

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6718884号
(P6718884)

(45) 発行日 令和2年7月8日 (2020.7.8)

(24) 登録日 令和2年6月17日 (2020.6.17)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 317/44	(2006.01)	C O 7 C 317/44	C S P
C O 7 D 317/72	(2006.01)	C O 7 D 317/72	
C O 7 D 309/28	(2006.01)	C O 7 D 309/28	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/02	

請求項の数 18 (全 74 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-555812 (P2017-555812)
 (86) (22) 出願日 平成28年5月6日 (2016.5.6)
 (65) 公表番号 特表2018-516875 (P2018-516875A)
 (43) 公表日 平成30年6月28日 (2018.6.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2016/064204
 (87) 国際公開番号 W02016/182036
 (87) 国際公開日 平成28年11月17日 (2016.11.17)
 審査請求日 平成31年4月9日 (2019.4.9)
 (31) 優先権主張番号 特願2015-95817 (P2015-95817)
 (32) 優先日 平成27年5月8日 (2015.5.8)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000002934
 武田薬品工業株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
 (74) 代理人 100080791
 弁理士 高島 一
 (74) 代理人 100125070
 弁理士 土井 京子
 (74) 代理人 100136629
 弁理士 鎌田 光宜
 (74) 代理人 100121212
 弁理士 田村 弥栄子
 (74) 代理人 100163658
 弁理士 小池 順造
 (74) 代理人 100174296
 弁理士 當麻 博文

最終頁に続く

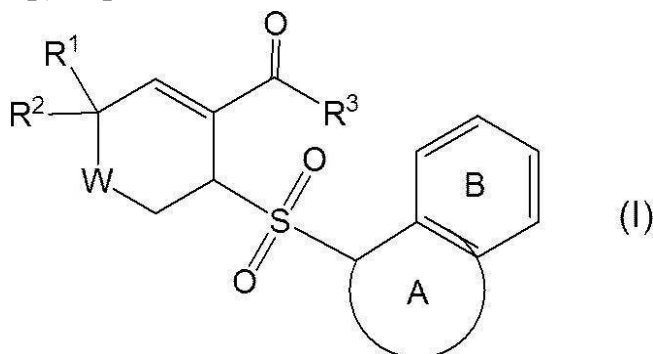
(54) 【発明の名称】 環状化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) :

【化1】



10

〔式中、

環Aは、さらに置換されていてもよい5または6員環を示し、

環Bは、置換されていてもよいベンゼン環を示し、

R¹ および R² は、独立して、水素原子または置換基を示すか、あるいは R¹ と R² は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよく、Wは、CH₂、NHまたはOを示し、

20

R³は、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基を示す。]
で表される化合物またはその塩。

【請求項2】

環Aが、シクロペンテンまたはシクロヘキセンである、請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項3】

環Bが、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環である、請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項4】

R¹およびR²が、(1)共に水素原子、または(2)一方が水素原子、他方がヒドロキシ基であるか、あるいはR¹とR²が結合して、ヒドロキシ基およびC₁₋₆アルコキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基で1ないし3個置換されていてもよい3ないし8員単環式非芳香族複素環を形成していてもよい、請求項1記載の化合物またはその塩。

10

【請求項5】

Wが、CH₂またはOである、請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項6】

R³が、1ないし3個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基で1ないし3個置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基である、請求項1記載の化合物またはその塩。

20

【請求項7】

環Aが、シクロペンテンまたはシクロヘキセンであり；

環Bが、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環であり；

R¹およびR²が、(1)共に水素原子、または(2)一方が水素原子、他方がヒドロキシ基であるか、あるいはR¹とR²が結合して、ヒドロキシ基およびC₁₋₆アルコキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基で1ないし3個置換されていてもよい3ないし8員単環式非芳香族複素環を形成していてもよく；

Wが、CH₂またはOであり；かつ

R³が、1ないし3個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基で1ないし3個置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基である、請求項1記載の化合物またはその塩。

30

【請求項8】

エチル (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート。

【請求項9】

エチル (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート。

40

【請求項10】

エチル (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(メトキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート。

【請求項11】

請求項1記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

【請求項12】

トール様受容体4阻害剤である、請求項11記載の医薬。

【請求項13】

自己免疫疾患および／または炎症性疾患の予防または治療剤である、請求項11記載の

50

医薬。

【請求項 1 4】

抗がん剤由来の末梢神経障害（CIPN）、抗がん剤由来の神経因性疼痛（CINP）、肝障害および／または虚血再灌流障害（IRI）の予防または治療剤である、請求項 1 1 記載の医薬。

【請求項 1 5】

自己免疫疾患および／または炎症性疾患の予防または治療に使用するための、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 1 6】

抗がん剤由来の末梢神経障害（CIPN）、抗がん剤由来の神経因性疼痛（CINP）、肝障害および／または虚血再灌流障害（IRI）の予防または治療に使用するための、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

10

【請求項 1 7】

自己免疫疾患および／または炎症性疾患の予防または治療剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。

【請求項 1 8】

抗がん剤由来の末梢神経障害（CIPN）、抗がん剤由来の神経因性疼痛（CINP）、肝障害および／または虚血再灌流障害（IRI）の予防または治療剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、トール様受容体 4（Toll-like receptor 4（TLR4））シグナル阻害作用を有し、自己免疫疾患および／または炎症性疾患、あるいは抗がん剤由来の末梢神経障害（CIPN）、抗がん剤由来の神経因性疼痛（CINP）、肝障害、虚血再灌流障害（IRI）などの疾患の予防、治療薬として有用な新規な環状化合物およびその用途に関するものである。

【0 0 0 2】

（発明の背景）

TLR4は当初、グラム陰性菌のリポ多糖（lipopolysaccharide）を認識し自然免疫系を活性化する受容体として発見された。しかし近年、このような感染防御を担う自然免疫反応のみならず、上述の様々な疾患において産生される各種内因性のリガンドをも認識し、それら疾患において中心的な役割を担う各種細胞を活性化することが明らかにされている。また、各種疾患の病変部においてTLR4の発現が亢進していることや、TLR4遺伝子欠損マウスや変異マウスにおいて、それら疾患モデル動物での病態の発症や進行が著明に抑制されることが報告された。従って、TLR4は、自己免疫疾患および／または炎症性疾患、あるいは心疾患、腎疾患、肝疾患、中枢神経系疾患、感染性疾患、悪性腫瘍、セプシス、セプティックショックなどの疾患において重要な役割を担うことが示唆される。

30

こうした疾患に加えて、臓器移植時など、虚血状態にある臓器・組織に血流が再開することで生じる虚血再灌流障害（ischemia reperfusion injury: IRI）との関連性についても報告されている。TLR4の内因性リガンドの一つであるHigh Mobility Group Box 1（HMGB-1）が移植臓器において増加しており、さらに、遺伝的にTLR4が機能低下しているドナー由来の移植臓器はIRIに伴った機能障害に対して抵抗性を示す。こうした公知の知見から、HMGB-1に起因したTLR4シグナルがIRIにおいて重要な役割を担うことが示唆される（非特許文献1、非特許文献2）。

40

【0 0 0 3】

これらのことから、TLR4シグナル阻害薬（「TLR4阻害薬」ともいう）は、自己免疫疾患および／または炎症性疾患、あるいは心疾患、腎疾患、肝疾患、中枢神経系疾患、感染性疾患、悪性腫瘍、セプシス、セプティックショックなどの疾患の予防、治療薬となりうることが期待される。

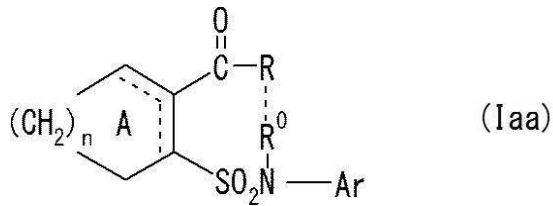
50

【0004】

特許文献1には、以下の化合物：

【0005】

【化1】



10

【0006】

[式中の各記号は、当該文献に記載の通りである。]
 がTLR4シグナル阻害剤として報告されている。

【0007】

特許文献2には、以下の化合物：

【0008】

【化2】



20

【0009】

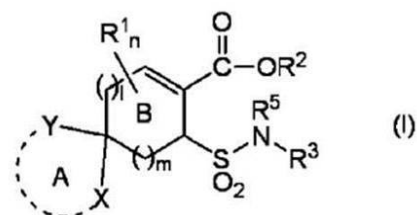
[式中の各記号は、当該文献に記載の通りである。]
 がTLR4シグナル阻害剤として報告されている。

【0010】

特許文献3および4には、以下の化合物：

【0011】

【化3】



30

【0012】

[式中の各記号は、当該文献に記載の通りである。]
 がTLR4シグナル阻害剤として報告されている。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0013】

【特許文献1】WO99/46242号

【特許文献2】WO2001/010826号

【特許文献3】WO2007/032362号

【特許文献4】特開2008-260760号

【非特許文献】

【0014】

【非特許文献1】Liver Transpl. 2008 Oct, 14(10), 1517-25

50

【非特許文献2】J. Hepatol. 2010 Jul 53(1), 67-72

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

本発明は、優れたTLR4シグナル阻害作用を有し、自己免疫疾患および／または炎症性疾患、あるいは抗がん剤由来の末梢神経障害（CIPN）、抗がん剤由来の神経因性疼痛（CINP）、肝障害、虚血再灌流障害（IRI）などの疾患の予防、治療薬として有用な化合物を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0016】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、下記の式（I）で示される化合物が、優れたTLR4シグナル阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

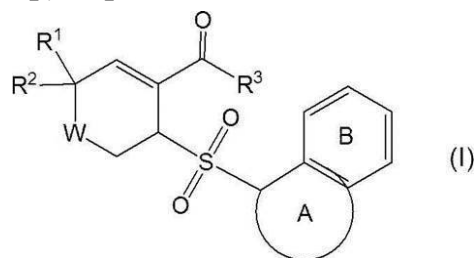
【0017】

すなわち、本発明は、以下の通りである。

[1] 式（I）：

【0018】

【化4】



【0019】

[式中、

環Aは、さらに置換されていてもよい5または6員環を示し、

環Bは、置換されていてもよいベンゼン環を示し、

R¹およびR²は、独立して、水素原子または置換基を示すか、あるいはR¹とR²は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよく、

Wは、CH₂、NHまたはOを示し、

R³は、置換基を示す。]

で表される化合物またはその塩（以下、化合物（I）と略称する）。

[2] 環Aが、シクロペンテンまたはシクロヘキセンである、上記[1]記載の化合物またはその塩。

[3] 環Bが、ハロゲン原子およびC₁ - 6アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環である、上記[1]記載の化合物またはその塩。

[4] R¹およびR²が、(1) 共に水素原子、または(2) 一方が水素原子、他方がヒドロキシ基であるか、あるいはR¹とR²が結合して、ヒドロキシ基およびC₁ - 6アルコキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁ - 6アルキル基で1ないし3個置換されていてもよい3ないし8員単環式非芳香族複素環を形成していてもよい、上記[1]記載の化合物またはその塩。

[5] Wが、CH₂またはOである、上記[1]記載の化合物またはその塩。

[6] R³が、1ないし3個のC₁ - 6アルキル基で置換されていてもよいC₃ - 10シクロアルキル基で1ないし3個置換されていてもよいC₁ - 6アルコキシ基である、上記[1]記載の化合物またはその塩。

[7] 環Aが、シクロペンテンまたはシクロヘキセンであり；

環Bが、ハロゲン原子およびC₁ - 6アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環であり；

R¹ および R² が、(1) 共に水素原子、または(2) 一方が水素原子、他方がヒドロキシ基であるか、あるいは R¹ と R² が結合して、ヒドロキシ基および C₁ - 6 アルコキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基で 1 ないし 3 個置換されていてもよい 3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環を形成していてもよく；

W が、CH₂ または O であり；かつ

R³ が、1 ないし 3 個の C₁ - 6 アルキル基で置換されていてもよい C₃ - 10 シクロアルキル基で 1 ないし 3 個置換されていてもよい C₁ - 6 アルコキシ基である、

上記 [1] 記載の化合物またはその塩。

[8] エチル (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート。 10

[9] エチル (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート。

[10] エチル (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(メトキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート。

[11] 上記 [1] 記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

[12] トール様受容体 4 阻害剤である、上記 [11] 記載の医薬。

[13] 自己免疫疾患および／または炎症性疾患の予防または治療剤である、上記 [11] 記載の医薬。 20

[14] 抗がん剤由来の末梢神経障害 (CIPN)、抗がん剤由来の神経因性疼痛 (CINP)、肝障害および／または虚血再灌流障害 (IRI) の予防または治療剤である、上記 [11] 記載の医薬。

[15] 自己免疫疾患および／または炎症性疾患の予防または治療に使用するための、上記 [1] 記載の化合物またはその塩。

[16] 抗がん剤由来の末梢神経障害 (CIPN)、抗がん剤由来の神経因性疼痛 (CINP)、肝障害および／または虚血再灌流障害 (IRI) の予防または治療に使用するための、上記 [1] 記載の化合物またはその塩。

[17] 上記 [1] 記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、哺乳動物におけるトール様受容体 4 阻害方法。 30

[18] 上記 [1] 記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、哺乳動物における自己免疫疾患および／または炎症性疾患の予防または治療方法。

[19] 上記 [1] 記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、哺乳動物における抗がん剤由来の末梢神経障害 (CIPN)、抗がん剤由来の神経因性疼痛 (CINP)、肝障害および／または虚血再灌流障害 (IRI) の予防または治療方法。

[20] 自己免疫疾患および／または炎症性疾患の予防または治療剤を製造するための、上記 [1] 記載の化合物またはその塩の使用。

[21] 抗がん剤由来の末梢神経障害 (CIPN)、抗がん剤由来の神経因性疼痛 (CINP)、肝障害および／または虚血再灌流障害 (IRI) の予防または治療剤を製造するための、上記 [1] 記載の化合物またはその塩の使用。 40

【発明の効果】

【0020】

本発明の化合物は、TLR4 シグナル阻害作用を有し、自己免疫疾患および／または炎症性疾患、あるいは抗がん剤由来の末梢神経障害 (CIPN)、抗がん剤由来の神経因性疼痛 (CINP)、肝障害、虚血再灌流障害 (IRI) などの疾患の予防、治療薬として有用である。

【0021】

(発明の詳細な説明)

以下に、本発明について詳細に説明する。

以下、本明細書中で用いられる各置換基の定義について詳述する。特記しない限り各置換基は以下の定義を有する。

【0022】

本明細書中、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

本明細書中、「 C_{1-6} アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルが

10

挙げられる。本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキル基が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、2, 2-ジフルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルが挙げられる。

20

本明細書中、「 C_{2-6} アルケニル基」としては、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{2-6} アルキニル基」としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニルが挙げられる。

30

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロ[2. 2. 1]ヘプチル、ビスシクロ[2. 2. 2]オクチル、ビスシクロ[3. 2. 1]オクチル、アダマンチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい C_{3-10} シクロアルキル基が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、2, 2-ジフルオロシクロプロピル、2, 3-ジフルオロシクロプロピル、シクロブチル、ジフルオロシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。

40

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルケニル基」としては、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{6-14} アリール基」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{7-16} アラールキル基」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、フェニルプロピルが挙げられる。

【0023】

本明細書中、「 C_{1-6} アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブト

50

キシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁ - 6 アルコキシ基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁ - 6 アルコキシ基が挙げられる。具体例としては、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

本明細書中、「C₃ - 10 シクロアルキルオキシ基」としては、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシが挙げられる。

10

本明細書中、「C₁ - 6 アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁ - 6 アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁ - 6 アルキルチオ基が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

本明細書中、「C₁ - 6 アルキル-カルボニル基」としては、例えば、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、3-メチルブタノイル、2-メチルブタノイル、2, 2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイルが挙げられる。

20

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁ - 6 アルキル-カルボニル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁ - 6 アルキル-カルボニル基が挙げられる。具体例としては、アセチル、クロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルが挙げられる。

本明細書中、「C₁ - 6 アルコキシ-カルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルが挙げられる。

30

本明細書中、「C₆ - 14 アリール-カルボニル基」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルが挙げられる。

本明細書中、「C₇ - 16 アラルキル-カルボニル基」としては、例えば、フェニルアセチル、フェニルプロピオニルが挙げられる。

本明細書中、「5ないし14員芳香族複素環カルボニル基」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイルが挙げられる。

本明細書中、「3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基」としては、例えば、モルホリニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピロリジニルカルボニルが挙げられる。

40

【0024】

本明細書中、「モノ-またはジ-C₁ - 6 アルキル-カルバモイル基」としては、例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイルが挙げられる。

本明細書中、「モノ-またはジ-C₇ - 16 アラルキル-カルバモイル基」としては、例えば、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイルが挙げられる。

本明細書中、「C₁ - 6 アルキルスルホニル基」としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁ - 6 アルキルスルホニル基」としては

50

、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁ - 6アルキルスルホニル基が挙げられる。具体例としては、メチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4, 4, 4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「C₆ - 1₄アリールスルホニル基」としては、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルが挙げられる。

【0025】

本明細書中、「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル(SH)基、置換されていてもよいシリル基が挙げられる。

10

本明細書中、「炭化水素基」(「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」を含む)としては、例えば、C₁ - 6アルキル基、C₂ - 6アルケニル基、C₂ - 6アルキニル基、C₃ - 1₀シクロアルキル基、C₃ - 1₀シクロアルケニル基、C₆ - 1₄アリール基、C₇ - 1₆アラルキル基が挙げられる。

【0026】

本明細書中、「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、下記の置換基群Aから選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基が挙げられる。

20

[置換基群A]

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ニトロ基、
- (3) シアノ基、
- (4) オキソ基、
- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ハロゲン化されていてもよいC₁ - 6アルコキシ基、
- (7) C₆ - 1₄アリールオキシ基(例、フェノキシ、ナフトキシ)、
- (8) C₇ - 1₆アラルキルオキシ基(例、ベンジルオキシ)、
- (9) 5ないし14員芳香族複素環オキシ基(例、ピリジルオキシ)、
- (10) 3ないし14員非芳香族複素環オキシ基(例、モルホリニルオキシ、ピペリジニルオキシ)、
- (11) C₁ - 6アルキル-カルボニルオキシ基(例、アセトキシ、プロパノイルオキシ)、
- (12) C₆ - 1₄アリール-カルボニルオキシ基(例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシ)、
- (13) C₁ - 6アルコキシ-カルボニルオキシ基(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ)、
- (14) モノ-またはジ-C₁ - 6アルキル-カルバモイルオキシ基(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ)、
- (15) C₆ - 1₄アリール-カルバモイルオキシ基(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ)、
- (16) 5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基(例、ニコチノイルオキシ)、
- (17) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基(例、モルホリニルカルボニルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシ)、
- (18) ハロゲン化されていてもよいC₁ - 6アルキルスルホニルオキシ基(例、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ)、
- (19) C₁ - 6アルキル基で置換されていてもよいC₆ - 1₄アリールスルホニルオキ

30

40

50

- シ基（例、フェニルスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ）、
- (20) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、
- (21) 5 ないし 14 員芳香族複素環基、
- (22) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基、
- (23) ホルミル基、
- (24) カルボキシ基、
- (25) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基、
- (26) C_{6-14} アリールカルボニル基、
- (27) 5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、
- (28) 3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、 10
- (29) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、
- (30) C_{6-14} アリールオキシカルボニル基（例、フェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニル）、
- (31) C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル）、
- (32) カルバモイル基、
- (33) チオカルバモイル基、
- (34) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、
- (35) C_{6-14} アリールカルバモイル基（例、フェニルカルバモイル）、
- (36) 5 ないし 14 員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル、チエ 20
ニルカルバモイル）、
- (37) 3 ないし 14 員非芳香族複素環カルバモイル基（例、モルホリニルカルバモイル、
ピペリジニルカルバモイル）、
- (38) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (39) C_{6-14} アリールスルホニル基、
- (40) 5 ないし 14 員芳香族複素環スルホニル基（例、ピリジルスルホニル、チエニル
スルホニル）、
- (41) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- (42) C_{6-14} アリールスルフィニル基（例、フェニルスルフィニル、1-ナフチル
スルフィニル、2-ナフチルスルフィニル）、 30
- (43) 5 ないし 14 員芳香族複素環スルフィニル基（例、ピリジルスルフィニル、チエ
ニルスルフィニル）、
- (44) アミノ基、
- (45) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例、メチルアミノ、エチルアミノ
、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミ
ノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ）、
- (46) モノーまたはジ- C_{6-14} アリールアミノ基（例、フェニルアミノ）、
- (47) 5 ないし 14 員芳香族複素環アミノ基（例、ピリジルアミノ）、
- (48) C_{7-16} アラルキルアミノ基（例、ベンジルアミノ）、
- (49) ホルミルアミノ基、 40
- (50) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロパノイルア
ミノ、ブタノイルアミノ）、
- (51) (C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキルカルボニル) アミノ基（例、N-ア
セチル-N-メチルアミノ）、
- (52) C_{6-14} アリールカルボニルアミノ基（例、フェニルカルボニルアミノ、ナ
フチルカルボニルアミノ）、
- (53) C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基（例、メトキシカルボニルアミノ、エ
トキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、t
e r t-ブトキシカルボニルアミノ）、
- (54) C_{7-16} アラルキルオキシカルボニルアミノ基（例、ベンジルオキシカルボ 50

ニルアミノ)、

(55) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、

(56) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基 (例、フェニルスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ)、

(57) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(58) C_{2-6} アルケニル基、

(59) C_{2-6} アルキニル基、

(60) C_{3-10} シクロアルキル基、

(61) C_{3-10} シクロアルケニル基、及び

(62) C_{6-14} アリール基。

【0027】

「置換されていてもよい炭化水素基」における上記置換基の数は、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

本明細書中、「複素環基」(「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」を含む)としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子をそれぞれ含有する、(i)芳香族複素環基、(ii)非芳香族複素環基および(iii)7ないし10員複素架橋環基が挙げられる。

【0028】

本明細書中、「芳香族複素環基」(「5ないし14員芳香族複素環基」を含む)としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の芳香族複素環基が挙げられる。

該「芳香族複素環基」の好適な例としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニルなどの5ないし6員単環式芳香族複素環基；

ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリミジニル、チエノピリミジニル、フロピリミジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピラゾロトリアジニル、ナフト[2, 3-b]チエニル、フェノキサチイニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニルなどの8ないし14員縮合多環式(好ましくは2または3環式)芳香族複素環基が挙げられる。

【0029】

本明細書中、「非芳香族複素環基」(「3ないし14員非芳香族複素環基」を含む)としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する3ないし14員(好ましくは4ないし10員)の非芳香族複素環基が挙げられる。

該「非芳香族複素環基」の好適な例としては、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロフラニル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニ

