

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5339545号
(P5339545)

(45) 発行日 平成25年11月13日(2013.11.13)

(24) 登録日 平成25年8月16日(2013.8.16)

(51) Int.Cl.

F 1

C07C 59/68	(2006.01)	C 07C 59/68
A61K 31/192	(2006.01)	A 61K 31/192
A61P 19/06	(2006.01)	A 61P 19/06
A61P 13/12	(2006.01)	A 61P 13/12
A61P 9/00	(2006.01)	A 61P 9/00

請求項の数 10 (全 79 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-550897 (P2010-550897)
(86) (22) 出願日	平成21年3月13日 (2009.3.13)
(65) 公表番号	特表2011-515349 (P2011-515349A)
(43) 公表日	平成23年5月19日 (2011.5.19)
(86) 國際出願番号	PCT/US2009/037128
(87) 國際公開番号	W02009/151695
(87) 國際公開日	平成21年12月17日 (2009.12.17)
審査請求日	平成24年2月21日 (2012.2.21)
(31) 優先権主張番号	61/036,294
(32) 優先日	平成20年3月13日 (2008.3.13)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	501056821 ウェルスタッフ セラピューティクス コ ーポレイション アメリカ合衆国 メリーランド 2087 8, ゲイザーズバーグ, クロッパー ロ ード 930
(74) 代理人	100107984 弁理士 廣田 雅紀
(72) 発明者	オニール ジェームズ デネン アメリカ合衆国 メリーランド 2085 4フレデリック ホーキンスコートノース 6309

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】尿酸を減少させる化合物及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

2 - (3 - (2 , 6 -ジメチルベンジルオキシ) - 4 - メチルフェニル) 酢酸又は薬学的に許容されるその塩を含む、哺乳動物対象の血中の尿酸濃度を低下させ、又は前記対象からの尿酸排泄を増加させるための医薬組成物。

【請求項 2】

痛風、高尿酸血症、高尿酸血症と診断することが慣例的に正しいとされるレベルに満たない尿酸値上昇、腎機能不全、腎臓結石、心血管疾患、心血管疾患発症リスク、腫瘍溶解症候群、認知障害及び早発性本態性高血圧症からなる群から選択される状態を治療又は予防するための、請求項 1 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 3】

対象がヒトである、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

対象の血中の尿酸濃度を低下させ、又は前記対象からの尿酸排泄を増加させるのに有効な組合せ量で、1 又は複数の他の尿酸低下薬と組み合わせて投与するように製剤化される、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 5】

他の尿酸低下薬が、キサンチンオキシダーゼ阻害薬、尿酸排泄剤、尿酸輸送体 - 1 阻害薬、ウリカーゼ及びスタチンからなる群から選択される、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

20

他の尿酸低下薬が、単独で投与される場合の通常の治療用量未満の量で投与される、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項7】

2 - (3 - (2 , 6 - ジメチルベンジルオキシ) - 4 - メチルフェニル) 酢酸又はその塩と1又は複数の他の尿酸低下薬とを混合して混合剤を形成し、前記混合剤が対象に投与される、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項8】

2 - (3 - (2 , 6 - ジメチルベンジルオキシ) - 4 - メチルフェニル) 酢酸又はその塩と1又は複数の他の尿酸低下薬とを混合して混合剤を形成するのではなく、対象に別個に投与される、請求項4に記載の医薬組成物。

10

【請求項9】

2 - (3 - (2 , 6 - ジメチルベンジルオキシ) - 4 - メチルフェニル) 酢酸又はその塩が経口投与用に製剤化される、請求項1~8のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項10】

2 - (3 - (2 , 6 - ジメチルベンジルオキシ) - 4 - メチルフェニル) 酢酸又は薬学的に許容されるその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

尿酸値上昇が原因の疾患は、2つの主要な範疇、すなわち、尿酸結晶の沈殿が原因の障害と、可溶性尿酸の病理学的効果に関連する疾患とに分けられる。痛風性関節炎は、前者の古典的な例である。腎臓中の尿酸結晶の堆積も、腎機能不全の一般的な原因である。可溶性尿酸値上昇は、心血管疾患及び腎疾患など、さまざまな障害を伴う。

20

【背景技術】

【0002】

痛風は、体内の1又は複数の関節の炎症として最も普通に現れ、その結果、軽度から重度の疼痛が生じる。こうした事象は、突発性及び/又は慢性である場合がある。時間の経過と共に、痛風は、軟骨及び骨の破壊、尿酸結晶堆積物の発達、腎臓痛及び腎機能不全並びに腎臓結石をもたらすことがある。痛風は、他の器官にも影響することがある。

30

【0003】

痛風は、高尿酸血症、並びに、組織、関節、腎臓及び他の器官中の結果的な尿酸結晶の形成及び堆積が原因である。尿酸は、正常な細胞の代謝により、又、ある種の食品及び飲料により生じる。過剰な尿酸値は、余分な尿酸の生成、腎臓によるクリアランス障害(又は、過剰生成とクリアランス障害との組合せ)の結果、さらには、他の健康状態のために摂取されるある形態の薬物による結果である。(例としては、利尿薬、ピラジナミド、シクロスボリン、低用量アスピリン、ニコチン酸及びレボドバが挙げられる)。アルコール依存症、白血病、リンパ腫、肺癌、腫瘍溶解症候群、喫煙、乾癬、肥満、腎機能不全、うつ血性心不全、飢餓、貧血症、高血圧症、糖尿病、不動、レッシュ・ナイハン症候群、ダウン症候群、並びに、甲状腺及び副甲状腺の機能不全など多くの種類の健康状態が、高尿酸血症及び痛風の一因となることがある。

40

【0004】

痛風は、一般に、進行性に悪化する症状に基づき4つの範疇に分けられる:

1) 無症候性。血中尿酸値は上昇しているが、明白な症状はない。
2) 急性通風性関節炎:多くの場合は単一の関節(普通は足の親指)において症状が突然生じ、次いで、他の関節が冒される。症状としては、疼痛、腫張、発赤及び発熱が挙げられる。

3) 間欠期痛風:痛風発作間の無症候性の段階。

4) 慢性結節性痛風:慢性の状態であり、頻繁な発作、関節の持続的で軽度の疼痛及び炎症、軟骨及び骨の破壊、尿酸結晶堆積物の発達、腎機能不全及び腎臓結石が含まれる場合がある。

50

【0005】

痛風の急性症状を治療するために現在使用されている薬物としては、非ステロイド性抗炎症薬、コルヒチン及びコルチコステロイドが挙げられる。こうした薬物は全て、軽度から重度の副作用を生じる場合がある。インターロイキン1などの炎症性サイトカインに対する抗体及びアンタゴニストを含め、こうした急性症状用の他の治療薬が研究されている。

【0006】

尿酸値を低下させることにより将来的な発作の発生又は重症度の低下を試みるには、他の種類の薬物が使用される。3つの主要なクラスの薬物は、キサンチンからの尿酸の生成を減少させるキサンチンオキシダーゼ阻害薬（例えばアロプリノール）；尿酸輸送体1（URAT1, uric acid transporter 1）の阻害により腎尿細管中の分泌された尿酸の再取込みを阻害することにより尿酸の排泄を高めることを意図した尿酸排泄剤（例えば、スルフィンピラゾン、プロベニシド、ベンズプロマロン及びロサルタン）（米国特許出願公開第2007/0010670号明細書、2007年1月11日公開（日本たばこ産業株式会社）も参照）、又は、尿酸再取込みの他の要素；及びウリカーゼ、例えば、PURICASE（Savient社製のペグ化した組換え哺乳動物ウリカーゼ）などのペグ化ウリカーゼである。こうした薬物は、顕著で望ましくない副作用をもたらすことが多い。例えば、アロプリノールは、これが原因で欧州において毎年少なくとも100症例のスティーブンス・ジョンソンソン/中毒性表皮壊死症が発症し、およそ30名が死亡していると報告されている（Halevy et al., Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol.* 58(1):25-32, 2008）。プロベニシド（Probenecid）及びベンズプロマロンは、ベンズプロマロンの症例における肝不全など、望ましくない副作用を理由に、いくつかの国の市場から排除されている。こうした薬物の摂取における患者のコンプライアンスは、報告によれば非常に乏しく（A. A. Reidel et al. "Compliance with Allopurinol Therapy among Managed Care Enrollees with Gout: A Retrospective Analysis of Administrative Claims." *J Rheumatol.* 2004; 31:1575-1581）、おそらくそれは、副作用、及び/又は、利益のなさが理由であろう。

【0007】

米国においては500万名超の人々が痛風に罹患している（National Health and Nutrition Examination Survey 111, 1988-1994）。1999年の米国における高尿酸血症及び痛風の有病数は、1,000名当たり41名、英国においては1,000名当たり14名と報告された（T.R. Mikuls et al., "Gout Epidemiology: Results for the UK General Practice Research Database, 1990-1999." *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005; 64:267-272）。その後の報告により、米国、英国及び他の国々における有病数は着実に上昇していることが示されている。（K. L. Wallace et al., "Increasing Prevalence of Gout and Hyperuricemia over 10 Years Among Older Adults in a Managed Care Population." *Journal of Rheumatology* 2004; 31: 1582-1587）。さらに最近のデータからは、現在では500万名をはるかに超える米国人が、診断可能な痛風に罹患していることが示唆される（E. Krishnan et al., "Gout in Ambulatory Care Settings in the United States." *Journal of Rheumatology* 2008; 35(3): 498-501）。

【0008】

高尿酸血症及び痛風は、臓器移植のレシピエントにおいてとりわけ重大な問題である（Stamp, L., et al, "Gout in solid organ transplantation: a challenging clinical problem", *Drugs* (2005) 65(18): 2593-2611）。尿酸は、腎移植を受けている患者において上昇していることが多く、シクロスボリンなど一般的な免疫抑制薬が原因で、とりわけ重度の高尿酸血症が生じる場合がある。アザチオプリンなどいくつかの免疫抑制剤との相互作用があることから、又、組合せにより骨髄不全が生じることから、移植患者においてはアロプリノールは禁忌である。さらに、尿酸上昇は、生着不全の一因となる場合がある（Armstrong, K.A. et al., "Does Uric Acid Have a Pathogenetic Role in Graft Dysf

10

20

30

40

50

unction and Hypertension in Renal Transplant Patients?" *Transplantation* (2005) 80(11): 1565-1571)。したがって、移植レシピエントにおいて高尿酸血症を減少させる安全な薬剤については、とりわけ急を要する需要がある。

【0009】

可溶性尿酸上昇に関する疾患は、血管の問題を伴うことが多い：高血圧症 (Sundstrom et al., *Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence*. *Hypertension*. 45(1):28-33, 2005)、高血圧前症 (Syamel a, S. et al., *Association between serum uric acid and prehypertension among US adults*. *J Hypertens.* 25 (8) 1583-1589, (2007)、アテローム性硬化症 (Ishizaka et al., *Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* (5):1038-44, 2005)、末梢動脈疾患 (Shankar, A. et al., *Association between serum uric acid level and peripheral artery disease*. *Atherosclerosis* doi 10: 1016, 2007)、血管炎症 (Zoccali et al., *Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension*. *J Am Soc Nephrol.* 17(5):1466-71, 2006)、心不全 (Strasak, A.M. et al., *Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: A prospective, long-term study of 83,683 Austrian men*, *Clin Chem.* 54 (2) 273-284, 2008; Pascual-Figal, *Hyperuricemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients*. *Eur J Heart Fail.* 2006 Oct 23; [Epub ahead of print]; Cengel, A., et al., "Serum uric Acid Levels as a Predictor of In-hospital Death in Patients Hospitalized for Decompensated Heart Failure." *Acta Cardiol.* (Oct. 2005) 60(5): 489-492)、心筋梗塞 (Strasak, A.M. et al.; Bos et al., *Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdamstudy*. *Stroke*. 2006 Jun; 37(6):1503-7)、腎機能不全 (Cirillo et al., *Uric Acid, the metabolic syndrome, and renal disease*. *J Am Soc Nephrol.* 17(12 Suppl 3):S165-8, 2006; Z. Avram and E. Krishnan, *Hyperuricemia - where nephrology meets rheumatology*. *Rheumatology (Oxford)*, 47(7): 960-964, 2008)、及び脳卒中 (Bos et al., 2006)。尿酸は、内皮機能不全の直接の原因となる (Kanellis, et al., *Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease*. *Semin Nephrol.* 25(1):39-42, 2005; Khosla et al., *Hyperuricemia induces endothelial dysfunction*. *Kidney Int.* 67(5):1739-42, 2005)。小児及び青年においては、早発性本態性高血圧症は血清尿酸上昇を伴い、アロブリノールを用いて尿酸を減少させると、こうした患者における血圧が低下する (Feig and Johnson, *The role of uric acid in pediatric hypertension*. *J Ren Nutrition* 17(1): 79-83, 2007; D.I. Feig et al., *Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension*. *JAMA* 300(8): 924-932, 2008)。さらに、Feig et al.は、これは新しい治療的アプローチであるが、尿酸を減少させるための既存の薬物の副作用から、その使用が制限又は妨げられることがあるとも述べている。高尿酸血症は、このような状態の全てにおける独立したリスク因子である。

【0010】

可溶性尿酸上昇も、炎症応答を伴うか、又は炎症応答を直接誘導する。例えば、尿酸は、有機酸輸送体、特に尿酸輸送体 U R A T 1 により血管の平滑筋細胞中に輸送された後、血管の平滑筋細胞を刺激して C 反応性タンパク質 M C P - 1 及び他のサイトカインを産生させることにより、増殖、及び、アテローム性硬化症に関する他の変化を刺激し (Price et al., *Human vascular smooth muscle cells express a urate transporter*. *J Am Soc Nephrol.* 17(7):1791-5, 2006; Kang et al., *Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter*. *Am J Nephrol.* 2005 25(5):425-33 (2005); Yamamoto et al., *Allopurinol reduces neointimal hyperplasia in the carotid artery ligation model in spontaneously hypertensive rats*. *Hypertens. Res.* 29 (11) 915-921, 2006)、ヒト単核細胞を刺激して I L - 1 、 I L - 6 及び T N F - を産生させ、マウスの体内に注入すると T N F - の顕著

10

20

30

40

50

な増加の原因となり、内皮細胞及び血小板を活性化させ、血小板の接着性を増加させる (Coutinho et al., "Associations of Serum Uric Acid with Markers of Inflammation, Metabolic Syndrome, and Subclinical Coronary Atherosclerosis", Amer. J. Hypertens. (2007) 20: 83-89; Levy, F., et al., "Uric Acid in Chronic Heart Failure: A Marker of Chronic Inflammation", Eur. Heart J. (1998) 19(12): 1814-1822.)。尿酸は、内皮の一酸化窒素の生体利用性を阻害し、レニン・アンギオテンシン系を活性化することも示されている。(T.S. Perlstein et al., Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. Kidney International. 66:1465-1470, 2004)。Inokuchi et al.は、インターロイキン18 (IL-18, Interleukin 18) 及び他の炎症性物質は、痛風を伴う局所的な炎症を反映すること、並びに、尿酸結晶は、腎不全において原因となる役割を有すると思われるIL-18の活性化を加速させることを示した (T. Inokuchi et al., Plasma IL-18 and other inflammatory cytokines in patients with gouty arthritis and monosodium urate monohydrate crystal-induced secretion of IL-18. Cytokine. 33(1): 21-27, 206)。IL-18 及び他のサイトカインは、痛風自体には罹患しておらず尿酸値が上昇しているにすぎない人においても、顕著に上昇している (C. Ruggiero et al. Uric acid and inflammatory markers. (C. Ruggiero et al., Uric acid and inflammatory markers. European Heart Journal. 27: 1174-1181, 2006)。

【0011】

高尿酸血症は、認知障害及び他の形態の中枢神経系機能不全とも関連がある。(Schretlen, D.J. et al., "Serum Uric Acid and Cognitive Function in Community-Dwelling Older Adults", Neuropsychology (Jan. 2007) 21(1): 136-140; Watanabe, S., et al., "Cerebral Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Oxonate-Induced Hyperuricemic Mice", J. Health Science (2006) 52: 730-737)。

