロマトグラフィー処理しそしてそれからエーテルからすりつぶして固体(融点143~145℃)を得た。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.5-1.8(m, 2H), 1.8-2.1(m, 2H), 2.6(d, 1H), 2.7-2.9(m, 2H), 3.0(dd, 1H), 3.9(ABq, 2H), 7.0-7.2(m, 1H), 7.2-7.4(m, 7H), 7.4-7.5(m, 1H)。

40

実施例 53

3,4-ジヒドロ-4'-ヒドロキシ-5'-[(2-フェニルエチル)チオ]-スピロ[ナ

50

フタレン-1(2H),2'-[2H]ピラン]-6'(3'H)-オン(±)

標記化合物は、3,4-ジヒドロ-4'-ヒドロキシースピロ〔ナフタレン-1(2H),2'-[2H]ピラン]-6'(3'H)-オン(±) 1.1ミリモル、無水のEtOH 5ml、無水のEtOH 5ml中のp-トルエンスルホン酸フェネチル1.3ミリモルおよび無水のEtOH 5ml中のトリエチルアミン1.5ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。生成物を、CH₂Cl₂/MeOH(100/0~98/2)を使用してフラッシュクロマトグラフィー処理して固体を得そしてこれをCH₂Cl₂/ジエチルエーテルから再結晶して固体(融点125~126.5°C)を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.6-1.9(m,1H),1.9-2.1(m,1H),2.1-2.3(m,2H),2.7-3.3(m,8H),7.1-7.4(m,7H),7.5-7.7(m,2H)。

実施例 54

3-(3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-5-[(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-イル)プロパン酸(±)

標記化合物は、3-(3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-2H-ピラン-2-イル)-プロパン酸(±) 0.95ミリモル、無水のEtOH 5ml、無水のEtOH 5ml中のp-トルエンチオスルホン酸フェネチル1.1ミリモルおよび無水のEtOH 5ml中のトリエチルアミン2.3ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を2時間還流した。生成物を、CH₂Cl₂/MeOH/MeCO₂H(95/5/0.05)を使用してフラッシュクロマトグラフィー処理して固体を得そしてこれを酢酸エチルから再結晶した。融点150.5~152°C。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.1-2.9(m,8H),3.15(ABq,2H),6.9(d,2H),7.1-7.4(m,8H)。

実施例 55

4-(3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-5-[(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-イル)酪酸(±)

標記化合物は、4-(3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-2H-ピラン-2-イル)酪酸(±)1.8ミリモル、無水のEtOH 5ml、無水のEtOH 5ml中のp-トルエンチオスルホン酸フェネチル2.1ミリモルおよび無水のEtOH 5ml中のトリエチルアミン4.3ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を3時間還流した。生成物を、CH₂Cl₂/MeOH/MeCO₂H(95/5/0.05)を使用してフラッシュクロマトグラフィー処理して無定形の固体を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.4-1.6(m,1H),1.6-1.8(m,1H),1.9-2.1(m,2H),2.2-2.4(m,3H),2.4-2.5(m,1H),2.6-2.8(m,2H),3.15(ABq,2H),6.9(d,2H),7.1-7.5(m,8H)。

実施例 56

5-(3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-5-[(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-イル)ペンタン酸(±)

標記化合物は、5-(3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-2H-ピラン-2-イル)ペンタン酸(±) 1.8ミリモル、無水のEtOH 10ml、無水のEtOH 10ml中のp-トルエンチオスルホン酸フェネチル2.2ミリモルおよび無水のEtOH 10ml中のトリエチルアミン4.3ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を3時間還流した。生成物をCH₂Cl₂/MeOH/MeCO₂H(99/1/0.05)を使用してフラッシュクロマトグラフィー処理して固体(融点113~119.5°C)を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 0.8-1.1(m,1H),1.1-1.3(m,1H),1.3-1.5(m,2H),1.8-2.0(m,2H),2.1(t,2H),2.2(t,2H),2.5-2.8(m,2H),3.2(ABq,2H),6.9(d,2H),7.1-7.4(m,8H),11.5(bs,1H),11.9(bs,1H)。

実施例 57

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-[(2-フェニルエチル)チオ]-6-ピリジン-4-イル-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-ピリジン-4-イル-2H-ピラン-2-オン(±)0.47ミリモル、無水のEtOH 5ml中のp-トルエンチオスルホン酸フェネチル0.56ミリモル、NaHCO₃ 2ミリモルおよび無水のEtOH 5ml中のトリエチルアミン0.65ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。固体生成物を酢酸エチルからすりつぶした。融点203~205

10

20

30

40

50

°C。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 2.1(t, 2H), 2.5(t, 2H), 3.7(ABq, 2H), 6.9(d, 2H), 7.1-7.6(m, 10H), 8.6(d, 2H)。

実施例 58

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-〔(メチルフェニルアミノ)メチル]-6-フェニル-3-〔(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-オン(±)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-〔(メチルフェニルアミノ)メチル]-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン(±) 0.55ミリモル、無水のEtOH 5ml中のp-トルエンチオスルホン酸フェネチル0.61ミリモル、NaHCO₃ 2.2ミリモルおよび無水のEtOH 5ml中のトリエチルアミン0.61ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を室温で一夜そしてそれから50°Cで2時間攪拌した。固体の生成物を、CH₂Cl₂/MeOH(99/1)を使用してフラッシュクロマトグラフィー処理して固体(融点48~57°C)を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.2-2.3(m, 1H), 2.3-2.5(m, 1H), 2.6-2.8(m, 2H), 3.08(s, 3H), 3.15(d, 1H), 3.35(d, 1H), 3.7(ABq, 2H), 6.7-6.9(m, 3H), 7.1-7.6(m, 12H)。

実施例 59

4-(3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-5-〔(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-イル)ブチラミド(±)

50mlの反応フラスコに、4-(3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-2H-ピラン-2-イル)プロパン酸(±) 0.75ミリモル、4-メチルモルホリン1.5ミリモルおよびCH₂Cl₂ 7.5mlを加えた。反応化合物を、0°Cに冷却しそしてCH₂Cl₂ 3.5ml中のクロロギ酸メチル1.5ミリモルを加えた。反応混合物を0°Cで2時間攪拌した。アンモニアを、容器に10~15分泡立ち導入しそして反応混合物を0°Cで30分、そしてから室温で1.5時間攪拌した。反応混化合物を、酢酸エチルおよび1N HClに注加し、水性層を酢酸エチル2×で抽出し、MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮した。粗製反応混合物をCH₂Cl₂/MeOH/MeCO₂H(98/2/0.05)を使用してフラッシュクロマトグラフィー処理して固体(融点51~54°C)として4-(3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-2H-ピラン-2-イル)ブチラミド(±)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 1.0-1.2(m, 1H), 1.3-1.6(m, 1H), 1.8-2.0(m, 4H), 2.9(ABq, 2H), 4.8(s, 1H), 6.6(s, 1H), 7.2(s, 1H), 7.2-7.5(m, 5H), 11.4(bs, 1H)。

標記化合物は、4-(3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-2H-ピラン-2-イル)ブチラミド(±) 0.42ミリモル、無水のEtOH 5ml無水のEtOH 5ml中のp-トルエンチオスルホン酸ベンジル0.58ミリモル、NaHCO₃、1.67ミリモルおよび無水のEtOH 5ml中のトリエチルアミン0.42ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。生成物を、CH₂Cl₂/MeOH(90/10)を使用してフラッシュクロマトグラフィー処理して、固体(融点47.5~53°C)として所望の化合物を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 1.0-1.3(m, 1H), 1.3-1.6(m, 1H), 1.7-2.1(m, 4H), 3.1(s, 2H), 3.5(ABq, 2H), 6.7(s, 1H), 7.0-7.5(m, 11H), 11.4(s, 1H)。

実施例 60

5-(3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-5-〔(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-イル)ペンタン酸アミド(±)

50mlの反応フラスコに、5-(3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-2H-ピラン-2-イル)ペンタン酸(±)1.2ミリモル、4-メチルモルホリン2.4ミリモルおよびCH₂Cl₂ 10mlを加えた。反応混合物を0°Cに冷却しそしてCH₂Cl₂ 3ml中のクロロギ酸メチル2.4ミリモルを加えた。反応混合物を0°Cで2時間攪拌した。アンモニアを容器に10~15分泡立ち導入しそして反応混合物を0°Cで30分攪拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび1N HClに注加し、水性層を酢酸エチルで抽出し、MgSO₄上で乾燥しそして濃縮した。粗製の固体を、CH₂Cl₂を使用してすりつぶして、固体(融点173~174°C)として5-(3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-2H-ピラン-2-イル)ペンタン酸アミド(±)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 0.8-1.0(m, 1H), 1.1-1.3(m, 1H), 1.3-1.5(m, 2H), 1.8-2.0(m, 4H), 2.9(ABq, 2H), 4.8(s, 1H), 6.6(s, 1H), 7.2(s, 1H), 7.2-7.5(m, 5H), 11.4(s, 1H)。

10

20

30

40

50

標記化合物は、5-(3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-2H-ピラン-2-イル)ペンタン酸アミド(±) 0.60ミリモル、無水のEtOH 5ml、p-トルエンチオスルホン酸フェネチル0.85ミリモル、NaHCO₃ 2.4ミリモルおよび無水のEtOH 5ml中のトリエチルアミン0.60ミリモルを使用して、一般的方法4におけるようにして製造した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。生成物を、CH₂Cl₂/MeOH (90/10)を使用してフラッシュクロマトグラフィー処理し、それから、エーテルからすりつぶして固体(100~105°Cで軟化し、120°Cで完全に融解)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 0.9-1.1(m, 1H), 1.1-1.3(m, 1H), 1.3-1.5(m, 2H), 1.8-2.0(m, 4H), 2.2(t, 2H), 2.5-2.6(m, 2H), 3.2(s, 2H), 6.6(s, 1H), 6.9(d, 2H), 7.1-7.6(m, 9H), 11.5(bs, 1H)。

実施例 61

N-ベンジル-4-(3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-5-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-イル)ブチラミド(±)

50mlの反応フラスコに、4-(3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-2H-ピラン-2-イル)プロパン酸(±) 0.75ミリモル、4-メチルモルホリン1.5ミリモルおよびCH₂Cl₂ 7.5mlを加えた。反応混合物を0°Cに冷却しそしてCH₂Cl₂ 35ml中のクロロギ酸メチル1.5ミリモルを加えた。反応混合物を0°Cで2時間攪拌した。CH₂Cl₂ (5ml)中のベンジルアミン(1.6ミリモル)を加えそして反応混合物を0°Cで30分、それから室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび1N HClに注加し、水性層を酢酸エチル2×で抽出し、MgSO₄上で乾燥しそして濃縮した。粗製反応混合物を、CH₂Cl₂/MeOH (99/1)を使用してフラッシュクロマトグラフィー処理した。

得られたカルバメート(200mg)を、室温でp-ジオキサン(4ml)中で1時間0.1N HCl(20ml)で処理することによって加水分解して、N-ベンジル-4-(3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-2H-ピラン-2-イル)-ブチラミド(+/-)を得た。

標記化合物は、N-ベンジル-4-(3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-2H-ピラン-2-イル)ブチラミド(±) 0.33ミリモル、無水のEtOH 5ml無水のEtOH 5ml中のp-トルエンチオスルホン酸ベンジル0.47ミリモル、NaHCO₃ 1.33ミリモルおよび無水のEtOH 5ml中のトリエチルアミン0.33ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。生成物を、CH₂Cl₂/MeOH (95/5)を使用してフラッシュクロマトグラフィー処理して固体(融点48~52°C)として所望の化合物を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 1.1-1.3(m, 1H), 1.4-1.6(m, 1H), 1.8-1.9(m, 2H), 2.0-2.2(m, 2H), 3.1(s, 2H), 3.6(ABq, 2H), 4.2(d, 2H), 7.0(m, 2H), 7.1-7.5(m, 13H), 8.3(t, 1H), 11.4(bs, 1H)。

実施例 62

5-(3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-5-[(2-フェニルエチル)チオ]-2H-ピラン-2-イル)ペンタン酸ベンジルアミド(±)

50mlの反応フラスコに、5-(3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-2H-ピラン-2-イル)ペンタン酸(±) 0.83ミリモル、4-メチルモルホリン1.65ミリモルおよびCH₂Cl₂ 10mlを加えた。反応混合物を0°Cに冷却しそしてCH₂Cl₂ 5ml中のクロロギ酸メチル1.65ミリモルを加えた。反応混合物を0°Cで2時間攪拌した。CH₂Cl₂ (5ml)中のベンジルアミン(1.7ミリモル)を加えそして反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチルおよび1N HClに注加し、水性層を酢酸エチル2×で抽出し、MgSO₄上で乾燥しそして濃縮した。粗製の反応混合物を精製することなしに使用した。