10

20

30

40

50

ル、オキサゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソオキサゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゼピニル、オキセパニル、アゾカニル、ジアゾカニルなどの3ないし8員単環式非芳香族複素環基；

ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾイソチアゾリル、ジヒドロナフト〔2，3－b〕チエニル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、4H－キノリジニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロチエノ〔2，3－c〕ピリジニル、テトラヒドロベンゾアゼピニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロフェナントリジニル、ヘキサヒドロフェノチアジニル、ヘキサヒドロフェノキサジニル、テトラヒドロフタラジニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロキナゾリニル、テトラヒドロシンノリニル、テトラヒドロカルバゾリル、テトラヒドロ－β－カルボリニル、テトラヒドロアクリジニル、テトラヒドロフェナジニル、テトラヒドロチオキサンテニル、オクタヒドロイソキノリルなどの9ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）非芳香族複素環基が挙げられる。

【0030】

本明細書中、「7ないし10員複素架橋環基」の好適な例としては、キヌクリジニル、7－アザビシクロ〔2，2，1〕ヘプタニルが挙げられる。

本明細書中、「含窒素複素環基」としては、「複素環基」のうち、環構成原子として少なくとも1個以上の窒素原子を含有するものが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、前記した置換基群Aから選ばれる置換基を有していてもよい複素環基が挙げられる。

「置換されていてもよい複素環基」における置換基の数は、例えば、1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0031】

本明細書中、「アシル基」としては、例えば、「ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁－6アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁－6アルキル基、C₂－6アルケニル基、C₃－10シクロアルキル基、C₃－10シクロアルケニル基、C₆－14アリール基、C₇－16アラルキル基、5ないし14員芳香族複素環基および3ないし14員非芳香族複素環基から選ばれる1または2個の置換基」をそれぞれ有していてもよい、ホルミル基、カルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルフィノ基、スルホ基、スルファモイル基、ホスホノ基が挙げられる。

また、「アシル基」としては、炭化水素－スルホニル基、複素環－スルホニル基、炭化水素－スルフィニル基、複素環－スルフィニル基も挙げられる。

ここで、炭化水素－スルホニル基とは、炭化水素基が結合したスルホニル基を、複素環－スルホニル基とは、複素環基が結合したスルホニル基を、炭化水素－スルフィニル基とは、炭化水素基が結合したスルフィニル基を、複素環－スルフィニル基とは、複素環基が結合したスルフィニル基を、それぞれ意味する。

「アシル基」の好適な例としては、ホルミル基、カルボキシ基、C₁－6アルキル－カルボニル基、C₂－6アルケニル－カルボニル基（例、クロトノイル）、C₃－10シクロアルキル－カルボニル基（例、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル）、C₃－10シクロアルケニル－カルボニル基（例、2－シクロヘキセンカルボニル）、C₆－14アリール－カルボニル基、C₇－16アラルキル－カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、C₁－6アルコキシ－カルボニル基、C₆－14アリールオキシ－カルボニル基（例、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキ

10

20

30

40

50

シカルボニル)、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル基 (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル)、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニル-カルバモイル基 (例、ジアリルカルバモイル)、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキル-カルバモイル基 (例、シクロプロピルカルバモイル)、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基 (例、フェニルカルバモイル)、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基、5 ないし 14 員芳香族複素環カルバモイル基 (例、ピリジルカルバモイル)、チオカルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基 (例、メチルチオカルバモイル、N-エチル-N-メチルチオカルバモイル)、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニル-チオカルバモイル基 (例、ジアリルチオカルバモイル)、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキル-チオカルバモイル基 (例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル)、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル基 (例、フェニルチオカルバモイル)、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-チオカルバモイル基 (例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル)、5 ないし 14 員芳香族複素環チオカルバモイル基 (例、ピリジルチオカルバモイル)、スルフィノ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基 (例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル)、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{6-14} アリールスルホニル基、ホスホノ基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルホスホノ基 (例、ジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ、ジイソプロピルホスホノ、ジブチルホスホノ) が挙げられる。

【0032】

本明細書中、「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、「置換基群 A から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基および C_{6-14} アリールスルホニル基から選ばれる 1 または 2 個の置換基」を有していてもよいアミノ基が挙げられる。

置換されていてもよいアミノ基の好適な例としては、アミノ基、モノーまたはジ- (ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル) アミノ基 (例、メチルアミノ、トリフルオロメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ)、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニルアミノ基 (例、ジアリルアミノ)、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキルアミノ基 (例、シクロプロピルアミノ、シクロヘキシルアミノ)、モノーまたはジ- C_{6-14} アリールアミノ基 (例、フェニルアミノ)、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキルアミノ基 (例、ベンジルアミノ、ジベンジルアミノ)、モノーまたはジ- (ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル) -カルボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ)、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ基 (例、ベンゾイルアミノ)、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルボニルアミノ基 (例、ベンジルカルボニルアミノ)、モノーまたはジ-5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニルアミノ基 (例、ニコチノイルアミノ、イソニコチノイルアミノ)、モノーまたはジ-3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニルアミノ基 (例、ピペリジニルカルボニルアミノ)、モノーまたはジ- C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基 (例、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、5 ないし 14 員芳香族複素環アミノ基 (例、ピリジルアミノ)、カルバモイルアミノ基、(モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル) アミノ基 (例、メチルカルバモイルアミノ)、(モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル) アミノ基 (例、ベンジルカルバモイルアミノ)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、エチル

スルホニルアミノ)、 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基 (例、フェニルスルホニルアミノ)、(C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキル-カルボニル) アミノ基 (例、N-アセチル-N-メチルアミノ)、(C_{1-6} アルキル) (C_{6-14} アリール-カルボニル) アミノ基 (例、N-ベンゾイル-N-メチルアミノ) が挙げられる。

【0033】

本明細書中、「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群 A から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基およびモノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基から選ばれる 1 または 2 個の置換基」を有していてもよいカルバモイル基が挙げられる。

10

置換されていてもよいカルバモイル基の好適な例としては、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニル-カルバモイル基 (例、ジアリルカルバモイル)、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキル-カルバモイル基 (例、シクロプロピルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル)、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基 (例、フェニルカルバモイル)、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニル-カルバモイル基 (例、アセチルカルバモイル、プロピオニルカルバモイル)、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-カルボニル-カルバモイル基 (例、ベンゾイルカルバモイル)、5 ないし 14 員芳香族複素環カルバモイル基 (例、ピリジルカルバモイル) が挙げられる。

20

【0034】

本明細書中、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群 A から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基およびモノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基から選ばれる 1 または 2 個の置換基」を有していてもよいチオカルバモイル基が挙げられる。

30

置換されていてもよいチオカルバモイル基の好適な例としては、チオカルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基 (例、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル、N-エチル-N-メチルチオカルバモイル)、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニル-チオカルバモイル基 (例、ジアリルチオカルバモイル)、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキル-チオカルバモイル基 (例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル)、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル基 (例、フェニルチオカルバモイル)、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-チオカルバモイル基 (例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル)、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニル-チオカルバモイル基 (例、アセチルチオカルバモイル、プロピオニルチオカルバモイル)、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-カルボニル-チオカルバモイル基 (例、ベンゾイルチオカルバモイル)、5 ないし 14 員芳香族複素環チオカルバモイル基 (例、ピリジルチオカルバモイル) が挙げられる。

40

【0035】

本明細書中、「置換されていてもよいスルファモイル基」としては、例えば、「置換基群 A から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル

50

基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基およびモノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいスルファモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいスルファモイル基の好適な例としては、スルファモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基（例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、N-エチル-N-メチルスルファモイル）、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニル-スルファモイル基（例、ジアリルスルファモイル）、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキル-スルファモイル基（例、シクロプロピルスルファモイル、シクロヘキシルスルファモイル）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基（例、フェニルスルファモイル）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-スルファモイル基（例、ベンジルスルファモイル、フェネチルスルファモイル）、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニル-スルファモイル基（例、アセチルスルファモイル、プロピオニルスルファモイル）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-カルボニル-スルファモイル基（例、ベンゾイルスルファモイル）、5ないし14員芳香族複素環スルファモイル基（例、ピリジルスルファモイル）が挙げられる。

【0036】

本明細書中、「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基および C_{6-14} アリールスルホニル基から選ばれる置換基」を有していてもよいヒドロキシ基が挙げられる。

置換されていてもよいヒドロキシ基の好適な例としては、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基（例、アリルオキシ、2-ブテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ）、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ基（例、シクロヘキシルオキシ）、 C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェノキシ、ナフチルオキシ）、 C_{7-16} アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ）、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ピバロイルオキシ）、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ基（例、ベンゾイルオキシ）、 C_{7-16} アラルキル-カルボニルオキシ基（例、ベンジルカルボニルオキシ）、5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ニコチノイルオキシ）、3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ピペリジニルカルボニルオキシ）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ基（例、tert-ブトキシカルボニルオキシ）、5ないし14員芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）、カルバモイルオキシ基、 C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ基（例、メチルカルバモイルオキシ）、 C_{7-16} アラルキル-カルバモイルオキシ基（例、ベンジルカルバモイルオキシ）、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基（例、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ）、 C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基（例、フェニルスルホニルオキシ）が挙げられる。

【0037】

本明細書中、「置換されていてもよいスルファニル基」としては、例えば、「置換基群

10

20

30

40

50

Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基および5ないし14員芳香族複素環基から選ばれる置換基」を有していてもよいスルファニル基、ハロゲン化されたスルファニル基が挙げられる。

置換されていてもよいスルファニル基の好適な例としては、スルファニル($-SH$)基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{2-6} アルケニルチオ基(例、アリルチオ、2-ブテニルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオ)、 C_{3-10} シクロアルキルチオ基(例、シクロヘキシルチオ)、 C_{6-14} アリールチオ基(例、フェニルチオ、ナフチルチオ)、 C_{7-16} アラルキルチオ基(例、ベンジルチオ、フェネチルチオ)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルチオ基(例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオ、ピバロイルチオ)、 C_{6-14} アリール-カルボニルチオ基(例、ベンゾイルチオ)、5ないし14員芳香族複素環チオ基(例、ピリジルチオ)、ハロゲン化チオ基(例、ペンタフルオロチオ)が挙げられる。

【0038】

本明細書中、「置換されていてもよいシリル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基および C_{7-16} アラルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基」を有していてもよいシリル基が挙げられる。

置換されていてもよいシリル基の好適な例としては、トリ- C_{1-6} アルキルシリル基(例、トリメチルシリル、tert-ブチル(ジメチル)シリル)が挙げられる。

【0039】

本明細書中、「 C_{1-6} アルキレン基」としては、例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ 、 $-CH(C_3H_7)-$ 、 $-CH(CH(CH_3)_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ が挙げられる。

本明細書中、「 C_{2-6} アルケニレン基」としては、例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH=CH-$ が挙げられる。

本明細書中、「 C_{2-6} アルキニレン基」としては、例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ 、 $-C\equiv C-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-C\equiv C-$ が挙げられる。

【0040】

本明細書中、「炭化水素環」としては、例えば、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環、 C_{3-10} シクロアルカン、 C_{3-10} シクロアルケンが挙げられる。

本明細書中、「 C_{6-14} 芳香族炭化水素環」としては、例えば、ベンゼン、ナフタレンが挙げられる。

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルカン」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンが挙げられる。

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルケン」としては、例えば、シクロプロペン、シク

10

20

30

40

50

ロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンが挙げられる。

本明細書中、「複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子をそれぞれ含有する、芳香族複素環および非芳香族複素環が挙げられる。

【0041】

本明細書中、「芳香族複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の芳香族複素環が挙げられる。該「芳香族複素環」の好適な例としては、チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、トリアジンなどの5ないし6員単環式芳香族複素環；

ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾトリアゾール、イミダゾピリジン、チエノピリジン、フロピリジン、ピロロピリジン、ピラゾロピリジン、オキサゾロピリジン、チアゾロピリジン、イミダゾピラジン、イミダゾピリミジン、チエノピリミジン、フロピリミジン、ピロロピリミジン、ピラゾロピリミジン、オキサゾロピリミジン、チアゾロピリミジン、ピラゾロピリミジン、ピラゾロトリアジン、ナフト〔2, 3-b〕チオフエン、フェノキサチイン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β-カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジンなどの8ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）芳香族複素環が挙げられる。

【0042】

本明細書中、「非芳香族複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する3ないし14員（好ましくは4ないし10員）の非芳香族複素環が挙げられる。該「非芳香族複素環」の好適な例としては、アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、テトラヒドロチオフエン、テトラヒドロフラン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、チアゾリン、チアゾリジン、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、モルホリン、チオモルホリン、アゼパニン、ジアゼパン、アゼピン、アゾカン、ジアゾカン、オキセパンなどの3ないし8員単環式非芳香族複素環；

ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイソチアゾール、ジヒドロナフト〔2, 3-b〕チオフエン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、4H-キノリジン、インドリン、イソインドリン、テトラヒドロチエノ〔2, 3-c〕ピリジン、テトラヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロキノキサリン、テトラヒドロフェナントリジン、ヘキサヒドロフェノチアジン、ヘキサヒドロフェノキサジン、テトラヒドロフタラジン、テトラヒドロナフチリジン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロシンノリン、テトラヒドロカルバゾール、テトラヒドロβ-カルボリン、テトラヒドロアクリジン、テトラヒドロフェナジン、テトラヒドロチオキサンテン、オクタヒドロイソキノリンなどの9ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）非芳香族複素環が挙げられる。

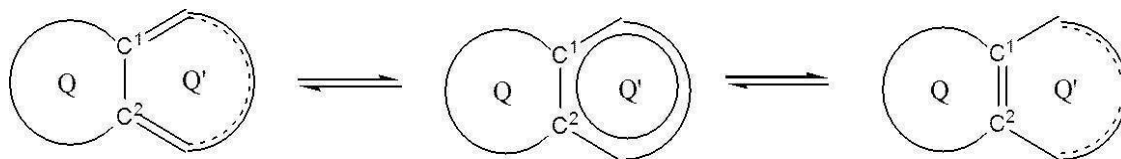
本明細書中、「含窒素複素環」としては、「複素環」のうち、環構成原子として少なくとも1個以上の窒素原子を含有するものが挙げられる。

【0043】

本明細書中、式：

【0044】

【化5】



【0045】

で表されるように、芳香環 Q' に縮合する非芳香環 Q が存在する場合、非芳香環 Q を、結合 $C^1 C^2$ が二重結合である環として表記する。

10

例えば、上記縮合環 $Q Q'$ がインダン環の場合は、非芳香環 Q をシクロペンテン環、芳香環 Q' をベンゼン環と表記する。

【0046】

以下、式 (I) 中の各記号の定義について詳述する。

環 A は、さらに置換されていてもよい5または6員環を示す。

環 A で示される「さらに置換されていてもよい5または6員環」の「5または6員環」としては、ベンゼン環、 C_{5-6} シクロアルケン、5ないし6員単環式芳香族複素環および5ないし6員単環式非芳香族複素環が挙げられる。

【0047】

20

上記 C_{5-6} シクロアルケンとしては、上記「 C_{3-10} シクロアルケン」のうちの5ないし6員のものが挙げられる。

上記5ないし6員単環式芳香族複素環としては、上記「芳香族複素環」のうちの5ないし6員単環のものが挙げられる。

上記5ないし6員単環式非芳香族複素環としては、上記「非芳香族複素環」のうちの5ないし6員単環のものが挙げられる。

【0048】

環 A で示される「さらに置換されていてもよい5または6員環」の「5または6員環」は、例えば、前記した置換基群 A から選ばれる置換基でさらに置換されていてもよく、置換基の数は、例えば、1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

30

【0049】

環 A は、好ましくは、さらに置換されていてもよい C_{5-6} シクロアルケン（例、シクロペンテン、シクロヘキセン）である。

【0050】

環 A は、より好ましくは、 C_{5-6} シクロアルケン（例、シクロペンテン、シクロヘキセン）である。

【0051】

環 A は、さらに好ましくは、シクロペンテンまたはシクロヘキセンである。

環 A は、特に好ましくは、シクロペンテンである。

40

【0052】

環 B は、置換されていてもよいベンゼン環を示す。

環 B で示される「置換されていてもよいベンゼン環」の「ベンゼン環」は、例えば、前記した置換基群 A から選ばれる置換基で置換されていてもよく、置換基の数は、例えば、1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0053】

環 B は、好ましくは、

(1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、および

(2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

50

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環である。

【0054】

環 B は、より好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）で置換されていてもよいベンゼン環である。

【0055】

R^1 および R^2 は、独立して、水素原子または置換基を示すか、あるいは R^1 と R^2 は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい。

R^1 と R^2 が結合して形成する「置換されていてもよい環」の「環」としては、非芳香族の炭化水素環（ C_{3-10} シクロアルカン、 C_{3-10} シクロアルケン）および非芳香族複素環が挙げられる。

10

R^1 と R^2 が結合して形成する「置換されていてもよい環」の「環」は、例えば、前記した置換基群 A から選ばれる置換基で置換されていてもよく、置換基の数は、例えば、1 ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっているもよい。また、当該置換基群 A は、置換基群 A から選ばれる置換基でさらに置換されていてもよく、置換基の数は、例えば、1 ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっているもよい。

R^1 と R^2 が結合して形成する「置換されていてもよい環」の「環」は、好ましくは、3 ないし 14 員（好ましくは 4 ないし 10 員）非芳香族複素環であり、より好ましくは、3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環（例、ジオキソラン）である。

【0056】

20

R^1 および R^2 は、好ましくは、独立して、水素原子または置換されていてもよいヒドロキシ基であるか、あるいは R^1 と R^2 が結合して、置換されていてもよい 3 ないし 14 員（好ましくは 4 ないし 10 員）非芳香族複素環（好ましくは、3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環（例、ジオキソラン））を形成していてもよい。

【0057】

R^1 および R^2 は、より好ましくは、独立して、水素原子またはヒドロキシ基（好ましくは、共に水素原子であるか、一方が水素原子、他方がヒドロキシ基である。）であるか、あるいは R^1 と R^2 が結合して、ヒドロキシ基および C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で 1 ないし 3 個置換されていてもよい 3 ないし 14 員（好ましくは 4 ないし 10 員）非芳香族複素環（好ましくは、3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環（例、ジオキソラン））を形成していてもよい。

30

【0058】

R^1 および R^2 が、さらに好ましくは、(1) 共に水素原子、または (2) 一方が水素原子、他方がヒドロキシ基であるか、あるいは R^1 と R^2 が結合して、ヒドロキシ基および C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で 1 ないし 3 個置換されていてもよい 3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環（例、ジオキソラン）を形成していてもよい。

【0059】

特に好ましくは、 R^1 と R^2 が結合して、ヒドロキシ基および C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で 1 ないし 3 個置換されていてもよい 3 ないし 14 員（好ましくは 4 ないし 10 員）非芳香族複素環（好ましくは、3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環（例、ジオキソラン））を形成していてもよい。

40

【0060】

W は、 CH_2 、NH または O を示す。

【0061】

W は、好ましくは、 CH_2 または O である。

【0062】

W は、より好ましくは、 CH_2 である。

50

【0063】

R³は、置換基を示す。

【0064】

R³は、好ましくは、置換されていてもよいヒドロキシ基である。置換されていてもよいヒドロキシ基における置換基（置換基群A）は、置換基群Aから選ばれる置換基でさらに置換されていてもよく、置換基の数は、例えば、1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0065】

R³は、より好ましくは、置換されていてもよいC₁ - 6アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）である。

10

【0066】

R³は、さらに好ましくは、1ないし3個のC₁ - 6アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよいC₃ - 10シクロアルキル基（例、シクロプロピル）で1ないし3個置換されていてもよいC₁ - 6アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）である。

【0067】

R³は、さらに好ましくは、C₁ - 6アルコキシ基（例、エトキシ）である。

【0068】

好適な化合物（I）としては、以下の化合物が挙げられる。

【0069】

[化合物A]

20

環Aが、さらに置換されていてもよいC₅ - 6シクロアルケン（例、シクロペンテン、シクロヘキセン）であり、

環Bが、置換されていてもよいベンゼン環であり、

R¹およびR²が、独立して、水素原子または置換されていてもよいヒドロキシ基であるか、あるいはR¹とR²が結合して、置換されていてもよい3ないし14員（好ましくは4ないし10員）非芳香族複素環（好ましくは、3ないし8員単環式非芳香族複素環（例、ジオキソラン））を形成していてもよく、

Wが、CH₂またはOであり、かつ

R³が、置換されていてもよいC₁ - 6アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）である、

30

化合物（I）。

【0070】

[化合物B]

環Aが、C₅ - 6シクロアルケン（例、シクロペンテン、シクロヘキセン）であり、

環Bが、

(1)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、および

(2)C₁ - 6アルキル基（例、メチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環であり、

R¹およびR²が、独立して、水素原子またはヒドロキシ基（好ましくは、共に水素原子であるか、一方が水素原子で他方がヒドロキシ基である。）であるか、あるいはR¹とR²が結合して、ヒドロキシ基およびC₁ - 6アルコキシ基（例、メトキシ）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁ - 6アルキル基（例、メチル）で1ないし3個置換されていてもよい3ないし14員（好ましくは4ないし10員）非芳香族複素環（好ましくは、3ないし8員単環式非芳香族複素環（例、ジオキソラン））を形成していてもよく、

40

Wが、CH₂またはOであり、かつ

R³が、1ないし3個のC₁ - 6アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよいC₃ - 10シクロアルキル基（例、シクロプロピル）で1ないし3個置換されていてもよいC₁ - 6アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）である、

化合物（I）。

50

【0071】

[化合物C]

環Aが、シクロペンテンまたはシクロヘキセンであり、
環Bが、

- (1)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、および
(2)C₁ - 6 アルキル基（例、メチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環であり、

R¹およびR²が、(1)共に水素原子、または(2)一方が水素原子、他方がヒドロキシ基であるか、あるいはR¹とR²が結合して、ヒドロキシ基およびC₁ - 6 アルコキシ基（例、メトキシ）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁ - 6 アルキル基（例、メチル）で1ないし3個置換されていてもよい3ないし8員単環式非芳香族複素環（例、ジオキソラン）を形成していてもよく、

Wが、CH₂またはOであり、かつ

R³が、1ないし3個のC₁ - 6 アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよいC₃ - 10 シクロアルキル基（例、シクロプロピル）で1ないし3個置換されていてもよいC₁ - 6 アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）である、
化合物（I）。

【0072】

[化合物D]

環Aが、C₅ - 6 シクロアルケン（例、シクロペンテン、シクロヘキセン）であり、
環Bが、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）で置換されていてもよいベンゼン環であり、

