

【公報種別】特許公報の訂正

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和3年3月10日(2021.3.10)

【特許番号】特許第6830671号(P6830671)

【登録日】令和3年1月29日(2021.1.29)

【特許公報発行日】令和3年2月17日(2021.2.17)

【年通号数】特許・実用新案公報2021-007

【出願番号】特願2018-533996(P2018-533996)

【訂正要旨】特許権者の名称の誤載により下記のとおり全文を訂正する。

【国際特許分類】

C 0 7 C 229/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/223 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

【F I】

C 0 7 C 229/08

A 6 1 K 31/223

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/00 1 0 1

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 25/28

【記】別紙のとおり

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6830671号
(P6830671)

(45) 発行日 令和3年2月17日 (2021.2.17)

(24) 登録日 令和3年1月29日 (2021.1.29)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 C 229/08 (2006.01)

C O 7 C 229/08

A 6 1 K 31/223 (2006.01)

A 6 1 K 31/223

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 1 O 1

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/16

請求項の数 43 (全 134 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-533996 (P2018-533996)
 (86) (22) 出願日 平成28年9月22日 (2016.9.22)
 (65) 公表番号 特表2018-532771 (P2018-532771A)
 (43) 公表日 平成30年11月8日 (2018.11.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2016/099763
 (87) 国際公開番号 W02017/050259
 (87) 国際公開日 平成29年3月30日 (2017.3.30)
 審査請求日 令和1年9月24日 (2019.9.24)
 (31) 優先権主張番号 PCT/CN2015/090326
 (32) 優先日 平成27年9月23日 (2015.9.23)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)
 (31) 優先権主張番号 201610782104.1
 (32) 優先日 平成28年8月31日 (2016.8.31)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)

(73) 特許権者 518097626
 エックスダブリューファルマ リミテッド
 イギリス領ケイマン諸島、ケーワイ1-1
 205, グランド ケイマン, 802 ウ
 ェスト ベイ ロード, ヒビスカス ウェ
 イ, ビーオーボックス 31119 グラ
 ンド パピリオン, オフィス オブ オフ
 ショア インコーポレイションズ (ケイマ
 ン) リミテッド
 (74) 代理人 100114775
 弁理士 高岡 亮一
 (74) 代理人 100121511
 弁理士 小田 直
 (74) 代理人 100202751
 弁理士 岩堀 明代

最終頁に続く

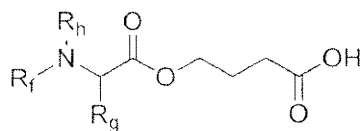
(54) 【発明の名称】 γ -ヒドロキシ酪酸 (GHB) のプロドラッグ、その組成物および使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I A) の化合物またはその薬学的に許容される塩:

【化 1】



式 (I A)

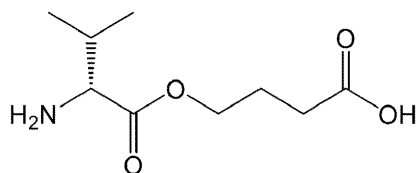
式中、

 R_g は水素または C_{1-3} アルキルであり、 R_h および R_f はそれぞれ独立して水素または C_{1-3} アルキルである。

【請求項 2】

前記化合物が下記の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【化 2】

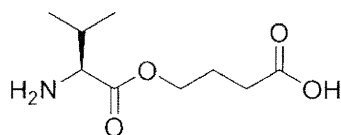


【請求項 3】

前記化合物が式 (I I A) の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【化 3】

10



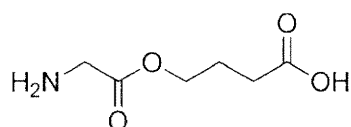
式 (I I A)

【請求項 4】

前記化合物が式 (I I B) の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【化 4】

20

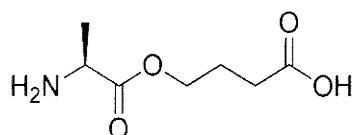


式 (I I B)

【請求項 5】

前記化合物が式 (I I C) の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【化 5】



30

式 (I I C)

【請求項 6】

前記化合物の分子量は 450 Da 以下、または 150 - 450 Da、または 150 - 300 Da である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

前記水素はその同位体を含み、前記同位体はプロチウムおよび重水素である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

前記化合物は、経口投与後生物学的プロセスを介して、 β -ヒドロキシ酪酸に変換され、ヒト循環系に入ることができる、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。 40

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の 1 つ以上の化合物、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 10】

前記医薬組成物は固体である、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記薬学的に許容される担体は、前記化合物を溶解または分散させるための溶媒を含む、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

50

前記溶媒は水を含む、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記製剤が液体剤形である、請求項 9、1 1 および 1 2 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記薬学的に許容される担体は、香味剤、スクロース、ラクトース、セルロース糖、マンニトール、マルチトール、デキストラン、ソルビトール、デンプン、寒天、アルギナート、キチン、キトサン、ペクチン、トラガカントゴム、アラビアゴム、ゼラチン、コラーゲン、カゼイン、アルブミン、合成もしくは半合成ポリマまたはグリセリド、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル - セルロース、またはポリビニルピロリドンを含む、請求項 9 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 1 5】

前記薬学的に許容される担体は、ポリマ賦形剤を含む、請求項 9 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記医薬組成物は、錠剤、カプレット、カプセル、ジェルキャップ、顆粒、丸薬、粉末、ロゼンジ、サシェ、カシェ剤、懸濁液、エマルジョン、溶液、スラリーまたはシロップを含む、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記医薬組成物は、単位剤形で製剤化されている、請求項 9 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 1 8】

前記単位剤形は、0.5 g ~ 30 g の重量を有する、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記単位剤形は、1 g ~ 18 g の重量を有する、請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

前記医薬組成物が液体剤形である、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

前記医薬組成物は、水酸化ナトリウム、塩酸およびリンゴ酸から選択される pH 調整剤を更に含む、請求項 9 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 2 2】

前記医薬組成物は、即時放出形態を含む形態で製剤化されている、請求項 9 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

前記医薬組成物は、遅延放出形態を含む形態で製剤化されている、請求項 9 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

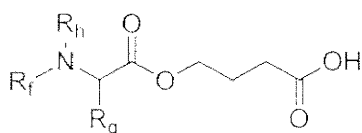
前記医薬組成物は、徐放形態を含む形態で製剤化されている、請求項 9 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

40

疾患の治療用の医薬品の製造における式 (I A) の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用であって、前記疾患は、ナルコレプシー、日中の過剰な眠気、カタプレキシー、神経変性疾患、睡眠障害症候群、線維筋痛症、慢性疲労、統合失調症、過食性障害、パーキンソン病、遅発性ジスキネジア、アルツハイマー病、ナルコレプシーに関連した日中の過剰な眠気、またはナルコレプシーに関連したカタプレキシーであり、

【化 6】



50

式 (I A)

式中、

R_g は水素または C_{1-3} アルキルであり、

R_h および R_f はそれぞれ独立して水素または C_{1-3} アルキルである、疾患の治療用の医薬品の製造における式 (I A) の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 2 6】

前記疾患は、ナルコレプシー、日中の過剰な眠気、カタプレキシー、線維筋痛症、慢性疲労、または遅発性ジスキネジアである、請求項 2 5 に記載の使用。

【請求項 2 7】

前記疾患は、ナルコレプシーである、請求項 2 6 に記載の使用。

10

【請求項 2 8】

前記疾患は、日中の過剰な眠気である、請求項 2 6 に記載の使用。

【請求項 2 9】

前記疾患は、カタプレキシーである、請求項 2 6 に記載の使用。

【請求項 3 0】

前記化合物は 1 日に 2 回以下で投与される、請求項 2 5 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 3 1】

前記化合物は 1 日に 1 回以下で投与される、請求項 2 5 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の使用。

20

【請求項 3 2】

前記化合物は、経口、経鼻、静脈内、皮下、舌下、または筋肉内投与される、請求項 2 5 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 3 3】

前記化合物は、経口投与される、請求項 2 5 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 3 4】

前記化合物は、エマルジョン、シロップ、エリキシル、懸濁液、スラリーおよび溶液で投与される、請求項 2 5 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 3 5】

前記化合物は、溶液で投与される、請求項 2 5 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の使用。

30

【請求項 3 6】

前記化合物は、0.5 g ~ 30 g の量で投与される、請求項 2 5 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 3 7】

前記化合物は、即時放出剤形として投与される、請求項 2 5 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 3 8】

前記化合物は、遅延放出剤形として投与される、請求項 2 5 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 3 9】

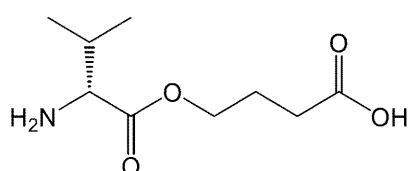
前記化合物は、徐放剤形として投与される、請求項 2 5 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の使用。

40

【請求項 4 0】

前記化合物が下記の構造を有する、請求項 2 5 に記載の使用。

【化 7】

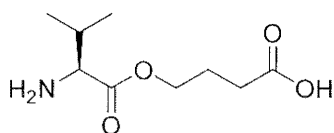


50

【請求項 4 1】

前記化合物が式 (I I A) の構造を有する、請求項 2 5 に記載の使用。

【化 8】



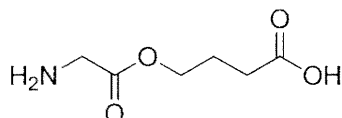
式 (I I A)

【請求項 4 2】

前記化合物が式 (I I B) の構造を有する、請求項 2 5 に記載の使用。

10

【化 9】

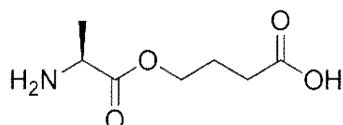


式 (I I B)

【請求項 4 3】

前記化合物が式 (I I C) の構造を有する、請求項 2 5 に記載の使用。

【化 1 0】



20

式 (I I C)

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は一般に、 γ -ヒドロキシ酪酸 (G H B) のプロドラッグ、ならびにその組成物および使用に関する。

【背景技術】

30

【0002】

ナルコレプシーは日中の過剰な眠気 (E D S)、カタプレキシー、睡眠麻痺、入眠時幻覚、および夜間睡眠障害により特徴付けられる慢性神経障害である。E D S は通常存在し、最初に現れる。カタプレキシーはナルコレプシーを有する患者のおよそ 7 0 % に起こるが他の症状特徴はより少ない頻度で、および様々な組み合わせで起こる。米国および欧州におけるナルコレプシーの有病率は 2 0 ~ 6 7 / 1 0 0 , 0 0 0 の範囲である。

【0003】

G H B は天然起源の中枢神経系 (C N S) トランスミッターである。G H B ナトリウム塩はナトリウムオキシベートとも呼ばれ、現在のところ J a z z P h a r m a c e u t i c a l s p l c により X y r e m として市販されており、これは、ナルコレプシーと関連するカタプレキシーを治療するための、米国食品医薬品局 (F D A) により認可された最初で、唯一の薬物である。ナトリウムオキシベートは、カタプレキシーエピソードの総数の約 7 0 % 低減を伴い、非常に有効であることが示されている。欧州では、ナトリウムオキシベートは、ナルコレプシー、アルコール依存、およびオピエート依存を含む様々な目的のために医薬として用いられる。2 0 0 5 年 1 1 月に、F D A は、日中の過剰な眠気 (E D S) のための治療としての、ナトリウムオキシベートのための拡大された効能を認可した。加えて、ナトリウムオキシベートはまた、線維筋痛症候群、治療するのが難しいことで有名な線維筋痛症の疼痛について、米国において臨床試験が行われた。ナトリウムオキシベートはまた、他の C N S 障害、例えば不眠、幻覚発現性の夢および睡眠麻痺を治療する可能性を有する。

40

50

【 0 0 0 4 】

ナルコレプシーと関連する E D S およびカタプレキシーの治療における、その有効な効果および有利な立場に関係なく、ナトリウムオキシベートは最適以下の薬物動態プロファイルを示し、このため、最適治療効果を提供するのが困難になっている。ナトリウムオキシベートの欠陥としては、下記が挙げられる： 1) 患者におけるその一貫性のない吸収に起因する、変動する経口バイオアベイラビリティおよび予測不可能な薬物血漿濃度； 2) 短い血漿内半減期 ($t_{1/2} < 1$ 時間)； 3) 著しい食物効果 (高脂肪食はナトリウムオキシベートの吸収を著しく遅延させ、減少させ得る)； 4) 高用量ボーラス経口投与は不快な G I 障害を引き起こした； 5) 不十分な患者コンプライアンスおよび不便な薬物投与 (夜 2 回投与レジメンのため)； 6) 高ナトリウム血症のリスク (大量のナトリウム塩形態化合物の摂取のため)。その結果として、これらの欠陥により、ナトリウムオキシベートが、おそらく達成することができる最大治療効果を提供することが阻止される。そのため、上記欠陥のいくつかまたは全てを克服するために G H B から誘導された化合物が引き続き必要とされる。

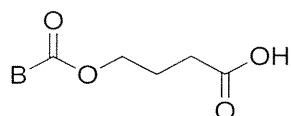
10

【 発明の概要 】

【 0 0 0 5 】

本開示は、とりわけ、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、もしくは溶媒和物を提供し：

【 化 1 】



20

式 (I)

ここで、変数は下記で規定される。

【 0 0 0 6 】

本開示は、本開示の 1 つ以上の化合物を含む医薬組成物をさらに提供する。

【 0 0 0 7 】

本開示はまた、疾患を治療するための薬剤の製造における 1 つ以上の化合物の使用を提供し、ここで、疾患はナルコレプシー、日中の過剰な眠気、カタプレキシー、神経変性疾患、睡眠障害症候群、線維筋痛症、慢性疲労、統合失調症、過食性障害、パーキンソン病、遅発性ジスキネジア、またはアルツハイマー病である。

30

【 0 0 0 8 】

本開示は、被験体に、有効量の、本開示の 1 つ以上の化合物を投与することを含む、疾患を治療する方法をさらに提供し、ここで、疾患はナルコレプシー、日中の過剰な眠気、カタプレキシー、神経変性疾患、睡眠障害症候群、線維筋痛症、慢性疲労、統合失調症、過食性障害、パーキンソン病、遅発性ジスキネジア、またはアルツハイマー病である。

【 0 0 0 9 】

本開示はまた、本明細書で記載される方法のいずれかにおいて使用するための本開示の化合物を提供する。

40

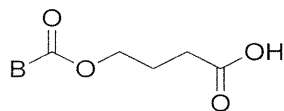
【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 0 】

化合物

1 つの態様では、本開示は、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、もしくは溶媒和物を提供し：

【化 2】

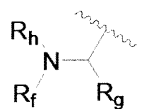


式 (I)

式中、

B は

【化 3】

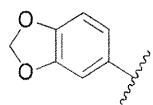


- (O) R¹、- R² (OCO) R³、置換または非置換 C₅₋₁₀ アリール、C₁₋₁₂ アルキル、C₅₋₁₂ アラルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₆₋₁₂ アラルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル、C₃₋₈ シクロアルキル、3 - 10 員複素環式アルキル、または 5 - 10 員複素環アリールであり、ここで、1 つ以上の置換基は、C₁₋₁₂ アルキル、アミノ、置換アミノ、アミノ保護基、- R⁴ - S - R⁵、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、モノ、ジ、もしくはトリハロ - C₁₋₆ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル、C₁₋₁₂ アルコキシ、C₅₋₁₀ アリール、C₅₋₁₀ アルキルアリール、C₃₋₈ シクロアルキル、C₁₋₁₂ アルキルスルホニル、3 - 8 員複素環アルキル、3 - 10 員複素環アリール、C₅₋₁₀ アリールオキシル、C₅₋₁₀ アリールカルボニル、C₁₋₆ アルキルカルボニルオキシルまたは C₁₋₄ アルキルオキシカルボニルからなる群より選択され；

ここで、

R¹ および R³ は独立して C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₅₋₁₂ アラルキル、C₆₋₁₂ アラルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル、C₅₋₁₀ アリール、C₃₋₈ シクロアルキル、3 - 10 員複素環アルキル、5 - 10 員複素環アリール、または

【化 4】



であり、これらのいずれも、- R⁴ - S - R⁵、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、置換アミノ、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル、C₅₋₁₀ アリール、C₁₋₁₂ アルコキシ、C₃₋₈ シクロアルキル、3 - 8 員複素環アルキル、または 3 - 10 員複素環アリール、C₁₋₄ アルキルスルホニル、C₅₋₁₀ アリールオキシル、C₅₋₁₀ アリールカルボニル、C₁₋₄ アルキルオキシカルボニル、または C₁₋₁₂ アルキルカルボニルアミノにより、任意で一置換、または独立して多置換させることができ；

R² は C₁₋₆ アルキレンまたは C₁₋₆ アルキレンオキシルであり、これらのいずれも、C₁₋₆ アルキルにより任意でさらに置換され；

R⁴ は結合、C₁₋₆ アルキレン、C₅₋₁₀ アリーレン、または C₅₋₁₂ アリーレンアルキレンであり、これらのいずれも、C₁₋₃ アルキルにより任意でさらに置換され、および R⁵ は水素または C₁₋₁₂ アルキルであり、

R_g は水素、C₁₋₆ アルキル、フェニル、またはフェニルメチルであり、これらのいずれも、ハロゲン、ヒドロキシル、メチルチオ、C₁₋₄ アルキル、または C₅₋₈ アリールにより任意で一置換され、または独立して多置換され；ならびに R_h および R_f は独立して水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、C₁₋₆ アルコキシルカ

10

20

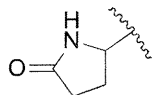
30

40

50

ルボニル、 C_{3-6} シクロアルコキシルカルボニル、またはアミノ保護基であり；
あるいは

R_f および R_g は C、O、N または S 原子と一緒に 4 - 8 員複素環アルキルまたは
【化 5】



を形成し、これらのいずれも、ハロゲン、ヒドロキシルまたは C_{1-4} アルキルにより任意で一置換され、または独立して多置換され、および R_h は水素、 C_{1-6} アルキルまたはアミノ保護基である。

【0011】

いくつかの実施形態では、B は C_{2-6} アルキル、アリアルまたはアミノ基で置換された C_{1-8} アルキルであり、B は直鎖アルキルではない。いくつかの実施形態では、B は C_{1-6} アルキル、アリアルまたはアミノ基で置換された C_{2-6} アルケニルである。いくつかの実施形態では、B は置換または非置換 C_{3-8} シクロアルキルであり、ここで、置換基は、ハロゲン、ヒドロキシルおよび C_{1-6} アルキルからなる群より選択される。いくつかの実施形態では、B は置換または非置換 3 - 8 員複素環アルキルであり、ここで、置換基は、ハロゲン、ヒドロキシルおよび C_{1-6} アルキルからなる群より選択される。いくつかの実施形態では、B は置換または非置換 5 - 8 員複素環アリアルであり、ここで、置換基は、ハロゲン、ヒドロキシルおよび C_{1-6} アルキルからなる群より選択される。

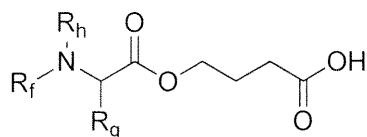
【0012】

いくつかの実施形態では、B は $-CH(R^{13})(R^{14})$ であり、ここで、 R^{13} および R^{14} は独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{5-10} アリアルおよびアミノ基からなる群より選択され、ここで、 R^{13} および R^{14} は、同時にメチルとすることはできない。いくつかの実施形態では、 R^{13} および R^{14} は、環化させて、 C_{3-8} シクロアルキルを形成させることができる。いくつかの実施形態では、 R^{13} および R^{14} は O、N または S 原子と一緒に、3 - 8 員複素環アルキルを形成する。

【0013】

本開示はまた、式 (IA) で示される化学構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、もしくは溶媒和物を提供し：

【化 6】



式 (IA)

式中、

R_g は水素、 C_{1-6} アルキル、フェニル、またはフェニルメチルであり、これらのいずれも、ハロゲン、ヒドロキシル、メチルチオ、 C_{1-4} アルキル、または C_{5-8} アリアルにより任意で一置換され、または独立して多置換され；ならびに R_h および R_f は独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシルカルボニル、 C_{3-6} シクロアルコキシルカルボニルまたはアミノ保護基である。

【0014】

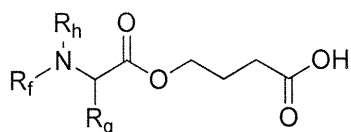
いくつかの実施形態では、 R_g は水素または C_{1-3} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R_h および R_f の少なくとも 1 つは水素または C_{1-3} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R_h および R_f はどちらも水素または C_{1-3} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R_h は水素または C_{1-3} アルキルであり、および R_f は $-CO$

R^5 であり、および R^5 は C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシル、または C_{5-6} シクロアルキルオキシルである。いくつかの実施形態では、 R_f または R_h がアミノ保護基である場合、 R_g はイソプロピルまたはベンジルではない。

【0015】

本開示はまた、式 (IA) で示される化学構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、もしくは溶媒和物を提供し：

【化7】



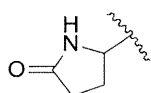
10

式 (IA)

式中、

R_f および R_g は、C、O、またはN原子と一緒に4-6員複素環アルキルまたは

【化8】



を形成し、これらのいずれも、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキルまたはアミノ保護基により任意で一置換され、または独立して多置換され；

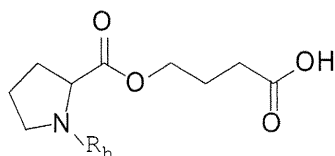
20

R_h は水素、 C_{1-3} アルキルまたはアミノ保護基である。

【0016】

本開示はまた、式 (IA-1) で示される化学構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、もしくは溶媒和物を提供し：

【化9】



30

式 (IA-1)

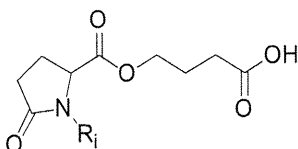
式中、

R_h は水素、 C_{1-3} アルキルまたはアミノ保護基である。

【0017】

本開示はまた、式 (IA-2) で示される化学構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、もしくは溶媒和物を提供し：

【化10】



40

式 (IA-2)

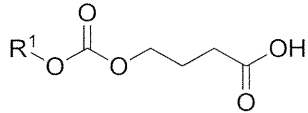
式中、

R_i は水素、 C_{1-4} アルキルまたはアミノ保護基である。

【0018】

本開示はまた、式 (IB) で示される化学構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、もしくは溶媒和物を提供し：

【化 1 1】



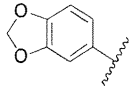
式 (I B)

式中、

R^1 は C_{1-8} アルキル、 C_{5-8} アリール、 C_{5-12} アラルキル、3 - 10 員複素環アルキルまたは

10

【化 1 2】

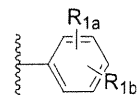


であり、これらのいずれも、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 C_{1-12} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシにより任意で一置換され、または独立して多置換される。

【0 0 1 9】

いくつかの実施形態では、 R^1 は

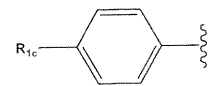
【化 1 3】



20

であり、ここで、 R_{1a} および R_{1b} は独立して水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたはハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^1 は

【化 1 4】



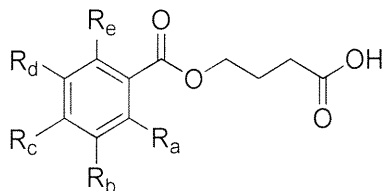
30

であり、および R_{1c} は水素、 C_{1-12} アルキルまたはハロゲンである。

【0 0 2 0】

本開示はまた、式 (I C) で示される化学構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、もしくは溶媒和物を提供し：

【化 1 5】



40

式 (I C)

式中、

R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d および R_e は独立して水素、ハロゲン、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルコキシ、シアノ、 C_{1-12} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-4} アルキルオキシカルボニル、モノ、ジ、もしくはトリハロ - C_{1-6} アルキル、 C_{5-10} アリールオキシまたは C_{5-10} アリールカルボニルであり；ならびに

R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d および R_e が全て水素である場合、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d お

50

よび R_e の少なくとも 1 つはプロチウムではない。

【0021】

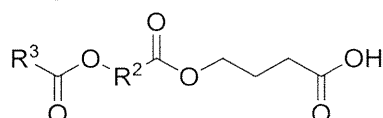
いくつかの実施形態では、 R_b 、 R_c 、 R_d は全て水素であり、ならびに R_e および R_a は独立して水素、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、シアノ、 C_{1-3} アルキルスルホニル、 C_{1-3} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-3} アルキルオキシカルボニル、またはモノ、ジ、もしくはトリハロ - C_{1-3} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R_e および R_a の 1 つは水素である。いくつかの実施形態では、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d および R_e が全て、同時に水素とは限らない。

【0022】

本開示はまた、式 (ID) で示される化学構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、もしくは溶媒和物を提供し：

10

【化16】



式 (ID)

式中、

R^2 は - ($C R^6 R^7$)_m - であり、ここで $m = 1 - 6$ であり、ならびに R^6 および R^7 は独立して水素または C_{1-3} アルキルであり；

20

R^3 は C_{1-12} アルキル、 C_{5-8} アリール、3 - 8 員複素環アルキル、または 5 - 8 員複素環アリールであり、それらは各々、ハロゲン、非置換または置換アミノ、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシにより任意で一置換され、または独立して多置換され；ここで、アミノが置換される場合、それは、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルキルカルボニルにより任意で一置換され、または独立して多置換され得る。

【0023】

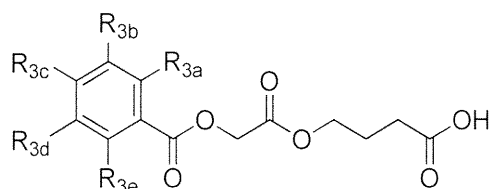
いくつかの実施形態では、 R^2 は - CH_2 - である。いくつかの実施形態では、 R^3 はメチル、エチル、フェニルであり、それらは各々、メトキシル、メチルまたはエチルにより任意で一置換され、または独立して多置換される。

30

【0024】

本開示はまた、式 (ID - 1) で示される化学構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、もしくは溶媒和物を提供し：

【化17】



40

式 (ID - 1)

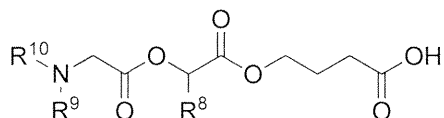
式中、

R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、 R_{3d} および R_{3e} は独立して水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシである。

【0025】

本開示はまた、式 (ID - 2) で示される化学構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、もしくは溶媒和物を提供し：

【化 18】



式 (I D - 2)

式中、

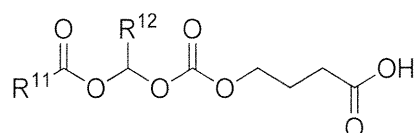
R^9 および R^{10} は独立して水素、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルキルカルボニルであり；ならびに R^8 は水素または C_{1-6} アルキルである。

10

【0026】

本開示はまた、式 (I E) で示される化学構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、もしくは溶媒和物を提供し：

【化 19】



式 (I E)

20

式中、

R^{11} は C_{1-8} アルキルまたは C_{5-8} アリールであり、これらのいずれも、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシにより任意で一置換され、または独立して多置換され；

R^{12} は水素または C_{1-6} アルキルである。

【0027】

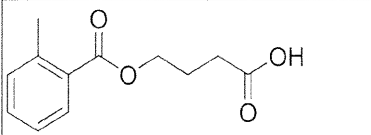
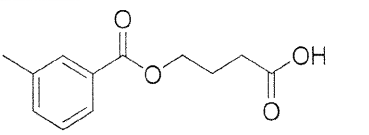
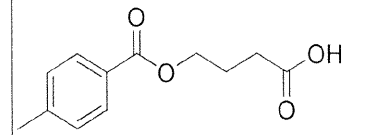
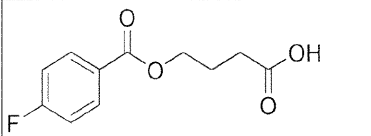
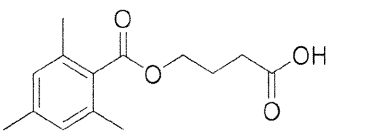
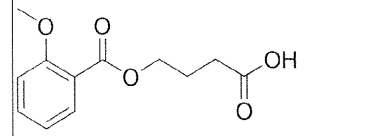
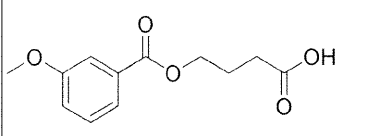
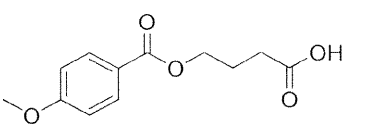
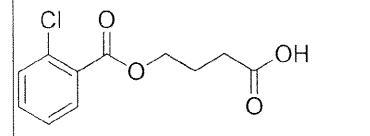
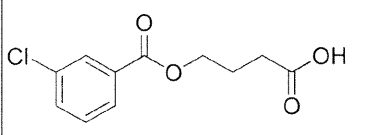
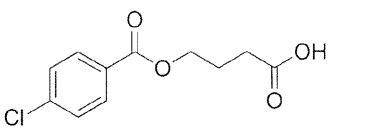
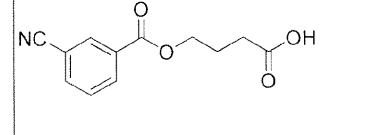
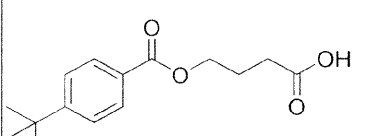
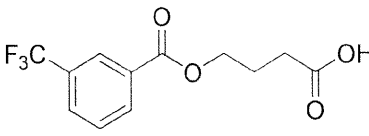
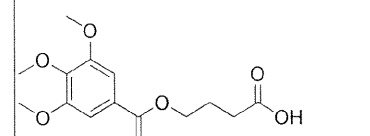
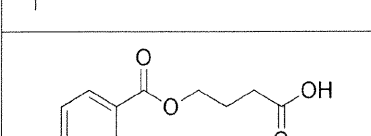
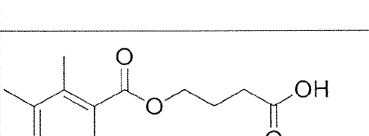
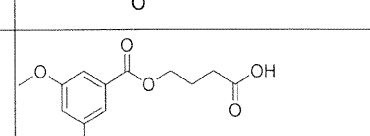
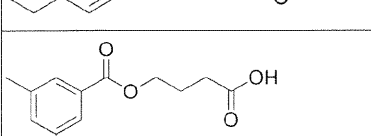
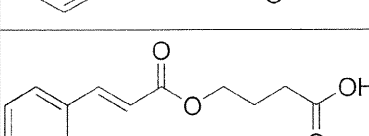
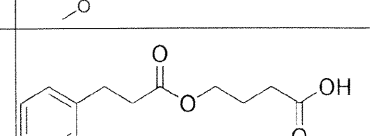
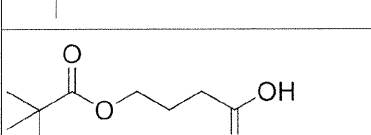
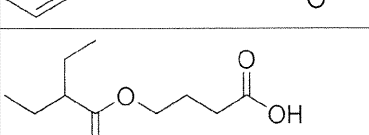
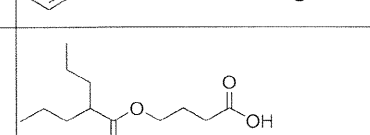
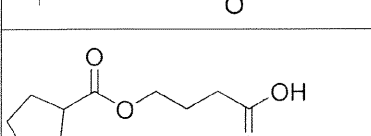
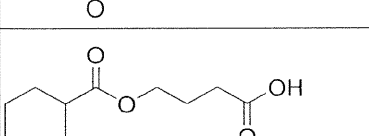
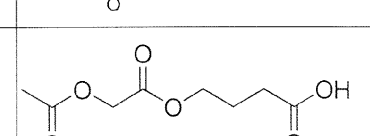
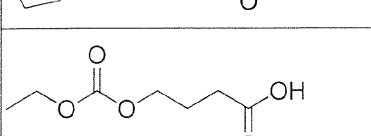
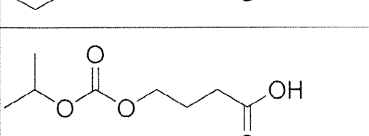
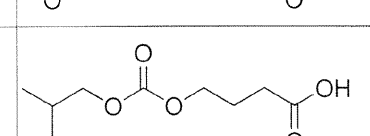
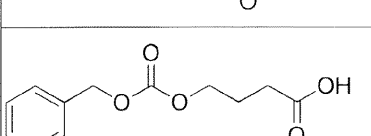
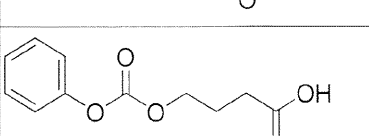
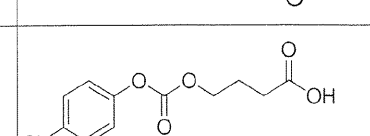
いくつかの実施形態では、本明細書で開示される化合物の各々の分子量は 450 Da 以下である。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される化合物の各々の分子量は 150 - 450 Da、150 - 300 Da、または 200 - 300 Da である。

【0028】

30

いくつかの実施形態では、化合物は下記から選択される：

【化 20】

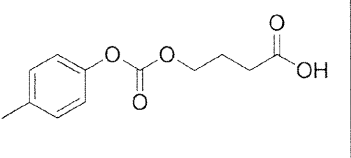
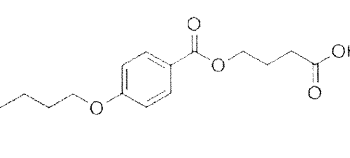
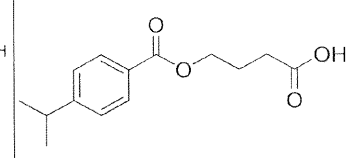
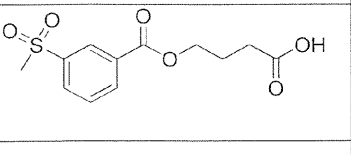
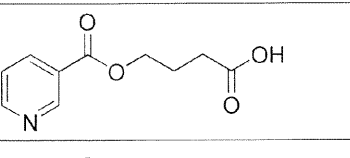
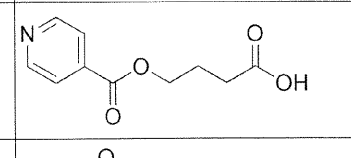
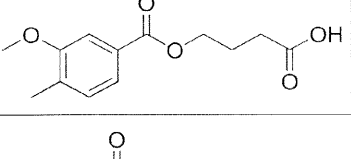
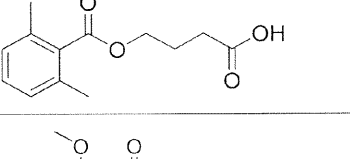
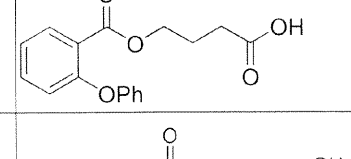
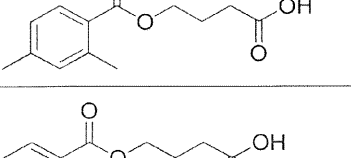
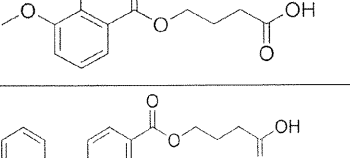
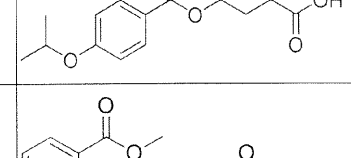
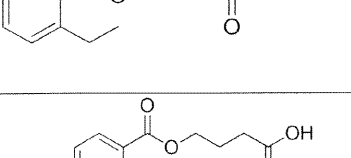
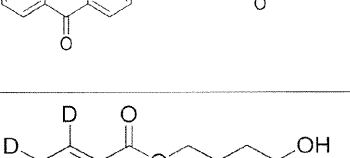
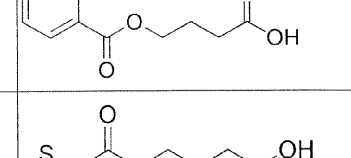
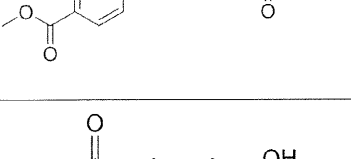
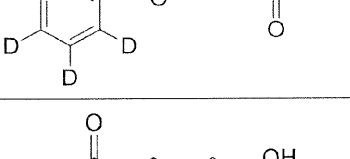
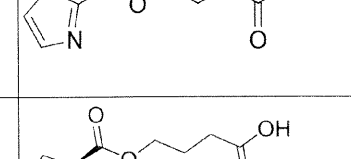
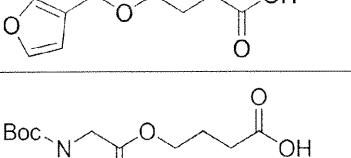
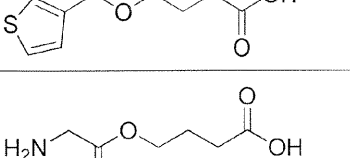
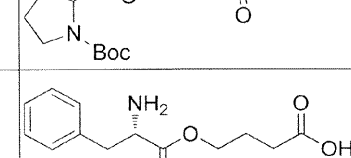
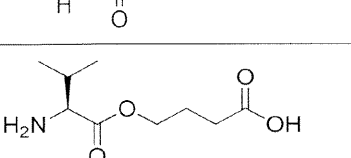
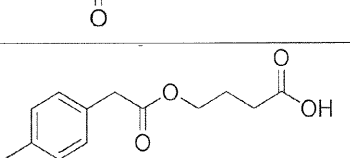
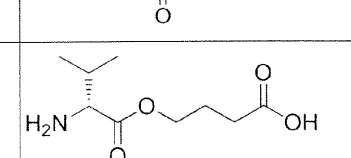
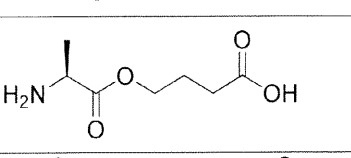
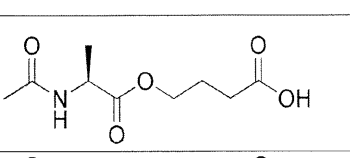
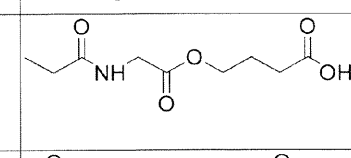
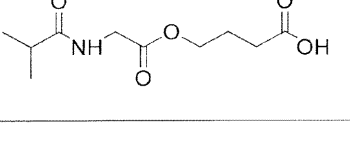
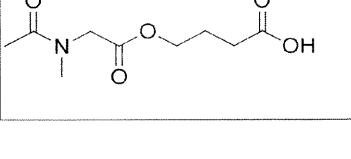
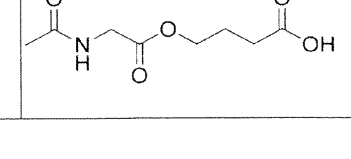
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

10

20

30

40

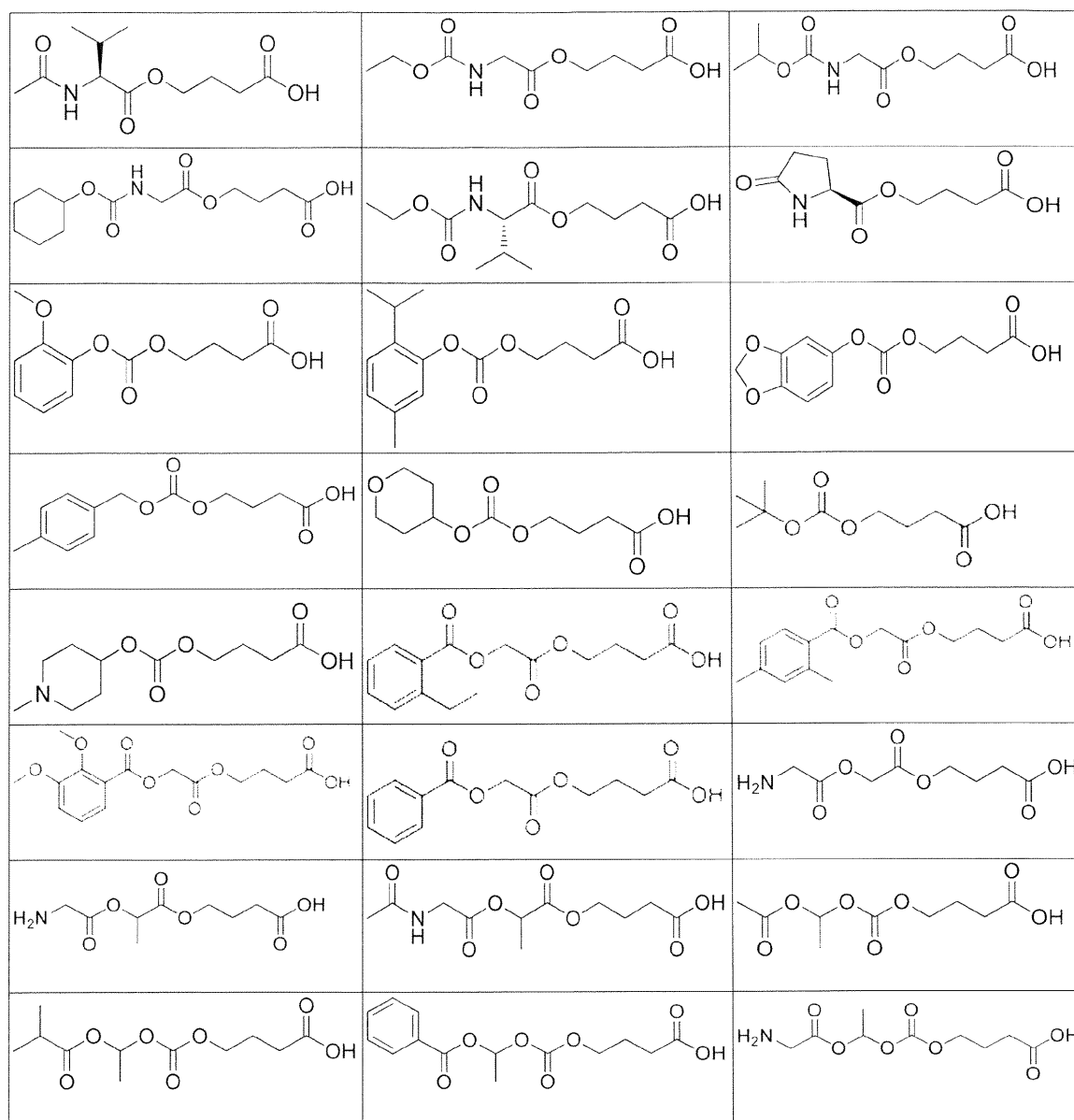
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

10

20

30

40



10

20

30

【 0 0 2 9 】

簡単のために、単一実施形態との関連で記載される本開示の様々な特徴はまた、別々に、あるいは、任意の好適な部分的組合せで提供することができる。

【 0 0 3 0 】

本明細書では、「置換された」という用語は、化学基に言及する場合、化学基が、除去され、置換基により置き換えられている1つ以上の水素原子を有することを意味する。本明細書では、「置換基」という用語は、当技術分野で知られている普通の意味を有し、親基に共有結合により付着されている、または適切な場合、縮合されている、化学部分を示す。本明細書では、「任意で置換された」という用語は、化学基が、置換基を有さなくてもよい（すなわち非置換）、または1つ以上の置換基を有し得る（すなわち置換された）ことを意味する。所定の原子での置換は原子価により制限されることが理解されるべきである。

40

【 0 0 3 1 】

本明細書では、「 C_{n-m} 」という用語は、炭素原子数の範囲を示し、ここで、 n および m は整数であり、炭素原子数の範囲は終点（すなわち n および m ）および間の各整数点を含む。例えば、 C_{1-6} は、1～6個の炭素原子の範囲を示し、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子および6個の炭素原子を含む。

50

【0032】

本明細書では、「アルキル」という用語は、別の用語の一部としてか、または独立して使用されるかに関係なく、直鎖かまたは分枝鎖であってもよい飽和炭化水素基を示す。「 C_{n-m} アルキル」という用語は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有するアルキルを示す。いくつかの実施形態では、アルキル基は1～12、1～8、1～6、1～4、1～3、または1～2個の炭素原子を含む。アルキル基の例としては、下記などの化学基が挙げられるが、それらに限定されない：メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、tert-ブチル、イソブチル、sec-ブチル；高級同族体、例えば2-メチル-1-ブチル、 n -ペンチル、3-ペンチル、 n -ヘキシル、1, 2, 2-トリメチルプロピル、など。

10

【0033】

本明細書では、「アルケニル」という用語は、別の用語の一部としてか、または独立して使用されるかに関係なく、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖かまたは分枝鎖であってもよい不飽和炭化水素基を示す。「 C_{n-m} アルケニル」という用語は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有するアルケニルを示す。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2～12、2～10、2～8、2～6、2～5、2～4、または2～3個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、1～6、1～5、1～4、1～3、1～2、または1つの炭素-炭素二重結合を含む。アルケニル基の例としては下記などの化学基が挙げられるが、それらに限定されない：エテニル、 n -プロペニル、イソプロペニル、 n -ブテニル、sec-ブテニル、など。

20

【0034】

本明細書では、「アルキニル」という用語は、別の用語の一部としてか、または独立して使用されるかに関係なく、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する直鎖かまたは分枝鎖であってもよい不飽和炭化水素基を示す。「 C_{n-m} アルキニル」という用語は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有するアルキニルを示す。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2～12、2～10、2～8、2～6、2～5、2～4、または2～3個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、1～6、1～5、1～4、1～3、1～2、または1つの炭素-炭素三重結合を含む。アルキニル基の例としては下記などの化学基が挙げられるが、それらに限定されない：エチニル、プロピン-1-イル、プロピン-2-イル、など。

30

【0035】

本明細書では、「アルキレン」という用語は、別の用語の一部としてか、または独立して使用されるかに関係なく、直鎖または分枝鎖であり、分子の2つの他の部分を連結させる二価飽和炭化水素部分を示す。「 C_{n-m} アルキレン」という用語は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有するアルキレンを示す。いくつかの実施形態では、アルキレン基は1～12、1～10、1～8、1～6、1～5、1～4、または1～3個の炭素原子を含む。アルキレン基の例としては下記などの化学基が挙げられるが、それらに限定されない：メチレン、エチレン、1-メチル-メチレン、プロピリデン、ブチリデンなど。

【0036】

本明細書では、「アリール」または「芳香族」という用語は、別の用語の一部としてか、または独立して使用されるかに関係なく、環を形成する炭素原子間で交互の二重結合および単結合を有する単環または多環式炭素環系ラジカルを示す。いくつかの実施形態では、アリール環系は1つ以上の環内に5～10、5～8、または5～6個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アリール環系は一緒に縮合された2またはそれ以上の環を有する。アリール基の例としては下記などの化学基が挙げられるが、それらに限定されない：フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、イデニルなど。

40

【0037】

本明細書では、「アリーレン」という用語は、別の用語の一部としてか、または独立して使用されるかに関係なく、分子の2つの他の部分を連結させる二価アリール環または環系を示し、すなわち2つの部分が、環に2つの別個の環位置において結合される。アリー

50

レンのアリール環が単環式環系である場合、2つの部分は同じ環に2つの別個の環位置において結合される。アリーレンのアリール環が多環式環系である場合、2つの部分は、同じ環または異なる環に、2つの別個の環位置において結合させることができる。アリーレンは置換または非置換であってもよい。非置換アリーレンは、これが連結させる分子の2つの部分以外の置換基を有さない。置換されたアリーレンはこれが連結させる分子の2つの部分に加えて置換基を有する。

【0038】

本明細書では、「アラルキル」という用語は、別の用語の一部としてか、または独立して使用されるかに関係なく、式 - アルキル - アリールの基を示す。「 C_{n-m} アラルキル」という用語は、総炭素数 $n \sim m$ を有するアラルキルを示す。いくつかの実施形態では、アルキル部分は1～6、1～4、1～3、または1～2個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アラルキル基は5 - 12、5 - 10、5 - 8、または6 - 7個の炭素原子を有する。アラルキル基の例としては、様々なアルキルベンゼンおよびアルキルナフタレンが挙げられるが、それらに限定されない。

【0039】

本明細書では、「アリーレンアルキレン」という用語は、別の用語の一部としてか、または独立して使用されるかに関係なく、式 - アルキレン - アリーレンの基を示し、ここで、アリーレン基およびアルキレン基は前に記載される通りであり、ここで、「 C_{n-m} アリーレンアルキレン」という用語は、総炭素数 $n \sim m$ を有するアリーレンアルキレン基を示す。いくつかの実施形態では、アリーレンアルキレン部分のアルキレン部分は1～6、1～4、1～3、または1～2個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アリーレンアルキレン部分のアリーレン部分は6～12、6～11、6～10、6～9、または6～8個の環形成炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アリーレンアルキレン部分は7 - 12、7 - 10、7 - 9、または7 - 8個の炭素原子を有する。