得られたカルバメート(200mg)を、室温でp-ジオキサン(4ml)中で0.1N HClで8時間処理することにより加水分解して5-(3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-2H-ピラン-2-イル)-ペンタン酸ベンジルアミド(±)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 0.8-1.0(m, 1H), 1.1-1.3(m, 1H), 1.3-1.5(m, 2H), 1.8-2.0(m, 2H), 2.0-2.2(m, 2H), 2.9(ABq, 2H), 4.2(ABq, 2H), 4.85(s, 1H), 7.1-7.5(m, 10H), 8.2(bt, 1H), 11.4(s, 1H)。

標記化合物は、N-ベンジル-5-(3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2

10

20

30

40

50

ーフェニルー2H-ピランー2-イル)ーペンタン酸アミド(±) 0.58ミリモル、無水のEtOH 5 ml、p-トルエンチオスルホン酸ベンジル0.82ミリモル、NaHCO₃ 2.34ミリモルおよび無水のEtOH 5 ml中のトリエチルアミン0.82ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を、室温で一晩攪拌した。生成物を、CH₂Cl₂/MeOH (99/1)を使用してフラッシュクロマトグラフィー処理して、固体(融点47~49℃)として、所望の化合物を得た。

¹H NMR(CDCl₃) δ 1.0-1.2(m, 1H), 1.3-1.5(m, 1H), 1.5-1.7(m, 2H), 1.8-2.0(m, 2H), 2.0-2.2(m, 2H), 2.9(ABq, 2H), 3.5(d, 1H), 3.7(d, 1H), 4.4(m, 2H), 5.7(bt, 1H), 6.8-6.9(m, 2H), 7.0-7.5(m, 13H)。

実施例 63

N-ベンジルー4-(3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-5-[(フェニルメチル)チオ]-2H-ピラン-2-イル)ーN-メチルブチラミド(±) 標記化合物は、N-ベンジルー4-(3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-2H-ピラン-2-イル)ーN-メチルブチラミド(±) 0.66ミリモル、無水のEtOH 5 ml中のp-トルエンチオスルホン酸ベンジル0.92ミリモル、NaHCO₃ 2.63ミリモルおよび無水のEtOH 5 ml中のトリエチルアミン0.92ミリモルを使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。反応混合物を50℃で2時間加熱した。固体の生成物を、CH₂Cl₂/MeOH (99/1~98/2)を使用してフラッシュクロマトグラフィー処理して固体(融点47~49℃)を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.5-1.8(m, 2H), 1.9-2.1(m, 2H), 2.3(ABq, 2H), 2.84/2.91(s/s, 3H), 2.98-3.02(m, 2H), 3.5(dd, 1H), 3.7(dd, 1H), 4.46/4.55(s/s, 2H), 6.8-6.9(m, 2H), 7.0-7.5(m, 13H)。

一般的方法5

適当な酸クロライド(1.05当量)を、5℃の5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン(1.0当量)、トリエチルアミン(1.05当量)およびTHFの溶液に加えることによって所望の化合物を製造する。懸濁液を、室温で一晩攪拌しそしてそれから酢酸エチルおよび水でうすめる。有機相を、氷冷1N HClおよびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥しそして濃縮する。残留物をトルエンに溶解し、触媒のDMAPで処理しそして80~85℃で4~8時間加熱する。溶液を室温に冷却しそして水でうすめる。有機相を氷冷した1N HClおよびブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)しそして濃縮する。生成物を、溶離剤として5:1のヘキサン:酢酸エチルを使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して3-アシル化中間体を得る。この物質を、氷酢酸に溶解し、シアノ硼水素化ナトリウム(sodium cyanoborohydride)(2当量)で処理しそして室温で2時間攪拌する。反応混合物を水でうすめ、濃塩酸で酸性にしそして酢酸エチルで抽出する。抽出液をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)しそして濃縮して所望の化合物を得る。

実施例 64

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-3-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン2.0ミリモル、フェニルアセチルクロライド2.1ミリモル、トリエチルアミン2.1ミリモルおよびTHF 10ml、次いでトルエン10mlおよび触媒のDMAPを使用して、一般的方法5に記載したようにして製造した。残留物をクロマトグラフィー処理して中間体3-アシル化合物を得た。このアシル誘導体の還元は、シアノ硼水素化ナトリウム3ミリモルより達成した。生成物を、エーテルからすりつぶした。融点158~159℃。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 2.31(m, 4H), 3.37(m, 2H), 6.93(d, 1H), 7.07-7.17(m, 3H), 7.24-7.28(m, 2H), 7.35(m, 8H)。

また、標記化合物は以下に示すようにして製造することができた。乾燥THF 5 ml中の水素化ナトリウム0.25g(6.2ミリモル)の懸濁液を、窒素下で0℃に冷却しそしてTHF(2 ml)中の2-(2-フェニルエチル)アセト酢酸エチル1.40g(6.0ミリモル)の溶液で処理した。溶液を0℃で10分攪拌し、1.4M n-ブチルリチウム4.3mlで処理しそしてさらに15分攪拌した。THF(3 ml)中のベンゾフェノン0.55g(3.0ミリモル)の溶液を、一度に加えそして反応混合物を室温で2時間攪拌した。水(75ml)を加えそして混合物を室温で一

10

20

30

40

50

夜攪拌した。溶液をエーテルで洗浄した。水性相を 6 N HCl で酸性にして pH 2 とにしそして酢酸エチルで抽出した。この抽出液をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥しそして濃縮した。残留物を 1 : 1 のエーテル : ヘキサンと一緒にすりつぶしそして固体を濾過しそして乾燥して標記化合物を得た。

実施例 65

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-3-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン (+/-)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン 2.0 ミリモル、フェニルアセチルクロライド 2.1 ミリモル、トリエチルアミン 2.1 ミリモルおよび TFH 10 ml、次いでトルエン 10 ml および触媒の DMAP を使用して、一般的方法 5 に記載したようにして製造した。残留物をクロマトグラフィー処理して、中間体アシル化合物を得た。この中間体の還元は、シアノ硼水素化ナトリウム 2 ミリモルを使用して行なった。生成物は、固体 (融点 125~126°C) として得られた。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.76(m, 7H), 1.12(m, 1H), 1.38(m, 1H), 1.87(m, 2H), 2.27-2.46(m, 4H), 2.97(q, 2H), 6.98-7.38(m, 10H)。

10

実施例 66

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-3-(3-フェニルプロピル)-2H-ピラン-2-オン

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン 2.5 ミリモル、ヒドロシンナモイルクロライド 2.7 ミリモル、トリエチルアミン 2.8 ミリモルおよび THF 20 ml、次いでトルエン 20 ml および触媒の DMAP を使用して、一般的方法 5 に記載したようにして製造した。残留物をクロマトグラフィー処理して中間体 3-アシル化合物を得た。このアシル誘導体の還元は、シアノ硼水素化ナトリウムによって達成した。生成物を、エーテルからすりつぶして標記化合物 (融点 61~63°C) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.35(m, 2H), 2.05(t, 2H), 2.14(t, 2H), 3.42(bs, 2H), 6.92(m, 2H), 7.17-7.40(m, 13H)。

20

実施例 67

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3,6-ビス(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン (+/-)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン 3.0 ミリモル、フェニルアセチルクロライド 3.2 ミリモル、トリエチルアミン 3.2 ミリモル、および THF 30 ml、次いでトルエン 30 ml および触媒の DMAP を使用して、一般的方法 5 に記載したようにして製造した。残留物をクロマトグラフィー処理して中間体 3-アシル化合物を得た。このアシル誘導体の還元は、シアノ硼水素化ナトリウムによって達成した。生成物をエーテル : ヘキサン (1 : 5) からすりつぶして標記化合物 (融点 68~70°C) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.20(m, 2H), 2.35(m, 2H), 2.42-2.59(m, 4H plus DMSO), 3.06(q, 2H), 7.00(dd, 2H), 7.07-7.43(m, 13H)。

30

一般的方法 6

ピペリジン (1.05 当量) を、3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン (1.0 ミリモル、一般的方法 3 において製造)、必要なチオール (1.05 ミリモル) およびジクロロメタン (20 ml) の冷却 (氷浴) 溶液に加えることによって、所望の化合物を製造する。混合物を室温で 8~48 時間攪拌する。水を加えそして有機相を分離し、MgSO₄ 上で乾燥しそして濃縮する。

40

実施例 68

4-ヒドロキシ-3-(2-イソプロピルフェニルチオ)-5,6-ジヒドロ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン

標記化合物は、ジクロロメタン 20 ml 中の 3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン (実施例 AAA において製造) 1.0 ミリモル、2-イソプロピルベンゼンチオール 1.05 ミリモルおよびピペリジン 1.05 ミリモルから一般的方法 6 に記載したようにして製造した。生成物を、エーテルと一緒にすりつぶして固体 (融点 216~217°C) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.17(d, J=6.8 Hz, 6H), 3.20(m, 1H), 3.77(bs, 2H), 5.6

50

4(d, 1H), 6.45(t, 1H), 6.92(t, 1H), 7.12(d, 1H), 7.32-7.48(m, 10H)。

実施例 69

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-3-フェニルチオ-2H-ピラン-2-オン

標記化合物は、ジクロロメタン20ml中の3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン（実施例AAAにおいて製造）0.96ミリモル、ベンゼンチオール1.0ミリモルおよびピペリジン1.0ミリモルから一般的方法6に記載したようにして製造した。生成物を、ヘキサン：エーテル（1：1）と一緒にすりつぶして固体（融点78～80℃）を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 3.37(bs, 2H), 6.35(m, 2H), 6.93(m, 3H), 7.29-7.48(m, 10H)。

10

実施例 70

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-(3-メチルフェニルチオ)-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン

標記化合物は、ジクロロメタン25ml中の3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン（実施例AAAにおいて製造）1.3ミリモル、3-メチルベンゼンチオール1.4ミリモルおよびピペリジン1.4ミリモルから一般的方法6に記載したようにして製造した。生成物をヘキサン：エーテル（1：1）と一緒にすりつぶして固体を得、これを2 N NaOHに溶解し、エーテルで洗浄し、pH 2に酸性化しそして酢酸エチルで抽出した。この抽出液を水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥しそして濃縮して固体（融点58～60℃）を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 2.07(s, 3H), 3.77(s, 2H), 6.06(m, 1H), 6.45(s, 1H), 6.78(m, 2H), 7.25-7.47(m, 10H)。

20

実施例 71

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-3-フェニルチオ-2H-ピラン-2-オン (+/-)

標記化合物は、ジクロロメタン30ml中の3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン（実施形態BBBにおいて製造した）1.50ミリモル、ベンゼンチオール1.60ミリモルおよびピペリジン1.60ミリモルから、一般的方法6に記載したようにして製造した。生成物を、ヘキサン：エーテル（1：1）と一緒にすりつぶして固体を得た。粗製生成物を、溶離剤としてはじめにクロロホルムそれからクロロホルム中の5%メタノールを使用して、シリカゲル上でクロマトグラフィー処理して標記化合物（融点58～60℃）を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 2.22-2.39(m, 3H), 2.62(m, 1H), 3.46(q, 2H), 6.48(m, 2H), 6.98(m, 3H), 7.15(m, 3H), 7.25(m, 2H), 7.46(m, 5H)。

30

実施例 72

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-(2-イソプロピルフェニルチオ)-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン (±)

標記化合物は、ジクロロメタン30ml中の3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン（実施例BBBにおいて製造した）1.50ミリモル、2-イソプロピルベンゼンチオール1.60ミリモルおよびピペリジン1.60ミリモルから、一般的方法6に記載したようにして製造した。生成物を、ヘキサン：エーテル（1：1）と一緒にすりつぶして固体を得た。粗製生成物を、溶離剤としてはじめにクロロホルムそしてそれからクロロホルム中の5%メタノールを使用して、シリカゲル上でクロマトグラフィー処理して標記化合物（融点66～67℃）を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 1.16(t, 6H), 2.21-2.35(m, 3H), 2.60(m, 1H), 3.21(m, 1H), 3.42(q, 2H), 5.88(d, 1H), 6.56(t, 1H), 6.94(t, 1H), 7.13(m, 4H), 7.25(m, 2H), 7.45(m, 5H)。

40

実施例 73

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-(3-メチルフェニルチオ)-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン (+/-)

標記化合物は、ジクロロメタン30ml中の3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン（実施例BBBにおいて

50

て製造) 2.0ミリモル、3-メチルベンゼンチオール2.2ミリモルおよびピペリジン2.2ミリモルから、一般的方法6に記載したようにして製造した。粗製生成物を、溶離剤としてはじめにクロロホルムそしてそれからクロロホルム中の5%メタノールを使用して、シリカゲル上でクロマトグラフィー処理して標記化合物(融点68~70°C)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 2.06(s, 3H), 2.18-2.36(m, 3H), 2.60(m, 1H), 3.38(2H+H₂O), 6.26(d, 1H), 6.46(s, 1H), 6.75(m, 1H), 6.83(t, 1H), 7.15(m, 3H), 7.24(m, 2H), 7.45(m, 5H)。