R¹およびR²が結合して、ヒドロキシ基およびC₁ - 6 アルコキシ基（例、メトキシ）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁ - 6 アルキル基（例、メチル）で1ないし3個置換されていてもよい3ないし14員（好ましくは4ないし10員）非芳香族複素環（好ましくは、3ないし8員単環式非芳香族複素環（例、ジオキソラン））を形成していてもよく、

Wが、CH₂であり、かつ

R³が、C₁ - 6 アルコキシ基（例、エトキシ）である、
化合物（I）。

【0073】

上記化合物（I）の具体例としては、実施例1～21の化合物が挙げられる。

とりわけ、エチル (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート（実施例6）、エチル (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート（実施例14）、およびエチル (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(メトキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート（実施例21）が好ましい。

【0074】

化合物（I）が塩である場合、そのような塩としては、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2,6-ピリジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル

10

20

30

40

50

酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタン
スルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基
性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチン等との
塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グル
タミン酸等との塩が挙げられる。

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する
場合には、アルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（
例、カルシウム塩、マグネシウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等、また、化合物内
に塩基性官能基を有する場合には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の
無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエ
ン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の
有機酸との塩が挙げられる。

10

【0075】

[製造方法]

本発明化合物の製造法について以下に説明する。

【0076】

以下の製造方法における各工程で用いられた原料や試薬、ならびに得られた化合物は、
それぞれ塩を形成していてもよい。このような塩としては、例えば、前述の本発明化合物
の塩と同様のもの等が挙げられる。

【0077】

20

各工程で得られた化合物が遊離化合物である場合には、自体公知の方法により、目的と
する塩に変換することができる。逆に各工程で得られた化合物が塩である場合には、自体
公知の方法により、遊離体または目的とする他の種類の塩に変換することができる。

【0078】

各工程で得られた化合物は反応液のままか、または粗生成物として得た後に、次反応に
用いることもできる、あるいは、各工程で得られた化合物を、常法に従って、反応混合物
から濃縮、晶出、再結晶、蒸留、溶媒抽出、分溜、クロマトグラフィーなどの分離手段に
より単離および／または精製することができる。

【0079】

各工程の原料や試薬の化合物が市販されている場合には、市販品をそのまま用いること
ができる。

30

【0080】

各工程の反応において、反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載
の無い場合、通常1分～48時間、好ましくは10分～8時間である。

【0081】

各工程の反応において、反応温度は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載
が無い場合、通常-78℃～300℃、好ましくは-78℃～150℃である。

【0082】

各工程の反応において、圧力は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載が無
い場合、通常1気圧～20気圧、好ましくは1気圧～3気圧である。

40

【0083】

各工程の反応において、例えば、Biotage社製InitiatorなどのMic
rowave合成装置を用いることがある。反応温度は、用いる試薬や溶媒により異なり
得るが、特に記載がない場合、通常室温～300℃、好ましくは50℃～250℃である
。反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載の無い場合、通常1分～
48時間、好ましくは1分～8時間である。

【0084】

各工程の反応において、試薬は、特に記載が無い場合、基質に対して0.5当量～20
当量、好ましくは0.8当量～5当量が用いられる。試薬を触媒として使用する場合、試
薬は基質に対して0.001当量～1当量、好ましくは0.01当量～0.2当量が用い

50

られる。試薬が反応溶媒を兼ねる場合、試薬は溶媒量が用いられる。

【0085】

各工程の反応において、特に記載が無い場合、これらの反応は、無溶媒、あるいは適当な溶媒に溶解または懸濁して行われる。溶媒の具体例としては、実施例に記載されている溶媒、あるいは以下が挙げられる。

アルコール類：メタノール、エタノール、*tert*-ブチルアルコール、2-メトキシエタノールなど；

エーテル類：ジエチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタンなど；

芳香族炭化水素類：クロロベンゼン、トルエン、キシレンなど；

飽和炭化水素類：シクロヘキサン、ヘキサンなど；

アミド類：N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなど；

ハロゲン化炭化水素類：ジクロロメタン、四塩化炭素など；

ニトリル類：アセトニトリルなど；

スルホキシド類：ジメチルスルホキシドなど；

芳香族有機塩基類：ピリジンなど；

酸無水物類：無水酢酸など；

有機酸類：ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸など；

無機酸類：塩酸、硫酸など；

エステル類：酢酸エチルなど；

ケトン類：アセトン、メチルエチルケトンなど；

水。

上記溶媒は、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

【0086】

各工程の反応において塩基を用いる場合、例えば、以下に示す塩基、あるいは実施例に記載されている塩基が用いられる。

無機塩基類：水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウムなど；

有機塩基類：トリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、1, 4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、イミダゾール、ピペリジンなど；

金属アルコキシド類：ナトリウムエトキシド、カリウム*tert*-ブトキシドなど；

アルカリ金属水素化物類：水素化ナトリウムなど；

金属アミド類：ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなど；

有機リチウム類：*n*-ブチルリチウムなど。

【0087】

各工程の反応において酸または酸性触媒を用いる場合、例えば、以下に示す酸や酸性触媒、あるいは実施例に記載されている酸や酸性触媒が用いられる。

無機酸類：塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸など；

有機酸類：酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、*p*-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸など；

ルイス酸：三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、ヨウ化亜鉛、無水塩化アルミニウム、無水塩化亜鉛、無水塩化鉄など。

【0088】

各工程の反応は、特に記載の無い限り、自体公知の方法、例えば、第5版実験化学講座、13巻～19巻（日本化学会編）；新実験化学講座、14巻～15巻（日本化学会編）；精密有機化学 改訂第2版（L. F. Tietze, Th. Eichler, 南江堂）；改訂 有機人名反応 そのしくみとポイント（東郷秀雄著、講談社）；ORGANIC SYNTHESSES Collective Volume I～VII（Joh

10

20

30

40

50

n Wiley & Sons Inc); Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li 著、OXFORD UNIVERSITY 出版); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1~Vol. 14 (エルゼビア・ジャパン株式会社); 人名反応に学ぶ有機合成戦略 (富岡清監訳、化学同人発行); コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (VCH Publishers Inc.) 1989 年刊などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法に準じて行われる。

【0089】

10

各工程において、官能基の保護または脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience 社 2007 年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著); Thieme 社 2004 年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」(P. J. Kocienski 著) などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法に準じて行われる。

保護されたアルコールなどの水酸基やフェノール性水酸基としては、例えば、メトキシメチルエーテル、ベンジルエーテル、tert-ブチルジメチルシリルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテルなどのエーテル基; 酢酸エステルなどのカルボン酸エステル基; メタンスルホン酸エステルなどのスルホン酸エステル基; tert-ブチルカルボネートなどの炭酸エステル基などが挙げられる。

20

保護されたアルデヒドのカルボニル基としては、例えば、ジメチルアセタールなどのアセタール基; 1, 3-ジオキサンなどの環状アセタール基などが挙げられる。

保護されたケトンのカルボニル基としては、例えば、ジメチルケタールなどのケタール基; 1, 3-ジオキサンなどの環状ケタール基; O-メチルオキシムなどのオキシム基; N, N-ジメチルヒドラゾンなどのヒドラゾン基などが挙げられる。

保護されたカルボキシ基としては、例えば、メチルエステルなどのエステル基; N, N-ジメチルアミドなどのアミド基などが挙げられる。

保護されたチオールとしては、例えば、ベンジルチオエーテルなどのエーテル基; チオ酢酸エステル、チオカルボネート、チオカルバメートなどのエステル基などが挙げられる。

30

保護されたアミノ基や、イミダゾール、ピロール、インドールなどの芳香族ヘテロ環としては、例えば、ベンジルカルバメートなどのカルバメート基; アセトアミドなどのアミド基; N-トリフェニルメチルアミンなどのアルキルアミン基、メタンスルホンアミドなどのスルホンアミド基などが挙げられる。

保護基の除去は、自体公知の方法、例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド (例えば、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルブロミド) を使用する方法や還元法などを用いて行うことができる。

40

【0090】

各工程において、還元反応を行う場合、使用される還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL-H)、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素テトラメチルアンモニウムなどの金属水素化物類; ボランテトラヒドロフラン錯体などのボラン類; ラネーニッケル; ラネーコバルト; 水素; ギ酸などが挙げられる。炭素-炭素二重結合あるいは三重結合を還元する場合は、パラジウム-カーボンや Lindlar 触媒などの触媒を用いる方法がある。

【0091】

50

各工程において、酸化反応を行う場合、使用される酸化剤としては、*m*-クロロ過安息香酸 (MCPBA)、過酸化水素、*tert*-ブチルヒドロペルオキシドなどの過酸類；過塩素酸テトラブチルアンモニウムなどの過塩素酸塩類；塩素酸ナトリウムなどの塩素酸塩類；亜塩素酸ナトリウムなどの亜塩素酸塩類；過ヨウ素酸ナトリウムなどの過ヨウ素酸類；ヨードシルベンゼンなどの高原子価ヨウ素試薬；二酸化マンガン、過マンガン酸カリウムなどのマンガンを含む試薬；四酢酸鉛などの鉛類；クロロクロム酸ピリジニウム (PCC)、二クロム酸ピリジニウム (PDC)、ジョーンズ試薬などのクロムを含む試薬；*N*-ブロモスクシンイミド (NBS) などのハロゲン化合物類；酸素；オゾン；三酸化硫黄・ピリジン錯体；四酸化オスミウム；二酸化セレン；2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン (DDQ) などが挙げられる。

10

【0092】

各工程において、ラジカル環化反応を行う場合、使用されるラジカル開始剤としては、アゾビスイソブチロニトリル (AIBN) などのアゾ化合物；4-4'-アゾビス-4-シアノペンタン酸 (ACPA) などの水溶性ラジカル開始剤；空気あるいは酸素存在下でのトリエチルホウ素；過酸化ベンゾイルなどが挙げられる。また、使用されるラジカル反応試剤としては、トリブチルスタナン、トリストリメチルシリルシラン、1, 1, 2, 2-テトラフェニルジシラン、ジフェニルシラン、ヨウ化サマリウムなどが挙げられる。

【0093】

各工程において、Wittig 反応を行う場合、使用される Wittig 試薬としては、アルキリデンホスホラン類などが挙げられる。アルキリデンホスホラン類は、自体公知の方法、例えば、ホスホニウム塩と強塩基を反応させることで調製することができる。

20

【0094】

各工程において、Horner-Emmons 反応を行う場合、使用される試薬としては、ジメチルホスホノ酢酸メチル、ジエチルホスホノ酢酸エチルなどのホスホノ酢酸エステル類；アルカリ金属水素化物類、有機リチウム類などの塩基が挙げられる。

【0095】

各工程において、Friedel-Crafts 反応を行う場合、使用される試薬としては、ルイス酸と酸クロリドの組み合わせ、あるいはルイス酸とアルキル化剤（例、ハロゲン化アルキル類、アルコール、オレフィン類など）の組み合わせが挙げられる。あるいは、ルイス酸の代わりに、有機酸や無機酸を用いることもでき、酸クロリドの代わりに、無水酢酸などの酸無水物を用いることもできる。

30

【0096】

各工程において、芳香族求核置換反応を行う場合、使用される試薬としては、求核剤（例、アミン類、イミダゾールなど）と塩基（例、有機塩基類など）が用いられる。

【0097】

各工程において、カルボアニオンによる求核付加反応、カルボアニオンによる求核 1, 4-付加反応 (Michael 付加反応)、あるいはカルボアニオンによる求核置換反応を行う場合、カルボアニオンを発生するために用いる塩基としては、有機リチウム類、金属アルコキシド類、無機塩基類、有機塩基類などが挙げられる。

【0098】

40

各工程において、Grignard 反応を行う場合、Grignard 試薬としては、フェニルマグネシウムブロミドなどのアリールマグネシウムハライド類；メチルマグネシウムブロミドなどのアルキルマグネシウムハライド類が挙げられる。Grignard 試薬は、自体公知の方法、例えばエーテルあるいはテトラヒドロフランを溶媒として、ハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アリールと、金属マグネシウムとを反応させることにより調製することができる。

【0099】

各工程において、Knoevenagel 縮合反応を行う場合、試薬としては、二つの電子求引基に挟まれた活性メチレン化合物（例、マロン酸、マロン酸ジエチル、マロニトリルなど）および塩基（例、有機塩基類、金属アルコキシド類、無機塩基類）が用いら

50

れる。

【0100】

各工程において、Vilsmeier-Haack反応を行う場合、試薬としては、塩化ホスホリルとアミド誘導体（例、N，N-ジメチルホルムアミドなど）が用いられる。

【0101】

各工程において、アルコール類、アルキルハライド類、スルホン酸エステル類のアジド化反応を行う場合、使用されるアジド化剤としては、ジフェニルホスホリルアジド（DP_{PA}）、トリメチルシリルアジド、アジ化ナトリウムなどが挙げられる。例えば、アルコール類をアジド化する場合、ジフェニルホスホリルアジドと1，8-ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデカーフーエン（DBU）を用いる方法やトリメチルシリルアジドとルイス酸を用いる方法などがある。

10

【0102】

各工程において、還元的アミノ化反応を行う場合、使用される還元剤としては、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素、ギ酸などが挙げられる。基質がアミン化合物の場合は、使用されるカルボニル化合物としては、パラホルムアルデヒドの他、アセトアルデヒドなどのアルデヒド類、シクロヘキサノンなどのケトン類が挙げられる。基質がカルボニル化合物の場合は、使用されるアミン類としては、アンモニア、メチルアミンなどの1級アミン；ジメチルアミンなどの2級アミンなどが挙げられる。

【0103】

各工程において、光延反応を行う場合、試薬としては、アゾジカルボン酸エステル類（例、アゾジカルボン酸ジエチル（DEAD）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（DIA_D）など）およびトリフェニルホスフィンが用いられる。

20

【0104】

各工程において、エステル化反応、アミド化反応、あるいはウレア化反応を行う場合、使用される試薬としては、酸クロリド、酸ブロミドなどのハロゲン化アシル体；酸無水物、活性エステル体、硫酸エステル体など活性化されたカルボン酸類が挙げられる。カルボン酸の活性化剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（WSCD）などのカルボジイミド系縮合剤；4-(4，6-ジメトキシ-1，3，5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド-n-ハイドレート（DMT-MM）などのトリアジン系縮合剤；1，1-カルボニルジイミダゾール（CDI）などの炭酸エステル系縮合剤；ジフェニルリン酸アジド（DP_{PA}）；ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリスジメチルアミノホスホニウム塩（BOP試薬）；ヨウ化2-クロロ-1-メチル-ピリジニウム（向山試薬）；塩化チオニル；クロロギ酸エチルなどのハロギ酸低級アルキル；O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N，N，N'，N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（HATU）；硫酸；あるいはこれらの組み合わせなどが挙げられる。カルボジイミド系縮合剤を用いる場合、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBT）、N-ヒドロキシコハク酸イミド（HOSu）、ジメチルアミノピリジン（DMA_P）などの添加剤をさらに反応に加えてもよい。

30

40

【0105】

各工程において、カップリング反応を行う場合、使用される金属触媒としては、酢酸パラジウム（II）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）、ジクロロビス（トリエチルホスフィン）パラジウム（II）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、塩化1，1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（II）、酢酸パラジウム（II）などのパラジウム化合物；テトラキス（トリフェニルホスフィン）ニッケル（0）などのニッケル化合物；塩化トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（III）などのロジウム化合物；コバルト化合物；酸化銅、ヨウ化銅（I）などの銅化合物；白金化合物などが挙げられる。さらに反応に塩基を加えてもよく、このような塩基としては

50

、無機塩基類などが挙げられる。

【0106】

各工程において、チオカルボニル化反応を行う場合、チオカルボニル化剤としては、代表的には五硫化ニリンが用いられるが、五硫化ニリンの他に、2, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 3, 2, 4-ジチアジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド(Lawesson試薬)などの1, 3, 2, 4-ジチアジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド構造を持つ試薬を用いてもよい。

【0107】

各工程において、Wohl-Ziegler反応を行う場合、使用されるハロゲン化剤としては、N-ヨードコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド(NBS)、N-クロロコハク酸イミド(NCS)、臭素、塩化スルフルルなどが挙げられる。さらに、熱、光、過酸化ベンゾイル、アゾビスイソブチロニトリルなどのラジカル開始剤を反応に加えることで、反応を加速させることができる。

10

【0108】

各工程において、ヒドロキシ基のハロゲン化反応を行う場合、使用されるハロゲン化剤としては、ハロゲン化水素酸と無機酸の酸ハロゲン化物、具体的には、塩素化では、塩酸、塩化チオニル、オキシ塩化リンなど、臭素化では、48%臭化水素酸などが挙げられる。また、トリフェニルホスフィンと四塩化炭素または四臭化炭素などとの作用により、アルコールからハロゲン化アルキル体を得る方法を用いてもよい。あるいは、アルコールをスルホン酸エステルに変換の後、臭化リチウム、塩化リチウムまたはヨウ化ナトリウムと反応させるような2段階の反応を経てハロゲン化アルキル体を合成する方法を用いてもよい。

20

【0109】

各工程において、Arbuzov反応を行う場合、使用される試薬としては、プロモ酢酸エチルなどのハロゲン化アルキル類；トリエチルフォスファイトやトリ(イソプロピル)ホスファイトなどのホスファイト類が挙げられる。

【0110】

各工程において、スルホン酸エステル化反応を行う場合、使用されるスルホニル剤としては、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホン酸無水物、p-トルエンスルホン酸無水物などが挙げられる。

30

【0111】

各工程において、加水分解反応を行う場合、試薬としては、酸または塩基が用いられる。また、tert-ブチルエステルの酸加水分解反応を行う場合、副生するtert-ブチルカチオンを還元的にトラップするためにギ酸やトリエチルシランなどを加えることがある。

【0112】

各工程において、脱水反応を行う場合、使用される脱水剤としては、硫酸、五酸化ニリン、オキシ塩化リン、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、アルミナ、ポリリン酸などが挙げられる。

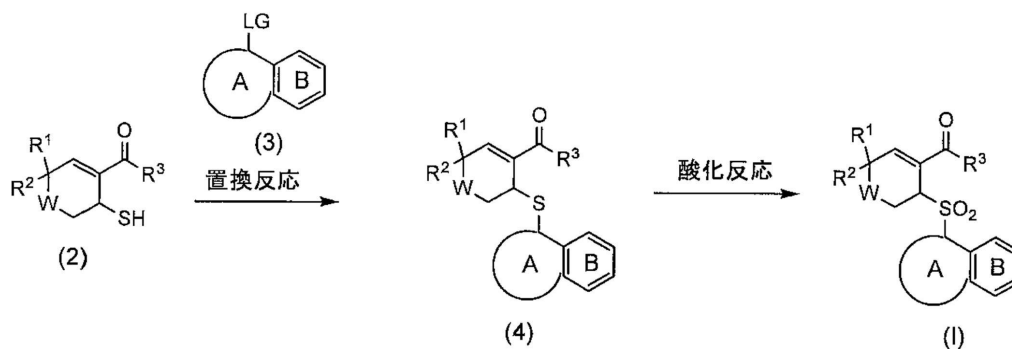
【0113】

化合物(1)は化合物(2)より以下の方法で製造することができる。

40

【0114】

【化 6】



10

【0115】

[式中、LGは脱離基を示し、その他の記号は前記と同義である。]

LGで示される脱離基としては、例えば、ハロゲン原子（塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など）、置換スルホニルオキシ基（メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシなどのC₁ - C₆アルキルスルホニルオキシ基；ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどのC₆ - C₁₄アリールスルホニルオキシ基；ベンジルスルホニルオキシ基などのC₇ - C₁₆アラルキルスルホニルオキシ基など）、アシルオキシ基（アセトキシ、ベンゾイルオキシなど）などが挙げられる。

【0116】

化合物(4)は塩基存在下における化合物(3)による化合物(2)の置換反応により製造できる。

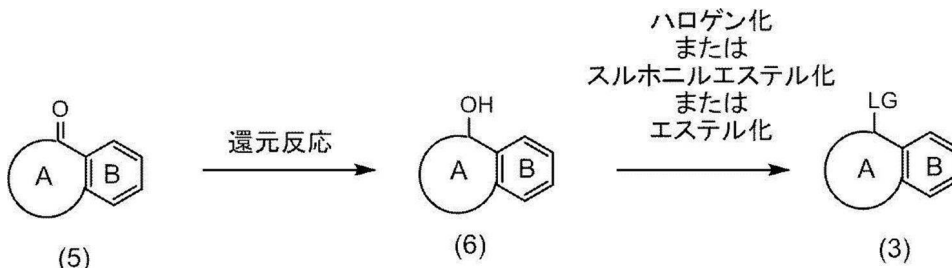
20

【0117】

化合物(3)は化合物(5)より以下の方法で合成することができる。

【0118】

【化 7】



30

【0119】

[式中、LGは前記と同義である。]

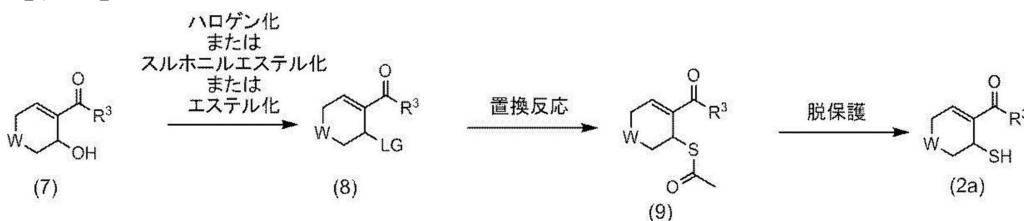
化合物(5)は市販品をそのまま用いるか自体公知の方法またはこれに準ずる方法により製造することができる。

【0120】

化合物(2)はそれ自体公知の方法に準じて合成できるが、例えば、化合物(2a)は化合物(7)より以下の方法で製造することができる。

【0121】

【化 8】



40

【0122】

[式中、各記号は前記と同義である。]

化合物(9)は塩基存在下におけるチオ酢酸またはチオ酢酸塩による化合物(8)の置

50

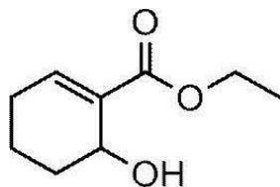
換反応により製造できる。チオ酢酸の塩としては、カリウム塩、ナトリウム塩等が挙げられる。

【0123】

化合物(7)はそれ自体公知の方法に準じて合成できるが、例えば、化合物(7a)は公知文献(Synthetic Communications, 16(2), 149-156 (1986))の方法に準じて合成できる。

【0124】

【化9】



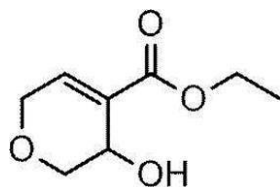
(7a)