【0040】

本明細書では、「アラルケニル」という用語は、別の用語の一部としてか、または独立して使用されるかに関係なく、式 - アルケニル - アリールの基を示し、ここで、「 C_{n-m} アラルケニル」という用語は、総炭素数 $n \sim m$ を有するアラルケニル基を示す。いくつかの実施形態では、アルケニル部分は2～12、2～10、2～8、2～6、2～5、2～4、または2～3個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、アラルケニル基は6 - 18、6 - 12、6 - 10、6 - 8、または6 - 7個の炭素原子を有する。アラルケニル基の例としては下記などの化学基が挙げられるが、それらに限定されない：スチリル、3 - (ベンジル)プロプ - 2 - エニル、および6 - ナフチルヘクス - 2 - エニル。

【0041】

本明細書では、「シクロアルキル」という用語は、別の用語の一部としてか、または独立して使用されるかに関係なく、環化アルキルおよび/またはアルケニル基を含む非芳香族環状炭化水素を示す。シクロアルキル基は単環または多環（例えば、2、3または4の縮合環を有する）基およびスピロ環を含むことができる。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは飽和シクロアルキルである。シクロアルキル基は3、4、5、6、7、8個の環形成炭素（ C_{3-8} ）を有することができる。シクロアルキル基の例としては下記などの化学基が挙げられるが、それらに限定されない：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、など。いくつかの実施形態では、本明細書で使用されるシクロアルキルは1つ以上の芳香環と縮合されてもよく（すなわち、これと結合を共有する）、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、などのベンゾまたはチエニル誘導体である。いくつかの実施形態では、縮合芳香環を含むシクロアルキル基は、縮合芳香環の環形成原子を含む任意の環形成原子を介して付着させることができる。

【0042】

本明細書では、「シクロアルキレン」という用語は、別の用語の一部としてか、または独立して使用されるかに関係なく、二価飽和または部分飽和非芳香族環状炭化水素基を示

10

20

30

40

50

し、これは、分子の2つの他の部分を連結させる。「 C_{n-m} シクロアルキレン」という用語は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有するシクロアルキレンを示す。いくつかの実施形態では、シクロアルキレン基は3～12、3～10、3～8、3～7、3～6、3～5、または3～4個の炭素原子を含む。シクロアルキレン基の例としては下記などの化学基が挙げられるが、それらに限定されない：シクロプロピリデン、シクロブタリデンなど。

【0043】

本明細書では、「アルコキシ」という用語は、別の用語の一部としてか、または独立して使用されるかに関係なく、式-O-アルキルの基を示す。「 C_{n-m} アルコキシ」という用語は、アルコキシ基のアルキル部分が $n \sim m$ 個の炭素原子を有することを意味する。いくつかの実施形態では、アルキル部分は、1～6、1～4、または1～3個の炭素原子を有する。アルコキシ基の例としては下記などの化学基が挙げられるが、それらに限定されない：メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、 n -プロポキシおよびイソプロポキシ）、 t -ブトキシ、など。

10

【0044】

本明細書では、「アリーロキシ」という用語は、式-O-アリールの基を示し、ここで、アリール基は、前に記載された通りである。「 C_{n-m} アリーロキシ」は、アリーロキシ基のアリール部分が $n \sim m$ 個の炭素原子を有することを意味する。いくつかの実施形態では、アリール部分は5～10、5～8、または5～6個の炭素原子を有する。

【0045】

20

本明細書では、「アルキルアミノ」という用語は、別の用語の一部としてか、または独立して使用されるかに関係なく、式-NH-アルキルの基を示す。「 C_{n-m} アルキルアミノ」という用語は、アルキルアミノ基のアルキル部分が $n \sim m$ 個の炭素原子を有することを意味する。いくつかの実施形態では、アルキル部分は、1～6、1～4、または1～3個の炭素原子を有する。

【0046】

本明細書では、「アリールカルボニル」という用語は、別の用語の一部としてか、または独立して使用されるかに関係なく、式-C(=O)-アリールの基を示し、ここで、アリール基は、前に記載された通りである。「 C_{n-m} アリールカルボニル」は、アリールカルボニル基のアリール部分が $n \sim m$ 個の炭素原子を有することを意味する。いくつかの実施形態では、アリール部分は5～10、5～8、または5～6個の炭素原子を有する。

30

【0047】

本明細書では、「アルキルカルボニル」という用語は、別の用語の一部としてか、または独立して使用されるかに関係なく、式-C(=O)-アルキルの基を示す。「 C_{n-m} アルキルカルボニル」という用語は、アルキルカルボニル基のアルキル部分が $n \sim m$ 個の炭素原子を有することを意味する。いくつかの実施形態では、アルキル部分は、1～6、1～4、1～3または1～2個の炭素原子を有する。

【0048】

本明細書では、「アルコキシカルボニル」という用語は、別の用語の一部としてか、または独立して使用されるかに関係なく、式-C(=O)-O-アルキルの基を示す。「 C_{n-m} アルコキシカルボニル」という用語は、アルコキシカルボニル基のアルキル部分が $n \sim m$ 個の炭素原子を有することを意味する。いくつかの実施形態では、アルキル部分は、1～6、1～4、1～3または1～2個の炭素原子を有する。

40

【0049】

本明細書では、「シクロアルコキシカルボニル」という用語は、別の用語の一部としてか、または独立して使用されるかに関係なく、式-C(=O)-O-シクロアルキルの基を示し、ここで、シクロアルキル基は、前に記載された通りである。「 C_{n-m} シクロアルキルオキシカルボニル」という用語は、シクロアルコキシカルボニル基のシクロアルキル部分が $n \sim m$ 個の炭素原子を有することを意味する。いくつかの実施形態では、シクロアルキル部分は3～8、3～6、3～5または3～4個の炭素原子を有する。

50

【0050】

本明細書では、「アルキルカルボニルオキシル」という用語は、別の用語の一部としてか、または独立して使用されるかに関係なく、式 - O - C (= O) - アルキルの基を示す。「C_{n - m} アルキルカルボニルオキシル」という用語は、アルキルカルボニルオキシル基のアルキル部分が n ~ m 個の炭素原子を有することを意味する。いくつかの実施形態では、アルキル部分は、1 ~ 6、1 ~ 4、1 ~ 3 または 1 ~ 2 個の炭素原子を有する。

【0051】

本明細書では、「n 員」という用語では、n は整数であり、典型的には、環系内の環形成原子の数を説明するために、環系と組み合わせて使用される。例えば、ピペリジニルは 6 員ヘテロシクロアルキル環の一例であり、ピラゾリルは 5 員ヘテロアリール環の一例であり、ピリジルは 6 員ヘテロアリール環の一例であり、および 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフタレンは 10 員シクロアルキル基の一例である。

10

【0052】

本明細書では、「複素環アリール」という用語は、芳香環内の少なくとも 1 つの環原子がヘテロ原子であり、環原子の残りが炭素原子であるアリール基を示す。「n - m 員複素環アリール」という用語は、n ~ m の環形成員を有する複素環アリールを示す。ヘテロ原子の例としては、酸素、硫黄、窒素、リン、などが挙げられるが、それらに限定されない。いくつかの実施形態では、複素環アリールは 5 ~ 10、5 ~ 8、または 5 ~ 6 環形成員を有することができる。いくつかの実施形態では、複素環アリールは 5 員または 6 員複素環アリールである。複素環アリールの例としては下記が挙げられるが、それらに限定されない：フラニル、チエニル、ピリジル、ピロリル、N - 低級アルキルピロリル、ピリジル - N - オキシド、ピリミジル、ピラジニル、イミダゾリル、インドリルなど。

20

【0053】

5 員複素環アリールは、5 個の環原子を有する環を有する複素環アリールであり、ここで、1 つ以上（例えば、1、2、または 3）の環原子は、N、O、P、および S から独立して選択することができる。例示的な 5 員複素環アリールはチエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、テトラゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリルおよび 1, 3, 4 - オキサジアゾリルである。

30

【0054】

6 員複素環アリールは、6 個の環原子を有する環を有する複素環アリールであり、ここで、1 つ以上（例えば、1、2、または 3）の環原子は、N、O、P、および S から独立して選択することができる。例示的な 6 員複素環アリールはピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニルおよびピリダジニルである。

【0055】

本明細書では、「複素環アルキル」という用語は、環系中の少なくとも 1 つの環原子がヘテロ原子であり、環原子の残りが炭素原子であるシクロアルキル基を示す。「n - m 員複素環アルキル」という用語は、n ~ m の環形成員を有する複素環アルキルを示す。加えて、環はまた、1 つ以上の二重結合を有してもよいが、完全共役系は有さない。いくつかの実施形態では、複素環アルキルは飽和複素環アルキルである。ヘテロ原子の例としては、酸素、硫黄、窒素、リン、などが挙げられるが、それらに限定されない。いくつかの実施形態では、複素環アルキルは 3 ~ 8、3 ~ 6、または 4 ~ 6 個の環形成炭素を有する。複素環アルキルの例としては下記が挙げられるが、それらに限定されない：アゼチジン、アジリジン、ピロリジル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペラジニル、など。

40

【0056】

本明細書では「ハロ」および「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択される原子を示す。

50

【0057】

本明細書では、「モノ、ジ、もしくはトリハロ - $C_n - m$ アルキル」は、1、2または3つのハロにより置換されたアルキル基を示し、ここで、アルキル基は $n \sim m$ 個の炭素原子を有し、置換基としてのハロは同じか、または異なってもよい。モノ、ジ、もしくはトリハロ - $C_n - m$ アルキルの例としては、限定はされないが、トリクロロメチル、クロロメチル、ビスクロロメチル、クロロプロモメチルが挙げられる。

【0058】

本明細書では「シアノ」という用語は、式 - CN の基を示す。

【0059】

本明細書では、「ヒドロキシル」という用語は、式 - OH の基を示す。

10

【0060】

本明細書では、「メチルチオ」という用語は、式 - $S - CH_3$ の基を示す。

【0061】

本明細書では、「アルキルスルホニル」という用語は、式 - スルホニル - アルキルの基を示す。「 $C_n - m$ アルキルスルホニル」という用語は、アルキルスルホニルを示し、ここで、アルキル部分は $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は1～6、1～4、または1～3個の炭素原子を有する。アルキルスルホニル基の例としては、限定はされないが、メタンスルホニル、エタンスルホニル、tert - ブタンスルホニル、などが挙げられる。

【0062】

20

本明細書では、「アミノ」という用語は、式 - NH_2 の基を示す。

【0063】

本明細書では、「置換アミノ」という用語は、一置換された、または1つ以上の置換基により独立して置換されたアミノを示す。置換基の例としては下記が挙げられるが、それらに限定されない：ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_5 - 8$ アリール、 $C_1 - 6$ アルコキシル、 $C_3 - 8$ シクロアルキル、3 - 8 員複素環アルキル、または3 - 8 員複素環アリール、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル、 $C_5 - 10$ アリールオキシカルボニル、 $C_5 - 10$ アリールカルボニルまたは $C_1 - 6$ アルキルオキシカルボニル、アミノ保護基、など。

【0064】

30

本明細書では、「アミノ保護基」という用語は、合成手順中の望ましくない反応に対してアミノ官能基を保護する置換基を示す。アミノ保護基の例としては下記が挙げられるが、それらに限定されない：カルバメート - 保護基、例えば2 - トリメチル - シリルエトキシカルボニル (T e o c)、1 - メチル - 1 - (4 - ビ - フェニル - イル) - エトキシカルボニル (B p o c)、t - ブトキシカルボニル (B o c)、アリールオキシカルボニル (A l l o c)、9 - フルオレニル - メチルオキシカルボニル (F m o c)、およびベンジル - オキシカルボニル (C b z)；アミド - 保護基、例えばホルミル、アセチル、トリハロアセチル、ベンゾイル、およびニトロフェニルアセチル；スルホンアミド - 保護基、例えば2 - ニトロベンゼンスルホニル；ならびにイミン - および環状イミド - 保護基、例えばフタルイミドおよびジチアサクシノイル。

40

【0065】

本明細書では、「化合物」という用語は、描写される構造の全ての立体異性体（例えば、鏡像異性体およびジアステレオマー）、幾何異性体 (g e o m e t r i c i s o m e r)、互変異性体、および同位体を含むことが意味される。1つの特定の互変異性型として名称または構造により本明細書で同定される化合物は、他に特に規定がなければ、他の互変異性型を含むことが意図される。

【0066】

本明細書で記載される化合物は非対称とすることができる（例えば、1つ以上の立体中心を有する）。全ての立体異性体、例えば鏡像異性体およびジアステレオマーが、別記されない限り意図される。非対称置換された炭素原子を含む本開示の化合物は、光学活性形

50

態またはラセミ形態で単離することができる。どのようにして光学活性形態を光学的に不活性な開始材料から調製するかについての方法は、当技術分野で知られており、例えばラセミ混合物の分割、または立体選択的合成による。オレフィン、炭素 - 炭素二重結合、などの多くの幾何異性体がまた、本明細書で記載される化合物において存在することができ、そのような安定な異性体全てが本開示で企図される。本開示の化合物の *c i s* および *t r a n s* 幾何異性体が記載されており、異性体の混合物として、または別々の異性体として単離され得る。

【 0 0 6 7 】

いくつかの実施形態では、本明細書で記載される化合物は、(R) - 配置を有する。いくつかの実施形態では、本明細書で記載される化合物は、(S) - 配置を有する。

10

【 0 0 6 8 】

化合物のラセミ混合物の分割は、当技術分野で知られている多くの方法のいずれかにより実施することができる。方法例としては、キラル分割酸（光学的に活性な、塩形成有機酸である）を用いる分別再結晶が挙げられる。分別再結晶法のための好適な分割剤は、例えば、光学的に活性な酸、例えば D および L 形態の酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸または様々な光学的に活性なカンファースルホン酸、例えば - カンファースルホン酸である。分別結晶法に好適な他の分割剤としては、- メチルベンジルアミンの立体異性的に純粋な形態（例えば、S および R 型、またはジアステレオマーとして純粋な形態）、2 - フェニルグリシノール、ノルエフェドリン、エフェドリン、N - メチルエフェドリン、シクロヘキシルエチルアミン、1 , 2 - ジアミノシクロヘキサン、などが挙げられる。

20

【 0 0 6 9 】

ラセミ混合物の分割はまた、光学的に活性な分割剤（例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン）が充填されたカラム上での溶離により実施することができる。好適な溶離溶媒組成物は当業者により決定することができる。

【 0 0 7 0 】

本開示の化合物はまた、互変異性型を含む。互変異性型は、プロトンの同時移動と一緒の、単結合の隣接する二重結合との交換により生じる。互変異性型はプロトトロピーを示す互変異性体を含み、これらは同じ実験式および総電荷を有する異性体プロトン化状態である。プロトトロピーを示す互変異性体例としては、ケトン - エノール対、アミド - イミド酸対、ラクタム - ラクチム対、エナミン - イミン対、およびプロトンが複素環系の 2 またはそれ以上の位置を占めることができる環状形態、例えば、1 H - および 3 H - イミダゾール、1 H - 、2 H - および 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール、1 H - および 2 H - イソインドール、ならびに 1 H - および 2 H - ピラゾールは挙げられる。互変異性型は平衡にあり、または適切な置換により 1 つの形態に立体的に固定させることができる。

30

【 0 0 7 1 】

本開示の化合物はまた、中間体または最終化合物において起こる原子の全ての同位体を含むことができる。同位体は、同じ原子番号を有するが、異なる質量数を有するそれらの原子を含む。例えば、水素の同位体としては、プロチウム、重水素およびトリチウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、水素の同位体はプロチウムおよび重水素である。いくつかの実施形態では、化合物の芳香環上の水素は少なくとも 1 つの重水素を含む。いくつかの実施形態では、化合物の芳香環上の水素は全て重水素である。

40

【 0 0 7 2 】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、経口投与後 G H B に変化することができる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、経口投与後生物学的プロセスを介してヒト循環系に入ることができる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、肝臓で G H B に変化する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、血液中で G H B に変化する。いくつかの実施形態では、血液または肝臓との接触後 1 時間以内での化合物の G H B 放出効率は、90 %、80 %、70 %、60 %、50 %、40 %、30 %、20 %、または 10 % 以上である。いくつかの実施形態では、血液または肝臓との接触後 2 時間以内で

50

の化合物の G H B 放出効率は、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、または20%以上である。

【0073】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、G H B ナトリウム塩の経口バイオアベイラビリティ (bioavailability) よりも高い経口バイオアベイラビリティを有する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物の経口バイオアベイラビリティは G H B ナトリウム塩の経口バイオアベイラビリティよりも1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.5、3、または4倍高い。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、G H B の結腸吸収より高い結腸吸収を有する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物の結腸吸収は、G H B の結腸吸収より1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.5、3、4、5、6、8、または10倍高い。いくつかの実施形態では、本開示の化合物の経口バイオアベイラビリティは、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、または90%以上である。

10

【0074】

理論により制限されないが、本開示の化合物の本質により、化合物は、安定な固体製剤、とりわけ徐放または放出制御製剤に製剤化され得る。例えば、本開示のいくつかの化合物は、G I 管において制御された吸収を有する薬物に製剤化することができる。いくつかの実施形態では、結腸での化合物の経口吸収は、総経口吸収の40%、50%、60%、70%、80%、90%またはそれ以上を下らない。

20

【0075】

合成方法

本開示の化合物（その塩、エステル、水和物、または溶媒和物を含む）は、任意の公知の有機合成技術を用いて調製することができ、多くの可能な合成経路のいずれかに従い合成することができる。

【0076】

本開示の化合物を調製するための反応は、好適な溶媒中で実施することができ、これは、有機合成の当業者により容易に選択することができる。好適な溶媒は、反応が実施される温度、例えば、溶媒の凍結温度～溶媒の沸点の範囲とすることができる温度で、開始材料（反応物）、中間体、または生成物と実質的に非反応とすることができる。所定の反応は、1つの溶媒または1を超える溶媒の混合物中で実施することができる。特定の反応工程によって、特定の反応工程のための好適な溶媒は、熟練した技能者により選択することができる。

30

【0077】

本開示の化合物の調製は様々な化学基の保護および脱保護を含むことができる。保護および脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択は、当業者により容易に決定され得る。保護基の化学は、例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, Wiley & Sons, Inc., New York (1999 (その全体が参照により本明細書に組み込まれる))において見出すことができる。

40

【0078】

反応は当技術分野で知られている任意の好適な方法によりモニタすることができる。例えば、生成物形成は、分光学的手段、例えば核磁気共鳴分光法（例えば、 ^1H または ^{13}C ）、赤外分光法、分光光度法（例えば、UV-可視）、質量分析により、またはクロマトグラフィー法、例えば高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、液体クロマトグラフィー-質量分析（LCMS）、または薄層クロマトグラフィー（TLC）によりモニタすることができる。化合物は、当業者により様々な方法、例えば、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）（“Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Opti

50

mization” Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs J. Comb. Chem. 2004, 6(6), 874-883 (その全体が参照により本明細書に組み込まれる)) および順相シリカクロマトグラフィーによって精製することができる。例示的な合成スキームが以下に列挙され、合成スキームに含まれる反応物または反応物の化学基についての略語は実施例で規定される。

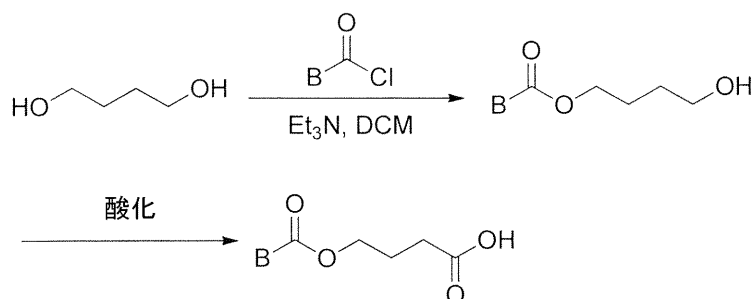
【0079】

例えば、式 I の化合物はスキーム 1 に示されるように形成することができる。

スキーム 1

【化 2 1】

10



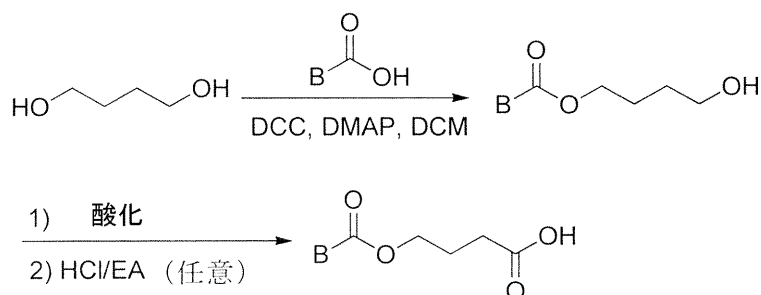
【0080】

20

あるいは、式 I の化合物はスキーム 2 に示されるように形成することができる。

スキーム 2

【化 2 2】



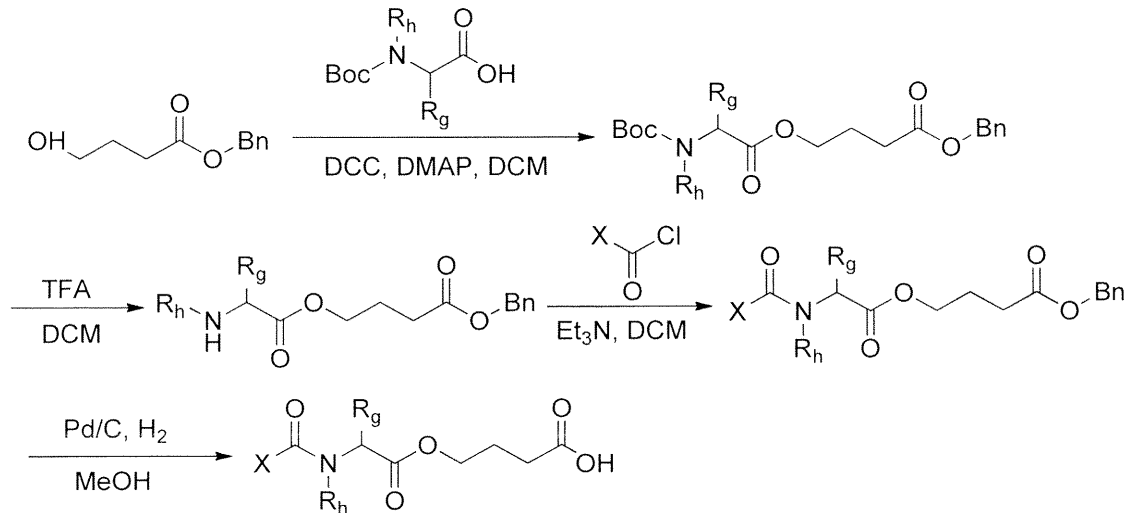
30

【0081】

例えば、式 I A の化合物はスキーム 3 に示されるように形成することができる (スキームにおける X は、任意の置換基を示す)。

スキーム 3

【化 2 3】



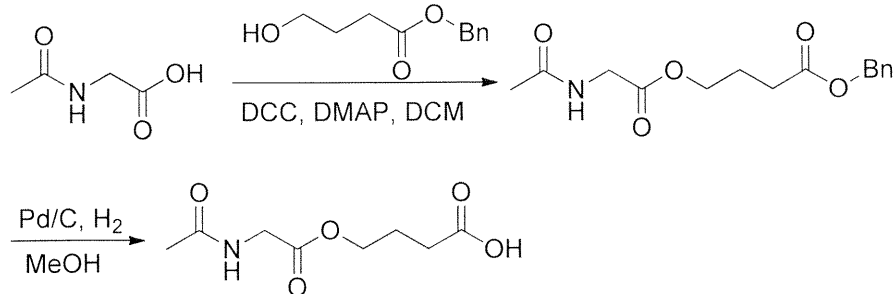
10

【 0 0 8 2 】

式 I A の代表的な化合物はスキーム 4 に示されるように形成することができる。

スキーム 4

【化 2 4】



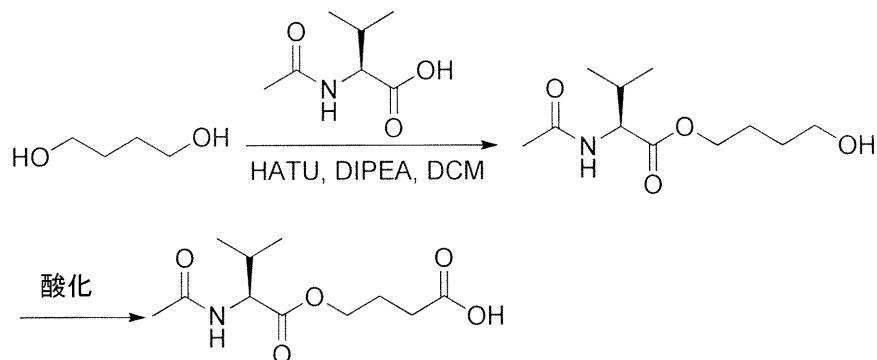
20

【 0 0 8 3 】

式 I A の代表的な化合物はスキーム 5 に示されるように形成することができる。

スキーム 5

【化 2 5】



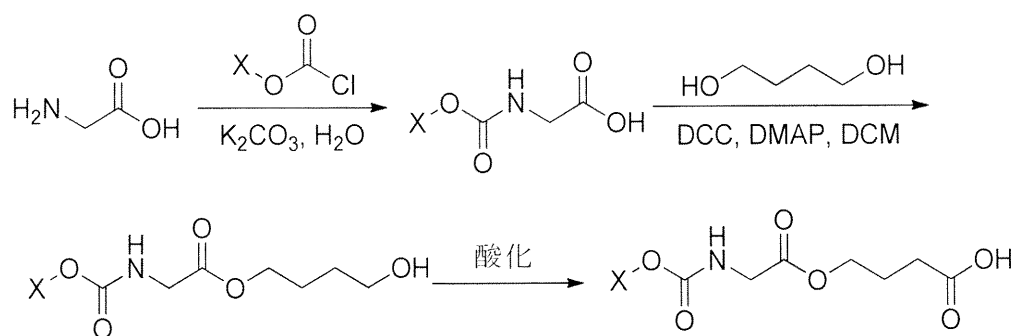
40

【 0 0 8 4 】

あるいは、式 I A の化合物はスキーム 6 に示されるように形成することができる（ここで、スキームにおける X は、任意の置換基を示す）。

スキーム 6

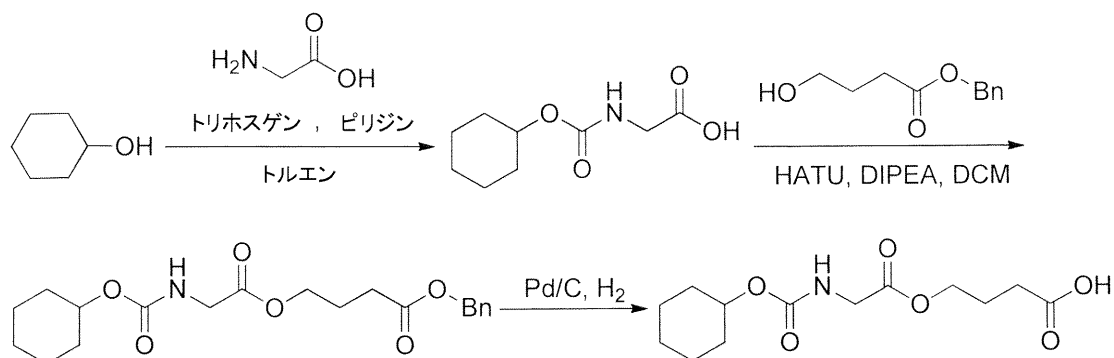
【化 2 6】



【 0 0 8 5】

式 I A の代表的な化合物はスキーム 7 に示されるように形成することができる。
スキーム 7

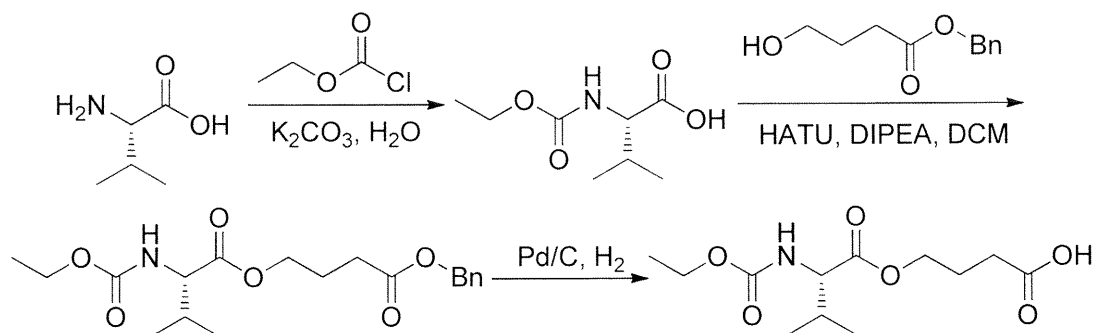
【化 2 7】



【 0 0 8 6】

式 I A の代表的な化合物はスキーム 8 に示されるように形成することができる。
スキーム 8

【化 2 8】

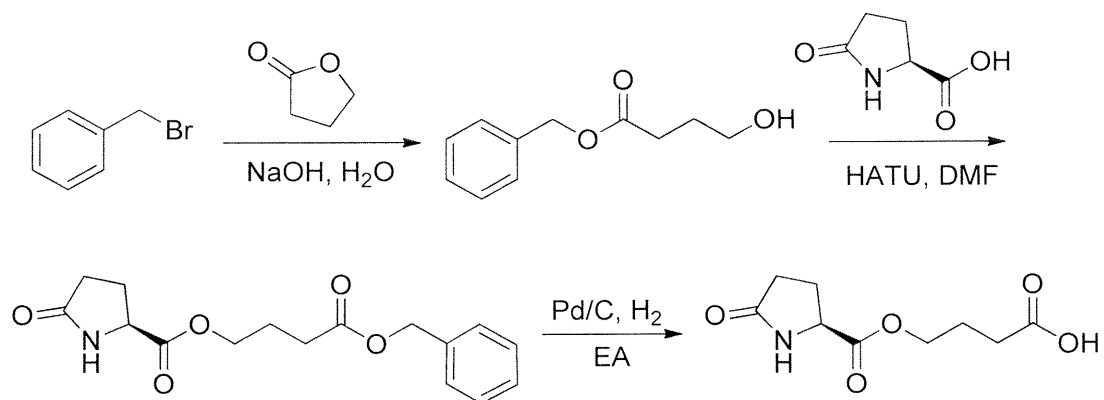


【 0 0 8 7】

式 I A - 2 の代表的な化合物はスキーム 9 に示されるように形成することができる。
スキーム 9

40

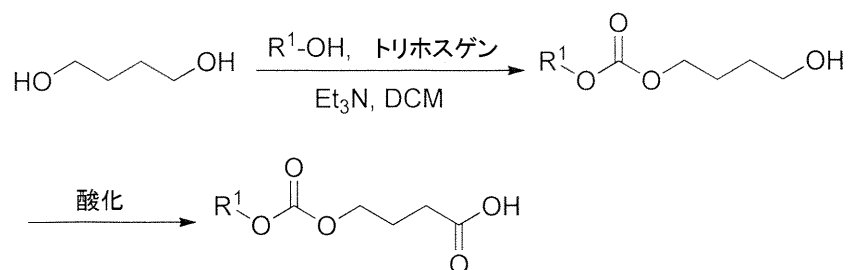
【化 2 9】



【 0 0 8 8】

例えば、式 I B の化合物はスキーム 1 0 に示されるように形成することができる。
スキーム 1 0

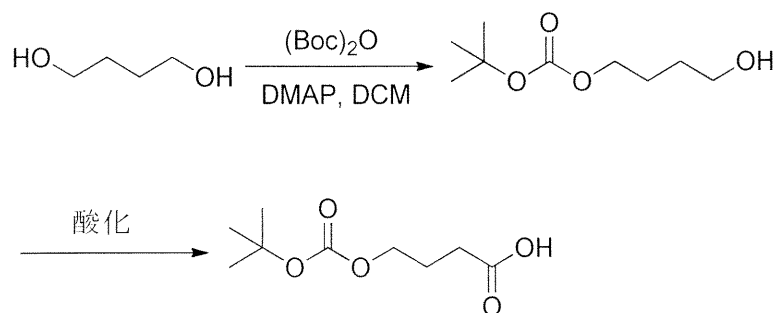
【化 3 0】



【 0 0 8 9】

式 I B の代表的な化合物はスキーム 1 1 に示されるように形成することができる。
スキーム 1 1

【化 3 1】



【 0 0 9 0】

式 I B の代表的な化合物はスキーム 1 2 に示されるように形成することができる。
スキーム 1 2

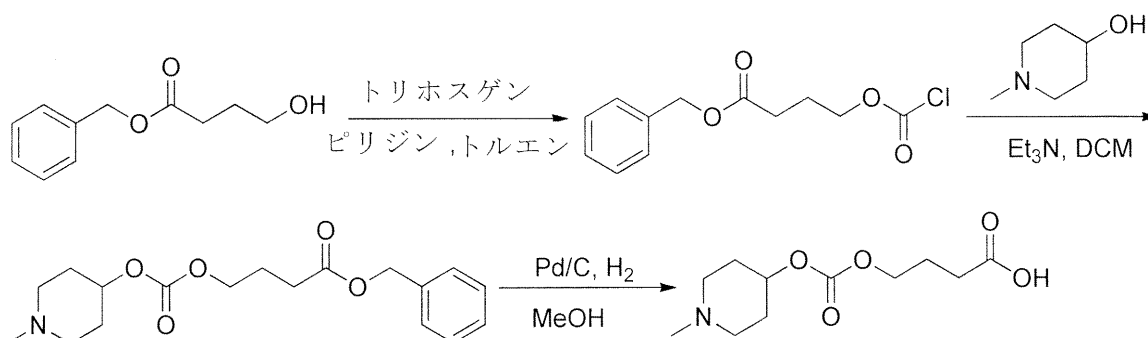
10

20

30

40

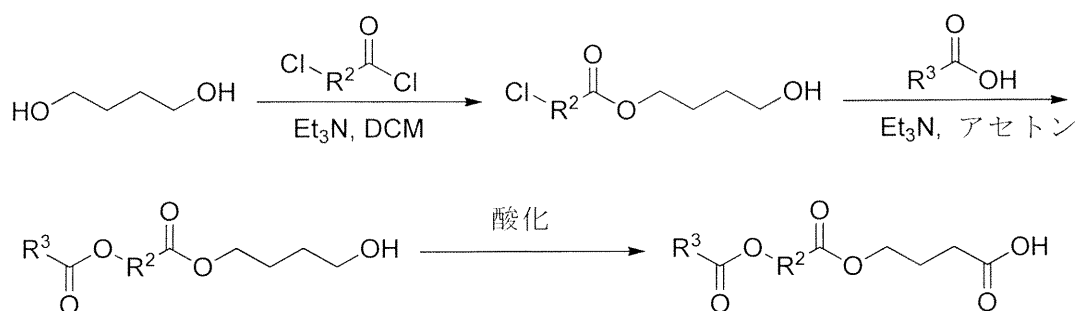
【化 3 2】



【0091】

例えば、式 I D の化合物はスキーム 1 3 に示されるように形成することができる。
スキーム 1 3

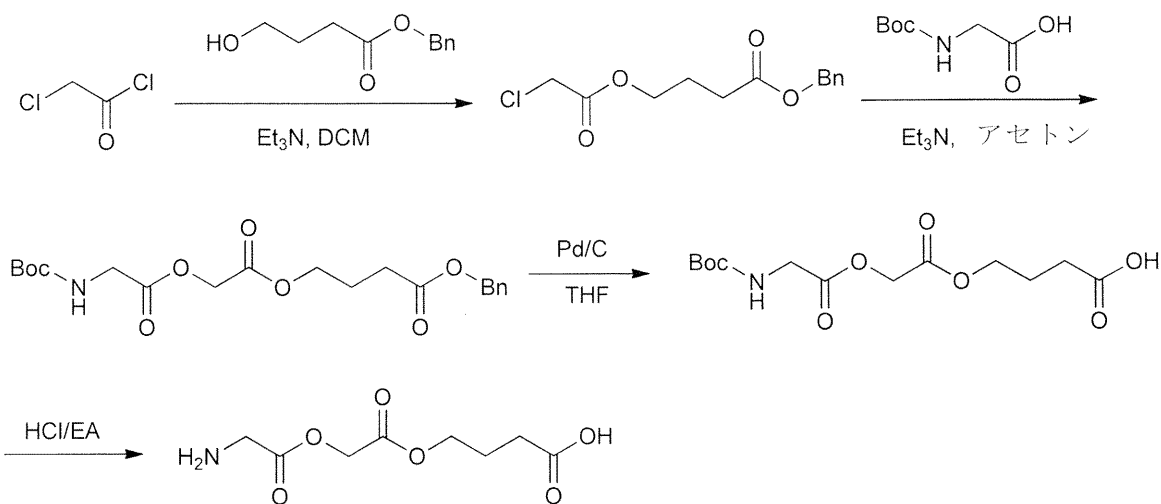
【化 3 3】



【0092】

式 I D - 2 の代表的な化合物はスキーム 1 4 に示されるように形成することができる。
スキーム 1 4

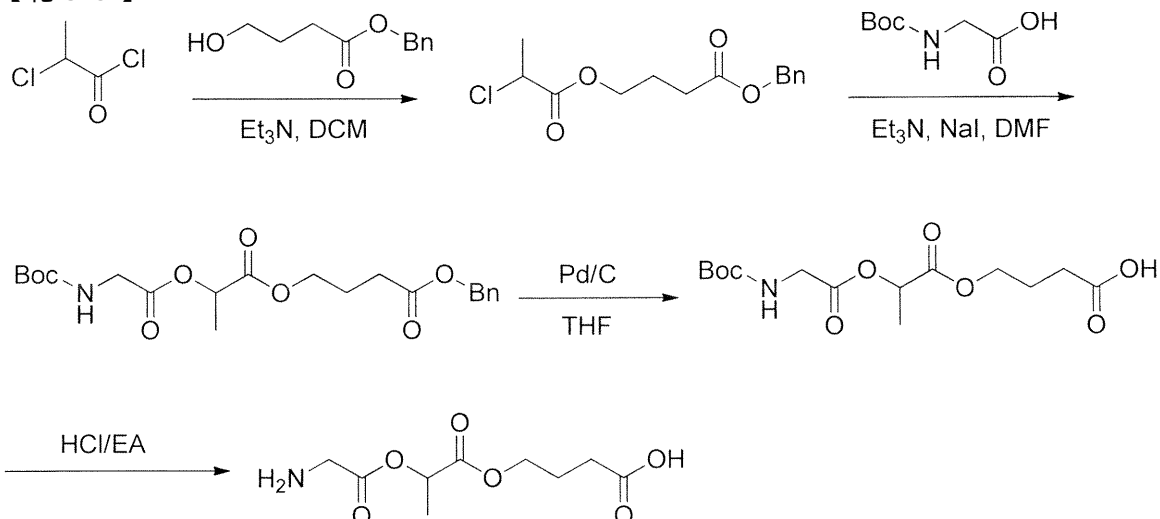
【化 3 4】



【0093】

式 I D - 2 の代表的な化合物はスキーム 1 5 に示されるように形成することができる。
スキーム 1 5

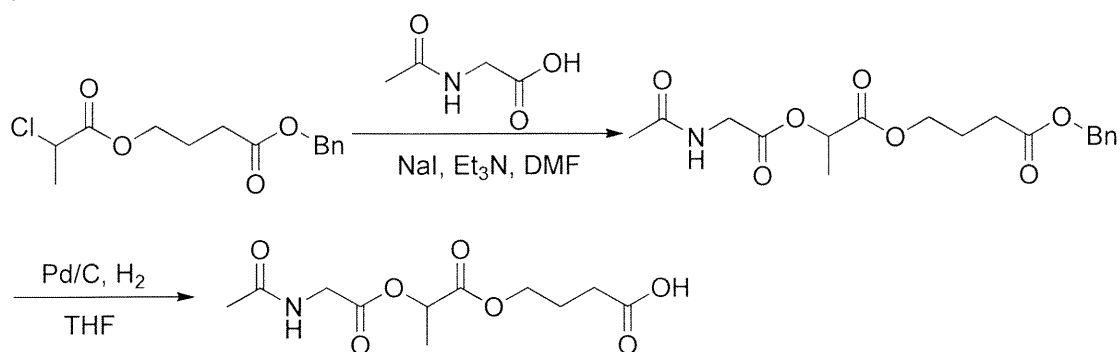
【化 3 5】



【 0 0 9 4】

式 I D - 2 の代表的な化合物はスキーム 1 6 に示されるように形成することができる。
スキーム 1 6

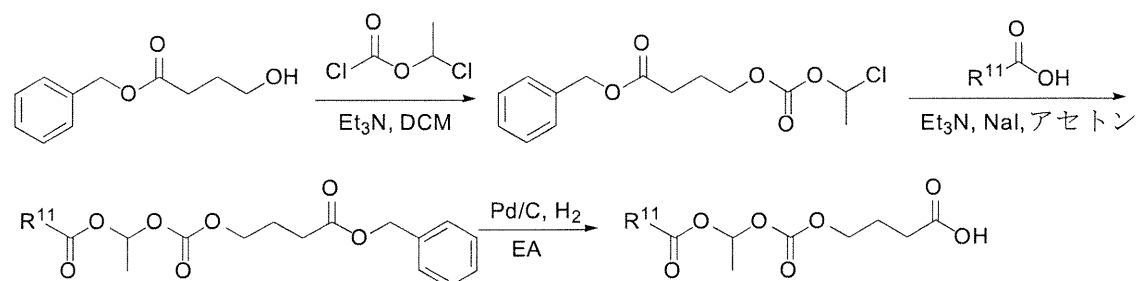
【化 3 6】



【 0 0 9 5】

例えば、式 I E の化合物はスキーム 1 7 に示されるように形成することができる。
スキーム 1 7

【化 3 7】



【 0 0 9 6】

医薬組成物

本開示は本開示の 1 つ以上の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 9 7】

これらの医薬組成物は製薬分野においてよく知られているように調製することができる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、医薬組成物の調製のために、薬学的に許容される担体と混合され得る。

【0098】

本明細書では、「薬学的に許容される」という句は、健全な医学的判断の範囲内にあり、人間および動物の組織と接触させて使用するのに好適で、過剰な毒性、刺激作用、アレルギー応答、あるいは他の問題または合併症がなく、合理的な効果/リスク比に見合っている、それらの化合物、材料、組成物、および/または剤形を示す。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される化合物、材料、組成物、および/または剤形は、規制当局（例えば、米国食品医薬品局、中国食品医薬品局または欧州医薬品庁）により認可されたものを示し、または動物、より特定のにはヒトにおいて使用するための、一般に認識される薬局方（例えば米国薬局方、中国薬局方または欧州薬局方）において列挙される。

【0099】

10

本明細書では、「薬学的に許容される担体」という用語は、薬学的に許容され、本開示の化合物の貯蔵および被験体への投与を促進することができる、任意のおよび全ての溶媒、賦形剤、コーティング、抗菌および抗真菌薬、香味剤、等張および吸収遅延剤、などを示す。本開示において使用することができる薬学的に許容される担体としては、当技術分野で一般に知られているもの、例えば“Remington Pharmaceutical Sciences” Mack Pub. Co., New Jersey (1991)（参照により本明細書に組み込まれる）において記載されるものが挙げられる。

【0100】

薬学的に許容される担体の例としては、溶媒、リポソーム、ポリマ賦形剤などが挙げられるが、それらに限定されない。

20

【0101】

ある一定の実施形態では、薬学的に許容される担体は、本開示の化合物を溶解する、または分散することができる溶媒である。溶媒の例示的な例としては、限定はされないが、緩衝生理食塩水、通常生理食塩水、リン酸緩衝液、クエン酸緩衝液、酢酸緩衝液、重炭酸緩衝液、スクロース溶液、ポリソルベート溶液、油、エステル、およびアルコールが挙げられる。

【0102】

ある一定の実施形態では、薬学的に許容される担体は、リポソームであり、本開示の化合物は、リポソームの水性部分または脂質部分内には、被包させることができる。リポソームの例示的な例としては、限定はされないが、3[N-(N', N'-ジメチルアミノエタン)カルバモイル]コレステロール(DC-Chlo)に基づくリポソーム、N-(2, 3-ジオレオイルオキシ)プロピル-N, N, N-トリメチルアンモニウムクロリド(DOTMA)に基づくリポソーム、および1, 2-ジオレオイルオキシ-3-トリメチルアンモニウムプロパン(DOTAP)に基づくリポソームが挙げられる。

30

【0103】

ある一定の実施形態では、薬学的に許容される担体は、ポリマ賦形剤、例えば、限定はされないが、ミクロスフェア、マイクロカプセル、ポリマミセルおよびデンドリマーである。本開示の化合物は、ポリマ系成分に、当技術分野で知られている方法により、被包され、付着され、またはコートされ得る。

40

【0104】

医薬組成物の形態は、多くの判断基準、例えば、限定はされないが、投与経路、疾患の程度、または投与される用量に依存する。医薬組成物は、経口、経鼻、直腸、経皮、静脈内、または筋肉内投与のために製剤化することができる。所望の投与経路に従い、医薬組成物は、錠剤、丸薬、粉末、ロゼンジ、サシェ、カシェ剤、懸濁液、エマルジョン、溶液、シロップ、エアロゾル（固体として、または液体媒体中で）または軟膏剤の形態で製剤化することができる。

【0105】

経口投与のためには、粉末、顆粒、丸薬、錠剤、カプレット、カプセル、およびジェルキャップが固体剤形として許容される。これらは、例えば、1つ以上の本開示の化合物を

50

、少なくとも1つの担体、例えばスクロース、ラクトース、セルロース糖、マンニトール、マルチトール、デキストラン、ソルビトール、デンプン、寒天、アルギナート、キチン、キトサン、ペクチン、トラガカントゴム、アラビアゴム、ゼラチン、コラーゲン、カゼイン、アルブミン、合成もしくは半合成ポリマまたはグリセリド、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル-セルロース、および/またはポリビニルピロリドンと混合することにより調製することができる。いくつかの実施形態では、経口投与のための固体剤形は、製造または投与に役立つ他の担体材料成分を、潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、または保存剤、例えばパラベンもしくはソルビン酸、または抗酸化剤、例えばアスコルビン酸、トコフェロールもしくはシステイン、崩壊剤、またはキレート剤、例えばEDTA、バインダ、増粘剤、香味剤または芳香剤と共にをさらに含むことができる。ある一定の実施形態では、経口投与のための固体剤形は加えて、識別のための色素または顔料を含み得る。錠剤および丸薬はさらに、当技術分野で知られている好適なコーティング材料、例えば防湿、腸溶、または徐放コーティングで処理され得る。

10

【0106】

経口投与のためには、エマルジョン、シロップ、エリキシル、懸濁液、スラリーおよび溶液が、液体剤形として許容される。これらは、例えば、1つ以上の本開示の化合物を滅菌不活性溶媒、例えば限定はされないが、水、アルコール、油およびそれらの組み合わせと共に混合することにより調製することができる。いくつかの実施形態では、経口投与のための液体剤形において使用される不活性希釈剤は油、例えば限定はされないが、ピーナッツ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油およびオリーブ油を含む。いくつかの実施形態では、経口投与のための液体剤形において使用される不活性希釈剤は脂肪酸のエステル、例えば、限定はされないが、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、脂肪酸グリセリドおよびアセチル化脂肪酸グリセリドを含む。いくつかの実施形態では、経口投与のための液体剤形において使用される不活性希釈剤はアルコール、例えば、限定はされないが、エタノール、イソプロピルアルコール、ヘキサデシルアルコール、グリセロールおよびプロピレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、経口投与のための液体剤形は、界面活性剤、懸濁剤、乳化剤、安定剤、香味剤、キレート剤、保存剤、抗酸化剤、可溶化剤（例えばプロピレングリコール、グリセリン、またはソルビトール）、染料、または増粘剤をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、経口投与のための液体剤形は、pH調整剤、例えば、限定はされないが、水酸化ナトリウム、塩酸、またはリンゴ酸をさらに含むことができる。