【0012】

血清尿酸値上昇は、癌のリスク及び癌による死亡数の増加とも関連がある。(Strasak, AM et al. (2007) Serum uric acid and risk of cancer mortality in a large prospective male cohort. Cancer Causes Control 18 (9) 1021-1029; Strasak, AM et al. (2007) The role of serum uric acid as an antioxidant protecting against cancer: prospective study in more than 28,000 older Austrian women. Annals Oncol 18 (11) 1893-1897; Jee, SA et al. (2004) Serum uric acid and risk of death from cancer, cardiovascular disease or all causes in men Eur. J. Cardiovascular Prev. Rehab. 11 (3) 185-191)。

【0013】

尿酸値上昇は、糖尿病前症、インスリン抵抗性、2型糖尿病の発症、及び糖尿病罹患者におけるさまざまな望ましくない状態(末梢動脈疾患、脳卒中、及び、死亡リスク増加など)の可能性の増加と関連がある (Ioachimescu, A.G. et al. (2007) Serum uric acid, mortality and glucose control in patients with Type 2 diabetes mellitus: a PreCIS database study Diabet. Med. 24 (12) 1369-1374; Perry, I.J. et al (1995) Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men BMJ 310 (6979) 560-564; Chien, K-L et al. (2008) Plasma uric acid and the risk of Type 2 diabetes in a Chinese community Clin. Chem. 54 (2) 310-316; Sautin, Y. Y. et al. (2007) Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress Am. J. Physiol. Cell Physiol. 293: C584-C596; Tseng, C.H. (2004) Independent association of uric acid levels with peripheral artery disease in Taiwanese patients with Type 2 diabetes Diabet. Med. 21 (7) 724-729; Lehto, S. et al. (1998) Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus Stroke 29: 635-639)。

【0014】

10

20

30

40

50

尿酸値上昇は、レッシュ - ナイハン症候群の決定的な特徴である。睡眠時無呼吸又は睡眠呼吸障害の罹患者も、尿酸が上昇している (Saito, H. et al., Tissue hypoxia in sleep apnea syndrome assessed by uric acid and adenosine. *Chest* 122: 1686-1694, 2002; Verhulst, S.L., et al., Sleep-disordered breathing and uric acid in overweight and obese children and adolescents. *Chest* 132: 76-80, 2007)。

【0015】

尿酸上昇は、子癇前症と関連がある (Bainbridge, S.A. and Roberts, J.M., Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta* Dec. 17 2007 epub ahead of print)。

【先行技術文献】

10

【特許文献】

【0016】

【特許文献1】米国特許出願公開第2007/0010670号明細書

【非特許文献】

【0017】

【非特許文献1】Halevy et al., Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol.* 58(1):25-32, 2008

【非特許文献2】A. A. Reidel et al. "Compliance with Allopurinol Therapy among Managed Care Enrollees with Gout: A Retrospective Analysis of Administrative Claims." *Journal of Rheumatology* 2004; 31:1575-1581

20

【非特許文献3】National Health and Nutrition Examination Survey 111, 1988-1994

【非特許文献4】T.R. Mikuls et al., "Gout Epidemiology: Results for the UKGeneral Practice Research Database, 1990-1999." *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005; 64:267-272

【非特許文献5】K. L. Wallace et al., "Increasing Prevalence of Gout and Hyperuricemia over 10 Years Among Older Adults in a Managed Care Population." *Journal of Rheumatology* 2004; 31: 1582-1587

【非特許文献6】E. Krishnan et al., "Gout in Ambulatory Care Settings in the United States." *Journal of Rheumatology* 2008; 35(3): 498-501

30

【非特許文献7】Stamp, L., et al, "Gout in solid organ transplantation: a challenging clinical problem", *Drugs* (2005) 65(18): 2593-2611

【非特許文献8】Armstrong, K.A. et al., "Does Uric Acid Have a Pathogenetic Role in Graft Dysfunction and Hypertension in Renal Transplant Patients?" *Transplantation* (2005) 80(11): 1565-1571

【非特許文献9】Sundstrom et al., Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension*. 45(1):28-33, 2005

【非特許文献10】Syamela, S. et al., Association between serum uric acid and prehypertension among US adults. *J Hypertens.* 25 (8) 1583-1589, (2007)

40

【非特許文献11】Ishizaka et al., Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* (5):1038-44, 2005

【非特許文献12】Shankar, A. et al., Association between serum uric acid level and peripheral artery disease. *Atherosclerosis* doi 10: 1016, 2007

【非特許文献13】Zoccali et al., Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 17(5):1466-71, 2006

【非特許文献14】Strasak, A.M. et al., Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: A prospective, long-term study of 83,683 Austrian men, *Clin Chem.*

54 (2) 273-284, 2008

50

【非特許文献 15】Pascual-Figal, Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2006 Oct 23; [Epub ahead of print]

【非特許文献 16】Cengel, A., et al., "Serum uric Acid Levels as a Predictor of In-hospital Death in Patients Hospitalized for Decompensated Heart Failure." *Acta Cardiol.* (Oct. 2005) 60(5): 489-492

【非特許文献 17】Strasak, A.M. et al.; Bos et al., Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke.* 2006 Jun; 37(6):1503-7

【非特許文献 18】Cirillo et al., Uric Acid, the metabolic syndrome, and renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 17(12 Suppl 3):S165-8, 2006 10

【非特許文献 19】Z. Avram and E. Krishnan, Hyperuricemia - where nephrology meets rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*, 47(7): 960-964, 2008

【非特許文献 20】Kanellis, et al., Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol.* 25(1):39-42, 2005

【非特許文献 21】Khosla et al., Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int.* 67(5):1739-42, 2005

【非特許文献 22】Feig and Johnson, The role of uric acid in pediatric hypertension. *J Ren Nutrition* 17(1): 79-83, 2007

【非特許文献 23】D.I. Feig et al., Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension. *JAMA* 300(8): 924-932, 2008 20

【非特許文献 24】Price et al., Human vascular smooth muscle cells express a urate transporter. *J Am Soc Nephrol.* 17(7):1791-5, 2006

【非特許文献 25】Kang et al., Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter. *Am J Nephrol.* 2005 25(5):425-33 (2005)

【非特許文献 26】Yamamoto et al., Allopurinol reduces neointimal hyperplasia in the carotid artery ligation model in spontaneously hypertensive rats. *Hypertens. Res.* 29 (11) 915-921, 2006 30

【非特許文献 27】Coutinho et al., "Associations of Serum Uric Acid with Markers of Inflammation, Metabolic Syndrome, and Subclinical Coronary Atherosclerosis", *Amer. J. Hypertens.* (2007) 20: 83-89

【非特許文献 28】Levy, F., et al., "Uric Acid in Chronic Heart Failure: A Marker of Chronic Inflammation", *Eur. Heart J.* (1998) 19(12): 1814-1822

【非特許文献 29】T.S. Perlstein et al., Uric acid and the state of the intrarenal rennin-angiotensin system in humans. *Kidney International.* 66:1465-1470, 2004

【非特許文献 30】T. Inokuchi et al., Plasma IL-18 and other inflammatory cytokines in patients with gouty arthritis and monosodium urate monohydrate crystal-induced secretion of IL-18. *Cytokine.* 33(1): 21-27, 206 40

【非特許文献 31】C. Ruggiero et al. Uric acid and inflammatory markers. (C. Ruggiero et al., Uric acid and inflammatory markers. *European Heart Journal.* 27: 1174-1181, 2006

【非特許文献 32】Schretlen, D.J. et al., "Serum Uric Acid and Cognitive Function in Community-Dwelling Older Adults", *Neuropsychology* (Jan. 2007) 21(1): 136-140

【非特許文献 33】Watanabe, S., et al., "Cerebral Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Oxonate-Induced Hyperuricemic Mice", *J. Health Science* (2006) 52: 730-737

【非特許文献 34】Strasak, AM et al. (2007) Serum uric acid and risk of cancer m 50

ortality in a large prospective male cohort. *Cancer Causes Control* 18 (9) 1021-1029

【非特許文献 3 5】Strasak, AM et al. (2007) The role of serum uric acid as an antioxidant protecting against cancer: prospective study in more than 28,000 older Austrian women. *Annals Oncol* 18 (11) 1893-1897

【非特許文献 3 6】Jee, SA et al. (2004) Serum uric acid and risk of death from cancer, cardiovascular disease or all causes in men *Eur. J. Cardiovascular Prev. Rehab.* 11 (3) 185-191

【非特許文献 3 7】Ioachimescu, A.G. et al. (2007) Serum uric acid, mortality and glucose control in patients with Type 2 diabetes mellitus: a PreCIS database study *Diabet. Med.* 24 (12) 1369-1374

【非特許文献 3 8】Perry, I.J. et al. (1995) Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men *BMJ* 310 (6979) 560-564

【非特許文献 3 9】Chien, K-L et al. (2008) Plasma uric acid and the risk of Type 2 diabetes in a Chinese community *Clin. Chem.* 54 (2) 310-316

【非特許文献 4 0】Sautin, Y. Y. et al. (2007) Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 293: C584-C596

【非特許文献 4 1】Tseng, C.H. (2004) Independent association of uric acid levels with peripheral artery disease in Taiwanese patients with Type 2 diabetes *Diabet. Med.* 21 (7) 724-729

【非特許文献 4 2】Lehto, S. et al. (1998) Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus *Stroke* 29: 635-639

【非特許文献 4 3】Saito, H. et al., Tissue hypoxia in sleep apnea syndrome assessed by uric acid and adenosine. *Chest* 122: 1686-1694, 2002

【非特許文献 4 4】Verhulst, S.L., et al., Sleep-disordered breathing and uric acid in overweight and obese children and adolescents. *Chest* 132: 76-80, 2007

【非特許文献 4 5】Bainbridge, S.A. and Roberts, J.M., Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta* Dec. 17 2007 epub ahead of print

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0018】

該当する疾患が尿酸の結晶化によるものであるか、又は正常を超える（個人ベースの標準によるか集団ベースの標準によるかを問わない）可溶性尿酸値の効果によるものであるかに問わらず、血中尿酸の上昇に関連する障害を安全、手軽及び効果的に治療及び予防することができる新しい薬物に対する重大な医学的必要がある。

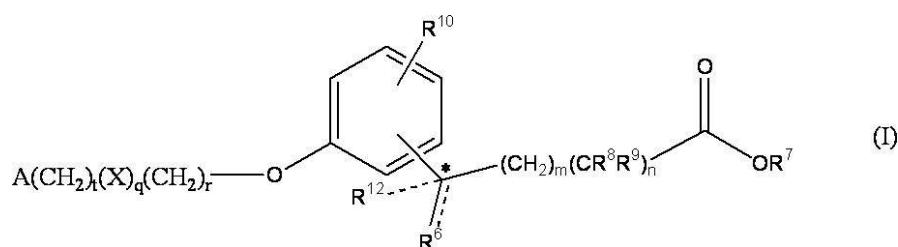
【課題を解決するための手段】

【0019】

本発明は、式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩の一定の治療的使用に関する。

【0020】

【化1】



10

20

30

40

50

【0021】

式I中、mは0、1、2、3又は4であり、nは0又は1であり、m+nは4以下であり、tは0又は1であり、qは0又は1であり、rは0、1又は2である。R⁶は水素、メチル若しくはエチルでありR¹⁻²は水素若しくはメチルであるか、又は、R⁶はヒドロキシでありR¹⁻²は水素であるか、又は、R⁶はOでありR¹⁻²は存在しないか、又は、R⁶とR¹⁻²とは一緒になって-CH₂CH₂-である。R⁷は、水素、又は、1~3個の炭素原子を有するアルキルである。R⁸及びR⁹の一方は、1~3個の炭素原子を有するアルキルであり、他方は、水素、又は、1~3個の炭素原子を有するアルキルである。R¹⁰は、水素、ハロ、1~3個の炭素原子を有するアルキル又は1~3個の炭素原子を有するアルコキシである。XはC(O)でありrは0でありtは0であるか、又は、XはNH(R¹⁻¹) (式中、R¹⁻¹は、水素、又は、1~3個の炭素原子を有するアルキルである)である。Aは、置換されていないか、若しくは、ハロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、ペルフルオロメチル、メトキシ、エトキシ及びペルフルオロメトキシから選択される1若しくは2つの基により置換されているフェニルであるか、又は、N、S及びOから選択される1若しくは2個の環ヘテロ原子を有し、環炭素により式Iの化合物の残部と共有結合している5若しくは6員環の芳香族ヘテロ環であるか、又は、3~6個の環炭素原子を有し、置換されていないか、若しくは、1若しくは2個の環炭素がメチル若しくはエチルにより独立に一置換されているシクロアルキルである。式Iの化合物のエステル及び他のプロドラッグも、本発明中に包含される。

【0022】

本発明は、哺乳動物対象の血中の尿酸濃度を低下させ、又は該対象からの尿酸排泄を増加させる方法であって、式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を、該対象の血中の尿酸濃度を低下させ、又は該対象からの尿酸排泄を増加させるのに有効な量で該対象に投与することを含む方法を提供する。本発明は、哺乳動物の血中の尿酸濃度を低下させ、又は該動物からの尿酸排泄を増加させるための医薬の製造における生物学的活性剤の使用であって、該薬剤が、式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩であり、該対象の血中の尿酸濃度を低下させ、又は該対象からの尿酸排泄を増加させるのに有効な量で投与されるように製剤化される使用を提供する。本発明は、哺乳動物対象の血中の尿酸濃度を低下させ、又は該対象からの尿酸排泄を増加させるうえで使用するための医薬組成物であって、該対象の血中の尿酸濃度を低下させ、又は該対象からの尿酸排泄を増加させるのに有効な量で式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物を提供する。本発明は、1又は複数単位の経口用量の式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩と、哺乳動物対象の血中の尿酸濃度を低下させ、又は該対象からの尿酸排泄を増加させるための式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を投与するための取扱説明書とを含むキットを提供する。

【0023】

尿酸を減少させることは、本明細書中に記載の場合、痛風(無症候性痛風、急性通風性関節炎、間欠期痛風及び慢性結節性痛風のいずれか又は全て)、高尿酸血症、高尿酸血症と診断することが慣例的に正しいとされるレベルに満たない尿酸値上昇、腎機能不全、腎臓結石、心血管疾患、心血管疾患発症リスク、及び、高尿酸血症のそれ以外の結果、認知障害及び早発性本態性高血圧症などさまざまな状態を治療又は予防するために用いることができる。

【0024】

本発明は、実施例1~5に記載のように、ヒトに投与した式Iの化合物が、ヒト患者の血中尿酸値を低下させ尿酸の排泄を増加させた観察に基づく。インビボ実験では、R⁶がOである化合物を利用した。化合物CF及びCRは化合物BIの代謝産物であることから、R⁶が水素又はヒドロキシである式Iの化合物も、インビボでの血中尿酸値を低下させ、尿酸の排泄を増加させると考えられる。本発明は、R⁶がO、水素又はヒドロキシである化合物を含めた式Iの化合物が、実施例6に示すように、インビトロでURAT1を阻害した観察にもに基づく。URAT1の阻害は、インビボで尿酸を低下させるための確立さ

れたインピトロモデルである。

【0025】

本発明は、以下の化合物、薬学的に許容されるその塩、エステル及びプロドラッグも提供する：

D Q 2 - (3 - (2, 6 -ジメチルベンジルオキシ) - 4 -メトキシフェニル)酢酸；
 E B メチル 3 - (3 - (2, 6 -ジメチルベンジルオキシ)フェニル) - 3 -オキソ
 プロパノエート；
 D R 2 - (3 - (2, 6 -ジフルオロベンジルオキシ)フェニル)酢酸；
 D S 4 - (3 - (2, 6 -ジクロロベンジルオキシ)フェニル) - 4 -オキソブタン酸
 ；
 D T 2 - (3 - (2, 6 -ジメチルベンジルオキシ)フェニル)プロパン酸；
 D U 2 - (3 - (4 -トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)フェニル)酢酸；
 D V 2 - (3 - (2, 6 -ジメチルベンジルオキシ)フェニル)ブタン酸；
 D W 2 - (3 - (3, 5 -ジメチルベンジルオキシ)フェニル)酢酸；
 D X 2 - (3 - (2, 4 -ジメチルベンジルオキシ)フェニル)酢酸；
 D Y 2 - (3 - (2, 6 -ジメトキシルベンジルオキシ)フェニル)ブタン酸；
 D Z 2 - (3 - (ベンジルオキシ)フェニル)酢酸；及び
 E A 2 - (2 - (2, 6 -ジメチルベンジルオキシ)フェニル)酢酸。
 E C 2 - (3 - (2, 6 -ジメチルベンジルオキシ)フェニル)プロパン酸
 E D 2 - (3 - (2, 6 -ジメチルベンジルオキシ)フェニル)ブタン酸
 E E 2 - (3 - (2, 6 -ジメチルベンジルオキシ)フェニル) - 2 -メチルプロパン
 酸
 E F 1 - (3 - (2, 6 -ジメチルベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパンカルボ
 ン酸
 E G 2 - (3 - (2 -クロロ - 6 -メチルベンジルオキシ)フェニル)酢酸
 E H 2 - (3 - (2, 6 -ジメチルベンジルオキシ) - 4 -メチルフェニル)酢酸
 E I 2 - (3 - (2, 6 -ジメチルベンジルオキシ) - 4 -フルオロフェニル)酢酸