【0125】

また、化合物(7)が化合物(7b)の時は、公知文献(WO2011/093512 A1)の方法に準じて合成できる。

【0126】

【化10】



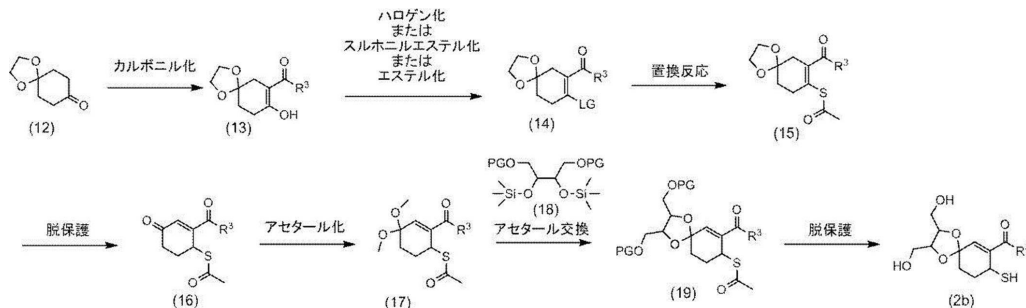
(7b)

【0127】

化合物(2)が化合物(2b)の時は、化合物(12)より以下の方法で製造すること

【0128】

【化11】



【0129】

[式中、PGは保護基を示し、その他の記号は前記と同義である。]

化合物(13)は塩基存在下、カルボニル化試薬による化合物(12)のカルボニル化反応で製造できる。カルボニル化試薬としては、炭酸ジエチル、クロロギ酸エチル、塩化アセチル、無水酢酸、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

化合物(15)は塩基存在下におけるチオ酢酸またはチオ酢酸塩による化合物(14)の置換反応により製造できる。チオ酢酸の塩としては、カリウム塩、ナトリウム塩等が挙げられる。

化合物(19)は酸存在下における化合物(18)とのアセタール交換反応により製造

10

20

30

40

50

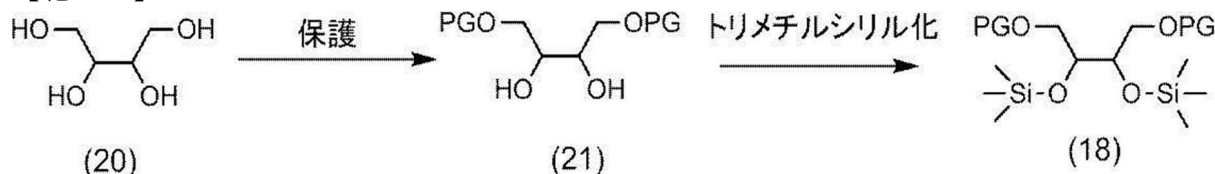
できる。

【0130】

化合物(18)は化合物(20)より以下の方法で合成できる。

【0131】

【化12】



10

【0132】

[式中の各記号は前記と同義である。]

化合物(12)および化合物(20)は市販品をそのまま用いるか自体公知の方法またはこれに準ずる方法により製造することができる。

【0133】

化合物(2)が化合物(2c)の時は、化合物(16)より以下の方法で製造することができる。

【0134】

【化13】



20

【0135】

[式中の各記号は前記と同義である。]

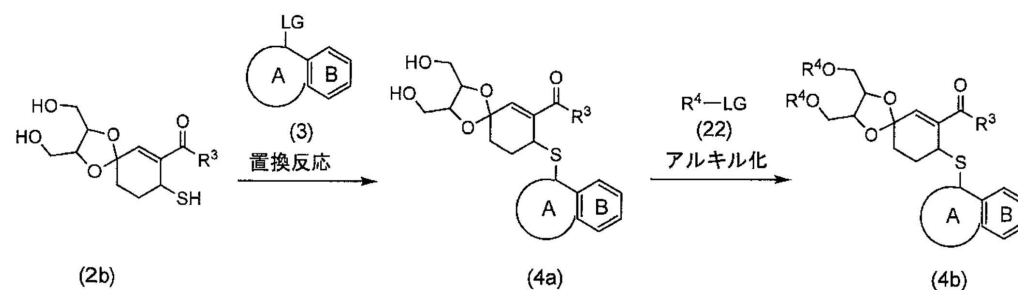
30

【0136】

化合物(4)が化合物(4b)の時は、化合物(2b)より以下の方法で製造することができる。

【0137】

【化14】



40

【0138】

[式中、 R^4 は置換基を有していてもよいアルキル基を示し、その他の記号は前記と同義である。]

化合物(4a)は塩基存在下における化合物(3)による化合物(2b)の置換反応により製造できる。

化合物(4b)は塩基存在下における化合物(22)による化合物(4a)のアルキル化反応により製造できる。

50

化合物(22)は市販品をそのまま用いるか自体公知の方法またはこれに準ずる方法により製造することができる。

【0139】

化合物(I)が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも化合物(I)として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法(例えば、濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶等)によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物(I)に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物(I)に包含される。

【0140】

光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

【0141】

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物(例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシン等)と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

【0142】

2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離する方法。例えば、液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO-VM(東ソー社製)あるいは、CHIRALシリーズ(ダイセル化学工業社製)等のキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例、リン酸緩衝液等)、有機溶媒(例、エタノール、メタノール、2-プロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミン等)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chiral-DeX CB(ジーエルサイエンス社製)等のキラルカラムを使用して分離する。

【0143】

3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等)等を経て単一物質とした後、加水分解反応等の化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物(I)が分子内にヒドロキシまたは1,2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MTPA[α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、(-)-メントキシ酢酸等)等とを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物(I)がカルボキシ基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

【0144】

化合物(I)は、結晶であってもよい。

化合物(I)の結晶は、化合物(I)に自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

ここで、結晶化法としては、例えば、溶液からの結晶化法、蒸気からの結晶化法、溶融体からの結晶化法等が挙げられる。

【0145】

該「溶液からの結晶化法」としては、化合物の溶解度に関する因子（溶媒組成、pH、温度、イオン強度、酸化還元状態等）または溶媒の量を変化させることによって、飽和していない状態から過飽和状態に移行させる方法が一般的であり、具体的には、例えば、濃縮法、徐冷法、反応法（拡散法、電解法）、水熱育成法、融剤法等が挙げられる。用いられる溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム等）、飽和炭化水素類（例、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等）、エーテル類（例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル等）、ケトン類（例、アセトン等）、スルホキシド類（例、ジメチルスルホキシド等）、酸アミド類（例、N，N－ジメチルホルムアミド等）、エステル類（例、酢酸エチル等）、アルコール類（例、メタノール、エタノール、2－プロパノール等）、水等が挙げられる。これらの溶媒は単独あるいは二種以上を適当な割合（例、1：1ないし1：100（容積比））で混合して用いられる。必要に応じて種晶を使用することもできる。

【0146】

該「蒸気からの結晶化法」としては、例えば、気化法（封管法、気流法）、気相反応法、化学輸送法等が挙げられる。

【0147】

該「溶融体からの結晶化法」としては、例えば、ノルマルフリージング法（引上げ法、温度傾斜法、ブリッジマン法）、帯溶融法（ゾーンレベリング法、フロートゾーン法）、特殊成長法（VLS法、液相エピタキシー法）等が挙げられる。

【0148】

結晶化法の好適な例としては、化合物（I）を20～120℃の温度下において、適当な溶媒（例、メタノール、エタノール等のアルコール類等）に溶解し、得られる溶液を溶解時の温度以下（例えば、0～50℃、好ましくは0～20℃）に冷却する方法等が挙げられる。

このようにして得られる本発明の結晶は、例えば、ろ過等によって単離することができる。

得られた結晶の解析方法としては、粉末X線回折による結晶解析の方法が一般的である。さらに、結晶の方位を決定する方法としては、機械的な方法または光学的な方法等も挙げられる。

【0149】

上記の製造法で得られる化合物（I）の結晶は、高純度、高品質であり、吸湿性が低く、通常条件下で長期間保存しても変質せず、安定性に極めて優れている。また、生物学的性質（例、体内動態（吸収性、分布、代謝、排泄）、薬効発現等）にも優れ、医薬として極めて有用である。

【0150】

化合物（I）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物[例、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5－メチルー2－オキソ－1，3－ジオキサレン－4－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert－ブチル化された化合物等]；化合物（I）の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物（I）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；化合物（I）のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物[例、化合物（I）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エト

キシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（５－メチルー２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等]等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（Ｉ）から製造することができる。

また、化合物（Ｉ）のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（Ｉ）に変化するものであってもよい。

【０１５１】

本明細書中、化合物（Ｉ）、化合物（Ｉ）のプロドラッグを纏めて「本発明化合物」と略記する場合がある。

【０１５２】

化合物（Ｉ）は、水和物、非水和物、溶媒和物、無溶媒和物のいずれであってもよい。

同位元素（例、³H、¹⁴C、³⁵S、¹²⁵I等）等で標識された化合物も、化合物（Ｉ）に包含される。

さらに、¹Hを²H（D）に変換した重水素変換体も、化合物（Ｉ）に包含される。

互変異性体も、化合物（Ｉ）に包含される。

化合物（Ｉ）は、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩であってもよい。ここで、共結晶または共結晶塩とは、各々が異なる物理的特性（例えば、構造、融点、融解熱、吸湿性、溶解性および安定性等）を持つ、室温で二種またはそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶または共結晶塩は、自体公知の共結晶化法に従い製造することができる。

化合物（Ｉ）は、PETトレーサーとして用いてもよい。

【０１５３】

本発明化合物は、優れたTLR４シグナル阻害作用を有することから、この作用に基づく安全な医薬としても有用である。

したがって、本発明におけるTLR４シグナル阻害物質は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）に対して、例えば、自己免疫疾患および／または炎症性疾患、あるいは感染性疾患、心疾患、中枢神経系疾患、免疫機能低下症などの疾患、例えば重症セプシスを含むセプシス、セプティックショック、敗血症、エンドトキシンショック、エキソトキシンショック、全身性炎症反応症候群（SIRS）、代償性抗炎症反応症候群（CARS）、熱傷、外傷、手術後合併症、心不全、ショック、低血圧、リウマチ関節炎、骨関節炎、胃炎、潰瘍性大腸炎、消化性潰瘍、ストレス性胃潰瘍、クローン病、自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応、虚血再灌流障害（IRI）、肝障害（急性肝障害（ALI）、ACLF）、急性冠微小血管塞栓、ショック性血管塞栓（播種性血管内血液凝固（DIC）など）、虚血性脳障害、動脈硬化、悪性貧血、ファンコニー貧血症、鎌形赤血球性貧血病、脾炎、ネフローゼ症候群、急性および慢性腎障害、腎炎、腎不全、インシュリン依存性糖尿病、インシュリン非依存性糖尿病、肝性ポルフィリン症、アルコール中毒、パーキンソン病、慢性白血病、急性白血病、腫瘍、骨髄腫、幼児および成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、痴呆、アルツハイマー病、多発性硬化症、視神経脊髄炎、ビタミンE欠乏性、老化、サンバーン、筋ジストロフィー、心筋炎、心筋症、心筋梗塞、心筋梗塞後遺症、骨粗鬆症、肺炎、肝炎、乾癬、疼痛、白内障、インフルエンザ感染症、マラリア、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症、放射線障害、火傷、高カルシウム血症、硬直性脊椎炎、骨減少症、骨ペーチェット病、骨軟化症、骨折、急性バクテリア髄膜炎、ヘリコバクター・ピロリ感染症、侵襲性ブドウ球菌感染症、結核、全身性真菌感染症、単純ヘルペスウイルス感染症、水痘－帯状疱疹ウイルス感染症、ヒトパピローマウイルス感染症、急性ウイルス脳炎、脳炎、髄膜炎、感染症に伴う免疫機能低下、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、逆流性食道炎、発熱、高コレステロール血症、高グリセリド血症、高脂血症、糖尿病性合併症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、痛風、胃アトニー、痔疾、全身性エリテマトーデス、脊髄損傷、不眠症、統合失調症、癲癇、肝硬変、肝不全、不安定狭心症、心弁膜症、透

10

20

30

40

50

析による血小板減少症または低血圧症、急性虚血性脳卒中、急性期脳血栓症、癌転移、膀胱癌、乳癌、子宮頸部癌、大腸癌、胃癌、卵巣癌、前立腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、悪性黒色腫、ホジキン病、非ホジキン性リンパ腫、抗癌剤や免疫抑制剤投与による副作用、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症、肺線維症、自己免疫性溶血性貧血、髄膜炎、炎症性肺疾患（例、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核）、子宮内膜症、悪液質（例、感染による悪液質、癌性悪液質、後天性免疫不全症候群による悪液質）、癌性疼痛、アジソン病、炎症による急性痛、慢性炎症に伴う痛み、術後痛（切開創の痛み、深部痛、内臓痛、術後慢性痛など）、筋肉痛（慢性痛疾患に伴う筋肉痛、肩こりなど）、関節痛、歯痛、顎関節痛、頭痛（偏頭痛、緊張型頭痛、発熱に伴う頭痛、高血圧に伴う頭痛）、内臓痛（心臓痛、狭心痛、腹痛、腎臓の痛み、尿管の痛み、膀胱の痛み）、産婦人科領域の痛み（中間痛、月経困難、陣痛）、神経因性疼痛（椎間板ヘルニア、神経根痛、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、腰痛など）、抗癌剤（タキサン系抗癌剤（例、パクリタキセル（タキソール）、ドセタキセル）、ビンカアルカロイド系抗癌剤（例、ビンクリスチン、ビンブラスチン）、白金製剤（例、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン）、分子標的薬（例、ボルテゾミブ）など）由来の末梢神経障害（CIPN）とそれに伴う神経症状（抗がん剤由来の神経因性疼痛（CINP）（痺れおよび／または疼痛（例、筋肉痛、神経痛）などの感覚異常））、反射性交感神経性萎縮症、複雑局所痛症候群、下垂体腫瘍、甲状腺炎、腹膜炎、結節性紅斑）、アレルギー性結膜炎、花粉症、金属アレルギー、滲出性中耳炎、メニエール病、接触皮膚炎、アナフィラキシー、蕁麻疹、重症筋無力症、シェーグレン症候群、バセドー病、白血球異常、腎尿細管間質障害（繊維化した病態を含む）、急性冠状動脈症候群、粥状硬化性大動脈瘤、心臓アナフィラキシー、深部静脈血栓症、眼科疾患（例、翼状片、春期カタル、ドライアイなど）、食物アレルギー、NUD（Non Ulcer Dyspepsia）、胃MALTリンパ腫、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍、胃酸過多、手術後ストレスによる胃酸過多および潰瘍、肥満症、浮腫、肉芽腫、アトピー性脊髄炎、神経線維腫、鼻粘膜過敏症、変形性関節症、強皮症などの予防・治療剤としても使用することができる。また、本発明のTLR4シグナル阻害物質は、体外受精の効率化に使用することもできる。

【0154】

ここで、上記疾患の「予防」とは、例えば、当該疾患に関連する何らかの因子により、発症の危険性が高いと予想される当該疾患を発症していない患者あるいは発症しているが自覚症状のない患者に対し、本発明の化合物を含む医薬を投与すること、あるいは当該疾患治療後、当該疾患の再発が懸念される患者に対し、本発明の化合物を含む医薬を投与することを意味する。

【0155】

本発明の化合物を含有する医薬は、医薬製剤の製造法として自体公知の方法（例、日本薬局方記載の方法等）に従って、本発明化合物を単独で、または本発明化合物と薬理的に許容される担体とを混合した医薬組成物として使用することができる。本発明の化合物を含有する医薬は、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、バツカル錠等を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、トローチ剤、シロップ剤、液剤（臓器保存用液・灌流液を含む）、乳剤、懸濁剤、放出制御製剤（例、速放性製剤、徐放性製剤、徐放性マイクロカプセル剤）、エアゾール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）、注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤）、点滴剤、経皮吸収型製剤、クリーム剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤（例、肛門坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等として、経口的または非経口的（例、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内、腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位、病巣等）に安全に投与することができる。

本発明化合物の、本発明の医薬中の含有量は、医薬全体の約0.01重量%～約100重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患等により異なるが、例えば、抗がん剤由来の末梢神経障害（CIPN）、抗がん剤由来の神経因性疼痛（CINP）、肝障害およ

10

20

30

40

50

び／または虚血再灌流障害（IRI）の患者（体重約60kg）に対し、経口剤として、1日当たり、有効成分（化合物（I））として約0.01mg/kg体重～約500mg/kg体重、好ましくは約0.1mg/kg体重～約50mg/kg体重、さらに好ましくは約1mg/kg体重～約30mg/kg体重を、1日1回～数回に分けて投与すればよい。

本発明の医薬の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、医薬素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤および崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤および無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

10

本発明の医薬組成物が徐放性製剤である場合の投与量は、化合物（I）の種類と含量、剤形、薬物放出の持続時間、投与対象動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、サル、ヒト等の哺乳動物）、投与目的により種々異なるが、例えば、非経口投与により適用する場合には、1週間に約0.1から約100mgの化合物（I）が投与製剤から放出されるようにすればよい。

【0156】

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

20

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、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、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

30

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

【0157】

40

等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等が挙げられる。

【0158】

50

各種疾患の予防・治療に際し、本発明化合物は、他の薬剤と共に用いることもできる。以下、本発明化合物と他の薬物の併用時に使用する医薬を「本発明の併用剤」と称する。

【0159】

T L R 4 シグナル阻害物質は他の薬物と併用して使用することができる。そのような併用薬としては、例えば、抗菌薬、抗真菌薬、非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド薬、抗凝血薬、抗血小板薬、血栓溶解薬、免疫調節薬、抗原虫薬、鎮咳・去たん薬、鎮静薬、麻酔薬、麻薬拮抗薬、抗潰瘍薬、高脂血症治療薬、動脈硬化症治療薬、HDL増加薬、不安定プラーク安定化薬、心筋保護薬、甲状腺機能低下症治療薬、ネフローゼ症候群治療薬、慢性腎不全治療薬、利尿薬、高血圧治療薬、心不全治療薬、筋弛緩薬、抗てんかん薬、強心薬、血管拡張薬、血管収縮薬、不整脈治療薬、糖尿病治療薬、昇圧薬、精神安定薬、抗精神病薬、アルツハイマー病治療薬、抗パーキンソン薬、筋萎縮性脊髄側索硬化症治療薬、神経栄養因子、抗うつ薬、統合失調症治療薬、抗がん剤、ビタミン薬、ビタミン誘導体、関節炎治療薬、抗リウマチ薬、抗アレルギー薬、抗喘息薬、アトピー性皮膚炎治療薬、アレルギー性鼻炎治療薬、頻尿・尿失禁治療薬、タンパク質分解薬、タンパク質分解酵素阻害薬、抗 S I D S 薬、抗セプシス薬、抗セプティックショック薬、エンドトキシン拮抗薬あるいは抗体、シグナル伝達阻害薬、炎症性メディエーター作用抑制薬、炎症性メディエーター作用抑制抗体、炎症性メディエーター産生抑制薬、抗炎症性メディエーター作用抑制薬、抗炎症性メディエーター作用抑制抗体、抗炎症性メディエーター産生抑制薬、 $\alpha 1$ アドレナリン作動薬、制吐剤、メトヘモグロビン上昇防止剤などが挙げられ、なかでも抗がん剤、抗菌薬、抗真菌薬、非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド薬、抗凝血薬、制吐剤、メトヘモグロビン上昇防止剤などが好ましい。具体的には以下のものが挙げられる。

【0160】

(1) 抗菌薬

(i) サルファ剤

スルファメチゾール、スルフィソキサゾール、スルファモノメトキシ、スルファメチゾール、サラゾスルファピリジン、スルファジアジン銀など。

(ii) キノリン系抗菌薬

ナリジクス酸、ピペミド酸三水和物、エノキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、スパルフロキサシン、フレロキサシンなど。

(iii) 抗結核薬

イソニアジド、エタンブトール（塩酸エタンブトール）、パラアミノサリチル酸（パラアミノサリチル酸カルシウム）、ピラジナミド、エチオナミド、プロチオナミド、リファンピシン、硫酸ストレプトマイシン、硫酸カナマイシン、サイクロセリンなど。

(iv) 抗酸菌薬

ジアミノジフェニルスルホン、リファンピシリンなど。

(v) 抗ウイルス薬

イドクスウリジン、アシクロビル、ビタラビン、ガンシクロビルなど。

(vi) 抗 HIV 薬

ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、硫酸インジナビルエタノール付加物、リトナビルなど。

(vii) 抗スピロヘータ薬

(viii) 抗生物質

塩酸テトラサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、ゲンタマイシン、ジベカシン、カネンドマイシン、リビドマイシン、トブラマイシン、アミカシン、フラジオマイシン、シソマイシン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ロリテトラサイクリン、ドキシサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、チカルシリン、セファロチン、セファピリン、セファロリジン、セファクロル、セファレキシン、セフロキサジン、セファドロキシル、セファマンドール、セフロキシム、セフォチアム、セフォチアムヘキセチル、セフロキシムアキセチル、セフジニル、セフジトレンピボキシル、セフトアジジム、セフピラミ

10

20

30

40

50

ド、セフスロジン、セフメノキシム、セフポドキシムプロキセチル、セフピロム、セフォゾプラン、セフェピム、セフスロジン、セフメノキシム、セフメタゾール、セフミノクス、セフォキシチン、セフブペラゾン、ラタモキナセフ、フロモキセフ、セファゾリン、セフォタキシム、セフォペラゾン、セフチゾキシム、モキサラクタム、チエナマイシン、スルファゼシン、アズトレオナムまたはそれらの塩、グリセオフルビン、ランカシジン類〔ジャーナル・オブ・アンチバイオティックス (J. Antibiotics), 38, 877-885 (1985)〕など。

【0161】

(2) 抗真菌薬

- (i) ポリエン系抗生物質 (例、アムホテリシンB、ナイスタチン、トリコマイシン) 10
- (ii) グリセオフルビン、ピロールニトリンなど
- (iii) シトシン代謝拮抗薬 (例、フルシトシン)
- (iv) イミダゾール誘導体 (例、エコナゾール、クロトリマゾール、硝酸ミコナゾール、ビホナゾール、クロコナゾール)
- (v) トリアゾール誘導体 (例、フルコナゾール、イトラコナゾール、アゾール系化合物〔2-〔(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル〕-4-[4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル]-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン〕
- (vi) チオカルバミン酸誘導体 (例、トルナフタート) 20
- (vii) エキノカンジン系誘導体 (例、カスポファンジン、ミカファンジン、アニデュラファンジン) など。

【0162】

(3) 非ステロイド性抗炎症薬

アセトアミノフェン、フェナセチン、エテンザミド、スルピリン、アンチピリン、ミグレニン、アスピリン、メフェナム酸、フルフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、フルルビプロフェン、フェンブフェン、プラノプロフェン、フロクタフェニン、エピリゾール、塩酸チアラミド、ザルトプロフェン、メシル酸ガベキサート、メシル酸カモスタット、ウリナスタチン、コルヒチン、プロベネジド、スルフィンピラゾン、ベンズブロマロン、アロプリノール、金チオリンゴ酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、塩酸モルヒネ、サリチル酸、アトロピン、スコポラミン、モルヒネ、ペチジン、レボルファイノール、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキシモルフォン、メロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブまたはその塩など。