実施例 74

5-[3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-5-(2-イソプロピルフェニルチオ)-6-オキソ-2-フェニル-2H-ピラン-2-イル]ペンタン酸(+/-)

標記化合物は、ジクロロメタン20ml中の5-[5-ブロモ-3,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2-フェニル-2H-ピラン-2-イル]ペンタン酸(実施例DDDにおいて製造した)1.1ミリモル、2-イソプロピルベンゼンチオール1.3ミリモルおよびピペリジン1.3ミリモルから、一般的方法6に記載したと同様にして製造した。粗製生成物を、溶離剤としてはじめにクロロホルム中の5%メタノールそしてそれから9:1:0.5のクロロホルム:メタノール:酢酸を使用して、シリカゲル上でクロマトグラフィー処理して標記化合物(融点145~146°C)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 1.07-1.19(t plus m, 7H), 1.25(m, 1H), 1.43(m, 2H), 1.90(m, 2H), 2.15(t, 2H), 3.19(m, 1H), 3.41(2H+H₂O), 5.81(d, 1H), 6.54(t, 1H), 6.93(t, 1H), 7.12(d, 1H), 7.29-7.44(m, 5H)。

実施例 75

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-3-(2-イソプロピルフェニルチオ)-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、ジクロロメタン30ml中の3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン(実施例CCCにおいて製造した)2.0ミリモル、2-イソプロピルベンゼンチオール2.2ミリモルおよびピペリジン2.2ミリモルから、一般的方法6に記載したようにして製造した。粗製生成物を、溶離剤としてはじめにクロロホルムそしてそれからクロロホルム中の5%メタノールを使用して、シリカゲル中でクロマトグラフィー処理して標記化合物(融点64~66°C)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 0.80(m, 6H), 0.95(m, 1H), 1.17(t, 7H), 1.42(m, 1H), 1.93(m, 2H), 3.20(m, 1H), 3.45(2H+H₂O), 5.84(d, 1H), 6.55(t, 1H), 6.93(t, 1H), 7.12(d, 1H), 7.40(m, 5H)。

実施例 76

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-3-フェニルチオ-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、ジクロロメタン20ml中の3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン(実施例CCCにおいて製造)1.5ミリモル、ベンゼンチオール1.6ミリモルおよびピペリジン1.6ミリモルから、一般的方法6に記載したようにして製造した。粗製生成物を、溶離剤としてはじめにクロロホルムそしてそれからクロロホルム中の5%メタノールを使用して、シリカゲル上でクロマトグラフィー処理して標記化合物(融点154~155°C)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 0.80(m, 6H), 0.97(m, 1H), 1.16(m, 2H), 1.42(m, 1H), 1.91(m, 2H), 3.40(2H+H₂O), 6.45(m, 2H), 6.93(m, 3H), 7.37(m, 5H)。

実施例 77

2-[5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-2-オキソ-6-フェニル-2H-ピラン-3-イル]チオ安息香酸メチル

標記化合物は、ジクロロメタン30ml中の3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン(実施例CCCにおいて製造)1.9ミリモル、チオサリチル酸メチル2.2ミリモルおよびピペリジン2.1ミリモルから、一般的方法6に記載したようにして製造した。粗製生成物を、溶離剤としてはじめにクロロホルムそしてそれからクロロホルム中の5%メタノールを使用して、シリカゲル上でクロマトグラフィー処理して標記化合物(融点115~116°C)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 0.80(m, 6H), 1.0(m, 1H), 1.17(m, 1H), 1.43(m, 1H), 1.96(m, 2H), 3.4(2H+H₂O), 3.81(s, 3H), 6

10

20

30

40

50

.02(bd, 1H), 6.88(t, 1H), 7.05(t, 1H), 7.42(m, 5H), 7.80(dd, 1H)。

実施例 78

2-〔〔5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-2-オキソ-6-フェニル-2H-ピラン-3-イル〕チオ〕安息香酸(+/-)

1 N水酸化ナトリウム15ml中の実施例77で製造された化合物0.3ミリモルの溶液を室温で3時間攪拌した。溶液を、エーテルで洗浄しそしてそれから、6 N塩酸で酸性にしてpH2.0にした。溶液を酢酸エチルで抽出しそして抽出液をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥しそして濃縮して標記化合物(融点99~101°C)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 0.80(m, 6H), 0.95(m, 1H), 1.15(m, 1H), 1.43(m, 1H), 1.91(m, 2H), 3.4(2H+H₂O), 6.05(d, 1H), 6.85(bt, 1H), 7.03(t, 1H), 7.42(m, 5H), 7.79(dd, 1H)。

10

実施例 79

5,6-ジヒドロ-3-(2-第2ブチルフェニルチオ)-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、ジクロロメタン25ml中の3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン(実施例AAAにおいて製造)1.6ミリモル、2-第2ブチルベンゼンチオール17ミリモルおよびピペリジン1.7ミリモルから、一般的方法6に記載したようにして製造した。生成物を、溶離剤としてはじめにクロロホルムそしてそれからクロロホルム中の5%メタノールを使用して、シリカゲル上でクロマトグラフィー処理して標記化合物(融点161~162°C)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 0.81(t, 3H), 1.15(d, 3H), 1.43-1.64(m, 2H), 2.98(m, 1H), 3.77(s, 2H), 5.65(dd, 1H), 6.47(t, 1H), 6.92(t, 1H), 7.07(d, 1H), 7.34-7.48(m, 10H), 12.4(bs, 1H)。

20

実施例 80

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニルチオ)-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン

標記化合物は、ジクロロメタン25ml中の3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン(実施例AAAにおいて製造)1.5ミリモル、2-メトキシベンゼンチオール1.6ミリモルおよびピペリジン1.6ミリモルから、一般的方法6に記載したようにして製造した。生成物を、溶離剤としてはじめにクロロホルムそしてそれからクロロホルム中の5%メタノールを使用して、シリカゲル上でクロマトグラフィー処理して標記化合物〔融点170~172°C(分解)〕を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 3.76(bs, 5H), 5.44(dd, 1H), 6.26(t, 1H), 6.85(m, 1H), 6.91(t, 1H), 7.34-7.50(m, 10H)。

30

実施例 81

5,6-ジヒドロ-3-(2-第2ブチルフェニルチオ)-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、ジクロロメタン25ml中の3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン(実施例BBBにおいて製造)2.0ミリモル、2-第2ブチルベンゼンチオール2.1ミリモルおよびピペリジン2.1ミリモルから、一般的方法6に記載したようにして製造した。生成物を、溶離剤としてはじめにクロロホルムそしてそれからクロロホルム中の5%メタノールを使用して、シリカゲル上でクロマトグラフィー処理して標記化合物(融点67~68°C)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 0.82(q, 3H), 1.09(t, 3H), 1.46-1.61(m, 2H), 2.26(m, 2H), 2.35(m, 1H), 2.62(m, 1H), 2.98(m, 1H), 3.47(q, 2H), 5.90(t, 1H), 6.56(t, 1H), 6.94(t, 1H), 7.07-7.18(m, 4H), 7.25(m, 2H), 7.45(m, 5H)。

40

実施例 82

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-(4-メチル-2-イソプロピルフェニルチオ)-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン

標記化合物は、ジクロロメタン30ml中の3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン(実施例AAAにおいて製造)2.0ミリモル、4-メチル-2-イソプロピルベンゼンチオール2.1ミリモルおよびピペリジン2.1ミリモルから、一般的方法6に記載したようにして製造した。生成物を、溶離剤としてはじめにクロロ

50

ホルムそしてそれからクロロホルム中の5%メタノールを使用して、シリカゲル上でクロマトグラフィー処理して標記化合物（融点185~186°C）を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 1.17(d, J=10Hz, 6H), 2.15(s, 3H), 3.17(m, 1H), 3.76(bs, 2H), 5.56(d, 1H), 6.29(d, 1H), 6.94(s, 1H), 7.32-7.47(m, 10H)。

実施例 83

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-(3-メトキシフェニルチオ)-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン

標記化合物は、ジクロロメタン25ml中の3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン（実施例AAAにおいて製造）1.8ミリモル、3-メトキシベンゼンチオール2.0ミリモルおよびピペリジン2.0ミリモルから、一般的方法6に記載したようにして製造した。生成物を、溶離剤としてはじめにクロロホルムそしてそれからクロロホルム中の5%メタノールを使用して、シリカゲル上でクロマトグラフィー処理して標記化合物（融点61~62°C）を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 3.63(s, 3H), 3.76(s, 2H), 5.64(bd, 1H), 6.42(s, 1H), 6.54(d, 1H), 6.74(t, 1H), 7.32-7.47(m, 10H)。

10

実施例 84

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-(5-メチル-2-イソプロピルフェニルチオ)-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン

標記化合物は、ジクロロメタン30ml中の3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン（実施例AAAにおいて製造）2.0ミリモル、5-メチル-2-イソプロピルベンゼンチオール2.1ミリモルおよびピペリジン2.1ミリモルから、一般的方法6に記載したようにして製造した。生成物を、溶離剤としてはじめにクロロホルムそしてそれからクロロホルム中の5%メタノールを使用して、シリカゲル上でクロマトグラフィー処理して標記化合物（融点183~184°C）を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 1.15(d, 6H), 1.85(s, 3H), 3.22(m, 1H), 3.80(bs, 2H), 5.88(bs, 1H), 6.77(d, 1H), 7.03(d, 1H), 7.32-7.47(m, 10H)。

20

実施例 85

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-(5-メチル-2-イソプロピルフェニルチオ)-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、ジクロロメタン30ml中の3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン（実施例BBBにおいて製造）2.0ミリモル、5-メチル-2-イソプロピルベンゼンチオール2.1ミリモルおよびピペリジン2.1ミリモルから、一般的方法6に記載したようにして製造した。生成物を、溶離剤としてはじめにクロロホルムそしてそれからクロロホルム中の5%メタノールを使用して、シリカゲル上でクロマトグラフィー処理して標記化合物（融点66~67°C）を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 1.16(m, 6H), 1.87(s, 3H), 2.26(m, 3H), 2.57(m, 1H), 3.23(m, 1H), 3.43(q, 2H), 6.01(bs, 1H), 6.78(d, 1H), 7.03-7.27(m, 6H), 7.37-7.47(m, 5H)。

30

実施例 86

5,6-ジヒドロ-3-(4-クロロ-2-イソプロピルフェニルチオ)-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン

標記化合物は、ジクロロメタン30ml中の3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン（実施例AAAにおいて製造）2.0ミリモル、4-クロロ-2-イソプロピルベンゼンチオール2.1ミリモルおよびピペリジン2.1ミリモルから、一般的方法6に記載したようにして製造した。生成物を、溶離剤としてクロロホルムそしてそれからクロロホルム中の5%メタノールを使用して、シリカゲル上でクロマトグラフィー処理して標記化合物（融点95~96°C）を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 1.16(d, 6H), 3.23(m, 1H), 3.73(bs, 2H), 5.60(d, 1H), 6.45(d, 1H), 7.14(d, 1H), 7.32-7.48(m, 10H)。

40

実施例 87

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-(4-メチル-2-イソプロピルフェニルチオ)-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、ジクロロメタン30ml中の3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-

50

6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン(実施例BBBにおいて製造)2.0ミリモル、4-メチル-2-イソプロピルベンゼンチオール2.1ミリモルおよびピペリジン2.1ミリモルから、一般的方法6に記載したようにして製造した。生成物を、溶離剤としてはじめにクロロホルムそしてそれからクロロホルム中の5%メタノールを使用して、シリカゲル上でクロマトグラフィー処理して標記化合物(融点75~76°C)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 1.15(m, 6H), 2.16(s, 3H), 2.19-2.36(m, 3H), 2.62(m, 1H), 3.21(m, 1H), 3.44(q, 2H), 5.82(d, 1H), 6.40(dd, 1H), 6.95(d, 1H), 7.10-7.18(m, 3H), 7.25(m, 2H), 7.44(m, 5H)。

実施例 88

2-[〔5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-6-(2-フェニルエチル)-6-フェニル-2H-ピラン-3-イル〕チオ]安息香酸メチル(+/-)

10

標記化合物は、ジクロロメタン30ml中の3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン(実施例BBBにおいて製造)1.9ミリモル、チオサリチル酸メチル2.2ミリモルおよびピペリジン2.1ミリモルから、一般的方法6に記載したようにして製造した。粗製生成物を、溶離剤としてはじめにクロロホルムそしてそれからクロロホルム中の5%メタノールを使用して、シリカゲル上でクロマトグラフィー処理して標記化合物(融点91~92°C)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 2.25(m, 2H), 2.38(m, 1H), 2.62(m, 1H), 3.44(q, 2H), 3.82(s, 3H), 6.06(bd, 1H), 6.90(t, 1H), 7.05-7.52(m, 11H), 7.81(dd, 1H)。