20

30

【0107】

本開示の医薬組成物は、当技術分野で知られている手順を使用することによる患者への投与後に活性材料成分の即時放出、徐放または遅延放出を提供するように製剤化することができる。いくつかの実施形態では、組成物は徐放形態で製剤化される。本明細書では、「徐放形態」という用語は、被験体における、主として被験体の胃腸管における、長期間にわたる（持続放出）、またはある一定の場所での（制御放出）生体吸収のために有効となるような、活性剤の医薬組成物からの放出を示す。いくつかの実施形態では、長期間は約1時間～24時間、2時間～12時間、3時間～8時間、4時間～6時間、1～2日またはそれ以上とすることができる。ある一定の実施形態では、長期間は少なくとも約4時間、少なくとも約8時間、少なくとも約12時間、または少なくとも約24時間である。

40

【0108】

いくつかの実施形態では、医薬組成物の徐放形態は錠剤または丸薬であり、錠剤または丸薬はコートされ、または持続性作用の利点を与える剤形を提供するように別様に製剤化される。薬物放出に影響する因子は当業者によく知られており、当技術分野において記載されている（Bambaら, Int. J. Pharm., 1979, 2, 307）（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）。例えば、活性剤の放出速度は、胃腸液中での活性剤の溶解、およびpHに依存しない錠剤または丸薬からのその後の拡散により制御され得るだけでなく、錠剤の崩壊および浸食の物理的プロセスによっても影響され得る。いくつかの実施形態では、“Medical Applications

50

of Controlled Release," Langer and Wise (編), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974); "Controlled Drug Bioavailability," Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (編), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, 1983, J Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem. 23:61; Levyら, 1985, Science 228:190もまた参照されたい; Duringら, 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howardら, 1989, J. Neurosurg. 71:105で記載されるポリマ材料が徐放(sustained release)のために使用され得る。上記参考文献はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0109】

いくつかの実施形態では、ポリマ材料が、経口徐放送達のために使用される。ポリマ材料の例としては、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシエチルセルロースが挙げられる。他のセルロースエーテルが、Alderman, Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr., 1984, 5(3) 1-9(その全体が参照により本明細書に組み込まれる)において記載されている。いくつかの実施形態では、腸溶性調製物が、経口徐放投与のために使用され得る。コーティング材料の例としては、pH依存性溶解度を有するポリマ(すなわち、pH制御放出)、膨潤、溶解または浸食の遅いpH依存速度を有するポリマ(すなわち、時間制御放出)、酵素により分解されるポリマ(すなわち、酵素制御放出)および圧力の増加により破壊される第1の層を形成するポリマ(すなわち、圧力制御放出)が挙げられる。いくつかの実施形態では、浸透圧送達系が、Vermaら, Drug Dev. Ind. Pharm., 2000, 26:695-708(その全体が参照により本明細書に組み込まれる)で記載される経口徐放投与のために使用される。好ましい実施形態では、OROS(商標)浸透圧装置が、Theeuwesら、米国特許第3,845,770号;Theeuwesら、米国特許第3,916,899号(その全体が参照により本明細書に組み込まれる)で記載される経口徐放送達装置のために使用される。いくつかの実施形態では、制御放出系は本開示の化合物および/または組成物の標的に近接して配置することができ、よって、全身用量のほんの一部だけが必要とされる。例えば、Goodson, in "Medical Applications of Controlled Release," 上記, vol. 2, pp. 115-138 (1984)(その全体が参照により本明細書に組み込まれる)を参照されたい。Langer, 1990, Science 249:1527-1533(その全体が参照により本明細書に組み込まれる)で記載される他の制御放出系もまた、使用され得る。

20

30

【0110】

組成物は単位剤形で製剤化することができ、各投与量は約0.5~約30g、約1~約20g、約2~約20g、約3~約20g、約4~約20g、約5~約20g、約6~約20g、約7~約20g、約8~約20g、約9~約20g、約10~約20g、約11~約20g、約12~約20g、約13~約20g、約14~約20g、約15~約20g、約16~約20g、約17~約20g、約18~約20g、2~約18g、約2~約16g、約2~約14g、約2~約12g、約2~約10g、約2~約9g、約2~約8g、約2~約6gの活性材料成分を含む。「単位剤形」という用語は、ヒト被験体および他の哺乳類のための一体型投与量として好適な物理的に個別の単位を示し、各単位は、所望の治療効果を生成させるように計算されたあらかじめ決められた量の活性材料を、好適な医薬担体と共に含む。

40

【0111】

治療のための方法

50

本開示は、被験体に、有効量の、本開示の１つ以上の化合物を投与することを含む、疾患を治療する方法を提供する。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、疾患はナルコレプシー、日中の過剰な眠気、カタプレキシー、神経変性疾患、睡眠障害症候群、線維筋痛症、慢性疲労、統合失調症 (schizophrenia)、過食性障害、パーキンソン病、遅発性ジスキネジア、またはアルツハイマー病である。いくつかの実施形態では、疾患はナルコレプシーと関連する日中の過剰な眠気またはカタプレキシーである。

【０１１３】

投与は経口、経鼻、静脈内、皮下、舌下、または筋肉内投与を介してもよい。

10

【０１１４】

化合物の投与の頻度は、何が投与されるか、治療薬の量、投与の目的、患者の状態、投与様式、などによって変動する。投与の頻度の決定は十分当業者の能力の範囲内である。いくつかの実施形態では、投与は１日に２回以下、１日に１回以下、３日に２回以下、２日に１回以下、３日に１回以下、５日に１回以下、１週間に１回以下、または２週間に１回以下実施される。

【０１１５】

本明細書では、「有効量」という用語は、所望の転帰を提供するのに有効な治療薬の量を意味する。治療的有效量の決定は十分当業者の能力の範囲内である。一般に、治療的有效量は、被験体の病歴、年齢、状態、性別、ならびに被験体における医学的状态の重症度および型、ならびに神経変性障害の病理学的過程を阻害する他の薬剤の投与と共に変動し得る。いくつかの実施形態では、治療薬の有効量は約 0.5 ~ 約 30 g、約 1 ~ 約 15 g、約 2 ~ 約 15 g、約 3 ~ 約 10 g、約 4 ~ 約 10 g である。

20

【０１１６】

本明細書では、任意の疾患または障害を「治療する」または「治療」という用語は、疾患または障害の発症を遅延させること；疾患または障害に関連する臨床症状の少なくとも１つを寛解させること；またはその両方を示す。

【０１１７】

薬学的用途

本開示はまた、疾患を治療するための薬剤の製造における本開示の１つ以上の化合物の使用を提供する。いくつかの実施形態では、疾患はナルコレプシー、日中の過剰な眠気、カタプレキシー、神経変性疾患、睡眠障害症候群、線維筋痛症、慢性疲労、統合失調症 (schizophrenia)、過食性障害、パーキンソン病、遅発性ジスキネジア、またはアルツハイマー病である。いくつかの実施形態では、疾患はナルコレプシーと関連する日中の過剰な眠気またはカタプレキシーである。

30

【０１１８】

本開示はまた、疾患を治療するための本開示の化合物を提供する。いくつかの実施形態では、疾患は、ナルコレプシー、日中の過剰な眠気、カタプレキシー、神経変性疾患、睡眠障害症候群、線維筋痛症、慢性疲労、統合失調症 (schizophrenia)、過食性障害、パーキンソン病、遅発性ジスキネジア、またはアルツハイマー病である。いくつかの実施形態では、疾患はナルコレプシーと関連する日中の過剰な眠気またはカタプレキシーである。

40

【０１１９】

実施例

下記実施例は本開示を説明するために提示される。それらは、制限することを決して意図しない。

【０１２０】

実施例 1：例示的な化合物の調製およびキャラクタリゼーション

本開示に包含される化合物は、異なるスキームにより調製され得る。様々なスキームによる 90 の例示的な化合物の詳細な調製プロセスが以下に記載され、キャラクタリゼーシ

50

ョン結果が同様に各化合物について列挙される。

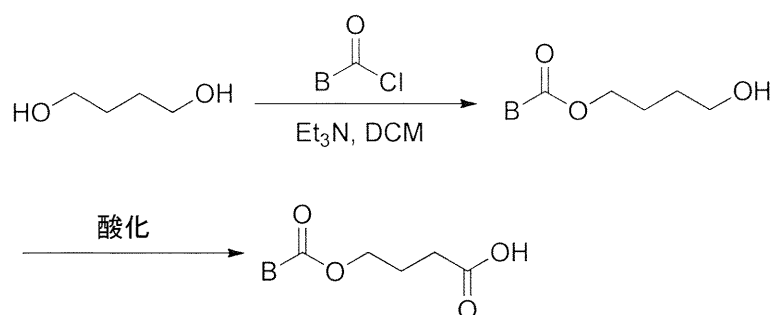
【0121】

別記されない限り、全ての試薬は、商業的供給元から購入し、さらに精製しなかった。標準方法による溶媒乾燥を必要とあれば使用した。薄層クロマトグラフィー（TLC）のために使用したプレートはアルミニウムプレート上にプレコートされたE. Merck シリカゲル60F254（0.24 nm厚さ）とし、それから、UV光下で（365 nm および254 nm）または5%のドデカモリブドリン酸を含むエタノールによる染色およびその後の加熱により可視化させた。カラムクロマトグラフィーを商業的供給元からのシリカゲル（200 - 400メッシュ）を用いて実施した。¹H NMRスペクトルを、Agilent 400-MR NMR分光計（¹Hでは400.00 MHz）で室温にて記録した。溶媒シグナルを¹H NMRに対する基準として使用した（CDCl₃、7.26 ppm；CD₃OD、3.31 ppm；d₆-DMSO、2.50 ppm；D₂O、4.79 ppm）。下記略語を使用して多重度を説明した：s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、br. s. = ブロードな一重線、dd = 二重の二重線、td = 三重の二重線、dt = 二重の三重線、dq = 二重の四重線、m = 多重線。実験の詳細において使用される他の略語は下記の通りである：Ar = アリール、Boc = tert-ブチルオキシカルボニル、Bn = ベンジル、¹J = テトラメチルシランからパーツ・パー・ミリオン低磁場で表される化学シフト、DCC = ジシクロヘキシルカルボジイミド、DCM = ジクロロメタン、DIPEA = ジイソプロピルエチルアミン、DMAP = 4 - (ジメチルアミノ)ピリジン、DMF = N, N' - ジメチルホルムアミド、EA = 酢酸エチル、Et = エチル、HATU = 1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート、Hex. = ヘキサン、Hz = ヘルツ、J = カップリング定数（NMRにおける）、Me = メチル、min = 分（複数可）、NMR = 核磁気共鳴、Ph = フェニル、ppm = パーツ・パー・ミリオン、iPr = イソプロピル、TBAF = テトラブチルアンモニウムフルオリド、tert = 三級、TFA = トリフルオロ酢酸、THF = テトラヒドロフラン、TLC = 薄層クロマトグラフィー。

【0122】

スキーム 1

【化38】

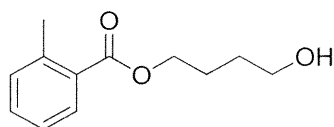


【0123】

実施例 1 - 1

中間化合物 1' : 4 - ヒドロキシブチル 2 - メチルベンゾエート

【化39】



【0124】

2 - メチルベンゾイルクロリド（770 mg、5 mmol）を含むDCM（2 mL）の

10

20

30

40

50

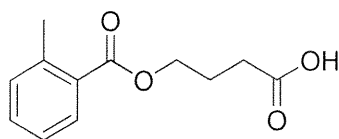
溶液を1滴ずつ、10分間、ブタン-1,4-ジオール(450mg、5mmol)およびEt₃N(505mg、5mmol)を含むDCM(8mL)の攪拌溶液に0で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0-25で1時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、H₂O(5mL)で希釈し、5分間攪拌した。水相を分離し、DCM(5mL)で抽出した。有機相を合わせ、その後、飽和ブライン(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/Ea = 10:1-3:1を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た(470mg、45%)。¹H NMRを、400MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 δ = 7.91 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.40 (t、J = 7.4 Hz、1H)、7.26 - 7.22 (m、2H)、4.34 (t、J = 6.8 Hz、2H)、3.73 (t、J = 6.4 Hz、2H)、2.60 (s、3H)、1.90 - 1.83 (m、2H)、1.77 - 1.70 (m、2H)。

10

【0125】

化合物1: 4-(2-メチルベンゾイルオキシ)ブタン酸

【化40】



20

【0126】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4-ヒドロキシブチル 2-メチルベンゾエート(400mg、1.92mmol)およびセライト(登録商標)(珪藻土、2g)を含むアセトン(5mL)の攪拌混合物に、0で添加した。反応は0で1時間以上進行し、反応進行をTLCによりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH滴により反応停止させ、EA(10mL)で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキをEA(5mL)で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン(2mL x 2)で洗浄し、その後、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/Ea = 3:1を用いて精製し、標題化合物を結晶固体として得た(380mg、89%)。¹H NMRを、400MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 δ = 7.91 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.40 (t、J = 7.8 Hz、1H)、7.28 - 7.22 (m、2H)、4.36 (t、J = 6.2 Hz、2H)、2.61 (s、3H)、2.55 (t、J = 7.4 Hz、2H)、2.15 - 2.08 (m、2H)。

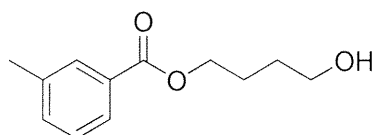
30

【0127】

実施例1-2

中間化合物2': 4-ヒドロキシブチル 3-メチルベンゾエート

【化41】



40

【0128】

3-メチルベンゾイルクロリド(616mg、4mmol)を含むDCM(5mL)の溶液を1滴ずつ、10分間、ブタン-1,4-ジオール(450mg、5mmol)およびEt₃N(505mg、5mmol)を含むDCM(5mL)の攪拌溶液に0で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0-25で1時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、H₂O(5mL)で希釈し、5分間攪拌した。水相を分離し、DCM(5mL)で抽出した。有機相を合わせ、その後、飽和ブライン(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/Ea

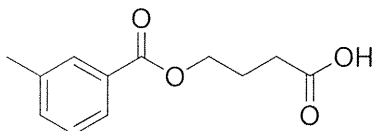
50

= 10 : 1 - 3 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (410 mg、49%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： = 7.83 - 7.81 (m、2H)、7.35 - 7.28 (m、2H)、4.33 (t、J = 6.6 Hz、2H)、3.70 (t、J = 6.4 Hz、2H)、2.38 (s、3H)、2.07 (s、1H)、1.89 - 1.82 (m、2H)、1.75 - 1.68 (m、2H)。

【0129】

化合物 2 : 4 - (3 - メチルベンゾイルオキシ)ブタン酸

【化 4 2】



10

【0130】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4 - ヒドロキシブチル 3 - メチルベンゾエート (350 mg、1.68 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (5 mL) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH 滴により反応停止させ、EA (10 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 mL x 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 3 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (333 mg、89%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： = 7.83 - 7.81 (m、2H)、7.36 - 7.28 (m、2H)、4.36 (t、J = 6.2 Hz、2H)、2.53 (t、J = 7.2 Hz、2H)、2.38 (s、3H)、2.14 - 2.07 (m、2H)。

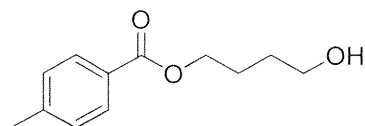
20

【0131】

実施例 1 - 3

中間化合物 3' : 4 - ヒドロキシブチル 4 - メチルベンゾエート

【化 4 3】



30

【0132】

4 - メチルベンゾイルクロリド (616 mg、4 mmol) を含む DCM (5 mL) の溶液を 1 滴ずつ、10 分間、ブタン - 1, 4 - ジオール (450 mg、5 mmol) および Et₃N (505 mg、5 mmol) を含む DCM (5 mL) の攪拌溶液に 0 で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0 - 25 で 1 時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、H₂O (5 mL) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、DCM (5 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 10 : 1 - 3 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (470 mg、56%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： = 7.91 (d、J = 8.4 Hz、2H)、7.20 (d、J = 8.4 Hz、2H)、4.32 (t、J = 6.6 Hz、2H)、3.69 (t、J = 6.6 Hz、2H)、2.38 (s、3H)、2.19 (br. s.、1H)、1.87 - 1.80 (m、2H)、1.74 - 1.67 (m、2H)。

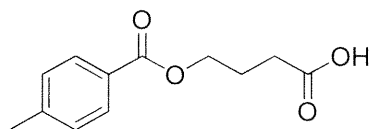
40

50

【 0 1 3 3 】

化合物 3 : 4 - (4 - メチルベンゾイルオキシ) ブタン酸

【 化 4 4 】



【 0 1 3 4 】

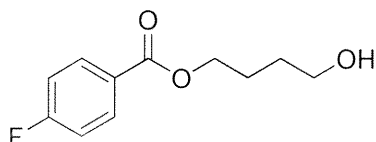
ジョーンズ試薬を少しずつ、4 - ヒドロキシブチル 4 - メチルベンゾエート (4 0 0 m g 、 1 . 9 2 m m o l) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (5 m L) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を T L C によりモニタした。完了後、反応物を、i P r O H 滴により反応停止させ、E A (1 0 m L) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを E A (5 m L) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 m L x 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、H e x / E A = 3 : 1 を用いて精製し、標題化合物を結晶固体として得た (3 6 4 m g 、 8 5 %) 。 ^1H N M R を、4 0 0 M H z で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7 . 9 1 (d 、 J = 8 . 0 H z 、 2 H) 、 7 . 2 3 (d 、 J = 8 . 0 H z 、 2 H) 、 4 . 3 6 (t 、 J = 6 . 2 H z 、 2 H) 、 2 . 5 4 (t 、 J = 7 . 4 H z 、 2 H) 、 2 . 4 0 (s 、 3 H) 、 2 . 1 4 - 2 . 0 8 (m 、 2 H) 。

【 0 1 3 5 】

実施例 1 - 4

中間化合物 4' : 4 - ヒドロキシブチル 4 - フルオロベンゾエート

【 化 4 5 】



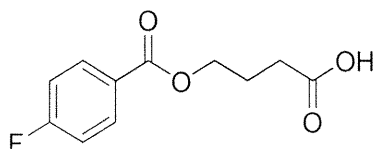
【 0 1 3 6 】

4 - フルオロベンゾイルクロリド (6 3 2 m g 、 4 m m o l) を含む D C M (5 m L) の溶液を 1 滴ずつ、1 0 分間、ブタン - 1 , 4 - ジオール (4 5 0 m g 、 5 m m o l) および Et_3N (5 0 5 m g 、 5 m m o l) を含む D C M (5 m L) の攪拌溶液に 0 で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0 - 2 5 で 1 時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、 H_2O (5 m L) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、D C M (5 m L) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (5 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、H e x / E A = 1 0 : 1 - 3 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (5 4 0 m g 、 6 4 %) 。 ^1H N M R を、4 0 0 M H z で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 8 . 0 7 - 8 . 0 4 (m 、 2 H) 、 7 . 1 1 (t 、 J = 8 . 6 H z 、 2 H) 、 4 . 3 6 (t 、 J = 6 . 4 H z 、 2 H) 、 3 . 7 3 (t 、 J = 6 . 4 H z 、 2 H) 、 1 . 9 0 - 1 . 8 3 (m 、 2 H) 、 1 . 7 6 - 1 . 6 9 (m 、 2 H) 、 1 . 4 1 (b r . s . 、 1 H) 。

【 0 1 3 7 】

化合物 4 : 4 - (4 - フルオロベンゾイルオキシ) ブタン酸

【化 4 6】



【0138】

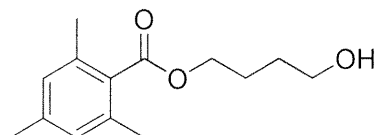
ジョーンズ試薬を少しずつ、4 - ヒドロキシブチル 4 - フルオロベンゾエート (500 mg、2.36 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (5 mL) の攪拌混合物に、0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、i Pr OH 滴により反応停止させ、EA (10 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を結晶固体として得た (356 mg、67%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 8.06 - 8.03 (m、2H)、7.11 (t、J = 8.6 Hz、2H)、4.38 (t、J = 6.4 Hz、2H)、2.54 (t、J = 7.2 Hz、2H)、2.15 - 2.07 (m、2H)。

【0139】

実施例 1 - 5

中間化合物 5' : 4 - ヒドロキシブチル 2, 4, 6 - トリメチルベンゾエート

【化 4 7】



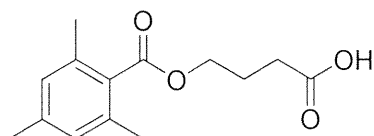
【0140】

2, 4, 6 - トリメチルベンゾイルクロリド (728 mg、4 mmol) を含む DCM (5 mL) の溶液を 1 滴ずつ、10 分間、ブタン - 1, 4 - ジオール (450 mg、5 mmol) および Et₃N (505 mg、5 mmol) を含む DCM (5 mL) の攪拌溶液に 0 で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0 - 25 で 1 時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、H₂O (5 mL) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、DCM (5 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 10 : 1 - 3 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (600 mg、64%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 6.85 (s、2H)、4.34 (t、J = 6.6 Hz、2H)、3.69 (t、J = 6.6 Hz、2H)、2.29 (s、6H)、2.28 (s、3H)、1.88 - 1.80 (m、2H)、1.73 - 1.66 (m、2H)、1.49 (br. s.、1H)。

【0141】

化合物 5 : 4 - (2, 4, 6 - トリメチルベンゾイルオキシ) ブタン酸

【化 4 8】



【0142】

10

20

30

40

50

ジョーンズ試薬を少しずつ、4 - ヒドロキシブチル 2 , 4 , 6 - トリメチルベンゾエート (5 0 0 m g 、 2 . 1 2 m m o l) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (5 m L) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を T L C によりモニタした。完了後、反応物を、i P r O H 滴により反応停止させ、E A (1 0 m L) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを E A (5 m L) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 m L × 2) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、H e x / E A = 5 : 1 - 3 : 1 を用いて精製し、標題化合物を白色固体として得た (4 5 0 m g 、 8 5 %) 。 ¹ H N M R を、4 0 0 M H z で、C D C l ₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： = 6 . 8 5 (s 、 2 H) 、 4 . 3 6 (t 、 J = 6 . 4 H z 、 2 H) 、 2 . 5 1 (t 、 J = 7 . 2 H z 、 2 H) 、 2 . 2 9 (s 、 6 H) 、 2 . 2 8 (s 、 3 H) 、 2 . 1 2 - 2 . 0 5 (m 、 2 H) 。

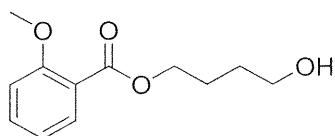
10

【 0 1 4 3 】

実施例 1 - 6

中間化合物 6' : 4 - ヒドロキシブチル 2 - メトキシベンゾエート

【 化 4 9 】



20

【 0 1 4 4 】

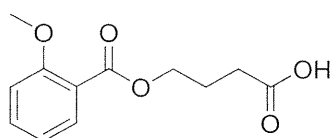
2 - メトキシベンゾイルクロリド (6 8 0 m g 、 4 m m o l) を含む D C M (5 m L) の溶液を 1 滴ずつ、1 0 分間、ブタン - 1 , 4 - ジオール (4 5 0 m g 、 5 m m o l) および E t ₃ N (5 0 5 m g 、 5 m m o l) を含む D C M (5 m L) の攪拌溶液に 0 で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0 - 2 5 で 1 時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、H ₂ O (5 m L) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、D C M (5 m L) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (5 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、H e x / E A = 1 0 : 1 - 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (3 7 0 m g 、 4 1 %) 。 ¹ H N M R を、4 0 0 M H z で、C D C l ₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： = 7 . 7 9 (d d 、 J = 1 . 6 、 7 . 6 H z 、 1 H) 、 7 . 4 9 - 7 . 4 5 (m 、 1 H) 、 7 . 0 0 - 6 . 9 7 (m 、 2 H) 、 4 . 3 5 (t 、 J = 6 . 2 H z 、 2 H) 、 3 . 9 0 (s 、 3 H) 、 3 . 7 7 - 3 . 6 8 (m 、 2 H) 、 1 . 9 1 - 1 . 8 3 (m 、 2 H) 、 1 . 7 7 - 1 . 6 9 (m 、 2 H) 、 1 . 5 6 (b r . s . 、 1 H) 。

30

【 0 1 4 5 】

化合物 6 : 4 - (2 - メトキシベンゾイルオキシ) ブタン酸

【 化 5 0 】



40

【 0 1 4 6 】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4 - ヒドロキシブチル 2 - メトキシベンゾエート (3 0 0 m g 、 1 . 3 4 m m o l) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (5 m L) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を T L C によりモニタした。完了後、反応物を、i P r O H 滴により反応停止させ、E A (1 0 m L) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを E A (5 m L) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 m L × 2) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濃縮し

50

た。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/E A = 10 : 1 - 3 : 1を用いて精製し、標題化合物を結晶固体として得た(244 mg、76%)。¹H NMRを、400 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7.78 (dd、J = 1.8、7.8 Hz、1H)、7.49 - 7.45 (m、1H)、7.00 - 6.96 (m、2H)、4.36 (t、J = 6.0 Hz、2H)、3.90 (s、3H)、2.57 (t、J = 7.4 Hz、2H)、2.13 - 2.07 (m、2H)。

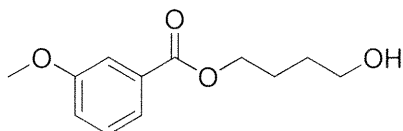
【0147】

実施例 1 - 7

中間化合物 7' : 4 - ヒドロキシブチル 3 - メトキシベンゾエート

10

【化51】



【0148】

3 - メトキシベンゾイルクロリド(680 mg、4 mmol)を含むDCM(5 mL)の溶液を1滴ずつ、10分間、ブタン - 1, 4 - ジオール(450 mg、5 mmol)およびEt₃N(505 mg、5 mmol)を含むDCM(5 mL)の攪拌溶液に0℃で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0 - 25℃で1時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、H₂O(5 mL)で希釈し、5分間攪拌した。水相を分離し、DCM(5 mL)で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン(5 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/E A = 10 : 1 - 3 : 1を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た(420 mg、47%)。¹H NMRを、400 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7.63 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.56 (s、1H)、7.34 (t、J = 8.0 Hz、1H)、7.10 (dd、J = 2.4、8.0 Hz、1H)、4.36 (t、J = 6.4 Hz、2H)、3.85 (s、3H)、3.73 (t、J = 6.2 Hz、2H)、1.91 - 1.84 (m、2H)、1.76 - 1.69 (m、2H)。

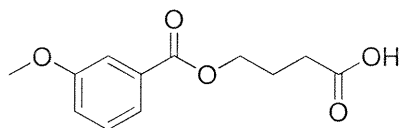
20

30

【0149】

化合物 7 : 4 - (3 - メトキシベンゾイルオキシ)ブタン酸

【化52】



【0150】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4 - ヒドロキシブチル 3 - メトキシベンゾエート(350 mg、1.56 mmol)およびセライト(登録商標)(珪藻土、2 g)を含むアセトン(5 mL)の攪拌混合物に0℃で添加した。反応は0℃で1時間以上進行し、反応進行をTLCによりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH滴により反応停止させ、EA(10 mL)で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキをEA(5 mL)で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン(2 mL x 2)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/E A = 8 : 1 - 3 : 1を用いて精製し、標題化合物を結晶固体として得た(287 mg、77%)。¹H NMRを、400 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7.63 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.55 (s、1H)、7.35 (t、J = 7.8 Hz、1H)、7.10 (dd、J = 2.4、8.0 Hz、1H)、4.39 (t、J = 6.4 Hz、2H)、3.8

40

50

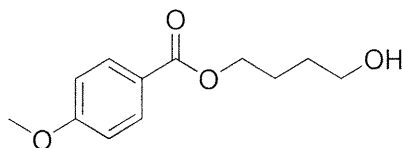
6 (s、3 H)、2.54 (t、J = 7.2 Hz、2 H)、2.16 - 2.08 (m、2 H)。

【0151】

実施例 1 - 8

中間化合物 8' : 4 - ヒドロキシブチル 4 - メトキシベンゾエート

【化53】



10

【0152】

4 - メトキシベンゾイルクロリド (680 mg、4 mmol) を含む DCM (5 mL) の溶液を 1 滴ずつ、10 分間、ブタン - 1, 4 - ジオール (450 mg、5 mmol) および Et₃N (505 mg、5 mmol) を含む DCM (5 mL) の攪拌溶液に 0 で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0 - 25 で 1 時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、H₂O (5 mL) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、DCM (5 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 10 : 1 - 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (500 mg、56%)。

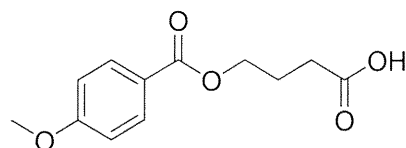
20

¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： = 7.99 (d、J = 9.2 Hz、2 H)、6.91 (d、J = 8.8 Hz、2 H)、4.33 (t、J = 6.6 Hz、2 H)、3.86 (s、3 H)、3.73 (s、2 H)、1.89 - 1.82 (m、2 H)、1.76 - 1.69 (m、2 H)、1.44 (br. s.、1 H)。

【0153】

化合物 8 : 4 - (4 - メトキシベンゾイルオキシ) ブタン酸

【化54】



30

【0154】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4 - ヒドロキシブチル 4 - メトキシベンゾエート (400 mg、1.79 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (5 mL) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH 滴により反応停止させ、EA (10 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 mL x 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 10 : 1 - 3 : 1 を用いて精製し、標題化合物を白色固体として得た (370 mg、87%)。 ¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： = 7.99 (d、J = 9.2 Hz、2 H)、6.92 (d、J = 8.8 Hz、2 H)、4.35 (t、J = 6.2 Hz、2 H)、3.86 (s、3 H)、2.54 (t、J = 7.2 Hz、2 H)、2.13 - 2.08 (m、2 H)。

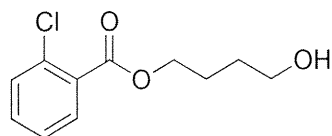
40

【0155】

実施例 1 - 9

中間化合物 9' : 4 - ヒドロキシブチル 2 - クロロベンゾエート

【化55】



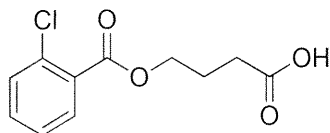
【0156】

2-クロロベンゾイルクロリド(2g、11.43mmol)を含むDCM(10mL)の溶液を1滴ずつ、10分間、ブタン-1,4-ジオール(3085mg、34.28mmol)およびEt₃N(2308mg、22.85mmol)を含むDCM(50mL)の攪拌溶液に0で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0~25で16時間以上
10
攪拌した。その後、反応混合物を、H₂O(30mL)で希釈し、5分間攪拌した。水相を分離し、DCM(10mL)で抽出した。有機相を合わせ、ブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/Ea=8:1を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た(1.8g、69%)。¹H NMRを、400MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、
20
標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
= 7.81(dd、J=1.4、7.8Hz、1H)、7.45-7.38(m、2H)、7.34-7.28(m、1H)、4.38(t、J=6.4Hz、2H)、3.71(t、J=6.4Hz、2H)、1.91-1.84(m、2H)、1.77-1.70(m、2H)。

【0157】

化合物9：4-(2-クロロベンゾイルオキシ)ブタン酸

【化56】



【0158】

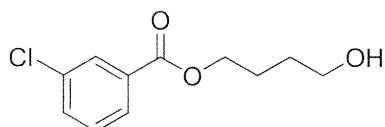
ジョーンズ試薬を少しずつ、4-ヒドロキシブチル2-クロロベンゾエート(1.6g、7.02mmol)およびセライト(登録商標)(珪藻土、2g)を含むアセトン(10mL)の攪拌混合物に0で添加した。反応は0で1時間以上進行し、反応進行をTLCによりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH滴により反応停止させ、Eaで希釈し(20mL)、その後、濾過した。濾過ケーキをEa(5mL)で洗浄し、濾液を
30
合わせ、ブライン(3mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/Ea=3:1を用いて精製し、標題化合物を結晶固体として得た(1g、59%)。¹H NMRを、400MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、
40
標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
= 7.82(dd、J=1.2、8.0Hz、1H)、7.49-7.38(m、2H)、7.34-7.29(m、1H)、4.41(t、J=6.2Hz、2H)、2.57(t、J=7.2Hz、2H)、2.16-2.09(m、2H)。

【0159】

実施例1-10

中間化合物10'：4-ヒドロキシブチル3-クロロベンゾエート

【化57】



【0160】

10

20

30

40

50

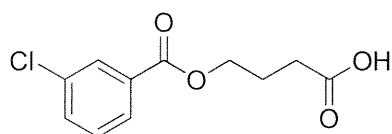
3 - クロロベンゾイルクロリド (6 9 6 m g 、 4 m m o l) を含む D C M (5 m L) の溶液を 1 滴ずつ、 1 0 分間、ブタン - 1 , 4 - ジオール (4 5 0 m g 、 5 m m o l) および E t ₃ N (5 0 5 m g 、 5 m m o l) を含む D C M (5 m L) の攪拌溶液に 0 で添加した。反応物を徐々に温めさせ、 0 - 2 5 で 1 時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、 H ₂ O (5 m L) で希釈し、 5 分間攪拌した。水相を分離し、 D C M (5 m L) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (5 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、 H e x / E A = 1 0 : 1 - 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (5 5 0 m g 、 6 0 %) 。 ¹ H N M R を、 4 0 0 M H z で、 C D C l ₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 8 . 0 0 (s 、 1 H) 、 7 . 9 2 (d 、 J = 7 . 6 H z 、 1 H) 、 7 . 5 2 (d d 、 J = 0 . 8 、 8 . 4 H z 、 1 H) 、 7 . 3 8 (t 、 J = 7 . 8 H z 、 1 H) 、 4 . 3 6 (t 、 J = 6 . 4 H z 、 2 H) 、 3 . 7 3 (d d 、 J = 6 . 2 、 1 0 . 6 H z 、 2 H) 、 1 . 9 1 - 1 . 8 4 (m 、 2 H) 、 1 . 7 6 - 1 . 6 9 (m 、 3 H) 。

10

【 0 1 6 1 】

化合物 1 0 : 4 - (3 - クロロベンゾイルオキシ) ブタン酸

【 化 5 8 】



20

【 0 1 6 2 】

ジョーンズ試薬を少しずつ、 4 - ヒドロキシブチル 3 - クロロベンゾエート (5 0 0 m g 、 2 . 1 9 m m o l) およびセライト (登録商標) (珪藻土、 2 g) を含むアセトン (5 m L) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を T L C によりモニタした。完了後、反応物を、 i P r O H 滴により反応停止させ、 E A (1 0 m L) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを E A (5 m L) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 m L x 2) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、 H e x / E A = 1 0 : 1 - 3 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (4 2 0 m g 、 7 9 %) 。 ¹ H N M R を、 4 0 0 M H z で、 C D C l ₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 8 . 0 0 (s 、 1 H) 、 7 . 9 2 (d 、 J = 7 . 6 H z 、 1 H) 、 7 . 5 5 - 7 . 5 2 (m 、 1 H) 、 7 . 3 9 (t 、 J = 7 . 8 H z 、 1 H) 、 4 . 3 9 (t 、 J = 6 . 2 H z 、 2 H) 、 2 . 5 5 (t 、 J = 7 . 2 H z 、 2 H) 、 2 . 1 6 - 2 . 0 9 (m 、 2 H) 。

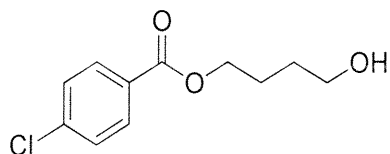
30

【 0 1 6 3 】

実施例 1 - 1 1

中間化合物 1 1 ' : 4 - ヒドロキシブチル 4 - クロロベンゾエート

【 化 5 9 】



40

【 0 1 6 4 】

4 - クロロベンゾイルクロリド (2 g 、 1 1 . 4 3 m m o l) を含む D C M (1 0 m L) の溶液を 1 滴ずつ、 1 0 分間、ブタン - 1 , 4 - ジオール (3 0 8 5 m g 、 3 4 . 2 8 m m o l) および E t ₃ N (2 3 0 8 m g 、 2 2 . 8 5 m m o l) を含む D C M (5 0 m L) の攪拌溶液に 0 で添加した。反応物を徐々に温めさせ、 0 - 2 5 で 1 時間以上攪

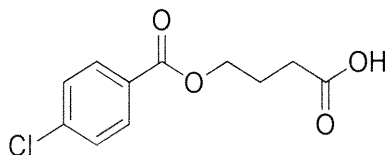
50

拌した。その後、反応混合物を、 H_2O (30 mL) で希釈し、5 分間撹拌した。水相を分離し、 DCM (10 mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、 $\text{Hex}/\text{EA} = 7:1$ を用いて精製し、標題化合物を結晶固体として得た (1.6 g、62%)。 ^1H NMR を、400 MHz で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： $\delta = 7.97$ (d、 $J = 8.4$ Hz、2 H)、 7.41 (d、 $J = 8.4$ Hz、2 H)、 4.36 (t、 $J = 6.6$ Hz、2 H)、 3.73 (t、 $J = 6.4$ Hz、2 H)、 $1.90 - 1.84$ (m、2 H)、 $1.75 - 1.69$ (m、2 H)。

【0165】

化合物 11：4 - (4 - クロロベンゾイルオキシ) ブタン酸

【化60】



【0166】

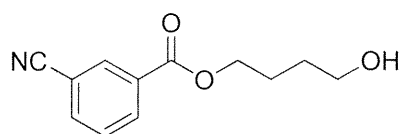
ジョーンズ試薬を少しずつ、4 - ヒドロキシブチル 4 - クロロベンゾエート (1.5 g、6.58 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (10 mL) の撹拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 16 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、 $i\text{PrOH}$ 滴により反応停止させ、EA で希釈し (20 mL)、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、ブライン (3 mL \times 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、 $\text{Hex}/\text{EA} = 3:1$ を用いて精製し、標題化合物を結晶固体として得た (600 mg、38%)。 ^1H NMR を、400 MHz で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： $\delta = 7.96$ (d、 $J = 8.0$ Hz、2 H)、 7.41 (d、 $J = 8.0$ Hz、2 H)、 4.39 (t、 $J = 6.2$ Hz、2 H)、 2.54 (t、 $J = 7.2$ Hz、2 H)、 $2.15 - 2.07$ (m、2 H)。

【0167】

実施例 1 - 12

中間化合物 12'：4 - ヒドロキシブチル 3 - シアノベンゾエート

【化61】



【0168】

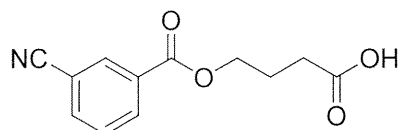
3 - シアノベンゾイルクロリド (660 mg、4 mmol) を含む DCM (5 mL) の溶液を 1 滴ずつ、10 分間、ブタン - 1, 4 - ジオール (450 mg、5 mmol) および Et_3N (505 mg、5 mmol) を含む DCM (5 mL) の撹拌溶液に 0 で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0 - 25 で 1 時間以上撹拌した。その後、反応混合物を、 H_2O (5 mL) で希釈し、5 分間撹拌した。水相を分離し、 DCM (5 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、 $\text{Hex}/\text{EA} = 10:1 - 5:1$ を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (450 mg、51%)。 ^1H NMR を、400 MHz で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： $\delta = 8.31$ (s、1 H)、 8.26 (d、 $J = 8.0$ Hz、1 H)、 7.83 (d、 $J = 7.6$ Hz、1 H)

、7.58 (t、J = 8.0 Hz、1H)、4.39 (t、J = 6.4 Hz、2H)、3.73 (t、J = 6.4 Hz、2H)、1.92 - 1.85 (m、2H)、1.76 - 1.69 (m、2H)。

【0169】

化合物12：4-(3-シアノベンゾイルオキシ)ブタン酸

【化62】



10

【0170】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4-ヒドロキシブチル3-シアノベンゾエート(400 mg、1.83 mmol)およびセライト(登録商標)(珪藻土、2 g)を含むアセトン(5 mL)の攪拌混合物に0で添加した。反応は0で1時間以上進行し、反応進行をTLCによりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH滴により反応停止させ、EA(10 mL)で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキをEA(5 mL)で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン(2 mL x 2)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/EA = 10:1-3:1を用いて精製し、標題化合物を白色固体として得た(330 mg、77%)。¹H NMRを、400 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： = 8.31 (s、1H)、8.26 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.85 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.59 (t、J = 7.8 Hz、1H)、4.43 (t、J = 6.4 Hz、2H)、2.56 (t、J = 7.2 Hz、2H)、2.18 - 2.11 (m、2H)。

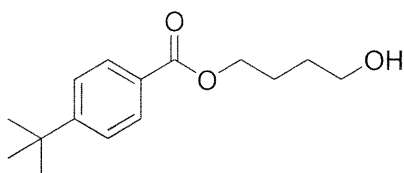
20

【0171】

実施例1-13

中間化合物13'：4-ヒドロキシブチル4-tert-ブチルベンゾエート

【化63】



30

【0172】

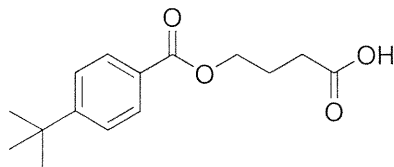
4-tert-ブチルベンゾイルクロリド(784 mg、4 mmol)を含むDCM(5 mL)の溶液を1滴ずつ、10分間、ブタン-1,4-ジオール(450 mg、5 mmol)およびEt₃N(505 mg、5 mmol)を含むDCM(5 mL)の攪拌溶液に0で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0-25で1時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、H₂O(5 mL)で希釈し、5分間攪拌した。水相を分離し、DCM(5 mL)で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン(5 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/EA = 10:1-5:1を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た(530 mg、53%)。¹H NMRを、400 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： = 7.97 (d、J = 8.0 Hz、2H)、7.45 (d、J = 8.8 Hz、2H)、4.35 (t、J = 6.4 Hz、2H)、3.73 (t、J = 6.2 Hz、2H)、1.91 - 1.83 (m、2H)、1.76 - 1.71 (m、2H)、1.34 (s、9H)。

40

【0173】

化合物13：4-(4-tert-ブチルベンゾイルオキシ)ブタン酸

【化 6 4】



【0174】

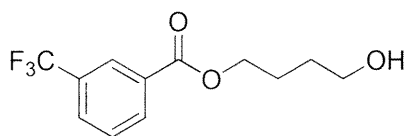
ジョーンズ試薬を少しずつ、4 - ヒドロキシブチル 4 - tert - ブチルベンゾエート (450 mg、1.8 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (5 mL) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH 滴により反応停止させ、EA (10 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 10 : 1 - 3 : 1 を用いて精製し、標題化合物を白色固体として得た (370 mg、79%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 δ = 7.96 (d、J = 8.4 Hz、2H)、7.45 (d、J = 8.8 Hz、2H)、4.37 (t、J = 6.2 Hz、2H)、2.55 (t、J = 7.4 Hz、2H)、2.15 - 2.06 (m、2H)、1.34 (s、9H)。

【0175】

実施例 1 - 14

中間化合物 14' : 4 - ヒドロキシブチル 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート

【化 6 5】



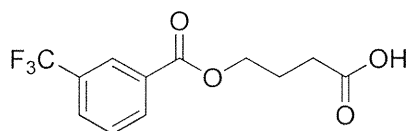
【0176】

3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (832 mg、4 mmol) を含む DCM (5 mL) の溶液を 1 滴ずつ、10 分間、ブタン - 1, 4 - ジオール (450 mg、5 mmol) および Et₃N (505 mg、5 mmol) を含む DCM (5 mL) の攪拌溶液に 0 で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0 - 25 で 12 時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、H₂O (5 mL) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、DCM (5 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 10 : 1 - 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (670 mg、64%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 δ = 8.29 (s、1H)、8.23 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.82 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.59 (t、J = 7.8 Hz、1H)、4.40 (t、J = 6.4 Hz、2H)、3.74 (t、J = 6.6 Hz、2H)、1.93 - 1.86 (m、2H)、1.77 - 1.70 (m、2H)、1.42 (br. s.、1H)。

【0177】

化合物 14 : 4 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルオキシ) ブタン酸

【化 6 6】



10

20

30

40

50

【0178】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4-ヒドロキシブチル3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(600mg、2.29mmol)およびセライト(登録商標)(珪藻土、2g)を含むアセトン(5mL)の攪拌混合物に0で添加した。反応は0で1時間以上進行し、反応進行をTLCによりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH滴により反応停止させ、EA(10mL)で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキをEA(5mL)で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン(2mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/EA=10:1-3:1を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た(400mg、63%)。¹H NMRを、400MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 8.29(s、1H)、8.22(d、J = 8.0Hz、1H)、7.82(d、J = 7.6Hz、1H)、7.59(t、J = 7.6Hz、1H)、4.43(t、J = 6.4Hz、2H)、2.55(t、J = 7.4Hz、2H)、2.18-2.12(m、2H)。

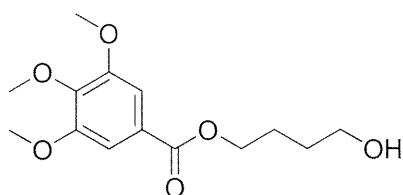
10

【0179】

実施例1-15

中間化合物15'：4-ヒドロキシブチル3,4,5-トリメトキシベンゾエート

【化67】



20

【0180】

3,4,5-トリメトキシベンゾイルクロリド(920mg、4mmol)を含むDCM(5mL)の溶液を1滴ずつ、10分間、ブタン-1,4-ジオール(450mg、5mmol)およびEt₃N(505mg、5mmol)を含むDCM(5mL)の攪拌溶液に0で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0-25で12時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、H₂O(5mL)で希釈し、5分間攪拌した。水相を分離し、DCM(5mL)で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/EA=10:1-4:1を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た(700mg、62%)。¹H NMRを、400MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7.29(s、2H)、4.35(t、J = 6.6Hz、2H)、3.90(s、9H)、3.77-3.69(m、2H)、1.92-1.84(m、2H)、1.75-1.68(m、2H)、1.48(br.s.、1H)。

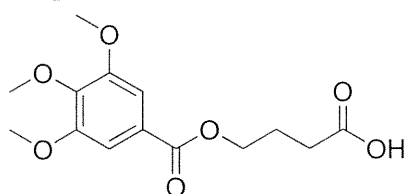
30

【0181】

化合物15：4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイルオキシ)ブタン酸

40

【化68】



【0182】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4-ヒドロキシブチル3,4,5-トリメトキシベンゾエート(600mg、2.11mmol)およびセライト(登録商標)(珪藻土、2g)を

50

含むアセトン (5 mL) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH 滴により反応停止させ、EA (10 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 8 : 1 - 3 : 1 を用いて精製し、標題化合物を結晶固体として得た (440 mg、70%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 δ = 7.28 (s、2H)、4.37 (t、J = 6.4 Hz、2H)、3.90 (s、9H)、2.52 (t、J = 7.2 Hz、2H)、2.15 - 2.08 (m、2H)。

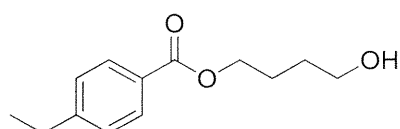
10

【0183】

実施例 1 - 16

中間化合物 16' : 4 - ヒドロキシブチル 4 - エチルベンゾエート

【化69】



【0184】

4 - エチルベンゾイルクロリド (500 mg、2.98 mmol) を含む DCM (5 mL) の溶液を 1 滴ずつ、10 分間、ブタン - 1, 4 - ジオール (534 mg、5.93 mmol) および Et₃N (599 mg、5.93 mmol) を含む DCM (10 mL) の攪拌溶液に 0 で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0 - 25 で 1 時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、H₂O (5 mL) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、DCM (5 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 10 : 1 - 6 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (450 mg、68%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 δ = 7.97 (s、1H)、7.94 (s、1H)、7.27 (s、1H)、7.25 (s、1H)、4.35 (t、J = 6.4 Hz、2H)、3.73 (t、J = 6.2 Hz、2H)、2.70 (q、J = 7.6 Hz、2H)、1.90 - 1.83 (m、2H)、1.77 - 1.70 (m、2H)、1.34 (br. s.、1H)、1.25 (t、J = 7.6 Hz、3H)。

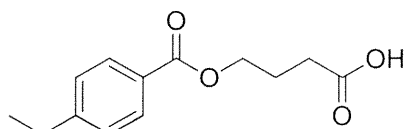
20

30

【0185】

化合物 16 : 4 - (4 - エチルベンゾイルオキシ) ブタン酸

【化70】



40

【0186】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4 - ヒドロキシブチル 4 - エチルベンゾエート (450 mg、2.03 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (10 mL) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH 滴により反応停止させ、EA (10 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 10 : 1 - 5 : 1 を用