【0163】

(4) ステロイド薬

デキサメサゾン、ヘキサストロール、メチマゾール、ベタメサゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、フルオロメトロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、エストリオールなど。

【0164】

(5) 抗凝血薬

ヘパリンナトリウム、クエン酸ナトリウム、活性化プロテインC、組織因子経路阻害剤、アンチトロンビンIII、ダルテパリンナトリウム、ワルファリンカリウム、アルガトロバン、ガベキサート、クエン酸ナトリウムなど。

【0165】

(6) 抗血小板薬

オザクレルナトリウム、イコサペンタ酸エチル、ベラプロストナトリウム、アルプロスタジル、塩酸チクロピジン、ペントキシフィリン、ジピリダモールなど。

【0166】

(7) 血栓溶解薬

チソキナーゼ、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼなど。

【0167】

(8) 免疫調節薬

シクロスポリン、タクロリムス、グスペリムス、アザチオプリン、抗リンパ血清、乾燥スルホ化免疫グロブリン、エリスロポイエチン、コロニー刺激因子、インターロイキン、インターフェロンなど。

【0168】

(9) 抗原虫薬

メトロニダゾール、チニダゾール、クエン酸ジエチルカルバマジン、塩酸キニーネ、硫酸キニーネなど。

【0169】

(10) 鎮咳・去たん薬

塩酸エフェドリン、塩酸ノスカピン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸イソプロテレノール、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸ノスカピン、アロクラマイド、クロルフェジアノール、ピコペリダミン、クロペラスチン、プロトキロール、イソプロテレノール、サルブタモール、テルブタリン、オキシペテバノール、塩酸モルヒネ、臭化水素酸デキストロペトルファン、塩酸オキシコドン、リン酸ジモルファン、ヒベンズ酸チペピジン、クエン酸ペントキシベリン、塩酸クロフェダノール、ベンゾナテート、グアイフェネシン、塩酸ブロムヘキシシン、塩酸アンブロキシソール、アセチルシステイン、塩酸エチルシステイン、カルボシステインなど。

【0170】

(11) 鎮静薬

塩酸クロルプロマジン、硫酸アトロピン、フェノバルビタール、バルビタール、アモバルビタール、ペントバルビタール、チオペンタールナトリウム、チアミラールナトリウム、ニトラゼパム、エスタゾラム、フルラザパム、ハロキサゾラム、トリアゾラム、フルニトラゼパム、ブロムワレリル尿素、抱水クロラル、トリクロホスナトリウムなど。

【0171】

(12) 麻酔薬

(12-1) 局所麻酔薬

塩酸コカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、塩酸メピバカイン、塩酸ブピバカイン、塩酸オキシブプロカイン、アミノ安息香酸エチル、オキセサゼイン) など。

(12-2) 全身麻酔薬

(i) 吸入麻酔薬 (例、エーテル、ハロタン、亜酸化窒素、インフルラン、エンフルラン)

、

(ii) 静脈麻酔薬 (例、塩酸ケタミン、ドロペリドール、チオペンタールナトリウム、チアミラールナトリウム、ペントバルビタール) など。

【0172】

(13) 麻薬拮抗薬

レバロルファン、ナロルフィン、ナロキソンまたはその塩など。

【0173】

(14) 抗潰瘍薬

メタクロプロミド、塩酸ヒスチジン、ランソプラゾール、メトクロプラミド、ピレンゼピン、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ウロガストリン、オキセサゼイン、プログルミド、オメプラゾール、スクラルファート、スルピリド、セトラキサート、ゲファルナート、アルジオキサ、テプレノン、プロスタグランジンなど。

【0174】

(15) 高脂血症治療薬

10

20

30

40

50

HMG-CoA還元酵素阻害薬(例、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチンなど)、フィブラート系薬剤(例、シンフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、クリノフィブラート、フェノフィブラートなど)、胆汁酸吸着薬(例、コレスチラミンなど)、ニコチン酸製剤(例、ニコモール、ニセリトロール、ニコチン酸トコフェロールなど)、プロブコール及びその誘導体、多価不飽和脂肪酸誘導体(例、イコサペント酸エチル、ポリエンフォスファチジルコリン、メリナミドなど)、植物ステロール(例、ガンマーオリザノール、ソイステロールなど)、エラスターゼ、デキストラン硫酸ナトリウム、スクワレン合成酵素阻害薬、スクワレンエポキシダーゼ阻害薬、CETP阻害薬、2-クロロ-3-[4-(2-メチル-2-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピオン酸エチル〔ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレティン(Chem. Pharm. Bull), 38, 2792-2796(1990)〕、LDL受容体増加薬、コレステロール吸収阻害薬(Ezetimibeなど)、MTP阻害薬、回腸胆汁酸トランスポーター阻害薬、SCAPリガンド、FXRリガンドなど。

10

【0175】

(16) 動脈硬化症治療薬

MM P阻害薬、キマーゼ阻害薬、ACAT阻害薬(Avasimibe, Eflucimibeなど)、apoAI Milanoとその類似物質、スカベンジャー受容体阻害薬、15-リポキシゲナーゼ阻害薬、ホスホリパーゼA2阻害薬、ABCA1活性化薬、LXRリガンド、スフィンゴミエリナーゼ阻害薬、パラオキシナーゼ活性化薬、エストロジェン受容体作動薬など。

20

【0176】

(17) HDL増加薬

スクワレン合成酵素阻害薬、CETP阻害薬、LPL活性化薬など。

【0177】

(18) 不安定プラーク安定化薬

MM P阻害薬、キマーゼ阻害薬、ACAT阻害薬、リピド・リッチ・プラーク退縮剤など。

【0178】

(19) 心筋保護薬

心臓ATP-K用口薬、エンドセリン拮抗薬、ウロテンシン拮抗薬など。

【0179】

(20) 甲状腺機能低下症治療薬

乾燥甲状腺(チレオイド)、レボチロキシナトリウム(チラージンS)、リオチロニンナトリウム(サイロニン、チロミン)など。

30

【0180】

(21) ネフローゼ症候群治療薬

プレドニゾロン(プレドニン)、コハク酸プレドニゾロンナトリウム(プレドニン)、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム(ソル・メドロール)、ベタメタゾン(リンデロン)など。

【0181】

(22) 慢性腎不全治療薬

利尿薬〔例、フロセミド(ラシックス)、ブメタニド(ルネトロン)、アゾセミド(ダイアート)〕、降圧薬〔例、ACE阻害薬、マレイン酸エナラプリル(レニベース)、カルシウム拮抗薬(マニジピン)、 α 受容体遮断薬、AII拮抗薬(カンデサルタン)〕など。

40

【0182】

(23) 利尿薬

サイアザイド系利尿薬(ベンチルヒドロクロロチアジド、シクロペンチアジド、エチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メチクロチアジド、ペンフルチアジド、ポリチアジド、トリクロルメチアジドなど)、ループ利尿薬(クロルタリドン、クロフェナミド、インダパミド、メフルシド、メチ克蘭、ソトラゾン、トリバミド、キネタゾン、メトラゾン、フロセミドなど)、カリウム保持性利尿薬(スピロノラクトン、ト

50

リアムテレンなど)。

【0183】

(24) 高血圧治療薬

(i) 交感神経抑制薬

α_2 刺激薬 (例、クロニジン、グアナベンズ、グアンファシン、メチルドパなど)、神経節遮断薬 (例、ヘキサメトニウム、トリメタファンなど)、シナプス前遮断剤 (例、アルサーオキシロン、ジメチルアミノレセルピナート、レシナミン、レセルピン、シロシンゴピンなど)、ニューロン遮断薬 (例、ベタニジン、グアナネチジンなど)、 α_1 遮断薬 (例、ブナゾシン、ドキサゾシン、プラゾシン、テラゾシン、ウラビジルなど)、 β 遮断薬 (例、プルプラノロール、ナドロール、チモロール、ニプラジロール、ブニトロロール、インデノロール、ペンブトロール、カルテオロール、カルベジロール、ピンドロール、アセブトロール、アテノロール、ビソプロロール、メトプロロール、ラベタロール、アモスラロール、アロチノロールなど) など。

10

(ii) 血管拡張薬

カルシウムチャンネル拮抗薬 (例、マニジピン、ニカルジピン、ニルバジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ベニジピン、アムロジピン、アラニジピンなど)、フタラジン誘導体 (例、ブドララジン、カドララジン、エカラジン、ヒドララジン、トドララジンなど) など。

(iii) ACE阻害薬

アラセプリル、カプトプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、リジノプリル、テモカプリル、トランドラプリル、キナプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、ベリンドプリルなど。

20

(iv) AII拮抗薬

ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、フォラサルタンなど。

(v) 利尿薬 (例えば前述の利尿薬など)

【0184】

(25) 心不全治療薬

強心薬 (例、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、プロスシラリジンなど)、 α 、 β 刺激薬 (例、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ドパミン、ドカルパミン、ドブタミン、デノパミンなど)、ホスホジエステラーゼ阻害薬 (例、アムリノン、ミルリノン、塩酸オルプリノンなど) カルシウムチャンネル感受性増強薬 (例、ピモベンタンなど)、硝酸薬 (例、ニトログリセリン、硝酸イソソルビドなど)、ACE阻害薬 (例えば前述のACE阻害薬など)、利尿薬 (例えば前述の利尿薬など)、カルペリチド、ユビデカレノン、ベスナリノン、アミノフィリンなど。

30

【0185】

(26) 筋弛緩薬

プリジノール、ツボクラリン、パンクロニウム、塩酸トルペリゾン、カルバミン酸クロルフェネシン、バクロフェン、クロルメザノン、メフェネシン、クロゾキサゾン、エペリゾン、チザニジンなど。

40

【0186】

(27) 抗てんかん薬

フェニトイン、エトサクシミド、アセタゾラミド、クロルジアゼポキシド、トリメタジオン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、スルチアム、パルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、ジアゼパム、ニトラゼパムなど。

【0187】

(28) 強心薬

アミノフィリン、エチレフリン、ドパミン、ドブタミン、デノパミン、アミノフィリン、アムリノン、ピモベンタン、ユビデカレノン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、G-ーストロファンチンなど。

50

【0188】

(29) 血管拡張薬

オキシフェドリン、ジルチアゼム、トラゾリン、ヘキサベンジン、バメタン、クロニジン、メチルドパ、グアナベンズなど。

【0189】

(30) 血管収縮薬

ドパミン、ドブタミンデノパミンなど。

【0190】

(31) 不整脈治療薬

- (i) ナトリウムチャンネル遮断薬（例、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、アジマリン、シベンゾリン、リドカイン、ジフェニルヒダントイン、メキシレチン、プロパフェノン、フレカイニド、ピルジカイニド、フェニトインなど）、
- (ii) β 遮断薬（例、プロプラノロール、アルプレノロール、ブフェトロール、オクスプレノロール、アテノール、アセブトロール、メトプロロール、ビソプロロール、ピンドロール、カルテオロール、アロチノロールなど）、
- (iii) カリウムチャンネル遮断薬（例、アミオダロンなど）、
- (iv) カルシウムチャンネル遮断薬（例、ベラパミル、ジルチアゼムなど）など。

10

【0191】

(32) 昇圧薬

ドパミン、ドブタミン、デノパミン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、G-ストロファンチンなど。

20

【0192】

(33) 糖尿病治療薬

スルホニル尿素剤（例、トルブタミド、クロルプロパミド、グリクロピラミド、アセトヘキサミド、トラザミド、グリベンクラミド、グリブゾールなど）、ビッグアナイド剤（例、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミンなど）、 α -グルコシダーゼ阻害薬（例、ボグリボース、アカルボースなど）、インスリン抵抗性改善薬（例、ピオグリタゾン、ロジグリタゾン、トログリタゾンなど）、インスリン、グルカゴン、糖尿病性合併症治療薬（例、エパルレスタットなど）、DPP4阻害薬（例、シタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチン、リナグリプチンなど）など。

30

【0193】

(34) 精神安定薬

ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、クロルジアゼポキシド、メダゼパム、オキサゾラム、クロキサゾラム、クロチアゼパム、ブロマゼパム、エチゾラム、フルジアゼパム、ヒドロキシジンなど。

【0194】

(35) 抗精神病薬

塩酸クロルプロマジン、プロクロルペラジン、トリフロペラジン、塩酸チオリダジン、マレイン酸ペルフェナジン、エナント酸フルフェナジン、マレイン酸プロクロルペラジン、マレイン酸レボメプロマジン、塩酸プロメタジン、ハロペリドール、ブロムペリドール、スピペロン、レセルピン、塩酸クロカプラミン、スルピリド、ゾテピンなど。

40

【0195】

(36) アルツハイマー病治療薬

- (i) ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン等のコリンエステラーゼ阻害剤、
- (ii) イデベノン、メマンチン、ビンボセチン等の脳機能賦活薬など。

【0196】

(37) 抗パーキンソン薬

L-ドーパ、デプレニル、カルビドパ+レボドパ、ペルゴライド、ロピニロール、カベルゴリン、プラミペキソール、エンタカポン、ラザベミドなど。

【0197】

50

(38) 筋萎縮性脊髄側索硬化症治療薬

リルゾール、メカセルミン、ガバペンチンなど。

【0198】

(39) 抗うつ薬

イミプラミン、クロミプラミン、ノキシプチリン、フェネルジン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、塩酸ミアンセリン、塩酸マプロチリン、スルピリド、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドンなど。

【0199】

(40) 統合失調症治療薬

オランザピン、リスペリドン、クエチアピン、イロペリドンなど。

10

【0200】

(41) 抗がん剤

6-O- (N-クロロアセチルカルバモイル) フマギロール、ブレオマイシン、メトトレキサート、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、ダウノルビシン、アドリアマイシン、ネオカルチノスタチン、シトシンアラビノシド、フルオロウラシル、テトラヒドロフルール-5-フルオロウラシル、ピシバニール、レンチナン、レバミゾール、ベスタチン、アジメキソン、グリチルリチン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクリルビシン、塩酸ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンブラスチン、塩酸イリノテカン、シクロフォスファミド、メルファラン、ブスルファン、チオテパ、塩酸プロカルバジン、シスプラチン、アザチオプリン、メルカプトプリン、テガフル、カルモフル、シタラビン、メチルテストステロン、プロピオン酸テストステロン、エナント酸テストステロン、メピチオスタン、ホスフェストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸リユープロレリン、酢酸ブセレリン、パクリタキセル、ドセタキセル、オキサリプラチン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、シスプラチン、カルボプラチン、ボルテゾミブなど。

20

【0201】

(42) ビタミン薬

(i) ビタミンA類：ビタミンA₁、ビタミンA₂およびパルミチン酸レチノール

(ii) ビタミンD類：ビタミンD₁、D₂、D₃、D₄およびD₅

(iii) ビタミンE類：α-トコフェロール、β-トコフェロール、γ-トコフェロール、δ-トコフェロール、ニコチン酸dl-α-トコフェロール

30

(iv) ビタミンK類：ビタミンK₁、K₂、K₃およびK₄

(v) 葉酸 (ビタミンM)

(vi) ビタミンB類：ビタミンB₁、ビタミンB₂、ビタミンB₃、ビタミンB₅、ビタミンB₆およびビタミンB₁₂

(vii) ビオチン (ビタミンH) など。

【0202】

(43) ビタミン誘導体

ビタミンの各種誘導体、例えば、アスコルビン酸、5, 6-トランス-コレカルシフェロール、2, 5-ヒドロキシコレカルシフェロール、1-α-ヒドロキシコレカルシフェロールなどのビタミンD₃誘導体、5, 6-トランス-エルゴカルシフェロール等のビタミンD₂誘導体など。

40

【0203】

(44) 抗アレルギー薬

ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、トリペレナミン、クレミゾール、ジフェニルピラリン、メトキシフェナミン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノクス、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、アゼラスチン、エピナスチン、塩酸オザグレル、プラニルカスト水和物、セラトロダストなど。

【0204】

(45) 抗喘息薬

50

塩酸イソプレナリン、硫酸サルブタモール、塩酸プロカテロール、硫酸テルブタリン、塩酸トリメトキノール、塩酸ツロブテロール、硫酸オルシプレナリン、臭化水素酸フェノテロール、塩酸エフェドリン、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、テオフィリン、アミノフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、アゼラスチン、エピナスチン、塩酸オザグレル、プラニルカスト水和物、セラトロダスト、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、プロピオン酸ベクロメタゾンなど。

【0205】

(46) アトピー性皮膚炎治療薬

クロモグリク酸ナトリウムなど。

10

【0206】

(47) アレルギー性鼻炎治療薬

クロモグリク酸ナトリウム、マレイン酸クロルフェニラミン、酒石酸アリメマジン、フマル酸クレマスチン、塩酸ホモクロルシクリジン、テルフェナジン、メキタジンなど。

【0207】

(48) 頻尿・尿失禁治療薬

塩酸フラボキサートなど。

【0208】

(49) 抗セプシス薬

rBPI-21 (バクテリシダルパーミアビリティ インクリージング プロテイン)、BI-5 1017 (アンチトロンビンIII)、SC-59735 (rTFPI)、r-P A Fアセチルヒドラーゼ、LY-203638 (r-活性化プロテインC)、抗TNF- α 抗体、抗CD14抗体、CytoFab、アルカリフォスファターゼ (LPS不活性化剤) 等のペプチド性化合物、JTE-607、エリトラン、S-5920、FR-167653、ONO-1714、ONO-5046(sivelestat)、GW-273629、RWJ-67657、GR-270773、NOX-100、GR-270773、NOX-100、INO-1001等の非ペプチド性化合物など。

20

【0209】

(50) 冠動脈バイパス術後の予後改善薬

エリトランなど。

【0210】

(51) 制吐剤

フェノチアジン誘導体、5-HT₃受容体アンタゴニストなど。

30

【0211】

(52) メトヘモグロビン上昇防止剤

メチレンブルー、アスコルビン酸など。

【0212】

(53) 抗サイトカイン薬

(I) タンパク質製剤

(i) TNF阻害薬

エタナーセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ ペゴル、ゴリムマブ、PASSTNF- α 、可溶性TNF- α 受容体、TNF- α 結合蛋白、抗TNF- α 抗体等。

40

(ii) インターロイキン-1阻害薬

アナキンラ (インターロイキン-1受容体拮抗薬)、可溶性インターロイキン-1受容体等。

(iii) インターロイキン-6阻害薬

トシリズマブ (抗インターロイキン-6受容体抗体)、抗インターロイキン-6抗体等。

。

(iv) インターロイキン-10薬

インターロイキン-10等。

(v) インターロイキン-12/23阻害薬

ウステキヌマブ、ブリアキヌマブ (抗インターロイキン-12/23抗体) 等。

50

- (vi) インターロイキン-17阻害薬
セクキヌマブ、イクセキツマブ、プロダルマブなど
- (II) 非タンパク質製剤
- (i) MAPK阻害薬
BMS-582949等。
- (ii) 遺伝子調節薬
NF- κ 、NF- κ B、IKK-1、IKK-2、AP-1等シグナル伝達に関係する分子の阻害薬等。
- (iii) サイトカイン産生抑制薬
イグラチモド、テトミラスト等。
- (iv) TNF- α 変換酵素阻害薬 10
- (v) インターロイキン-1 β 変換酵素阻害薬
VX-765等。
- (vi) インターロイキン-6拮抗薬
HMPL-004等。
- (vii) インターロイキン-8阻害薬
IL-8拮抗薬、CXCR1 & CXCR2拮抗薬、セファレキシン等。
- (viii) ケモカイン拮抗薬
CCR9拮抗薬 (CCX-282, CCX-025)、MCP-1拮抗薬等。
- (ix) インターロイキン-2受容体拮抗薬 20
デニロイキン、ディフチトックス等。
- (x) Therapeutic vaccines
TNF- α ワクチン等。
- (xi) 遺伝子治療薬
インターロイキン-4、インターロイキン-10、可溶性インターロイキン-1受容体、可溶性TNF- α 受容体等抗炎症作用を有する遺伝子の発現を亢進させることを目的とした遺伝子治療薬。
- (xii) アンチセンス化合物
ISIS-104838等。
- 【0213】
- (54) インテグリン阻害薬 30
ナタリズマブ、ベドリズマブ、AJM300、TRK-170、E-6007等。
- 【0214】
抗鬱薬 (例、アミトリプチリン、イミプラミン、クロミプラミン、デシプラミン、ドキシペピン、ノルトリプチリン、デュロキセチン、ミルナシプラン、フルオキシセチン、パロキシセチン、セルトラリン、シタロプラムなど)
抗痙攣薬 (例、カルバマゼピン、プレガバリン、ガバペンチン、ラモトリジン、フェニトイン、バルプロ酸など)
麻薬 (例、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル、メタドン、コデイン、トラマドールなど)
- 【0215】 40
(55) その他
ヒドロキシカム、ダイアセリン、メゲストロール酢酸、ニセログリン、プロスタグランジン類など。
- 【0216】
併用に際しては、本発明化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明化合物および併用薬物を、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。
- 併用の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明化合物と併用薬物とが組み合わせられていればよい。このような投与形態としては、例えば、(1) 本発明化合物および併

用薬物を同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) 本発明化合物および併用薬物を別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) 本発明化合物および併用薬物を別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) 本発明化合物および併用薬物を別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) 本発明化合物および併用薬物を別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、本発明化合物を投与した後の併用薬物の投与、またはその逆の順序での投与)等が挙げられる。

本発明の併用剤における本発明化合物および併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤における本発明化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01~100重量%、好ましくは約0.1~50重量%、さらに好ましくは約0.5~20重量%程度である。

10

【0217】

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01~100重量%、好ましくは約0.1~50重量%、さらに好ましくは約0.5~20重量%程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1~99.99重量%、好ましくは約10~90重量%程度である。

また、本発明化合物および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

20

【0218】

投与量は本発明化合物の種類、投与ルート、症状、患者の年齢等によっても異なるが、例えば、抗がん剤由来の末梢神経障害(CIPN)、抗がん剤由来の神経因性疼痛(CINP)、肝障害および/または虚血再灌流障害(IRI)の患者(体重約60kg)に経口的に投与する場合、1日当たり体重1kgあたり化合物(I)として約0.1mg/kg体重~約30mg/kg体重、好ましくは約1mg/kg体重~20mg/kg体重を、1日1回~数回に分けて投与すればよい。

本発明の医薬が徐放性製剤である場合の投与量は、化合物(I)の種類と含量、剤形、薬物放出の持続時間、投与対象動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、サル、ヒト等の哺乳動物)、投与目的により種々異なるが、例えば、非経口投与により適用する場合には、1週間に約0.1から約100mgの化合物(I)が投与製剤から放出されるようにすればよい。