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】化合物B Iが、ウリカーゼ阻害薬オキソソニウムで処置したマウスの尿中の尿酸の排泄を増加させることを示すグラフである。

【図2】多様な用量の化合物B Iを投与された患者における最初の24時間の期間を通じた血漿UA(尿酸, uric acid)レベルを示すグラフである。

【図3】多様な用量の化合物B Iを投与された患者の、7日目における24時間の期間を通じた血漿UA(尿酸, uric acid)レベルを示すグラフである。

【図4】化合物E Hの較正曲線(AGILENT社製LC-MS)を示すグラフである。

【図5】ラット血漿中の化合物E Hの濃度を示すグラフである。

【図6】マウス血漿中の化合物E Hの濃度を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0027】

定義

本明細書中で使用する場合、用語「アルキル」は、直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味する。一定数の炭素原子を有すると同定されているアルキル基は、その特定数の炭素を有する任意のアルキル基を意味する。例えば、3個の炭素原子を有するアルキルはプロピル又はイソプロピルであってもよく、4個の炭素原子を有するアルキルは、n-ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル又はt-ブチルであってもよい。

【0028】

本明細書中で使用する場合、用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ及びブロモのうち1又は複数を指す。

【0029】

10

20

30

40

50

本明細書中で使用する場合、ペルフルオロメチル又はペルフルオロメトキシにあるような用語「ペルフルオロ」は、当該基が、水素原子全ての代わりにフッ素原子を有することを意味する。

【0030】

R^6 と、 R^6 が直接結合している炭素原子との間の結合は、前記の式 I 中においては実線と破線とにより示してある。この描写は、当該結合が、単結合 (R^6 が水素、メチル、エチル又はヒドロキシであるとき) 又は二重結合 (R^6 がOであるとき) のいずれであってもよいことを表している。

【0031】

前記の式 I の描写中のアスタリスクは、可能性のあるキラル中心を示し、当該炭素は、
 R^6 と R^{1-2} とが異なるとき、すなわち、 R^6 がヒドロキシ、メチル又はエチルであり R^{1-2} が水素であるか、又は、 R^6 が水素、ヒドロキシ又はエチルであり R^{1-2} がメチルであるときに、キラルである。そのような場合、本発明は、式 I の化合物のラセミ化合物、(R)エナンチオマー及び(S)エナンチオマーを提供し、その全ては活性があると考えられる。合成例においては、ラセミ化合物は、波状の結合により示す。こうしたエナンチオマーの混合物は、例えば、Chirality 11:420-425 (1999)に記載のように、HPLC を用いることにより分離できる。

【0032】

用語、所望の化合物の「(1又は複数の)プロドラッグ」は、切断されて(典型的にはインピボで)所望の化合物をもたらす他の化合物を指す。

【0033】

いくつかの化学化合物は、本明細書中では、その化学名、又は以下に示す2文字のコードで呼ぶ。以下に掲載する化合物は、上に示す式 I の範囲内に包含される。

B I 4 - (3 - (2, 6 - ジメチルベンジルオキシ)フェニル) - 4 - オキソ酪酸

C F 3 - (2, 6 - ジメチルベンジルオキシ)フェニル酢酸

C R 4 - (3 - (2, 6 - ジメチルベンジルオキシ) - フェニル) - 4 (R) - ヒドロキシブタン酸

D Q 2 - (3 - (2, 6 - ジメチルベンジルオキシ) - 4 - メトキシフェニル)酢酸

A N 4 - (3 - (2 - メチルベンジルオキシ)フェニル) - 4 - オキソブタン酸

A W 4 - (3 - (2, 6 - ジフルオロベンジルオキシ)フェニル) - 4 - オキソブタン酸

B J 4 - (3 - (2 - フルオロ - 6 - メチルベンジルオキシ)フェニル) - 4 - オキソブタン酸

B P 4 - (3 - (2, 6 - ジメチルベンジルオキシ)フェニル) - 2, 2 - ジメチル - 4 - オキソブタン酸

B S 4 - (3 - (2, 6 - ジメチルベンジルオキシ)フェニル)ブタン酸

E B メチル 3 - (3 - (2, 6 - ジメチルベンジルオキシ)フェニル) - 3 - オキソプロパノエート

C D 5 - (3 - (2, 6 - ジメチルベンジルオキシ)フェニル) - 5 - オキソペンタン酸

C Q 2 - (3 - (2, 6 - ジメチルベンジルオキシ)フェニル) - 2 - オキソ酢酸

C K 5 - (3 - (2, 6 - ジメチルベンジルオキシ)フェニル)ペンタン酸

C M 3 - (3 - (2, 6 - ジメチルベンジルオキシ)フェニル)プロパン酸

D R 2 - (3 - (2, 6 - ジフルオロベンジルオキシ)フェニル)酢酸

D S 4 - (3 - (2, 6 - ジクロロベンジルオキシ)フェニル) - 4 - オキソブタン酸

D T 2 - (3 - (2, 6 - ジメチルベンジルオキシ)フェニル)プロパン酸

D U 2 - (3 - (4 - トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)フェニル)酢酸

D N 2 - (3 - (2, 4 - ビス(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)フェニル)酢酸

D V 2 - (3 - (2, 6 - ジメチルベンジルオキシ)フェニル)ブタン酸

10

20

30

40

50

D W 2 - (3 - (3 , 5 - ジメチルベンジルオキシ) フェニル) 酢酸
 D X 2 - (3 - (2 , 4 - ジメチルベンジルオキシ) フェニル) 酢酸
 D Y 2 - (3 - (2 , 6 - ジメトキシルベンジルオキシ) フェニル) 酢酸
 D Z 2 - (3 - (ベンジルオキシ) フェニル) 酢酸
 B H 4 - (3 - (シクロプロピルメトキシ) フェニル) - 4 - オキソブタン酸
 D P 4 - (3 - (2 , 6 - ジメチルベンゾイルオキシ) フェニル) - 4 - オキソブタン
 酸
 A B 4 - (4 - (2 - メトキシベンジルオキシ) フェニル) - 4 - オキソブタン酸
 A F 4 - オキソ - 4 - (4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) ブタン酸
 A G 4 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 4 - オキソブタン酸 10
 A H 4 - (4 - (2 , 6 - ジフルオロベンジルオキシ) フェニル) - 4 - オキソブタン
 酸
 A I 4 - (4 - (2 - クロロベンジルオキシ) フェニル) - 4 - オキソブタン酸
 A M 4 - (4 - (2 - ((2 - フルオロベンジル) (メチル) アミノ) エトキシ) フェ
 ニル) - 4 - オキソブタン酸ヒドロクロリド
 A T 4 - (4 - (2 , 5 - ジメチルベンジルオキシ) フェニル) - 4 - オキソブタン酸
 A Y 4 - (4 - (2 - トリフルオロメチルベンジルオキシ) フェニル) - 4 - オキソブ
 タン酸
 B M 4 - (4 - (2 , 6 - ジメチルベンジルオキシ) フェニル) - 4 - オキソブタン酸
 B T 4 - (4 - (2 , 6 - ジメチルベンジルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) - 4 - 20
 オキソブタン酸
 D O 2 - (4 - (2 , 6 - ジメチルベンジルオキシ) フェニル) 酢酸
 E A 2 - (2 - (2 , 6 - ジメチルベンジルオキシ) フェニル) 酢酸
 E C 2 - (3 - (2 , 6 - ジメチルベンジルオキシ) フェニル) プロパン酸
 E D 2 - (3 - (2 , 6 - ジメチルベンジルオキシ) フェニル) ブタン酸
 E E 2 - (3 - (2 , 6 - ジメチルベンジルオキシ) フェニル) - 2 - メチルプロパン
 酸
 E F 1 - (3 - (2 , 6 - ジメチルベンジルオキシ) フェニル) シクロプロパンカルボ
 ン酸
 E G 2 - (3 - (2 - クロロ - 6 - メチルベンジルオキシ) フェニル) 酢酸 30
 E H 2 - (3 - (2 , 6 - ジメチルベンジルオキシ) - 4 - メチルフェニル) 酢酸
 E I 2 - (3 - (2 , 6 - ジメチルベンジルオキシ) - 4 - フルオロフェニル) 酢酸
【0034】

本明細書中で使用する場合、移行語「～を含む (comprising)」は、非制限的なものである。この用語を用いる特許請求の範囲は、当該特許請求の範囲中に列挙されているものに追加して要素を含有できる。

【0035】

特許請求の範囲中で使用する場合、単語「又は (or)」は、そのように読んでは文脈中で意味をなさない場合を除き、「及び / 又は」を意味する。したがって、例えば、「哺乳動物対象の血中の尿酸濃度を低下させ、又は該対象からの尿酸排泄を増加させる」という語句は、「哺乳動物対象の血中の尿酸濃度を低下させ、及び / 又は該対象からの尿酸排泄を増加させる」と同義である。

【0036】

本発明の化合物

前記の「課題を解決するための手段」に記載の本発明の一実施形態においては、A は、置換されている（先に定義のとおり）又は置換されていないフェニル、例えば 2 , 6 - ジメチルフェニルである。他の実施形態においては、r は 1 であり、t は 0 であり、q は 0 である。別の実施形態においては、R^{1,0} はメトキシである。

【0037】

中心のフェニル環周囲の 2 つのかさ高い置換基（すなわち R^{1,0} 以外）は、互いに、才

10

20

30

40

50

ルト位、メタ位又はパラ位に位置していてよい。好ましくは、その2つの置換基は、互いにメタ位にある。

【0038】

式Iの一実施形態においては、Aは、置換されている（先に定義のとおり）又は置換されていないフェニルであり、tは0であり、qは0であり、rは1であり、R¹は水素であり、nは0であり、mは0、2又は4である。より具体的な実施形態においては、Aは2,6-ジメチルフェニルである。

【0039】

本発明の一実施形態においては、この化合物は式IAで表される。より具体的な実施形態においては、この化合物は式IA1で表される。式IAにおいては、変数は先に定義のとおりである。式IA1中、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵のうち2つは、水素、ハロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、ペルフルオロメチル、メトキシ、エトキシ及びペルフルオロメトキシからなる群から選択され、残りは水素であり、他の変数は先に定義のとおりである。より具体的な実施形態においては、Aは2,6-ジメチルフェニルであり、すなわち、R¹はメチルであり、R⁵はメチルである。式Iの化合物の非限定的な例としては、化合物AF、AG、AH、AT、BM、BT、DO及びEAが挙げられる。式IAの化合物の非限定的な例としては、化合物BH、DP及びEGが挙げられる。式IA1の化合物の非限定的な例としては、化合物BI、CF、CR、DQ、AN、AW、BJ、BP、BS、EB、CD、CQ、CK、CM、DR、DS、DT、DU、DN、DV、DW、DX、DY及びDZ、EB、EC、ED、EF、EH及びEIが挙げられる。

10

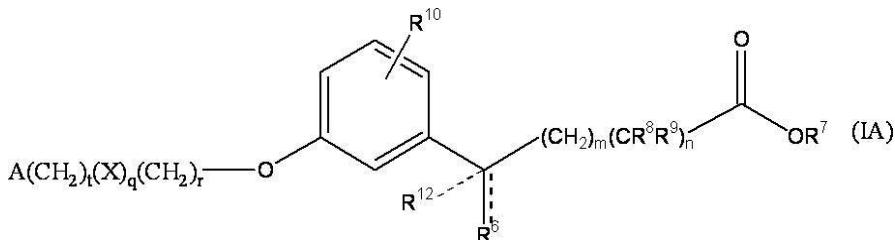
20

【0040】

式IA1の一実施形態においては、R¹は水素であり、mは0、2又は4であり、nは0である。好ましくは、R¹はメチルであり、R⁵はメチルである。

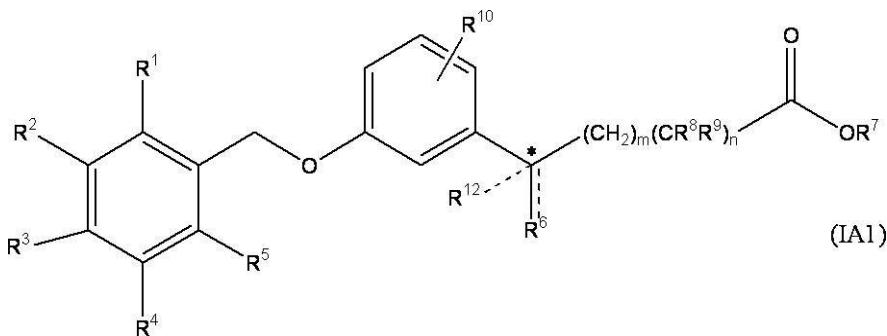
【0041】

【化2】



【0042】

【化3】



【0043】

式Iの化合物は、以下の反応スキームに従って作製できる。加えて、式Iの化合物の多くは、WO02/100341、WO04/073611、WO04/091486、WO04/098496、WO07/087506、WO07/146768及びPCT/US2009/030845に記載の方法により作製でき、その内容は、参照により本明細書中に組み込まれる。

【0044】

50

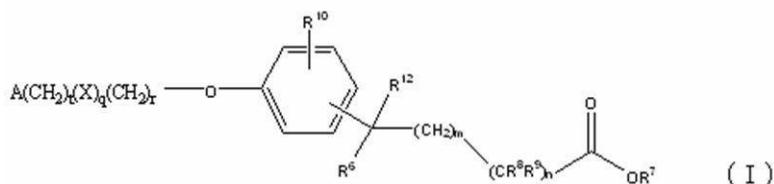
反応スキーム

式 I [式中、m は 0 であり、q は 0 又は 1 であり、t は 0 又は 1 であり、r は 0、1 又は 2 であり、n は 0 であり、R¹⁰ は、水素、ハロ、1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルコキシ又は 1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキルであり、R⁶ は水素若しくはメチル又はエチルであり R¹² は水素若しくはメチルであるか、又は、R⁶ と R¹² とは一緒になって -CH₂CH₂- である。R⁸ 及び R⁹ の一方は、1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキルであり、他方は、水素、又は、1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキルであり、X は C(O) であり r は 0 であり t は 0 であり、X は NH (R¹¹) (式中、R¹¹ は、水素、又は、1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキルである) である。R⁷ は、水素、又は、1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキルである] の化合物、すなわち、式 :

10

【0045】

【化4】



【0046】

(式中、A は先に記載のとおりである) の化合物は、スキーム 1 の反応スキームにより調製できる。

20

【0047】

スキーム 1 の反応スキームにおいては、A、q、t、m、n、r、R⁶、R⁷、R¹⁰ 及び R¹² は前述のとおりである。R¹³ は、1 ~ 2 個の炭素原子を有するアルキル基である。R¹⁷ は、1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキル基、又はベンジル基である。R¹⁴ はクロロ又はブロモであり、Y はハロゲン化物である。

【0048】

式 II の化合物は、ステップ (a) の反応により、式 III の化合物又は式 (IV) の化合物でアルキル化できる。この反応は、テトラヒドロフラン、テトラヒドロフラン / 1,3-ジメチル -3,4,5,6- テトラヒドロ -2(1H)- ピリミジノン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン / ヘキサメチルホスホラミドなど、適当な溶媒中で実施する。一般に、この反応は、式 V (式中、R⁶ は、1 ~ 2 個の炭素原子を有するアルキルであり、R¹² は水素である) の化合物を生成させるには 2 ~ 3 モル当量の塩基の存在下で、又は、式 V (式中、R⁶ と R¹² とは、1 ~ 2 個の炭素原子を有するアルキルであるか、又は、一緒になって -CH₂CH₂- である) の化合物を生成させるには 4 ~ 6 モル当量の塩基の存在下で、実施する。この目的のための従来の塩基は、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化テトラブチルアンモニウム、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミドなどであってもよい。この反応を実施するうえでは、水酸化テトラブチルアンモニウム水溶液及び水酸化ナトリウム水溶液を利用することが一般に好ましい。この反応は、-78 ~ -25 の温度で 6 ~ 72 時間実施できる。抽出、蒸発、クロマトグラフィー及び再結晶化など従来の手法を利用して、生成物を精製してもよい。式中 R⁶ 及び R¹² が水素である場合、式 II の化合物は、アルキル化ステップ A を用いず、ニトリルから酸への加水分解により式 VI の化合物に変換させることができる。