50

いて精製し、標題化合物を無色油として得た(270 mg、56%)。¹H NMRを、400 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7.96 (s、1H)、7.94 (s、1H)、7.27 (s、1H)、7.25 (s、1H)、4.37 (t、J = 6.2 Hz、2H)、2.70 (q、J = 7.6 Hz、2H)、2.55 (t、J = 7.4 Hz、2H)、2.15 - 2.09 (m、2H)、1.25 (t、J = 7.6 Hz、3H)。

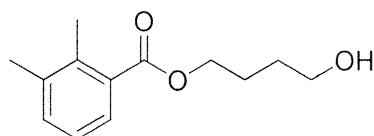
【0187】

実施例 1 - 17

中間化合物 17' : 4 - ヒドロキシブチル 2, 3 - ジメチルベンゾエート

10

【化71】



【0188】

2, 3 - ジメチルベンゾイルクロリド(500 mg、2.97 mmol)を含むDCM(5 mL)の溶液を1滴ずつ、10分間、ブタン - 1, 4 - ジオール(534 mg、5.93 mmol)およびEt₃N(599 mg、5.93 mmol)を含むDCM(10 mL)の攪拌溶液に0 で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0 - 25 で3時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、H₂O(5 mL)で希釈し、5分間攪拌した。水相を分離し、DCM(5 mL)で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン(5 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/Ea = 7 : 1を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た(390 mg、59%)。¹H NMRを、400 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7.61 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.28 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.13 (t、J = 7.8 Hz、1H)、4.34 (t、J = 6.6 Hz、2H)、3.73 (t、J = 6.0 Hz、2H)、2.45 (s、3H)、2.32 (s、3H)、1.90 - 1.83 (m、2H)、1.78 - 1.69 (m、2H)、1.36 (br. s.、1H)。

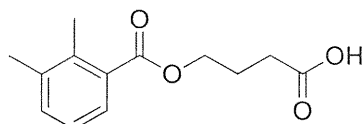
20

30

【0189】

化合物 17 : 4 - (2, 3 - ジメチルベンゾイルオキシ)ブタン酸

【化72】



【0190】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4 - ヒドロキシブチル 2, 3 - ジメチルベンゾエート(350 mg、1.58 mmol)およびセライト(登録商標)(珪藻土、2 g)を含むアセトン(10 mL)の攪拌混合物に0 で添加した。反応は0 で1時間以上進行し、反応進行をTLCによりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH滴により反応停止させ、EA(10 mL)で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキをEA(5 mL)で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン(2 mL x 2)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/Ea = 10 : 1 - 6 : 1を用いて精製し、標題化合物を白色固体として得た(230 mg、62%)。¹H NMRを、400 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7.61 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.28 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.13 (t、J = 7.8 Hz、1H)、4.34 (t、J = 6.6 Hz、2H)、3.73 (t、J = 6.0 Hz、2H)、2.45 (s、3H)、2.32 (s、3H)、1.90 - 1.83 (m、2H)、1.78 - 1.69 (m、2H)、1.36 (br. s.、1H)。

40

50

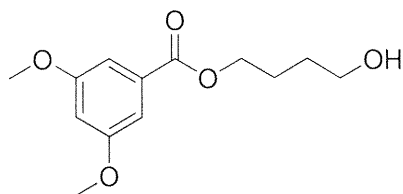
6 H z、1 H)、7.28 (d、J = 7.2 H z、1 H)、7.13 (t、J = 7.6 H z、1 H)、4.35 (t、J = 6.2 H z、2 H)、2.54 (t、J = 7.2 H z、2 H)、2.45 (s、3 H)、2.32 (s、3 H)、2.15 - 2.08 (m、2 H)。

【0191】

実施例 1 - 18

中間化合物 18' : 4 - ヒドロキシブチル 3, 5 - ジメトキシベンゾエート

【化 73】



10

【0192】

3, 5 - ジメトキシベンゾイルクロリド (500 mg、2.49 mmol) を含む DCM (5 mL) の溶液を 1 滴ずつ、10 分間、ブタン - 1, 4 - ジオール (450 mg、5 mmol) および Et₃N (505 mg、5 mmol) を含む DCM (10 mL) の攪拌溶液に 0 で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0 - 25 で 3 時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、H₂O (5 mL) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、DCM (5 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 7 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (430 mg、68%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7.18 (d、J = 2.4 H z、2 H)、6.65 (t、J = 2.0 H z、1 H)、4.36 (t、J = 6.4 H z、2 H)、3.83 (s、6 H)、3.73 (t、J = 6.2 H z、2 H)、1.90 - 1.83 (m、2 H)、1.76 - 1.69 (m、2 H)。

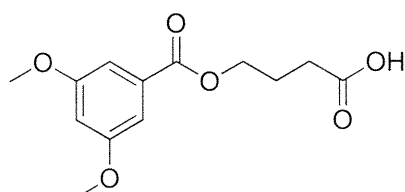
20

【0193】

化合物 18 : 4 - (3, 5 - ジメトキシベンゾイルオキシ) ブタン酸

30

【化 74】



【0194】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4 - ヒドロキシブチル 3, 5 - ジメトキシベンゾエート (400 mg、1.57 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (10 mL) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH 滴により反応停止させ、EA (10 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 mL x 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 10 : 1 - 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を白色固体として得た (200 mg、47%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7.16 (d、J = 2.4 H z、2 H)、6.64 (t、J = 2.0 H z、1 H)、4.37 (t、J = 6.2 H z、2 H)、3.82 (s、6 H)、2.52 (t、J = 7.2 H z、2 H)、2.1

40

50

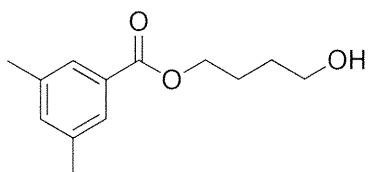
4 - 2 . 0 7 (m , 2 H) 。

【 0 1 9 5 】

実施例 1 - 1 9

中間化合物 1 9 ' : 4 - ヒドロキシブチル 3 , 5 - ジメチルベンゾエート

【 化 7 5 】



10

【 0 1 9 6 】

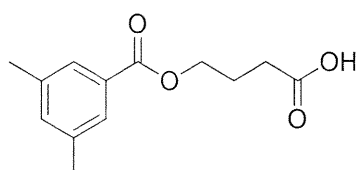
3 , 5 - ジメチルベンゾイルクロリド (5 0 0 m g , 2 . 9 6 m m o l) を含む D C M (5 m L) の溶液を 1 滴ずつ、 1 0 分間、ブタン - 1 , 4 - ジオール (5 3 4 m g , 5 . 9 3 m m o l) および E t ₃ N (5 9 9 m g , 5 . 9 3 m m o l) を含む D C M (1 0 m L) の攪拌溶液に 0 で添加した。反応物を徐々に温めさせ、 0 - 2 5 で 1 6 時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、 H ₂ O (5 m L) で希釈し、 5 分間攪拌した。水相を分離し、 D C M (5 m L) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (5 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、 H e x / E A = 7 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (4 0 0 m g , 6 1 %) 。 ¹ H N M R を、 4 0 0 M H z で、 C D C l ₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
= 7 . 6 5 (s , 2 H) 、 7 . 1 9 (s , 1 H) 、 4 . 3 5 (t , J = 6 . 4 H z , 2 H) 、 3 . 7 3 (s , 2 H) 、 2 . 3 6 (s , 6 H) 、 1 . 9 0 - 1 . 8 3 (m , 2 H) 、 1 . 7 7 - 1 . 7 0 (m , 2 H) 。

20

【 0 1 9 7 】

化合物 1 9 : 4 - (3 , 5 - ジメチルベンゾイルオキシ) ブタン酸

【 化 7 6 】



30

【 0 1 9 8 】

ジョーンズ試薬を少しずつ、 4 - ヒドロキシブチル 3 , 5 - ジメチルベンゾエート (4 0 0 m g , 1 . 8 m m o l) およびセライト (登録商標) (珪藻土、 2 g) を含むアセトン (1 0 m L) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を T L C によりモニタした。完了後、反応物を、 i P r O H 滴により反応停止させ、 E A (1 0 m L) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを E A (5 m L) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 m L x 2) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、 H e x / E A = 1 0 : 1 - 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を白色固体として得た (3 0 0 m g , 7 0 %) 。 ¹ H N M R を、 4 0 0 M H z で、 C D C l ₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
= 7 . 6 4 (s , 2 H) 、 7 . 1 9 (s , 1 H) 、 4 . 3 6 (t , J = 6 . 0 H z , 2 H) 、 2 . 5 5 (t , J = 7 . 4 H z , 2 H) 、 2 . 3 6 (s , 6 H) 、 2 . 1 5 - 2 . 0 8 (m , 2 H) 。

40

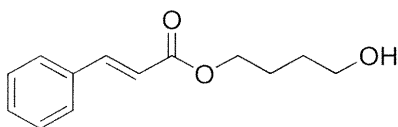
【 0 1 9 9 】

実施例 1 - 2 0

中間化合物 2 0 ' : 桂皮酸 4 - ヒドロキシブチル

50

【化 77】



【0200】

塩化シンナモイル (664 mg、4 mmol) を含む DCM (5 mL) の溶液を 1 滴ずつ、10 分間、ブタン - 1, 4 - ジオール (450 mg、5 mmol) および Et₃N (505 mg、5 mmol) を含む DCM (5 mL) の攪拌溶液に 0 で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0 - 25 で 1 時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、H₂O (5 mL) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、DCM (5 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 10 : 1 - 3 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (455 mg、52%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： = 7.69 (d、J = 16.0 Hz、1H)、7.54 - 7.52 (m、2H)、7.39 (t、J = 3.2 Hz、3H)、6.44 (d、J = 16.0 Hz、1H)、4.25 (t、J = 6.4 Hz、2H)、3.72 (t、J = 6.2 Hz、2H)、1.85 - 1.78 (m、2H)、1.73 - 1.66 (m、2H)、1.44 (br. s.、1H)。

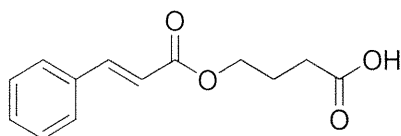
10

20

【0201】

化合物 20 : (E) - 4 - (シンナモイルオキシ) ブタン酸

【化 78】



【0202】

ジョーンズ試薬を少しずつ、桂皮酸 4 - ヒドロキシブチル (400 mg、1.81 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (5 mL) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH 滴により反応停止させ、EA (10 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 mL x 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 3 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (370 mg、87%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： = 7.68 (d、J = 16.0 Hz、1H)、7.54 - 7.52 (m、2H)、7.40 - 7.38 (m、3H)、6.43 (d、J = 16.0 Hz、1H)、4.26 (t、J = 6.2 Hz、2H)、2.48 (t、J = 7.2 Hz、2H)、2.07 - 2.01 (m、2H)。

30

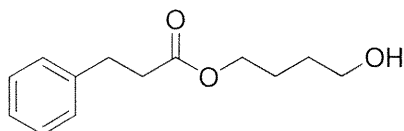
40

【0203】

実施例 1 - 21

中間化合物 21' : 4 - ヒドロキシブチル 3 - フェニルプロパノエート

【化 79】



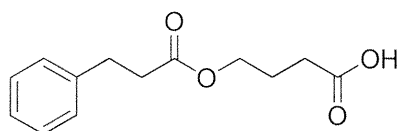
【0204】

3 - フェニルプロパノイルクロリド (672 mg、4 mmol) を含む DCM (5 mL) の溶液を 1 滴ずつ、10 分間、ブタン - 1, 4 - ジオール (450 mg、5 mmol) および Et₃N (505 mg、5 mmol) を含む DCM (5 mL) の攪拌溶液に 0 で 10 添加した。反応物を徐々に温めさせ、0 - 25 で 1 時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、H₂O (5 mL) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、DCM (5 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 10 : 1 - 3 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (370 mg、42%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 δ = 7.31 - 7.27 (m、2H)、7.21 - 7.19 (m、3H)、4.10 (t、J = 6.6 Hz、2H)、3.65 (t、J = 6.4 Hz、2H)、2.95 (t、J = 7.8 Hz、2H)、2.63 (t、J = 7.6 Hz、2H)、1.73 - 1.66 (m、2H)、1.60 - 1.54 (m、2H)、1.33 (br. s.、1H)。

【0205】

化合物 21 : 4 - (3 - フェニルプロパノイルオキシ) ブタン酸

【化 80】



【0206】

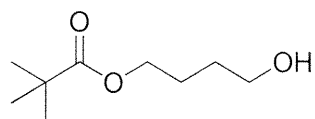
ジョーンズ試薬を少しずつ、4 - ヒドロキシブチル 3 - フェニルプロパノエート (300 mg、1.35 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (5 mL) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH 滴により反応停止させ、EA (10 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 mL x 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 3 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (277 mg、87%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 δ = 7.31 - 7.27 (m、2H)、7.22 - 7.19 (m、3H)、4.12 (t、J = 6.2 Hz、2H)、2.95 (t、J = 7.8 Hz、2H)、2.63 (t、J = 7.6 Hz、2H)、2.37 (t、J = 7.4 Hz、2H)、1.96 - 1.90 (m、2H)。

【0207】

実施例 1 - 22

中間化合物 22' : ピバル酸 4 - ヒドロキシブチル

【化 81】



【0208】

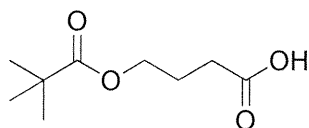
ピバロイルクロリド (1.2 g、10 mmol) の溶液を 1 滴ずつ、10 分間、ブタン - 1, 4 - ジオール (2.7 g、30 mmol) および Et_3N (2.02 g、20 mmol) を含む DCM (30 mL) の攪拌溶液に 0 で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0 ~ 25 で 1 時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、 H_2O (10 mL) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、DCM (15 mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブライン (15 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 20 : 1 - 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (1.5 g、86%)。 ^1H NMR を、400 MHz で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 4.09 (t、J = 6.0 Hz、2H)、3.68 (t、J = 6.4 Hz、2H)、1.74 - 1.70 (m、2H)、1.65 - 1.61 (m、2H)、1.19 (s、9H)。

10

【0209】

化合物 22 : 4 - (ピバロイルオキシ) ブタン酸

【化 82】



20

【0210】

ジョーンズ試薬を少しずつ、ピバル酸 4 - ヒドロキシブチル (1.0 g、5.75 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (20 mL) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH 滴により反応停止させ、EA で希釈し (20 mL)、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (10 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、ブライン (5 mL x 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (700 mg、65%)。 ^1H NMR を、400 MHz で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 4.11 (t、J = 6.4 Hz、2H)、2.46 (t、J = 7.4 Hz、2H)、2.02 - 1.95 (m、2H)、1.19 (s、9H)。

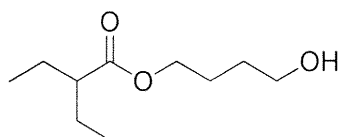
30

【0211】

実施例 1 - 23

中間化合物 23' : 4 - ヒドロキシブチル 2 - エチルブタノエート

【化 83】



40

【0212】

塩化 2 - エチルブタノイル (500 mg、3.7 mmol) を含む DCM (5 mL) の溶液を 1 滴ずつ、10 分間、ブタン - 1, 4 - ジオール (669 mg、7.43 mmol) および Et_3N (750 mg、7.43 mmol) を含む DCM (10 mL) の攪拌溶液に 0 で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0 - 25 で 3 時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、 H_2O (5 mL) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、DCM (5 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na_2

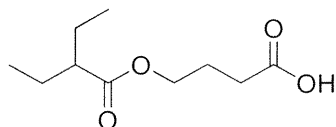
50

SO₄上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/E A = 6 : 1を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た(450 mg、65%)。¹H NMRを、400 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 4.13 (t、J = 6.4 Hz、2 H)、3.73 - 3.64 (m、2 H)、2.23 - 2.16 (m、1 H)、1.77 - 1.70 (m、2 H)、1.68 - 1.58 (m、4 H)、1.55 - 1.46 (m、2 H)、0.89 (t、J = 7.4 Hz、6 H)。

【0213】

化合物23：4-(2-エチルブタノイルオキシ)ブタン酸

【化84】



【0214】

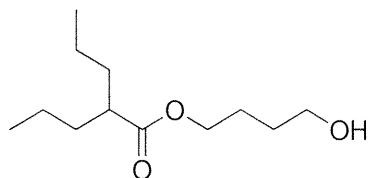
ジョーンズ試薬を少しずつ、4-ヒドロキシブチル2-エチルブタノエート(450 mg、2.39 mmol)およびセライト(登録商標)(珪藻土、2 g)を含むアセトン(10 mL)の攪拌混合物に0で添加した。反応は0で1時間以上進行し、反応進行をTLCによりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH滴により反応停止させ、E A (10 mL)で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキをE A (5 mL)で洗浄し、濾液を
20
含わせ、飽和ブライン(2 mL x 2)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/E A = 10 : 1 - 5 : 1を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た(300 mg、62%)。¹H NMRを、400 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 4.14 (t、J = 6.2 Hz、2 H)、2.46 (t、J = 7.6 Hz、2 H)、2.24 - 2.17 (m、1 H)、2.02 - 1.95 (m、2 H)、1.66 - 1.46 (m、4 H)、0.89 (t、J = 7.4 Hz、6 H)。

【0215】

実施例1-24

中間化合物24'：4-ヒドロキシブチル2-プロピルペンタノエート

【化85】



【0216】

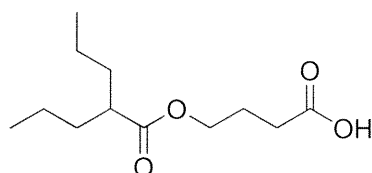
2-プロピルペンタノイルクロリド(1 g、6.13 mmol)を含むDCM(5 mL)の溶液を1滴ずつ、10分間、ブタン-1,4-ジオール(1107 mg、12.3 mmol)およびEt₃N(1242 mg、12.3 mmol)を含むDCM(10 mL)の攪拌溶液に0で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0-25で16時間以上撪拌した。その後、反応混合物を、H₂O(5 mL)で希釈し、5分間撪拌した。水相を分離し、DCM(5 mL)で抽出した。有機相を含わせ、飽和ブライン(5 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/E A = 5 : 1を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た(700 mg、53%)。¹H NMRを、400 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 4.11 (t、J = 6.6 Hz、2 H)、3.69 (q、J = 5.8 Hz、2 H)、2.39 - 2.32 (m、1 H)、1.77 - 1.69 (m、2 H)、1.68 - 1.60 (m
40
50

、3 H)、1.58 - 1.53 (m、1 H)、1.45 - 1.36 (m、3 H)、1.33 - 1.24 (m、4 H)、0.89 (t、J = 7.2 Hz、6 H)。

【0217】

化合物24：4-(2-プロピルペンタノイルオキシ)ブタン酸

【化86】



10

【0218】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4-ヒドロキシブチル2-プロピルペンタノエート(500 mg、2.31 mmol)およびセライト(登録商標)(珪藻土、2 g)を含むアセトン(10 mL)の攪拌混合物に0 で添加した。反応は0 で1時間以上進行し、反応進行をTLCによりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH滴により反応停止させ、EA(10 mL)で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキをEA(5 mL)で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン(2 mL × 2)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/EA = 10 : 1 - 5 : 1を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た(160 mg、30%)。¹H NMRを、400 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラク

20

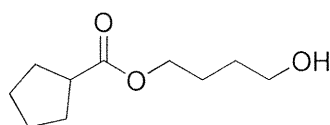
ターゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： = 4.12 (t、J = 6.0 Hz、2 H)、2.46 (t、J = 7.6 Hz、2 H)、2.41 - 2.31 (m、1 H)、2.01 - 1.95 (m、2 H)、1.63 - 1.54 (m、2 H)、1.45 - 1.37 (m、2 H)、1.33 - 1.24 (m、4 H)、0.89 (t、J = 7.2 Hz、6 H)。

【0219】

実施例1 - 25

中間化合物25'：4-ヒドロキシブチルシクロペンタンカルボキシレート

【化87】



30

【0220】

シクロペンタンカルボニルクロリド(528 mg、4 mmol)を含むDCM(5 mL)の溶液を1滴ずつ、10分間、ブタン-1,4-ジオール(450 mg、5 mmol)およびEt₃N(505 mg、5 mmol)を含むDCM(5 mL)の攪拌溶液に0 で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0 - 25 で1時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、H₂O(5 mL)で希釈し、5分間攪拌した。水相を分離し、DCM(5 mL)で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン(5 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/EA = 10 : 1 - 3 : 1を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た(520 mg、70%)。¹H NMRを、400 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラク

40

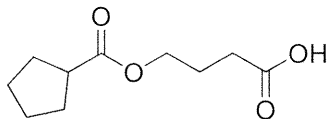
ターゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： = 4.10 (t、J = 6.4 Hz、2 H)、3.68 (t、J = 6.0 Hz、2 H)、2.76 - 2.68 (m、1 H)、1.92 - 1.62 (m、10 H)、1.60 - 1.53 (m、2 H)、1.41 (br. s.、1 H)。

【0221】

化合物25：4-(シクロペンタンカルボニルオキシ)ブタン酸

50

【化 8 8】



【 0 2 2 2】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4 - ヒドロキシブチルシクロペンタンカルボキシレート (450 mg、2.42 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (5 mL) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、i Pr OH 滴により反応停止させ、EA (10 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 mL x 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 3 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (373 mg、77%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 δ = 4.12 (t、J = 6.2 Hz、2 H)、2.76 - 2.68 (m、1 H)、2.45 (t、J = 7.2 Hz、2 H)、2.01 - 1.94 (m、2 H)、1.92 - 1.84 (m、2 H)、1.82 - 1.65 (m、4 H)、1.61 - 1.50 (m、2 H)。

10

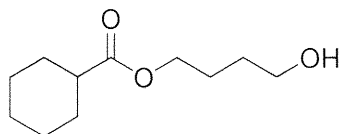
【 0 2 2 3】

20

実施例 1 - 2 6

中間化合物 2 6' : 4 - ヒドロキシブチルシクロヘキサンカルボキシレート

【化 8 9】



【 0 2 2 4】

シクロヘキサンカルボニルクロリド (584 mg、4 mmol) を含む DCM (5 mL) の溶液を 1 滴ずつ、10 分間、ブタン - 1, 4 - ジオール (450 mg、5 mmol) および Et₃N (505 mg、5 mmol) を含む DCM (5 mL) の攪拌溶液に 0 で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0 - 25 で 1 時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、H₂O (5 mL) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、DCM (5 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 10 : 1 - 3 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (440 mg、55%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 δ = 4.08 (t、J = 6.2 Hz、2 H)、3.66 (t、J = 6.2 Hz、2 H)、2.32 - 2.24 (m、1 H)、1.88 (d、J = 13.2 Hz、2 H)、1.76 - 1.58 (m、8 H)、1.48 - 1.37 (m、2 H)、1.31 - 1.15 (m、3 H)。

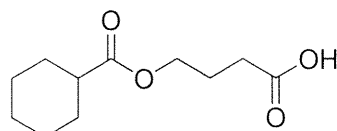
30

40

【 0 2 2 5】

化合物 2 6 : 4 - (シクロヘキサンカルボニルオキシ) ブタン酸

【化 9 0】



【 0 2 2 6】

50

ジョーンズ試薬を少しずつ、4-ヒドロキシブチルシクロヘキサンカルボキシレート(400 mg、2 mmol)およびセライト(登録商標)(珪藻土、2 g)を含むアセトン(5 mL)の攪拌混合物に0 で添加した。反応は0 で1時間以上進行し、反応進行をTLCによりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH滴により反応停止させ、EA(10 mL)で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキをEA(5 mL)で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン(2 mL × 2)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/EA = 3 : 1を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た(350 mg、82%)。¹H NMRを、400 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 4.11 (t, J = 6.4 Hz, 2H)、2.45 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、2.29 (tt, J = 3.6, 11.3 Hz, 1H)、2.01 - 1.94 (m, 2H)、1.91 - 1.87 (m, 2H)、1.76 - 1.69 (m, 2H)、1.65 - 1.62 (m, 1H)、1.48 - 1.38 (m, 2H)、1.33 - 1.19 (m, 3H)。

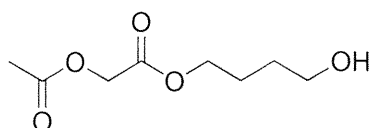
10

【0227】

実施例1-27

中間化合物27' : 4-ヒドロキシブチル2-アセトキシアセタート

【化91】



20

【0228】

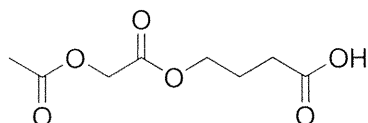
酢酸2-クロロ-2-オキソエチル(544 mg、4 mmol)を含むDCM(5 mL)の溶液を1滴ずつ、10分間、ブタン-1,4-ジオール(450 mg、5 mmol)およびEt₃N(505 mg、5 mmol)を含むDCM(5 mL)の攪拌溶液に0 で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0 - 25 で1時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、H₂O(5 mL)で希釈し、5分間攪拌した。水相を分離し、DCM(5 mL)で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン(5 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/EA = 8 : 1 - 5 : 1を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た(500 mg、66%)。¹H NMRを、400 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 4.60 (s, 2H)、4.22 (t, J = 6.4 Hz, 2H)、3.68 (dd, J = 5.8, 10.6 Hz, 2H)、2.16 (s, 3H)、1.81 - 1.72 (m, 2H)、1.68 - 1.60 (m, 2H)、1.39 (br. s., 1H)。

30

【0229】

化合物27 : 4-(2-アセトキシアセトキシ)ブタン酸

【化92】



40

【0230】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4-ヒドロキシブチル2-アセトキシアセタート(400 mg、2.11 mmol)およびセライト(登録商標)(珪藻土、2 g)を含むアセトン(5 mL)の攪拌混合物に0 で添加した。反応は0 で1時間以上進行し、反応進行をTLCによりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH滴により反応停止させ、EA(10 mL)で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキをEA(5 mL)で洗浄し、濾液を

50

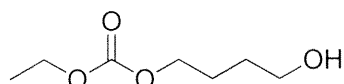
合わせ、飽和ブライン (2 mL × 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/E A = 8 : 1 - 3 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (370 mg、86%)。 ^1H NMR を、400 MHz で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 4.60 (s、2 H)、4.24 (t、J = 6.2 Hz、2 H)、2.46 (t、J = 7.4 Hz、2 H)、2.16 (s、3 H)、2.04 - 1.97 (m、2 H)。

【0231】

実施例 1 - 28

中間化合物 28' : (4 - ヒドロキシブチル) 炭酸エチル

【化93】



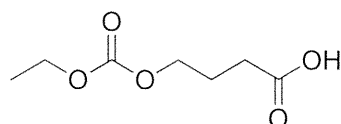
【0232】

エチルカルボノクロリダート (1 g、9.17 mmol) を含む DCM (5 mL) の溶液を 1 滴ずつ、10 分間、ブタン - 1, 4 - ジオール (1659 mg、18.43 mmol) および Et_3N (1861 mg、18.43 mmol) を含む DCM (10 mL) の攪拌溶液に 0 で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0 - 25 で 16 時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、 H_2O (5 mL) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、DCM (5 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/E A = 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (700 mg、47%)。 ^1H NMR を、400 MHz で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 4.22 - 4.16 (m、4 H)、3.68 (q、J = 5.8 Hz、2 H)、1.81 - 1.74 (m、2 H)、1.69 - 1.62 (m、2 H)、1.38 (t、J = 5.0 Hz、1 H)、1.31 (t、J = 7.0 Hz、3 H)。

【0233】

化合物 28 : 4 - (エトキシカルボニルオキシ) ブタン酸

【化94】



【0234】

ジョーンズ試薬を少しずつ、(4 - ヒドロキシブチル) 炭酸エチル (500 mg、3.09 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (10 mL) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH 滴により反応停止させ、E A (10 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを E A (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 mL × 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/E A = 10 : 1 - 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (70 mg、13%)。 ^1H NMR を、400 MHz で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 4.22 - 4.17 (m、4 H)、2.50 (t、J = 7.2 Hz、2 H)、2.05 - 1.98 (m、2 H)、1.31 (t、J = 7.2 Hz、3 H)。

【0235】

実施例 1 - 29

10

20

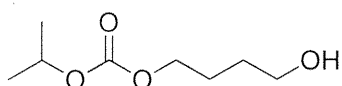
30

40

50

中間化合物 29' : 4 - ヒドロキシブチルイソプロピルカーボネート

【化 95】



【0236】

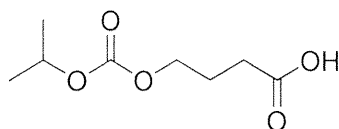
イソプロピルカルボノクロリダート (10 mL、1.0 M/L、10 mmol) を含む DCM (10 mL) の溶液を 1 滴ずつ、10 分間、ブタン - 1, 4 - ジオール (1800 mg、20 mmol) および Et₃N (2020 mg、20 mmol) を含む DCM (20 mL) の攪拌溶液に 0 で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0 - 25 で 16 時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、H₂O (5 mL) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、DCM (5 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (1.58 g、90%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：

10

【0237】

化合物 29 : 4 - (イソプロポキシカルボニルオキシ) ブタン酸

【化 96】



【0238】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4 - ヒドロキシブチルイソプロピルカーボネート (800 mg、4.55 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (10 mL) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH 滴により反応停止させ、EA (10 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 mL x 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 10 : 1 - 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (260 mg、30%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：

30

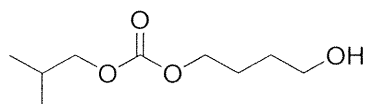
40

実施例 1 - 30

【0239】

中間化合物 30' : 4 - ヒドロキシブチルイソブチルカーボネート

【化 97】



【0240】

イソブチルカルボノクロリダート (544 mg、4 mmol) を含む DCM (5 mL) の溶液を 1 滴ずつ、10 分間、ブタン - 1, 4 - ジオール (450 mg、5 mmol) お

50

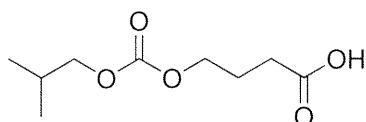
よび Et_3N (505 mg、5 mmol) を含む DCM (5 mL) の攪拌溶液に 0 で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0 - 25 で1時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、 H_2O (5 mL) で希釈し、5分間攪拌した。水相を分離し、 DCM (5 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、 $\text{Hex}/\text{EA} = 10 : 1 - 6 : 1$ を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (250 mg、33%)。 ^1H NMRを、400 MHzで、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： $\delta = 4.18$ (t、 $J = 6.4$ Hz、2H)、 3.91 (d、 $J = 6.8$ Hz、2H)、 3.69 (dd、 $J = 5.4$ 、 11.0 Hz、2H)、 $1.81 - 1.75$ (m、3H)、 $1.70 - 1.62$ (m、2H)、 0.96 (s、3H)、 0.94 (s、3H)。

10

【0241】

化合物 30 : 4 - (イソブトキシカルボニルオキシ) ブタン酸

【化98】



【0242】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4 - ヒドロキシブチルイソブチルカーボネート (200 mg、1.1 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (5 mL) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で1時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、 iPrOH 滴により反応停止させ、 EA (10 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、 $\text{Hex}/\text{EA} = 8 : 1 - 3 : 1$ を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (110 mg、51%)。 ^1H NMRを、400 MHzで、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： $\delta = 4.20$ (t、 $J = 6.4$ Hz、2H)、 3.92 (d、 $J = 6.8$ Hz、2H)、 2.49 (t、 $J = 7.2$ Hz、2H)、 $2.06 - 1.93$ (m、3H)、 0.96 (s、3H)、 0.94 (s、3H)。

20

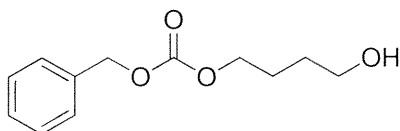
30

【0243】

実施例 1 - 31

中間化合物 31' : ベンジル (4 - ヒドロキシブチル) カーボネート

【化99】



【0244】

40

ベンジルカルボノクロリダート (1 g、5.86 mmol) を含む DCM (5 mL) の溶液を1滴ずつ、10分間、ブタン - 1, 4 - ジオール (1055 mg、11.72 mmol) および Et_3N (1184 mg、11.72 mmol) を含む DCM (10 mL) の攪拌溶液に 0 で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0 - 25 で3時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、 H_2O (5 mL) で希釈し、5分間攪拌した。水相を分離し、 DCM (5 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、 $\text{Hex}/\text{EA} = 7 : 1$ を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (292 mg、22%)。 ^1H NMRを、400 MHzで、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： $\delta = 7.1$

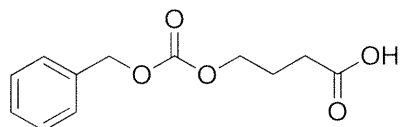
50

4.0 - 7.32 (m, 5H)、5.16 (s, 2H)、4.20 (t, J = 6.6 Hz, 2H)、3.68 (q, J = 6.0 Hz, 2H)、1.81 - 1.74 (m, 2H)、1.68 - 1.62 (m, 2H)、1.29 (t, J = 5.4 Hz, 1H)。

【0245】

化合物31：4-(ベンジルオキシカルボニルオキシ)ブタン酸

【化100】



10

【0246】

ジョーンズ試薬を少しずつ、ベンジル(4-ヒドロキシブチル)カーボネート(290 mg、1.29 mmol)およびセライト(登録商標)(珪藻土、2 g)を含むアセトン(10 mL)の攪拌混合物に0 で添加した。反応は0 で1時間以上進行し、反応進行をTLCによりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH滴により反応停止させ、EA(10 mL)で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキをEA(5 mL)で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン(2 mL x 2)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/EA = 10 : 1 - 5 : 1を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た(188 mg, 61%)。¹H NMRを、400 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： = 7.38 - 7.33 (m, 5H)、5.16 (s, 2H)、4.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H)、2.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.03 - 1.97 (m, 2H)。

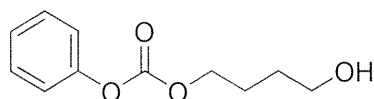
20

【0247】

実施例1-32

中間化合物32'：4-ヒドロキシブチルフェニルカーボネート

【化101】



30

【0248】

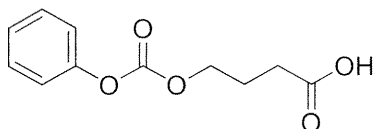
フェニルカルボノクロリダート(624 mg、4 mmol)を含むDCM(5 mL)の溶液を1滴ずつ、10分間、ブタン-1,4-ジオール(450 mg、5 mmol)およびEt₃N(505 mg、5 mmol)を含むDCM(5 mL)の攪拌溶液に0 で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0 - 25 で1時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、H₂O(5 mL)で希釈し、5分間攪拌した。水相を分離し、DCM(5 mL)で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン(5 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/EA = 10 : 1 - 5 : 1を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た(333 mg, 40%)。¹H NMRを、400 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： = 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 2H)、7.26 - 7.23 (m, 1H)、7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、4.30 (t, J = 6.6 Hz, 2H)、3.72 (dd, J = 6.2, 11.2 Hz, 2H)、1.89 - 1.82 (m, 2H)、1.75 - 1.68 (m, 2H)、1.35 (t, J = 5.2 Hz, 1H)。

40

【0249】

化合物32：4-(フェノキシカルボニルオキシ)ブタン酸

【化 102】



【0250】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4-ヒドロキシブチルフェニルカーボネート(300mg、1.55mmol)およびセライト(登録商標)(珪藻土、2g)を含むアセトン(5mL)の攪拌混合物に0で添加した。反応は0で1時間以上進行し、反応進行をTLCによりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH滴により反応停止させ、EA(10mL)で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキをEA(5mL)で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン(2mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/EA=10:1-2:1を用いて精製し、標題化合物を白色固体として得た(210mg、65%)。¹H NMRを、400MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 δ = 7.39 (t、J = 8.0 Hz、2H)、7.25 (t、J = 7.2 Hz、1H)、7.18 (d、J = 8.0 Hz、2H)、4.32 (t、J = 6.2 Hz、2H)、2.55 (t、J = 7.4 Hz、2H)、2.13 - 2.06 (m、2H)。

10

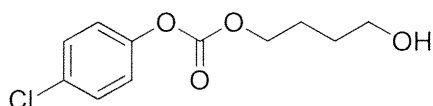
20

【0251】

実施例 1 - 33

中間化合物 33' : 4-クロロフェニル(4-ヒドロキシブチル)カーボネート

【化 103】



【0252】

4-クロロフェニルカルボノクロリダート(500mg、2.62mmol)を含むDCM(5mL)の溶液を1滴ずつ、10分間、ブタン-1,4-ジオール(707mg、7.86mmol)およびEt₃N(529mg、5.24mmol)を含むDCM(10mL)の攪拌溶液に0で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0-25で16時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、H₂O(5mL)で希釈し、5分間攪拌した。水相を分離し、DCM(5mL)で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/EA=6:1を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た(420mg、66%)。¹H NMRを、400MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 δ = 7.35 (d、J = 9.2 Hz、2H)、7.13 (d、J = 9.2 Hz、2H)、4.30 (t、J = 6.4 Hz、2H)、3.72 (t、J = 6.2 Hz、2H)、1.89 - 1.82 (m、2H)、1.74 - 1.67 (m、2H)。

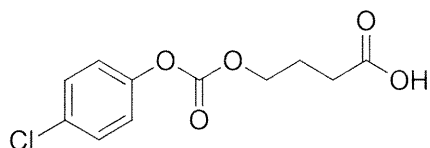
30

40

【0253】

化合物 33 : 4-(4-クロロフェノキシ)カルボニルオキシ)ブタン酸

【化 104】



【0254】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4-クロロフェニル(4-ヒドロキシブチル)カーボネート(400mg、1.64mmol)およびセライト(登録商標)(珪藻土、2g)を含むアセトン(10mL)の攪拌混合物に0 で添加した。反応は0 で1時間以上進行し、反応進行をTLCによりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH滴により反応停止させ、EA(10mL)で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキをEA(5mL)で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン(2mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/Ea = 10:1 - 5:1を用いて精製し、標題化合物を白色固体として得た(220mg、52%)。¹H NMRを、400MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7.35(d、J = 9.2Hz、2H)、7.13(d、J = 8.8Hz、2H)、4.32(t、J = 6.2Hz、2H)、2.55(t、J = 7.4Hz、2H)、2.13 - 2.06(m、2H)。

10

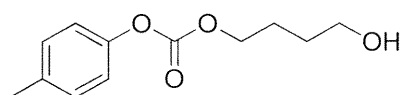
20

【0255】

実施例1-34

中間化合物34' : 4-ヒドロキシブチルp-トリルカーボネート

【化105】



【0256】

p-トリルカルボノクロリダート(500mg、2.94mmol)を含むDCM(5mL)の溶液を1滴ずつ、10分間、ブタン-1,4-ジオール(794mg、8.82mmol)およびEt₃N(594mg、5.88mmol)を含むDCM(10mL)の攪拌溶液に0 で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0 - 25 で16時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、H₂O(5mL)で希釈し、5分間攪拌した。水相を分離し、DCM(5mL)で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/Ea = 6:1を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た(600mg、91%)。¹H NMRを、400MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7.17(d、J = 8.4Hz、2H)、7.05(d、J = 8.4Hz、2H)、4.29(t、J = 6.8Hz、2H)、3.72(t、J = 6.2Hz、2H)、2.34(s、3H)、1.89 - 1.82(m、2H)、1.74 - 1.67(m、2H)。

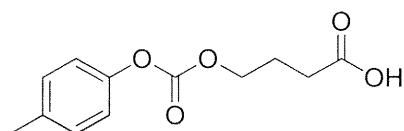
30

40

【0257】

化合物34 : 4-(p-トリルオキシカルボニルオキシ)ブタン酸

【化106】



【0258】

50

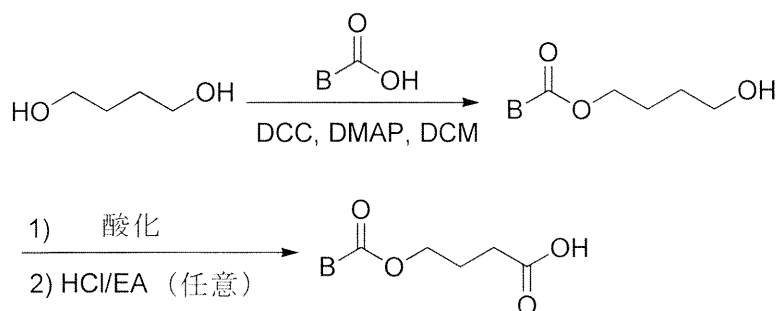
ジョーンズ試薬を少しずつ、4-ヒドロキシブチル p-トリルカーボネート (500 mg、2.23 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (10 mL) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH 滴により反応停止させ、EA (10 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 mL x 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を白色固体として得た (170 mg、32%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7.17 (d、J = 8.4 Hz、2H)、7.05 (d、J = 8.0 Hz、2H)、4.31 (t、J = 6.2 Hz、2H)、2.55 (t、J = 7.2 Hz、2H)、2.34 (s、3H)、2.12 - 2.07 (m、2H)。

10

【0259】

スキーム 2

【化107】



20

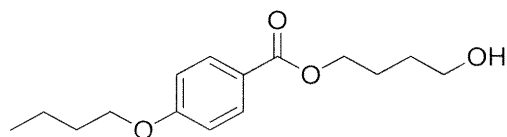
【0260】

実施例 1 - 35

中間化合物 35' : 4-ヒドロキシブチル 4-ブトキシベンゾエート

30

【化108】



【0261】

4-ブトキシ安息香酸 (882 mg、4.55 mmol)、DCC (1030 mg、5 mmol) および DMAP (50 mg) をブタン-1,4-ジオール (450 mg、5 mmol) を含む DCM (15 mL) の攪拌溶液に添加した。反応物を 25 で 3 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を、飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、DCM (5 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (500 mg、41%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7.97 (d、J = 8.4 Hz、2H)、6.90 (d、J = 9.2 Hz、2H)、4.33 (t、J = 6.2 Hz、2H)、4.01 (t、J = 6.6 Hz、2H)、3.73 (t、J = 6.4 Hz、2H)、1.89 - 1.71 (m、6H)

40

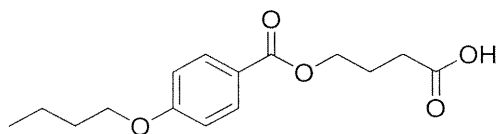
50

、1.61 (br. s.、1H)、1.54 - 1.45 (m、2H)、0.98 (t、J = 7.2 Hz、3H)。

【0262】

化合物35：4-(4-ブトキシベンゾイルオキシ)ブタン酸

【化109】



10

【0263】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4-ヒドロキシブチル4-ブトキシベンゾエート(450 mg、1.69 mmol)およびセライト(登録商標)(珪藻土、2 g)を含むアセトン(10 mL)の攪拌混合物に0 で添加した。反応は0 で1時間以上進行し、反応進行をTLCによりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH滴により反応停止させ、EA(10 mL)で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキをEA(5 mL)で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン(2 mL x 2)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/EA = 5 : 1を用いて精製し、標題化合物を結晶固体として得た(200 mg、42%)。¹H NMRを、400 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： = 7.97 (d、J = 8.8 Hz、2H)、6.90 (d、J = 8.8 Hz、2H)、4.35 (t、J = 6.2 Hz、2H)、4.01 (t、J = 6.4 Hz、2H)、2.54 (t、J = 7.2 Hz、2H)、2.14 - 2.07 (m、2H)、1.82 - 1.75 (m、2H)、1.53 - 1.46 (m、2H)、0.98 (t、J = 7.4 Hz、3H)。

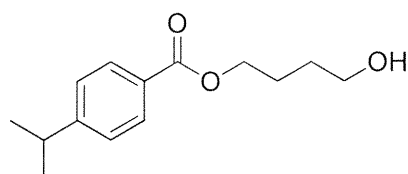
20

【0264】

実施例1-36

中間化合物36'：4-ヒドロキシブチル4-イソプロピルベンゾエート

【化110】



30

【0265】

4-イソプロピル安息香酸(745 mg、4.54 mmol)、DCC(1030 mg、5 mmol)およびDMAP(50 mg)をブタン-1,4-ジオール(450 mg、5 mmol)を含むDCM(15 mL)の攪拌溶液に添加した。反応物を25 で3時間の間攪拌した。その後、反応混合物を、飽和NH₄Cl水溶液(10 mL)で希釈し、5分間攪拌した。水相を分離し、DCM(5 mL)で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン(10 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/EA = 5 : 1を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た(400 mg、37%)。¹H NMRを、400 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： = 7.96 (d、J = 8.0 Hz、2H)、7.29 (d、J = 8.0 Hz、2H)、4.35 (t、J = 6.4 Hz、2H)、3.76 - 3.69 (m、2H)、2.99 - 2.93 (m、1H)、1.90 - 1.83 (m、2H)、1.76 - 1.69 (m、2H)、1.40 (br. s.、1H)、1.27 (s、3H)、1.26 (s、3H)。

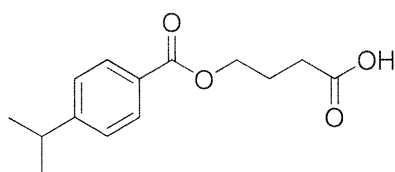
40

【0266】

50

化合物 36 : 4 - (4 - イソプロピルベンゾイルオキシ) ブタン酸

【化 1 1 1】



【 0 2 6 7 】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4 - ヒドロキシブチル 4 - イソプロピルベンゾエート (350 mg、1.48 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (10 mL) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH 滴により反応停止させ、EA (10 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (200 mg、54%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： = 7.95 (d、J = 8.0 Hz、2H)、7.29 (d、J = 8.4 Hz、2H)、4.37 (t、J = 6.2 Hz、2H)、2.99 - 2.92 (m、1H)、2.54 (t、J = 7.4 Hz、2H)、2.15 - 2.08 (m、2H)、1.27 (s、3H)、1.25 (s、3H)。

10

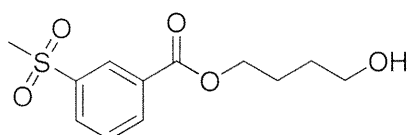
20

【 0 2 6 8 】

実施例 1 - 37

中間化合物 37' : 4 - ヒドロキシブチル 3 - (メチルスルホニル) ベンゾエート

【化 1 1 2】



【 0 2 6 9 】

3 - (メチルスルホニル) 安息香酸 (505 mg、2.53 mmol)、DCC (572 mg、2.78 mmol) および DMAP (50 mg) をブタン - 1, 4 - ジオール (250 mg、2.78 mmol) を含む DCM (15 mL) の攪拌溶液に添加した。反応物を 25 で 3 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を、飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、DCM (5 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 2 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (150 mg、22%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： = 8.60 (s、1H)、8.33 (d、J = 8.0 Hz、1H)、8.15 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.69 (t、J = 7.8 Hz、1H)、4.42 (t、J = 6.6 Hz、2H)、3.74 (q、J = 6.0 Hz、2H)、3.10 (s、3H)、1.94 - 1.87 (m、2H)、1.76 - 1.70 (m、2H)、1.36 (t、J = 5.0 Hz、1H)。

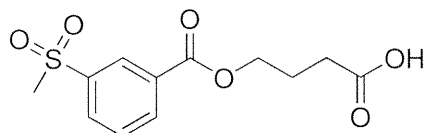
30

40

【 0 2 7 0 】

化合物 37 : 4 - (3 - (メチルスルホニル) ベンゾイルオキシ) ブタン酸

【化 1 1 3】



【0 2 7 1】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4 - ヒドロキシブチル 3 - (メチルスルホニル) ベンゾエート (150 mg、0.55 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (10 mL) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH 滴により反応停止させ、EA (10 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 mL x 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 2 : 1 を用いて精製し、標題化合物を結晶固体として得た (70 mg、44%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 δ = 8.59 (s、1H)、8.32 (d、J = 8.0 Hz、1H)、8.15 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.69 (t、J = 7.8 Hz、1H)、4.44 (t、J = 6.2 Hz、2H)、3.11 (s、3H)、2.55 (t、J = 7.0 Hz、2H)、2.20 - 2.14 (m、2H)。