30

【0219】

併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類等によって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、例えば、経口投与で哺乳動物1kg体重あたり約0.001~2000mg、好ましくは約0.01~500mg、さらに好ましくは、約0.1~100mg程度であり、これを通常1日1~4回に分けて投与する。

40

本発明の併用剤を投与するに際しては、本発明化合物と併用薬物とを同時期に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分~3日以内、好ましくは10分~1日以内、より好ましくは15分~1時間以内に本発明化合物を投与する方法が挙げられる。本発明化合物を先に投与する場合、本発明化合物を投与した後、1分~1日以内、好ましくは10分~6時間以内、より好ましくは15分~1時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

【実施例】

【0220】

本発明は、更に以下の実施例、試験例および製剤例によって詳しく説明されるが、これ

50

らは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の実施例中の「室温」は通常約 10 °Cないし約 35 °Cを示す。混合溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。％は、特に断らない限り重量％を示す。

HPLC（高速液体クロマトグラフィー）において、C18と記載した場合は、オクタデシル結合シリカゲルを用いた。溶出溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。

以下の実施例においては下記の略号を使用する。

mp: 融点

MS: マススペクトル

[M+H]⁺、[M-H]⁻: 分子イオンピーク

M: モル濃度

N: 規定

CDCl₃: 重クロロホルム

DMSO-d₆: 重ジメチルスルホキシド

¹H NMR: プロトン核磁気共鳴

LC/MS: 液体クロマトグラフ質量分析計

ESI: ElectroSpray Ionization、エレクトロスプレーイオン化

APCI: Atomospheric Pressure Chemical Ionization、大気圧化学イオン化

SFC: 超臨界流体クロマトグラフィー

THF: テトラヒドロフラン

DME: 1,2-ジメトキシエタン

IPE: ジイソピロピルエーテル

DMF: N,N-ジメチルホルムアミド

DMA: N,N-ジメチルアセトアミド

NMP: N-メチル-2-ピロリドン

DMSO: ジメチルスルホキシド

mCPBA: m-クロロ過安息香酸

TMSOTf: トリメチルシリル トリフラート

DBU: 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン

【0221】

¹H NMRはフーリエ変換型NMRで測定した。解析にはACD/SpecManager（商品名）などを用いた。水酸基やアミノ基などのプロトンが非常に緩やかなピークについては記載していない。

MSは、LC/MSにより測定した。イオン化法としては、ESI法、または、APCI法を用いた。データは実測値(found)を記載した。通常、分子イオンピークが観測されるが、tert-ブトキシカルボニル基を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、tert-ブトキシカルボニル基あるいはtert-ブチル基が脱離したピークが観測されることもある。また、水酸基を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、H₂Oが脱離したピークが観測されることもある。塩の場合は、通常、フリー体の分子イオンピークもしくはフラグメントイオンピークが観測される。

旋光度 ([α]_D) における試料濃度 (c) の単位はg/100 mLである。

元素分析値 (Anal.) は、計算値 (Calcd) と実測値 (Found) を記載した。

【0222】

実施例1

エチル 6-((4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)シクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート (4つの立体異性体混合物)

【0223】

(工程A)

4-クロロインダン-1-オン(5.0 g)のエタノール溶液(60 mL)に氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム(1.7 g)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒のおよそ半分を減圧下で留去し、残

10

20

30

40

50

渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去して4-クロロインダン-1-オール(5.0 g)を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.77 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.91-2.03 (1H, m), 2.47-2.59 (1H, m), 2.79-2.90 (1H, m), 3.05-3.16 (1H, m), 5.25-5.32 (1H, m), 7.17-7.33 (3H, m).

【0224】

(工程B)

4-クロロインダン-1-オール(5.0 g)のジエチルエーテル溶液(70 mL)に0 °Cで三臭化りん(2.8 mL)を加え、同温で4時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して1-ブロモ-4-クロロインダン(6.83 g)を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.47-2.72 (2H, m), 2.92-3.05 (1H, m), 3.11-3.26 (1H, m), 5.57 (1H, dd, $J = 6.2, 2.5$ Hz), 7.15-7.26 (2H, m), 7.31 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

【0225】

(工程C)

グルタルアルデヒド(5.6 M水溶液、150 mL)とエチル (ジエトキシホスホリル)アセタート(115 mL)の混合物に室温で炭酸カリウム(7.74 g)を加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物に炭酸カリウム(116 g)の水溶液(300 mL)を加え、同温で終夜攪拌した。反応混合物に塩化ナトリウム(100 g)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、エチル 6-ヒドロキシシクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート(54.6 g)を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.29-1.34 (3H, m), 1.54-1.62 (1H, m), 1.71-1.85 (3H, m), 2.10-2.30 (2H, m), 3.13 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 4.24 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.54 (1H, brs), 7.10 (1H, t, $J = 4.0$ Hz).

【0226】

(工程D)

エチル 6-ヒドロキシシクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート(54.0 g)のピリジン溶液(350 mL)に室温でN,N-ジメチル-4-アミノピリジン(3.88 g)と無水酢酸(90 mL)を順に加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、エチル 6-アセトキシシクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート(42.0 g)を無色油状物として得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 213.2.

【0227】

(工程E)

エチル 6-アセトキシシクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート(42.0 g)のエタノール溶液(320 mL)に室温でトリエチルアミン(30.3 mL)とチオ酢酸カリウム(27.1 g)を順に加え、同温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、エチル 6-(アセチルスルファニル)シクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート(37.1 g)を無色油状物として得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 229.2.

【0228】

(工程F)

エチル 6-(アセチルスルファニル)シクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート(37.0 g)のエタノール溶液(200 mL)に室温で4N 塩酸(酢酸エチル溶液、203 mL)を加え、50 °Cで終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸

エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、エチル 6-スルファニルシクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート (21.0 g) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.66-1.75 (1H, m), 1.85-1.97 (3H, m), 2.11 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.14-2.38 (2H, m), 4.01-4.08 (1H, m), 4.18-4.28 (2H, m), 6.92-6.96 (1H, m).

【0229】

(工程G)

エチル 6-スルファニルシクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート (200 mg)、1-ブromo-4-クロロインデン (249 mg)、DMF (4 mL) の混合物に氷冷下で DBU (0.18 mL) を加え、同温で 20 分攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、エチル 6-((4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルファニル)シクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート (4 つの立体異性体混合物) (338 mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.28-1.34 (3H, m), 1.68-1.85 (2H, m), 1.88-2.04 (2H, m), 2.13-2.30 (2H, m), 2.30-2.45 (1H, m), 2.51-2.67 (1H, m), 2.87-2.98 (1H, m), 3.08-3.20 (1H, m), 3.97 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.17-4.27 (2H, m), 4.50-4.60 (1H, m), 6.94-6.99 (1H, m), 7.09-7.21 (2H, m), 7.23-7.33 (1H, m).

【0230】

(工程H)

エチル 6-((4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルファニル)シクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート (4 つの立体異性体混合物) (338 mg) とアセトニトリル (4 mL) の混合物に氷冷下で mCPBA (4.14 g, 72%) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、エチル 6-((4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)シクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート (4 つの立体異性体混合物) (342 mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.30-1.40 (3H, m), 1.53-1.79 (2H, m), 1.94-2.15 (1H, m), 2.17-2.32 (1H, m), 2.35-2.52 (2.5H, m), 2.58-2.75 (1H, m), 2.86-3.09 (1.5H, m), 3.21-3.36 (1H, m), 4.22-4.31 (2H, m), 4.36-4.41 (0.5H, m), 4.59-4.64 (0.5H, m), 4.86-4.92 (1H, m), 7.15-7.24 (1H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 7.38-7.45 (1H, m), 7.48 (0.5H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.62 (0.5H, d, $J = 7.6$ Hz).

【0231】

実施例2

エチル (2R,3R)-8-((4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート (4 つのジアステレオマー混合物)

【0232】

(工程A)

ジメチル (4S,5S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4,5-ジカルボキシラート (87 mL) のメタノール溶液 (1000 mL) に氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (52.5 g) を加え、同温で 1 時間、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、飽和食塩水で希釈し、室温で 1 時間攪拌した後、酢酸エチルで 8 回抽出した。抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して ((4R,5R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4,5-ジイル)ジメタノール (64.8 g) を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.30 (6H, s), 3.40-3.58 (4H, m), 3.67-3.82 (2H, m), 4.81 (2H, t, $J = 5.7$ Hz).

【0233】

(工程B)

((4R,5R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4,5-ジイル)ジメタノール(86 g)、メタノール(121 mL)、水(1205 mL)の混合物に室温でAmberlyst 15 hydrogen form (4.8 g、SIGMA-ALDRICHより購入)を加え、60 °Cで終夜攪拌した。固体をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣にエタノールを加え濃縮乾固した後、得られた固体を乳鉢ですりつぶし、ヘキサン/IPE=1/1の混合液で洗浄し、(2R,3R)-ブタン-1,2,3,4-テトラオール(51.7 g)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.48-2.53 (2H, m), 3.28-3.43 (4H, m), 4.22 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.35-4.48 (2H, m).

【0234】

(工程C)

(2R,3R)-ブタン-1,2,3,4-テトラオール(51.7 g)のNMP溶液(1000 mL)に室温で塩化ベンゾイル(103 mL)を加え、50 °Cで2時間攪拌した。反応混合物に水(1500 mL)を加え、生じた固体をろ取り水で洗浄した。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、(2R,3R)-2,3-ジヒドロキシブタン-1,4-ジイル ジベンゾアート(77.3 g)を得た。

MS, found: 353.0.

【0235】

(工程D)

(2R,3R)-2,3-ジヒドロキシブタン-1,4-ジイル ジベンゾアート(77.3 g)、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン(2.86 g)、トリエチルアミン(71.8 mL)、DMF(780 mL)の混合物に氷冷下でクロロトリメチルシラン(62.8 mL)を加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた固体をヘキサンで洗浄し、(2R,3R)-2,3-ビス((トリメチルシリル)オキシ)ブタン-1,4-ジイル ジベンゾアート(105 g)を得た。

MS, found: 475.2.

【0236】

(工程E)

炭酸ジエチル(189 g)、カリウムtert-ブトキシド(216 g)、THF(900 mL)の混合物を加熱還流しながら、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オン(100 g)のTHF溶液(300 mL)を加え、同温で5時間攪拌した。固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄した。得られた固体を水(100 mL)に溶解し、氷冷下で水(50 mL)と酢酸(50 mL)の混合液に加え、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を合わせ、水(2回)、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲルを用いてろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、エチル 8-ヒドロキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-7-カルボキシラート(101 g)を油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.13-1.21 (3H, m), 1.76 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.33-2.42 (4H, m), 3.86-3.99 (6H, m), 12.14 (1H, s).

【0237】

(工程F)

エチル 8-ヒドロキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-7-カルボキシラート(115 g)、N-エチル-N-(1-メチルエチル)プロパン-2-アミン(106 mL)、トルエン(1008 mL)の混合物に-78 °Cでトリフルオロメタンスルホン酸無水物(124 mL)を加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水で希釈し室温で30分攪拌した後、有機溶媒のおよそ半分の量を減圧下で留去し、得られた混合物を酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去してエチル 8-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-7-カルボキシラート(181 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 361.0.

【0238】

(工程G)

エチル 8-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-7-カルボキシラート(144 g)のDMSO(500 mL)溶液にチオ酢酸カリウム(91 g)を室温で加え、同温で6時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、エチル 8-(アセチルスルファニル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-7-カルボキシラート(71.8 g)を淡黄色油状物として得た。

10

MS, found: 309.0.

【0239】

(工程H)

エチル 8-(アセチルスルファニル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-7-カルボキシラート(79.1 g)のTHF(500 mL)溶液に氷冷下で4N 塩酸(酢酸エチル溶液、345 mL)を加え、室温で6時間攪拌した後、さらに4N 塩酸(酢酸エチル溶液、1036 mL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物をおよそ500 mLの容量まで減圧下で濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、エチル 6-(アセチルスルファニル)-3-オキソシクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート(59.1 g)を淡黄色油状物として得た。

20

MS: $[M-H]^-$ 241.0.

【0240】

(工程I)

エチル 6-(アセチルスルファニル)-3-オキソシクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート(18.5 g)、トリメトキシメタン(40.5 g)、メタノール(382 mL)の混合物に氷冷下でp-トルエンスルホン酸ピリジニウム(20.2 g)を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水で希釈し、有機溶媒を減圧下で留去した。残渣を酢酸エチルで2回抽出し、抽出液を合わせ、水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にトルエンを加え、減圧下留去する操作を数回繰り返し、エチル 6-(アセチルスルファニル)-3,3-ジメトキシシクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート(22.6 g)を得た。

30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.70-1.83 (1H, m), 1.84-1.96 (1H, m), 1.98-2.08 (1H, m), 2.12-2.28 (1H, m), 2.32 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.30 (3H, s), 4.15-4.26 (2H, m), 4.63-4.70 (1H, m), 6.81-7.03 (1H, m).

【0241】

(工程J)

エチル 6-(アセチルスルファニル)-3,3-ジメトキシシクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート(24 g)、(2R,3R)-2,3-ビス(((トリメチルシリル)オキシ)ブタン-1,4-ジイル ジベンゾアート(39.5 g)、アセトニトリル(550 mL)の混合物に氷冷下でTMSOTf(755 μL)を加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた固体をヘキサンで洗浄し、エチル (2R,3R)-8-(アセチルスルファニル)-2,3-ビス(((ベンゾイルオキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(2つのジアステレオマー混合物)(41.5 g)を得た。

40

MS, found: 577.1.

【0242】

(工程K)

エチル (2R,3R)-8-(アセチルスルファニル)-2,3-ビス(((ベンゾイルオキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(2つのジアステレオマー混合物

50

) (115 mg)、1-ブロモ-4-クロロインダン(48 mg)、メタノール(4 mL)の混合物に氷冷下で炭酸カリウム(86 mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を1N 塩酸で希釈し、酢酸エチル/THF混合液で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、エチル (2R,3R)-8-((4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルファニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(4つのジアステレオマー混合物)(62.0 mg)を無色油状物として得た。

MS, found: 477.4.

【0243】

(工程L)

エチル (2R,3R)-8-((4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルファニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(4つのジアステレオマー混合物) (62.0 mg)のアセトニトリル溶液(2 mL)に氷冷下でmCPBA(66.7 mg, 74%)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、エチル (2R,3R)-8-((4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート (4つのジアステレオマー混合物) (57 mg)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30-1.41 (3H, m), 1.83-1.95 (1H, m), 2.07-2.15 (1H, m), 2.27-2.51 (3.5H, m), 2.59-2.71 (1H, m), 2.84-2.93 (0.5H, m), 2.96-3.11 (1H, m), 3.20-3.33 (1H, m), 3.68-3.77 (2H, m), 3.78-3.91 (2H, m), 3.98-4.04 (0.5H, m), 4.07-4.36 (5H, m), 4.55-4.60 (0.5H, m), 4.84-4.93 (1H, m), 6.92-6.97 (0.5H, m), 6.99-7.04 (0.5H, m), 7.16-7.23 (1H, m), 7.29-7.34 (1H, m), 7.45-7.50 (0.5H, m), 7.52-7.59 (0.5 H, m).

【0244】

実施例3

エチル (2S,3S)-8-((4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート (4つのジアステレオマー混合物)

【0245】

(工程A)

((4S,5S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4,5-ジイル)ジメタノール(30.0 g)、メタノール(28 mL)、水(280 mL)の混合物に室温で Amberlyst 15 hydrogen form (1.0 g, SIGMA-ALDRICHより購入)を加え、60 °Cで終夜攪拌した。固体をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた固体をヘキサンで洗浄し、(2S,3S)-ブタン-1,2,3,4-テトラオール(22.1 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.32-3.48 (6H, m), 4.21 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.37-4.44 (2H, m).

【0246】

(工程B)

(2S,3S)-ブタン-1,2,3,4-テトラオール(19.0 g)のNMP溶液(200 mL)に室温で塩化ベンゾイル(39.8 mL)を加え、50 °Cで2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水(800 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。固体をろ取し、酢酸エチルに溶解し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサン混合液で洗浄し、(2S,3S)-2,3-ジヒドロキシブタン-1,4-ジイル ジベンゾアート(31.6 g)を得た。

MS, found: 353.1.

【0247】

(工程C)

(2S,3S)-2,3-ジヒドロキシブタン-1,4-ジイル ジベンゾアート(20.0 g)、N,N-ジメチル

10

20

30

40

50

-4-アミノピリジン(0.74 g)、トリエチルアミン(18.6 mL)、DMF(300 mL)の混合物に氷冷下でクロロトリメチルシラン(16.3 mL)を加え、同温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して(2S,3S)-2,3-ビス((トリメチルシリル)オキシ)ブタン-1,4-ジイル ジベンゾアート(22.5 g)を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.15-0.19 (18H, m), 4.09-4.16 (2H, m), 4.34-4.43 (2H, m), 4.47-4.57 (2H, m), 7.42-7.51 (4H, m), 7.51-7.60 (2H, m), 8.03-8.08 (4H, m).

【0248】

(工程D)

エチル 6-(アセチルスルファニル)-3,3-ジメトキシシクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート(5.61 g)、(2S,3S)-2,3-ビス((トリメチルシリル)オキシ)ブタン-1,4-ジイル ジベンゾアート(12.0 g)、アセトニトリル(100 mL)の混合物に氷冷下でTMSOTf(176 μL)を加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶してエチル (2S,3S)-8-(アセチルスルファニル)-2,3-ビス((ベンゾイルオキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(2つのジアステレオマー混合物)(10.1 g)を得た。

MS, found: 577.1.

【0249】

(工程E)

エチル (2S,3S)-8-(アセチルスルファニル)-2,3-ビス((ベンゾイルオキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(2つのジアステレオマー混合物)(270 mg)、1-ブromo-4-クロロインダン(113 mg)、メタノール(8 mL)の混合物に氷冷下で炭酸カリウム(202 mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を1N 塩酸で希釈し、酢酸エチル/THF混合液で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、エチル (2S,3S)-8-((4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルファニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(4つのジアステレオマー混合物)(177 mg)を無色油状物として得た。

MS, found: 477.3.

【0250】

(工程F)

エチル (2S,3S)-8-((4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルファニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(4つのジアステレオマー混合物)(177 mg)のアセトニトリル溶液(4 mL)に氷冷下でmCPBA(205 mg, 72%)を加え、50 °Cで3時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製した後、さらにHPLC(C18、移動相: 水/アセトニトリル(0.1% TFA含有系))にて2回分取し、エチル (2S,3S)-8-((4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(4つのジアステレオマー混合物)(26.0 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.32-1.38 (3H, m), 1.91-2.07 (2H, m), 2.39-2.61 (3H, m), 2.82-3.04 (2H, m), 3.22-3.32 (1H, m), 3.67-3.75 (2H, m), 3.81-3.90 (2H, m), 4.01-4.35 (6H, m), 4.54-4.92 (2H, m), 6.91-7.03 (1H, m), 7.17-7.23 (1H, m), 7.29-7.33 (1H, m), 7.47-7.58 (1H, m).

【0251】

実施例4

エチル 6-((7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-3-ヒドロキシシクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート(ラセミ体、低極性)

実施例5

エチル 6-((7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-3-ヒドロキシシクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート (ラセミ体、高極性)

【0252】

(工程A)

7-クロロインダン-1-オン(10.0 g) のエタノール溶液(200 mL)に氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム(3.41 g)を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒のおよそ半分を減圧下で留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して7-クロロインダン-1-オール(8.82 g)を淡黄色油状物として得た。

10

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.06-2.16 (1H, m), 2.30 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 2.37-2.47 (1H, m), 2.82-2.91 (1H, m), 3.15-3.24 (1H, m), 5.40-5.45 (1H, m), 7.14-7.23 (3H, m).

【0253】

(工程B)

7-クロロインダン-1-オール(8.82 g)のジエチルエーテル溶液(200 mL)に三臭化りん(5.43 mL)のジエチルエーテル溶液(10 mL)を0 °Cで加え、同温で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して1-ブロモ-7-クロロインダン (11.8 g) を淡黄色油状物として得た。

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.51-2.58 (2H, m), 2.87-2.96 (1H, m), 3.22-3.37 (1H, m), 5.56-5.62 (1H, m), 7.14-7.22 (3H, m).

【0254】

(工程C)

エチル 6-(アセチルスルファニル)-3-オキソシクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート(1.56 g)、塩化セリウム(III)(2.88 g)、エタノール(35 mL)の混合物に氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム(0.24 g)を加え、同温で3時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製してエチル 3-ヒドロキシ-6-スルファニルシクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート(単一の相対配置)(361 mg)を無色油状物として得た。

30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.75 (1 H, brs), 1.84-1.93 (1H, m), 1.99-2.12 (3H, m), 2.19 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.95-4.02 (1H, m), 4.25 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.34-4.41 (1H, m), 6.76-6.79 (1H, m).

【0255】

(工程D)

エチル 3-ヒドロキシ-6-スルファニルシクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート(単一の相対配置)(361 mg)、1-ブロモ-7-クロロインダン(413 mg)、メタノール(6 mL)の混合物に氷冷下で炭酸カリウム(247 mg)を加え、同温で2時間攪拌した。反応混合物を1N 塩酸で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、エチル 6-((7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルファニル)-3-ヒドロキシシクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート (4つの立体異性体混合物) (245 mg)を無色油状物として得た。

40

MS, found: 375.1.

【0256】

(工程E)

エチル 6-((7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルファニル)-3-ヒドロキシシクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート (4つの立体異性体混合物) (432 mg)のアセト

50

ニトリル溶液(8 mL)に氷冷下でmCPBA(646 mg, 72%)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、低極性化合物の画分と高極性化合物の画分を集め、それぞれ濃縮してエチル 6-((7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-3-ヒドロキシシクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート(ラセミ体)を得た。

低極性化合物(収量37 mg)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.83-2.14 (4H, m), 2.32-2.51 (2H, m), 2.82-2.99 (2H, m), 3.36-3.48 (1H, m), 4.27-4.35 (3H, m), 4.85-4.90 (1H, m), 5.06 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.19-7.25 (4H, m).

10

高極性化合物(収量57 mg)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.87-2.16 (4H, m), 2.47-2.64 (2H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 2.86-2.95 (1H, m), 3.45-3.59 (1H, m), 4.16-4.26 (2H, m), 4.30-4.39 (1H, m), 4.52-4.57 (1H, m), 5.10 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.19-7.25 (4H, m).