30

【0049】

式 V の化合物は、酸性又は塩基性の加水分解による反応ステップ (b) により、式 VI の化合物に変換させることができる。この反応を実施するうえでは、塩基性加水分解、例えば水性水酸化ナトリウムを利用することが一般に好ましい。ステップ (b) の反応を実施するには、カルボン酸を生成させるためにニトリルの加水分解において従来用いられる条件のいずれを利用してもよい。

40

50

【0050】

式VIの化合物は、メタノール、エタノール又はプロパノールを用いた式VIの化合物のエステル化により、式VIIの化合物に変換させることができる。この反応は、触媒（例えば、 H_2SO_4 、 $TsOH$ など）を使用すること、又は、脱水剤（例えばジシクロヘキシルカルボジイミドなど）を使用することのいずれかにより実施できる。ステップ(c)の反応を実施するには、そのようなエステル化反応において従来用いられる条件のいずれを利用してもよい。

【0051】

X がC(0)である場合、式VIの化合物を塩基（例えば、トリエチルアミン、炭酸カリウム）の存在下で臭化ベンジルと反応させて、式VIIの化合物を生成させることができる。ステップ(c)の反応を実施するには、そのような反応において従来用いられるいの条件を利用してもよい。式VIIの化合物は、例えば-78の低温にてルイス酸（例えば、 Br_3 又は Cl_3 ）をジクロロメタン又はクロロホルム中で利用することによる脱アルコキシ化により、まず式XIの化合物に変換させてもよい。ステップ(d)の反応によりこの反応を実施するには、そのような反応において従来用いられる条件のいずれを利用してもよい。

10

【0052】

第2のステップにおいては、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジエチル又はアゾジカルボン酸ジイソプロピルを用いたIXとのMitsunobu縮合を用いるステップ(e)の反応により、反応ステップ(d)の生成物を式XIの化合物に変換させることができる。この反応は、適当な溶媒（例えばテトラヒドロフラン）中で実施する。ステップ(e)の反応を実施するには、Mitsunobu反応において従来用いられる条件のいずれを利用してもよい。

20

【0053】

X がC(0)である場合、式VIIの化合物は、脱水剤（例えばジシクロヘキシルカルボジイミド）の存在下で式IXの化合物と反応させることができる。ステップ(e)の反応を実施するには、そのような反応において従来用いられるいの条件を利用してもよい。

【0054】

式XIの化合物は、ステップ(e)の反応により、ステップ(d)由来のヒドロキシルを式Xの化合物でエーテル化又はアルキル化することにより調製してもよい。式Xの化合物において、Yとしては、メシロキシ、トシロキシ、クロロ、プロモ、ヨードなどが挙げられるが、これらに限定されない。ステップ(e)の反応を実施するには、脱離基との反応によるヒドロキシル基のエーテル化のいずれの従来法を利用してもよい。

30

【0055】

X がC(0)である場合、式VIIの化合物は、式X（式中、Yはクロロである）の化合物と反応させることができる。一般に、この反応は、塩基（例えばピリジン）の存在下で実施する。ステップ(e)の反応を実施するには、そのような反応において従来用いられるいの条件を利用してもよい。式XIの化合物は、式I（式中、mは0であり、nは0であり、 R^7 は、1~3個の炭素原子を有するアルキルである）の化合物である。式XIの化合物は、エステル加水分解により、ステップ(f)の反応による式XII（式中、mは0であり、nは0であり、 R^7 はHである）の化合物に変換させることができる。エステル加水分解の任意の従来法を用いると、式Iの化合物（式中、 R^7 はHである）が生成されることになる。

40

【0056】

X がC(0)である場合、触媒水素化によりベンジル基を除去して式Iの化合物（式中、 R^7 はHである）を得ることができる。式Iの化合物を生成させるには、触媒水素化反応のために従来用いられるいの条件を利用してもよい。

【0057】

Aが、1又は2つのヒドロキシル基により置換されているフェニルである場合は、ヒドロキシル基を保護することが一般に好ましい。適当な保護基は、T. GreeneによるProtect

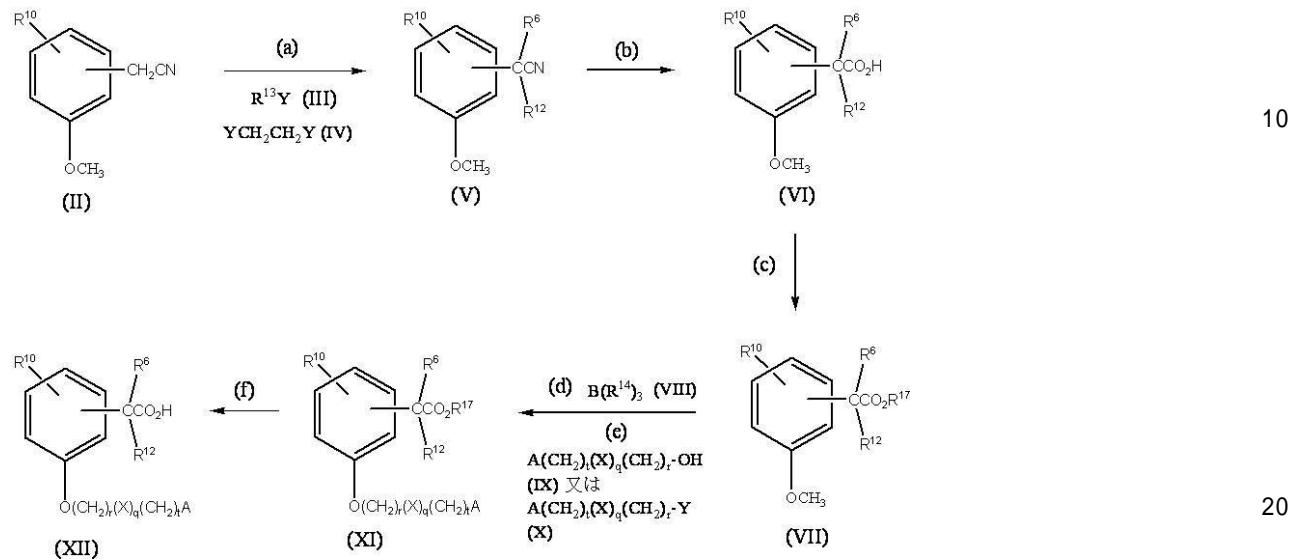
50

ive Groups in Organic Synthesis中に記載されている可能性がある。保護基は、T. GreeneによるProtective Groups in Organic Synthesis中に記載のものなど、適当な脱保護試薬を利用して脱保護できる。

【0058】

【化5】

反応スキーム1

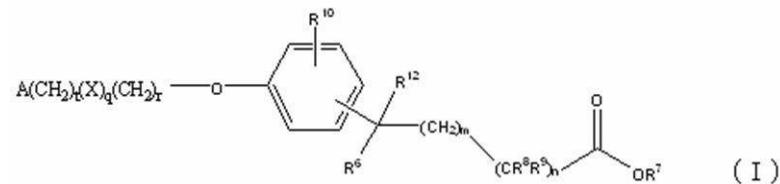


【0059】

式I [式中、mは1~4であり、qは0又は1であり、tは0又は1であり、rは0、1又は2であり、nは0であり、 R^{10} は、水素、ハロ、1~3個の炭素原子を有するアルコキシ又は1~3個の炭素原子を有するアルキルであり、 R^6 は水素若しくはメチル又はエチルであり R^{12} は水素又はメチルであるか、又は、 R^6 と R^{12} とは一緒になって $-CH_2CH_2-$ である。 R^8 及び R^9 の一方は、1~3個の炭素原子を有するアルキルであり、他方は、水素、又は、1~3個の炭素原子を有するアルキルであり、XはC(O)でありrは0でありtは0であり、XはNH(R^{11}) (式中、 R^{11} は、水素、又は、1~3個の炭素原子を有するアルキルである)である。 R^7 は、水素、又は、1~3個の炭素原子を有するアルキルである]の化合物、すなわち、式:

【0060】

【化6】



【0061】

(式中、Aは先に記載のとおりである)の化合物は、スキーム2の反応スキームにより調製できる。スキーム2の反応スキームにおいて、A、q、t、m、r、 R^6 、 R^7 、 R^{10} 及び R^{12} は前述のとおりであり、Yはハロゲン化物である。 R^{17} は、1~3個の炭素原子を有するアルキル基、又はベンジル基である。

【0062】

式VIIの化合物は、ステップ(g)の反応により、式XIIIの化合物に還元できる。この反応は、従来の還元剤、例えば、水素化リチウムアルミニウムなどのアルカリ金属水素化物を利用して実施する。この反応は、テトラヒドロフランなど適当な溶媒中で実施する。ステップ(g)の反応を実施するには、そのような還元反応において従来用いられる条件のいずれを利用してもよい。

10

20

30

40

50

【0063】

式XIIIの化合物は、ヒドロキシリル基をハロゲン基で置換することにより式XIVの化合物に変換でき、好ましいハロゲンは、プロモ又はクロロである。適切なハロゲン化試薬としては、塩化チオニル、臭素、三臭化リン、四臭化炭素などが挙げられるが、これらに限定されない。ステップ(h)の反応を実施するには、そのようなハロゲン化反応において従来用いられるいのちの条件を利用してもよい。

【0064】

式XIVの化合物は、Yをアルカリ金属シアン化物、例えば、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム又はシアン化銅と反応させることにより、式XVの化合物に変換できる。この反応は、エタノール、ジメチルスルホキシドなど適当な溶媒中で実施する。ステップ(i)の反応を実施するには、ニトリルの調製において従来用いられる条件のいのちを利用してもよい。

10

【0065】

式XVの化合物は、酸性又は塩基性の加水分解による反応ステップ(j)により、式XVIの化合物に変換できる。この反応を実施するうえでは、塩基性加水分解、例えば、エタノール中の水性水酸化ナトリウム、テトラヒドロフラン：水などを利用することが一般に好ましい。ステップ(j)の反応を実施するには、ニトリルの加水分解において従来用いられる条件のいのちを利用してもよい。

【0066】

式XVIの化合物は、ステップ(c)の反応に関して本明細書中で先に記載のものと同じ様式のステップ(k)の反応により、式XVIIの化合物に変換できる。

20

【0067】

式XVIIの化合物は、ステップ(d)の反応及びステップ(e)の反応に関して本明細書中で先に記載のものと同じ様式のステップ(l)の反応により、式XVIIIの化合物に変換できる。

【0068】

式XVIIIの化合物は、式I(式中、mは1であり、nは0であり、R⁷は、1~3個の炭素原子を有するアルキル基である)の化合物である。

【0069】

式XVIIIの化合物は、ステップ(f)の反応に関して本明細書中で先に記載のものと同じ様式で式I(式中、mは1であり、nは0であり、R⁷はHである)の化合物に変換できる。

30

【0070】

適当な塩基(例えば水素化ナトリウム)を利用して式XIVの化合物をマロン酸ジエチルと反応させて、式XIXの化合物を得ることができる。この反応は、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなど適当な溶媒中で実施する。ステップ(m)の反応を実施するには、そのようなアルキル化反応において従来用いられる条件のいのちを利用してもよい。

【0071】

エタノール-水など適当な溶媒中で水酸化ナトリウムを利用して式XIXの化合物を加水分解及び脱カルボキシリ化して、式XXの化合物を得ることができる。ステップ(n)の反応を実施するには、そのような反応において従来用いられる条件のいのちを利用してもよい。式XXの化合物は、ステップ(c)の反応に関して本明細書中で先に記載のものと同じ様式のステップ(o)の反応により、式XXIの化合物に変換できる。式XXIの化合物は、ステップ(d)の反応及びステップ(e)の反応に関して本明細書中で先に記載のものと同じ様式のステップ(p)の反応により、式XXIIの化合物に変換できる。

40

【0072】

式XXIIの化合物は、式I(式中、mは2であり、nは0であり、R⁷は、1~3個の炭素原子を有するアルキル基である)の化合物である。式XXIIの化合物は、ステップ(f)の反応に関して本明細書中で先に記載のものと同じ様式で式I(式中、mは2であり、n

50

は 0 であり、 R^7 は H である) の化合物に変換できる。

【 0 0 7 3 】

ステップ (q) の反応により式 XX の化合物を還元して、式 XXIII の化合物を得ることができる。この反応は、ステップ (g) の反応に関して本明細書中で先に記載のものと同じ様式で実施できる。

【 0 0 7 4 】

式 XXIII の化合物は、ステップ (h) の反応に関して本明細書中で先に記載のものと同じ様式のステップ (r) の反応により、式 XXIV の化合物に変換できる。

【 0 0 7 5 】

式 XXIV の化合物は、ステップ (i) の反応に関して本明細書中で先に記載のものと同じ様式のステップ (s) の反応により、式 XXV の化合物に変換できる。 10

【 0 0 7 6 】

式 XXV の化合物は、ステップ (j) の反応に関して本明細書中で先に記載のものと同じ様式のステップ (t) の反応により、式 XXVI の化合物に変換できる。

【 0 0 7 7 】

式 XXVI の化合物は、ステップ (c) の反応に関して本明細書中で先に記載のものと同じ様式のステップ (u) の反応により、式 XXVII の化合物に変換できる。

【 0 0 7 8 】

式 XXVII の化合物は、ステップ (d) の反応及びステップ (e) の反応に関して本明細書中で先に記載のものと同じ様式のステップ (v) の反応により、式 XXVIII の化合物に変換できる。式 XXVIII の化合物は、式 I (式中、 m は 3 であり、 n は 0 であり、 R^7 は、 1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキル基である) の化合物である。式 XXVIII の化合物は、ステップ (f) の反応に関して本明細書中で先に記載のものと同じ様式で式 I (式中、 m は 3 であり、 n は 0 であり、 R^7 は H である) の化合物に変換できる。 20

【 0 0 7 9 】

式 XXIV の化合物は、ステップ (m) の反応に関して本明細書中で先に記載のものと同じ様式のステップ (w) の反応により、式 XXIX の化合物に変換できる。

【 0 0 8 0 】

式 XXIX の化合物は、ステップ (n) の反応に関して本明細書中で先に記載のものと同じ様式のステップ (x) の反応により、式 XXX の化合物に変換できる。 30

【 0 0 8 1 】

式 XXX の化合物は、ステップ (c) の反応に関して本明細書中で先に記載のものと同じ様式のステップ (y) の反応により、式 XXXI の化合物に変換できる。

【 0 0 8 2 】

式 XXXI の化合物は、ステップ (d) の反応及びステップ (e) の反応に関して本明細書中で先に記載のものと同じ様式のステップ (z) の反応により、式 XXXII の化合物に変換できる。

【 0 0 8 3 】

式 XXXII の化合物は、式 I (式中、 m は 4 であり、 n は 0 であり、 R^7 は、 1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキル基である) の化合物である。 40

【 0 0 8 4 】

式 XXXII の化合物は、ステップ (f) の反応に関して本明細書中で先に記載のものと同じ様式で式 I (式中、 m は 4 であり、 n は 0 であり、 R^7 は H である) の化合物に変換できる。