10

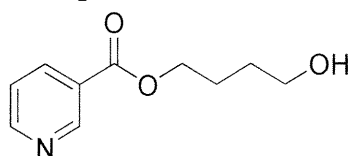
20

【0 2 7 2】

実施例 1 - 38

中間化合物 38' : ニコチン酸 4 - ヒドロキシブチル

【化 1 1 4】



【0 2 7 3】

ニコチン酸 (615 mg、5 mmol)、DCC (1133 mg、5.5 mmol) および DMA P (50 mg) をブタン - 1, 4 - ジオール (900 mg、10 mmol) を含む DCM (15 mL) の攪拌溶液に添加した。反応物を 25 で 16 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を、飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、DCM (5 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 1 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (450 mg、46%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 δ = 9.22 (d、J = 1.6 Hz、1H)、8.78 (dd、J = 1.6、4.8 Hz、1H)、8.30 (td、J = 1.6、8.0 Hz、1H)、7.40 (dd、J = 5.0、7.8 Hz、1H)、4.41 (t、J = 6.6 Hz、2H)、3.74 (t、J = 6.2 Hz、2H)、1.93 - 1.86 (m、2H)、1.77 - 1.70 (m、2H)、1.46 (br. s.、1H)。

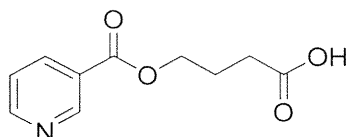
30

40

【0 2 7 4】

化合物 38 : 4 - (コチノイルオキシ) ブタン酸

【化 1 1 5】



【0 2 7 5】

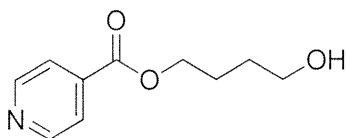
ジョーンズ試薬を少しずつ、ニコチン酸 4 - ヒドロキシブチル (450 mg、2.31 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (10 mL) の 10
 攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC により
 モニタした。完了後、反応物を、iPrOH 滴により反応停止させ、EA (10 mL) で
 希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和
 ブライン (2 mL x 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、
 シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/Ea = 1 : 1 を用いて精製し、標題化合物
 を結晶固体として得た (50 mg、10%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃
 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、
 結果は下記の通りである： = 9.21 (d、J = 1.6 Hz、1 H)、8.72 (dd
 、J = 1.2、4.8 Hz、1 H)、8.33 (td、J = 1.6、7.6 Hz、1 H)
 、7.40 (dd、J = 5.0、7.8 Hz、1 H)、4.45 (t、J = 6.2 Hz、
 2 H)、2.56 (t、J = 7.0 Hz、2 H)、2.21 - 2.15 (m、2 H)。 20

【0 2 7 6】

実施例 1 - 39

中間化合物 39' : イソニコチン酸 4 - ヒドロキシブチル

【化 1 1 6】



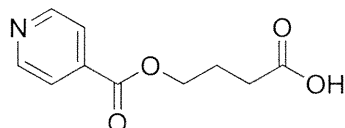
【0 2 7 7】

イソニコチン酸 (1.23 g、10 mmol)、DCC (2.27 g、11 mmol) および DMAP (122 mg) をブタン - 1, 4 - ジオール (2.7 g、30 mmol) を含む DCM (30 mL) の攪拌溶液に添加した。反応物を 25 で 8 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を、飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、DCM (15 mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/Ea = 10 : 1 - 2 : 1 を用いて精製し、標題化合物を淡黄色油として得た (1 g、51%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： = 8.76 (d、J = 8.4 Hz、2 H)、7.84 (d、J = 5.6 Hz、2 H)、4.39 (t、J = 6.4 Hz、2 H)、3.72 (t、J = 6.2 Hz、2 H)、1.92 - 1.85 (m、2 H)、1.75 - 1.70 (m、2 H)。 40

【0 2 7 8】

化合物 39 : 4 - (イソニコチノイルオキシ)ブタン酸

【化 1 1 7】



【0 2 7 9】

ジョーンズ試薬を少しずつ、イソニコチン酸4-ヒドロキシブチル(900mg、4.62mmol)およびセライト(登録商標)(珪藻土、2g)を含むアセトン(30mL)の攪拌混合物に0で添加した。反応は0で1時間以上進行し、反応進行をTLCによりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH滴により反応停止させ、EAで希釈し(50mL)、その後、濾過した。濾過ケーキをEA(50mL)で洗浄し、濾液を合わせ、ブライン(5mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/Ea=2:1を用いて精製し、標題化合物を白色固体として得た(70mg、7%)。¹H NMRを、400MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 8.55(d、J = 6.0Hz、2H)、7.86(d、J = 6.4Hz、2H)、4.49(t、J = 5.8Hz、2H)、2.53(t、J = 6.6Hz、2H)、2.23 - 2.17(m、2H)。

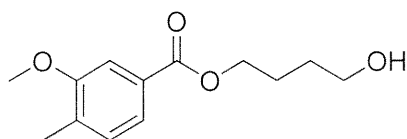
10

【0280】

実施例1-40

中間化合物40'：4-ヒドロキシブチル3-メトキシ-4-メチルベンゾエート

【化118】



20

【0281】

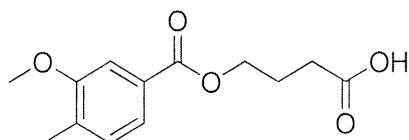
3-メトキシ-4-メチル安息香酸(500mg、3mmol)、DCC(683mg、3.32mmol)およびDMAP(50mg)をブタン-1,4-ジオール(542mg、6mmol)を含むDCM(15mL)の攪拌溶液に添加した。反応物を25で3時間の間攪拌した。その後、反応混合物を、飽和NH₄Cl水溶液(10mL)で希釈し、5分間攪拌した。水相を分離し、DCM(5mL)で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/Ea=5:1を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た(450mg、63%)。¹H NMRを、400MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7.55(d、J = 7.6Hz、1H)、7.48(s、1H)、7.18(d、J = 8.0Hz、1H)、4.36(t、J = 6.4Hz、2H)、3.88(s、3H)、3.73(t、J = 6.2Hz、2H)、2.26(s、3H)、1.91 - 1.84(m、2H)、1.76 - 1.70(m、2H)。

30

【0282】

化合物40：4-(3-メトキシ-4-メチルベンゾイルオキシ)ブタン酸

【化119】



40

【0283】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4-ヒドロキシブチル3-メトキシ-4-メチルベンゾエート(450mg、1.89mmol)およびセライト(登録商標)(珪藻土、2g)を含むアセトン(10mL)の攪拌混合物に0で添加した。反応は0で1時間以上進行し、反応進行をTLCによりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH滴により反応停止させ、EA(10mL)で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキをEA(5mL)で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン(2mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾

50

燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/E A = 4 : 1 を用いて精製し、標題化合物を結晶固体として得た (280 mg、59%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7.54 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.47 (s、1H)、7.18 (d、J = 7.6 Hz、1H)、4.37 (t、J = 6.2 Hz、2H)、3.88 (s、3H)、2.54 (t、J = 7.4 Hz、2H)、2.26 (s、3H)、2.15 - 2.09 (m、2H)。

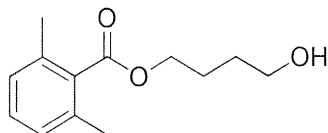
【0284】

実施例 1 - 41

中間化合物 41' : 4 - ヒドロキシブチル 2, 6 - ジメチルベンゾエート

10

【化120】



【0285】

2, 6 - ジメチル安息香酸 (500 mg、3.33 mmol)、DCC (755 mg、3.67 mmol) および DMAP (50 mg) をブタン - 1, 4 - ジオール (600 mg、6.67 mmol) を含む DCM (15 mL) の攪拌溶液に添加した。反応物を 25 で 3 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を、飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、DCM (5 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/E A = 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (100 mg、14%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7.18 (t、J = 7.6 Hz、1H)、7.03 (d、J = 8.0 Hz、2H)、4.37 (t、J = 6.6 Hz、2H)、3.71 (t、J = 6.4 Hz、2H)、2.32 (s、6H)、1.89 - 1.82 (m、2H)、1.74 - 1.67 (m、2H)。

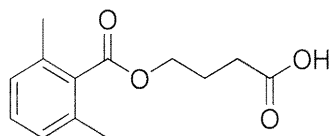
20

30

【0286】

化合物 41 : 4 - (2, 6 - ジメチルベンゾイルオキシ) ブタン酸

【化121】



【0287】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4 - ヒドロキシブチル 2, 6 - ジメチルベンゾエート (100 mg、0.45 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (10 mL) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH 滴により反応停止させ、E A (10 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを E A (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 mL x 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/E A = 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (50 mg、47%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7.19 (t、J = 7.4 Hz、1H)、7.03 (d、J = 7.6 Hz、2H)、4.39 (t、J = 6.4 Hz、2H)、2.52 (t、J = 7.4 Hz、2H)、2.32 (s、6H)、2.13 - 2.07 (m

40

50

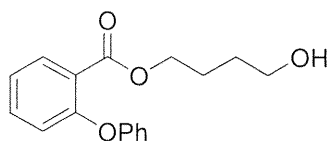
、2 H)。

実施例 1 - 4 2

【0288】

中間化合物 4 2' : 4 - ヒドロキシブチル 2 - フェノキシベンゾエート

【化122】



10

【0289】

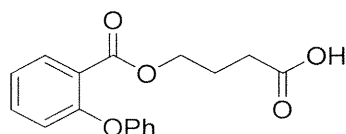
2 - フェノキシ安息香酸 (1070 mg、5 mmol)、DCC (1133 mg、5.5 mmol) および DMAP (50 mg) をブタン - 1, 4 - ジオール (900 mg、10 mmol) を含む DCM (30 mL) の攪拌溶液に添加した。反応物を 25 °C で 16 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を、飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、DCM (10 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (15 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/EtAc = 8 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (700 mg、49%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 δ = 7.93 (dd、J = 1.6、8.0 Hz、1 H)、7.50 - 7.45 (m、1 H)、7.32 (t、J = 7.8 Hz、2 H)、7.21 (t、J = 7.6 Hz、1 H)、7.07 (t、J = 7.4 Hz、1 H)、7.00 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、6.94 (d、J = 7.6 Hz、2 H)、4.26 (t、J = 6.2 Hz、2 H)、3.58 (s、2 H)、1.72 - 1.65 (m、2 H)、1.58 - 1.51 (m、2 H)。

20

【0290】

化合物 4 2 : 4 - (2 - フェノキシベンゾイルオキシ) ブタン酸

【化123】



30

【0291】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4 - ヒドロキシブチル 2 - フェノキシベンゾエート (700 mg、2.45 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (10 mL) の攪拌混合物に 0 °C で添加した。反応は 0 °C で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH 滴により反応停止させ、EtAc (10 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EtAc (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/EtAc = 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を白色固体として得た (400 mg、54%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 δ = 7.92 (dd、J = 1.6、7.6 Hz、1 H)、7.50 - 7.46 (m、1 H)、7.31 (d、J = 8.0 Hz、2 H)、7.20 (t、J = 7.6 Hz、1 H)、7.07 (t、J = 7.4 Hz、1 H)、7.00 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、6.93 (d、J = 8.0 Hz、2 H)、4.27 (t、J = 6.2 Hz、2 H)、2.36 (t、J = 7.2 Hz、2 H)、1.96 - 1.90 (m、2 H)。

40

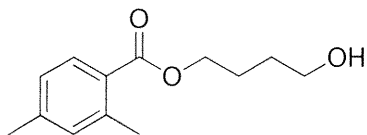
【0292】

50

実施例 1 - 4 3

中間化合物 4 3' : 4 - ヒドロキシブチル 2 , 4 - ジメチルベンゾエート

【化 1 2 4】



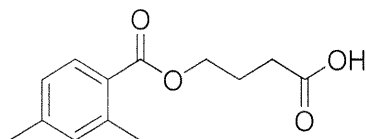
【0 2 9 3】

2 , 4 - ジメチル安息香酸 (7 5 0 m g 、 5 m m o l) 、 D C C (1 1 3 3 m g 、 5 . 5 m m o l) および D M A P (5 0 m g) をブタン - 1 , 4 - ジオール (9 0 0 m g 、 1 0 m m o l) を含む D C M (3 0 m L) の攪拌溶液に添加した。反応物を 2 5 ° で 1 6 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を、飽和 NH_4Cl 水溶液 (1 0 m L) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、D C M (1 0 m L) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (1 5 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 8 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (7 0 0 m g 、 6 3 %) 。 ^1H N M R を、4 0 0 M H z で、C D C Cl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7 . 8 2 (d 、 J = 7 . 6 H z 、 1 H) 、 7 . 0 5 - 7 . 0 3 (m 、 2 H) 、 4 . 3 2 (t 、 J = 6 . 6 H z 、 2 H) 、 3 . 7 3 (s 、 2 H) 、 2 . 5 7 (s 、 3 H) 、 2 . 3 5 (s 、 3 H) 、 1 . 8 9 - 1 . 8 2 (m 、 2 H) 、 1 . 7 6 - 1 . 6 9 (m 、 2 H) 。

【0 2 9 4】

化合物 4 3 : 4 - (2 , 4 - ジメチルベンゾイルオキシ) ブタン酸

【化 1 2 5】



【0 2 9 5】

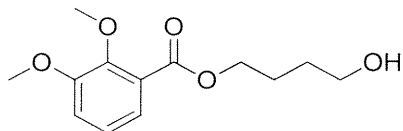
ジョーンズ試薬を少しずつ、4 - ヒドロキシブチル 2 , 4 - ジメチルベンゾエート (7 0 0 m g 、 3 . 1 5 m m o l) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (1 0 m L) の攪拌混合物に 0 ° で添加した。反応は 0 ° で 1 時間以上進行し、反応進行を T L C によりモニタした。完了後、反応物を、i P r O H 滴により反応停止させ、EA (1 0 m L) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (5 m L) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 m L x 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を白色固体として得た (5 5 0 m g 、 7 4 %) 。 ^1H N M R を、4 0 0 M H z で、C D C Cl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7 . 8 2 (d 、 J = 7 . 6 H z 、 1 H) 、 7 . 0 5 - 7 . 0 3 (m 、 2 H) 、 4 . 3 4 (t 、 J = 6 . 2 H z 、 2 H) 、 2 . 5 7 (s 、 3 H) 、 2 . 5 4 (t 、 J = 7 . 4 H z 、 2 H) 、 2 . 3 5 (s 、 3 H) 、 2 . 1 4 - 2 . 0 8 (m 、 2 H) 。

【0 2 9 6】

実施例 1 - 4 4

中間化合物 4 4' : 4 - ヒドロキシブチル 2 , 3 - ジメトキシベンゾエート

【化 1 2 6】



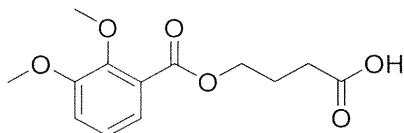
【0 2 9 7】

2, 3 - ジメトキシ安息香酸 (9 1 0 m g 、 5 m m o l) 、 D C C (1 1 3 3 m g 、 5 . 5 m m o l) および D M A P (5 0 m g) をブタン - 1 , 4 - ジオール (9 0 0 m g 、 1 0 m m o l) を含む D C M (3 0 m L) の攪拌溶液に添加した。反応物を 2 5 ° で 1 6 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を、飽和 NH_4Cl 水溶液 (1 0 m L) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、D C M (1 0 m L) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (1 5 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 8 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (6 0 0 m g 、 4 7 %) 。 ^1H N M R を、4 0 0 M H z で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7 . 3 2 (d d 、 J = 1 . 6 、 7 . 2 H z 、 1 H) 、 7 . 1 1 - 7 . 0 4 (m 、 2 H) 、 4 . 3 6 (t 、 J = 6 . 4 H z 、 2 H) 、 3 . 9 0 (s 、 3 H) 、 3 . 8 9 (s 、 3 H) 、 3 . 7 4 - 3 . 7 0 (m 、 2 H) 、 1 . 9 0 - 1 . 8 4 (m 、 2 H) 、 1 . 7 7 - 1 . 7 0 (m 、 2 H) 、 1 . 4 0 (t 、 J = 4 . 8 H z 、 1 H) 。

【0 2 9 8】

化合物 4 4 : 4 - (2 , 3 - ジメトキシベンゾイルオキシ) ブタン酸

【化 1 2 7】



【0 2 9 9】

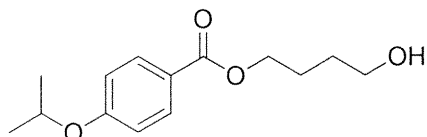
ジョーンズ試薬を少しずつ、4 - ヒドロキシブチル 2 , 3 - ジメトキシベンゾエート (6 0 0 m g 、 2 . 3 6 m m o l) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (1 0 m L) の攪拌混合物に 0 ° で添加した。反応は 0 ° で 1 時間以上進行し、反応進行を T L C によりモニタした。完了後、反応物を、i P r O H 滴により反応停止させ、EA (1 0 m L) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (5 m L) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 m L x 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を白色固体として得た (2 5 0 m g 、 3 9 %) 。 ^1H N M R を、4 0 0 M H z で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7 . 3 1 (d d 、 J = 2 . 0 、 7 . 2 H z 、 1 H) 、 7 . 1 1 - 7 . 0 5 (m 、 2 H) 、 4 . 3 8 (t 、 J = 6 . 2 H z 、 2 H) 、 3 . 9 1 (s 、 3 H) 、 3 . 8 9 (s 、 3 H) 、 2 . 5 7 (t 、 J = 7 . 4 H z 、 2 H) 、 2 . 1 5 - 2 . 0 8 (m 、 2 H) 。

【0 3 0 0】

実施例 1 - 4 5

中間化合物 4 5 ' : 4 - ヒドロキシブチル 4 - イソプロポキシベンゾエート

【化 1 2 8】



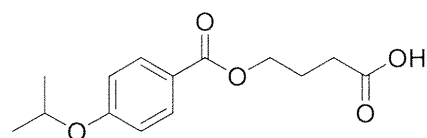
【0 3 0 1】

4 - イソプロポキシ安息香酸 (900 mg、5 mmol)、DCC (1133 mg、5 . 5 mmol) および DMAP (50 mg) をブタン - 1 , 4 - ジオール (900 mg、10 mmol) を含む DCM (30 mL) の攪拌溶液に添加した。反応物を 25 °C で 16 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を、飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、DCM (10 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (15 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 6 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (800 mg、63%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7 . 97 (d、J = 8 . 8 Hz、2 H)、6 . 88 (d、J = 9 . 2 Hz、2 H)、4 . 66 - 4 . 60 (m、1 H)、4 . 33 (t、J = 6 . 4 Hz、2 H)、3 . 73 (q、J = 6 . 0 Hz、2 H)、1 . 89 - 1 . 82 (m、2 H)、1 . 76 - 1 . 69 (m、2 H)、1 . 37 (s、3 H)、1 . 35 (s、3 H) 。

【0 3 0 2】

化合物 4 5 : 4 - (4 - イソプロポキシベンゾイルオキシ) ブタン酸

【化 1 2 9】



【0 3 0 3】

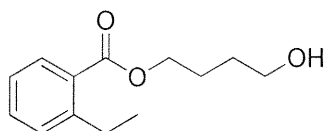
ジョーンズ試薬を少しずつ、4 - ヒドロキシブチル 4 - イソプロポキシベンゾエート (800 mg、3 . 17 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (10 mL) の攪拌混合物に 0 °C で添加した。反応は 0 °C で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH 滴により反応停止させ、EA (10 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 mL x 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (380 mg、45%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7 . 96 (d、J = 8 . 8 Hz、2 H)、6 . 88 (d、J = 8 . 8 Hz、2 H)、4 . 66 - 4 . 60 (m、1 H)、4 . 35 (t、J = 6 . 2 Hz、2 H)、2 . 54 (t、J = 7 . 2 Hz、2 H)、2 . 15 - 2 . 08 (m、2 H)、1 . 37 (s、3 H)、1 . 35 (s、3 H) 。

【0 3 0 4】

実施例 1 - 4 6

中間化合物 4 6' : 4 - ヒドロキシブチル 2 - エチルベンゾエート

【化 1 3 0】



【0 3 0 5】

2, 6 - ジメチル安息香酸 (5 0 0 m g 、 3 . 3 3 m m o l) 、 D C C (7 5 5 m g 、 3 . 6 7 m m o l) および D M A P (5 0 m g) をブタン - 1 , 4 - ジオール (6 0 0 m g 、 6 . 6 7 m m o l) を含む D C M (3 0 m L) の攪拌溶液に添加した。反応物を 2 5 で 3 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を、飽和 NH_4Cl 水溶液 (1 0 m L) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、D C M (1 0 m L) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (1 5 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 8 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (4 8 0 m g 、 6 5 %) 。 ^1H NMR を、4 0 0 M H z で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7 . 8 4 (d 、 J = 8 . 0 H z 、 1 H) 、 7 . 4 3 (t 、 J = 7 . 4 H z 、 1 H) 、 7 . 2 8 - 7 . 2 2 (m 、 2 H) 、 4 . 3 4 (t 、 J = 6 . 6 H z 、 2 H) 、 3 . 7 3 (t 、 J = 6 . 0 H z 、 2 H) 、 2 . 9 8 (q 、 J = 7 . 6 H z 、 2 H) 、 1 . 9 1 - 1 . 8 4 (m 、 2 H) 、 1 . 7 7 - 1 . 7 0 (m 、 2 H) 、 1 . 2 4 (t 、 J = 7 . 4 H z 、 3 H) 。

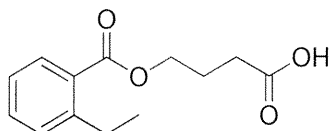
10

20

【0 3 0 6】

化合物 4 6 : 4 - (2 - エチルベンゾイルオキシ) ブタン酸

【化 1 3 1】



【0 3 0 7】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4 - ヒドロキシブチル 2 - エチルベンゾエート (4 8 0 m g 、 2 . 1 6 m m o l) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (1 0 m L) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を T L C によりモニタした。完了後、反応物を、i P r O H 滴により反応停止させ、EA (1 0 m L) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (5 m L) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 m L x 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 6 : 1 を用いて精製し、標題化合物を白色固体として得た (2 9 0 m g 、 5 7 %) 。 ^1H NMR を、4 0 0 M H z で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7 . 8 4 (d 、 J = 8 . 0 H z 、 1 H) 、 7 . 4 3 (d 、 J = 7 . 2 H z 、 1 H) 、 7 . 2 9 - 7 . 2 2 (m 、 2 H) 、 4 . 3 6 (t 、 J = 6 . 2 H z 、 2 H) 、 2 . 9 8 (q 、 J = 7 . 6 H z 、 2 H) 、 2 . 5 5 (t 、 J = 7 . 2 H z 、 2 H) 、 2 . 1 5 - 2 . 0 8 (m 、 2 H) 、 1 . 2 4 (t 、 J = 7 . 6 H z 、 3 H) 。

30

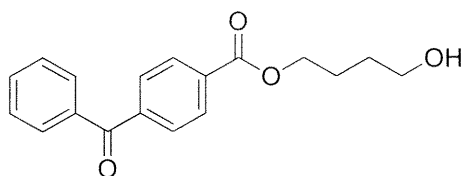
40

【0 3 0 8】

実施例 1 - 4 7

中間化合物 4 7 ' : 4 - ヒドロキシブチル 4 - ベンゾイルベンゾエート

【化 1 3 2】



【0 3 0 9】

4 - ベンゾイル安息香酸 (5 0 0 m g 、 2 . 2 1 m m o l) 、 D C C (5 0 1 m g 、 2 . 4 4 m m o l) および D M A P (5 m g) をブタン - 1 , 4 - ジオール (3 9 8 m g 、 4 . 4 2 m m o l) を含む D C M (3 0 m L) の攪拌溶液に添加した。反応物を 2 5 で 3 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を、飽和 NH_4Cl 水溶液 (1 0 m L) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、D C M (1 0 m L) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (1 5 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 6 : 1 を用いて精製し、標題化合物を白色固体として得た (4 0 0 m g 、 6 1 %) 。 ^1H N M R を、4 0 0 M H z で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 8 . 1 5 (d 、 J = 8 . 4 H z 、 2 H) 、 7 . 8 5 - 7 . 8 0 (m 、 4 H) 、 7 . 6 2 (t 、 J = 7 . 6 H z 、 1 H) 、 7 . 5 0 (t 、 J = 7 . 6 H z 、 2 H) 、 4 . 4 1 (t 、 J = 6 . 4 H z 、 2 H) 、 3 . 7 5 (t 、 J = 6 . 4 H z 、 2 H) 、 1 . 9 4 - 1 . 8 7 (m 、 2 H) 、 1 . 7 9 - 1 . 7 2 (m 、 2 H) 。

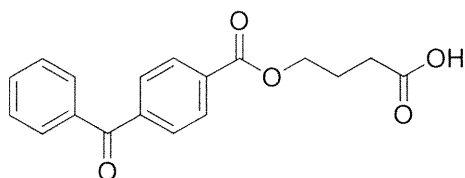
10

20

【0 3 1 0】

化合物 4 7 : 4 - (4 - ベンゾイルベンゾイルオキシ) ブタン酸

【化 1 3 3】



【0 3 1 1】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4 - ヒドロキシブチル 4 - ベンゾイルベンゾエート (4 0 0 m g 、 1 . 3 4 m m o l) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (1 0 m L) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を T L C によりモニタした。完了後、反応物を、i P r O H 滴により反応停止させ、E A (1 0 m L) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを E A (5 m L) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 m L x 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を白色固体として得た (2 8 0 m g 、 6 7 %) 。 ^1H N M R を、4 0 0 M H z で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 8 . 1 4 (d 、 J = 8 . 4 H z 、 2 H) 、 7 . 8 5 - 7 . 8 0 (m 、 4 H) 、 7 . 6 2 (t 、 J = 7 . 6 H z 、 1 H) 、 7 . 5 0 (t 、 J = 7 . 6 H z 、 2 H) 、 4 . 4 4 (t 、 J = 6 . 2 H z 、 2 H) 、 2 . 5 7 (t 、 J = 7 . 2 H z 、 2 H) 、 2 . 1 9 - 2 . 1 2 (m 、 2 H) 。

30

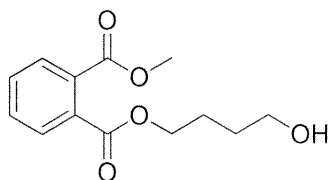
40

【0 3 1 2】

実施例 1 - 4 8

中間化合物 4 8 ' : 4 - ヒドロキシブチルメチルフタレート

【化 1 3 4】



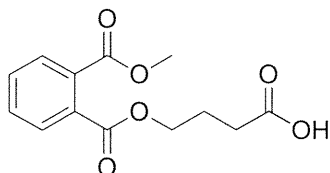
【0 3 1 3】

2 - (メトキシカルボニル)安息香酸 (900 mg、5 mmol)、DCC (1.13 g、5.5 mmol) およびDMAP (60 mg) をブタン - 1, 4 - ジオール (1.35 g、15 mmol) を含むDCM (30 mL) の攪拌溶液に添加した。反応物を25で3時間の間攪拌した。その後、反応混合物を、飽和NH₄Cl水溶液 (10 mL) で希釈し、5分間攪拌した。水相を分離し、DCM (15 mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/E A = 10 : 1 - 2 : 1を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (1 g、79%)。¹H NMRを、400 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7.72 - 7.68 (m、2 H)、7.55 - 7.51 (m、2 H)、4.34 (t、J = 6.6 Hz、2 H)、3.89 (s、3 H)、3.68 (t、J = 6.4 Hz、2 H)、1.83 - 1.77 (m、3 H)、1.70 - 1.65 (m、2 H)。

【0 3 1 4】

化合物 48 : 4 - (2 - (メトキシカルボニル)ベンゾイルオキシ)ブタン酸

【化 1 3 5】



【0 3 1 5】

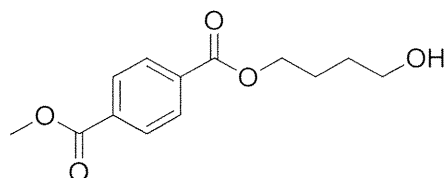
ジョーンズ試薬を少しずつ、4 - ヒドロキシブチルメチルフタレート (900 mg、3.57 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (20 mL) の攪拌混合物に0で添加した。反応は0で1時間以上進行し、反応進行をTLCによりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH滴により反応停止させ、E A (10 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキをE A (10 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、ブライン (3 mL x 2) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/E A = 10 : 1 - 1 : 1を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (800 mg、84%)。¹H NMRを、400 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7.74 - 7.70 (m、2 H)、7.55 - 7.53 (m、2 H)、4.37 (t、J = 6.2 Hz、2 H)、3.91 (s、3 H)、2.51 (t、J = 7.2 Hz、2 H)、2.10 - 2.03 (m、2 H)。

【0 3 1 6】

実施例 1 - 49

中間化合物 49' : 4 - ヒドロキシブチルメチルテレフタレート

【化 1 3 6】



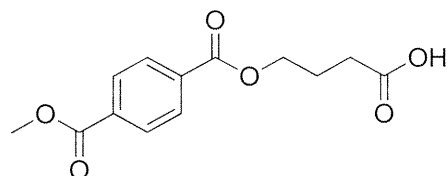
【0 3 1 7】

4 - (メトキシカルボニル)安息香酸 (1 g、5.56 mmol)、DCC (1258 mg、6.11 mmol) および DMAP (10 mg) をブタン - 1, 4 - ジオール (1.5 g、16.67 mmol) を含む DCM (20 mL) の攪拌溶液に添加した。反応物を 25 で 16 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を、飽和 NH_4Cl 水溶液 (10 mL) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、DCM (5 mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/EtA = 7 : 1 を用いて精製し、標題化合物を結晶固体として得た (750 mg、54%)。 ^1H NMR を、400 MHz で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 8.10 (s、4 H)、4.39 (t、J = 6.6 Hz、2 H)、3.95 (s、3 H)、3.74 (t、J = 6.4 Hz、2 H)、1.92 - 1.87 (m、2 H)、1.77 - 1.72 (m、2 H)。

【0 3 1 8】

化合物 49 : 4 - (4 - (メトキシカルボニル)ベンゾイルオキシ)ブタン酸

【化 1 3 7】



【0 3 1 9】

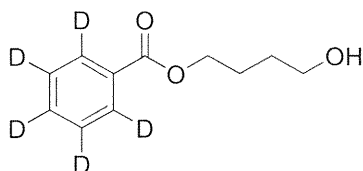
ジョーンズ試薬を少しずつ、4 - ヒドロキシブチルメチルテレフタレート (700 mg、2.78 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (10 mL) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH 滴により反応停止させ、EtA (10 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EtA (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、ブライン (2 mL x 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/EtA = 7 : 1 を用いて精製し、標題化合物を結晶固体として得た (400 mg、54%)。 ^1H NMR を、400 MHz で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 8.09 (s、4 H)、4.41 (t、J = 6.2 Hz、2 H)、3.95 (s、3 H)、2.55 (t、J = 7.2 Hz、2 H)、2.18 - 2.11 (m、2 H)。

【0 3 2 0】

実施例 1 - 50

中間化合物 50' : 4 - ヒドロキシブチル ($^2\text{H}_5$) ベンゾエート

【化 1 3 8】



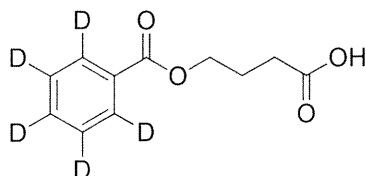
【 0 3 2 1】

($^2\text{H}_5$) 安息香酸 (300 mg、2.36 mmol)、DCC (535 mg、2.6 mmol) および DMAP (10 mg) をブタン - 1, 4 - ジオール (425 mg、4.72 mmol) を含む DCM (20 mL) の攪拌溶液に添加した。反応物を 25 で 16 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を、飽和 NH_4Cl 水溶液 (10 mL) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、DCM (10 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (15 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (320 mg、68%)。 ^1H NMR を、400 MHz で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 4.37 (t、 J = 6.4 Hz、2H)、3.74 (t、 J = 6.4 Hz、2H)、1.91 - 1.84 (m、2H)、1.78 - 1.71 (m、2H)。

【 0 3 2 2】

化合物 5 0 : 4 - (($^2\text{H}_5$) フェニルカルボニルオキシ) ブタン酸

【化 1 3 9】



【 0 3 2 3】

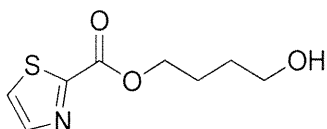
ジョーンズ試薬を少しずつ、4 - ヒドロキシブチル ($^2\text{H}_5$) ベンゾエート (300 mg、1.51 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (5 mL) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH 滴により反応停止させ、EA (10 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 mL x 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 10 : 1 - 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を白色固体として得た (220 mg、69%)。 ^1H NMR を、400 MHz で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 4.39 (t、 J = 6.2 Hz、2H)、2.56 (t、 J = 7.4 Hz、2H)、2.17 - 2.10 (m、2H)。

【 0 3 2 4】

実施例 1 - 5 1

中間化合物 5 1' : 4 - ヒドロキシブチルチアゾール - 2 - カルボキシレート

【化 1 4 0】



【 0 3 2 5】

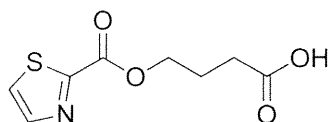
チアゾール - 2 - カルボン酸 (500 mg、3.88 mmol)、DCC (879 mg、4.27 mmol) および DMA P (50 mg) をブタン - 1, 4 - ジオール (1.05 g、11.66 mmol) を含む DCM (10 mL) の攪拌溶液に添加した。反応物を 25 で 8 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を、飽和 NH_4Cl 水溶液 (10 mL) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、DCM (5 mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 10 : 1 - 2 : 1 を用いて精製し、標題化合物を淡黄色油として得た (300 mg、38%)。 ^1H NMR を、400 MHz で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 8.03 (d、 J = 2.8 Hz、1H)、7.64 (d、 J = 3.2 Hz、1H)、4.47 (t、 J = 6.6 Hz、2H)、3.73 (t、 J = 6.2 Hz、2H)、1.97 - 1.90 (m、2H)、1.77 - 1.70 (m、2H)。

10

【0326】

化合物 51 : 4 - (チアゾール - 2 - カルボニルオキシ) ブタン酸

【化141】



20

【0327】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4 - ヒドロキシブチルチアゾール - 2 - カルボキシレート (300 mg、1.49 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (10 mL) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH 滴により反応停止させ、EA (10 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、ブライン (2 mL x 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 10 : 1 - 1 : 1 を用いて精製し、標題化合物を結晶固体として得た (200 mg、62%)。 ^1H NMR を、400 MHz で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 8.06 (d、 J = 2.8 Hz、1H)、7.67 (d、 J = 3.2 Hz、1H)、4.49 (t、 J = 6.2 Hz、2H)、2.58 (t、 J = 7.2 Hz、2H)、2.19 - 2.12 (m、2H)。

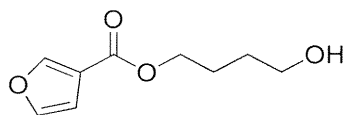
30

【0328】

実施例 1 - 52

中間化合物 52' : 4 - ヒドロキシブチルフラン - 3 - カルボキシレート

【化142】



40

【0329】

フラン - 3 - カルボン酸 (224 mg、2 mmol)、DCC (453 mg、2.2 mmol) および DMA P (24 mg) をブタン - 1, 4 - ジオール (540 mg、6 mmol) を含む DCM (10 mL) の攪拌溶液に添加した。反応物を 25 で 12 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を、飽和 NH_4Cl 水溶液 (10 mL) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、DCM (5 mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 10 : 1 - 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を淡黄色油として得た (270 mg、73%)。 ^1H NMR を、400 MHz で、 CDCl_3

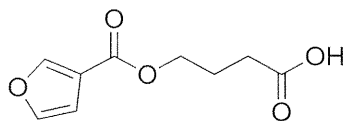
50

を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 8.00 (s、1H)、7.42 (s、1H)、6.73 (s、1H)、4.28 (t、J = 6.4 Hz、2H)、3.70 (t、J = 6.4 Hz、2H)、1.83 - 1.67 (m、4H)。

【0330】

化合物52：4-(フラン-3-カルボニルオキシ)ブタン酸

【化143】



10

【0331】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4-ヒドロキシブチルフラン-3-カルボキシレート(750mg、4.09mmol)およびセライト(登録商標)(珪藻土、2g)を含むアセトン(10mL)の攪拌混合物に0で添加した。反応は0で1時間以上進行し、反応進行をTLCによりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH滴により反応停止させ、EA(10mL)で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキをEA(5mL)で洗浄し、濾液を合わせ、ブライン(2mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/EA = 3:1を用いて精製し、標題化合物を結晶固体として得た(600mg、74%)。¹H NMRを、400MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 8.01 (s、1H)、7.42 (s、1H)、6.73 (s、1H)、4.31 (t、J = 6.2 Hz、2H)、2.51 (t、J = 7.4 Hz、2H)、2.12 - 2.05 (m、2H)。

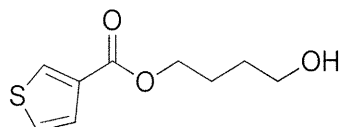
20

【0332】

実施例1-53

中間化合物53'：4-ヒドロキシブチルチオフェン-3-カルボキシレート

【化144】



30

【0333】

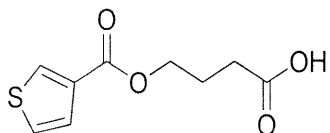
チオフェン-3-カルボン酸(1g、7.81mmol)、DCC(1.77g、8.59mmol)およびDMAP(10mg)をブタン-1,4-ジオール(2.1g、23.33mmol)を含むDCM(50mL)の攪拌溶液に添加した。反応物を25で16時間の間攪拌した。その後、反応混合物を、飽和NH₄Cl水溶液(10mL)で希釈し、5分間攪拌した。水相を分離し、DCM(5mL)で抽出した。有機相を合わせ、ブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/EA = 7:1を用いて精製し、粗生成物を得、これをprep-TLCにより、Hex/EA = 1:1を用いてさらに精製し、純粋標題化合物を結晶固体として得た(600mg、38%)。¹H NMRを、400MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 8.10 (d、J = 2.0 Hz、1H)、7.53 (d、J = 5.2 Hz、1H)、7.31 (dd、J = 3.2、5.2 Hz、1H)、4.32 (t、J = 6.4 Hz、2H)、3.73 (t、J = 6.4 Hz、2H)、1.90 - 1.80 (m、2H)、1.76 - 1.68 (m、2H)。

40

【0334】

化合物53：4-(チオフェン-3-カルボニルオキシ)ブタン酸

【化 1 4 5】



【0 3 3 5】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4 - ヒドロキシブチルチオフェン - 3 - カルボキシレート (400 mg、2 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (10 mL) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、i Pr OH 滴により反応停止させ、E A (10 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを E A (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、ブライン (2 mL x 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を prep - HPLC により精製し、標題化合物を結晶固体として得た (100 mg、23%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 δ = 8.10 (d、J = 2.0 Hz、1 H)、7.52 (d、J = 5.2 Hz、1 H)、7.31 (dd、J = 3.0、5.0 Hz、1 H)、4.34 (t、J = 6.2 Hz、2 H)、2.53 (t、J = 7.2 Hz、2 H)、2.13 - 2.07 (m、2 H)。

10

【0 3 3 6】

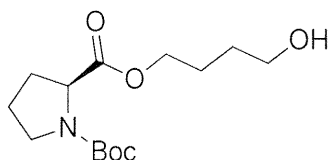
実施例 1 - 5 4

20

中間化合物 5 4' :

(S) - 1 - tert - ブチル 2 - (4 - ヒドロキシブチル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート

【化 1 4 6】



【0 3 3 7】

30

(S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (2 g、9.3 mmol)、DCC (2108 mg、10.23 mmol) および DMAP (50 mg) をブタン - 1, 4 - ジオール (1674 mg、18.6 mmol) を含む DCM (30 mL) の攪拌溶液に添加した。反応物を 25 で 3 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を、飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、DCM (10 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (15 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (1.4 g、52%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 δ = 4.32 - 4.12 (m、3 H)、3.71 - 3.62 (m、2 H)、3.58 - 3.35 (m、2 H)、2.27 - 2.16 (m、1 H)、2.02 - 1.60 (m、8 H)、1.46 (s、4 H)、1.41 (s、5 H)。

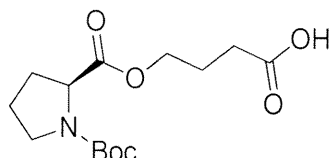
40

【0 3 3 8】

化合物 5 4 :

(S) - 4 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボニルオキシ) ブタン酸

【化 1 4 7】



【0 3 3 9】

ジョーンズ試薬を少しずつ、(S)-1-tert-ブチル2-(4-ヒドロキシブチル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(400mg、1.39mmol)およびセライト(登録商標)(珪藻土、2g)を含むアセトン(10mL)の攪拌混合物に0
10
で添加した。反応は0で1時間以上進行し、反応進行をTLCによりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH滴により反応停止させ、EA(10mL)で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキをEA(5mL)で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン(2mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、DCM/MeOH=120:1を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た(200mg、48%)。¹H NMRを、400MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
20
= 4.40 - 4.32 (m、1H)、4.26 - 4.07 (m、2H)、3.58 - 3.35 (m、2H)、2.45 (t、J = 7.0 Hz、2H)、2.33 - 2.12 (m、2H)、2.01 - 1.83 (m、4H)、1.46 (s、5H)、1.41 (s、4H)。

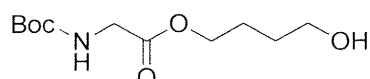
【0 3 4 0】

実施例 1 - 5 5

中間化合物 5 5' :

4-ヒドロキシブチル2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセタート

【化 1 4 8】



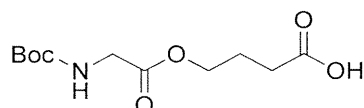
【0 3 4 1】

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)酢酸(340mg、1.94mmol)、DCC(440mg、2.14mmol)およびDMAP(5mg)をブタン-1,4-ジオール(350mg、3.89mmol)を含むDCM(30mL)の攪拌溶液に添加した。反応物を25で16時間の間攪拌した。その後、反応混合物を、飽和NH₄Cl水溶液(10mL)で希釈し、5分間攪拌した。水相を分離し、DCM(10mL)で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン(15mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/EA=5:1を用いて精製し、標題化合物を白色固体として得た(200mg、42%)。¹H NMRを、400MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
30
= 5.00 (br.s、1H)、4.20 (t、J = 6.6 Hz、2H)、3.90 (d、J = 5.2 Hz、2H)、3.68 (q、J = 6.0 Hz、2H)、1.79 - 1.72 (m、2H)、1.67 - 1.62 (m、2H)、1.45 (s、9H)、1.37 - 1.34 (m、1H)。
40

【0 3 4 2】

化合物 5 5 : 4-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトキシ)ブタン酸

【化 1 4 9】



【0343】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4-ヒドロキシブチル2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセタート(200mg、0.81mmol)およびセライト(登録商標)(珪藻土、2g)を含むアセトン(5mL)の攪拌混合物に0 で添加した。反応は0 で1時間以上進行し、反応進行をTLCによりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH滴により反応停止させ、EA(10mL)で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキをEA(5mL)で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン(2mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュカラム(シリカゲル、DCM/MeOH=100:1)により精製し、標題化合物を無色油として得た(150mg、71%)。¹H NMRを、400MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 5.03 (br. s.、1H)、4.23 (t、J = 6.2 Hz、2H)、3.90 (d、J = 5.2 Hz、2H)、2.45 (t、J = 7.2 Hz、2H)、2.05 - 1.98 (m、2H)、1.45 (s、9H)。

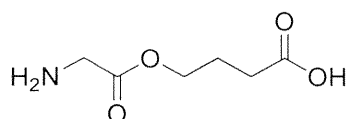
10

【0344】

実施例1-56

化合物56：4-(2-アミノアセトキシ)ブタン酸

【化150】



20

【0345】

4-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトキシ)ブタン酸(150mg、0.57mmol)を含むHCl/EA(約2M、1.5mL)の溶液を25 で24時間の間攪拌した。その後、反応混合物を濾過し、得られた沈殿物を収集し、Et₂O(0.5mL)で洗浄し、真空で乾燥させ、標題化合物を白色固体としてHCl塩形態で得た(82mg、89%)。¹H NMRを、400MHzで、CD₃ODを溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 4.30 (t、J = 6.4 Hz、2H)、3.84 (s、2H)、2.42 (t、J = 7.2 Hz、2H)、2.03 - 1.94 (m、2H)。

30

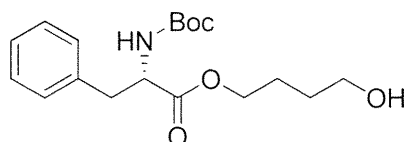
【0346】

実施例1-57

中間化合物57'：

(S)-4-ヒドロキシブチル2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロパノエート

【化151】



40

【0347】

(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロパン酸(1g、3.37mmol)、DCC(855mg、4.15mmol)およびDMAP(10mg)をブタン-1,4-ジオール(679mg、7.54mmol)を含むDCM(20mL)の攪拌溶液に添加した。反応物を25 で16時間の間攪拌した。その後、反応混合物を、飽和NH₄Cl水溶液(10mL)で希釈し、5分間攪拌した。水相を分離し、DCM(10mL)で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン(15mL)で洗浄

50

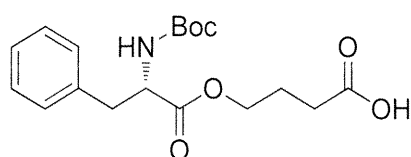
し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/EAc = 5 : 1を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た(700 mg、55%)。 ^1H NMRを、400 MHzで、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 = 7.32 - 7.27 (m、2 H)、7.26 - 7.21 (m、1 H)、7.14 (d、 $J = 6.8 \text{ Hz}$ 、2 H)、4.97 (d、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、1 H)、4.58 - 4.53 (m、1 H)、4.19 - 4.08 (m、2 H)、3.64 (q、 $J = 5.6 \text{ Hz}$ 、2 H)、3.07 (t、 $J = 4.8 \text{ Hz}$ 、2 H)、1.72 - 1.65 (m、2 H)、1.56 - 1.51 (m、2 H)、1.42 (s、9 H)。

【0348】

中間化合物57'：

(S)-4-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロパノイルオキシ)ブタン酸

【化152】



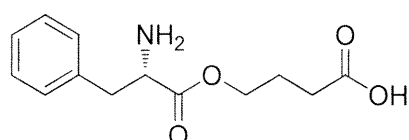
【0349】

ジョーンズ試薬を少しずつ、(S)-4-ヒドロキシブチル2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロパノエート(600 mg、1.78 mmol)およびセライト(登録商標)(珪藻土、2 g)を含むアセトン(10 mL)の攪拌混合物に0で添加した。反応は0で1時間以上進行し、反応進行をTLCによりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH滴により反応停止させ、EA(10 mL)で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキをEA(5 mL)で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン(2 mL x 2)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/EAc = 10 : 1 - 5 : 1を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た(220 mg、35%)。 ^1H NMRを、400 MHzで、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 = 7.34 - 7.27 (m、2 H)、7.26 - 7.20 (m、1 H)、7.14 (d、 $J = 6.8 \text{ Hz}$ 、2 H)、4.99 (d、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、1 H)、4.61 - 4.51 (m、1 H)、4.22 - 4.09 (m、2 H)、3.06 (d、 $J = 6.0 \text{ Hz}$ 、2 H)、2.34 (t、 $J = 7.2 \text{ Hz}$ 、2 H)、1.97 - 1.89 (m、2 H)、1.42 (s、9 H)。

【0350】

化合物57：(S)-4-(2-アミノ-3-フェニルプロパノイルオキシ)ブタン酸

【化153】



【0351】

(S)-4-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロパノイルオキシ)ブタン酸(180 mg、0.51 mmol)を含むHCl/EA(約2 M、2 mL)の溶液を25で24時間の間攪拌した。その後、反応混合物を濾過し、得られた沈殿物を収集し、Et₂O(0.5 mL)で洗浄し、真空で乾燥させ、標題化合物を白色固体としてHCl塩形態で得た(100 mg、78%)。 ^1H NMRを、400 MHzで、 CD_3OD を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行

ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7.41 - 7.31 (m、3H)、7.27 - 7.25 (m、2H)、4.30 (t、J = 7.0 Hz、1H)、4.26 - 4.19 (m、2H)、3.25 - 3.15 (m、2H)、2.28 (t、J = 7.2 Hz、2H)、1.92 - 1.86 (m、2H)。

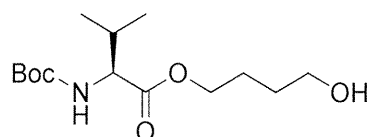
【0352】

実施例 1 - 58

中間化合物 58' :