【0257】

実施例6

エチル (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート

20

【0258】

(工程A)

エチル (2R,3R)-8-(アセチルスルファニル)-2,3-ビス((ベンゾイルオキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(2つのジアステレオマー混合物)(7.63 g)、1-ブromo-7-クロロインダン(3.19 g)、メタノール(100 mL)の混合物に氷冷下で炭酸カリウム(5.70 g)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を1N 塩酸で希釈し、酢酸エチル/THF混合液で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、エチル (2R,3R)-8-((7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルファニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(4つのジアステレオマー混合物)(3.86 g)を無色固体として得た。

30

MS, found: 477.1.

【0259】

(工程B)

エチル (2R,3R)-8-((7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルファニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(4つのジアステレオマー混合物)(3.86 g)、アセトニトリル(60 mL)、DMF(30 mL)の混合物に氷冷下でmCPBA(4.68 g, 72%)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製してエチル (2R,3R)-8-((7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(4つのジアステレオマー混合物)(3.23 g)を無色油状物として得た。

40

MS, found: 504.1.

【0260】

(工程C)

エチル (2R,3R)-8-((7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(4つのジアステレオマー混合物)(100 mg)をHPLC(カラム: CHIRALPAK IC, 50 mmID×500 mmL

50

、移動相：ヘキサン/酢酸エチル = 20/80)で分取し、第1ピークと第2ピークの画分を集め、合わせて濃縮した(50 mg)。このうち30 mgをHPLC(カラム：CHIRALPAK IC、50 mmID×50 mmL、移動相：2-プロパノール)で分取し、第2ピークの画分を集め、濃縮してエチル (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(18 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.90-1.99 (2H, m), 2.14-2.32 (2H, m), 2.42-2.64 (3H, m), 2.71-2.80 (1H, m), 2.84-2.95 (1H, m), 3.43-3.57 (1H, m), 3.67-3.77 (2H, m), 3.80-3.93 (2H, m), 4.07-4.26 (4H, m), 4.57 (1H, d, J = 4.2 Hz), 5.10 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.97-7.00 (1H, m), 7.17-7.25 (3H, m).

10

【0261】

実施例6の化合物は以下の工程Dから工程Iに示す合成法によっても合成できる。

【0262】

(工程D)

1M (3aR)-1-メチル-3,3-ジフェニルテトラヒドロ-3H-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロール(トルエン溶液、48.0 mL)のTHF溶液(200 mL)に窒素雰囲気下、氷冷下でボランジメチルスルフィド錯体(12.1 mL)を加え、同温で30分攪拌した。反応混合物に氷冷下で7-クロロインダン-1-オン(20.0 g)のTHF溶液(130 mL)を加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物にメタノール(48.6 mL)を加え、減圧下で濃縮した。残渣を1N 塩酸で希釈し、酢酸エチル/THFの混合液で抽出した。水相を酢酸エチルで抽出し、抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルを通じてろ過し、酢酸エチルで溶出した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた固体をトルエン/ヘキサンから再結晶し、冷トルエン/ヘキサン混合溶媒で洗浄して(1S)-7-クロロインダン-1-オール(11.1 g)を得た。光学純度 99.8%ee (分析条件; カラム：CHIRALCEL OD、4.6 mmID×250 mmL、移動相：ヘキサン/2-プロパノール = 90/10、流速：1.0 mL/min、カラム温度：30 °C)。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.11 (1H, dddd, J = 13.9, 8.6, 4.2, 3.2 Hz), 2.27 (1H, d, J = 3.8 Hz), 2.42 (1H, ddt, J = 14.1, 8.7, 6.9 Hz), 2.87 (1H, ddd, J = 16.3, 9.0, 4.2 Hz), 3.20 (1H, dt, J = 16.1, 7.8 Hz), 5.43 (1H, dt, J = 6.8, 3.4 Hz), 7.11-7.24 (3H, m).

30

【0263】

工程Dの化合物は以下の工程D'に示す合成法によっても合成できる。

(工程D')

7-クロロインダン-1-オン(25.0 g)、ギ酸カリウム(25.2 g)、2-プロパノール(1.242 mL)、水(186 mL)の懸濁液にクロロ(((1S,2S)-(+)-2-アミノ-1,2-ジフェニルエチル)(4-トルエンスルホニル)アミド)(p-シメン)ルテニウム(II) (0.955 g)を室温に加え、アルゴン雰囲気下、50 °Cで終夜攪拌した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた油状物にヘキサン(20 mL)を加え、冷凍庫で固化させた。ヘキサン(200 mL)を加え、室温で1時間攪拌した後、固体をろ取し、ヘキサンで洗浄した。得られた固体をトルエンから再結晶し、(1S)-7-クロロインダン-1-オール(5.19 g)を白色固体として得た。光学純度 99.5%ee (分析条件; カラム：CHIRALCEL ODH、4.6 mmID×250 mmL、移動相：ヘキサン/2-プロパノール = 90/10、流速：1.0 mL/min、カラム温度：30 °C)。再結晶の母液と洗液を合わせ、濃縮乾固し、得られた固体をヘキサンから再結晶し、さらに(1S)-7-クロロインダン-1-オール(13.2 g)を白色固体として得た。光学純度 99.5%ee (分析条件; カラム：CHIRALCEL ODH、4.6 mmID×250 mmL、移動相：ヘキサン/2-プロパノール = 90/10、流速：1.0 mL/min、カラム温度：30 °C)。

40

【0264】

50

(工程E)

(1S)-7-クロロインダン-1-オール(5.0 g)のジエチルエーテル溶液(150 mL)に -10°C で三臭化りん(2.80 mL)を加え、同温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して(1R)-1-ブロモ-7-クロロインダン(6.13 g)を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.52-2.59 (2H, m), 2.87-2.97 (1H, m), 3.22-3.37 (1H, m), 5.57-5.62 (1H, m), 7.15-7.23 (3H, m).

【0265】

(工程F)

エチル (2R,3R)-8-(アセチルスルファニル)-2,3-ビス((ベンゾイルオキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート (2つのジアステレオマー混合物) (15.6 g)のメタノール溶液(281 mL)に氷冷下で炭酸カリウム(11.9g)を加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物に1N 塩酸(215 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、エチル (2R,3R)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-8-スルファニル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート (2つのジアステレオマー混合物) (6.39 g)を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.81-2.03 (3H, m), 2.07-2.36 (4H, m), 3.66-4.32 (9H, m), 6.47-6.63 (1H, m).

【0266】

(工程G)

エチル (2R,3R)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-8-スルファニル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート (2つのジアステレオマー混合物) (7.50 g)をトルエン(5 mL)から結晶化し、トルエン/IPE=10/1の混合溶媒で粉碎した。固体をろ取して、エチル (2R,3R,8R)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-8-スルファニル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(1.82 g)を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.83-2.32 (7H, m), 3.65-4.34 (9H, m), 6.58 (1H, s).

【0267】

(工程H)

エチル (2R,3R,8R)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-8-スルファニル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(3.50 g)、(1R)-1-ブロモ-7-クロロインダン(3.99 g)、THF(38 mL)の混合物に氷冷下でDBU(2.28 g)のTHF溶液(19 mL)を加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた油状物を3日間冷凍保存し、一部生じた固体を元にアセトニトリルから結晶化し、ろ取した。得られた固体をアセトニトリル/ヘキサンから再結晶してエチル (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルファニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(2.60 g)を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.82-1.96 (3H, m), 2.02-2.40 (4H, m), 2.45-2.58 (1H, m), 2.89 (1H, dd, $J = 16.3, 8.2$ Hz), 3.23-3.36 (1H, m), 3.64-3.76 (2H, m), 3.79-3.95 (3H, m), 4.05-4.33 (4H, m), 4.68 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.54 (1H, s), 7.08-7.17 (3H, m).

【0268】

(工程I)

エチル (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルファニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(2.60 g)、アセトニトリル(20 mL)、DMF(20 mL)の混合物に氷冷下でmCPBA(3.10 g, 7

10

20

30

40

50

0%)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、残渣を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化してろ取した。得られた固体を酢酸エチル/ヘプタンから再結晶してエチル (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(1.69 g)を白色固体として得た。

【0269】

実施例7

エチル (2S,3S,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート

10

【0270】

(工程A)

エチル (2S,3S)-8-(アセチルスルファニル)-2,3-ビス((ベンゾイルオキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(2つのジアステレオマー混合物)(5.0 g)、1-ブromo-7-クロロインダン(2.09 g)、メタノール(80 mL)の混合物に氷冷下で炭酸カリウム(3.74 g)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を1N 塩酸で希釈し、酢酸エチル/THF混合液で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、エチル (2S,3S)-8-((7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルファニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(4つのジアステレオマー混合物)(2.16 g)を無色固体として得た。

20

MS, found: 477.1.

【0271】

(工程B)

エチル (2S,3S)-8-((7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルファニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(2.16 g)、アセトニトリル(30 mL)、DMF(30 mL)の混合物に室温でmCPBA(2.84 g, 72%)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、エチル (2S,3S)-8-((7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(4つのジアステレオマー混合物)(1.60 g)を無色固体として得た。

30

MS, found: 509.1.

【0272】

(工程C)

エチル (2S,3S)-8-((7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(4つのジアステレオマー混合物)(800 mg)をHPLC(カラム: CHIRALPAK IC、50 mmID×500 mmL、移動相: ヘキサン/酢酸エチル = 40/60)で分取し、第4ピークの分取画分を集め濃縮して、エチル (2S,3S,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(196 mg)を得た。

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.86-2.05 (3H, m), 2.15-2.28 (1H, m), 2.41-2.62 (3H, m), 2.71-2.81 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.44-3.57 (1H, m), 3.67-3.77 (2H, m), 3.81-3.91 (2H, m), 3.99-4.06 (1H, m), 4.10-4.26 (3H, m), 4.57 (1H, d, J = 4.9 Hz), 5.08 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.90-6.93 (1H, m), 7.17-7.25 (3H, m).

【0273】

50

実施例8

(1-メチルシクロプロピル)メチル (2S,3S)-8-((7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート (4つのジアステレオマー混合物)

【0274】

(工程A)

エチル (2S,3S)-8-((7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルファニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート (4つのジアステレオマー混合物) (2.7 g) のアセトニトリル溶液 (60 mL) に 0.75M 水酸化バリウム八水和物水溶液 (23.7 mL) を加え、60 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を 1N 塩酸で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を 1N 水酸化ナトリウム水で抽出し、酢酸エチルで洗浄した。水相を 2N 塩酸で酸性 (pH = 3-4) に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して (2S,3S)-8-((7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルファニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボン酸 (4つのジアステレオマー混合物) (2.45 g) を淡黄色固体として得た。

MS, found: 449.1.

【0275】

(工程B)

(2S,3S)-8-((7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルファニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボン酸 (4つのジアステレオマー混合物) (310 mg)、(1-メチルシクロプロピル)メタノール (96 μ L)、トリフェニルホスフィン (381 mg)、THF (6 mL) の混合物に氷冷下でジエチル ジアゼン-1,2-ジカルボキシラート (40% トルエン溶液、632 mg) を加え、室温まで昇温しながら終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、(1-メチルシクロプロピル)メチル (2S,3S)-8-((7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルファニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート (4つのジアステレオマー混合物) (206 mg) を無色固体として得た。

MS, found: 518.2.

【0276】

(工程C)

(1-メチルシクロプロピル)メチル (2S,3S)-8-((7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルファニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート (4つのジアステレオマー混合物) (206 mg)、アセトニトリル (1.5 mL)、DMF (3 mL) の混合物に氷冷下で mCPBA (219 mg, 72%) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、(1-メチルシクロプロピル)メチル (2S,3S)-8-((7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート (4つのジアステレオマー混合物) (75 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.33-0.57 (4H, m), 1.08-1.22 (3H, m), 1.77-2.08 (4H, m), 2.14-2.30 (1.5H, m), 2.35-2.53 (2H, m), 2.57-2.64 (0.5H, m), 2.71-2.99 (2H, m), 3.38-3.55 (1H, m), 3.66-3.76 (2H, m), 3.80-3.91 (2H, m), 4.00-4.11 (2H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 4.53-4.57 (0.5H, m), 4.91-4.99 (0.5H, m), 5.03-5.13 (1H, m), 6.91-7.04 (1H, m), 7.16-7.25 (3H, m).

【0277】

実施例14

エチル (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート

【0278】

(工程A)

(3aR)-1-メチル-3,3-ジフェニルテトラヒドロ-3H-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロール(3.0 g)のTHF溶液(100 mL)に窒素雰囲気下、氷冷下でボラン ジメチルスルフィド錯体(15.0 mL)を加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物に−78 °Cで7-クロロ-5-フルオロインダン-1-オン(5.0 g)のTHF溶液(20 mL)を加え、室温まで昇温しながら終夜攪拌した。反応混合物を氷冷下でメタノールで希釈し、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して(1S)-7-クロロ-5-フルオロインダン-1-オール(4.87 g)を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.08-2.21 (2H, m), 2.37-2.50 (1H, m), 2.80-2.91 (1H, m), 3.13-3.26 (1H, m), 5.35-5.41 (1H, m), 6.84-6.97 (2H, m).

【0279】

(工程B)

(1S)-7-クロロ-5-フルオロインダン-1-オール(1.0 g)のジエチルエーテル溶液(20 mL)に−78 °Cで三臭化りん(505 μL)を加え、0 °Cに昇温しながら2時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して(1R)-1-ブromo-7-クロロ-5-フルオロインダン(1.33 g)を淡黄色油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.54-2.62 (2H, m), 2.86-2.95 (1H, m), 3.22-3.36 (1H, m), 5.51-5.57 (1H, m), 6.85-6.99 (2H, m).

【0280】

(工程C)

エチル (2R,3R,8R)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-8-スルファニル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(286 mg)、(1R)-1-ブromo-7-クロロ-5-フルオロインダン(305 mg)、THF(6 mL)の混合物に氷冷下でDBU(0.16 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、エチル (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルファニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(450 mg)を無色油状物として得た。

MS, found: 495.1.

【0281】

(工程D)

エチル (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルファニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(454 mg)、アセトニトリル(4 mL)、DMF(4 mL)の混合物に氷冷下でmCPBA(506 mg, 72%)を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンから結晶化してろ取した。得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから2回再結晶し、エチル (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(64 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.88-2.00 (2H, m), 2.13-2.27 (2H, m), 2.37-2.66 (3H, m), 2.68-2.77 (1H, m), 2.83-2.94 (1H, m), 3.43-3.57 (1H, m), 3.67-3.76 (2H, m), 3.80-3.93 (2H, m), 4.07-4.30 (4H, m), 4.51-4.55 (1H, m)

), 5.09 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.89-7.01 (3H, m).

【0282】

実施例15

エチル (2S,3S,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート

【0283】

(工程A)

エチル (2S,3S)-8-(アセチルスルファニル)-2,3-ビス((ベンゾイルオキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート (2つのジアステレオマー混合物) (3.0 g)をHPLC(カラム: CHIRALPAK IA、50 mmID×500 mmL、移動相: ヘキサン/エタノール = 50/50)にて分取し、第1ピーク画分を濃縮し、エチル (2S,3S,8R)-8-(アセチルスルファニル)-2,3-ビス((ベンゾイルオキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート (1.36 g)を白色固体として得た。

MS, found: 577.2.

【0284】

(工程B)

エチル (2S,3S,8R)-8-(アセチルスルファニル)-2,3-ビス((ベンゾイルオキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート (846 mg)、メタノール(8 mL)、THF(8 mL)の混合物に氷冷下で炭酸カリウム(632 mg)を加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物にクロロトリメチルシラン(1.35 mL)を加え、飽和食塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、エチル (2S,3S,8R)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-8-スルファニル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート (368 mg)を無色油状物として得た。

MS: [M-H]⁻303.0.

【0285】

(工程C)

エチル (2S,3S,8R)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-8-スルファニル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート (173 mg)、(1R)-1-ブromo-7-クロロ-5-フルオロインダン(184 mg)、THF(2 mL)の混合物に氷冷下でDBU(94 μL)を加え、室温で30分攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、エチル (2S,3S,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルファニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート (145 mg)を無色油状物として得た。

MS, found: 495.1.

【0286】

(工程D)

エチル (2S,3S,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルファニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート (145 mg)、アセトニトリル(1 mL)、DMF(0.5 mL)の混合物に氷冷下でmCPBA(227 mg, 70%)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製した後、HPLC(カラム: CHIRALPAK IA、50 mmID×500 mmL、移動相: ヘキサン/エタノール = 20/80)にて分取し、得られた画分を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、エチル (2S,3S,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキ

シメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート (31 mg)を得た。
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.87-1.96 (1H, m), 2.12-2.29 (1H, m), 2.33-2.47 (1H, m), 2.49-2.66 (2H, m), 2.68-2.80 (1H, m), 2.89 (1H, dd, $J = 16.2, 8.7$ Hz), 3.42-3.60 (1H, m), 3.67-3.78 (2H, m), 3.81-3.91 (2H, m), 3.98-4.08 (1H, m), 4.14-4.34 (3H, m), 4.52 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.08 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.88-6.94 (2H, m), 6.98 (1H, dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz).

【0287】

実施例16

エチル (2R,3R,8R)-8-((8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート (単一のジアステレオマー、第1ピーク)

10

実施例17

エチル (2R,3R,8R)-8-((8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート (単一のジアステレオマー、第2ピーク)

【0288】

(工程A)

3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン(5.90 g)、0-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(5.06 g)、ピリジン(4 mL)、エタノール(80 mL)の混合物を2.5 時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を1N 塩酸で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、N-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-イミン(6.96 g)を無色油状物として得た。

20

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.68-1.81 (2H, m), 2.63-2.73 (4H, m), 3.90 (3H, s), 7.14-7.23 (2H, m), 7.24-7.32 (1H, m), 7.77-7.88 (1H, m).

【0289】

(工程B)

N-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-イミン(1.65 g)、N-クロロスクシンイミド(1.32 g)、酢酸(60 mL)の混合物に室温で酢酸パラジウム(II)(106 mg)を加え、90 °Cで30分攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を2N 水酸化ナトリウム水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、8-クロロ-N-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-イミン(1.78 g)を無色油状物として得た。

30

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 210.1.

【0290】

(工程C)

8-クロロ-N-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-イミン(1.78 g)、6N 塩酸(30 mL)、DME(20 mL)の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、8-クロロ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン(1.34 g)を無色油状物として得た。

40

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.94-2.07 (2H, m), 2.62 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.96 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 7.29-7.41 (2H, m), 7.43-7.51 (1H, m).

【0291】

(工程D)

8-クロロ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン(2.0 g) のエタノール溶液(50 mL)に氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム(0.63 g)を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒のおよそ半分を減圧下で留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマ

50

トグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール(2.03 g)を無色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.73-1.84 (2H, m), 1.91-2.03 (1H, m), 2.15-2.24 (1H, m), 2.36 (1H, dd, $J = 3.8, 1.1$ Hz), 2.64-2.77 (1H, m), 2.81-2.91 (1H, m), 5.06-5.11 (1H, m), 7.02-7.07 (1H, m), 7.14 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.21-7.25 (1H, m).

【0292】

(工程E)

三臭化りん(1.05 mL)のジエチルエーテル溶液(50 mL)に0 °Cで8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール(2.03 g)を加え、同温で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去して1-ブロモ-8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(2.54 g)を淡黄色油状物として得た。

MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 244.8.

【0293】

(工程F)

エチル (2R,3R,8R)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-8-スルファニル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(230 mg)、1-ブロモ-8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(186 mg)、THF(6 mL)の混合物に氷冷下でDBU(0.125 mL)を加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、エチル (2R,3R,8R)-8-((8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)スルファニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート (2つのジアステレオマー混合物) (269 mg)を無色固体として得た。

MS, found: 491.2.

【0294】

(工程G)

エチル (2R,3R,8R)-8-((8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)スルファニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート (2つのジアステレオマー混合物) (269 mg)、アセトニトリル(3 mL)、DMF(3 mL)の混合物に氷冷下でmCPBA(302 mg, 72%)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製した後、HPLC(カラム: CHIRALPAK AD、50 mmID×500 mmL、移動相: ヘキサン/2-プロパノール = 75/25)にて分取した。第1ピークおよび第2ピークの分取画分をそれぞれ濃縮してエチル (2R,3R,8R)-8-((8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート (単一のジアステレオマー)を得た。

第1ピーク(収量98.5 mg)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.57-1.67 (1H, m), 1.87-1.99 (2H, m), 2.11-2.34 (4H, m), 2.49-2.74 (4H, m), 3.05-3.16 (1H, m), 3.66-3.75 (2H, m), 3.80-3.92 (2H, m), 4.06-4.21 (4H, m), 4.56 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 5.20 (1H, dd, $J = 7.6, 2.6$ Hz), 6.96-6.98 (1H, m), 7.07-7.12 (1H, m), 7.20 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.26-7.29 (1H, m).

第2ピーク(収量 45.5 mg)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.65-1.74 (1H, m), 1.84-2.10 (5H, m), 2.23-2.37 (2H, m), 2.63-2.75 (2H, m), 3.01-3.14 (1H, m), 3.66-3.75 (2H, m), 3.79-3.93 (2H, m), 4.00-4.23 (3H, m), 4.27-4.36 (2H, m), 4.87 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.27 (1H, dd, $J = 6.4, 1.9$ Hz), 6.93-6.97 (1H, m), 7.11 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.18-7.24 (1H, m), 7.27-7.31 (1H, m).

【0295】

実施例18

エチル (6R)-6-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)シクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート

【0296】

(工程A)

エチル 6-スルファニルシクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート(0.42 g)、(1R)-1-ブromo-7-クロロ-5-フルオロインダン(0.63 g)、THF(5 mL)の混合物に氷冷下でDBU(0.37 mL)を加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製した後、HPLC(C18、移動相：水/アセトニトリル(0.1% TFA含有系))にて分取し、第1ピーク画分を濃縮して、エチル (6R)-6-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルファニル)シクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート(270 mg)を無色油状物として得た。

MS, found: 359.0.

【0297】

(工程B)

エチル (6R)-6-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルファニル)シクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート(270 mg)とアセトニトリル(3 mL)の混合物に氷冷下でmCPBA(494 mg, 70%)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水(2回)、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製した後、酢酸エチル/IPEから再結晶した。得られた固体をSFC(カラム：CHIRALPAK AD-H、20 mmID×250 mmL、移動相：二酸化炭素/2-プロパノール = 90/10)にて分取し、得られた画分を減圧濃縮してエチル(6R)-6-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)シクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート(176 mg)を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.64-1.84 (2H, m), 1.96-2.34 (2H, m), 2.39-2.67 (3H, m), 2.76 (1H, dd, J = 14.2, 7.4 Hz), 2.89 (1H, dd, J = 16.1, 8.9 Hz), 3.43-3.61 (1H, m), 4.09-4.30 (2H, m), 4.59 (1H, d, J = 5.7 Hz), 5.11 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.14-7.25 (3H, m), 7.39 (1H, t, J = 4.0 Hz).