【 0 0 8 5 】

全てのステップにおける生成物は、抽出、蒸発、クロマトグラフィー及び再結晶化などの手法により単離及び精製できる。

【 0 0 8 6 】

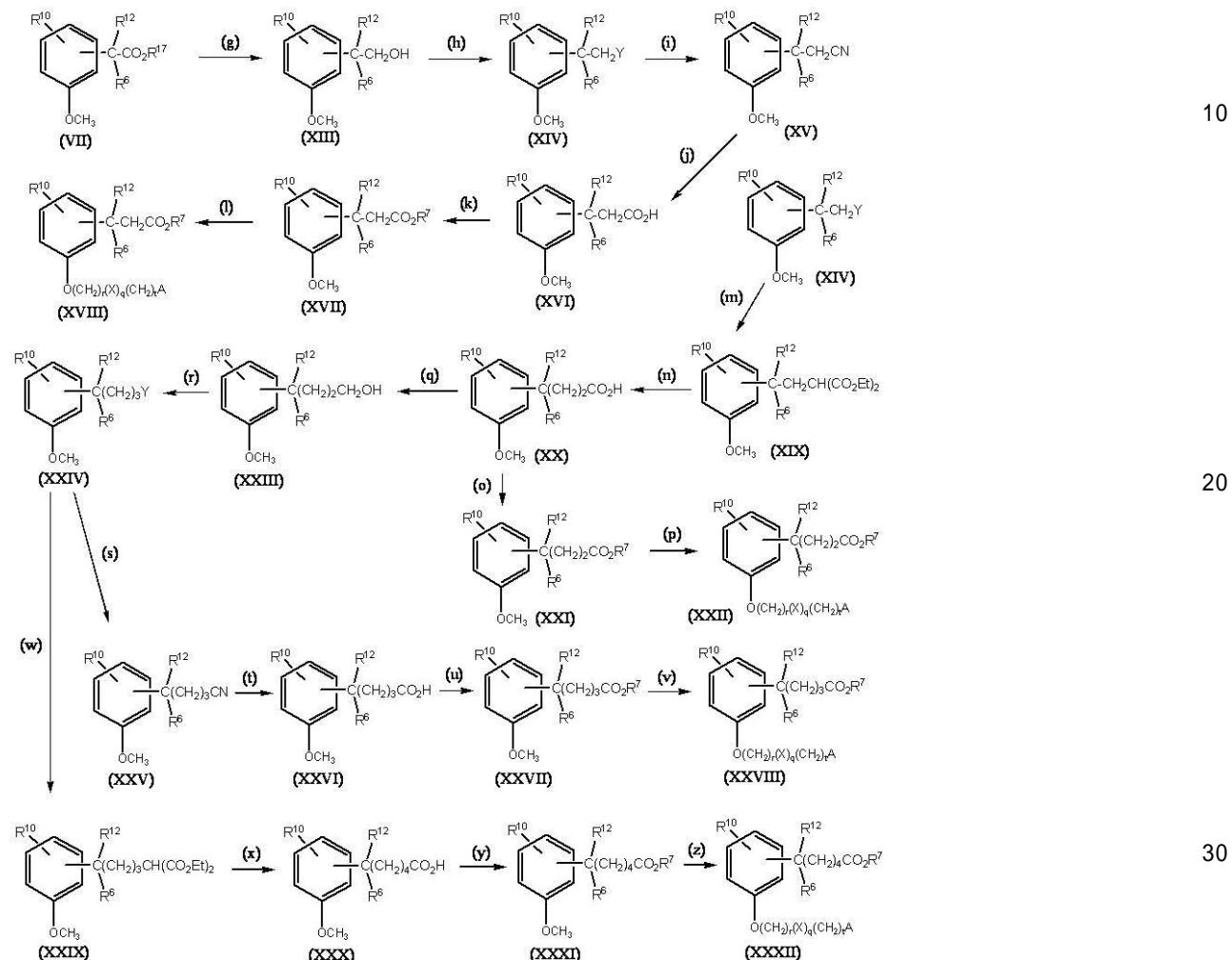
A が、 1 又は 2 つのヒドロキシル基により置換されているフェニルである場合は、ヒドロキシル基を保護することが一般に好ましい。適当な保護基は、T. Greene による Protect 50

ive Groups in Organic Synthesis中に記載されている可能性がある。保護基は、T. GreeneによるProtective Groups in Organic Synthesis中に記載のものなど、適当な脱保護試薬を利用して脱保護できる。

【0087】

【化7】

反応スキーム2



【0088】

式 I [式中、m は 0 ~ 3 であり、q は 0 又は 1 であり、t は 0 又は 1 であり、r は 0、1 又は 2 であり、n は 1 であり、R^{1~0} は、水素、ハロ、1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルコキシ又は 1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキルであり、R⁶ は、水素若しくはメチル若しくはエチルであり R^{1~2} は水素若しくはメチルであるか、又は、R⁶ と R^{1~2} とは一緒にになって -CH₂CH₂- である。R⁸ 及び R⁹ の一方は、1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキルであり、他方は、水素、又は、1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキルであり、X は C(O) であり r は 0 であり t は 0 であり、X は NH(R^{1~1}) (式中、R^{1~1} は、水素、又は、1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキルである) である。R⁷ は、水素、又は、1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキルである] の化合物、すなわち、式：

【0089】

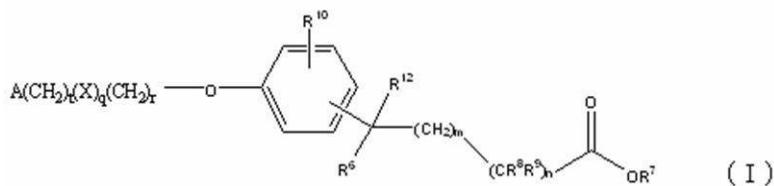
10

20

30

40

【化8】



【0090】

(式中、Aは先に記載のとおりである)の化合物は、スキーム3の反応スキームにより調製できる。

10

【0091】

スキーム3の反応スキームにおいては、A、q、t、m、n、r、R⁷、R⁸、R⁹及びR¹⁰は前述のとおりであり、pは2～4であり、sは1～3であり、Yはハロゲン化物である。R¹³は、1～3個の炭素原子を有するアルキル基である。R¹⁵は、1～3個の炭素原子を有するアルキル基、又はベンジル基である。

【0092】

式XXXIIIの化合物は、式XXXIIIの化合物を式XXXIVの化合物で処理することによるウイティッヒ反応を用いたステップ(a')の反応により、式XXXVの化合物に変換できる。ステップ(a')の反応を実施するには、アルデヒドをトリアリルホスフィンヒドロハライドと反応させる任意の従来法を利用できる。ステップ(a')の反応を実施するには、ウイティッヒ反応において従来用いられる条件のいずれを利用してもよい。

20

【0093】

式XXXVの化合物は、遷移金属触媒、例えば、水素雰囲気下でのラネーニッケル、パラジウム担持木炭、プラチナ金属又はその酸化物の存在下での触媒水素化によるアルケンの還元により、式XXXVIの化合物に変換できる。ステップ(b')の反応を実施するには、そのような触媒水素化において従来用いられる条件のいずれを利用してもよい。

【0094】

式XXXVIの化合物は、式IIIの化合物を用いてアルキル化して、ステップ(c')の反応により式XXXVIIの化合物を生成させることができる。この反応は、テトラヒドロフラン、テトラヒドロフラン/1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン、テトラヒドロフラン(terahydrofuran)/ヘキサメチルホスホラミドなど適当な溶媒中で実施する。一般に、この反応は、式XXXVII(式中、R⁸及びR⁹の一方は、1～3個の炭素原子を有するアルキルであり、他方は水素である)の化合物を生成させるには2～3モル当量の塩基の存在下で、又は、式XXXVII(式中、R⁸及びR⁹は、1～3個の炭素原子を有するアルキルである)の化合物を生成させるには4～6モル当量の塩基の存在下で、実施する。従来の塩基は、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミドなどであってもよい。一般に、この反応は、-78～25の温度で6～72時間実施する。生成物を精製するには、抽出、蒸発、クロマトグラフィー及び再結晶化など従来の手法を利用できる。

30

【0095】

式XXXVIIの化合物において、mは0～3であり、nは1である。

【0096】

式XXXVIIの化合物は、低温(例えば-78)にてルイス酸(例えば、BBr₃又はBCl₃)をジクロロメタン又はクロロホルム中で利用することによる脱アルコキシ化により式XXXVIIIの化合物に変換できる。ステップ(d')の反応を実施するには、そのような反応において従来用いられる条件のいずれを利用してもよい。

【0097】

式XXXVIIIの化合物は、ステップ(e)の反応に関して本明細書中で先に記載のものと同じ様式のステップ(e')の反応により、式XXXIXの化合物に変換できる。

40

50

【0098】

式XXXIXの化合物は、式I（式中、mは0～3であり、nは1であり、R⁷は、1～3個の炭素原子を有するアルキル基である）の化合物である。式XXXIXの化合物は、ステップ（f）の反応に関して本明細書内で先に記載のものと同じ様式のステップ（f'）の反応により、式XLの化合物に変換できる。XLの化合物は、式I（式中、mは0～3であり、nは1であり、R⁷はHである）の化合物である。

【0099】

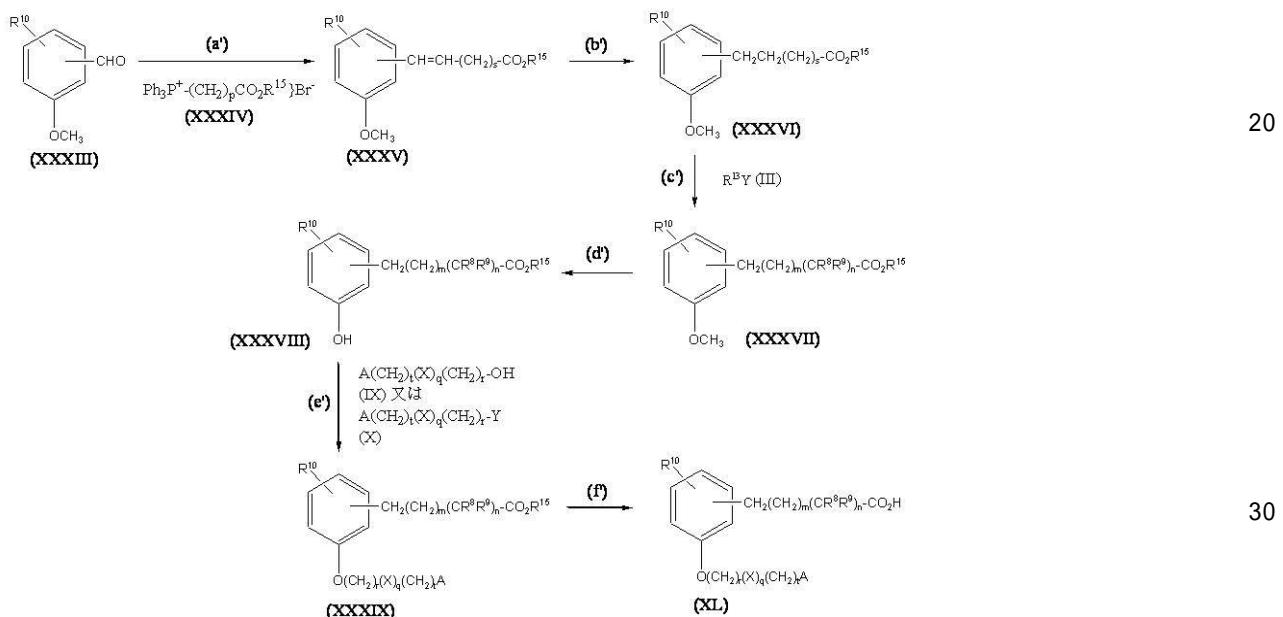
生成物を精製するには、抽出、蒸発、クロマトグラフィー及び再結晶化など従来の手法を利用できる。Aが、1又は2つのヒドロキシル基により置換されているフェニルである場合は、ヒドロキシル基を保護することが一般に好ましい。適当な保護基は、T. GreeneによるProtective Groups in Organic Synthesis中に記載されている可能性がある。保護基は、T. GreeneによるProtective Groups in Organic Synthesis中に記載のものなど、適当な脱保護試薬を利用して、ステップ（e'）の反応後に脱保護できる。

10

【0100】

【化9】

反応スキーム3



20

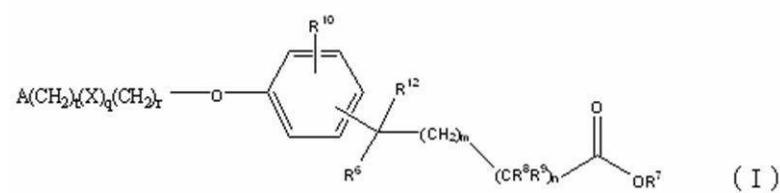
【0101】

式I [式中、mは0であり、qは0又は1であり、tは0又は1であり、rは0、1又は2であり、nは0であり、R^{1～0}は、水素、ハロ、1～3個の炭素原子を有するアルコキシ又は1～3個の炭素原子を有するアルキルであり、R⁶はOでありR^{1～2}は存在せず、R⁷は、水素、又は、1～3個の炭素原子を有するアルキルであり、R⁸及びR⁹の一方は、1～3個の炭素原子を有するアルキルであり、他方は、水素、又は、1～3個の炭素原子を有するアルキルであり、XはC（O）でありrは0でありtは0であり、XはN（R^{1～1}）（式中、R^{1～1}は、水素、又は、1～3個の炭素原子を有するアルキルである）である]の化合物、すなわち、式：

40

【0102】

【化10】



50

【0103】

(式中、Aは先に記載のとおりである)の化合物は、スキーム4の反応スキームにより調製できる。

【0104】

スキーム4の反応スキームにおいて、A、q、t、r、R⁷及びR¹⁰は前述のとおりである。Yは脱離基である。式XL1の化合物は、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジエチル又はアゾジカルボン酸ジイソプロピルを用いたXL1のIXとのMitsunobu縮合を用いるステップ(g')の反応により、式XLIIの化合物に変換させることができる。この反応は、適当な溶媒(例えばテトラヒドロフラン)中で実施する。ステップ(g')の反応を実施するには、Mitsunobu反応において従来用いられる条件のいずれを利用してもよい。

10

【0105】

式XLIIの化合物は、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンなど適当な塩基を使用することによるステップ(h')の反応により、式XL1の化合物を式Xの化合物でエ-テル化又はアルキル化することにより調製することもできる。式Xの化合物において、Yとしては、メシロキシ、トシロキシ、クロロ、ブロモ、ヨードなどが挙げられるが、これらに限定されない。ステップ(h')の反応を実施するには、脱離基でヒドロキシル基をアルキル化するための任意の従来条件を利用できる。ステップ(h')の反応は、式Xの化合物が容易に得られる場合には、ステップ(g')よりも好ましい。式XLIIの化合物は、ピリジンの存在下で二酸化セレン(XLII)を用いてメチル基を酸化させることによるステップ(i')の反応により、式XLIVの化合物に変換できる。一般に、この反応は、25～100の温度で実施する。この生成物は、抽出、蒸発、クロマトグラフィー及び再結晶化などの手法により単離及び精製できる。式XLIVの化合物は、式I(式中、mは0であり、nは0であり、R⁶はOであり、R¹²は存在せず、R⁷はHである)の化合物である。

20

【0106】

式XLIVの化合物は、メタノール、エタノール又はプロパノールで式XLIVの化合物をエステル化することにより、式XLVの化合物に変換できる。この反応は、触媒(例えば、H₂SO₄、T₅O₄など)を使用するか、又は脱水剤(例えばジシクロヘキシルカルボジイミドなど)を使用することのいずれかにより実施できる。ステップ(j')の反応を実施するには、そのようなエステル化反応において従来用いられる条件のいずれを利用してもよい。

30

【0107】

式XLVの化合物は、式I(式中、mは0であり、nは0であり、R⁷は、1～3個の炭素原子を有するアルキルである)の化合物である。この生成物は、抽出、蒸発、クロマトグラフィー及び再結晶化などの手法により単離及び精製できる。