一般的方法 7

20

5,6-ジヒドロピロ-2H-ピラン-2-オン、無水のエタノール、p-トルエンチオスルホン酸エステル試薬(一般的方法2において製造)、重炭酸ナトリウムおよびEt₃Nを反応容器に加えることによって所望の化合物を製造した。それから、混合物を4~48時間40°Cに加熱した。それから、混合物をH₂Oでうすめ、濃HClで酸性にしそして生成物をジエチルエーテル、CH₂Cl₂または酢酸エチルで抽出する。有機層を合しそしてNa₂SO₄で乾燥する。

実施例 89

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-3-[〔2-トリフルオロメチルフェニル〕メチルチオ]-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン(0.250g、0.850ミリモル)、p-トルエンチオスルホン酸(2-トリフルオロメチル)ベンジル(0.350g、1.02ミリモル)、Et₃N(0.280ml、2.00ミリモル)、NaHCO₃(0.50g、0.68ミリモル)、無水のエタノール(3.0ml)を使用して、一般的方法7に記載したようにして製造した。混合物を、16時間40°Cに加熱し、それからジエチルエーテル(100ml)でうすめそしてH₂Oで洗浄した。それから、溶剤を真空中で除去しそして残留物を、カラムクロマトグラフィー処理(SiO₂、100%CH₂Cl₂~CH₂Cl₂中2%メタノール)して固体(0.316g、融点59~62°C)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.603-7.581(m, 1H), 7.432-7.026(m, 13H), 3.780(d, 1H, J=14Hz), 3.69(d, 1H, J=14Hz), 3.310(d, 1H, J=17.5Hz), 3.220(d, 1H, J=17.5Hz), 2.5677-2.505(m, 1H), 2.253-2.157(m, 3H)。

30

実施例 90

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[〔2,5-ジメチルフェニル〕メチルチオ]-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン(+/-)

40

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン(0.250g、0.850ミリモル)、p-トルエンチオスルホン酸2,5-ジメチルベンジル(0.312g、1.02ミリモル)、Et₃N(0.230ml、1.60ミリモル)、NaHCO₃(0.071g、0.85ミリモル)、無水のエタノール(3.0ml)を使用して、一般的方法7に記載したようにして製造した。混合物を、16時間40°Cに加熱し、それからジエチルエーテル(100ml)でうすめそしてH₂Oで洗浄した。それから、溶剤を真空中で除去しそして残留物をカラムクロマトグラフィー処理(SiO₂、100%CH₂Cl₂~CH₂Cl₂中2%メタノール)して固体(0.116g、融点54~56°C)を得、これを真空中で乾燥した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.498(bs, 1H), 7.405-7.380(m, 4H), 7.327-7.285(m, 1H), 7.258-7.221(m, 2H), 7.16

50

8-7.128(m, 1H), 7.090(d, 2H, J=7.5Hz), 6.970(d, 1H, J=8Hz), 6.890(d, 1H, J=8Hz), 6.821(s, 1H), 3.600(d, 1H, J=11Hz), 3.505(d, 1H, J=11Hz), 3.250(d, 1H, J=17Hz), 3.176(d, 1H, J=17), 2.619-2.564(m, 1H), 2.235-2.168(m, 9H)。

実施例 91

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-(ナフタレン-1-イルメチルチオ)-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン(0.20g、0.68ミリモル)、p-トルエンチオスルホン酸(1-ナフタレン-1-イルメチル)(0.27g、0.82ミリモル)、Et₃N(0.18ml、1.3ミリモル)、NaHCO₃(0.68ミリモル)、無水のエタノール(3.0ml)を使用して、一般的方法7に記載したようにして製造した。混合物を16時間40℃に加熱し、それからジエチルエーテル(100ml)でうすめそしてH₂Oで洗浄した。それから、溶剤を真空中で除去しそして残留物をカラムクロマトグラフィー処理(SiO₂、100%CH₂Cl₂)して固体(0.158g、融点132~134℃)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.533(bs, 1H), 8.177(d, 1H, J=8Hz), 7.886(d, 1H, J=2Hz, J=7Hz), 7.761(d, 1H, J=8Hz), 7.501-7.05(m, 14H), 4.120(d, 1H, J=12Hz), 3.995(d, 1H, J=12Hz), 3.274(d, 1H, J=18Hz), 3.194(d, 1H, J=18Hz), 2.636-2.581(m, 1H), 2.288-2.169(m, 3H)。

10

実施例 92

3-(ビフェニル-2-イルメチルチオ)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン(+/-)

20

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン(0.250g、0.85ミリモル)、p-トリエンチオスルホン酸(ビフェン-2-イルメチル)(0.360g、1.02ミリモル)、Et₃N(0.14ml、1.0ミリモル)、NaHCO₃(0.85ミリモル)、無水のエタノール(5.0ml)を使用して、一般的方法7に記載したようにして製造した。混合物を、16時間40℃に加熱し、それからジエチルエーテル(100ml)でうすめそしてH₂Oで洗浄した。それから、溶剤を真空中で除去しそして残留物を、カラムクロマトグラフィー処理(SiO₂、100%CH₂Cl₂~CH₂Cl₂中1%メタノール)して固体(0.317g、融点58~60℃)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.569(bs, 1H), 7.429-7.066(m, 19H), 3.528(d, 1H, J=12Hz), 3.477(d, 1H, J=12Hz), 3.280(dd, 1H, J=17Hz), 3.183(d, 1H, J=17Hz), 2.607-2.502(m, 1H), 2.246-2.144(m, 3H)。

30

実施例 93

3-(2-クロロフェニルメチルチオ)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン(0.250g、0.85ミリモル)、p-トルエンチオスルホン酸(2-クロロベンジル)(0.320g、1.02ミリモル)、Et₃N(0.14ml、1.0ミリモル)、無水のエタノール(5.0ml)を使用して一般的方法7に記載したようにして製造した。混合物を、16時間40℃に加熱し、それからジエチルエーテル(100ml)でうすめそしてH₂Oで洗浄した。溶剤を真空中で除去しそして残留物をカラムクロマトグラフィー処理(SiO₂、100%CH₂Cl₂~CH₂Cl₂中2%メタノール)して固体(0.317g、融点53~55℃)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.551(bs, 1H), 7.435-7.005(m, 13H), 6.800(dd, 1H, J=1.5Hz, J=7.5Hz), 3.750(d, 1H, J=13Hz), 3.620(d, 1H, J=13Hz), 3.251(d, 1H, J=17Hz), 3.171(d, 1H, J=17Hz), 2.595-2.542(m, 1H), 2.233-2.125(m, 3H)。

40

実施例 94

3-(2-クロロフェニルメチルチオ)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(3-メチルブチル)-2H-ピラン-2-オン(0.250g、0.85ミリモル)、p-トルエンチオスルホン酸(2-クロロベンジル)(0.390g、1.24ミリモル)、Et₃N(0.17ml、1.24ミリモル)、無水のエタノール(5.0ml)、NaHCO₃(0.5g)を使用して、一般的方法7に記載したようにし

50

て製造した。混合物を16時間40℃に加熱し、それからジエチルエーテル(100ml)でうすめそしてH₂Oで洗浄した。溶剤を真空中で除去しそして残留物をカラムクロマトグラフィー処理(SiO₂、100%CH₂Cl₂~CH₂Cl₂中2%メタノール)して粘稠な油(0.36g)を得、これを真空中で乾燥した。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.388-7.267(m,6H),7.181(td,1H,J=1.5Hz,J=7.5Hz),7.052(t,1H,J=7.5Hz),6.800(dd,1H,J=1.5Hz,J=7.5Hz),3.718(d,1H,J=13Hz),3.596(d,1H,J=13Hz),3.112(s,2H),1.921-1.797(m,2H),1.402-1.320(m,1H),1.156-1.065(m,1H),0.844-0.739(m,7H)。

実施例 95

3-(ピフェニル-2-イルメチルチオ)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン(+/-)

10

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(3-メチルブチル)-2H-ピラン-2-オン(0.250g、0.96ミリモル)、p-トルエンチオスルホン酸(2-メチルピフェニル)(0.439g、1.24ミリモル)、Et₃N(0.17ml、1.24ミリモル)、無水のエタノール(3.0ml)、NaHCO₃(0.5g)を使用して、一般的方法7に記載したようにして製造した。混合物を16時間40℃に加熱し、それからジエチルエーテル(100ml)でうすめそしてH₂Oで洗浄した。それから、溶剤を真空中で除去し残留物をカラムクロマトグラフィー処理(SiO₂、100%CH₂Cl₂~CH₂Cl₂中2%メタノール)して固体(0.33g、融点49~51℃)を得た。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.425-7.153(m,13H),7.74(dd,1H,J=1Hz,J=7Hz),3.480(dd,2H,J=12Hz,J=17Hz),3.149(dd,2H,J=17Hz,J=22Hz),1.921-1.821(m,2H),1.402-1.336(m,1H),1.161-1.071(m,1H),0.847-0.707(m,7H)。

20

実施例 96

5,6-ジヒドロ-3-(2,5-ジメチルフェニルメチルチオ)-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン(0.250g、0.96ミリモル)、p-トルエンチオスルホン酸(2,5-ジメチルベンジル)(0.380g、1.24ミリモル)、Et₃N(0.17ml、1.24ミリモル)、無水のエタノール(3.0ml)、NaHCO₃(0.5g)を使用して、一般的方法7に記載したようにして製造した。混合物を16時間40℃に加熱し、それからジエチルエーテル(100ml)でうすめそしてH₂Oで洗浄した。それから、溶剤を真空中で除去しそして残留物をカラムクロマトグラフィー処理(SiO₂、100%CH₂Cl₂~CH₂Cl₂中2%メタノール)して粘稠な油(0.286g)を得た。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.433(bs,1H),7.380-7.251(m,5H),6.973(d,1H,J=7.5Hz),6.905(d,1H,J=7.5Hz),6.187(s,1H),3.584(d,1H,J=11.5Hz),3.481(d,1H,J=11.5Hz),3.133(s,2H),2.209(s,3H),2.184(s,3H),1.933-1.858(m,2H),1.421-1.355(m,1H),1.177-1.086(m,1H),0.870-0.751(m,7H)。

30

実施例 97

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-(3-メトキシフェニルメチルチオ)-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン(0.250g、0.85ミリモル)、p-トルエンチオスルホン酸(3-メトキシベンジル)(0.340g、1.11ミリモル)、Et₃N(0.25ml、1.81ミリモル)、無水のエタノール(3.0ml)、NaHCO₃(0.5g)を使用して、一般的方法7に記載したようにして製造した。混合物を、16時間40℃に加熱し、それからジエチルエーテル(100ml)でうすめそしてH₂Oで洗浄した。それから、溶剤を真空中で除去しそして残留物を、カラムクロマトグラフィー処理(SiO₂、100%CH₂Cl₂~CH₂Cl₂中2%メタノール)して粘稠な油(0.286g)を得た。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.7411-7.376(m,4H),7.361-7.280(m,1H),7.235(t,2H,J=7Hz),7.146(t,1H,J=7Hz),7.078-7.019(m,3H),6.769(d,1H,J=2H),6.762-6.698(m,1H),6.555(d,1H,J=7Hz),3.694(s,3H),3.670(d,1H,J=13Hz),3.585(d,1H,J=13Hz),3.220(d,1H,J=17Hz),3.158(d,1H,J=17),2.590-2.525(m,1H),2.219-2.141(m,3H)。

40

実施例 98

3-(ピフェニル-2-イルメチルチオ)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフ

50

エニル-2H-ピラン-2-オン

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン (0.250g、0.94ミリモル)、p-トルエンチオスルホン酸 (2-メチルビフェニル) (0.389g、1.1ミリモル)、Et₃N (0.26ml、1.9ミリモル)、無水のエタノール (5.0ml)、NaHCO₃ (0.5g) を使用して一般的方法 7 に記載したようにして製造した。混合物を16時間40°Cに加熱し、それからジエチルエーテル (100ml) でうすめそしてH₂Oで洗浄した。それから、溶剤を真空中で除去しそして残留物を、カラムクロマトグラフィー処理 (SiO₂、100%CH₂Cl₂~CH₂Cl₂中2%メタノール) して粘稠な油 (0.286g) を得た。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.770(bs,1H),7.434-7.148(m,18H),6.969(d,1H,J=7Hz),3.595(s,2H),3.407(s,2H)。