【0298】

実施例19

エチル (2S,3S,8R)-8-(((1S)-8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート

【0299】

(工程A)

(3aR)-1-メチル-3,3-ジフェニルテトラヒドロ-3H-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロール(0.61 g)、8-クロロ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン(1.0 g)、THF(30 mL)の混合物に窒素雰囲気下-78 °Cでボラン ジメチルスルフィド錯体(2.91 mL)を加え、室温まで昇温しながら終夜攪拌した。反応混合物に氷冷下でメタノールを加え濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた固体をトルエン/ヘキサンから再結晶し(1S)-8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール(0.69 g)を無色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.73-1.84 (2H, m), 1.91-2.04 (1H, m), 2.15-2.24 (1H, m), 2.36 (1H, dd, J = 3.8, 1.1 Hz), 2.64-2.77 (1H, m), 2.81-2.91 (1H, m), 5.06-5.11 (1H, m), 7.03-7.07 (1H, m), 7.14 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.21-7.25 (1H, m).

【0300】

(工程B)

10

20

30

40

50

(1S)-8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール(230 mg)のジエチルエーテル溶液(4 mL)に−10 °Cで三臭化りん(118 μL)を加え、同温で30分攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去して(1R)-1-ブromo-8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(196 mg)を茶色油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.88-2.02 (1H, m), 2.03-2.13 (1H, m), 2.23-2.41 (1H, m), 2.41-2.53 (1H, m), 2.79-3.07 (2H, m), 5.68 (1H, brs), 7.01 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.10-7.18 (1H, m), 7.19-7.25 (1H, m).

【0301】

(工程C)

エチル (2S,3S,8R)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-8-スルファニル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(368 mg)、(1R)-1-ブromo-8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(196 mg)、THF(3 mL)の混合物に氷冷下でDBU(0.15 mL)を加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製してエチル (2S,3S,8R)-8-(((1S)-8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)スルファニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(279 mg)を無色油状物として得た。

MS, found: 491.2.

【0302】

(工程D)

エチル (2S,3S,8R)-8-(((1S)-8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)スルファニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(279 mg)とアセトニトリル(5 mL)の混合物に氷冷下でmCPBA(367 mg, 70%)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製した後、SFC(カラム: CHIRALCEL OJ-H、20 mmID×250 mmL、移動相: 二酸化炭素/メタノール = 86/14)にて分取し、得られた画分を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘプタンから結晶化し、エチル (2S,3S,8R)-8-(((1S)-8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(47 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.57-1.70 (1H, m), 1.84-1.97 (2H, m), 2.00-2.09 (1H, m), 2.09-2.39 (3H, m), 2.46-2.55 (1H, m), 2.56-2.74 (3H, m), 3.02-3.18 (1H, m), 3.64-3.77 (2H, m), 3.80-3.93 (2H, m), 3.97-4.24 (4H, m), 4.55 (1H, d, J = 5.3 Hz), 5.19 (1H, dd, J = 7.6, 2.3 Hz), 6.86-6.92 (1H, m), 7.06-7.13 (1H, m), 7.16-7.24 (1H, m), 7.28 (1H, s).

【0303】

実施例20

エチル 3-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート(単一のジアステレオマー)

【0304】

(工程A)

過ヨウ素酸ナトリウム(97.0 g)の水溶液(220 mL)に氷冷下で(3R,4S)-テトラヒドロフラン-3,4-ジオール(45.0 g)を内温20 °C以下を保ちながら滴下し、室温で終夜攪拌した。反応混合物に室温で炭酸水素ナトリウム(7.26 g)とエチル (ジエトキシホスホリル)アセタート(60.6 mL)を加え、同温で3時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム(84.0 g)を加え、内温50 °Cで終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、固体をろ去した。固体をTHFで洗い、ろ液と洗液を合わせた。混合物に食塩を加え、酢酸エチルで抽出した。水相を酢酸エチル/THF混合液で更に2回抽出し、抽出液を合わせ、硫酸マグネシウム

10

20

30

40

50

で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製してエチル 3-ヒドロキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート(25.8 g)を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.79 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 3.72 (1H, dd, $J = 11.9, 3.2$ Hz), 3.95 (1H, dd, $J = 11.7, 3.0$ Hz), 4.18-4.43 (5H, m), 7.04-7.08 (1H, m).

【0305】

(工程B)

エチル 3-ヒドロキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート(25.8 g)のTHF(300 mL)溶液に氷冷下でトリエチルアミン(31.2 mL)を加え、同温で10分攪拌した。反応混合物にメタンスルホンクロリド(14.5 mL)を加え、同温で30分攪拌した。反応混合物を氷冷した1N 塩酸で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣とトルエン(400 mL)の混合物に、氷冷下でチオ酢酸(12.6 mL)、トリエチルアミン(26.7 mL)を順に加え、同温で30分攪拌した。反応混合物を1N 塩酸で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製してエチル 3-(アセチルスルファニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート(24.7 g)を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.34 (3H, s), 3.85 (1H, dd, $J = 11.9, 2.5$ Hz), 4.00 (1H, dd, $J = 12.1, 1.1$ Hz), 4.17-4.31 (3H, m), 4.37-4.46 (1H, m), 4.52 (1H, brs), 7.05-7.09 (1H, m).

【0306】

(工程C)

エチル 3-(アセチルスルファニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート(24.7 g)のエタノール溶液(70 mL)に室温で4N 塩酸(酢酸エチル溶液、70 mL)を加え、45 °Cで16時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製してエチル 3-スルファニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート(19.5 g)を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.23 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 3.67-3.75 (1H, m), 3.85-3.93 (1H, m), 4.01 (1H, dd, $J = 11.7, 1.9$ Hz), 4.22-4.32 (3H, m), 4.37-4.47 (1H, m), 6.82-6.86 (1H, m).

【0307】

(工程D)

エチル 3-スルファニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート(0.43 g)、(1R)-1-ブromo-7-クロロインダン(0.63 g)、THF(5 mL)の混合物に氷冷下でDBU(0.34 mL)を加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製してエチル 3-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルファニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート(2つのジアステレオマー混合物)(0.32 g)を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.23-1.40 (3H, m), 2.23-2.60 (2H, m), 2.77-2.96 (1H, m), 3.20-3.42 (1H, m), 3.70 (0.6 H, brs), 3.75-3.92 (1.4H, m), 4.05 (0.6H, dd, $J = 11.7, 1.5$ Hz), 4.16-4.33 (3.4H, m), 4.34-4.47 (1H, m), 4.53 (0.4H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.79 (0.6H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.85-6.92 (0.6H, m), 6.94-6.99 (0.4H, m), 7.06-7.21 (3H, m).

【0308】

(工程E)

エチル 3-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルファニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート(2つのジアステレオマー混合物)(0.32 g)とアセトニトリル(3 mL)の混合物に氷冷下でmCPBA(0.58 g, 70%)を加え、室温で1時間攪拌した

。反応混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水(2回)、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、高極性画分を減圧下濃縮した。得られた残渣のうち、100 mgをSFC(カラム: CHIRALPAK AD-H、20 mmID×250 mmL、移動相: 二酸化炭素/メタノール = 77/23)にて分取し、第1ピーク画分を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、エチル 3-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート(単一のジアステレオマー)(36 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.35-2.52 (1H, m), 2.67 (1H, dd, J = 14.2, 7.4 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 15.9, 8.7 Hz), 3.40-3.57 (1H, m), 3.79 (1H, dd, J = 12.7, 3.2 Hz), 4.23-4.41 (4H, m), 4.52-4.63 (1H, m), 4.80-4.88 (1H, m), 5.24 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.15-7.25 (4H, m).

【0309】

実施例21

エチル (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(メトキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート

【0310】

(工程A)

エチル (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルファニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(5.72 g)、ヨードメタン(7.14 g)、DMF(50 mL)の混合物に氷冷下で水素化ナトリウム(1.26 g、60%油性)を加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで洗浄し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製してエチル (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルファニル)-2,3-ビス(メトキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(5.91 g)を淡黄色油状物として得た。

MS, found: 532.2.

【0311】

(工程B)

エチル (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルファニル)-2,3-ビス(メトキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(5.91 g)、DMF(50 mL)、アセトニトリル(50 mL)の混合物に氷冷下でmCPBA(7.15 g、65%)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、エタノール/ヘキサンから結晶化し、固体をろ取した。得られた固体を酢酸エチル/ヘプタンから再結晶し、エチル (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(メトキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート(3.47 g)を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.19 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.85-2.01 (1H, m), 2.15-2.35 (1H, m), 2.39-2.62 (3H, m), 2.76 (1H, dd, J = 14.4, 7.6 Hz), 2.88 (1H, dd, J = 16.2, 8.7 Hz), 3.40 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.44-3.66 (5H, m), 3.98-4.07 (1H, m), 4.08-4.27 (3H, m), 4.49-4.58 (1H, m), 5.07 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.05 (1H, s), 7.13-7.25 (3H, m).

【0312】

上記の実施例に示した方法、またはそれらに準じた方法に従って、以下の表中の実施例9~13の化合物を製造した。実施例化合物を以下の表に示す。表中のMSは実測値を示す。

【0313】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

実施例番号	IUPAC 名	構造式	MS
1	エチル 6-((4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)シクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート		368.9
2	エチル (2R,3R)-8-((4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート		484.9
3	エチル (2S,3S)-8-((4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート		485.1
4	エチル 6-((7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-3-ヒドロキシシクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート		384.9
5	エチル 6-((7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-3-ヒドロキシシクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート		384.9
6	エチル (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート		485.0
7	エチル (2S,3S,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート		485.0

【 0 3 1 4 】

10

20

30

【表 1 - 2】

実施例番号	IUPAC 名	構造式	MS
8	(1-メチルシクロプロピル)メチル (2S,3S)-8-((7-クロロ-2,3-ジヒドロ- 1H-インデン-1-イル)スルホニル)- 2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオ キサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カル ボキシラート		525.1
9	エチル (2S,3S)-8-((7-クロロ-4-フル オロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イ ル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシ メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ -6-エン-7-カルボキシラート		503.1
10	エチル (2S,3S)-8-((7-クロロ-6-フル オロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イ ル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシ メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ -6-エン-7-カルボキシラート		503.0
11	エチル (2S,3S)-8-((7-ブロモ-5-フル オロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イ ル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシ メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ -6-エン-7-カルボキシラート		546.9
12	エチル (2S,3S)-8-((7-ブロモ-2,3-ジ ヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニ ル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4- ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7- カルボキシラート		531.0
13	エチル (2S,3S)-2,3-ビス(ヒドロキシメ チル)-8-((7-メチル-2,3-ジヒドロ- 1H-インデン-1-イル)スルホニル)- 1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン -7-カルボキシラート		
14	エチル (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-クロ ロ-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-イン デン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス (ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピ ロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラ ート		503.0

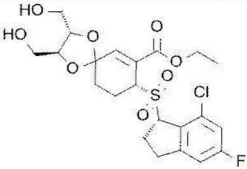
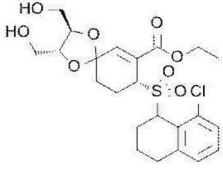
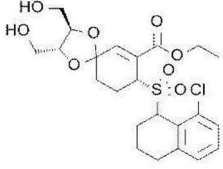
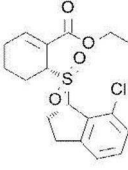
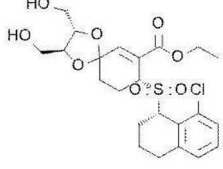
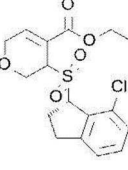
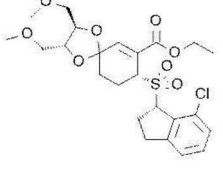
【 0 3 1 5 】

10

20

30

【表 1 - 3】

実施例番号	IUPAC 名	構造式	MS
15	エチル (2S,3S,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート		503.0
16	エチル (2R,3R,8R)-8-((8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート		499.1
17	エチル (2R,3R,8R)-8-((8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート		499.0
18	エチル (6R)-6-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)シクロヘキサ-1-エン-1-カルボキシラート		369.1
19	エチル (2S,3S,8R)-8-(((1S)-8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート		499.1
20	エチル 3-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート		371.0
21	エチル (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スルホニル)-2,3-ビス(メトキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-7-カルボキシラート		515.1

【0316】

実施例13の化合物のNMRを以下に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.28-1.37 (3H, m), 2.07-2.30 (2H, m), 2.33-2.43 (3H, m), 2.46-2.67 (4H, m), 2.76-2.92 (2H, m), 3.33-3.47 (1H, m), 3.61-3.86 (4H, m), 3.98-4.11 (1H, m), 4.15-4.37 (4H, m), 4.64-4.77 (1H, m), 4.78-4.90 (0.25H, m), 5.03-5.09 (0.5H, m), 5.30 (0.25H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.00-7.25 (4H, m).

【0317】

試験例1 NO産生に対する抑制効果

TLR4を抑制する活性は、マウスマクロファージ系細胞株RAW264.7を用いて、リポポリサッカライド(LPS)の添加で産生されるNOに対する被検化合物による抑制率で測定した。細胞が 2×10^6 個/ ml になるよう非働化牛胎児血清10%添加RPMI-1640培地(フェノールレッドフリー)で調製し、384穴プレートへ1穴あたりに細胞が 6×10^4 個/ $30 \mu\text{L}$ になるよう播種した。そして、 37°C 、5% CO_2 /95% air下で一晩培養した。DMSOに溶解した被検化合物を、RPMI-1640培地

10

20

30

40

50

により200倍希釈して500nMの化合物濃度になるように調製した。調製した被検化合物を細胞に10 μ L（最終濃度 100nM）加え、L P S（シグマ）とマウスインターフェロンガンマ（和光純薬）を、それぞれ終濃度で1.25 n g / m l、0.2 n g / m lとなるように10 μ L添加した。さらに一晩培養後、培養上清中の亜硝酸イオン（NOの安定代謝物）濃度を測定し、NO産生の指標とした。亜硝酸イオン濃度は、培養上清20 μ Lに0.2N H C lに溶解した20 μ g / m L 2、3-ジアミノナフタレン（D A N）を10 μ L添加し、室温で10分間インキュベーションした後、0.5 N N a O Hを10 μ L添加し、460 n m（励起波長355 n m）の蛍光値をプレートリーダーEnVision（パーキンエルマー）で測定することにより定量した。NO産生阻害率（%）は、刺激剤無添加条件の値を100%阻害のコントロールとし、化合物無添加条件の値を0%阻害のコントロールとして算出した。その結果を表2に示す。

【0318】

【表2】

化合物番号	100nM における NO 産生抑制効果(% inhibition)
1	96
2	99
3	110
4	110
5	100
6	103
7	105
8	99
9	110
10	100
11	110
12	100
13	100
14	107
15	106
16	108
17	86
18	104
19	107
20	104
21	112

【0319】

試験例2 LPS刺激による血中T N F - α 濃度上昇に対する効果

炎症反応や免疫異常などに伴い生体内では種々のサイトカインが産生される。そこで実験動物を用いて血中TNF α 濃度上昇に対する被検化合物の作用を検討した。

雌性BALB/cマウス（6週齢）を購入し、約1週間の予備飼育の後、1群4匹に群分けした。被検群には被検化合物を10%カプチゾール水溶液に溶解し3 mg/kgの用量で静脈内投与した。対照群には溶媒を同様に投与した。被検化合物あるいは溶媒投与の1時間後にL P S（5 mg/kg）を被検群および対照群に腹腔内投与し、その1時間後に採血した。得られた血液から血清を分取し、血清中のTNF α 濃度をR&D Systems社製の定量キットを用いて測定した。対照群に対する被検群の抑制率を表3に示す。

【0320】

【表 3】

化合物番号	血中 TNF α 抑制率 (%inhibition)
6	93.1

【0321】

試験例3 Galactosamine/LPS刺激による肝障害に対する作用

Galactosamine/LPS刺激による肝障害に対する作用を血中のalanine transaminase (ALT) 量の上昇を指標に評価した。すなわち、BALB/cマウス（雌、7週齢、日本チャールスリバー）にGalactosamine (700 mg/kg)及びLPS(5 μ g/Kg)を腹腔内投与し、その8時間後にヘパリン存在下で採血した。得られた血液を遠心分離（4℃、10000rpm、10分）した後に血漿を分取し、血漿中のALT量を7180形 日立自動分析装置（日立ハイテクノロジーズ）により測定した。化合物6（0.3、1、3 mg/kg）は10% captisol溶液に溶解し、Galactosamine/LPS投与の1時間前に尾静脈より静脈内投与した。各群の血漿中ALT量の平均±標準誤差を表4に示す。

【0322】

【表 4】

	非刺激 Vehicle	Galactosamine/LPS刺激			
		Vehicle	化合物番号 6 (mg/kg)		
			0.3	1	3
ALT (IU/L)	83±4	1021±185###	570±94	361±60**	104±10***

例数=5(非刺激群)または10(Galactosamine/LPS刺激群)、###: P<0.001 vs. 非刺激/Vehicle群 (Aspin-Welch t test), **: P<0.005, ***: P<0.0005 vs. Galactosamine/LPS刺激-Vehicle群 (One-tailed Shirley-Williams test)

【0323】

表4に示す如く、化合物6（0.3、1、3 mg/kg）は、Galactosamine/LPS刺激による血漿中ALT量の増加を用量依存的かつ有意に抑制した。以上の成績から、化合物6は肝障害を予防および治療する効果を有することが示唆された。

【0324】

試験例4 HMGB-1刺激したヒトKupffer細胞からのTNF α 産生に対する抑制効果

ヒトKupffer細胞におけるTLR4シグナル抑制活性を、GIBCOから購入したヒトprimary Kupffer細胞（Cat# HUKCCS, Lot#HK8226）を用いて、HMGB-1（SHINO-TEST）添加で産生されるTNF α に対する被検化合物による抑制率で測定した。10% 非働化ウシ胎児血清を添加したRPMI1640-GlutaMAXTM培地で調製した細胞懸濁液を96ウェルのI型コラーゲンコートプレートへ 3.1×10^4 個/100 μ L/wellになるよう播種した。そして、37℃、5% CO₂/95% air下で6時間培養し、細胞をプレート底面に接着させた。非接着細胞をPBSで洗い流した後、DM SOに溶解した被検化合物を細胞に加え（終濃度1, 10, 100 nM）、1時間培養した。その後、HMGB-1を添加し（終濃度10 μ g/mL）、さらに24時間培養した。培養上清中のTNF α 産生量をELISA法（R&D systems）により定量した。TNF α 産生阻害率（%）は、HMGB-1無添加条件の値を100% 阻害のコントロールとし、化合物無添加条件の値を0% 阻害のコントロールとして算出した。その結果を表5に示す。

【0325】

【表 5】

化合物番号	化合物濃度 (nM)	TNF α 産生抑制効果 (% inhibition)
6	1	45
	10	82
	100	85

【0326】

試験例5 オキサリプラチン誘発神経因性疼痛モデルマウスにおける鎮痛作用の評価
 マウス (C57BL/6N、オス、8週齢) にオキサリプラチンを生理食塩水にて所定の濃度に
 希釈し、0.3 mg/kgとなるように腹腔内投与した。試験化合物は、10%カプチゾール、もし
 くは0.1 %N-メチル-2-ピロリドン含む10%カプチゾールに溶解した。化合物(0.1から10 mg
 /kg体重)を各種抗がん剤の腹腔内投与の直前に静脈内投与した。オキサリプラチン投与
 の1週間後に疼痛閾値を測定した。疼痛閾値 (Pain threshold) は、天秤型加圧装置 (Ugo
 Basile社) を用いて右後肢足蹠部に加圧し、仮性逃避反応を示した時の加重値 (gram)
 とした。結果を以下の表6に示す。表中の値は加重値の平均値±標準誤差を示す。

【0327】

【表 6】

Normal		322.0±22.0
Vehicle		83.3±23.0
化合物番号 6	1 mg/kg	190.0±46.1
	3 mg/kg	153.3±46.1
	10 mg/kg	310.0±45.6 [#]

Normal		273.3±11.2
Vehicle		116.7±20.3
化合物番号 14	0.1mg/kg	208.0±33.8
	0.3 mg/kg	215.0±21.6
	1 mg/kg	310.0±33.8 [#]

Normal		323.3±32.0
Vehicle		121.7±16.0
化合物番号 21	0.1mg/kg	160.0±29.7
	0.3 mg/kg	265.0±58.5
	1 mg/kg	285.0±19.3 [#]

Shirley-Williams #; p<0.01 vs vehicle

【0328】

製剤例 1 (カプセルの製造)

1) 実施例 1 の化合物	30	mg
2) 微粉末セルロース	10	mg
3) 乳糖	19	mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1	mg
計	60	mg

1)、2)、3)および4)を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

【0329】

製剤例 2 (錠剤の製造)

1) 実施例 1 の化合物	30	g
2) 乳糖	50	g
3) トウモロコシデンプン	15	g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44	g
5) ステアリン酸マグネシウム	1	g
1000錠	計	140 g

1)、2)、3)の全量および30gの4)を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。10
この整粒末に14gの4)および1gの5)を混合し、打錠機により打錠する。このよう
にして、1錠あたり実施例1の化合物30mgを含有する錠剤1000錠を得る。

【産業上の利用可能性】

【0330】

本発明の化合物は、TLR4シグナル阻害作用を有し、自己免疫疾患および／または炎症性疾患、あるいは抗がん剤由来の末梢神経障害(CIPN)、抗がん剤由来の神経因性疼痛(CINP)、肝障害、虚血再灌流障害(IRI)などの疾患の予防、治療薬として有用である。

【0331】

本出願は、日本で2015年5月8日に出願された特願2015-095817号を基 20
礎としており、その内容は本明細書にすべて包含される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/02 1 0 1
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 K	31/215	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 K	31/357	(2006.01)	A 6 1 K	31/215
A 6 1 K	31/351	(2006.01)	A 6 1 K	31/357
			A 6 1 K	31/351

- (74)代理人 100137729
弁理士 赤井 厚子
- (74)代理人 100151301
弁理士 戸崎 富哉
- (72)発明者 小林 俊威
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 齋▲藤▼ 盛久
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 和田 康史
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 奈良 洋
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 根来 伸行
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 加藤 泰祐
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 山崎 将司
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 田中 崇裕
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 北本 直美
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内

審査官 高森 ひとみ

- (56)参考文献 特開2004-002370 (JP, A)
国際公開第01/010826 (WO, A1)
国際公開第2007/032362 (WO, A1)
国際公開第99/046242 (WO, A1)
特開2008-260760 (JP, A)
米国特許出願公開第2010/0135908 (US, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 C
C 0 7 D
CAplus/REGISTRY (STN)