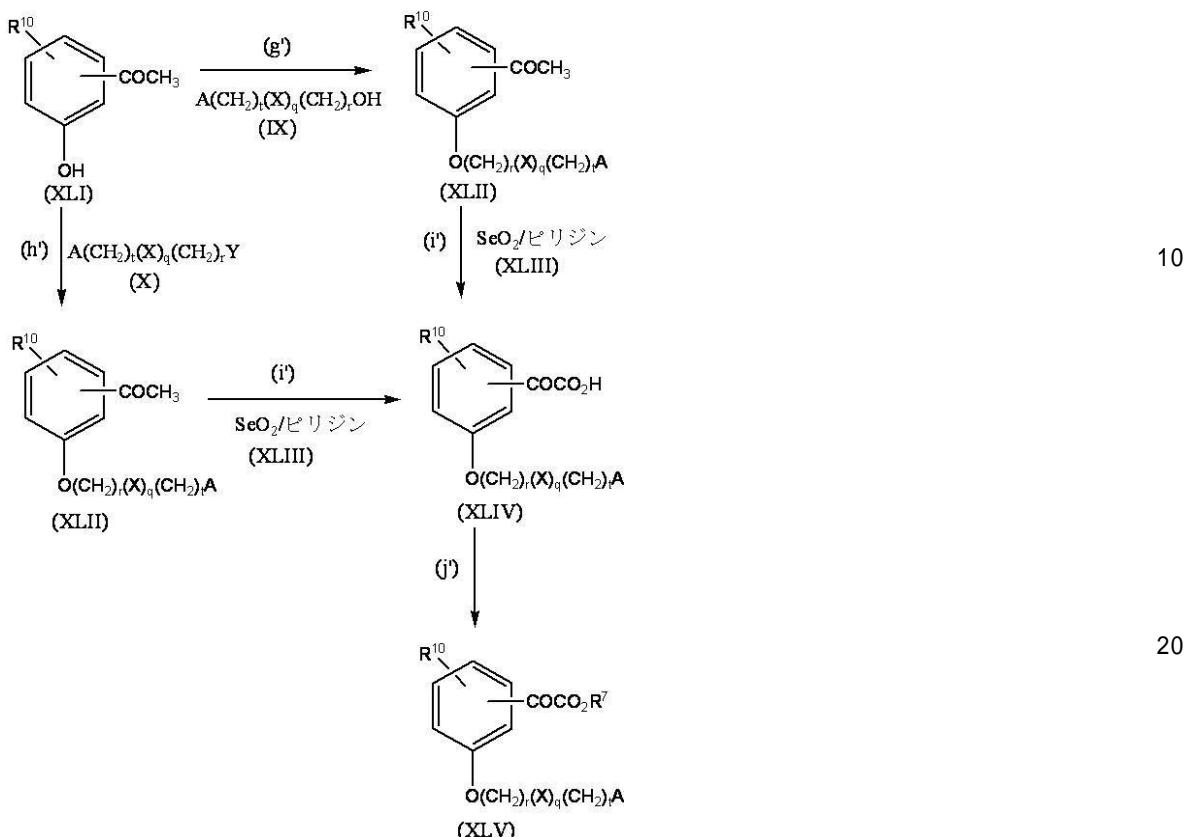
【0108】

Aが、1又は2つのヒドロキシル基により置換されているフェニルである場合は、ヒドロキシル基を保護することが一般に好ましい。適当な保護基は、T. GreeneによるProtective Groups in Organic Synthesis中に記載されている可能性がある。保護基は、T. GreeneによるProtective Groups in Organic Synthesis中に記載のものなど、適当な脱保護試薬を利用して脱保護できる。

40

【0109】

【化11】
反応スキーム4

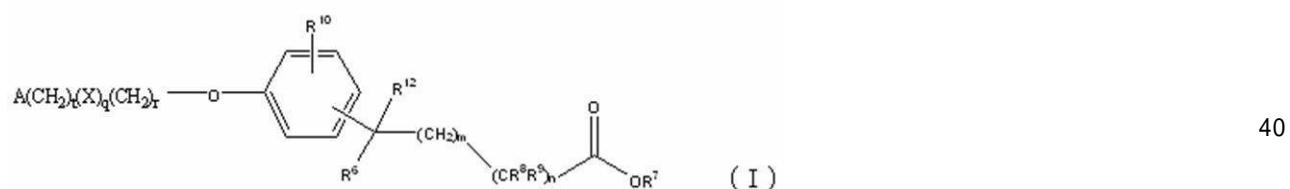


【0110】

式I [式中、mは1であり、qは0又は1であり、tは0又は1であり、rは0、1又は2であり、nは0であり、R¹⁰は、水素、ハロ、1～3個の炭素原子を有するアルコキシ又は1～3個の炭素原子を有するアルキルであり、R⁶はOでありR¹²は存在せず、R⁷は、水素、又は、1～3個の炭素原子を有するアルキルであり、R⁸及びR⁹の一方は、1～3個の炭素原子を有するアルキルであり、他方は、水素、又は、1～3個の炭素原子を有するアルキルであり、XはC(O)でありrは0でありtは0であり、XはNH(R¹¹) (式中、R¹¹は、水素、又は、1～3個の炭素原子を有するアルキルである)である]の化合物、すなわち、式：

【0111】

【化12】



【0112】

(式中、Aは先に記載のとおりである)の化合物は、スキーム5の反応スキームにより調製できる。スキーム5の反応スキームにおいて、A、q、t、r、R⁷及びR¹⁰は前述のとおりである。Yは脱離基である。

【0113】

式XLIIの化合物(スキーム4の反応において記載のものと同じ様式で調製される)は、水素化ナトリウムなど適当な塩基の存在下でのステップ(k')の反応により、炭酸ジアルキルと反応させることができる。この反応は、N,N'-ジメチルホルムアミド、テト

50

ラヒドロフラン、ジクロロメタンなどの従来の溶媒中で実施し、その後、炭酸ジメチル又は炭酸ジエチル又は炭酸ジプロピルなどの炭酸ジアルキルを加えて、対応する式XLVIの化合物を生成させることができる。ステップ(k')の反応を実施するには、そのようなアルキル化反応において従来用いられるいづれの条件を利用してもよい。式XLVIの化合物は、式I(式中、mは1であり、nは0であり、R⁶はOであり、R¹⁻²は存在せず、R⁷は、1~3個の炭素原子を有するアルキルである)の化合物である。式XLVIの化合物は、ステップ(f)の反応に関して本明細書中で先に記載のものと同じ様式のステップ(1')の反応により、式XLVIIの化合物に変換できる。式XLVIIの化合物は、式I(式中、mは1であり、nは0であり、R⁷はHである)の化合物である。この生成物を精製するには、抽出、蒸発、クロマトグラフィー及び再結晶化など従来の手法を利用できる。

10

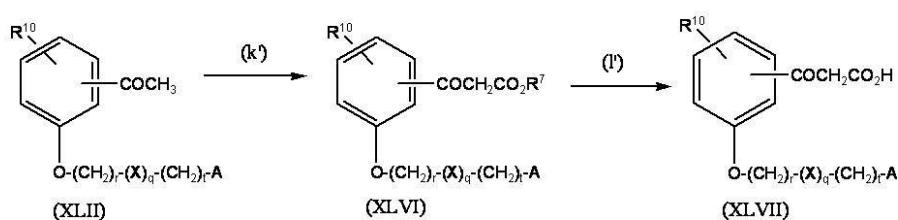
【0114】

Aが、1又は2つのヒドロキシル基により置換されているフェニルである場合は、ヒドロキシル基を保護することが一般に好ましい。適当な保護基は、T. GreeneによるProtective Groups in Organic Synthesis中に記載されている可能性がある。保護基は、T. GreeneによるProtective Groups in Organic Synthesis中に記載のものなど、適当な脱保護試薬を利用して脱保護できる。

【0115】

【化13】

反応スキーム5



20

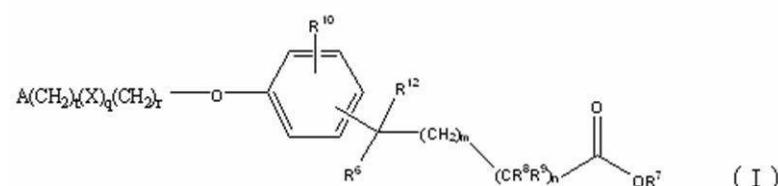
【0116】

式I[式中、mは2~4であり、qは0又は1であり、tは0又は1であり、rは0、1又は2であり、nは0であり、R¹⁻⁰は、水素、ハロ、1~3個の炭素原子を有するアルコキシ又は1~3個の炭素原子を有するアルキルであり、R⁶はOであり、R¹⁻²は存在せず、R⁷は、水素、又は、1~3個の炭素原子を有するアルキルであり、R⁸及びR⁹の一方は、1~3個の炭素原子を有するアルキルであり、他方は、水素、又は、1~3個の炭素原子を有するアルキルであり、XはC(O)でありrは0でありtは0であり、XはNH(R¹⁻¹)(式中、R¹⁻¹は、水素、又は、1~3個の炭素原子を有するアルキルである)である]の化合物、すなわち、式：

30

【0117】

【化14】



40

【0118】

(式中、Aは先に記載のとおりである)の化合物は、スキーム6の反応スキームにより調製できる。

【0119】

スキーム6の反応スキームにおいて、A、t、r、q、R⁷及びR¹⁻⁰は前述のとおりである。R¹⁻⁶は、1~2個の炭素原子を有するアルキル基、又はベンジル基であり、pは1~3である。式XLIIの化合物(スキーム4の反応において記載のものと同じ様式で調製される)は、式XLVIIIの化合物で式XLIIの化合物をアルキル化することによるステップ

50

(m')の反応により、式XLIXの化合物に変換できる。この反応は、アセトフェノンを3-ケトエステル(すなわち-ケトエステル)に変換させるおよそ1モル当量の従来の塩基の存在下で実施できる。この反応を実施するうえでは、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドなど、ヘキサメチルジシランのアルカリ金属塩を利用するが一般に好ましいが、これに限定されるものではない。一般に、この反応は、テトラヒドロフラン:1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノンなどの不活性溶媒中で実施する。一般に、この反応は、-65~25の温度で実施する。ステップ(m')の反応を実施するには、そのようなアルキル化反応において従来用いられる条件のいずれを利用してもよい。

【0120】

10

式XLIXの化合物は、エステル加水分解により、ステップ(n')の反応による式L[式中、XはNH(R¹¹)(式中、R¹¹は、水素、又は、1~3個の炭素原子を有するアルキルである)であり、R⁷はHである]の化合物に、又は、触媒水素化により式L(式中、XはC(O)であり、rは0であり、tは0であり、R⁷はHである)の化合物に、変換できる。式Lの化合物を生成させるには、ベンジル基を除去するためのエステル加水分解及び触媒水素化のいずれの従来法を利用してもよい。式Lの化合物は、式I(式中、mは2~4であり、nは0であり、R⁶はOであり、R¹²は存在せず、R⁷はHである)の化合物である。

【0121】

20

式Lの化合物は、ステップ(c)の反応において記載のものと同じ様式のステップ(o')の反応による式LI(式中、R⁷は、1~3個の炭素原子を有するアルキルである)の化合物に変換できる。式LIの化合物は、式I(式中、mは2~4であり、nは0であり、R⁷は、1~3個の炭素原子を有するアルキルである)の化合物である。

この生成物を精製するには、抽出、蒸発、クロマトグラフィー及び再結晶化など従来の手法を利用できる。

【0122】

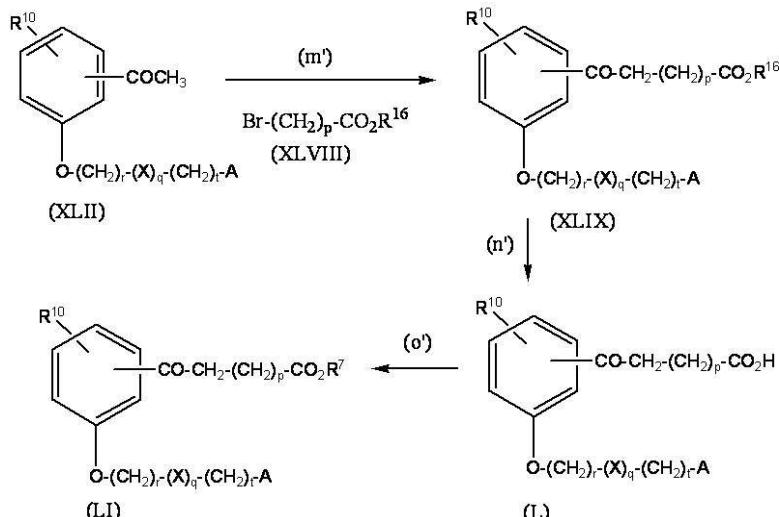
30

Aが、1又は2つのヒドロキシル基により置換されているフェニルである場合は、ヒドロキシル基を保護することが一般に好ましい。適当な保護基は、T. GreeneによるProtective Groups in Organic Synthesis中に記載されている可能性がある。保護基は、T. GreeneによるProtective Groups in Organic Synthesis中に記載のものなど、適当な脱保護試薬を利用して脱保護できる。

【0123】

【化15】

反応スキーム6



【0124】

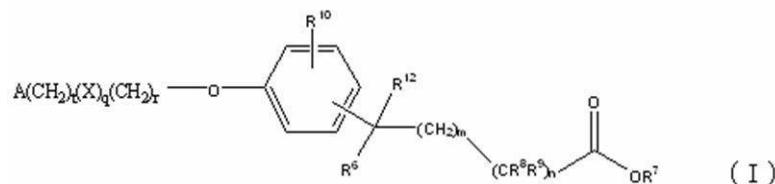
式I[式中、mは0~3であり、qは0又は1であり、tは0又は1であり、rは0、

50

1又は2であり、nは1であり、R^{1~0}は、水素、ハロ、1~3個の炭素原子を有するアルコキシ又は1~3個の炭素原子を有するアルキルであり、R⁶はOでありR^{1~2}は存在せず、R⁷は、水素、又は、1~3個の炭素原子を有するアルキルであり、R⁸及びR⁹の一方は、1~3個の炭素原子を有するアルキルであり、他方は、水素、又は、1~3個の炭素原子を有するアルキルであり、XはC(O)でありrは0でありtは0であり、XはNH(R^{1~1})（式中、R^{1~1}は、水素、又は、1~3個の炭素原子を有するアルキルである）である]の化合物、すなわち、式：

【0125】

【化16】



【0126】

（式中、Aは先に記載のとおりである）の化合物は、スキーム7の反応スキームにより調製できる。

【0127】

スキーム7の反応スキームにおいて、A、t、r、m、n、q、R⁷、R⁸、R⁹及びR^{1~0}は前述のとおりであり、uは1~4である。R^{1~6}は、1~3個の炭素原子を有するアルキル基、又はベンジル基である。R^{1~3}は、1~3個の炭素原子を有するアルキル基であり、Yはハロゲン化物である。

【0128】

式LIIの化合物は、ステップ(c')の反応において本明細書中で先に記載のものと同じ様式で式LIIIの化合物に変換できる。LIIIの化合物は、式I（式中、mは0~3であり、nは1であり、R⁷は、1~3個の炭素原子を有するアルキル基である）の化合物である。式LIIIの化合物は、エステル加水分解により、ステップ(q')の反応による式LIV（式中、XはNH(R^{1~1})（式中、R^{1~1}は、水素、又は、1~3個の炭素原子を有するアルキルである）であり、R⁷はHである）の化合物に、又は、触媒水素化により式LIV（式中、XはC(O)でありrは0でありtは0であり、R⁷はHである）の化合物に、変換できる。式LIVの化合物を生成させるには、エステル加水分解及び触媒水素化のいずれの従来法を利用してもよい。

【0129】

式LIVの化合物は、式I（式中、mは0~3であり、nは1であり、R⁶はOであり、R^{1~2}は存在せず、R⁷はHである）の化合物である。この生成物を精製するには、抽出、蒸発、クロマトグラフィー及び再結晶化などの従来法を利用できる。

【0130】

Aが、1又は2つのヒドロキシル基により置換されているフェニルである場合は、ヒドロキシル基を保護することが一般に好ましい。適当な保護基は、T. GreeneによるProtective Groups in Organic Synthesis中に記載されている可能性がある。保護基は、T. GreeneによるProtective Groups in Organic Synthesis中に記載のものなど、適当な脱保護試薬を利用して脱保護できる。