10

実施例 99

3-(3-クロロフェニルメチルチオ)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン (+/-)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン (0.250g、0.85ミリモル)、p-トルエンチオスルホン酸 [(3-クロロフェン-1-イル)メチル] (0.340g、1.11ミリモル)、Et₃N (0.25ml、1.81ミリモル)、無水のエタノール (3.0ml)、NaHCO₃ (0.5g) を使用して、一般的方法 7 に記載したようにして製造した。混合物を、16時間40°Cに加熱し、それからジエチルエーテル (100ml) でうすめそしてH₂Oで洗浄した。それから、溶剤を真空中で除去しそして残留物をカラムクロマトグラフィー処理 (SiO₂、100%CH₂Cl₂~CH₂Cl₂中2%メタノール) して粘稠な油 (0.155g) を得た。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.420-7.060(m,13H),6.848(d,1H,J=7Hz),3.688(d,1H,J=13Hz),3.597(d,1H,J=13Hz),3.219(d,1H,J=17Hz),3.153(d,1H,J=17Hz),2.592-2.526(m,1H),2.241-2.120(m,3H)。

20

実施例 100

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(2-フェニルエチル)-6-フェニル-3-[(3-トリフルオロメチル)フェニル]メチルチオ-2H-ピラン-2-オン (+/-)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン (0.250g、0.85ミリモル)、p-トルエンチオスルホン酸 [(3-トリフルオロメチルフェン-1-イル)メチル] (0.380g、1.11ミリモル)、Et₃N (0.25ml、1.81ミリモル)、無水のエタノール (3.0ml)、NaHCO₃ (0.5g) を使用して、一般的方法 7 に記載したようにして製造した。混合物を16時間40°Cに加熱し、ジエチルエーテル (100ml) でうすめそしてH₂Oで洗浄した。それから、溶剤を真空中で除去しそして残留物をカラムクロマトグラフィー処理 (SiO₂、100%CH₂Cl₂~CH₂Cl₂中2%メタノール) して粘稠な油 (0.273g) を得た。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.60(bs,1H),7.523-7.481(m,2H),7.392-7.124(m,9H),7.064(d,2H,J=8Hz),3.794(d,1H,J=13Hz),3.703(d,1H,J=13Hz),3.162(s,2H),2.583-2.525(m,1H),2.233-2.124(m,3H)。

30

実施例 101

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-(3-メチルフェニルメチルチオ)-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン (+/-)

40

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン (0.250g、0.85ミリモル)、p-トルエンチオスルホン酸 [(3-メチルフェン-1-イル)メチル] (0.298g、1.02ミリモル)、Et₃N (0.25ml、1.81ミリモル)、無水のエタノール (5.0ml)、NaHCO₃ (0.5g) を使用して、一般的方法 7 に記載したようにして製造した。混合物を16時間40°Cに加熱し、それから、ジエチルエーテル (100ml) でうすめそしてH₂Oで洗浄した。それから、溶剤を真空中で除去しそして残留物をカラムクロマトグラフィー処理 (SiO₂、100%CH₂Cl₂~CH₂Cl₂中2%メタノール) して粘稠な油 (0.242g) を得た。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.427(bs,1H),7.423-7.374(m,4H),7.330-7.288(m,1H),7.238(t,2H,J=7Hz),7.145(t,1H,J=8Hz),7.086-7.007(m,2H),6.952(d,2H,J=6Hz),6.790(d,1H,J=7Hz),3.630(d,1H,J=12.5Hz),3.544(d,1H,J=12.5Hz),3.22

50

7(d, 1H, J=17.5Hz), 3.153(d, 1H, J=17.5Hz), 2.567(bt, 1H, J=12Hz), 2.244-2.132(m, 3H)。

実施例 102

3-[4-ヒドロキシ-2-オキソ-6-(2-フェニルエチル)-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-3-イルチオメチル]ベンゾニトリル(+/-)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン(0.250g、0.85ミリモル)、p-トルエンチオスルホン酸[(3-シアノフェン-1-イル)メチル](0.309g、1.02ミリモル)、Et₃N(0.25ml、1.81ミリモル)、無水のエタノール(5.0ml)、NaHCO₃(0.5g)を使用して、一般的方法7に記載したようにして製造した。混合物を、16時間40℃に加熱し、それからジエチルエーテル(100ml)でうすめそしてH₂Oで洗浄した。それから、溶剤を真空中で除去しそして残留物を、カラムクロマトグラフィー処理(SiO₂、100%CH₂Cl₂~CH₂Cl₂中2%メタノール)して固体(0.242g、融点58~60℃)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.572(bs, 1H), 7.585(d, 1H, J=7Hz), 7.499(s, 1H), 7.426-7.078(m, 10H), 7.066(d, 2H, J=7Hz), 3.736(d, 1H, J=13.5Hz), 3.637(d, 1H, J=13.5Hz), 3.185(AB, 2H, J_{AB}=17.5Hz), 2.570-2.511(m, 1H), 2.207-1.074(m, 3H)。

10

実施例 103

3-(2-クロロフェニルメチルチオ)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン(0.250g、0.94ミリモル)、p-トルエンチオスルホン酸[(2-クロロフェン-1-イル)メチル](0.304g、1.10ミリモル)、Et₃N(0.26ml、1.9ミリモル)、無水のエタノール(5.0ml)、NaHCO₃(0.5g)を使用して、一般的方法7に記載したようにして製造した。混合物を、16時間40℃に加熱し、それからジエチルエーテル(100ml)でうすめそしてH₂Oで洗浄した。それから、溶剤を真空中で除去しそして残留物をカラムクロマトグラフィー処理(SiO₂、100%CH₂Cl₂~CH₂Cl₂中2%メタノール)して固体(0.123g、融点153~155℃)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.415-7.271(m, 11H), 7.187(td, 1H, J=1.3Hz, J=7Hz), 7.047(td, 1H, J=1.3Hz, J=7Hz), 6.658(dd, 1H, J=1.5Hz, J=7Hz), 3.610(s, 2H), 3.582(s, 2H)。

20

実施例 104

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-3-[(トリフルオロメチルフェニル)メチルチオ]-2H-ピラン-2-オン(+/-)

30

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(3-メチルブチル)-2H-ピラン-2-オン(0.250g、0.94ミリモル)、p-トルエンチオスルホン酸(3-トリフルオロメチルベンジル)(0.43g、1.24ミリモル)、Et₃N(0.17ml、1.24ミリモル)、無水のエタノール(5.0ml)、NaHCO₃(0.5g)を使用して、一般的方法4に記載したようにして製造した。混合物を、16時間40℃に加熱し、それから、ジエチルエーテル(100ml)でうすめそしてH₂Oで洗浄した。それから、溶剤を真空中で除去しそして残留物をカラムクロマトグラフィー処理(SiO₂、100%CH₂Cl₂~CH₂Cl₂中1.5%メタノール)して粘稠な油(0.364g)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.523-7.503(m, 2H), 7.318-7.232(m, 6H), 7.188(d, 1H, J=7.5Hz), 3.781(d, 1H, J=13Hz), 3.689(d, 1H, J=13Hz), 3.076(AB, 2H, J_{AB}=14Hz), 1.869-1.783(m, 2H), 1.380-1.314(m, 1H), 1.141-1.040(m, 1H), 0.828-0.727(m, 7H)。

40

実施例 105

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-(メトキシフェニルメチルチオ)-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(3-メチルブチル)-2H-ピラン-2-オン(0.250g、0.94ミリモル)、p-トルエンチオスルホン酸(3-メトキシベンジル)(0.385g、1.24ミリモル)、Et₃N(0.17ml、1.24ミリモル)、無水のエタノール(3.0ml)、NaHCO₃(0.5g)を使用して、一般的方法7に記載したようにして製造した。混合物を16時間40℃に加熱し、それからジエチルエーテル(100ml)でうすめそしてH₂Oで洗浄した。それから、溶剤を真空中で除去しそして残留物を、カラムク

50

ロマトグラフィー処理 (SiO_2 、100% $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \sim \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中1.5% メタノール) して粘稠な油 (0.364g) を得た。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.365-7.243(m, 5H), 7.071(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.754-6.715(m, 2H), 6.562(d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 3.699(s, 3H), 3.651(d, 1H, $J=12\text{Hz}$), 3.567(d, 1H, $J=12\text{Hz}$), 3.098(s, 2H), 1.869-1.819(m, 2H), 1.387-1.321(m, 1H), 1.125-1.066(m, 1H), 0.809-0.702(m, 7H)。

実施例 106

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-(3-メチルフェニルメチルチオ)-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン (+/-)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(3-メチルブチル)-2H-ピラン-2-オン (0.250g、0.94ミリモル)、p-トルエンチオスルホン酸 [(3-メチルフェニル-1-イル)メチル] (0.36g、1.24ミリモル)、 Et_3N (0.17ml、1.24ミリモル)、無水のエタノール (3.0ml)、 NaHCO_3 (0.5g) を使用して、一般的方法7に記載したようにして製造した。混合物を16時間40°Cに加熱し、それからジエチルエーテル (100ml) でうすめそして H_2O で洗浄した。それから、溶剤を真空中で除去しそして残留物をカラムクロマトグラフィー処理 (SiO_2 、100% $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \sim \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中1.5% メタノール) して粘稠な油 (0.290g) を得た。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.384-7.262(m, 5H), 7.054(t, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 6.979(d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 6.937(s, 1H), 6.782(d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 3.609(d, 1H, $J=12.5\text{Hz}$), 3.524(d, 1H, $J=12.5\text{Hz}$), 3.108(s, 2H), 2.226(s, 3H), 1.902-1.803(m, 2H), 1.398-1.332(m, 1H), 1.149-1.059(m, 1H), 0.849-0.709(m, 7H)。

実施例 107

3-(ベンゾ [1,3] ジオキソール-5-イルメチルチオ)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン (+/-)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン (0.250g、0.85ミリモル)、p-トルエンチオスルホン酸ベンゾ [1,3] ジオキソール-5-イルメチル (0.36g、1.02ミリモル)、 Et_3N (0.25ml、1.81ミリモル)、無水エタノール (3.0ml)、 NaHCO_3 (0.5g) を使用して、一般的方法7に記載したようにして製造した。混合物を、16時間40°Cに加熱し、それからジエチルエーテル (100ml) でうすめそして H_2O で洗浄した。それから、溶剤を真空中で除去しそして残留物を、カラムクロマトグラフィー処理 (SiO_2 、100% $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \sim \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中1.5% メタノール) して固体 (0.290g、融点53~55°C) を得た。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.404(bs, 1H), 7.449-7.249(m, 5H), 7.239-7.216(m, 2H), 7.168-7.124(m, 1H), 7.077(d, 2H, $J=7\text{Hz}$), 6.683(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 6.607(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 6.390(dd, 1H, $J=1.5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$), 5.942(d, 2H, $J=2\text{Hz}$), 3.600(d, 1H, $J=13\text{Hz}$), 3.509(d, 1H, $J=13\text{Hz}$), 3.195(AB, 2H, $J_{AB}=17\text{Hz}$), 2.595-2.511(m, 1H), 2.244-2.094(m, 3H)。

一般的方法 8

5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オンおよび乾燥ジクロロメタンを反応容器に加え次いで酸クロライドおよび Et_3N を加えることによって、所望の化合物を製造する。混合物を15分攪拌しそしてそれからジエチルエーテルでうすめる。それから、混合物を、飽和 NaHCO_3 (2×) で洗浄しそして有機層を MgSO_4 で乾燥する。それから、溶剤を真空中で除去し、残留物を CH_2CN に再溶解しそして Et_3N およびアセトンシアノヒドリンで処理する。混合物を、18時間攪拌しそしてそれからジエチルエーテルでうすめる。それから混合物を、1.0 N HCl で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥しそして溶剤を真空中で除去する。それから、残留物を氷酢酸に溶解しそして NaBH_3CN で処理する。反応を30分進行させ、それからブラインで処理する。それから、混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を合し、 MgSO_4 で乾燥しそして溶剤を真空中で除去する。

実施例 108

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-3-フェニルメチル-2H-ピラン-2-オン

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン (0.250g、0.940ミリモル)、 Et_3N (0.13ml、0.94ミリモル)、塩化ベンゾイル (0.109

10

20

30

40

50

ml、0.94ミリモル)、 CH_2Cl_2 (2.0ml)、アセトニトリル (5.0ml)、アセトンシアノヒドリン (0.01ml、0.09ミリモル)、 Et_3N (0.27ml、1.9ミリモル)、氷酢酸 (10.0ml)、シアノ硼水素化ナトリウム (0.133g、2.11ミリモル) を使用して一般的方法 8 に記載したようにして製造した。最終残留物をカラムクロマトグラフィー処理 (SiO_2 、4/1 のヘキサン/酢酸エチル $\sim$ 3/2 のヘキサン/酢酸エチル) することによって精製を達成して固体 (0.105g、融点 $63\sim 65^\circ\text{C}$) を得た。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.136(s, 1H), 7.501-7.280(m, 11H), 6.997-6.932(m, 2H), 6.566(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 3.530(s, 2H), 3.432(s, 2H)。