(S) - 4 - ヒドロキシブチル 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノエート

【化154】



【0353】

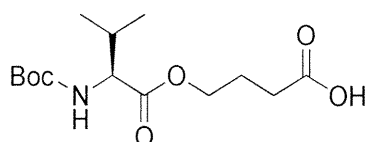
(S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 (1 g、4.61 mmol)、DCC (1044 mg、5.07 mmol) および DMAP (10 mg) をブタン - 1, 4 - ジオール (829 mg、9.21 mmol) を含む DCM (20 mL) の攪拌溶液に添加した。反応物を 25 °C で 16 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を、飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、DCM (10 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (15 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (700 mg、53%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 5.07 (d、J = 8.8 Hz、1H)、4.16 - 4.11 (m、3H)、3.62 (t、J = 6.2 Hz、2H)、2.32 (br. s.、1H)、2.12 - 2.04 (m、1H)、1.75 - 1.68 (m、2H)、1.62 - 1.56 (m、2H)、1.40 (s、9H)、0.92 (d、J = 7.2 Hz、3H)、0.85 (d、J = 7.2 Hz、3H)。

【0354】

中間化合物 58'' :

(S) - 4 - ((2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイルオキシ)ブタン酸

【化155】



【0355】

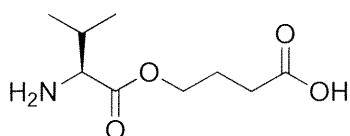
ジョーンズ試薬を少しずつ、(S) - 4 - ヒドロキシブチル 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノエート (500 mg、1.73 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (10 mL) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 °C で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH 滴により反応停止させ、EA (10 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 mL x 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 10 : 1 - 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を白色固体として得た (170 mg、32%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃

を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 5.03 (d、J = 9.2 Hz、1 H)、4.30 - 4.24 (m、1 H)、4.22 - 4.13 (m、2 H)、2.46 (t、J = 7.4 Hz、2 H)、2.16 - 2.08 (m、1 H)、2.06 - 1.96 (m、2 H)、1.45 (s、9 H)、0.96 (d、J = 6.8 Hz、3 H)、0.89 (d、J = 6.4 Hz、3 H)。

【0356】

化合物 58：(S)-4-(2-アミノ-3-メチルブタノイルオキシ)ブタン酸

【化156】



【0357】

(S)-4-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイルオキシ)ブタン酸 (104 mg、0.34 mmol) を含む HCl/Et₂O (約 2 M、1.5 mL) の溶液を 25℃ で 24 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を濾過し、得られた沈殿物を収集し、Et₂O (0.5 mL) で洗浄し、真空で乾燥させ、標題化合物を白色固体として HCl 塩形態で得た (50 mg、71%)。¹H NMR を、400 MHz で、CD₃OD を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 4.33 - 4.26 (m、2 H)、3.92 (d、J = 4.8 Hz、1 H)、2.42 (t、J = 7.2 Hz、2 H)、2.34 - 2.25 (m、1 H)、2.05 - 1.94 (m、2 H)、1.06 (d、J = 6.8 Hz、6 H)。

【0358】

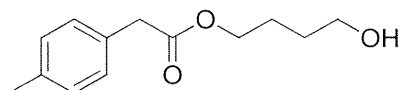
上記白色固体 (800 mg、3.3 mmol) を含むエタノール (4 mL) の懸濁液を 80℃ でおよそ 30 分間攪拌し、透明溶液を形成させた。その後、溶液を徐々に 25℃ まで冷却し、プロピレンオキシド (580 mg、10 mmol) を 1 滴ずつ添加した。反応物を 25℃ で 16 時間の間攪拌し、その後、得られた懸濁液を濾過した。白色固体を収集し、冷エタノールで洗浄し、真空で乾燥させ、標題化合物を遊離塩形態で得た (510 mg、75%)。¹H NMR を、400 MHz で、d₆-DMSO を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 4.10 - 3.99 (m、2 H)、3.11 (d、J = 5.2 Hz、1 H)、2.29 (t、J = 7.4 Hz、2 H)、1.90 - 1.74 (m、3 H)、0.87 (d、J = 6.8 Hz、3 H)、0.82 (d、J = 6.4 Hz、3 H)。

【0359】

実施例 1-59

中間化合物 59'：4-ヒドロキシブチル 2-(p-トリル)アセタート

【化157】



【0360】

2-(p-トリル)酢酸 (1 g、6.67 mmol)、DCC (1.5 g、7.33 mmol) および DMAP (10 mg) をブタン-1,4-ジオール (3 g、33.33 mmol) を含む DCM (50 mL) の攪拌溶液に添加した。反応物を 25℃ で 16 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を濾過し、濾液を飽和 NH₄Cl 水溶液 (20 mL) で洗浄した。得られた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/Et₂O = 3:1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (1.1 g、74%)。¹H NMR を、40

10

20

30

40

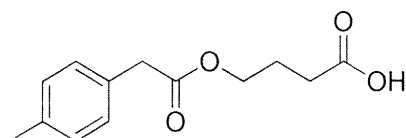
50

0 MHz で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： $\delta = 7.18 - 7.12$ (m、4 H)、 4.12 (t、 $J = 6.6$ Hz、2 H)、 3.64 (t、 $J = 6.4$ Hz、2 H)、 3.58 (s、2 H)、 2.33 (s、3 H)、 $1.75 - 1.68$ (m、2 H)、 $1.62 - 1.55$ (m、2 H)。

【0361】

化合物 59：4 - (2 - (p - トリル) アセトキシ) ブタン酸

【化158】



10

【0362】

ジーンズ試薬を1滴ずつ、4 - ヒドロキシブチル 2 - (p - トリル) アセタート (800 mg、 3.60 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、 1.6 g) を含むアセトン (15 mL) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で1時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、イソプロパノール滴により反応停止させ、EA (30 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (10 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、ブライン (10 mL \times 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 2 : 1 を用いて精製し、標題化合物を結晶固体として得た (500 mg、59%)。 ^1H NMR を、 400 MHz で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： $\delta = 7.17 - 7.12$ (m、4 H)、 4.14 (t、 $J = 6.2$ Hz、2 H)、 3.57 (s、2 H)、 2.41 (t、 $J = 7.2$ Hz、2 H)、 2.33 (s、3 H)、 $1.99 - 1.93$ (m、2 H)。

20

【0363】

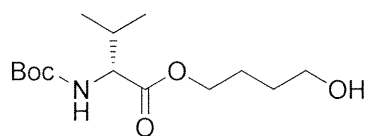
実施例 1 - 60

中間化合物 60'：

(R) - 4 - ヒドロキシブチル 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノエート

30

【化159】



【0364】

DCC (3.1 g、 15.21 mmol) および DMAP (17 mg、 0.14 mmol) を (R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 (3.0 g、 13.82 mmol) およびブタン - 1, 4 - ジオール (3.7 g、 41.47 mmol) を含む DCM (40 mL) の攪拌懸濁液に 0 で添加した。反応物を徐々に温めさせ、 25°C で16時間の間攪拌した。その後、反応混合物を濾過し、濾過ケーキを DCM (10 mL) で洗浄した。濾液を合わせ、飽和 NH_4Cl 水溶液 (10 mL \times 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、DCM / EA = 20 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (2.5 g、63%)。 ^1H NMR を、 400 MHz で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： $\delta = 5.02$ (d、 $J = 8.4$ Hz、1 H)、 $4.20 - 4.16$ (m、2 H)、 3.68 (q、 $J = 6.0$ Hz、2 H)、 $2.16 - 2.08$ (m、1 H)、 $1.79 - 1.70$ (m、2 H)、 $1.69 - 1.64$ (m、2 H)、 1.44 (s、9 H)、 0.96 (d

40

50

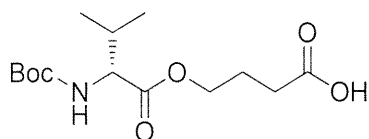
、 $J = 6.8 \text{ Hz}$ 、 3 H ）、 0.89 （ d 、 $J = 6.8 \text{ Hz}$ 、 3 H ）。

【0365】

中間化合物60'：

（ R ）-4-（2-（ $tert$ -ブトキシカルボニルアミノ）-3-メチルブタノイルオキシ）ブタン酸

【化160】



10

【0366】

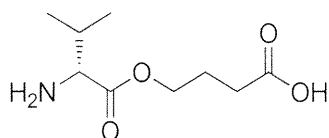
ジョーンズ試薬を1滴ずつ、（ R ）-4-ヒドロキシブチル2-（ $tert$ -ブトキシカルボニルアミノ）-3-メチルブタノエート（ 2.5 g 、 8.65 mmol ）およびセライト（登録商標）（珪藻土、 5.0 g ）を含むアセトン（ 25 mL ）の攪拌混合物に0で添加した。反応は0で1時間以上進行し、反応進行をTLCによりモニタした。完了後、反応物を、イソプロパノール滴により反応停止させ、EAで希釈し（ 25 mL ）、その後、濾過した。濾過ケーキをEA（ 25 mL ）で洗浄し、濾液を合わせ、ブライン（ $20 \text{ mL} \times 2$ ）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、 $\text{DCM} / \text{EA} = 20 : 1 - 3 : 1$ を用いて精製し、標題化合物を白色固体として得た（ 1.1 g 、 42% ）。 ^1H NMRを、 400 MHz で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： $\delta = 5.03$ （ d 、 $J = 8.8 \text{ Hz}$ 、 1 H ）、 $4.26 - 4.18$ （ m 、 2 H ）、 2.45 （ t 、 $J = 7.4 \text{ Hz}$ 、 2 H ）、 $2.14 - 2.10$ （ m 、 1 H ）、 $2.03 - 2.00$ （ m 、 2 H ）、 1.45 （ s 、 9 H ）、 0.96 （ d 、 $J = 6.8 \text{ Hz}$ 、 3 H ）、 0.89 （ d 、 $J = 6.8 \text{ Hz}$ 、 3 H ）。

20

【0367】

化合物60：（ R ）-4-（2-アミノ-3-メチルブタノイルオキシ）ブタン酸

【化161】



30

【0368】

（ R ）-4-（2-（ $tert$ -ブトキシカルボニルアミノ）-3-メチルブタノイルオキシ）ブタン酸（ 400.0 mg 、 1.32 mmol ）を HCl / EA （約 2 M 、 2 mL ）の攪拌溶液に0で添加した。反応物を徐々に温めさせ、 25 で16時間の間攪拌した。その後、得られた懸濁液を濾過した。白色沈殿物を収集し、EA（ 2 mL ）で洗浄し、真空で乾燥させ、標題化合物を白色固体として HCl 塩形態で得た（ 184.0 mg 、 58% ）。 ^1H NMRを、 400 MHz で、 D_2O を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： $\delta = 4.32$ （ t 、 $J = 5.6 \text{ Hz}$ 、 2 H ）、 4.03 （ d 、 $J = 4.4 \text{ Hz}$ 、 1 H ）、 2.51 （ t 、 $J = 7.2 \text{ Hz}$ 、 2 H ）、 $2.39 - 2.35$ （ m 、 1 H ）、 2.03 （ t 、 $J = 6.6 \text{ Hz}$ 、 2 H ）、 1.04 （ t 、 $J = 7.2 \text{ Hz}$ 、 6 H ）。

40

【0369】

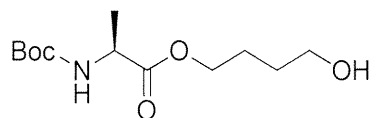
実施例1-61

中間化合物61'：

（ S ）-4-ヒドロキシブチル2-（ $tert$ -ブトキシカルボニルアミノ）プロパノエート

50

【化 1 6 2】



【0 3 7 0】

(Boc)₂O (13.5 g、61.80 mmol) を含む 1, 4 - ジオキサン (56 mL) の溶液を攪拌溶液 (S) - 2 - アミノプロパン酸 (5.0 g、56.18 mmol) を含む水 (56 mL) および NaOH 水溶液 (56.2 mL、1 M) に 0 で添加した。反応物を徐々に温めさせ、25 で 16 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を 0 まで冷却させ、その後、HCl (2 M) で pH = 2 - 3 まで酸性化した。混合物を EA (56 mL) で希釈し、水相を分離し、EA (56 mL × 3) で抽出した。有機相を合わせ、ブライン (56 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させ、粗 (S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) プロパン酸 (9.0 g) を白色固体として得、これを直接次の工程のために、さらに精製せずに使用した。

10

【0 3 7 1】

DCC (4.4 g、21.16 mmol) および DMAP (25 mg) を、上記粗 (S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) プロパン酸 (4.0 g) および ブタン - 1, 4 - ジオール (5.7 g、63.49 mmol) を含む DCM (50 mL) の攪拌懸濁液に 0 で添加した。反応物を徐々に温めさせ、25 で 16 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を濾過し、濾過ケーキを DCM (10 mL) で洗浄した。濾液を合わせ、飽和 NH₄Cl 水溶液 (15 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、PE / EA = 4 : 1 - 1 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (3.0 g、55%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 δ = 5.02 (br. s.、1 H)、4.29 (t、J = 6.8 Hz、1 H)、4.18 (t、J = 6.4 Hz、2 H)、3.68 (q、J = 6.0 Hz、2 H)、1.79 - 1.72 (m、2 H)、1.68 - 1.60 (m、2 H)、1.44 (s、9 H)、1.38 (d、J = 7.2 Hz、3 H)。

20

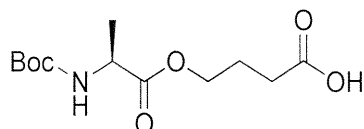
【0 3 7 2】

中間化合物 6 1 ' ' ' :

(S) - 4 - (2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) プロパノイルオキシ) ブタン酸

30

【化 1 6 3】



【0 3 7 3】

ジョーンズ試薬を 1 滴ずつ、(S) - 4 - ヒドロキシブチル 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) プロパノエート (3.0 g、11.49 mmol) および セライト (登録商標) (珪藻土、6.0 g) を含む アセトン (30 mL) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、イソプロパノール滴により反応停止させ、EA で希釈し (100 mL)、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (20 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、ブライン (30 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、DCM / EA = 20 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (1.8 g、57%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りで

40

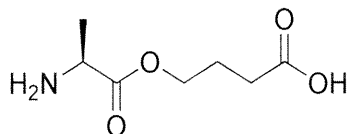
50

ある： δ = 5.06 (br. s., 1H)、4.31 - 4.16 (m, 3H)、2.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.02 - 1.97 (m, 2H)、1.44 (s, 9H)、1.38 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0374】

化合物61：(S)-4-(2-アミノプロパノイルオキシ)ブタン酸

【化164】



10

【0375】

(S)-4-(2-(tert-butoxycarbonylamino)propanoate)butanoic acid (200.0 mg, 0.73 mmol) を HCl / EA (1.0 mL, 約 2 M) の攪拌溶液に 0 で添加した。反応物を徐々に温めさせ、25 で 16 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を蒸発させ、残渣を prep-HPLC により精製し、標題化合物を無色油として HCl 塩形態で得た (80.0 mg, 52%)。 ^1H NMR を、400 MHz で、 CD_3OD を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 4.31 - 4.27 (m, 2H)、4.11 (q, J = 7.2 Hz, 1H)、2.48 - 2.41 (m, 2H)、2.04 - 1.97 (m, 2H)、1.55 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 3H)。

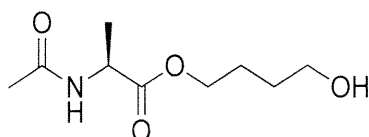
20

【0376】

実施例 1 - 62

中間化合物62'：(S)-4-ヒドロキシブチル 2-アセトアミドプロパノエート

【化165】



【0377】

Ac_2O (6.8 g, 66.67 mmol) を (S)-2-アミノプロパン酸 (5.0 g, 56.18 mmol) を含む HOAc (25 mL) の攪拌懸濁液に添加した。反応物を 25 で 16 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を蒸発させ、粗 (S)-2-アセトアミドプロパン酸を白色固体として得 (8.0 g)、これを直接次の工程のために、さらに精製せずに使用した。

【0378】

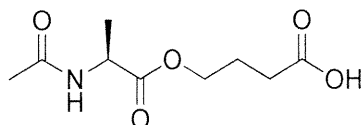
DCC (3.1 g, 15.28 mmol) および DMAP (20 mg) を上記 (S)-2-アセトアミドプロパン酸 (2.0 g, 15.28 mmol) およびブタン-1,4-ジオール (4.1 g, 45.80 mmol) を含む DCM (50 mL) の攪拌懸濁液に添加した。反応物を 25 で 16 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮させた。残渣を prep-HPLC により精製し、標題化合物を無色油として得た (2.0 g, 67%)。 ^1H NMR を、400 MHz で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 6.12 (br. s., 1H)、4.59 - 4.52 (m, 1H)、4.24 - 4.13 (m, 2H)、3.67 (t, J = 6.4 Hz, 2H)、2.01 (s, 3H)、1.77 - 1.72 (m, 2H)、1.66 - 1.59 (m, 2H)、1.40 (d, J = 7.6 Hz, 3H)。

40

【0379】

化合物62：(S)-4-(2-アセトアミドプロパノイルオキシ)ブタン酸

【化166】



【0380】

ジョーンズ試薬を1滴ずつ、(S)-4-ヒドロキシブチル2-アセトアミドプロパノエート(660mg、3.25mmol)およびセライト(登録商標)(珪藻土、1.2g)を含むアセトン(10mL)の攪拌混合物に0で添加した。反応は0で1時間以上進行し、反応進行をTLCによりモニタした。完了後、反応物を、イソプロパノール滴により反応停止させ、EA(10mL)で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキをEA(10mL)で洗浄し、濾液を合わせ、ブライン(10mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣をprep-HPLCにより精製し、標題化合物を無色油として得た(300mg、42%)。¹H NMRを、400MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 6.25(d、J = 6.4Hz、1H)、4.61 - 4.54(m、1H)、4.28 - 4.15(m、2H)、2.44(t、J = 7.0Hz、2H)、2.03(s、3H)、2.07 - 1.97(m、2H)、1.40(d、J = 7.2Hz、3H)。

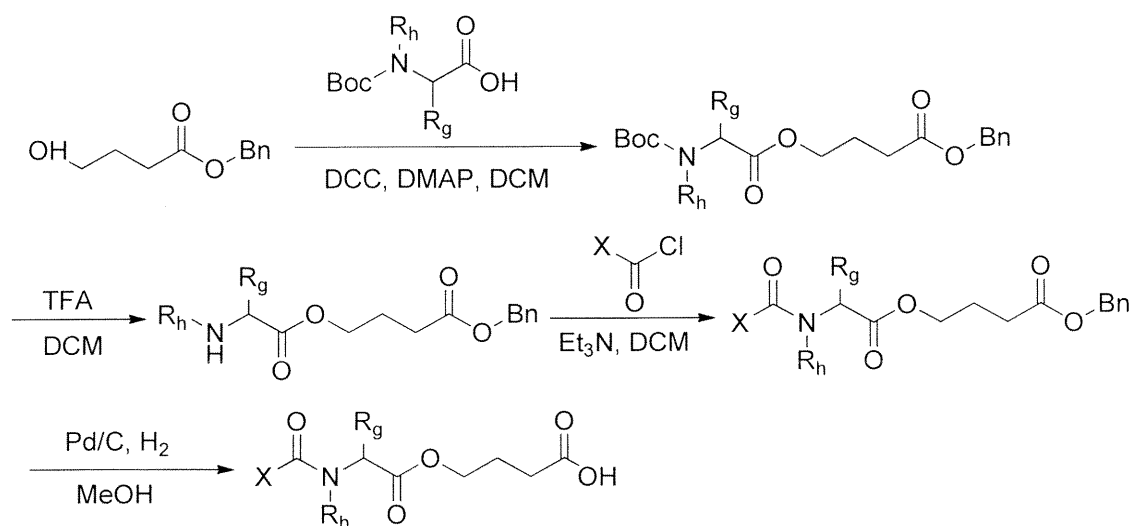
10

【0381】

20

スキーム3：

【化167】



30

実施例1-63

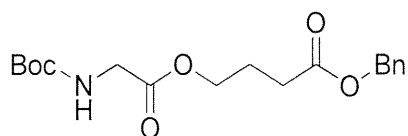
【0382】

中間化合物63'：

ベンジル4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノアセトキシ)ブタノエート

40

【化168】



【0383】

N-Bocグリシン(2.0g、11.4mmol)、ベンジル4-ヒドロキシブタノエート(2.7g、13.7mmol)、DCC(3.1g、14.8mmol)およびDMAP(5mg)を含むDCM(20mL)の混合物を25で16時間の間攪拌した

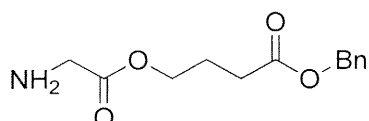
50

。反応混合物を濾過し、濾液を飽和 NH_4Cl 水溶液(2×20 mL)で洗浄した。有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、 $\text{PE}/\text{EA}=10:1-1:1$ を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た(2.0 g、50%)。 ^1H NMRを、400 MHzで、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： $\delta=7.45-7.27$ (m、5H)、5.13(s、2H)、4.99(br.s、1H)、4.20(t、 $J=6.2$ Hz、2H)、3.88(d、 $J=4.4$ Hz、2H)、2.46(t、 $J=7.4$ Hz、2H)、2.04-1.97(m、2H)、1.45(s、9H)。

【0384】

中間化合物63'': ベンジル4-(2-アミノアセトキシ)ブタノエート

【化169】



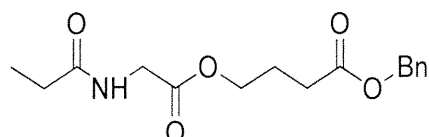
【0385】

TFA(3.0 mL)をベンジル4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノアセトキシ)ブタノエート(1.60 g、4.56 mmol)を含むDCM(15 mL)の溶液に0で添加し、反応物を同じ温度で2時間の間攪拌した。その後、溶媒を蒸発させ、標題化合物を得(1.2 g)、これを直接次の工程のために、さらに精製せずに使用した。

【0386】

中間化合物63''': ベンジル4-(2-プロピオンアミドアセトキシ)ブタノエート

【化170】



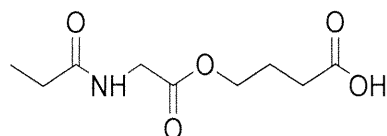
【0387】

塩化プロピオニル(162 mg、1.75 mmol)を1滴ずつ、ベンジル4-(2-アミノアセトキシ)ブタノエート(400 mg、1.59 mmol)および Et_3N (0.66 mL、4.78 mmol)を含むDCM(10 mL)の溶液に0で添加した。反応物を温めさせ、25で16時間の間攪拌した。その後、反応を、水(10 mL)により5分間の間攪拌しながら停止させた。水相をDCM(10 mL×3)で抽出し、有機相を合わせ、ブライン(20 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムにより $\text{PE}/\text{EA}=1:1$ を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た(440 mg、90%)。

【0388】

化合物63: 4-(2-プロピオンアミドアセトキシ)ブタン酸

【化171】



【0389】

Pd/C (50 mg)をベンジル4-(2-プロピオンアミドアセトキシ)ブタノエート(400 mg、1.3 mmol)を含むMeOH(10 mL)の溶液に添加し、混合物

10

20

30

40

50

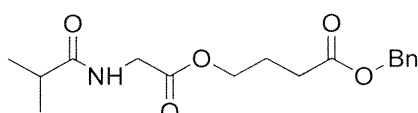
を25℃で16時間の間、H₂雰囲気下にて撹拌した。その後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、PE/E A = 1 : 50を用いて精製し、標題化合物を白色固体として得た(170 mg、60%)。¹H NMRを、400 MHzで、CD₃ODを溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 4.18 (t、J = 6.2 Hz、2H)、3.92 (s、2H)、2.39 (t、J = 7.4 Hz、2H)、2.27 (q、J = 7.6 Hz、2H)、1.98 - 1.91 (m、2H)、1.14 (t、J = 7.6 Hz、3H)。

【0390】

実施例1-64

中間化合物64'：ベンジル4-(2-イソブチルアミドアセトキシ)ブタノエート

【化172】



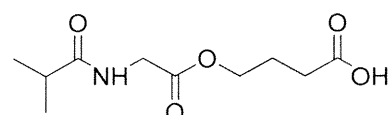
【0391】

塩化イソブチリル(0.8 g、7.5 mmol)を1滴ずつ、ベンジル4-(2-アミノアセトキシ)ブタノエート(1.57 g、6.26 mmol)およびEt₃N(1.58 mL、15.7 mmol)を含むDCM(20 mL)の溶液に0℃で添加した。反応物を25℃で16時間の間撹拌し、その後、ブライン(2×10 mL)で洗浄した。有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をprep-HPLCにより精製し、標題化合物を無色油として得た(0.8 g、40%)。¹H NMRを、600 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7.45 - 7.27 (m、5H)、5.93 (br. s.、1H)、5.12 (s、2H)、4.20 (t、J = 6.3 Hz、2H)、4.00 (d、J = 4.8 Hz、2H)、2.50 - 2.37 (m、3H)、2.04 - 1.99 (m、2H)、1.18 (d、J = 7.2 Hz、6H)。

【0392】

化合物64：4-(2-イソブチルアミドアセトキシ)ブタン酸

【化173】



【0393】

Pd/C(75 mg)をベンジル4-(2-イソブチルアミドアセトキシ)ブタノエート(0.75 g、2.3 mmol)を含むEA(10 mL)の溶液に添加した。反応物をH₂雰囲気下、16時間の間25℃で撹拌した。反応物を濾過し、濾液を濃縮させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、PE/E A = 5 : 1 - 3 : 1を用いて精製し、標題化合物を白色固体として得た(270 mg、50%)。¹H NMRを、400 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 6.04 (br. s.、1H)、4.24 (t、J = 6.2 Hz、2H)、4.03 (d、J = 5.2 Hz、2H)、2.57 - 2.36 (m、3H)、2.06 - 1.99 (m、2H)、1.18 (d、J = 7.2 Hz、6H)。

【0394】

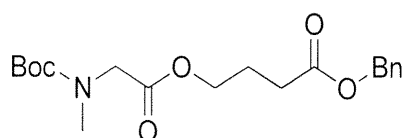
実施例1-65

中間化合物65'：

ベンジル4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)メチルアミノアセトキシ)ブタノ

エート

【化174】



【0395】

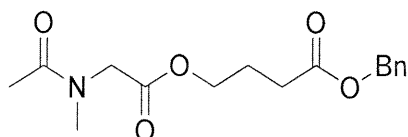
2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) メチルアミノ) 酢酸 (5 . 0 g 、 2 6 . 4 5 mmol) 、 ベンジル 4 - ヒドロキシブタノエート (4 . 6 g 、 2 3 . 7 1 mmol) 、 DCC (6 . 0 g 、 2 9 . 0 7 mmol) および DMA P (cat .) を含む DCM (1 0 0 mL) の混合物を 2 5 ℃ で 1 6 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、PE / EA = 1 0 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (8 . 0 g 、 8 3 %) 。 ¹ H NMR を、4 0 0 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7 . 3 5 - 7 . 2 6 (m 、 5 H) 、 5 . 1 2 (s 、 2 H) 、 4 . 1 7 (q 、 J = 5 . 6 Hz 、 2 H) 、 3 . 9 4 (s 、 1 H) 、 3 . 8 6 (s 、 1 H) 、 2 . 9 0 (d 、 J = 6 . 8 Hz 、 3 H) 、 2 . 4 5 (t 、 J = 7 . 4 Hz 、 2 H) 、 2 . 0 2 - 1 . 9 7 (m 、 2 H) 、 1 . 4 3 (d 、 J = 1 9 . 6 Hz 、 9 H) 。

【0396】

中間化合物 65' :

ベンジル 4 - (2 - (N - メチルアセトアミド) アセトキシ) ブタノエート

【化175】



【0397】

TFA (8 . 0 mL) をベンジル 4 - (2 - (t e r t - ブトキシカルボニル) メチルアミノアセトキシ) ブタノエート (8 . 0 g 、 2 1 . 8 9 mmol) を含む DCM (8 0 mL) の溶液に 0 ℃ で添加し、反応物を同じ温度で 2 時間の間攪拌した。その後、溶媒を蒸発させ、残渣 (5 . 8 g) を直接、次の工程のために使用した。

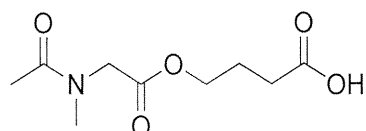
【0398】

上記残渣 (5 . 8 g) を DCM (6 0 mL) に溶解し、これに Et₃N (9 . 2 mL 、 6 5 . 5 8 mmol) を添加し、続いて、塩化アセチル (3 . 4 g 、 4 3 . 7 2 mmol) を 0 ℃ で添加した。反応物を温めさせ、2 5 ℃ で 1 6 時間の間攪拌した。その後、溶媒を蒸発させ、残渣を prep - HPLC により精製し、標題化合物を無色油として得た (4 . 0 g 、 5 9 %) 。 ¹ H NMR を、4 0 0 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7 . 3 5 - 7 . 3 1 (m 、 5 H) 、 5 . 1 0 (s 、 2 H) 、 4 . 1 4 (t 、 J = 6 . 2 Hz 、 2 H) 、 4 . 0 6 (s 、 2 H) 、 3 . 0 3 (s 、 3 H) 、 2 . 4 3 (t 、 J = 7 . 4 Hz 、 2 H) 、 2 . 1 0 (s 、 2 H) 、 2 . 1 1 - 1 . 9 6 (m 、 3 H) 。

【0399】

化合物 65 : 4 - (2 - (N - メチルアセトアミド) アセトキシ) ブタン酸

【化 176】



【0400】

Pd/C (400 mg) をベンジル 4 - (2 - (N - メチルアセトアミド) アセトキシ) ブタノエート (4 . 0 g 、 13 . 01 mmol) を含む MeOH (40 mL) の溶液に添加し、反応物を 25 で 16 時間の間 H₂ 雰囲気下で撹拌した。その後、反応混合物を濾過した。濾液を濃縮し、残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、PE/EA = 1 : 10 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (1 . 2 g 、 42 %)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 5 . 92 (br . s . 、 1 H) 、 4 . 20 (t 、 J = 6 . 2 Hz 、 2 H) 、 4 . 11 (s 、 2 H) 、 3 . 09 (s 、 3 H) 、 2 . 42 (t 、 J = 7 . 2 Hz 、 2 H) 、 2 . 16 (s 、 3 H) 、 2 . 02 - 1 . 95 (m 、 2 H)。

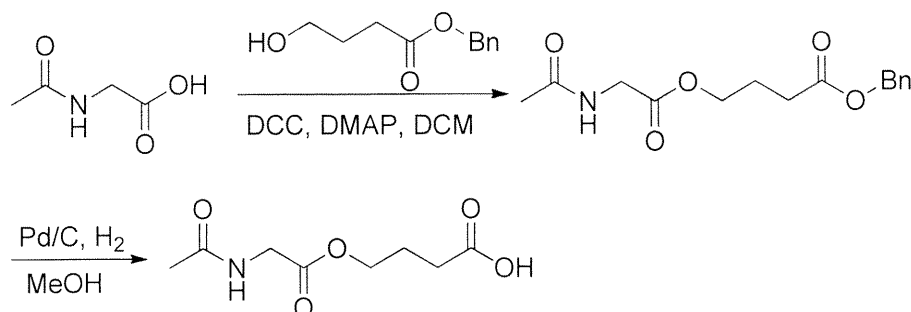
10

【0401】

スキーム 4 :

【化 177】

20



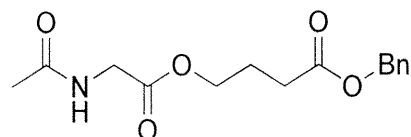
【0402】

30

実施例 1 - 66

中間化合物 66' : ベンジル 4 - (2 - アセトアミドアセトキシ) ブタノエート

【化 178】



【0403】

2 - アセトアミド酢酸 (362 mg 、 3 . 09 mmol) 、 DCC (584 mg 、 2 . 83 mmol) および DMAP (5 mg) をベンジル 4 - ヒドロキシブタノエート (500 mg 、 2 . 58 mmol) を含む DCM (20 mL) の撹拌溶液に添加した。反応物を 25 で 16 時間の間撹拌した。その後、反応混合物を濾過した。濾液を飽和 NH₄Cl 水溶液 (15 mL) で洗浄し、有機相を分離し、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を prep - HPLC により精製し、標題化合物を結晶固体として得た (320 mg 、 42 %)。¹H NMR を、400 MHz で、CD₃OD を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7 . 36 - 7 . 31 (m 、 5 H) 、 5 . 13 (s 、 2 H) 、 4 . 17 (t 、 J = 6 . 2 Hz 、 2 H) 、 3 . 88 (s 、 2 H) 、 2 . 48 (t 、 J = 7 . 4 Hz 、 2 H) 、 2 . 01 - 1 . 94 (m 、 5 H)。

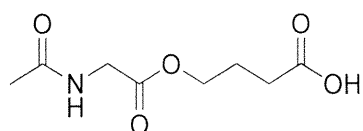
40

【0404】

50

化合物 66 : 4 - (2 - アセトアミドアセトキシ) ブタン酸

【化 179】



【0405】

Pd / C (30 mg) をベンジル 4 - (2 - アセトアミドアセトキシ) ブタノエート (280 mg、0.96 mmol) を含むメタノール (10 mL) の溶液に添加し、反応物を 25 °C で H₂ 雰囲気下、16 時間の間攪拌した。完了後、反応混合物をセライト (登録商標) (珪藻土) に通して濾過し、濾液を濃縮させた。残渣を prep - HPLC により精製し、標題化合物を結晶固体として得た (110 mg、57%)。¹H NMR を、400 MHz で、CD₃OD を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 4.18 (t、J = 6.4 Hz、2H)、3.92 (s、2H)、2.39 (t、J = 7.4 Hz、2H)、2.00 (s、3H)、1.98 - 1.91 (m、2H)。

10

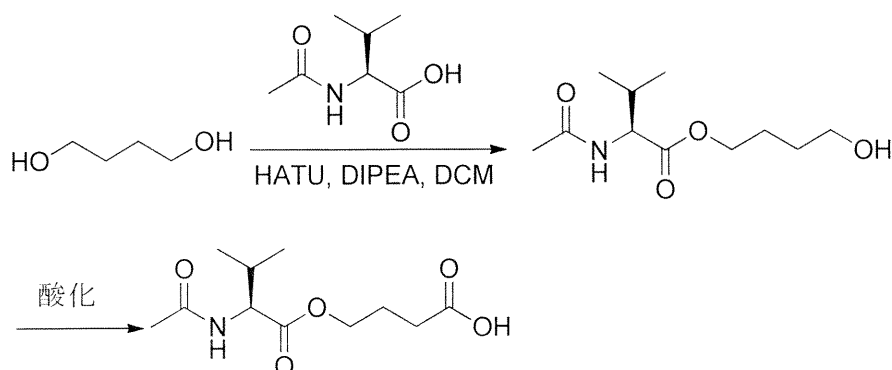
【0406】

実施例 1 - 67

スキーム 5 :

20

【化 180】



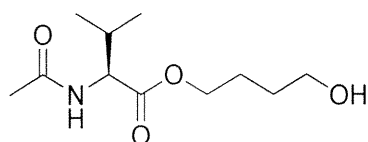
30

【0407】

中間化合物 67' :

(S) - 4 - ヒドロキシブチル 2 - アセトアミド - 3 - メチルブタノエート

【化 181】



40

【0408】

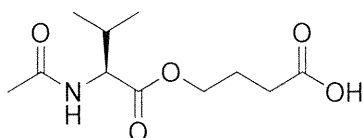
HATU (5258 mg、13.84 mmol) および DIPEA (3245 mg、25.16 mmol) を (S) - 2 - アセトアミド - 3 - メチルブタン酸 (2 g、12.58 mmol) およびブタン - 1,4 - ジオール (3396 mg、37.74 mmol) を含む DCM (50 mL) の攪拌溶液に添加した。反応物を 25 °C で 16 時間の間攪拌した。その後、混合物を濃縮させ、残渣を prep - HPLC により精製し、標題化合物を無色油として得た (600 mg、21%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃

50

を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 5.96 (d、J = 8.0 Hz、1H)、4.54 (dd、J = 5.0、8.6 Hz、1H)、4.26 - 4.11 (m、2H)、3.69 (t、J = 6.4 Hz、2H)、2.18 - 2.11 (m、1H)、2.05 (s、3H)、1.79 - 1.72 (m、2H)、1.69 - 1.65 (m、2H)、0.95 (d、J = 6.8 Hz、3H)、0.91 (d、J = 6.8 Hz、3H)。

【0409】

化合物67：(S)-4-(2-アセトアミド-3-メチルブタノイルオキシ)ブタン酸
【化182】



10

【0410】

ジヨーンズ試薬を1滴ずつ、(S)-4-ヒドロキシブチル2-アセトアミド-3-メチルブタノエート(500mg、2.16mmol)およびセライト(登録商標)(珪藻土、1g)を含むアセトン(10mL)の攪拌混合物に0で添加した。反応は0で1時間以上進行し、反応進行をTLCによりモニタした。完了後、反応混合物をイソプロパノール滴により反応停止させ、EA(10mL)で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキをEA(10mL)で洗浄し、濾液を合わせ、ブライン(5mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣をprep-HPLCにより精製し、標題化合物を結晶固体として得た(190mg、36%)。¹H NMRを、400MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 6.18 (d、J = 7.2 Hz、1H)、4.55 (dd、J = 4.8、8.4 Hz、1H)、4.30 - 4.24 (m、1H)、4.20 - 4.14 (m、1H)、2.47 (t、J = 7.0 Hz、2H)、2.20 - 2.12 (m、1H)、2.09 (s、3H)、2.06 - 1.98 (m、2H)、0.95 (d、J = 6.8 Hz、3H)、0.91 (d、J = 6.8 Hz、3H)。

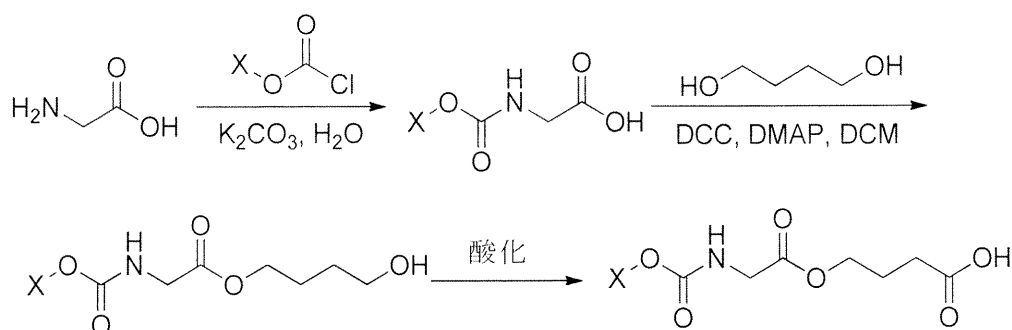
20

【0411】

スキーム6：

30

【化183】



40

【0412】

実施例1-68

中間化合物68'：2-(エトキシカルボニルアミノ)酢酸

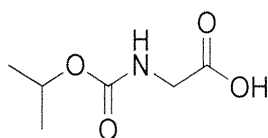
L)で洗浄し、濾液を合わせ、ブライン(5 mL × 2)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、 $\text{DCM}/\text{EA} = 20:1 - 5:1$ を用いて精製し、標題化合物を白色固体として得た(190 mg、36%)。 ^1H NMRを、400 MHzで、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： $\delta = 5.20$ (br. s.、1H)、4.23(t、 $J = 6.4$ Hz、2H)、4.14(q、 $J = 7.2$ Hz、2H)、3.96(d、 $J = 5.6$ Hz、2H)、2.46(t、 $J = 7.2$ Hz、2H)、2.04 - 1.97(m、2H)、1.25(t、 $J = 7.0$ Hz、3H)。

【0418】

実施例 1 - 69

中間化合物 69' : 2 - (イソプロポキシカルボニルアミノ)酢酸

【化187】



【0419】

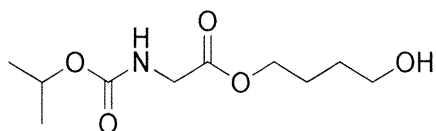
イソプロピルカルボノクロリダート(2.1 g、17.3 mmol)を1滴ずつ、グリシン(1.0 g、13.3 mmol)および K_2CO_3 (4.8 g、34.6 mmol)を含む水溶液(30 mL)に0 で添加した。反応物を25 まで温め、16時間の間攪拌した。その後、反応混合物をEA(2 × 20 mL)で抽出した。水相を分離し、冷濃HClでpH = 2まで酸性化し、これをEA(2 × 30 mL)で抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物を白色固体として得た(2.0 g、93%)。 ^1H NMRを、400 MHzで、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： $\delta = 5.21$ (br. s.、1H)、4.98 - 4.89(m、1H)、4.02 - 3.96(m、2H)、1.26 - 1.23(m、6H)。

【0420】

中間化合物 69'' :

4 - ヒドロキシブチル 2 - (イソプロポキシカルボニルアミノ)アセタート

【化188】



【0421】

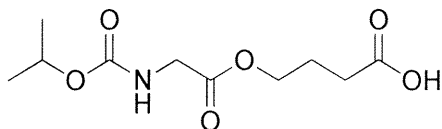
2 - (イソプロポキシカルボニルアミノ)酢酸(500 mg、3.1 mmol)、ブタン-1,4-ジオール(839 mg、9.3 mmol)、DCC(768 mg、3.7 mmol)およびDMAPI(10 mg)を含むDCM(10 mL)の混合物を25 で16時間の間攪拌した。その後、反応混合物を濾過し、濾液を水(2 × 20 mL)で洗浄した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、 $\text{PE}/\text{EA} = 10:1 - 1:1$ を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た(500 mg、69%)。 ^1H NMRを、400 MHzで、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： $\delta = 5.10$ (br. s.、1H)、4.95 - 4.88(m、1H)、4.20(t、 $J = 6.4$ Hz、2H)、3.95(d、 $J = 5.6$ Hz、2H)

)、3.68 (t、J = 6.2 Hz、2H)、1.79 - 1.72 (m、2H)、1.67 - 1.57 (m、2H)、1.24 (d、J = 6.4 Hz、6H)。

【0422】

化合物69：4-(2-(イソプロポキシカルボニル)アミノアセトキシ)ブタン酸

【化189】



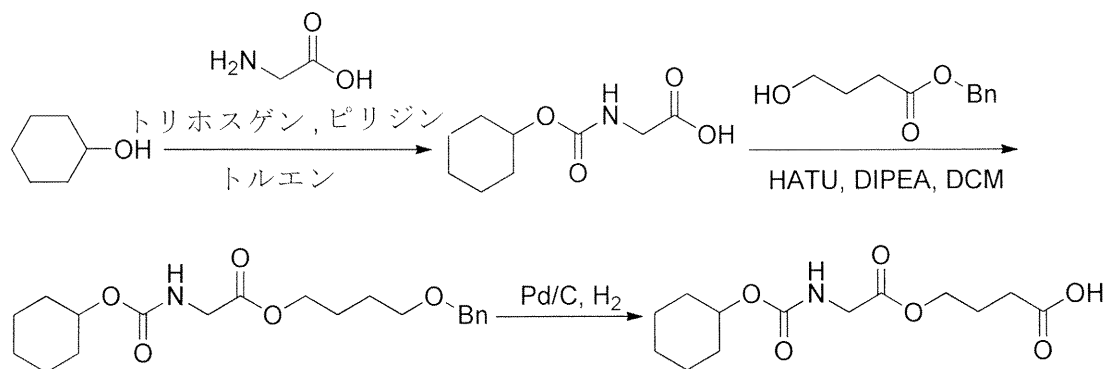
【0423】

ジョーンズ試薬を少しずつ、4-ヒドロキシブチル2-(イソプロポキシカルボニルアミノ)アセタート(500mg、2.1mmol)およびセライト(登録商標)(珪藻土、1.5g)を含むアセトン(10mL)の混合物に0で添加した。反応は0で30分以上進行し、反応進行をTLCによりモニタした。完了後、反応混合物をイソプロパノール滴により反応停止させ、EA(20mL)で希釈し、濾過した。濾過ケーキをEA(10mL)で洗浄し、濾液を合わせ、ブライン(5mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣をprep-HPLCにより精製し、標題化合物を白色固体として得た(220mg、42%)。¹H NMRを、400MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： = 5.13 (br. s.、1H)、4.95 - 4.89 (m、1H)、4.22 (t、J = 6.2 Hz、2H)、3.95 (d、J = 5.6 Hz、2H)、2.46 (t、J = 7.2 Hz、2H)、2.04 - 1.97 (m、2H)、1.24 (d、J = 6.4 Hz、6H)。

【0424】

スキーム7：

【化190】

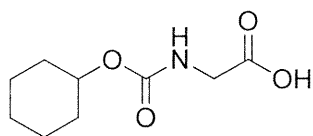


【0425】

実施例1-70

中間化合物70'：2-(2-(シクロヘキシルオキシ)カルボニルアミノ)酢酸

【化191】



【0426】

ピリジン(1.2g、15.0mmol)を1滴ずつ、トリホスゲン(3.6g、12.0mmol)を含むトルエン(20mL)の溶液に0で添加し、形成した黄色スラリー

ーを0.5時間の間撈拌した。その後、シクロヘキサノール(1.0 g、10.0 mmol)を含むトルエン(10 mL)の溶液を1滴ずつ、0 で添加した。反応物を温めさせ、25 でさらに1時間の間撈拌し、その後、水(30 mL)の添加により反応停止させた。得られた水相をEA(2×20 mL)で抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を直接次の工程のために、精製せずに使用した。

【0427】

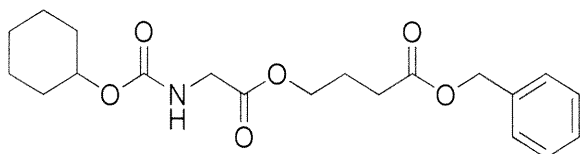
上記粗シクロヘキシルカルボノクロリダートを1滴ずつ、グリシン(675 mg、9.0 mmol)およびK₂CO₃(3.5 g、25.0 mmol)を含む水溶液(20 mL)に0 で添加した。反応物を温めさせ、25 で16時間の間撈拌した。その後、反応混合物をEA(2×30 mL)で抽出した。水相を分離し、冷濃HClでpH=2まで酸性化し、これをEA(2×30 mL)で抽出した。有機層を合わせNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物を白色固体として得た(0.9 g、45%)。¹H NMRを、400 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 5.14 (br. s.、1H)、4.79 - 4.59 (m、1H)、4.07 - 3.92 (m、2H)、1.95 - 1.80 (m、2H)、1.73 - 1.70 (m、2H)、1.61 - 1.14 (m、6H)。

【0428】

中間化合物70'：

ベンジル4-(2-((シクロヘキシルオキシ)カルボニルアミノ)アセトキシ)ブタノエート

【化192】



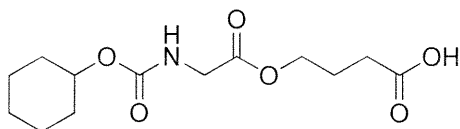
【0429】

2-((シクロヘキシルオキシ)カルボニルアミノ)酢酸(850 mg、4.2 mmol)、ベンジル4-ヒドロキシブタノエート(985 mg、6.3 mmol)、HATU(1.9 g、5.1 mmol)およびDIPEA(819 mg、6.3 mmol)を含むDCM(20 mL)の溶液を25 で16時間の間撈拌した。その後、反応混合物を、DCM(10 mL)で希釈し、水(2×20 mL)で洗浄した。有機層を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによりPE/EA=100:1-5:1を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た(0.9 g、56%)。¹H NMRを、400 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7.42 - 7.29 (m、5H)、5.12 (s、2H)、5.08 (br. s.、1H)、4.77 - 4.55 (m、1H)、4.20 (t、J = 6.4 Hz、2H)、3.93 (d、J = 5.6 Hz、2H)、2.45 (t、J = 7.6 Hz、2H)、2.04 - 1.97 (m、2H)、1.87 - 1.85 (m、2H)、1.78 - 1.64 (m、2H)、1.58 - 1.46 (m、1H)、1.46 - 1.14 (m、5H)。