【0131】

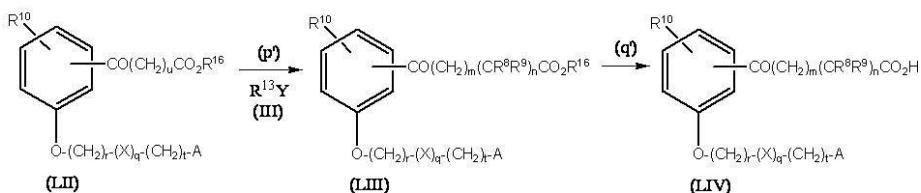
20

30

40

【化17】

反応スキーム7

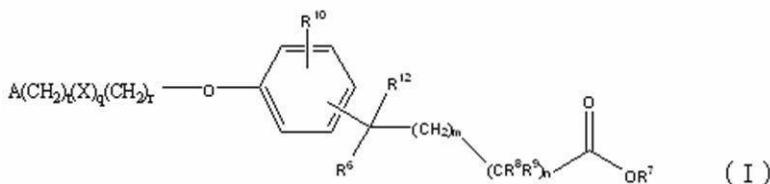


【0132】

式I [式中、mは0であり、qは0又は1であり、tは0又は1であり、rは0、1又は2であり、nは0であり、R¹⁰は、水素、ハロ、1～3個の炭素原子を有するアルコキシ又は1～3個の炭素原子を有するアルキルであり、R⁶はヒドロキシであり、R¹²は水素であり、R⁷は、水素、又は、1～3個の炭素原子を有するアルキルであり、R⁸及びR⁹の一方は、1～3個の炭素原子を有するアルキルであり、他方は、水素、又は、1～3個の炭素原子を有するアルキルであり、XはC(O)でありrは0でありtは0であり、XはNH(R¹¹) (式中、R¹¹は、水素、又は、1～3個の炭素原子を有するアルキルである)である]の化合物、すなわち、式：

【0133】

【化18】



【0134】

(式中、Aは先に記載のとおりである)の化合物は、スキーム8の反応スキームにより調製できる。スキーム8の反応において、A、t、r、q、R⁶、R⁷、及びR¹⁰は前述のとおりである。

【0135】

式XLVの化合物(スキーム4の反応に記載のものと同じ様式で調製される)は、例えば、ロジウム- {アミドホスフィンホスフィニト} (Tetrahedron: Asymmetry, Vol 8, No. 7, 1083-1099, 1997)、[Ru₂C₁₄(BINAP)₂] (NET₃) (EP-A-0295890)などの触媒を使用して、-ケト酸を水素化することによるステップ(r')の反応により、式LVの化合物に変換できる。ステップ(r')の反応を実施するには、そのような水素化において従来用いられるいずれの条件を利用してもよい。HPLCを用いると、式LVのラセミ混合物を分離できる。(Chirality 11:420-425 (1999))。式LVの化合物は、式I(式中、mは0であり、nは0であり、R⁶はヒドロキシルであり、R¹²は水素であり、R⁷は、1～3個の炭素原子を有するアルキル基である)の化合物である。式LVの化合物は、ステップ(f)の反応において記載のものと同じ様式で、式LVI(式中、R⁷はHである)の化合物に変換できる。

【0136】

式LVIの化合物は、式I(式中、mは0であり、nは0であり、R⁷はHである)の化合物である。この生成物は、抽出、蒸発、クロマトグラフィー及び再結晶化などの手法により単離及び精製できる。

【0137】

Aが、1又は2つのヒドロキシル基により置換されているフェニルである場合は、ヒドロキシル基を保護することが一般に好ましい。適当な保護基は、T. GreeneによるProtective Groups in Organic Synthesis中に記載されている可能性がある。保護基は、T. GreeneによるProtective Groups in Organic Synthesis中に記載のものなど、適当な脱保護試薬を利用して脱保護できる。

10

20

30

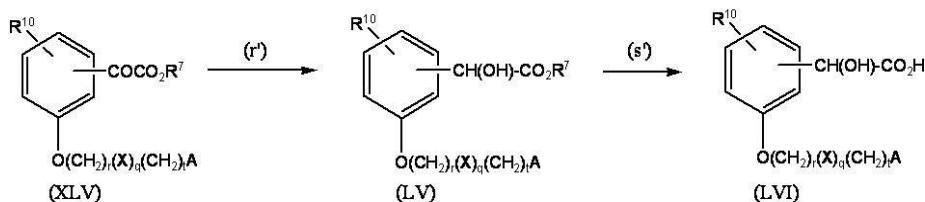
40

50

【0138】

【化19】

反応スキーム8



【0139】

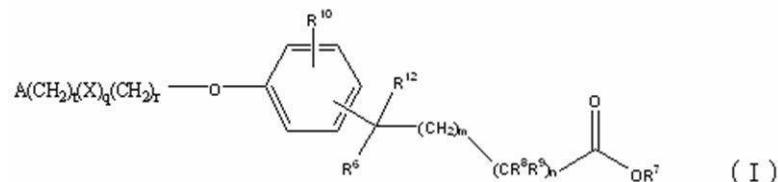
10

式I [式中、mは1であり、qは0又は1であり、tは0又は1であり、rは0、1又は2であり、nは0であり、R^{1~0}は、水素、ハロ、1~3個の炭素原子を有するアルコキシ又は1~3個の炭素原子を有するアルキルであり、R⁶はヒドロキシであり、R^{1~2}は水素であり、R⁷は、水素、又は、1~3個の炭素原子を有するアルキルであり、R⁸及びR⁹の一方は、1~3個の炭素原子を有するアルキルであり、他方は、水素、又は、1~3個の炭素原子を有するアルキルであり、XはC(O)でありrは0でありtは0であり、XはNH(R^{1~1}) (式中、R^{1~1}は、水素、又は、1~3個の炭素原子を有するアルキルである)である]の化合物、すなわち、式：

【0140】

【化20】

20



【0141】

(式中、Aは先に記載のとおりである)の化合物は、スキーム9の反応スキームにより調製できる。スキーム9の反応において、A、t、r、q、R⁷及びR^{1~0}は前述のとおりである。

30

【0142】

式XLVIの化合物(スキーム5の反応において記載のものと同じ様式で調製される)は、-ケト基をアルコール基に還元することによるステップ(t')の反応により、式LVIIの化合物に変換できる。この反応は、ケトンをアルコールに変換する従来の還元剤を利用することにより実施でき、例えば、この反応は、酒石酸で処理しておいたラネーニッケル触媒を使用した水素化(Harada, T.; Izumi, Y. Chem Lett. 1978, 1195-1196)、又は、キラルで均質なルテニウム触媒を用いた水素化(Akutagawa, S.; Kitamura, M.; Kumobayashi, H.; Noyori, R.; Ohkuma, T.; Sayo, N.; Takaya, M. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 5856-5858)により実施できる。この還元は、メタノール、エタノールなどの溶媒中の水素化ホウ素ナトリウムを用いることにより実施することもできる。一般には、この反応は、0~25の温度で実施する。式LVIIのラセミ混合物は、HPLCを用いることにより分離できる。(Chirality 11:420-425 (1999))。

40

【0143】

式LVIIの化合物は、式I(式中、mは1であり、nは0であり、R⁶はヒドロキシルであり、R^{1~2}は水素であり、R⁷は、1~3個の炭素原子を有するアルキルである)の化合物である。式LVIIの化合物は、ステップ(f)の反応において記載のものと同じ様式のステップ(u')の反応により、式LVIII(式中、R⁷はHである)の化合物に変換できる。式LVIIIの化合物は、式I(式中、mは1であり、nは0であり、R⁷はHである)の化合物である。この生成物は、抽出、蒸発、クロマトグラフィー及び再結晶化などの手法により単離及び精製できる。

50

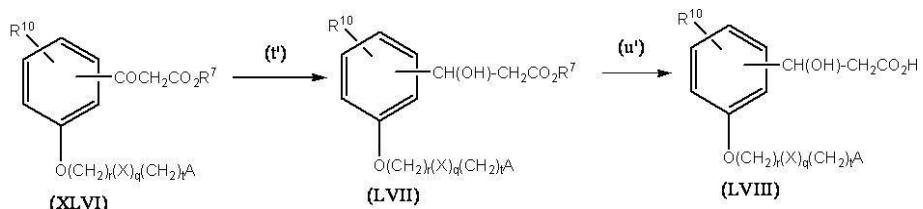
【0144】

Aが、1又は2つのヒドロキシル基により置換されているフェニルである場合は、ヒドロキシル基を保護することが一般に好ましい。適当な保護基は、T. GreeneによるProtective Groups in Organic Synthesis中に記載されている可能性がある。保護基は、T. GreeneによるProtective Groups in Organic Synthesis中に記載のものなど、適当な脱保護試薬を利用して脱保護できる。

【0145】

【化21】

反応スキーム9

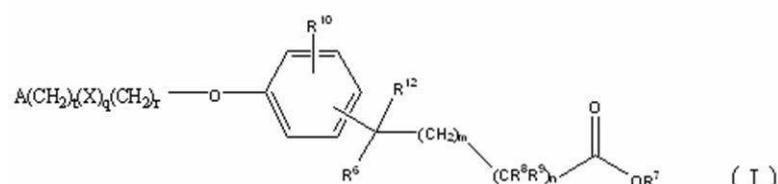


【0146】

式I [式中、mは2~4であり、qは0又は1であり、tは0又は1であり、rは0、1又は2であり、nは0であり、R^{1~0}は、水素、ハロ、1~3個の炭素原子を有するアルコキシ又は1~3個の炭素原子を有するアルキルであり、R⁶はヒドロキシであり、R^{1~2}は水素であり、R⁷は、水素、又は、1~3個の炭素原子を有するアルキルであり、R⁸及びR⁹の一方は、1~3個の炭素原子を有するアルキルであり、他方は、水素、又は、1~3個の炭素原子を有するアルキルであり、XはC(O)でありrは0でありtは0であり、XはNH(R^{1~1}) (式中、R^{1~1}は、水素、又は、1~3個の炭素原子を有するアルキルである)である]の化合物、すなわち、式：

【0147】

【化22】



【0148】

(式中、Aは先に記載のとおりである)の化合物は、スキーム10の反応スキームにより調製できる。スキーム10の反応において、A、t、r、q、R⁷及びR^{1~0}は前述のとおりである。R^{1~6}は、1~3個の炭素原子を有するアルキル基、又はベンジル基であり、pは1~3である。

【0149】

式XLIXの化合物(スキーム6の反応において記載のものと同じ様式で調製される)は、ケトン基をアルコール基に還元することによるステップ(v')の反応により、式LIXの化合物に変換できる。この反応は、ケトンをアルコールに変換する従来の還元剤を利用することにより実施できる。この反応を実施するうえでは、還元剤として水素化ホウ素ナトリウムを利用するが、これに限定されるものではない。一般に、この反応は、メタノール、エタノールなどの溶媒中で実施する。一般にこの反応は、0~25の温度で実施する。この生成物は、抽出、蒸発、クロマトグラフィー及び再結晶化などの手法により単離及び精製できる。

【0150】

式LIXのラセミ混合物は、HPLCを用いて分離できる。(Chirality 11:420-425 (1999))。式LIXの化合物は、式I(式中、mは2~4であり、nは0であり、R⁶はヒドロキシであり、R^{1~2}は水素であり、R⁷は、1~3個の炭素原子を有するアルキル基である

40

50

)の化合物である。

【0151】

式LIXの化合物は、ステップ(f)の反応について本明細書中で先に記載のものと同じ様式のステップ(w')の反応によるエステル加水分解又は触媒水素化により、式LX(式中、R⁷はHである)の化合物に変換できる。エステル加水分解又は触媒水素化の任意の従来法により、式I(式中、R¹はHである)の化合物が生成されることになる。この生成物は、抽出、蒸発、クロマトグラフィー及び再結晶化などの手法により単離及び精製できる。

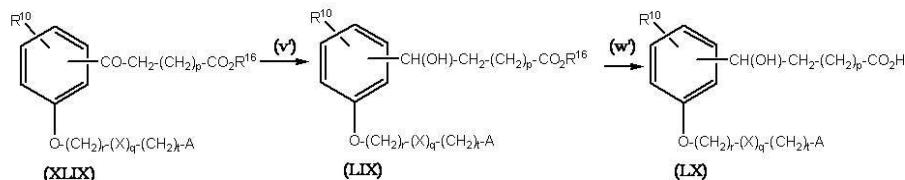
【0152】

Aが、1又は2つのヒドロキシル基により置換されているフェニルである場合は、ヒドロキシル基を保護することが一般に好ましい。適当な保護基は、T. GreeneによるProtective Groups in Organic Synthesis中に記載されている可能性がある。保護基は、T. GreeneによるProtective Groups in Organic Synthesis中に記載のものなど、適当な脱保護試薬を利用して脱保護できる。

【0153】

【化23】

反応スキーム10



10

20

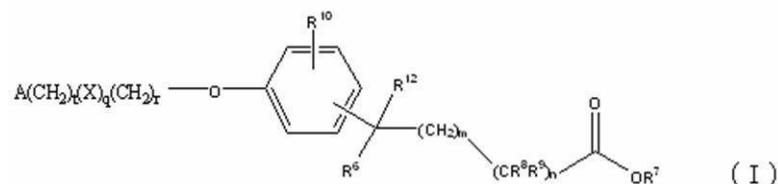
【0154】

式I[式中、mは0～3であり、qは0又は1であり、tは0又は1であり、rは0、1又は2であり、nは1であり、R¹～R⁹は、水素、ハロ、1～3個の炭素原子を有するアルコキシ又は1～3個の炭素原子を有するアルキルであり、R⁶はヒドロキシであり、R¹～R²は水素であり、R⁷は、水素、又は、1～3個の炭素原子を有するアルキルであり、R⁸及びR⁹の一方は、1～3個の炭素原子を有するアルキルであり、他方は、水素、又は、1～3個の炭素原子を有するアルキルであり、XはC(O)でありrは0でありtは0であり、XはNH(R¹～R⁹) (式中、R¹～R⁹は、水素、又は、1～3個の炭素原子を有するアルキルである)である]の化合物、すなわち、式：

30

【0155】

【化24】



【0156】

40

(式中、Aは先に記載のとおりである)の化合物は、スキーム11の反応スキームにより調製できる。

【0157】

スキーム11の反応において、A、t、r、q、R⁷、R⁸、R⁹及びR¹～R⁹は前述のとおりである。

【0158】

式LIIIの化合物(スキーム7の反応において記載のものと同じ様式で調製される)は、ステップ(v')の反応において本明細書中で先に記載のものと同じ様式のステップ(x')の反応により、式LXIの化合物に変換できる。

【0159】

50

式LXIのラセミ混合物は、HPLCを用いて分離できる。(Chirality 11:420-425 (1999))。式LXIの化合物は、式I(式中、mは0~3であり、nは1であり、R⁶はヒドロキシルであり、R^{1~2}はHであり、R⁷は、1~3個の炭素原子を有するアルキル基である)の化合物である。

【0160】

式LXIの化合物は、ステップ(f')の反応において本明細書中で先に記載のものと同じ様式のステップ(y')の反応により、式LXII(式中、R⁷はHである)の化合物に変換できる。式LXIIの化合物は、式I(式中、mは0~3であり、nは1であり、R⁶はヒドロキシルであり、R^{1~2}はHであり、R⁷はHである)の化合物である。

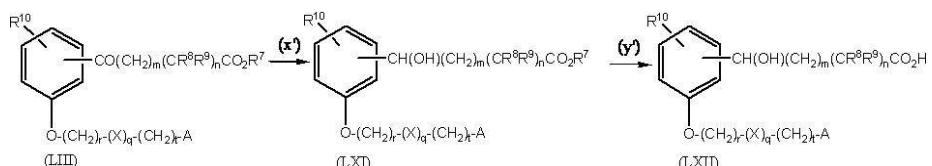
【0161】

この生成物は、抽出、蒸発、クロマトグラフィー及び再結晶化などの手法により単離及び精製できる。Aが、1又は2つのヒドロキシル基により置換されているフェニルである場合は、ヒドロキシル基を保護することが一般に好ましい。適当な保護基は、T. GreeneによるProtective Groups in Organic Synthesis中に記載されている可能性がある。保護基は、T. GreeneによるProtective Groups in Organic Synthesis中に記載のものなど、適当な脱保護試薬を利用して脱保護できる。

【0162】

【化25】

反応スキーム11

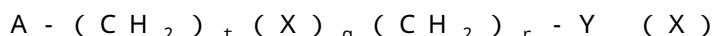


【0163】

式IX(式中、tは0又は1であり、rは0、1又は2であり、qは0である)の化合物、すなわち、式：



の化合物、及び式X(式中、tは0又は1であり、rは0、1又は2であり、qは0である)の化合物、すなわち、式：



の化合物は、スキーム12の反応スキームにより調製できる。

【0164】

スキーム12の反応において、Aは前述のとおりである。Yは脱離基である。

【0165】

式LXIIIの化合物は、ステップ(z')の反応により式LXIVの化合物に還元できる。この反応は、従来の還元剤、例えば、水素化リチウムアルミニウムなどのアルカリ金属水素化物を利用して実施する。この反応は、テトラヒドロフランなど適当な溶媒中で実施する。ステップ(z')の反応を実施するには、そのような還元反応において従来用いられる条件のいずれを利用してもよい。式LXIVの化合物は、式IX(式中、tは0であり、rは1である)の化合物である。