実施例 109

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-3-フェニルメチル-2H-ピラン-2-オン (+/-)

10

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン (0.250g、0.850ミリモル)、 Et_3N (0.26ml、1.94ミリモル)、塩化ベンゾイル (0.109モル、0.94ミリモル)、 CH_2Cl_2 (2.0ml)、アセトニトリル (5.0ml)、アセトンシアノヒドリン (0.04ml、0.43ミリモル)、 Et_3N (0.26ml、1.9ミリモル)、氷酢酸 (10.0ml)、シアノ硼水素化ナトリウム (0.151g、2.4ミリモル) を使用して、一般的方法 8 に記載したようにして製造した。最終残留物をカラムクロマトグラフィー処理 (SiO_2 、100% $\text{CH}_2\text{Cl}_2\sim\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中 2% MeOH) することによって精製を達成して粘稠な油 (0.384g) を得た。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.922(bs, 1H), 7.395-7.315(m, 5H), 7.297-7.126(m, 3H), 7.084-7.028(m, 5H), 6.775-6.611(m, 2H), 3.423(m, 2H), 3.248(d, 1H, $J=17\text{Hz}$), 3.175(d, 1H, $J=17\text{Hz}$), 2.619-2.551(m, 1H), 2.292-2.227(m, 3H)。

20

実施例 110

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(2-メチルフェニル)メチル]-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン (+/-)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン (0.250g、0.850ミリモル)、 Et_3N (0.12ml、0.85ミリモル)、塩化2-メチルベンゾイル (0.11ml、0.85ミリモル)、 CH_2Cl_2 (5.0ml)、アセトニトリル (4.0ml)、アセトンシアノヒドリン (0.04ml、0.43ミリモル)、 Et_3N (0.24ml、1.7ミリモル)、氷酢酸 (10.0ml)、シアノ硼水素化ナトリウム (0.151g、2.4ミリモル) を使用して、一般的方法 8 に記載したようにして製造した。最終残留物をカラムクロマトグラフィー処理 (SiO_2 、100% $\text{CH}_2\text{Cl}_2\sim\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中 2% MeOH) することによって精製を達成して固体 (0.195g、融点 $109\sim 111^\circ\text{C}$) を得た。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.886(bs, 1H), 7.457-7.359(m, 5H), 7.242(t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 7.169-7.130(m, 1H), 7.097(d, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.001(d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 6.937(t, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 6.695(t, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 6.215(d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 3.292(d, 1H, $J=17\text{Hz}$), 3.169(d, 1H, $J=17\text{Hz}$), 2.643-2.584(m, 1H), 2.50-2.475(2H+溶剤) 2.296-2.182(m, 3H), 2.125(s, 3H)。

30

実施例 111

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(3-メチルフェニル)メチル]-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン (+/-)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン (0.250g、0.850ミリモル)、 Et_3N (0.12ml、0.85ミリモル)、塩化3-メチルベンゾイル (0.12ml、0.89ミリモル)、 CH_2Cl_2 (3.0ml)、アセトニトリル (5.0ml)、アセトンシアノヒドリン (0.037ml、0.40ミリモル)、 Et_3N (0.24ml、1.8ミリモル)、氷酢酸 (5.0ml)、シアノ硼水素化ナトリウム (0.16g、2.6ミリモル) を使用して、一般的方法 8 に記載したようにして製造した。最終残留物を、カラムクロマトグラフィー処理 (SiO_2 、100% $\text{CH}_2\text{Cl}_2\sim\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中 2% MeOH) することによって精製を達成して固体 (0.250g、融点 $53\sim 55^\circ\text{C}$) を得た。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.884(bs, 1H), 7.418-7.310(m, 5H), 7.231(t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.148-7.122(m, 1H), 7.071(d, 2H, $J=7\text{Hz}$), 6.929(t, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 6.843(d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 6.587(d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 6.545(s, 1H), 3.398(AB, 2H, $J_{AB}=15.5\text{Hz}$), 3.248(d, 1H, $J=17\text{Hz}$), 3.125(d, 1H, $J=17\text{Hz}$), 2.607-2.511(m, 1H), 2.338-2.159(m, 3H), 2.094(s, 3H)。

40

50

実施例 112

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(3-メチルフェニル)メチル]-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン (0.300g、1.13ミリモル)、Et₃N (0.16ml、1.15ミリモル)、塩化3-メチルベンゾイル (0.15ml、1.13ミリモル)、CH₂Cl₂ (4.0ml)、アセトニトリル (4.0ml)、アセトンシアノヒドリン (0.05ml、0.58ミリモル)、Et₃N (0.32ml、2.3ミリモル)、氷酢酸 (4.0ml)、シアノ硼水素化ナトリウム (0.28g、4.5ミリモル) を使用して、一般的方法8に記載したようにして製造した。最終残留物をカラムクロマトグラフィー処理 (SiO₂、100%CH₂Cl₂~CH₂Cl₂中1%MeOH) することによって精製を達成して、固体 (0.223g、融点57~59℃) を得た。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.112(bs,1H),7.414-7.270(m,10H),6.875-6.812(m,2H),6.429-6.392(m,2H),3.527(s,2H),3.409(s,2H),2.060(s,3H)。

10

実施例 113

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(2-メチルフェニル)メチル]-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン (0.300g、1.13ミリモル)、Et₃N (0.13ml、1.15ミリモル)、塩化2-メチルベンゾイル (0.16ml、1.13ミリモル)、CH₂Cl₂ (4.0ml)、アセトニトリル (4.0ml)、アセトンシアノヒドリン (0.05ml、0.58ミリモル)、Et₃N (0.32ml、2.3ミリモル)、氷酢酸 (4.0ml)、シアノ硼水素化ナトリウム (0.28g、4.5ミリモル) を使用して、一般的方法8に記載したようにして製造した。最終残留物をカラムクロマトグラフィー処理 (SiO₂、100%CH₂Cl₂~CH₂Cl₂中1%MeOH) することによって精製を達成して固体 (0.135g、融点169~171℃) を得た。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.102(bs,1H),7.444-7.260(m,10H),6.981(d,1H,J=7.5Hz),6.900(t,1H,J=7.5Hz),6.577(t,1H,J=7.5Hz),5.897(d,1H,J=7Hz),3.557(s,2H),3.341(s,2H),2.115(s,3H)。

20

実施例 114

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-3-[(2-トリフルオロメチルフェニル)メチル]-2H-ピラン-2-オン

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン (0.300g、1.02ミリモル)、Et₃N (0.15ml、1.1ミリモル)、塩化2-トリフルオロメチルベンゾイル (0.21ml、1.02ミリモル)、CH₂Cl₂ (4.0ml)、アセトニトリル (4.0ml)、アセトンシアノヒドリン (0.04ml、0.47ミリモル)、Et₃N (0.29ml、2.1ミリモル)、氷酢酸 (3.0ml)、シアノ硼水素化ナトリウム (0.20g、3.1ミリモル) を使用して、一般的方法8に記載したようにして製造した。最終残留物をカラムクロマトグラフィー処理 (SiO₂、100%CH₂Cl₂~CH₂Cl₂中1%MeOH) することによって精製を達成して油 (0.102g) を得た。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.21(bs,1H),7.584(d,1H,J=8Hz),7.457-7.030(m,12H),6.179(d,1H,J=7.5Hz),3.594(s,2H),3.362(d,1H,J=17Hz),3.249(d,1H,J=17Hz),2.686-2.603(m,1H),2.374-2.182(m,3H)。

30

実施例 115

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(2-イソプロピルフェニル)メチル]-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン (0.300g、1.15ミリモル)、Et₃N (0.17ml、1.2ミリモル)、塩化2-イソプロピルベンゾイル (1.02ミリモル)、CH₂Cl₂ (4.0ml)、アセトニトリル (4.0ml)、アセトンシアノヒドリン (0.05ml、0.5ミリモル)、Et₃N (0.35ml、2.5ミリモル)、氷酢酸 (5.0ml)、シアノ硼水素化ナトリウム (0.50g、8.5ミリモル) を使用して、一般的方法8に記載したようにして製造した。最終残留物をカラムクロマトグラフィー処理 (SiO₂、100%CH₂Cl₂~CH₂Cl₂中1%MeOH) することによって精製を達成して固体 (0.128g、融点224~226℃) を得た。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.180(bs,1H),7.445-7.235(m,10H),7.109(d,1H,J=7.5Hz),6.970(t,1H,J=7.5Hz),6.515(t,1H,J=7.5Hz),5.841(d,1H,J=7.5Hz),3.560(s,2H),3

40

50

.463(s, 2H), 1.174-1.094(m, 7H)。

実施例 116

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-3-[(3-メチルフェニル)メチル]-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(3-メチルブチル)-2H-ピラン-2-オン(0.300g、1.15ミリモル)、Et₃N(0.17ml、1.2ミリモル)、塩化3-メチルベンゾイル(0.15ml、1.15ミリモル)、CH₂Cl₂(4.0ml)、アセトニトリル(4.0ml)、アセトンシアノヒドリン(0.05ml、0.5ミリモル)、Et₃N(0.35ml、2.5ミリモル)、氷酢酸(4.0ml)、シアノ硼水素化ナトリウム(0.51g、8.1ミリモル)を使用して、一般的方法8に記載したようにして製造した。最終残留物をカラムクロマトグラフィー処理(SiO₂、100%CH₂Cl₂~CH₂Cl₂中0.5%MeOH)することによって精製を達成して、固体(0.252g、融点53~55°C)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.376-7.244(m, 5H), 6.915(t, 1H, J=7.5Hz), 6.831(d, 1H, J=7.5Hz), 6.549(d, 1H, J=7.5Hz), 6.509(s, 1H), 3.369(AB, 2H, J_{AB}=14.4Hz), 3.112(AB, 2H, J_{AB}=17.5Hz), 2.088(s, 3H), 1.962(m, 2H), 1.416-1.333(m, 1H), 1.152-1.061(m, 1H), 0.898-0.726(m, 7H)。

10

実施例 117

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-3-フェニルメチル-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン(0.300g、1.15ミリモル)、Et₃N(0.17ml、1.2ミリモル)、塩化ベンゾイル(0.13ml、1.15ミリモル)、CH₂Cl₂(4.0ml)、アセトニトリル(4.0ml)、アセトンシアノヒドリン(0.05ml、0.5ミリモル)、Et₃N(0.35ml、2.5ミリモル)、氷酢酸(4.0ml)、シアノ硼水素化ナトリウム(0.51g、8.1ミリモル)を使用して、一般的方法8に記載したようにして製造した。最終生成物を、カラムクロマトグラフィー処理(SiO₂、100%CH₂Cl₂~CH₂Cl₂中1%MeOH)することによって精製を達成して、固体(0.215g、融点46~48°C)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.864(bs, 1H), 7.375-7.248(m, 7H), 7.026-7.000(m, 2H), 6.737-6.713(m, 1H), 3.393-3.332(2H, 溶剤によって不明瞭), 3.110(AB, 2H, J_{AB}=17Hz), 1.933-1.870(m, 2H), 1.402-1.353(m, 1H), 1.132-1.084(m, 1H), 0.891-0.710(m, 7H)。

20

実施例 118

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-3-[(2-メチルフェニル)メチル]-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン(0.300g、1.15ミリモル)、Et₃N(0.17ml、1.2ミリモル)、塩化2-メチルベンゾイル(0.15ml、1.15ミリモル)、CH₂Cl₂(4.0ml)、アセトニトリル(4.0ml)、アセトンシアノヒドリン(0.05ml、0.5ミリモル)、Et₃N(0.35ml、2.5ミリモル)、氷酢酸(4.0ml)、シアノ硼水素化ナトリウム(0.51g、8.1ミリモル)を使用して、一般的方法8に記載したようにして製造した。最終残留物をカラムクロマトグラフィー処理(SiO₂、100%CH₂Cl₂~CH₂Cl₂中1%MeOH)することによって精製を達成して、固体(0.215g、融点46~48°C)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.829(bs, 1H), 7.395-7.303(m, 5H), 6.994(d, 1H, J=7Hz), 6.927(t, 1H, J=7Hz), 6.674(t, 1H, J=7Hz), 6.149(d, 1H, J=7Hz), 3.305(AB, 2H, J_{AB}=17Hz), 3.158(AB, 2H, J_{AB}=17.5Hz), 2.115(s, 3H), 1.988-1.854(m, 2H), 1.439-1.356(m, 1H), 1.177-1.087(m, 1H), 0.943-0.852(m, 1H), 0.792-0.767(m, 6H)。

30

40

実施例 119

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシフェニル)メチル]-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン(0.300g、1.02ミリモル)、Et₃N(0.15ml、1.1ミリモル)、塩化2-メトキシベンゾイル(0.17g、1.02ミリモル)、CH₂Cl₂(4.0ml)、アセトニトリル(4.0ml)、アセトンシアノヒドリン(0.05ml、0.5ミリモル)、Et₃N(0.35ml、2.