【0430】

化合物70：4-(2-((シクロヘキシルオキシ)カルボニルアミノアセトキシ)ブタン酸

【化193】



10

20

30

40

50

【0431】

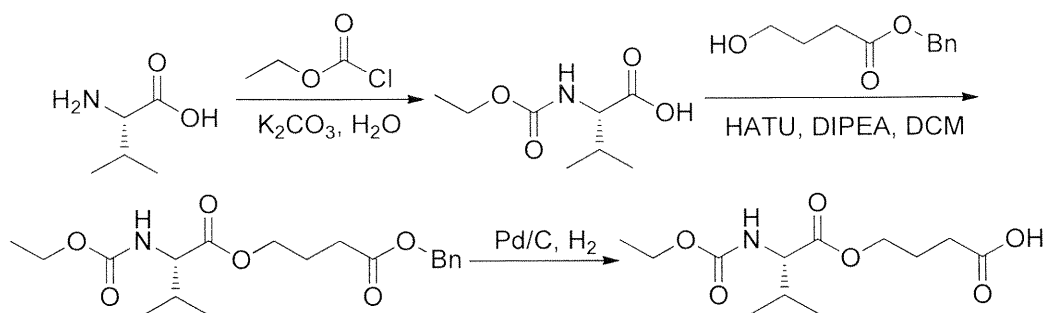
Pd/C (90 mg) をベンジル 4 - (2 - ((シクロヘキシルオキシ)カルボニルアミノ)アセトキシ)ブタノエート (900 mg、2.4 mmol) を含む EA (10 mL) の溶液に添加した。反応物を H₂ 雰囲気下 25 °C で 16 時間の間撹拌した。その後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、PE/EA = 10 : 1 - 1 : 1 を用いて精製し、標題化合物を白色固体として得た (220 mg、32%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 = 5.13 (br. s., 1H)、4.67 - 4.62 (m, 1H)、4.23 (t, J = 6.2 Hz, 2H)、3.95 (d, J = 6.0 Hz, 2H)、2.46 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.05 - 1.98 (m, 2H)、1.88 - 1.86 (m, 2H)、1.72 - 1.70 (m, 2H)、1.59 - 1.47 (m, 1H)、1.46 - 1.12 (m, 5H)。

10

【0432】

スキーム 8 :

【化194】



20

【0433】

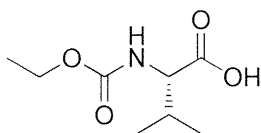
実施例 1 - 7 1

中間化合物 7 1 ' :

(S) - 2 - (エトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸

30

【化195】



【0434】

エチルカルボノクロリダート (1.9 g、17.3 mmol) を 1 滴ずつ、L - パリン (1.0 g、8.5 mmol) および K₂CO₃ (4.8 g、34.6 mmol) を含む水溶液 (30 mL) に 0 °C で添加した。反応物を温めさせ、25 °C で 16 時間の間撹拌した。その後、反応混合物を EA (2 × 20 mL) で抽出した。水相を分離し、冷濃 HCl で pH = 2 まで酸性化し、これを EA (2 × 30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物を無色油として得た (1.5 g、60%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 = 5.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、4.33 (dd, J = 4.6, 9.0 Hz, 1H)、4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、2.32 - 2.11 (m, 1H)、1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、1.01 (d, J = 6.4 Hz, 3H)、0.94 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

40

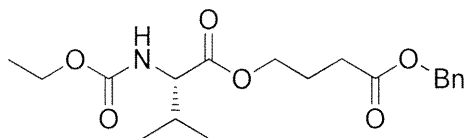
【0435】

中間化合物 7 1 ' ' :

50

(S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 4 - オキソブチル 2 - (エトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノエート

【化 196】



【0436】

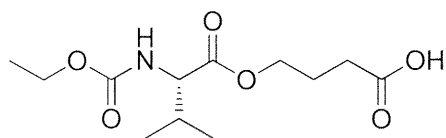
(S) - 2 - (エトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 (536 mg、2.8 mmol)、ベンジル 4 - ヒドロキシブタノエート (500 mg、2.6 mmol)、HATU (1.2 g、3.1 mmol) および DIPEA (499 mg、3.9 mmol) を含む DCM (20 mL) の溶液を 25 で 16 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を、DCM (10 mL) で希釈し、水 (2 x 20 mL) で洗浄した。有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムにより PE/EA = 20 : 1 - 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (370 mg、39%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： = 7.45 - 7.46 (m、5 H)、5.13 (s、2 H)、4.26 (dd、J = 4.8、8.8 Hz、1 H)、4.17 (t、J = 6.4 Hz、2 H)、4.11 (q、J = 7.2 Hz、2 H)、2.46 (t、J = 7.6 Hz、2 H)、2.21 - 2.07 (m、1 H)、2.04 - 1.97 (m、2 H)、1.24 (t、J = 7.0 Hz、3 H)、0.96 (d、J = 6.8 Hz、3 H)、0.87 (d、J = 6.8 Hz、3 H)。

【0437】

化合物 71 :

(S) - 4 - (2 - ((エトキシカルボニル)アミノ) - 3 - メチルブタノイルオキシ)ブタン酸

【化 197】



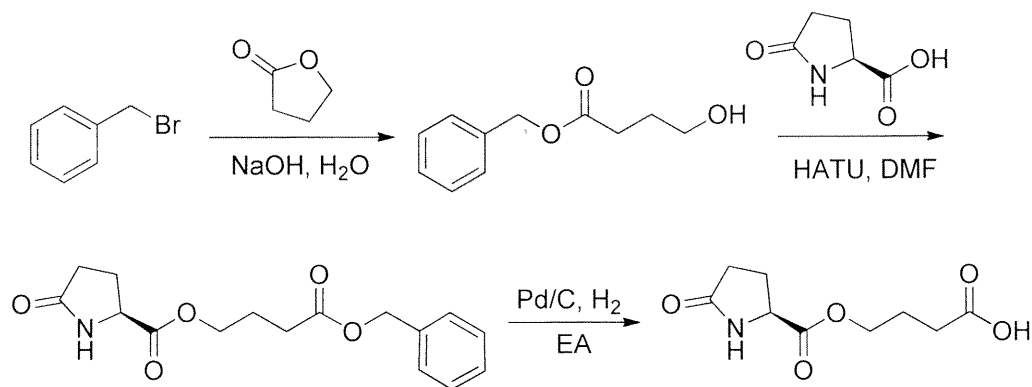
【0438】

Pd/C (40 mg) を (S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 4 - オキソブチル 2 - (エトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノエート (350 mg、1.0 mmol) を含む EA (10 mL) の溶液に添加した。反応物を H₂ 雰囲気下 25 で 16 時間の間攪拌した。反応物を濾過し、濾液を濃縮させ、標題化合物を無色油として得た (240 mg、91%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： = 5.16 (d、J = 8.8 Hz、1 H)、4.28 - 4.10 (m、5 H)、2.46 (t、J = 7.2 Hz、2 H)、2.25 - 2.08 (m、1 H)、2.05 - 1.96 (m、2 H)、1.25 (t、J = 7.0 Hz、3 H)、0.93 (dd、J = 7.0、31.4 Hz、6 H)。

【0439】

スキーム 9 :

【化 198】



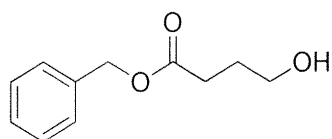
10

【0440】

実施例 1 - 72

中間化合物 72' : ベンジル 4 - ヒドロキシブタノエート

【化 199】



20

【0441】

ジヒドロフラン - 2 (3H) - オン (5.1 g、59.2 mmol) および NaOH (2.37 g、59.2 mmol) を含む H₂O (60 mL) の混合物を 100 °C で 1 時間の間加熱した。透明溶液をその後、冷却し、濃縮した。得られた固体をトルエンに懸濁させ、濃縮して、H₂O を除去した。得られた固体をアセトン (60 mL) に懸濁させ、これに TBAF (772 mg、2.96 mmol) および (ブロメチル) ベンゼン (12.2 g、71.1 mmol) を添加した。反応物を 3 時間の間還流させながら加熱した。その後、反応混合物を EA (150 mL) と H₂O (100 mL) の間で分配させた。有機層を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 2 : 1 - 1 : 2 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (8.5 g、74%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7.37 - 7.34 (m、5H)、5.13 (s、2H)、3.68 (t、J = 6.2 Hz、2H)、2.50 (t、J = 7.2 Hz、2H)、1.94 - 1.87 (m、2H)。

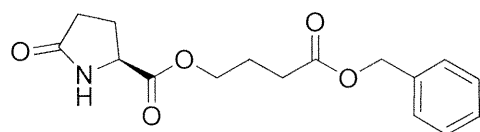
30

【0442】

中間化合物 72'' :

(S) - 4 - (ベンジロキシ) - 4 - オキソブチル 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキシレート

【化 200】



40

【0443】

HATU (2.9 g、7.7 mmol) および DIPEA (998 mg、7.7 mmol) を L - ピログルタミン酸 (731 mg、5.7 mmol) および ベンジル 4 - ヒドロキシブタノエート (1.0 g、5.1 mmol) を含む DMF (20 mL) の溶液に添加した。混合物を 25 °C で 16 時間の間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣を prep - HPLC により精製し、標題化合物を無色油として得た (0.9 g、57%)。¹H NMR

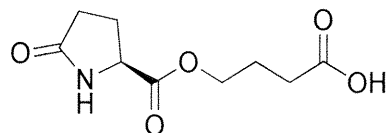
50

を、400 MHzで、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： $\delta = 7.39 - 7.33$ (m、5 H)、 6.34 (br. s.、1 H)、 5.13 (s、2 H)、 4.21 (t、 $J = 6.0$ Hz、3 H)、 $2.53 - 2.28$ (m、5 H)、 $2.27 - 2.13$ (m、1 H)、 $2.09 - 1.96$ (m、2 H)。

【0444】

化合物72：(S)-4-(5-オキソピロリジン-2-カルボニルオキシ)ブタン酸

【化201】



10

【0445】

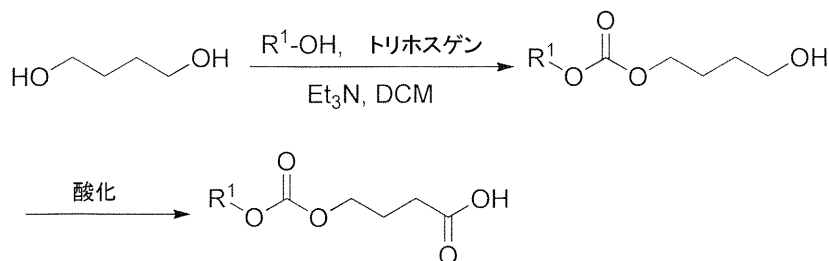
Pd/C (90 mg) を (S)-4-(ベンジルオキシ)-4-オキソブチル 5-オキソピロリジン-2-カルボキシレート (900 mg、3.0 mmol) を含む EA (20 mL) の溶液に添加した。反応物を H_2 雰囲気下 25 で 16 時間の間撹拌した。その後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮させ、標題化合物を白色固体として得た (580 mg、91%)。 ^1H NMR を、400 MHzで、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： $\delta = 7.98$ (br. s.、1 H)、 $4.31 - 4.16$ (m、3 H)、 $2.52 - 2.39$ (m、5 H)、 $2.35 - 2.19$ (m、1 H)、 $2.06 - 1.94$ (m、2 H)。

20

【0446】

スキーム10：

【化202】



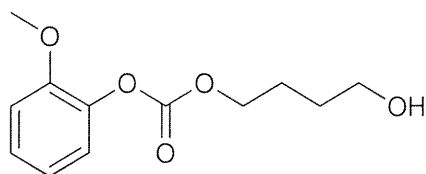
30

【0447】

実施例1-73

中間化合物73'：4-ヒドロキシブチル(2-メトキシフェニル)カーボネート

【化203】



40

【0448】

2-メトキシフェノール (1 g、8.06 mmol) および Et_3N (977 mg、9.68 mmol) を含む DCM (10 mL) の溶液を 1 滴ずつ、トリホスゲン (788 mg、2.66 mmol) を含む DCM (10 mL) の撹拌溶液に 0 で 10 分間添加した。その後、反応物を徐々に温めさせ、25 で 2 時間の間撹拌した。上記反応溶液を 1 滴ずつ、ブタン-1,4-ジオール (2.18 g、24.19 mmol) を含む DCM (10 mL) の撹拌溶液に 0 で 10 分間添加し、その後、反応混合物を 25 で 14 時間の間撹拌した。その後、反応混合物を、水 (10 mL) で希釈し、分離し、有機相をブライ

50

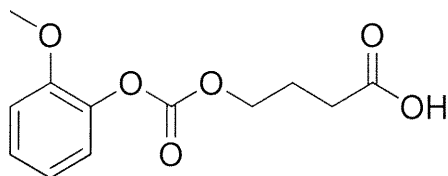
ン(10 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、 $\text{DCM}/\text{EA} = 10:1$ を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た(350 mg、27%)。 ^1H NMRを、400 MHzで、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： $\delta = 7.22$ (t、 $J = 8.0$ Hz、1 H)、 7.13 (d、 $J = 6.8$ Hz、1 H)、 $6.99 - 6.93$ (m、2 H)、 4.30 (t、 $J = 6.4$ Hz、2 H)、 3.86 (s、3 H)、 3.72 (t、 $J = 6.2$ Hz、2 H)、 $1.89 - 1.82$ (m、2 H)、 $1.75 - 1.68$ (m、2 H)。

【0449】

化合物73：4-((2-メトキシフェノキシ)カルボニルオキシ)ブタン酸

10

【化204】



【0450】

ジョーンズ試薬を1滴ずつ、4-ヒドロキシブチル(2-メトキシフェニル)カーボネート(350 mg、1.46 mmol)およびセライト(登録商標)(珪藻土、700 mg)を含むアセトン(5 mL)の攪拌混合物に0で添加した。反応は0で1時間以上進行し、反応進行をTLCによりモニタした。完了後、反応物を、イソプロパノール滴により反応停止させ、EAで希釈し(15 mL)、その後、濾過した。濾過ケーキをEA(5 mL)で洗浄し、濾液を合わせ、ブライン(5 mL x 2)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、 $\text{DCM}/\text{EA} = 10:1$ を用いて精製し、標題化合物を結晶固体として得た(180 mg、49%)。 ^1H NMRを、400 MHzで、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： $\delta = 7.22$ (t、 $J = 8.0$ Hz、1 H)、 7.13 (d、 $J = 6.8$ Hz、1 H)、 $6.99 - 6.93$ (m、2 H)、 4.33 (t、 $J = 6.2$ Hz、2 H)、 3.86 (s、3 H)、 2.55 (t、 $J = 7.4$ Hz、2 H)、 $2.12 - 2.05$ (m、2 H)。

20

30

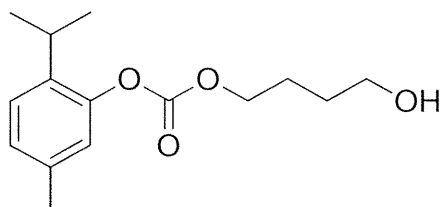
【0451】

実施例1-74

中間化合物74'：

4-ヒドロキシブチル(2-イソプロピル-5-メチルフェニル)カーボネート

【化205】



40

【0452】

2-イソプロピル-5-メチルフェノール(1 g、6.67 mmol)および Et_3N (741 mg、7.33 mmol)を含むDCM(10 mL)の溶液を1滴ずつ、トリホスゲン(651 mg、2.20 mmol)を含むDCM(10 mL)の攪拌溶液に0で10分間添加した。その後、反応物を徐々に温めさせ、0-25で2時間の間攪拌した。上記反応溶液を1滴ずつ、ブタン-1,4-ジオール(1.8 g、20 mmol)を含むDCM(10 mL)の攪拌溶液に0で10分間添加し、その後、反応混合物を0-25で14時間の間攪拌した。その後、反応混合物を、水(10 mL)で希釈し、分離し

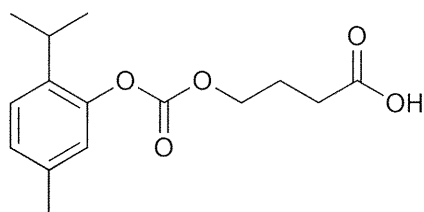
50

、有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、 $\text{Hex}/\text{EA}=3:1$ を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た（９００ｍｇ、５１％）。 ^1H NMRを、４００MHzで、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： $\delta=7.19$ （d、 $J=8.0\text{Hz}$ 、１H）、 7.04 （d、 $J=7.8\text{Hz}$ 、１H）、 6.90 （s、１H）、 4.30 （t、 $J=6.4\text{Hz}$ 、２H）、 3.72 （t、 $J=6.2\text{Hz}$ 、２H）、 $3.10-3.03$ （m、１H）、 2.32 （s、３H）、 $1.89-1.82$ （m、２H）、 $1.75-1.68$ （m、２H）、 1.20 （d、 $J=7.2\text{Hz}$ 、６H）。

【０４５３】

化合物７４：４－（（２－イソプロピル－５－メチルフェノキシ）カルボニルオキシ）ブタン酸

【化２０６】



【０４５４】

ジョーンズ試薬を１滴ずつ、４－ヒドロキシブチル（２－イソプロピル－５－メチルフェニル）カーボネート（９００ｍｇ、３.３８mmol）およびセライト（登録商標）（珪藻土、１.８ｇ）を含むアセトン（１０ｍＬ）の攪拌混合物に０で添加した。反応は０で１時間以上進行し、反応進行をＴＬＣによりモニタした。完了後、反応物を、イソプロパノール滴により反応停止させ、 EA （３０ｍＬ）で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA （１０ｍＬ）で洗浄し、濾液を合わせ、ブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、 $\text{DCM}/\text{EA}=8:1$ を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た（５００ｍｇ、５３％）。 ^1H NMRを、４００MHzで、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： $\delta=7.19$ （d、 $J=8.0\text{Hz}$ 、１H）、 7.04 （d、 $J=7.8\text{Hz}$ 、１H）、 6.90 （s、１H）、 4.32 （t、 $J=6.2\text{Hz}$ 、２H）、 $3.09-3.02$ （m、１H）、 2.55 （t、 $J=7.2\text{Hz}$ 、２H）、 2.32 （s、３H）、 $2.13-2.06$ （m、２H）、 1.20 （d、 $J=6.8\text{Hz}$ 、６H）。

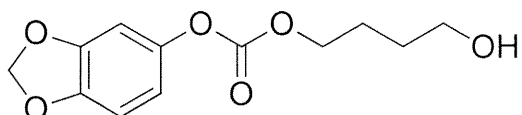
【０４５５】

実施例１－７５

中間化合物７５'：

ベンゾ[d][1,3]ジオキソール－５－イル（４－ヒドロキシブチル）カーボネート

【化２０７】



【０４５６】

ベンゾ[d][1,3]ジオキソール－５－オール（１ｇ、７.２５mmol）および Et_3N （８７８ｍｇ、８.７０mmol）を含む DCM （１０ｍＬ）の溶液を１滴ずつ、トリホスゲン（７０８ｍｇ、２.３９mmol）を含む DCM （１０ｍＬ）の攪拌溶液に０で１０分間添加した。その後、反応物を徐々に温めさせ、 $0-25^\circ\text{C}$ で２時間の間攪拌した。上記反応溶液を１滴ずつ、ブタン－１，４－ジオール（１.９６ｇ、２１.７４mmol）を含む DCM （１０ｍＬ）の攪拌溶液に０で１０分間添加し、その後、反

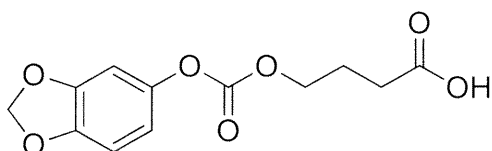
応混合物を 0 - 25 で 14 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を、水 (10 mL) で希釈し、分離し、有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮し、残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、DCM/EA = 10 : 1 を用いて精製し、標題化合物を黄色油として得た (500 mg, 27%)。 ^1H NMR を、400 MHz で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 δ = 6.75 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、6.67 (d、J = 2.0 Hz、1 H)、6.60 (dd、J = 2.0、8.4 Hz、1 H)、5.97 (s、2 H)、4.26 (t、J = 6.6 Hz、2 H)、3.68 (t、J = 6.2 Hz、2 H)、1.85 - 1.78 (m、2 H)、1.71 - 1.64 (m、2 H)。

10

【0457】

化合物 75 : 4 - ((ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)カルボニルオキシ)ブタン酸

【化208】



【0458】

ジョーンズ試薬を 1 滴ずつ、ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル(4-ヒドロキシブチル)カーボネート (500 mg、1.97 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、1 g) を含むアセトン (10 mL) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、イソプロパノール滴により反応停止させ、EA (30 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (10 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、ブライン (10 mL x 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、DCM/EA = 8 : 1 を用いて精製し、標題化合物を褐色固体として得た (300 mg、57%)。 ^1H NMR を、400 MHz で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 δ = 6.77 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、6.69 (d、J = 1.6 Hz、1 H)、6.62 (dd、J = 2.0、8.4 Hz、1 H)、5.99 (s、2 H)、4.30 (t、J = 6.2 Hz、2 H)、2.54 (t、J = 7.2 Hz、2 H)、2.11 - 2.05 (m、2 H)。

20

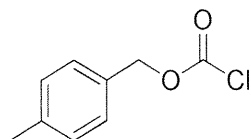
30

【0459】

実施例 1 - 76

中間化合物 76' : 4 - メチルベンジルカルボクロリダート

【化209】



40

【0460】

ピリジン (4.86 g、61.48 mmol) をトリホスゲン (14.5 g、49.18 mmol) を含むトルエン (100 mL) の攪拌溶液に 0 で添加し、混合物を 30 分間攪拌させた。その後、p-トリルメタノール (5 g、40.98 mmol) を含むトルエン (50 mL) の溶液を 1 滴ずつ、30 分間添加し、その後、反応は 0 でさらに 1 時間の間進行した。反応混合物を水 (50 mL) と EA (100 mL) の間で分配させ、有機相を分離し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、PE/EA = 10 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得

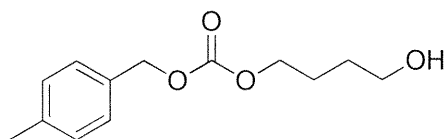
50

た (6 g、79%)。

【 0 4 6 1 】

中間化合物 76' : 4 - ヒドロキシブチル 4 - メチルベンジルカーボネート

【 化 2 1 0 】



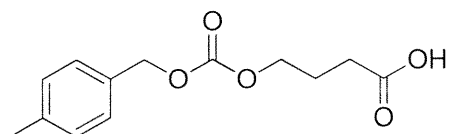
【 0 4 6 2 】

4 - メチルベンジルカルボノクロリダート (3 g、16.30 mmol) を含む DCM (20 mL) を 1 滴ずつ、Et₃N (5 g、49.50 mmol) およびブタン - 1, 4 - ジオール (4.4 g、48.89 mmol) を含む DCM (40 mL) の攪拌溶液に 0 で 15 分間添加した。反応物を 25 で 16 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を、水 (30 mL) で希釈し、水相を分離した。得られた有機相をブライン (15 mL) で洗淨し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、PE/EA = 3 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (700 mg、18%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： = 7.28 (d、J = 8.0 Hz、2 H)、7.17 (d、J = 7.6 Hz、2 H)、5.11 (s、2 H)、4.18 (t、J = 6.4 Hz、2 H)、3.67 (t、J = 6.4 Hz、2 H)、2.35 (s、3 H)、1.80 - 1.73 (m、2 H)、1.68 - 1.61 (m、2 H)。

【 0 4 6 3 】

化合物 76 : 4 - ((4 - メチルベンジル) オキシカルボニルオキシ) ブタン酸

【 化 2 1 1 】



【 0 4 6 4 】

ジョーンズ試薬を 1 滴ずつ、4 - ヒドロキシブチル 4 - メチルベンジルカーボネート (700 mg、2.94 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、1.4 g) を含むアセトン (10 mL) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、イソプロパノール滴により反応停止させ、EA (20 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (10 mL) で洗淨し、濾液を合わせ、ブライン (10 mL x 2) で洗淨し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、PE/EA = 2 : 1 を用いて精製し、標題化合物を結晶固体として得た (400 mg、54%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： = 7.28 (d、J = 8.0 Hz、2 H)、7.17 (d、J = 8.0 Hz、2 H)、5.11 (s、2 H)、4.20 (t、J = 6.4 Hz、2 H)、2.47 (t、J = 7.2 Hz、2 H)、2.35 (s、3 H)、2.03 - 1.96 (m、2 H)。

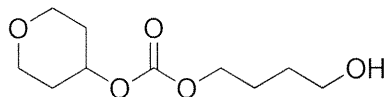
【 0 4 6 5 】

実施例 1 - 77

中間化合物 77' :

4 - ヒドロキシブチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) カーボネート

【化 2 1 2】



【0 4 6 6】

テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール (1 . 0 g 、 9 . 8 m m o l) および Et_3N (1 . 2 g 、 1 1 . 8 m m o l) を含む DCM (1 0 m L) の溶液を 1 滴ずつ、トリホスゲン (1 . 0 g 、 3 . 2 m m o l) を含む DCM (1 0 m L) の溶液に 0 で添加した。添加が完了した後、反応物を 0 で 1 時間の間攪拌した。その後、上記スラリーを 1 滴ずつ、ブタン - 1 , 4 - ジオール (2 . 7 g 、 2 9 . 4 m m o l) を含む DCM (1 0 m L) の懸濁液に 0 で添加した。得られた混合物を徐々に 2 5 まで温めさせ、1 6 時間の間攪拌した。反応物を水 (1 0 m L) により反応停止させ、分離した。有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、 $\text{PE} / \text{EA} = 1 0 : 1 - 1 : 1$ を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (3 8 0 m g 、 1 8 %) 。 ^1H NMR を、4 0 0 M H z で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：

= 4 . 8 2 - 4 . 7 8 (m 、 1 H) 、 4 . 1 8 (t 、 $J = 6 . 4 \text{ Hz}$ 、 2 H) 、 3 . 9 7 - 3 . 9 2 (m 、 2 H) 、 3 . 6 9 (t 、 $J = 6 . 2 \text{ Hz}$ 、 2 H) 、 3 . 7 0 - 3 . 5 3 (m 、 2 H) 、 2 . 0 6 - 1 . 9 3 (m 、 2 H) 、 1 . 8 7 - 1 . 5 9 (m 、 6 H) 。

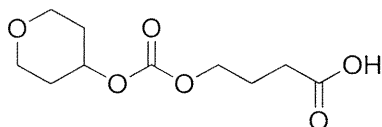
10

20

【0 4 6 7】

化合物 7 7 : 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) オキシカルボニルオキシ) ブタン酸

【化 2 1 3】



【0 4 6 8】

ジョーンズ試薬を 1 滴ずつ、4 - ヒドロキシブチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) カーボネート (3 0 0 m g 、 1 . 4 m m o l) およびセライト (登録商標) (珪藻土、0 . 6 g) を含むアセトン (6 m L) の攪拌混合物に添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を TL C によりモニタした。完了後、反応物を、イソプロパノール滴により反応停止させ、 EA (2 0 m L) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (2 0 m L) で洗浄し、濾液を合わせ、ブライン (1 0 m L \times 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、 $\text{PE} / \text{EA} = 5 0 : 1 - 5 : 1$ を用いて精製し、標題化合物を結晶固体として得た (1 1 0 m g 、 3 4 %) 。 ^1H NMR を、4 0 0 M H z で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：

= 4 . 8 4 - 4 . 7 7 (m 、 1 H) 、 4 . 2 0 (t 、 $J = 6 . 4 \text{ Hz}$ 、 2 H) 、 4 . 0 3 - 3 . 8 6 (m 、 2 H) 、 3 . 6 4 - 3 . 4 4 (m 、 2 H) 、 2 . 5 0 (t 、 $J = 7 . 6 \text{ Hz}$ 、 2 H) 、 2 . 0 5 - 1 . 8 8 (m 、 4 H) 、 1 . 7 9 - 1 . 7 0 (m 、 2 H) 。

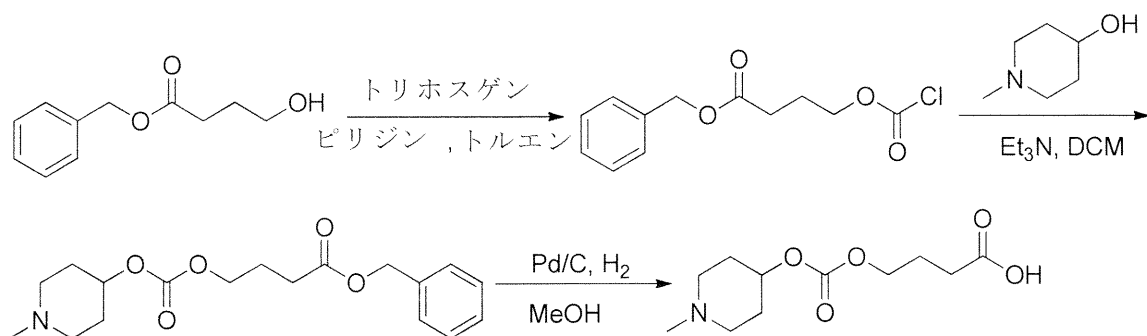
30

40

【0 4 6 9】

スキーム 1 1 :

【化 2 1 7】



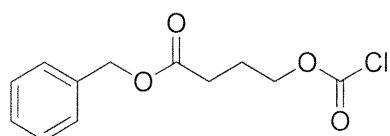
10

【 0 4 7 5】

実施例 1 - 7 9

中間化合物 7 9 ' : ベンジル 4 - (クロロカルボニルオキシ) ブタノエート

【化 2 1 8】



20

【 0 4 7 6】

ピリジン (3 0 5 m g 、 3 . 9 m m o l) を徐々に、トリホスゲン (9 7 6 m g 、 3 . 4 m m o l) を含むトルエン (1 0 m L) の溶液に 0 で添加し、0 . 5 時間の間攪拌した。ベンジル 4 - ヒドロキシブタノエート (5 0 0 m g 、 2 . 6 m m o l) を含むトルエン (5 m L) の溶液を上記形成スラリーに 0 で添加した。反応物を温めさせ、2 5 で 1 . 5 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を水 (1 5 m L) と E A (1 5 m L) の間で分配させた。有機層を分離し、ブライン (1 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、淡黄色油を得、これを、シリカゲルフラッシュカラムにより、 $\text{PE} / \text{EA} = 20 : 1 - 5 : 1$ を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (4 9 0 m g 、 7 4 %) 。 ^1H NMR を、4 0 0 M H z で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである : $\delta = 7 . 4 3 - 7 . 2 7$ (m 、 5 H) 、 5 . 1 4 (s 、 2 H) 、 4 . 3 7 (t 、 $J = 6 . 2 \text{ Hz}$ 、 2 H) 、 2 . 5 0 (t 、 $J = 7 . 2 \text{ Hz}$ 、 2 H) 、 2 . 1 2 - 2 . 0 5 (m 、 2 H) 。

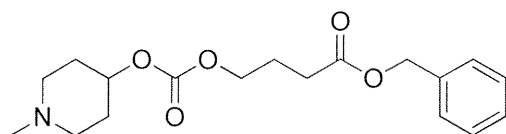
30

【 0 4 7 7】

中間化合物 7 9 ' ' :

ベンジル 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシカルボニルオキシ) ブタノエート

【化 2 1 9】



40

【 0 4 7 8】

ベンジル 4 - (クロロカルボニルオキシ) ブタノエート (5 0 0 m g 、 1 . 9 5 m m o l) および Et_3N (3 9 5 m g 、 3 . 9 1 m m o l) を含む DCM (5 m L) の溶液を 1 滴ずつ、1 - メチルピペリジン - 4 - オール (2 2 5 m g 、 1 . 9 6 m m o l) を含む DCM (5 m L) の攪拌溶液に 0 で 1 0 分間添加した。その後、反応混合物を、水 (5

50

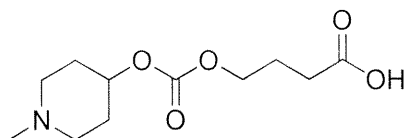
mL)で希釈し、得られた水相を分離し、DCM(5 mL)で抽出した。有機相を合わせ、ブライン(5 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をprep-HPLCにより精製し、標題化合物を無色油として得た(240 mg、37%)。 ^1H NMRを、400 MHzで、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7.43 - 7.29 (m、5 H)、5.12 (s、2 H)、4.77 (br. s.、1 H)、4.18 (t、 J = 6.2 Hz、2 H)、2.84 - 2.65 (m、4 H)、2.51 - 2.47 (m、5 H)、2.18 - 1.99 (m、4 H)、1.98 - 1.83 (m、2 H)。

【0479】

化合物79：4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル)オキシカルボニルオキシ)ブタン酸

10

【化220】



【0480】

Pd/C(40 mg)をベンジル4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル)オキシカルボニルオキシ)ブタノエート(200 mg、0.6 mmol)を含むメタノール(3 mL)の溶液に添加した。混合物を25℃で H_2 雰囲気下16時間の間撹拌した。その後、混合物をセラライト(登録商標)(珪藻土)に通して濾過し、濾過ケーキをメタノール(3 mL)で洗浄した。濾液を合わせ、濃縮し、残渣をprep-HPLCにより精製し、標題化合物を結晶固体として得た(15 mg、10%)。 ^1H NMRを、400 MHzで、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 4.92 (br. s.、1 H)、4.22 (t、 J = 6.4 Hz、2 H)、3.19 (br. s.、4 H)、2.77 (s、3 H)、2.44 (t、 J = 7.2 Hz、2 H)、2.35 - 2.20 (m、2 H)、2.13 - 2.08 (m、2 H)、2.05 - 1.98 (m、2 H)。

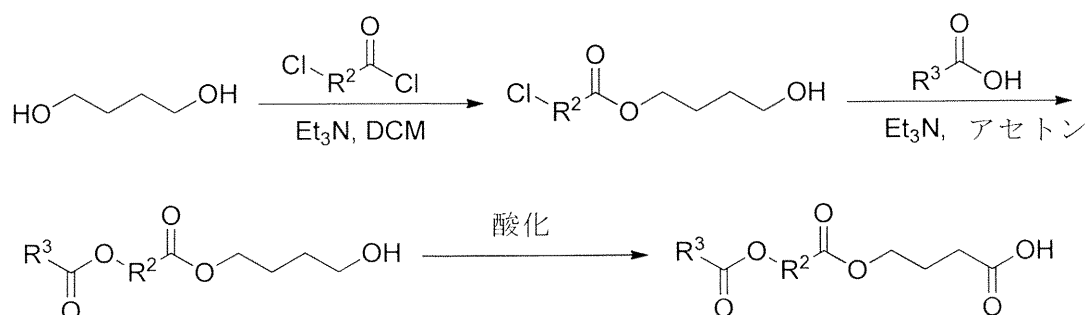
20

【0481】

30

スキーム13：

【化221】



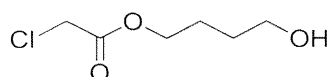
40

【0482】

実施例1 - 80

中間化合物80'：4 - ヒドロキシブチル 2 - クロロアセタート

【化222】



50

【0483】

2 - クロロアセチルクロリド (5 g、44.25 mmol) を含む DCM (10 mL) の溶液を 1 滴ずつ 10 分間、ブタン - 1, 4 -ジオール (19.9 g、221.11 mmol) および Et₃N (8.9 g、88.5 mmol) を含む DCM (40 mL) の攪拌溶液に 0 で添加した。反応物を徐々に温めさせ、0 - 25 で 16 時間以上攪拌した。その後、反応混合物を、H₂O (20 mL) で希釈し、5 分間攪拌した。水相を分離し、DCM (20 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/EtA = 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (3.2 g、44%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： = 4.24 (t, J = 6.6 Hz, 2H)、4.07 (s, 2H)、3.69 (t, J = 6.4 Hz, 2H)、1.82 - 1.75 (m, 2H)、1.68 - 1.61 (m, 2H)。

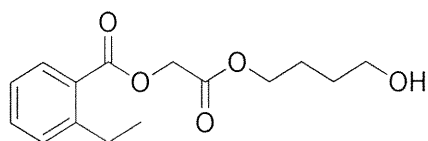
10

【0484】

中間化合物 80' :

2 - (4 - ヒドロキシブトキシ) - 2 - オキソエチル 2 - エチルベンゾエート

【化223】



20

【0485】

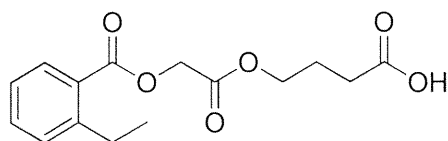
Et₃N (365 mg、3.61 mmol) および 4 - ヒドロキシブチル 2 - クロロアセタート (300 mg、1.81 mmol) を 2 - エチル安息香酸 (542 mg、3.61 mmol) を含むアセトン (10 mL) の攪拌溶液に添加した。反応物を 50 で 5 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を DCM (20 mL) と H₂O (10 mL) 間で分配させた。水相を分離し、DCM (10 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/EtA = 6 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (175 mg、35%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： = 8.02 - 7.95 (m, 1H)、7.49 - 7.44 (m, 1H)、7.32 - 7.24 (m, 2H)、4.83 (s, 2H)、4.25 (t, J = 6.4 Hz, 2H)、3.67 (t, J = 6.4 Hz, 2H)、3.08 - 2.97 (m, 2H)、1.81 - 1.74 (m, 2H)、1.67 - 1.60 (m, 2H)、1.28 - 1.22 (m, 3H)。

30

【0486】

化合物 80 : 4 - (2 - (2 - エチルベンゾイルオキシ) アセトキシ) ブタン酸

【化224】



40

【0487】

ジョーンズ試薬を少しずつ、2 - (4 - ヒドロキシブトキシ) - 2 - オキソエチル 2 - エチルベンゾエート (170 mg、0.61 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (5 mL) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH 滴により反応停止させ、EA (10 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 mL x 2) で洗浄し、無水 Na₂

50

SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/E A = 10 : 1 - 5 : 1を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た(90 mg、51%)。¹H NMRを、400 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7.96 (d、J = 7.6 Hz、1 H)、7.46 (t、J = 7.0 Hz、1 H)、7.31 - 7.25 (m、2 H)、4.83 (s、2 H)、4.28 (t、J = 6.2 Hz、2 H)、3.00 (q、J = 7.6 Hz、2 H)、2.47 (t、J = 7.4 Hz、2 H)、2.06 - 1.99 (m、2 H)、1.24 (t、J = 7.4 Hz、3 H)。

【0488】

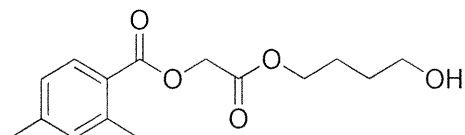
実施例 1 - 81

10

中間化合物 81' :

2 - (4 - ヒドロキシブトキシ) - 2 - オキソエチル 2, 4 - ジメチルベンゾエート

【化225】



【0489】

Et₃N (364 mg、3.6 mmol) および 4 - ヒドロキシブチル 2 - クロロアセタート (300 mg、1.81 mmol) を、2, 4 - ジメチル安息香酸 (405 mg、2.7 mmol) を含むアセトン (10 mL) の攪拌溶液に添加した。反応物を 50 で 5 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を DCM (20 mL) と H₂O (10 mL) の間で分配させた。水相を分離し、DCM (10 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/E A = 6 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (350 mg、69%)。¹H NMRを、400 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7.92 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、7.08 - 7.06 (m、2 H)、4.81 (s、2 H)、4.24 (t、J = 6.6 Hz、2 H)、3.67 (t、J = 6.2 Hz、2 H)、2.59 (s、3 H)、2.36 (s、3 H)、1.80 - 1.73 (m、2 H)、1.66 - 1.60 (m、2 H)、1.44 (br. s.、1 H)。

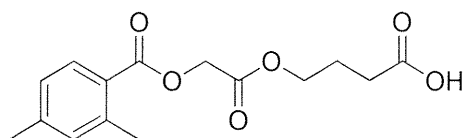
20

30

【0490】

化合物 81 : 4 - (2 - (2, 4 - ジメチルベンゾイルオキシ) アセトキシ) ブタン酸

【化226】



40

【0491】

ジョーンズ試薬を少しずつ、2 - (4 - ヒドロキシブトキシ) - 2 - オキソエチル 2, 4 - ジメチルベンゾエート (300 mg、1.07 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (10 mL) の攪拌混合物に 0 で添加した。反応は 0 で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH 滴により反応停止させ、EA (10 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 mL x 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/E A = 10 : 1 - 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (150 mg、48%)。¹H NMRを、400 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実

50

施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 δ = 7.92 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、7.18 - 7.06 (m、2 H)、4.81 (s、2 H)、4.27 (t、J = 6.2 Hz、2 H)、2.58 (s、3 H)、2.47 (t、J = 7.4 Hz、2 H)、2.36 (s、3 H)、2.06 - 2.00 (m、2 H)。

【0492】

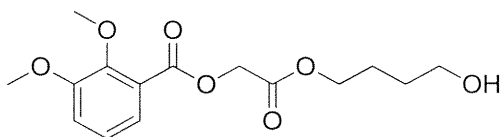
実施例 1 - 82

中間化合物 82'：

2 - (4 - ヒドロキシブトキシ) - 2 - オキソエチル 2, 3 - ジメトキシベンゾエート

【化227】

10



【0493】

Et₃N (364 mg、3.6 mmol) および 4 - ヒドロキシブチル 2 - クロロアセタート (300 mg、1.81 mmol) を 2, 3 - ジメトキシ安息香酸 (655 mg、3.6 mmol) を含むアセトン (10 mL) の攪拌溶液に添加した。反応物を 50 °C で 5 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を DCM (20 mL) と H₂O (10 mL) の間で分配させた。水相を分離し、DCM (10 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/EtAc = 2 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (200 mg、35%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 δ = 7.43 (dd、J = 2.4、6.8 Hz、1 H)、7.14 - 7.08 (m、2 H)、4.84 (s、2 H)、4.25 (t、J = 6.5 Hz、2 H)、3.93 (s、3 H)、3.89 (s、3 H)、3.67 (t、J = 6.2 Hz、2 H)、1.81 - 1.74 (m、2 H)、1.67 - 1.60 (m、2 H)。

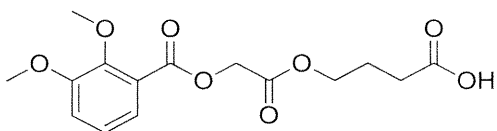
20

【0494】

化合物 82：4 - (2 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイルオキシ) アセトキシ) ブタン酸

【化228】

30



【0495】

ジョーンズ試薬を少しずつ、2 - (4 - ヒドロキシブトキシ) - 2 - オキソエチル 2, 3 - ジメトキシベンゾエート (200 mg、0.64 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (5 mL) の攪拌混合物に 0 °C で添加した。反応は 0 °C で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH 滴により反応停止させ、EtAc (10 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EtAc (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 mL x 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex/EtAc = 5 : 1 - 2 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (100 mg、48%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 δ = 7.43 (dd、J = 2.6、7.0 Hz、1 H)、7.14 - 7.09 (m、2 H)、4.84 (s、2 H)、4.27 (t、J = 6.0 Hz、2 H)、3.93 (s、3 H)、3.89 (s、3 H)、2.47 (t、J = 7.2 Hz、2 H)、2.06 - 1.9

40

50

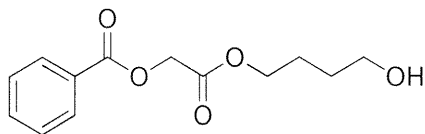
9 (m、2 H)。

【0496】

実施例 1 - 83

中間化合物 83' : 2 - (4 - ヒドロキシブトキシ) - 2 - オキソエチルベンゾエート

【化229】



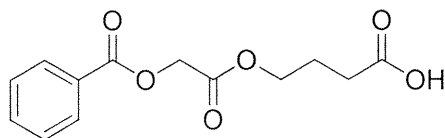
【0497】

Et₃N (364 mg、3.6 mmol) および 4 - ヒドロキシブチル 2 - クロロアセタート (300 mg、1.81 mmol) を、安息香酸 (439 mg、3.6 mmol) を含むアセトン (10 mL) の攪拌溶液に添加した。反応物を 50 °C で 5 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を DCM (20 mL) と H₂O (10 mL) の間で分配させた。水相を分離し、DCM (10 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 6 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (260 mg、57%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 δ = 8.10 (d、J = 7.2 Hz、2 H)、7.60 (t、J = 7.4 Hz、1 H)、7.47 (t、J = 7.8 Hz、2 H)、4.85 (s、2 H)、4.25 (t、J = 6.6 Hz、2 H)、3.67 (t、J = 6.2 Hz、2 H)、1.80 - 1.73 (m、2 H)、1.66 - 1.59 (m、2 H)。

【0498】

化合物 83 : 4 - (2 - (ベンゾイルオキシ)アセトキシ)ブタン酸

【化230】

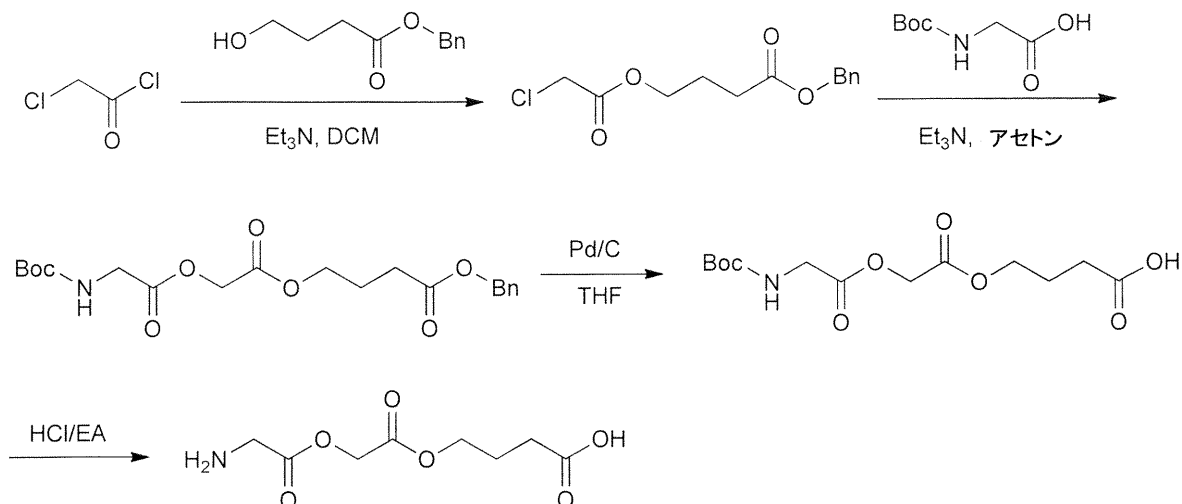


ジョーンズ試薬を少しずつ、2 - (4 - ヒドロキシブトキシ) - 2 - オキソエチルベンゾエート (250 mg、0.99 mmol) およびセライト (登録商標) (珪藻土、2 g) を含むアセトン (5 mL) の攪拌混合物に 0 °C で添加した。反応は 0 °C で 1 時間以上進行し、反応進行を TLC によりモニタした。完了後、反応物を、iPrOH 滴により反応停止させ、EA (10 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾過ケーキを EA (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、飽和ブライン (2 mL x 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、Hex / EA = 10 : 1 - 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を白色固体として得た (140 mg、53%)。¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 δ = 8.10 (d、J = 7.2 Hz、2 H)、7.60 (t、J = 7.4 Hz、1 H)、7.47 (t、J = 7.8 Hz、2 H)、4.85 (s、2 H)、4.27 (t、J = 6.2 Hz、2 H)、2.46 (t、J = 7.4 Hz、2 H)、2.05 - 1.98 (m、2 H)。

【0499】

スキーム 14 :

【化 2 3 1】

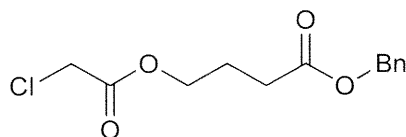


【 0 5 0 0 】

実施例 1 - 8 4

中間化合物 8 4 ' : ベンジル 4 - (2 - クロロアセトキシ) ブタノエート

【化 2 3 2】



【 0 5 0 1 】

2 - クロロアセチルクロリド (8 6 5 m g 、 7 . 6 5 m m o l) を含む D C M (1 0 m L) の溶液を、ベンジル 4 - ヒドロキシブタノエート (1 3 5 0 m g 、 6 . 9 6 m m o l) および Et_3N (1 4 0 6 m g 、 1 3 . 9 2 m m o l) を含む D C M (1 0 m L) の攪拌溶液に 0 で 1 0 分間添加した。反応物を 2 5 で 1 6 時間の間攪拌した。完了後、反応混合物を、水 (1 0 m L) で希釈した。有機相を収集し、ブライン (5 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、 $\text{PE}/\text{EA} = 8 : 1$ を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (9 7 7 m g 、 5 2 %) 。 ^1H NMR を、4 0 0 M H z で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： $\delta = 7 . 4 1 - 7 . 3 0$ (m 、 5 H) 、 5 . 1 3 (s 、 2 H) 、 4 . 2 4 (t 、 $J = 6 . 4 \text{ Hz}$ 、 2 H) 、 4 . 0 2 (s 、 2 H) 、 2 . 4 7 (t 、 $J = 7 . 4 \text{ Hz}$ 、 2 H) 、 2 . 0 7 - 2 . 0 0 (m 、 2 H) 。