50

5ミリモル)、氷酢酸(5.0ml)、シアノ硼水素化ナトリウム(0.47g、7.5ミリモル)を使用して、一般的方法8に記載したようにして製造した。最終残留物をカラムクロマトグラフィー処理(SiO_2 、100% $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \sim \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中1%MeOH)することによって精製を達成して固体(0.227g、融点62~64°C)を得た。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 10.823(bs, 1H), 7.436-7.362(m, 5H), 7.265(t, 2H, 7.176-7.098(m, 3H), 7.022(td, 1H, J=1Hz, J=8Hz), 6.825(d, 1H, J=7.5Hz), 6.400(td, 1H, J=1Hz, J=7.5Hz), 5.952(dd, 1H, J=1Hz, J=7Hz), 3.716(s, 3H), 3.391-3.169(m, 4H), 2.650-2.582(m, 1H), 2.354-2.182(m, 3H)。

実施例 120

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(ナフタレン-1-イル)メチル]-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン

10

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン(0.300g、1.13ミリモル)、 Et_3N (0.160ml、1.15ミリモル)、塩化1-ナフトイル(1.13ミリモル)、 CH_2Cl_2 (6.0ml)、アセトニトリル(4.0ml)、アセトンシアノヒドリン(0.05ml、0.5ミリモル)、 Et_3N (0.35ml、2.5ミリモル)、氷酢酸(6.0ml)、シアノ硼水素化ナトリウム(0.50g、7.9ミリモル)を使用して、一般的方法8に記載したようにして製造した。最終残留物を、カラムクロマトグラフィー処理(SiO_2 、100% $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \sim \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中1.5%MeOH)することによって精製を達成して、固体(0.120g、融点203~205°C(分解))を得た。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.223(bs, 1H), 8.057(d, 1H, J=7Hz), 7.855-7.821(m, 1H), 7.603(d, 1H, J=8Hz), 7.514-7.302(m, 12H), 6.866(dd, 1H, J=6.5Hz, J=8Hz), 5.975(d, 1H, J=7Hz), 3.874(s, 2H), 3.621(s, 2H)。

20

実施例 121

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(2-イソプロピルフェニル)メチル]-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン(0.300g、1.15ミリモル)、 Et_3N (0.17ml、1.2ミリモル)、塩化2-イソプロピルベンゾイル(1.15ミリモル)、 CH_2Cl_2 (4.0ml)、アセトニトリル(4.0ml)、アセトンシアノヒドリン(0.05ml、0.5ミリモル)、 Et_3N (0.35ml、2.5ミリモル)、氷酢酸(5.0ml)、シアノ硼水素化ナトリウム(0.50g、8.1ミリモル)を使用して、一般的方法8に記載したようにして製造した。最終残留物をカラムクロマトグラフィー処理(SiO_2 、100% CH_2Cl_2)することによって精製を達成して、固体(0.118g、融点124~126°C)を得た。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 10.855(bs, 1H), 7.395-7.306(m, 5H), 7.115(dd, 1H, J=1Hz, J=7.5Hz), 6.991(t, 1H, J=7Hz), 6.622(td, 1H, J=1Hz, J=7Hz), 6.123(d, 1H, J=7Hz), 3.422(s, 2H), 3.210-3.102(m, 3H), 1.975-1.871(m, 2H), 1.437-1.371(m, 1H), 1.142-1.084(m, 7H), 0.938-0.807(m, 1H), 0.791-0.766(m, 6H)。

30

実施例 122

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(2-イソプロピルフェニル)メチル]-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン(+/-)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン(0.300g、1.02ミリモル)、 Et_3N (0.17ml、1.2ミリモル)、塩化2-イソプロピルベンゾイル(1.02ミリモル)、 CH_2Cl_2 (4.0ml)、アセトニトリル(4.0ml)、アセトンシアノヒドリン(0.05ml、0.5ミリモル)、 Et_3N (0.35ml、2.5ミリモル)、氷酢酸(4.0ml)、シアノ硼水素化ナトリウム(0.45g、7.1ミリモル)を使用して、一般的方法8に記載したようにして製造した。最終残留物を、カラムクロマトグラフィー処理(SiO_2 、100% CH_2Cl_2)することによって精製を達成して固体(0.130g、融点73~74°C)を得た。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.424-7.328(m, 6H), 7.259-7.222(m, 2H), 7.197-7.082(m, 3H), 6.996(t, 1H, J=7Hz), 6.638(td, 1H, J=1.5Hz, J=8Hz), 6.195(d, 1H, J=7Hz), 3.440(s, 2H), 3.268-3.133(m, 2H), 2.630-2.528(m, 1H), 2.332-2.147(m, 3H), 2.332-2.147(m, 7H)。

40

実施例 123

3-[(2-クロロフェニル)メチル]-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-

50

メチルブチル) - 6 - フェニル - 2H - ピラン - 2 - オン (+/-)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルブチル)-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン (0.300g、1.15ミリモル)、Et₃N (0.17ml、1.2ミリモル)、塩化2-クロロベンゾイル (0.15ml、1.15ミリモル)、CH₂Cl₂ (4.0ml)、アセトニトリル (4.0ml)、アセトンシアノヒドリン (0.05ml、0.5ミリモル)、Et₃N (0.35ml、2.5ミリモル)、氷酢酸 (4.0ml)、シアノ硼水素化ナトリウム (0.720g、11.5ミリモル) を使用して、一般的方法 8 に記載したようにして製造した。最終残留物をカラムクロマトグラフィー処理 (SiO₂、100%CH₂Cl₂) することによって精製を達成して、固体 (0.165g、融点 51~53°C) を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.062 (bs, 1H), 7.425-7.275 (m, 6H), 7.072 (td, 1H, J=1.5Hz, J=7.5Hz), 6.774 (td, 1H, J=12.1Hz, J=7.5Hz), 6.059 (dd, 1H, J=1.2Hz, J=7.5Hz), 3.428 (AB, 2H, J_{AB}=16.5Hz), 3.191 (AB, 2H, J_{AB}=17Hz), 1.964-1.884 (m, 2H), 1.450-1.384 (m, 1H), 1.163-1.118 (m, 1H), 0.951 (m, 1H), 0.802-0.776 (m, 6H)。

10

実施例 124

3-[(2-クロロフェニル)メチル]-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン (+/-)

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン (0.300g、1.13ミリモル)、Et₃N (0.17ml、1.2ミリモル)、塩化2-クロロベンゾイル (0.14ml、1.15ミリモル)、CH₂Cl₂ (4.0ml)、アセトニトリル (4.0ml)、アセトンシアノヒドリン (0.05ml、0.5ミリモル)、Et₃N (0.35ml、2.5ミリモル)、氷酢酸 (4.0ml)、シアノ硼水素化ナトリウム (0.50g、7.9ミリモル) を使用して、一般的方法 8 に記載したようにして製造した。最終残留物をカラムクロマトグラフィー処理 (SiO₂、100%CH₂Cl₂~CH₂Cl₂ 中 0.5% MeOH) することによって精製を達成して、固体 (0.130g、融点 185~187°C) を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.351 (bs, 1H), 7.464-7.282 (m, 11H), 7.054 (t, 1H, J=7Hz), 6.679 (td, 1H, J=1Hz, J=7.5Hz), 5.797 (d, 1H, J=7Hz), 3.586 (s, 2H), 3.472 (s, 2H)。

20

実施例 125

6-シクロペンチルメチル-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-フェニルメチル-2H-ピラン-2-オン (+/-)

標記化合物は、6-シクロペンチルメチル-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン (0.300g、1.10ミリモル)、Et₃N (0.17ml、1.2ミリモル)、塩化ベンゾイル (0.13ml、1.10ミリモル)、CH₂Cl₂ (4.0ml)、アセトニトリル (4.0ml)、アセトンシアノヒドリン (0.05ml、0.5ミリモル)、Et₃N (0.35ml、2.5ミリモル)、氷酢酸 (4.0ml)、シアノ硼水素化ナトリウム (0.50g、7.9ミリモル) を使用して、一般的方法 8 に記載したようにして製造した。最終残留物をカラムクロマトグラフィー処理 (SiO₂、100%CH₂Cl₂) することによって精製を達成して固体 (0.188g、融点 53~55°C) を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.849 (bs, 1H), 7.371-7.284 (m, 5H), 7.040-7.004 (m, 3H), 6.747-6.724 (m, 2H), 3.395 (s, 2H), 3.117 (AB, 2H, J_{AB}=17.5Hz), 2.059-1.950 (m, 2H), 1.652-1.578 (m, 2H), 1.561-1.289 (m, 5H), 1.021-0.844 (m, 2H)。

30

実施例 126

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-ペンチル-6-フェニル-3-フェニルメチル-2H-ピラン-2-オン (+/-)

40

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-n-ペンチル-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン (0.300g、1.15ミリモル)、Et₃N (0.17ml、1.2ミリモル)、塩化ベンゾイル (0.13ml、1.15ミリモル)、CH₂Cl₂ (4.0ml)、アセトニトリル (4.0ml)、アセトンシアノヒドリン (0.05ml、0.5ミリモル)、Et₃N (0.35ml、2.5ミリモル)、氷酢酸 (4.0ml)、シアノ硼水素化ナトリウム (0.50g、7.9ミリモル) を使用して、一般的方法 8 に記載したようにして製造した。最終残留物をカラムクロマトグラフィー処理 (SiO₂、100%CH₂Cl₂) することによって精製を達成して、油 (0.215g) を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.850 (bs, 1H), 7.367-7.287 (m, 5H), 7.018-7.002 (m, 3H), 6.724-6.700 (m, 2H), 3.380 (AB, 2H, J_{AB}=14Hz), 3.096 (AB, 2H, J_{AB}=17Hz), 1.950-1.820 (m, 2H), 1.230-1.100 (m, 5H), 1.080-0.920 (m, 1H), 0.775 (t, 3H, J=7Hz)。

50

実施例 127

3-[(3-クロロメチルフェニル)メチル]-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン (0.300g、1.13ミリモル)、Et₃N (0.17ml、1.2ミリモル)、3-(クロロメチル)ベンゾイルクロライド (0.13ml、1.13ミリモル)、CH₂Cl₂ (5.0ml)、アセトニトリル (5.0ml)、アセトンシアノヒドリン (0.05ml、0.5ミリモル)、Et₃N (0.35ml、2.5ミリモル)、氷酢酸 (6.0ml)、シアノ硼素水素化ナトリウム (0.50g、7.9ミリモル) を使用して、一般的方法 8 に記載したようにして製造した。最終残留物をカラムクロマトグラフィー処理 (SiO₂、4/1 のヘキサン/酢酸エチル~3/2 のヘキサン/酢酸エチル) することによって精製を達成して固体 (0.118g、融点 135~137°C) を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.211 (s, 1H), 7.418-7.280 (m, 10H), 7.088 (d, 1H, 7.5Hz), 6.975 (t, 1H, J=7.5Hz), 6.689 (s, 1H), 6.513 (d, 1H, J=7.5Hz), 4.498 (s, 2H), 3.540 (s, 2H), 3.447 (s, 2H)。

10

実施例 128

5,6-ジヒドロ-3-(ベンゾイル)-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-2H-ピラン-2-オン (0.500g、1.88ミリモル) および乾燥ジクロロメタン (10.0ml) を、反応容器に加え次いで塩化ベンゾイル (0.22ml、1.88ミリモル) および Et₃N (0.28ml、2.0ミリモル) を加えることによって所望の化合物を製造した。混合物を、15分攪拌しそしてそれからジエチルエーテルでうすめた。混合物を、それから飽和 NaHCO₃ (2×) で洗浄しそして有機層を MgSO₄ で乾燥した。それから、溶剤を真空中で除去し、残留物を CH₃CN に再溶解しそしてそれから、Et₃N (0.56ml、4.0ミリモル) およびアセトンシアノヒドリンで処理した。混合物を 18 時間攪拌し、それからジエチルエーテルでうすめた。それから、混合物を 1.0N HCl で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして溶剤を真空中で除去した。最終残留物を、カラムクロマトグラフィー処理 (SiO₂、3/2 のヘキサン/酢酸エチル) することによって精製を達成して固体 (0.357g、融点 66~68°C) を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.495-7.208 (m, 15H), 3.558 (s, 2H)。

20

実施例 129

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-3-フェニルメチルチオ-2H-ピラン-2-オン

一般的方法 4 に記載したようにして標記化合物を製造して油を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.3-7.14 (m, 5H), 3.8 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.5-1.35 (m, 4H), 1.26-1.11 (m, 12H), 0.87-0.80 (t, 6H)。

30

実施例 130

5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-[(2-イソプロピル-5-メチルフェニル)チオ]-2(1H)-ピリジノン (±)

標記化合物は、無水のエタノール 5 ml 中の 5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2(1H)-ピリジノン 95.6mg、トルエン-4-チオスルホン酸 S-(2-イソプロピル-5-メチルフェニル)エステル [Ranasinghe および Fuchs, Synthetic Communications 18: 227 (1988) によって製造した] 180mg および トリエチルアミン 0.08ml を使用して、一般的方法 III に記載したようにして製造した。溶液を、室温で一夜攪拌した。溶離剤として CH₂Cl₂/イソプロパノール (99/1~95/5) を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製して固体 (融点 184~186°C) を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (d, 3H), 1.29 (d, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.98 (d, 2H), 3.52 (qn, 1H), 4.85 (t, 1H), 5.63 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.35-7.44 (m, 5H), 7.55 (s, 1H)。

40

実施例 131

4-ヒドロキシ-3-[(1-イソプロピル-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)チオ]-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン

4-ヒドロキシ-6,6-ジフェニル-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン (0.250g、0.