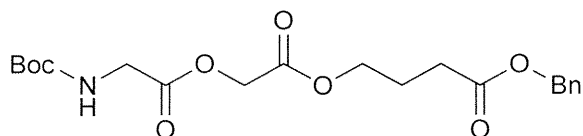
30

【 0 5 0 2 】

中間化合物 8 4 ' :

ベンジル 4 - (2 - 2 - (t e r t - ブトキシカルボニル) アミノアセトキシアセトキシ) ブタノエート

【化 2 3 3】



【 0 5 0 3 】

2 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) 酢酸 (6 5 4 m g 、 3 . 7 4 m m o l) 、 Et_3N (6 8 6 m g 、 6 . 7 9 m m o l) およびベンジル 4 - (2 - クロロアセトキシ) ブタノエート (9 1 7 m g 、 3 . 4 0 m m o l) を含むアセトン (1 0 m L) の溶液

50

を50で16時間の間撹拌した。その後、混合物をEA(30mL)および水(10mL)で希釈し、水相を分離し、有機相をブライン(10mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、PE/EA=5:1を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た(1.16g、84%)。 ^1H NMRを、400MHzで、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7.41 - 7.32 (m、5H)、5.13 (s、2H)、5.01 (br. s.、1H)、4.64 (s、2H)、4.22 (t、 J = 6.4 Hz、2H)、4.04 (d、 J = 5.6 Hz、2H)、2.45 (t、 J = 7.2 Hz、2H)、2.05 - 1.98 (t、 J = 6.8 Hz、2H)、1.45 (s、9H)。

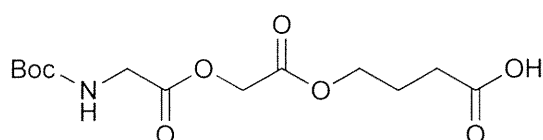
10

【0504】

中間化合物84''' :

2,2-ジメチル-4,7,10-トリオキソ-3,8,11-トリオキサ-5-アザペンタデカン-15-酸

【化234】



20

【0505】

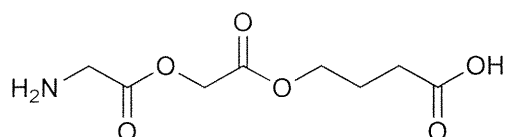
Pd/C(100mg)をベンジル4-(2,2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノアセトキシアセトキシ)ブタノエート(1g、2.44mmol)を含むTHF(10mL)の撹拌溶液に添加し、混合物を25で H_2 雰囲気下16時間の間撹拌した。その後、反応混合物をセライト(登録商標)(珪藻土)に通して濾過した。濾過ケーキをEA(5mL)で洗浄し、濾液を合わせ、濃縮した。残渣をprep-HPLCにより精製し、標題化合物を無色油として得た(600mg、77%)。 ^1H NMRを、400MHzで、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 5.11 (br. s.、1H)、4.70 (s、2H)、4.24 (t、 J = 5.8 Hz、2H)、4.11 (d、 J = 6.0 Hz、2H)、2.46 (t、 J = 6.8 Hz、2H)、2.10 - 2.02 (m、2H)、1.46 (s、9H)。

30

【0506】

化合物84: 4-(2-(2-アミノアセトキシ)アセトキシ)ブタン酸

【化235】



【0507】

2,2-ジメチル-4,7,10-トリオキソ-3,8,11-トリオキサ-5-アザペンタデカン-15-酸(600mg、1.88mmol)をHCl/EA(6mL、約2M)に溶解し、溶液を25で16時間の間撹拌した。その後、反応混合物を濾過し、収集した固体を、 Et_2O (5mL)で洗浄し、標題化合物を結晶固体としてHCl塩形態で得た(450mg、94%)。 ^1H NMRを、400MHzで、 D_2O を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 4.84 (s、2H)、4.23 (t、 J = 6.0 Hz、2H)、4.03 (s、2H)、2.43 (t、 J = 7.2 Hz、2H)、1.98 - 1.91 (m、2H)。

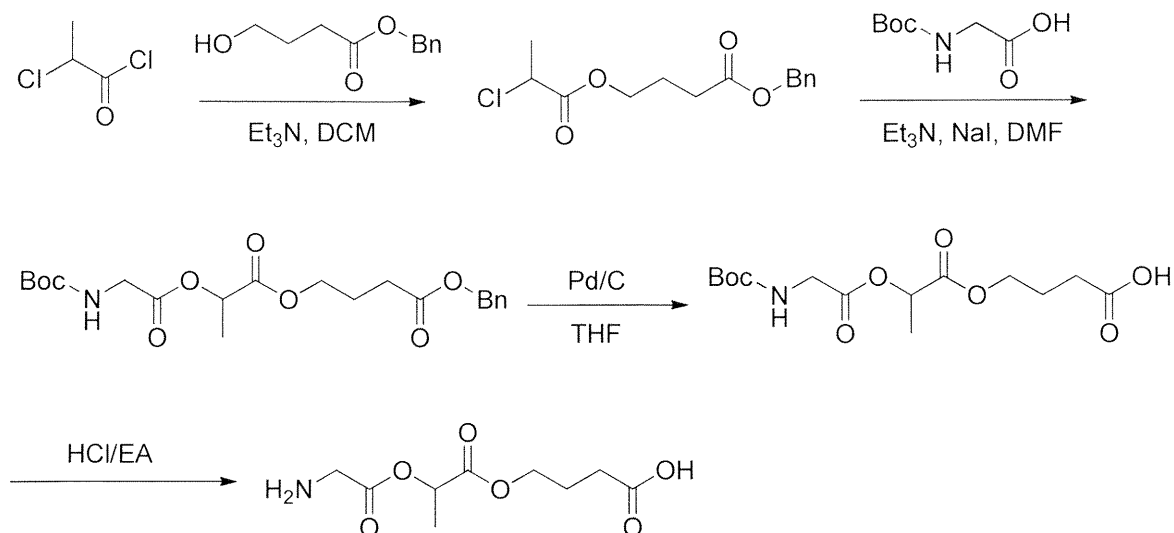
40

【0508】

50

スキーム 15 :

【化 2 3 6】



10

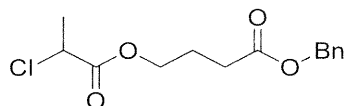
【 0 5 0 9】

実施例 1 - 8 5

中間化合物 8 5 ' : ベンジル 4 - (2 - クロロプロパノイルオキシ) ブタノエート

20

【化 2 3 7】



【 0 5 1 0】

2 - クロロプロパノイルクロリド (1 0 8 0 m g 、 8 . 5 0 m m o l) を含む D C M (1 0 m L) の溶液を 1 滴ずつ、ベンジル 4 - ヒドロキシブタノエート (1 . 5 g 、 7 . 7 3 m m o l) 、 E t ₃ N (1 5 6 2 m g 、 1 5 . 4 7 m m o l) を含む D C M (1 0 m L) の攪拌溶液に 0 で添加し、反応物を 2 5 で 1 6 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を、水 (1 0 m L) で希釈し、水相を分離し、有機相をブライン (1 0 m L) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、P E / E A = 8 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (1 . 3 8 g 、 6 3 %) 。 ¹ H N M R を、4 0 0 M H z で、C D C l ₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである : δ = 7 . 4 1 - 7 . 3 0 (m 、 5 H) 、 5 . 1 3 (s 、 2 H) 、 4 . 3 6 (q 、 J = 7 . 0 H z 、 1 H) 、 4 . 2 2 (t 、 J = 6 . 0 H z 、 2 H) 、 2 . 4 8 (t 、 J = 7 . 4 H z 、 2 H) 、 2 . 0 7 - 2 . 0 0 (m 、 2 H) 、 1 . 6 7 (d 、 J = 6 . 8 H z 、 3 H) 。

30

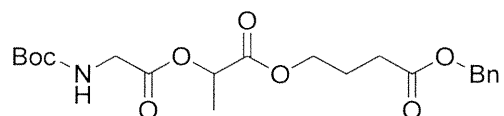
【 0 5 1 1】

中間化合物 8 5 ' ' :

ベンジル 4 - (2 - (2 - (t e r t - ブトキシカルボニル) アミノアセトキシ) プロパノイルオキシ) ブタノエート

40

【化 2 3 8】



E t ₃ N (7 8 2 m g 、 7 . 7 5 m m o l) および N a I (2 0 m g) を、2 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) 酢酸 (7 4 6 m g 、 4 . 2 6 m m o l) およびベンジル 4 - (2 - クロロプロパノイルオキシ) ブタノエート (1 . 1 g 、 3 . 8 7 m m o l) を含む D M F (1 5 m L) の攪拌溶液に添加し、反応混合物を 7 0 で 1 6 時間の間攪拌した。その後、混合物を濃縮させ、残渣を E A (2 0 m L) と水 (1 0 m L) の間で分配

50

させた。水相を分離し、有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、PE/EA = 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (1.1 g、69%)。 ^1H NMR を、400 MHz で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7.43 - 7.29 (m、5H)、5.15 - 5.09 (m、3H)、5.00 (br. s.、1H)、4.19 (t、J = 6.2 Hz、2H)、4.06 (dd、J = 6.0、18.4 Hz、1H)、3.93 (dd、J = 5.0、14.2 Hz、1H)、2.44 (t、J = 7.2 Hz、2H)、2.03 - 1.97 (m、2H)、1.49 (d、J = 6.8 Hz、3H)、1.45 (s、9H)。

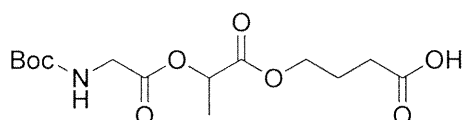
10

【0512】

中間化合物 85' :

2, 2, 9 - トリメチル - 4, 7, 10 - トリオキソ - 3, 8, 11 - トリオキサ - 5 - アザペンタデカン - 15 - 酸

【化239】



Pd/C (100 mg) を、ベンジル 4 - (2 - (2 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノアセトキシ) プロパノイルオキシ) ブタノエート (1.1 g、2.60 mmol) を含む THF (10 mL) の攪拌溶液に添加し、反応混合物を 25 °C で H_2 雰囲気下 16 時間の間攪拌した。その後、反応混合物をセラライト (登録商標) (珪藻土) に通して濾過し、濾過ケーキを EA (5 mL) で洗浄した。濾液を合わせ、濃縮し、残渣を prep - HPLC により精製し、標題化合物を無色油として得た (800 mg、92%)。 ^1H NMR を、400 MHz で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 5.21 (q、J = 6.8 Hz、1H)、5.12 (br. s.、1H)、4.29 - 4.09 (m、3H)、3.94 (dd、J = 4.6、18.8 Hz、1H)、2.45 (t、J = 6.8 Hz、2H)、2.09 - 1.98 (m、2H)、1.50 (d、J = 7.2 Hz、3H)、1.46 (s、9H)。

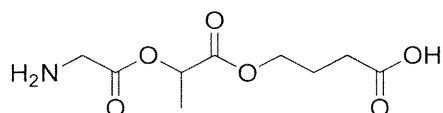
20

30

【0513】

化合物 85 : 4 - (2 - (2 - アミノアセトキシ) プロパノイルオキシ) ブタン酸

【化240】



【0514】

2, 2, 9 - トリメチル - 4, 7, 10 - トリオキソ - 3, 8, 11 - トリオキサ - 5 - アザペンタデカン - 15 - 酸 (770 mg、2.31 mmol) を HCl/EA (10 mL、約 2 M) に 0 °C で溶解し、溶液を 25 °C で 16 時間の間攪拌した。その後、反応混合物を濃縮し、残渣を prep - HPLC により精製し、標題化合物を無色油として HCl 塩形態で得た (48 mg、9%)。 ^1H NMR を、400 MHz で、 D_2O を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 5.26 (d、J = 7.2 Hz、1H)、4.23 (dt、J = 2.8、6.0 Hz、2H)、4.00 (d、J = 1.6 Hz、2H)、2.45 (t、J = 7.0 Hz、2H)、2.01 - 1.91 (m、2H)、1.50 (d、J = 7.2 Hz、3H)。

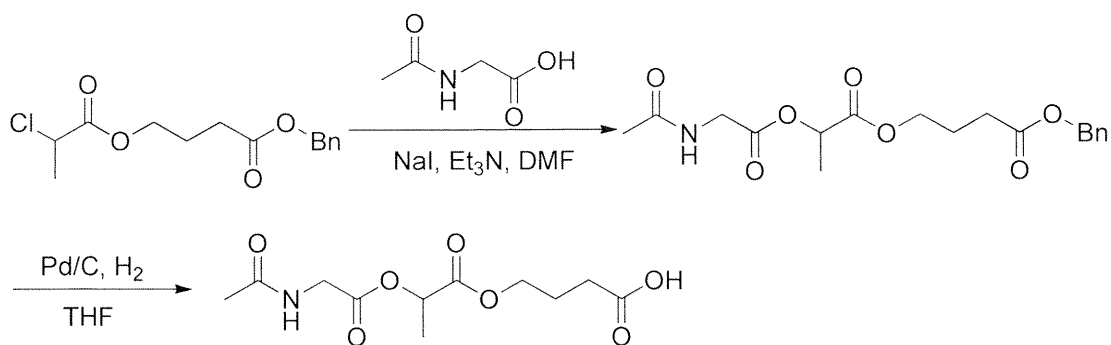
40

【0515】

50

スキーム 16 :

【化 2 4 1】



10

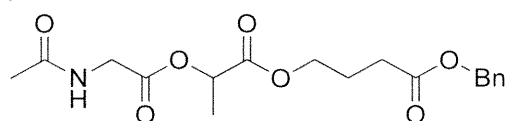
【0 5 1 6】

実施例 1 - 8 6

中間化合物 8 6 ' :

ベンジル 4 - (2 - (2 - アセトアミドアセトキシ) プロパノイルオキシ) ブタノエート

【化 2 4 2】



20

【0 5 1 7】

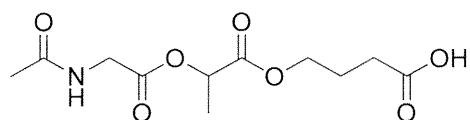
ベンジル 4 - (2 - クロロプロパノイルオキシ) ブタノエート (5 0 0 m g 、 1 . 7 6 m m o l) 、 2 - アセトアミド酢酸 (2 6 0 m g 、 2 . 2 2 m m o l) 、 Na I (1 3 8 m g 、 0 . 9 2 m m o l) および E t ₃ N (0 . 5 2 m L 、 3 . 6 9 m m o l) を含む D M F (5 m L) の混合物を 8 0 ° で 1 6 時間の間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮させた。残渣をシリカゲルフラッシュカラムにより、P E / E A = 5 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (5 0 0 m g 、 7 8 %) 。 ¹ H N M R を、4 0 0 M H z で、C D C l ₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 7 . 3 9 - 7 . 3 1 (m 、 5 H) 、 6 . 0 1 (b r . s . 、 1 H) 、 5 . 1 3 (s 、 2 H) 、 5 . 1 0 (t 、 J = 3 . 2 H z 、 1 H) 、 4 . 2 5 - 4 . 1 8 (m 、 3 H) 、 4 . 0 3 (d d 、 J = 4 . 8 、 1 8 . 8 H z 、 1 H) 、 2 . 4 4 (t 、 J = 7 . 4 H z 、 2 H) 、 2 . 0 4 - 1 . 9 7 (m 、 5 H) 、 1 . 5 0 (d 、 J = 7 . 2 H z 、 3 H) 。

30

【0 5 1 8】

化合物 8 6 : 4 - (2 - (2 - アセトアミドアセトキシ) プロパノイルオキシ) ブタン酸

【化 2 4 3】



40

【0 5 1 9】

P d / C (1 5 0 m g) を、ベンジル 4 - (2 - (2 - アセトアミドアセトキシ) プロパノイルオキシ) ブタノエート (5 0 0 m g 、 1 . 3 7 m m o l) を含む T H F (1 0 m L) の撹拌溶液に添加し、反応物を 2 5 ° で 1 6 時間の間 H ₂ 雰囲気下で撹拌した。その後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、P E / E A = 1 : 5 0 を用いて精製し、標題化合物を白色固体として得た (2 8 0 m g 、 7 4 %) 。 ¹ H N M R を、4 0 0 M H z で、d ₆ - D M S O を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：

δ = 1 2 . 1 5 (s 、 1 H) 、 8 . 3 4 (t 、 J = 5 . 6 H z 、 1 H) 、 5 . 0 2 (q 、

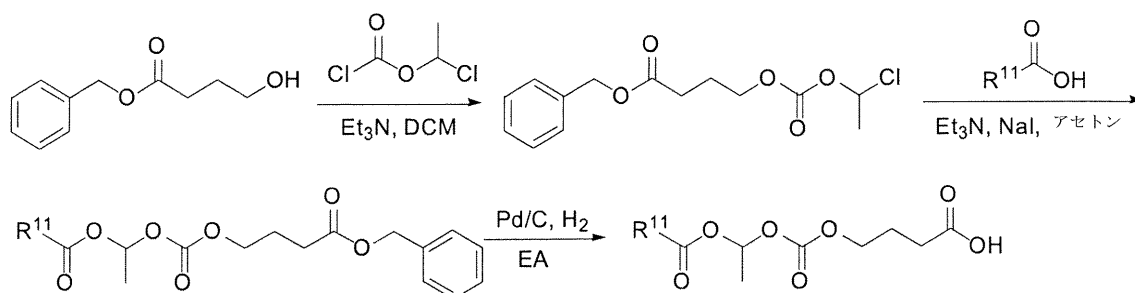
50

$J = 6.8 \text{ Hz}$ 、 1 H ）、 $4.12 - 4.06 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$ 、 $3.93 \text{ (dd, } J = 6.2, 17.8 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$ 、 $3.84 \text{ (dd, } J = 6.0, 17.6 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$ 、 $2.28 \text{ (t, } J = 7.2 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$ 、 $1.85 \text{ (s, } 3 \text{ H)}$ 、 $1.84 - 1.77 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$ 、 $1.41 \text{ (d, } J = 7.2 \text{ Hz, } 3 \text{ H)}$ 。

【0520】

スキーム 17：

【化244】



10

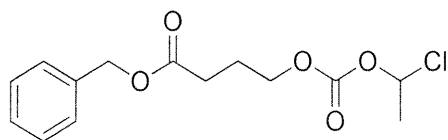
【0521】

実施例 1 - 87

中間化合物 87'：

ベンジル 4 - ((1 - クロロエトキシ) カルボニルオキシ) ブタノエート

【化245】



20

【0522】

1 - クロロエチルカルボノクロリダート (1.0 g 、 7.2 mmol) を 1 滴ずつ、ベンジル 4 - ヒドロキシブタノエート (1.0 g 、 5.2 mmol) および Et_3N (1.1 mL 、 1.7 mmol) を含む DCM (10 mL) の溶液に 5 分以上 - $5 - 0$ で添加した。その後、反応を水 (5 mL) により停止させた。有機層を分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムにより、 $\text{PE} / \text{EA} = 20 : 1 - 5 : 1$ を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (680 mg 、 44%)。 ^1H NMR を、 400 MHz で、 CDCl_3 を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： $\delta = 7.39 - 7.33 \text{ (m, } 5 \text{ H)}$ 、 $6.41 \text{ (q, } J = 5.6 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$ 、 $5.13 \text{ (s, } 2 \text{ H)}$ 、 $4.26 \text{ (t, } J = 6.4 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$ 、 $2.49 \text{ (t, } J = 7.4 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$ 、 $2.09 - 2.02 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$ 、 $1.82 \text{ (d, } J = 6.0 \text{ Hz, } 3 \text{ H)}$ 。

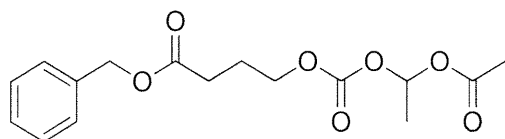
30

【0523】

中間化合物 87''：

ベンジル 4 - ((1 - アセトキシエトキシ) カルボニルオキシ) ブタノエート

【化246】



40

【0524】

ベンジル 4 - ((1 - クロロエトキシ) カルボニルオキシ) ブタノエート (180 mg 、 $598 \mu\text{mol}$)、酢酸 (720 mg 、 12.0 mmol) および Et_3N (151 mg 、 1.5 mmol) を含むアセトン (4 mL) の溶液を還流下で 2 日間加熱した。反応物を EA (20 mL) で希釈し、水 (10 mL) で洗浄した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、残渣を、シリカゲルフラッシュカラムによ

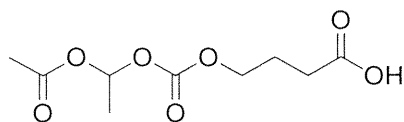
50

り、PE/EA = 10 : 1 - 3 : 1を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (120 mg、64%)。¹H NMRを、400 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 = 7.38 - 7.33 (m、5H)、6.74 (q、J = 3.6 Hz、1H)、5.13 (s、2H)、4.21 (t、J = 6.2 Hz、2H)、2.48 (t、J = 4.8 Hz、2H)、2.08 (s、3H)、2.06 - 2.01 (m、2H)、1.51 (d、J = 3.6 Hz、3H)。

【0525】

化合物87：4 - ((1 - アセトキシエトキシ)カルボニルオキシ)ブタン酸

【化247】



【0526】

Pd/C (10 mg)をベンジル4 - ((1 - アセトキシエトキシ)カルボニルオキシ)ブタノエート (110 mg、339 μmol)を含むEA (2 mL)の混合物に添加した。反応物をH₂雰囲気下、16時間の間25℃で撹拌した。その後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮させ、標題化合物を無色油として得た (70 mg、88%)。¹H NMRを、400 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 = 6.75 (q、J = 5.2 Hz、1H)、4.23 (t、J = 6.2 Hz、2H)、2.49 (t、J = 7.2 Hz、2H)、2.09 (s、3H)、2.06 - 1.99 (m、2H)、1.52 (d、J = 5.2 Hz、3H)。

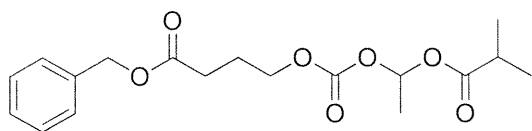
【0527】

実施例1 - 88

中間化合物88'：

ベンジル4 - ((1 - (イソブチリルオキシ)エトキシカルボニルオキシ)ブタノエート

【化248】



【0528】

ベンジル4 - ((1 - クロロエトキシ)カルボニルオキシ)ブタノエート (300 mg、998 μmol)、イソ酪酸 (879 mg、10.0 mmol)、NaI (179 mg、1.2 mmol)およびEt₃N (121 mg、1.2 mmol)を含むアセトン (6 mL)の溶液を還流下で2日間加熱した。その後、反応混合物を、EA (20 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃ (10 mL)で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムにより、PE/EA = 50 : 1 - 5 : 1を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (300 mg、85%)。¹H NMRを、400 MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 = 7.42 - 7.29 (m、5H)、6.74 (q、J = 5.2 Hz、1H)、5.12 (s、2H)、4.21 (t、J = 6.2 Hz、2H)、2.58 - 2.51 (m、1H)、2.48 (t、J = 7.2 Hz、2H)、2.06 - 2.00 (m、2H)、1.51 (d、J = 5.6 Hz、3H)、1.17 (d、J = 7.2 Hz、6H)。

【0529】

化合物88：4 - ((1 - (イソブチリルオキシ)エトキシカルボニルオキシ)ブタン酸

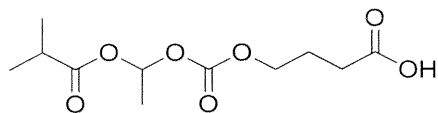
10

20

30

40

【化 2 4 9】



【0 5 3 0】

Pd/C (28 mg) をベンジル 4 - (1 - (イソブチリルオキシ) エトキシカルボニルオキシ) ブタノエート (280 mg、795 μ mol) を含む EA (6 mL) の混合物に添加した。反応物を H₂ 雰囲気下、16 時間の間 25 で攪拌した。その後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮させ、標題化合物を無色油として得た (200 mg、96%)。

¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 δ = 6.74 (q、J = 5.6 Hz、1 H)、4.23 (t、J = 6.0 Hz、2 H)、2.60 - 2.53 (m、1 H)、2.49 (t、J = 7.2 Hz、2 H)、2.06 - 1.99 (m、2 H)、1.52 (d、J = 5.2 Hz、3 H)、1.18 (d、J = 6.8 Hz、6 H)。

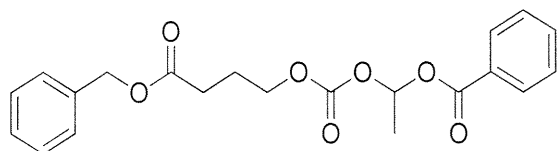
【0 5 3 1】

実施例 1 - 89

中間化合物 89' :

1 - ((4 - ベンジルオキシ - 4 - オキソブトキシ) カルボニルオキシ) エチルベンゾエート

【化 2 50】



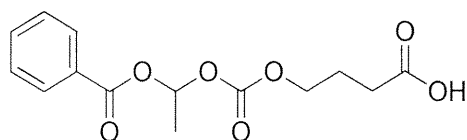
【0 5 3 2】

ベンジル 4 - ((1 - クロロエトキシ) カルボニルオキシ) ブタノエート (300 mg、998 μ mol)、安息香酸 (244 mg、2.0 mmol)、NaI (179 mg、1.2 mmol) および Et₃N (121 mg、1.2 mmol) を含むアセトン (6 mL) の溶液を還流下で 3 日間加熱した。その後、反応物を EA (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (10 mL) で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、PE/EA = 100 : 1 - 10 : 1 を用いて精製し、標題化合物を無色油として得た (240 mg、62%)。
¹H NMR を、400 MHz で、CDCl₃ を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：
 δ = 8.05 (d、J = 7.2 Hz、2 H)、7.58 (t、J = 7.4 Hz、1 H)、7.44 (t、J = 7.6 Hz、2 H)、7.39 - 7.28 (m、5 H)、7.02 (q、J = 5.6 Hz、1 H)、5.11 (s、2 H)、4.32 - 4.12 (m、2 H)、2.48 (t、J = 7.6 Hz、2 H)、2.07 - 1.97 (m、2 H)、1.65 (d、J = 5.6 Hz、3 H)。

【0 5 3 3】

化合物 89 : 4 - (1 - (ベンゾイルオキシ) エトキシカルボニルオキシ) ブタン酸

【化 2 51】



【0 5 3 4】

Pd/C (20 mg) を 1 - ((4 - ベンジルオキシ - 4 - オキソブトキシ) カルボニ

ルオキシ)エチルベンゾエート(200mg、518 μ mol)を含むEA(4mL)の混合物に添加した。反応物をH₂雰囲気下、16時間の間25℃で撹拌した。その後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮させ、標題化合物を粘着性油として得た(120mg、78%)。¹H NMRを、400MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 8.06(d、J = 7.2Hz、2H)、7.59(t、J = 7.4Hz、1H)、7.45(t、J = 7.6Hz、2H)、7.03(q、J = 5.6Hz、1H)、4.24(t、J = 6.4Hz、2H)、2.49(t、J = 7.2Hz、2H)、2.06-1.99(m、2H)、1.66(d、J = 5.6Hz、3H)。

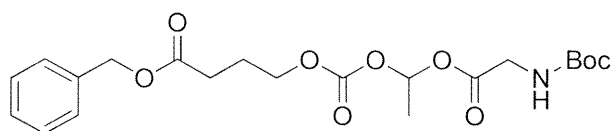
【0535】

実施例1-90

中間化合物90'：

ベンジル4-(3,10,10-トリメチル-5,8-ジオキソ-2,4,9-トリオキサ-7-アザウンデカン-1-オイルオキシ)ブタノエート

【化252】



【0536】

ベンジル4-(1-クロロエトキシ)カルボニルオキシ)ブタノエート(450mg、1.5mmol)、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)酢酸(524mg、3.0mmol)、NaI(449mg、3.0mmol)およびEt₃N(182mg、1.8mmol)を含むアセトン(10mL)の溶液を還流下で3日間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮させた。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムにより、PE/EA=10:1-1:1を用いて精製し、標題化合物を無色粘着性油として得た(390mg、59%)。¹H NMRを、400MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである：

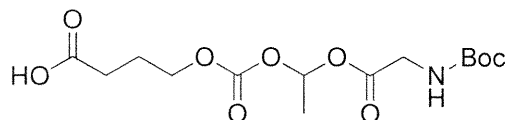
δ = 7.39-7.31(m、5H)、6.80(q、J = 5.6Hz、1H)、5.12(s、2H)、4.97(br.s、1H)、4.21(t、J = 6.2Hz、2H)、4.03-3.84(m、2H)、2.48(t、J = 7.4Hz、2H)、2.06-2.00(m、2H)、1.53(d、J = 5.2Hz、3H)、1.44(s、9H)。

【0537】

中間化合物90''：

2,2,9-トリメチル-4,7,11-トリオキソ-3,8,10,12-テトラオキサ-5-アザヘキサデカン-16-酸

【化253】



【0538】

Pd/C(38mg)をベンジル4-(3,10,10-トリメチル-5,8-ジオキソ-2,4,9-トリオキサ-7-アザウンデカン-1-オイルオキシ)ブタノエート(380mg、865 μ mol)を含むEA(8mL)の混合物に添加した。反応物をH₂雰囲気下、16時間の間25℃で撹拌した。その後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮させ、標題化合物を粘着性油として得た(280mg、93%)。¹H NMRを、400MHzで、CDCl₃を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： δ = 6.82(q、J = 5.2Hz、1H)

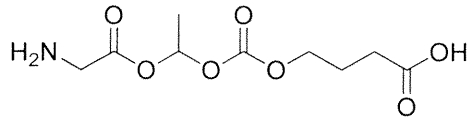
、5.03 (br. s.、1H)、4.34 - 4.15 (m、2H)、3.96 (d、 $J = 6.0$ Hz、2H)、2.49 (t、 $J = 7.0$ Hz、2H)、2.13 - 1.96 (m、2H)、1.54 (d、 $J = 5.6$ Hz、3H)、1.45 (s、9H)。

【0539】

化合物90：

4 - (1 - (2 - アミノアセトキシ)エトキシカルボニルオキシ)ブタン酸

【化254】



10

【0540】

2, 2, 9 - トリメチル - 4, 7, 11 - トリオキソ - 3, 8, 10, 12 - テトラオキサ - 5 - アザヘキサデカン - 16 - 酸 (280 mg、802 μ mol) を含む HCl / EA (5 mL、約 2 M) の溶液を 16 時間の間 25 で攪拌した。沈殿物を形成させ、濾過した。濾過ケーキを EA (10 mL) で洗浄し、その後、真空中で乾燥させ、標題化合物を白色固体として HCl 塩形態で得た (168 mg、84%)。 ^1H NMR を、400 MHz で、 D_2O を溶媒として用いて実施し、標題化合物のキャラクタリゼーションを行ったところ、結果は下記の通りである： $\delta = 6.81$ (q、 $J = 5.6$ Hz、1H)、4.22 (t、 $J = 6.0$ Hz、2H)、3.94 (s、2H)、2.44 (t、 $J = 7.2$ Hz、2H)、1.98 - 1.92 (m、2H)、1.52 (d、 $J = 5.2$ Hz、3H)。

20

【0541】

実施例2：試験化合物の代謝安定性アッセイ

ラット/ヒト肝臓 S9 画分代謝安定性アッセイ

ラット/ヒト肝臓 S9 画分代謝安定性アッセイのためのプロトコルを使用して、インビトロでの本開示の化合物の半減期 ($T_{1/2}$) およびプロドラッグから GHB へ変換するそれらの放出効率を決定する。

【0542】

下記は、S9 アッセイのための研究概略である：1) GHB 放出効率アッセイについては、雄雌混合のプールされた肝臓 S9 画分 (ヒトまたはラット) を商業ベンダー (例えば、Xenotech) から入手し、使用前 - 80 で保存した。2) リン酸緩衝液、超高純度 H_2O 、 MgCl_2 溶液および肝臓 S9 画分を含むインキュベーションプレート中のマスター溶液を、S9 画分を 1 mg/mL 最終濃度で維持するように作製した。混合物を 37 水浴で 5 分間予熱した。3) 4 μ L の 500 μ M 試験化合物溶液をマスター溶液プレートに 5 μ M 試験化合物の最終濃度で添加する。反応を、40 μ L の 10 mM NADPH の添加により開始させ、37 で実施した。4) 反応溶液の 50 μ L アリコートを取り出し、新しいプレートに、0、15、30、45 および 60 分を含む異なる時点で入れ、37 水浴で、60 rpm で振盪させながらインキュベートした。反応を、200 μ L の冷反応停止溶液 (内部標準を含むメタノール) を指定された時点で添加することにより停止させた。プレートを 3220 g で、4 にて 40 分間遠心分離し、タンパク質を沈殿させた。5) 100 μ L の上清を新しいプレートに移した。上清を LC/MS シグナル応答およびピーク形状に従って水で希釈し、よく混合し、試験化合物および GHB の測定のために、LC/MS/MS を用いて分析した。測定結果をその後、S9 画分における試験化合物の半減期 ($T_{1/2}$) およびそれらの GHB への変換効率計算のために使用した。GHB 放出率は GHB の検出された量を試験化合物により放出され得る GHB の総量で割ることにより計算される。データが、下記表 1 において示される。

30

40

【表 1】

表 1：ヒトおよびラット肝臓 S 9 画分における試験化合物の代謝安定性

試験化合物	種	T _{1/2} (min)	60 分 時点 での GHB 放出 効率 (%)
化合物 32	ヒト	40.43	47
4-(フェノキシカルボニルオキシ)ブタン酸	ラット	8.50	74
化合物 57 の塩酸塩	ヒト	2.15	61
(S)-4-(2-アミノ-3-フェニルプロパノイルオキシ)ブタン酸塩酸塩	ラット	2.48	69
化合物 66	ヒト	9.21	78
4-(2-アセトアミドアセトキシ)ブタン酸	ラット	8.00	71
化合物 67	ヒト	83.17	35
(S)-4-(2-アセトアミド-3-メチルブタノイルオキシ)ブタン酸	ラット	74.22	32
化合物 64	ヒト	58.01	42
4-(2-イソブチルアミドアセトキシ)ブタン酸	ラット	62.66	30
化合物 89	ヒト	10.54	42
4-(1-(ベンゾイルオキシ)エトキシカルボニルオキシ)ブタン酸	ラット	17.48	51

【 0 5 4 3 】

ラット/ヒト肝臓 S 9 画分を使用するインビトロ GHB 放出効率アッセイにより、プロドラッグ化合物は可変的放出効率で GHB に変換させることができることが示され、これにより、それらはラット/ヒトに投与された後体循環中で GHB に変換されることが示唆された。

【 0 5 4 4 】

ラット/ヒト肝細胞代謝安定性アッセイ

【 0 5 4 5 】

ラット/ヒト肝細胞代謝安定性アッセイのためのプロトコルを使用して、インビトロでの本開示の化合物の半減期 (T_{1/2}) およびプロドラッグから GHB へ変換するそれらの放出効率を決定する。

【 0 5 4 6 】

下記は、肝細胞アッセイのための研究概略である：1) GHB 放出効率アッセイについては、雄のラット肝細胞および男女混合のヒト肝細胞を商業ベンダー（例えば、BioReclamation IVT）から入手し、使用前 - 150 で保存した。2) 試験化合物の 30 mM 原液を DMSO 中で調製した。解凍培地および補充インキュベーション培地（無血清）を、使用前、37 水浴に少なくとも 15 分間入れた。原液を、295 μL アセトニトリルおよび 5 μL の 30 mM 原液を合わせるにより 500 μM まで希釈した。3) 凍結保存された肝細胞のバイアルを貯蔵から取り出し、確実に、バイアルが極低温で維持されるようにした。圧力を、キャップを緩め、再びきつく締めることにより取り除いた。バイアルを、37 水浴中で穏やかに振盪させながら解凍させた。バイアルを水浴中で、全ての氷晶が溶解し、もはや見えなくなるまで維持した。バイアルを、バイオセーフティーキャビネットに移す前に、70%エタノールで噴霧した。その後、内容物を 50 mL 解凍培地コニカルチューブに注ぎ込んだ。バイアルを、100 g で 10 分間室温にて遠心分離した。解凍培地を吸引し、肝細胞を、無血清インキュベーション培地を用いて再懸濁させ、約 1.5 × 10⁶ 細胞/mL を得た。4) 細胞生存率および密度を、トリパンブルー排除を用いてカウントし、その後、細胞を無血清インキュベーション培地で、1 × 10⁶ 生細胞/mL の実用的細胞密度まで希釈した。5) 1 × 10⁶ 生細胞/mL の肝細胞の一部を、陰性対照として、プレートに添加する前 10 分間沸騰させ、ほとんどまたは全く基質ターンオーバーが観察されないように酵素活性を除去した。不活化した肝細胞

胞を使用して陰性試料を調製し、これを使用して、化学物質自体の不安定性に起因する誤解を招く因子を排除した。6) 247.5 μ L 肝細胞のアリコートに 96 - ウェル非コートプレートの各ウェルに分注した。プレートをオービタルシェーカー上のインキュベーター中に、500 rpm でおよそ 10 分間入れた。7) 500 μ M 試験化合物の 2.5 μ L のアリコートを非コート 96 - ウェルプレートの個々のウェルに添加し、反応を開始させた。このアッセイを 2 連で実施した。プレートを、オービタルシェーカー上のインキュベーター中で、500 rpm で、設計された時点の間、インキュベートした。8) 25 μ L の内容物を移し、内部標準を有する 6 体積 (150 μ L) の冷アセトニトリルと混合し、反応を 0、5、15、30、60、90 および 120 分の時点で停止させた。試料を 25 分間 3220 g で遠心分離し、上清の 100 μ L のアリコートを、試験化合物および GHB の測定のための、LC-MS/MS 分析のために使用した。測定結果をその後、肝細胞における試験化合物の半減期 ($T_{1/2}$) およびそれらの GHB への変換効率の計算のために使用した。データが、下記表 2 において示される。

【表 2】

表 2. ヒトおよびラット肝細胞における試験化合物の代謝安定性

試験化合物	種	$T_{1/2}$ (min)	120 分時点での GHB 放出 効率 (%)
化合物 58 (S)-4-(2-アミノ-3-メチルブタノイルオキシ)ブタン酸	ヒト	159.97	73
	ラット	46.66	46
化合物 66 4-(2-アセトアミドアセトキシ)ブタン酸	ヒト	24.95	46
	ラット	16.68	35
化合物 67 (S)-4-(2-アセトアミド-3-メチルブタノイルオキシ)ブタン酸	ヒト	219.89	22
	ラット	130.66	21

【0547】

ラット/ヒト肝細胞を使用するインビトロ GHB 放出効率アッセイにより、プロドラッグ化合物は可変放出効率で GHB に変換させることができることが示され、これにより、それらはラット/ヒトに投与された後体循環中で GHB に変換されることが示唆された。

【0548】

ラット/ヒト全血代謝安定性アッセイ

ラット/ヒト全血代謝安定性アッセイのためのプロトコルを使用して、インビトロでプロドラッグから GHB へ変換する本開示の化合物の放出効率を決定する。

【0549】

下記は、全血アッセイのための研究概略である：1) GHB 放出効率アッセイについては、雄雌混合のラット全血を商業ベンダー（例えば、SiBeiFu (北京) Laboratory Animal Science and Technology Co Ltd）から入手し、ヒト全血を男女混合の健康なボランティアから入手し、使用前 4 で保存した。2) 試験化合物の原液を DMSO 中で調製し、500 μ M の最終濃度で希釈した。3) 5 μ L の 500 μ M 作用溶液を 495 μ L 全血に加え、5 μ M の最終濃度に到達させた。有機溶媒の最終濃度は 1% であった。アッセイを 2 連で実施した。反応試料を 37 でおおよそ 60 rpm にて、水浴中でインキュベートした。4) 50 μ L のアリコートは、反応試料から 0、15、30、45、60 および 120 分に取り出した。反応を 7 体積の、内部標準を含む低温メタノールの添加により停止させた。5) 全ての試料を 10 分間ボルテックスし、続いて、3220 g で 30 分間遠心分離し、タンパク質を沈殿させた。100 μ L の上清を新しいプレートに移した。上清を、LC-MS シグナル応答およびピーク形状に従って、超高純度水で希釈した。試料を、試験化合物および GHB の測定のために、LC/MS/MS を用いて分析した。測定結果をその後、全血における試験化合物の GHB への変換効率の計算のために使用した。データが、下記表 3 において示される

【表 3】

表 3. ヒトおよびラット全血における試験化合物の代謝安定性

試験化合物	種	120 分時点での GHB 放出効率 (%)
化合物 58 (S)-4-(2-アミノ-3-メチルブタノイルオキシ)ブタン酸	ヒト	42
	ラット	85
化合物 66 4-(2-アセトアミドアセトキシ)ブタン酸	ヒト	76
	ラット	100
化合物 67 (S)-4-(2-アセトアミド-3-メチルブタノイルオキシ)ブタン酸	ヒト	45
	ラット	83

10

【 0 5 5 0 】

ラット/ヒト全血を使用するインビトロ GHB 放出効率アッセイにより、プロドラッグ化合物は可変放出効率で GHB に変換させることができることが示され、これにより、それらはラット/ヒトに投与された後体循環中で GHB に変換されることが示唆された。

【 0 5 5 1 】

実施例 3：薬物動態研究

ラット薬物動態研究では、雄 Sprague-Dawley ラットを個々に収容し、使用前一晩絶食させた。動物投与実験を国立衛生研究所実験動物の管理と使用に関するガイドラインおよび動物福祉法に従い実施した。GHB ナトリウム塩については、単一用量の 50 mg / kg を 2 つの群 (n = 3 / 群) における各ラットに、それぞれ、静脈内 (IV) および経口 (PO) 投与により投与した。GHB ナトリウム塩のために使用されるビヒクルは生理食塩水である。他の試験化合物では、単一用量の各試験化合物を各ラットに経口投与した (n = 3 / 群)。各試験化合物の投与量は表 4 に列挙される。試験化合物を投与するために使用されるビヒクルは 0.5 % (w / v) ナトリウムカルボキシルメチルセルロース (CMC - Na) を含む生理食塩水であった。血液試料を、IV および PO 群内の個々のラットへの投与後、特定の時点で (投与前、10 分、0.5 時間、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間) 収集した。血液試料を氷上で直ちに凝固させ、血漿試料をその後、遠心分離により単離し、さらなる分析まで凍結保存した (-80)。GHB および全ての他の試験化合物の濃度を個々に、LC / MS / MS アッセイにより決定した。様々な薬物動態パラメータを Phoenix (商標) WinNonlin (登録商標) ソフトウェアを使用して計算した。循環系での試験化合物の生物変換効率を定量するために、PO 投与後の GHB ナトリウム塩の相対バイオアベイラビリティを計算した。相対バイオアベイラビリティの値を、試験化合物から変換された GHB の AUC 対用量により調整された IV のみにより投与された GHB ナトリウム塩の AUC の比として表した。データが、下記表 4 において示される。

20

30

【表 4】

表 4. GHB ナトリウム塩および代表的化合物のラット薬物動態パラメータ

		AUC _{last} (h* μg/mL)	T _{max} (min)	C _{max} (μg/mL)	バイオアベイラビリティ (%)
GHB ナトリウム塩 @50mg/kg	IV	25.9			100
	PO	6.7	17	7.6	26
化合物 32 4-(フェノキシカルボニルオキシ)ブタン酸@89mg/kg	PO*	12.4	10	22.4	48**
化合物 58 (S)-4-(2-アミノ-3-メチルブタノイルオキシ)ブタン酸 @81mg/kg	PO*	14.3	17	18.5	55**
化合物 67 (S)-4-(2-アセトアミド-3-メチルブタノイルオキシ)ブタン酸 @97mg/kg	PO*	7.4	10	11.1	29**
化合物 64 4-(2-イソブチルアミドアセトキシ)ブタン酸 @92mg/kg	PO*	11.8	30	8.6	45**

注：*GHBに基づいて測定され、計算される、**相対バイオアベイラビリティ

【0552】

イヌ薬物動態研究では、雄ビーグル犬を個々に収容した。経口投与群のイヌを使用前一晩絶食させたが、水の供給には自由にアクセスできるようにした。IV群のイヌは食物および水に自由にアクセスできる。動物投与実験を国立衛生研究所実験動物の管理と使用に関するガイドラインおよび動物福祉法に従い実施した。GHB ナトリウム塩では、単一用量の 20 mg/kg を、2つの群 (n = 3/群) 内の各イヌに静脈内 (IV) 投与により投与した。GHB ナトリウム塩のために使用されるビヒクルは生理食塩水である。他の試験化合物では、単一用量の各試験化合物を各イヌに経口投与した (n = 3/群)。各試験化合物の投与量は表 5 に列挙される。試験化合物を投与するために使用されるビヒクルは 0.5% (w/v) ナトリウムカルボキシルメチルセルロース (CMC-Na) を含む生理食塩水であった。血液試料を、IV および PO 群内の個々のイヌへの投与後、特定の時点で (投与前、5 分、10 分、20 分、30 分、45 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、投与後) 収集した。血液試料を氷上で直ちに凝固させ、血漿試料をその後、遠心分離により単離し、さらなる分析まで凍結保存した (-80℃)。GHB および全ての他の試験化合物の濃度を個々に、LC/MS/MS アッセイにより決定した。様々な薬物動態パラメータを Phoenix (商標) WinNonlin (登録商標) ソフトウェアを使用して計算した。循環系での試験化合物の生物変換効率を定量するために、PO 投与後の GHB ナトリウム塩のバイオアベイラビリティを計算した。データが、下記表 5 において示される。

【表 5】

表 5 GHBナトリウム塩および代表的化合物のイヌ薬物動態パラメータ

		AUC _{0-12h} (h* μg/mL)	T _{max} (min)	C _{max} (μg/mL)	バイオアベイラビリティ F (%)
GHB ナトリウム塩 @20mg/kg	IV	35.652			100
化合物 58 (S)-4-(2-アミノ-3-メチル ブタノイルオキシ)ブタン酸@32mg/kg	PO*	17.866	13	32.4	51**

注：*GHBに基づいて測定され、計算される、**相対バイオアベイラビリティ

【0553】

実施例 4：ラットにおける結腸吸収

結腸吸収試験の目的は、GHBの得られた薬物動態および分布に関するプロドラッグの改善された輸送特性の効果を評価することである。研究は下記一般手順により実施されるべきである：GHBおよび本発明の化合物を各々、3～7匹の雄ラットの群に、ボーラス注射により、直接結腸内に留置カニュレを介して投与する。投与後、血液試料を、間隔を置いて24時間にわたり入手し、直ちに処理して血漿を4で得る。GHBおよび全ての他の試験化合物の濃度をHPLC-MS/MSアッセイにより個々に決定する。本開示の化合物は、GHBよりも有効な結腸吸収を示す。

【0554】

本開示について、特定の実施形態（そのいくつかは好ましい実施形態である）を参照して、特定の示し、記載してきたが、形態および細部における様々な変更が、本明細書で開示される本開示の精神および範囲から逸脱せずにその中で可能であることが、当業者には理解されるべきである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 25/28 (2006.01) A 6 1 P 25/18
 A 6 1 P 25/28

(74)代理人 100191086

弁理士 高橋 香元

(72)発明者 シアング, ジア ニン

中華人民共和国, 湖北省 4 3 0 0 7 9, 武漢市, ナンバー 6 6 6, ガオシン ロード, イースト レイク ハイ テック デベロプメント ゾーン, ビルディング シー4 イースト, 5階

(72)発明者 シュ, シュエソン

中華人民共和国, 湖北省 4 3 0 0 7 9, 武漢市, ナンバー 6 6 6, ガオシン ロード, イースト レイク ハイ テック デベロプメント ゾーン, ビルディング シー4 イースト, 5階

(72)発明者 チャン, シュアン

中華人民共和国, 湖北省 4 3 0 0 7 9, 武漢市, ナンバー 6 6 6, ガオシン ロード, イースト レイク ハイ テック デベロプメント ゾーン, ビルディング シー4 イースト, 5階

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献 特表2002-503673(JP, A)

国際公開第2014/031840(WO, A1)

特表2014-513046(JP, A)

国際公開第2010/124046(WO, A1)

特開昭62-270552(JP, A)

特表2002-510698(JP, A)

特表2011-523404(JP, A)

特表2003-522198(JP, A)

国際公開第2015/083129(WO, A1)

Database REGISTRY, 1990年, RN 128321-03-9, Retrieved from STN international [online]; retrieved on 05 August 2020

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 C

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)