50

85ミリモル) および乾燥 *t*-ブタノール (4.5ml) を反応容器に加え、次いで *n*-プロモサクシンイミド (0.151g、0.850ミリモル) を加えることによって所望の化合物を製造した。混合物を暗所で1時間攪拌しそしてそれから、溶剤を真空中で除去した。それから、残留物を CH_2Cl_2 に溶解しそして混合物を H_2O で洗浄した。それから、有機層を Na_2SO_4 で乾燥しそして溶剤を真空中で除去した。それから、得られた残留物を CH_2Cl_2 (6.0ml) に再溶解しそしてA.F.McKay等、J.Am.Chem.Soc.1956,78,1618によって記載されている方法によって製造した1-イソプロピルイミダゾリジン-2-チオン (0.184g、1.28ミリモル) 次いでピペリジン (0.084ml、0.85ミリモル) で処理した。混合物を、暗所で14時間攪拌し、それから追加的な CH_2Cl_2 でうすめそして混合物を H_2O で洗浄した。それから、有機層を Na_2SO_4 で乾燥しそして溶剤を真空中で除去した。それから、得られた固体を、カラムクロマトグラフィー処理 (SiO_2 、1/1の CH_2Cl_2 /酢酸エチル $\sim$ 14/4/1の CH_2Cl_2 /酢酸エチル/メタノール) して固体を得そしてこの固体を、 CH_2Cl_2 に再溶解し、繊維ガラスフィルターを通して濾過しそして溶剤を真空中で除去して標記化合物 [0.234g、融点160 $\sim$ 162 $^\circ\text{C}$ (分解)] を得た。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.732(s, 1H), 7.420-7.336(m, 4H), 7.27-7.212(m, 3H), 7.137(t, 1H, $J=7\text{Hz}$), 7.080-7.060(m, 2H), 3.970-3.904(m, 1H), 3.842(t, 2H, $J=10\text{Hz}$), 3.602-3.517(m, 2H), 2.925(AB, 2H, $J_{AB}=16\text{Hz}$), 2.617-2.540(m, 1H), 2.315-2.240(m, 1H), 2.160-2.025(m, 2H), 1.206-1.180(m, 6H)。

実施例 132

4-ヒドロキシ-3-[(1-イソプロピル-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)チオ]-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン

標記化合物は、5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-6-(2-フェニルエチル)-2H-ピラン-2-オン (0.250g、0.850ミリモル)、*t*-ブタノール (3.5ml)、*n*-プロモサクシンイミド (0.151g、0.85ミリモル)、 CH_2Cl_2 (6.0ml)、1-イソプロピルテトラヒドロピリミジン-2-チオン (A.F.McKay等、J.Am.Chem.Soc.78:1618(1956)によって記載されている方法によって製造した) (0.270g、1.70ミリモル)、ピペリジン (0.084ml、0.85ミリモル) を使用して、実施例41に記載したようにして製造した。最終残留物をカラムクロマトグラフィー処理 (SiO_2 、1/1の CH_2Cl_2 /酢酸エチル $\sim$ 2/14/1の酢酸エチル/ CH_2Cl_2 /メタノール) することによって精製を達成して固体を得た。この固体を、 CH_2Cl_2 に再溶解し、繊維ガラスフィルターを通して濾過しそして溶剤を真空中で除去して標記化合物 (0.356g、融点103 $\sim$ 105 $^\circ\text{C}$) を得た。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.440-7.371(m, 4H), 7.296(t, 1H, $J=7\text{Hz}$), 7.233(t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 7.139(t, 1H, $J=7\text{Hz}$), 7.077(d, 2H, $J=7\text{Hz}$), 6.515(bs, 1H), 4.365-4.300(m, 1H), 3.335-3.308(m, 2H), 3.024-2.924(m, 4H), 2.624-2.548(m, 1H), 2.341-2.265(m, 1H), 2.156-2.061(m, 2H), 1.763-1.737(m, 2H), 1.201-1.180(m, 6H)。

実施例 133

6-(2-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-エチル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-[(2-イソプロピル-5-メチルフェニル)チオ]-2H-ピラン-2-オン (+/-)

標記化合物は、無水のエタノール中の6-(2-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-エチル)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2H-ピラン-2-オン400mg、トルエン-4-チオスルホン酸S-(2-イソプロピル-5-メチルフェニル)エステル415mgおよびトリエチルアミンを使用して、一般的方法iiiに記載したようにして製造した。溶液を室温で一夜攪拌した。溶離剤としてヘキサン/イソプロパノール (90/10 $\sim$ 50/50) を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製して固体 (融点83 $\sim$ 85 $^\circ\text{C}$) を得た。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.21(d, 3H), 1.25(d, 3H), 1.93(s, 3H), 2.20-2.40(m, 3H), 2.60-2.75(m, 1H), 3.30(dd, 2H), 3.42(q, 1H), 5.89(s, 2H), 6.11(s, 1H), 6.52(d, 1H), 6.56(s, 1H), 6.69(d, 1H), 6.87(d, 1H), 7.07(d, 1H), 7.30-7.50(m, 5H), 7.64(br.s, 1H)。

4.3 HIVプロテアーゼ阻害の測定

4.3.1 出発材料

DTT緩衝液: 0.1% ポリエチレングリコール (MW 8000)、80mMのNaOAc、160mMのNaCl、1.0

10

20

30

40

50

mMのEDTA中で、1.0mMのジチオスレイトール（DTT）を新らしく毎日製造しそしてHClでpH4.7にした。

HIV-1プロテアーゼ：この酵素は、Bachem Bioscience Inc.から得た。未希釈の酵素を-80℃から解凍しそしてDTT緩衝液で50倍希釈する。溶液は常に氷水上で0℃に保持しそして解凍後20分以内に実験において使用する。

酵素基質：Bachem Bioscience Inc.からの基質IIIは、ウンデカペプチドH-His-Lys-Ala-Arg-Val-Leu-p-ニトロフェニルアラニン-Glu-Ala-ノルロイシン-Ser-NH₂（純度>97%）である。DTT緩衝液中の200μMの原溶液を製造しそして氷上で貯蔵する。基質溶液を毎日新らしく製造する。

試験化合物：ジメチルスルホキシド(DMSO)中の10mMの阻害剤（I）を、DTT緩衝液で200μMにうすめる。200μMの原溶液から、DTT緩衝液中の2%DMSOで10μMの原溶液を製造する。2種の阻害剤溶液を使用して、それぞれの反応ウェル中において、DTT緩衝液中の2%DMSOで最終[I]=100、50、20、10、5、2、1、0.5および0μMを製造する（50μlの全阻害剤容量）。 10

4.3.2 検査

それぞれの反応ウェルに基質20μl（40μMの最終濃度）、阻害剤50μl（最終希釈が試験濃度を与えるような濃度における）およびDTT緩衝液20μlを加える。反応プレート（ウェル96）を、37℃で少なくとも5分インキュベートする。

反応プレートを振盪しながら、希釈したプロテアーゼ10μlを反応ウェルに加える。10秒間振盪したら直ちに、プレートを、37℃の加熱ブロックに戻す（最終反応容量100μl）。 20
反応混合物を、37℃で5分インキュベートする。反応プレートを振盪器上におきそして10%トリフルオロ酢酸（TFA）20μlを加えそして10秒振盪することによって反応を中止する。それから、3種の成分の相対的ピーク面積を測定するために220nmにおける吸光度を測定しながら、開裂しない基質および2種の開裂した生成物を逆相HPLCで分離することによって、蛋白分解の量を測定する。相対的ピーク面積を使用して、阻害剤濃度の関数として生成物への変換%を計算する。データは、抑制%（阻害剤の存在および不存在下における変換%の比×100）対阻害剤濃度としてプロットしそして式

$$Y = 100 / (1 + (X / IC_{50})^A)$$

（式中、IC₅₀は、50%阻害における阻害剤の濃度でありそしてAは阻害曲線のスロープである）にあてはめる。 30

結果は、表Iに示される通りである。

表 I

HIVプロテアーゼ阻害の結果実施例 50%阻害濃度〔 μ M〕

2	1.9	
5	0.40	
14	2.5	
22	1.1	10
29	0.26	
35	0.12	
37	0.26	
39	0.050	
40	0.060	
44	0.32	20
50	0.088	
52	2.0	
56	0.005	
57	0.65	
61	0.22	
66	0.39	
70	0.11	30
71	0.10	
75	0.028	
90	0.14	
92	0.27	
94	0.22	
95	1.09	40
107	0.110	
114	0.079	
119	0.097	

抗HIV-1 活性

Pauwels等 (J.Virol.Methods,16,171-185,1987) およびMann等 (AIDS Research and Human Retroviruses 253-255,1989) の一般的方法を使用して、急性HIV-1 感染の抗ウイルス検査を、H9細胞系において遂行した。培養は、0.01の有効な感染多重度に対するHIV-1 i i i b の 10^5 感染性使用量を含むRPM1 1640培地/10%ウシ胎仔血清 1 ml中で感染した

パッチである。ウイルス吸収の2時間後に、細胞を一度洗浄しそして1ウエル当り 10^4 細胞の密度で96-ウエルマイクロタイタープレート中に入れる。試験化合物は、200 μ lの最終容量中の薬剤の所望の濃度および0.1%DMSOを与えるように加える。感染しない平行培養を、感染後7日にXTT細胞毒性検査に対して維持する。培養は、感染後4日および7日目に逆転写酵素によるウイルス複製について試験した。

H9細胞における抗ウイルス活性

実施例 50%保護の濃度(μ M)

94	29
95	39
107	8
114	26
119	59

10

プロテアーゼ阻害剤と他のAIDS治療剤、例えば限定するものではないが、HIV逆転写酵素阻害剤AZTまたはddCとの組み合わせは、相乗的な結果を与えることができる。J.C.Craig等、Anticiral Chem.Chemother.,4/3:161-166(1993);E.V.Connell等、Antimicrob.Agents Chemother.,38:348-352(1994);D.M.Lambert等、Antiviral Res.,21:327-342(1993);A.M. 20

Caliendo等、Clin.Infect.Dis.,18/4:516-524(1994)。本発明の化合物は、Heifetz等〔Antimicrob.Agents & Chemother.6:124(1974)〕により記載されているようなマイクロタイトレーション希釈法により試験した場合、抗菌活性を示す。上記文献の記載は、参照として本明細書中に加入する。

上述した方法の使用によって、本発明の代表的な化合物対近年普通の治療に対して非常に耐性となる臨床的に適切なグラム陽性病原体について、次の最小阻止濃度値(μ g/mlのMIC)が得られた。

抗菌活性 (μ g/ml)

	<u>実施例72</u>	<u>実施例107</u>	<u>実施例133</u>
Staphylococcus aureus H228	25	50	6.25
Staphylococcus aureus UC-76	25	100	12.5
Enterococcus faecalis MGH2	100	50	25
Staphylococcus pneumonia 5V-1	25	50	12.5
Staphylococcus pyogenes C203	25	50	25

30

40

当該技術に精通せし者に明らかであるように、本明細書中に具体的に開示されていない他の化合物も治療に対して企図される。このような化合物は、本発明の範囲および精神内にあるとみなされる。それ故に、本発明は、本明細書中に開示された具体的な実施化の説明によって限定されるものでなくそして以下の請求の範囲によってのみ限定されるものである。

フロントページの続き

- (72)発明者 ルニー, エリザベス
アメリカ合衆国ミシガン州 48103. アンアーバー. リτζジウッドコート619
- (72)発明者 テイト, ブラッドリー・ディーン
アメリカ合衆国ミシガン州 48187. カントン. コンGRESドライブ8431

審査官 関 美祝

- (56)参考文献 米国特許第03931235 (US, A)
特開昭53-034776 (JP, A)
特開昭58-213775 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)
CAPLUS(STN)
REGISTRY(STN)