【0166】

式LXIVの化合物は、ヒドロキシル基をハロゲン基で置換することにより式LXVの化合物に変換でき、好ましいハロゲンは、プロモ又はクロロである。適切なハロゲン化試薬としては、塩化チオニル、臭素、三臭化リン、四臭化炭素などが挙げられるが、これらに限定されない。ステップ(a')の反応を実施するには、そのようなハロゲン化反応において従来用いられるいずれの条件を利用してよい。

【0167】

式LXVの化合物は、式X(式中、tは0であり、rは1である)の化合物である。式LXVの化合物は、LXVをアルカリ金属シアン化物、例えば、シアン化ナトリウム又はシアン化

10

20

30

40

50

カリウムと反応させることにより、式LXVIの化合物に変換できる。この反応は、エタノール、ジメチルスルホキシドなど適当な溶媒中で実施する。ステップ (b') の反応を実施するには、ニトリルの調製において従来用いられる条件のいずれを利用してもよい。

【0168】

式LXVIの化合物は、酸性又は塩基性の加水分解による反応ステップ (c') により、式LXVIIの化合物に変換できる。この反応を実施するうえでは、塩基性加水分解、例えば水性水酸化ナトリウムを利用することが一般に好ましい。ステップ (c') の反応を実施するには、ニトリルの加水分解において従来用いられる条件のいずれを利用してもよい。

【0169】

式LXVIIの化合物を還元させて、ステップ (d') の反応により式LXVIIIの化合物を得てもよい。この反応は、ステップ (z') の反応において本明細書中で先に記載のものと同じ様式で実施できる。式LXVIIIの化合物は、式IX (式中、tは1であり、rは1である) の化合物である。

【0170】

式LXVIIIの化合物は、ステップ (a') の反応に関して本明細書中で先に記載のものと同じ様式のステップ (e') の反応により、式LXIXの化合物に変換できる。式LXIXの化合物は、式X (式中、tは1であり、rは1である) の化合物である。

【0171】

式LXIXの化合物は、ステップ (b') の反応に関して本明細書中で先に記載のものと同じ様式のステップ (f') の反応により、式LXXの化合物に変換できる。式LXXの化合物を酸又は塩基により加水分解して、ステップ (g') の反応により式LXXIの化合物を得ることができる。

【0172】

式LXXIの化合物は、ステップ (z') の反応に関して本明細書中で先に記載のものと同じ様式のステップ (h') の反応により、式LXXIIの化合物に変換できる。式LXXIIの化合物は、式IX (式中、tは1であり、rは2である) の化合物である。

【0173】

式LXXIIの化合物は、ステップ (a') の反応に関して本明細書中で先に記載のものと同じ様式のステップ (i') の反応により、式LXXIIIの化合物に変換できる。式LXXIIIの化合物は、式X (式中、tは1であり、rは2である) の化合物である。

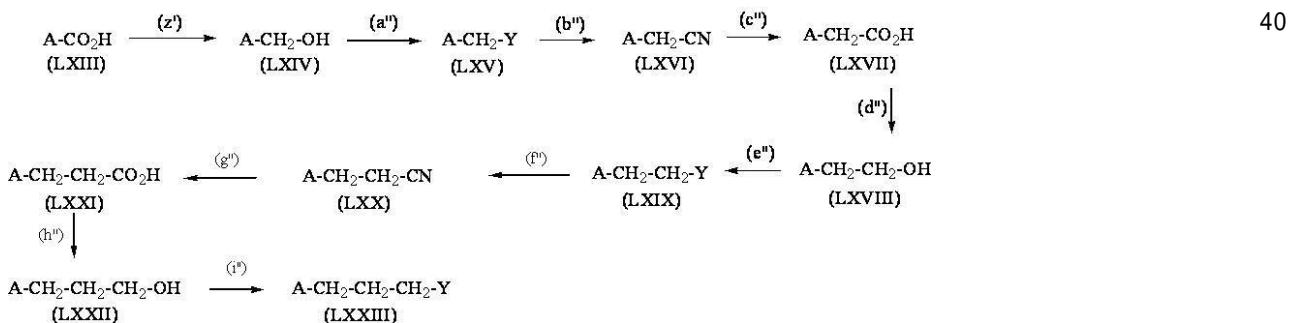
【0174】

この生成物は、抽出、蒸発、クロマトグラフィー及び再結晶化などの手法により単離及び精製できる。Aが、1又は2つのヒドロキシル基により置換されているフェニルである場合は、ヒドロキシル基を保護することが一般に好ましい。適当な保護基は、T. GreeneによるProtective Groups in Organic Synthesis中に記載されている可能性がある。

【0175】

【化26】

反応スキーム12



【0176】

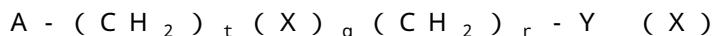
式IX [式中、tは0又は1であり、rは0、1又は2であり、qは1であり、XはN H

50

(R¹⁻¹) (式中、R¹⁻¹は、水素、又は、1~3個の炭素原子を有するアルキルである)である]の化合物、すなわち、式:



の化合物、及び、式X [式中、tは0又は1であり、rは0、1又は2であり、qは1であり、XはNH(R¹⁻¹) (式中、R¹⁻¹は、水素、又は、1~3個の炭素原子を有するアルキルである)である]の化合物、すなわち、式:



の化合物は、スキーム13の反応スキームにより調製できる。

【0177】

スキーム13の反応スキームにおいて、A、t、r及びR¹⁻¹は前述のとおりである。10
Yは、クロロ又はブロモである。式LXXIVの化合物をメシル化させて、ステップ(j')の反応により、式LXXVの化合物を得ることができる。ステップ(j')を実施するには、ヒドロキシル基のメシル化反応を実施するためのいずれの従来条件を利用してもよい。次いで、式LXXVの化合物を式LXXVIの化合物と共に加熱して、式LXXVIIの化合物を生成させる。ステップ(k')の反応を実施するには、アミノアルコールを生成させるために従来用いられる条件のいずれを利用してもよい。式LXXVIIの化合物は、式IXの化合物である。

【0178】

式LXXVIIの化合物においては、式LXXVIIの化合物を塩化チオニル、臭素、三臭化リン、20
塩化オキサリル、四臭化炭素などで処理することによりアルコールをクロロ又はブロモにより置換して、式LXXVIIIの化合物を生成させることができる。ステップ(l')の反応を実施するには、アルコールをクロロ又はブロモで置換するためのいずれの従来法を利用してもよい。式LXXVIIIの化合物は、式Xの化合物である。

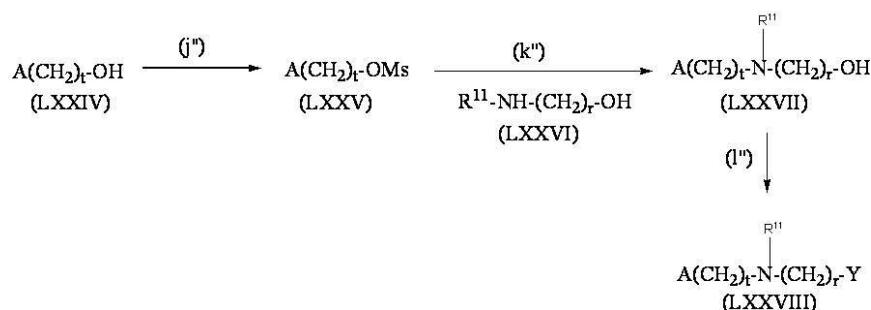
【0179】

Aが、1又は2つのヒドロキシル基により置換されているフェニルである場合は、ヒドロキシル基を保護することが一般に好ましい。適当な保護基は、T. GreeneによるProtective Groups in Organic Synthesis中に記載されている可能性がある。保護基は、T. GreeneによるProtective Groups in Organic Synthesis中に記載のものなど、適当な脱保護試薬を利用して脱保護できる。

【0180】

【化27】

反応スキーム13

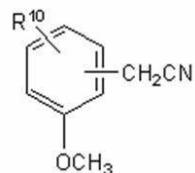


【0181】

式II (式中、R¹⁻⁰は、水素、ハロ、1~3個の炭素原子を有するアルコキシ又は1~3個の炭素原子を有するアルキルである)の化合物、すなわち、式:

【0182】

【化28】



10

20

30

40

50

【0183】

の化合物は、スキーム14の反応スキームにより調製できる。

【0184】

スキーム14の反応スキームにおいて、 R^{10} は前述のとおりである。Yはハロゲン化物である。式LXXIXの化合物は、非プロトン性溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミド中のヨウ化メチルを用いることにより、塩基（例えば炭酸カリウム）の存在下でカルボン酸及びアルコールをアルキル化することによるステップ（m'')の反応により、式LXXXの化合物に変換できる。ステップ（m'')の反応を実施するには、そのようなアルキル化のいずれの従来条件を利用してもよい。

【0185】

10

式LXXXの化合物を還元させて、ステップ（n'')の反応により式LXXXIの化合物を得てもよい。この反応は、従来の還元剤、例えば、水酸化リチウムアルミニウムなどのアルカリ金属水酸化物を利用して実施する。この反応は、テトラヒドロフランなど適当な溶媒中で実施する。ステップ（n'')の反応を実施するには、そのような還元反応において従来用いられる条件のいずれを利用してもよい。

【0186】

LXXXIの化合物は、ヒドロキシル基をハロゲン基で置換することにより式LXXXIIの化合物に変換でき、好ましいハロゲンは、ブロモ又はクロロである。適切なハロゲン化試薬としては、塩化チオニル、臭素、三臭化リン、四臭化炭素などが挙げられるが、これらに限定されない。ステップ（o'')の反応を実施するには、そのようなハロゲン化反応において従来用いられるいのいずれの条件を利用してもよい。

20

【0187】

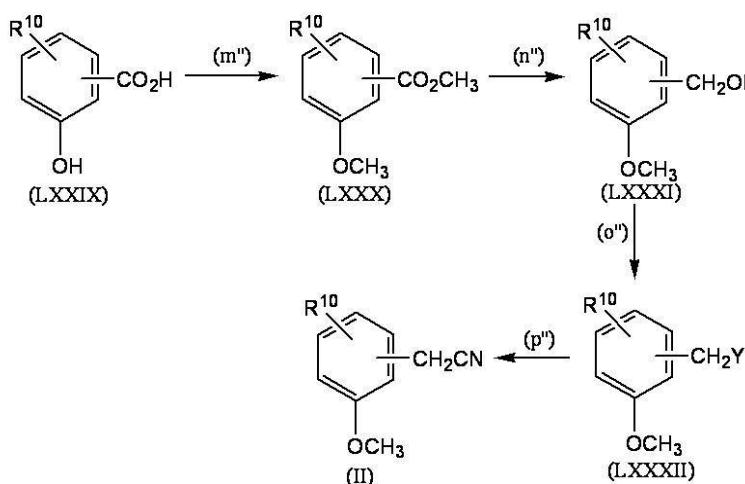
式LXXXIIの化合物は、LXXXIIをアルカリ金属シアン化物、例えば、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム及びシアン化銅と反応させることにより、式IIの化合物に変換できる。この反応は、エタノール、ジメチルスルホキシドなど適当な溶媒中で実施する。ステップ（p'')の反応を実施するには、ニトリルの調製において従来用いられる条件のいずれを利用してもよい。

【0188】

【化29】

反応スキーム14

30



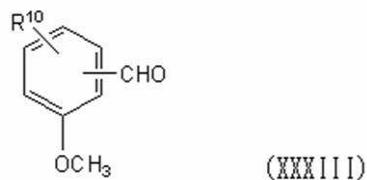
40

【0189】

式XXXIII（式中、 R^{10} は、水素、ハロ、1~3個の炭素原子を有するアルコキシ又は1~3個の炭素原子を有するアルキルである）の化合物、すなわち、式：

【0190】

【化 3 0】



〔 0 1 9 1 〕

の化合物は、スキーム 15 の反応スキームにより調製できる。

【 0 1 9 2 】

スキーム15の反応スキームにおいて、R¹⁻⁰は前述のとおりである。式LXXXIの化合物は、アルコールのアルデヒドへの酸化によるステップ(q',')の反応により、式XXXIIの化合物に変換できる。この反応は、適当な酸化剤、例えば、Swern酸化条件下で、ピリジニウムクロロクロメート、又は2,4,6-トリクロロ[1,3,5]-トリアジン(塩化シアヌル、TCT)により活性化されたジメチルスルホキシド(J. O. C. 2001, 66, 7907-7909)などを利用して実施できる。ステップ(q',')の反応を実施するには、そのような酸化反応において従来用いられる条件のいずれを利用してもよい。

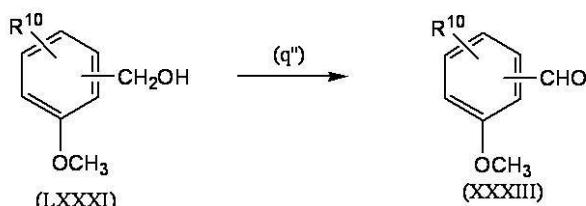
[0 1 9 3]

【化 3 1】

反応スキーム15

10

20



〔 0 1 9 4 〕

式XXXIV(式中、pは2~4であり、R^{1~5}は、1~3個の炭素原子を有するアルキル基、又はベンジル基である)の化合物、すなわち、式：

$$P\text{h}_3\text{P}^+ - (\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^{1-5} \} \text{Br}^-$$

(XXXIV)

30

の化合物は、スキーム 16 の反応により調製できる。

[0 1 9 5]

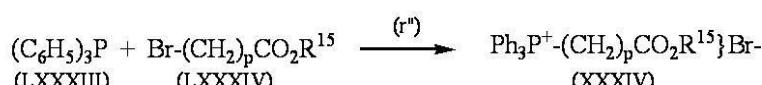
スキーム16の反応スキームにおいて、R¹⁻⁵及びpは前述のとおりである。式LXXXIIの化合物をステップ(r',')の反応により式LXXXIVの化合物と反応させて、式XXXIVの化合物を得ることができる。ステップ(r',')の反応を実施するには、トリフェニルホスフィンをヒドロハロゲン化物と反応させるうえで従来用いられる条件のいずれを利用してよい。

[0 1 9 6]

【化 3-2】

【1032】

40



[0 1 9 7]

式XLI（式中、R^{1~0}は、水素、ハロ、1~3個の炭素原子を有するアルコキシ又は1~3個の炭素原子を有するアルキルである）の化合物、すなわち、式：

(0 1 9 8)

8 . 2 - B r - 4 - O H C₆H₃C O₂H 及び 3 - B r - 4 - O H C₆H₃C O₂H
WO 2 0 0 2 2 0 1 8 3 2 3

9 . 2 - C l - 6 - O H C₆H₃C O₂H
JP 0 6 2 9 3 7 0 0

10 . 2 - C l - 3 - O H C₆H₃C O₂H

Proceedings of the Indiana Academy of Science (1983), Volume date 1982, 92, 145-51.

11 . 3 - C l - 5 - O H C₆H₃C O₂H

WO 2 0 0 2 0 0 0 6 3 3 及び WO 2 0 0 2 0 4 4 1 4 5 。

12 . 2 - C l - 5 - O H C₆H₃C O₂H

WO 9 7 4 5 4 0 0 10

13 . 5 - I - 2 - O H C₆H₃C O₂H 及び 3 - I , 2 - O H C₆H₃C O₂H

Z. Chem. (1976), 16(8), 319-320.

14 . 4 - I - 2 - O H C₆H₃C O₂H

Journal of Chemical Research, Synopses (1994), (11), 405.

15 . 6 - I - 2 - O H C₆H₃C O₂H

U S 4 9 3 2 9 9 9 。

16 . 2 - I - 3 - O H C₆H₃C O₂H 及び 4 - I - 3 - O H C₆H₃C O₂H

WO 9 9 1 2 9 2 8 。

17 . 5 - I - 3 - O H C₆H₃C O₂H

J. Med. Chem. (1973), 16(6), 684-7。

18 . 2 - I - 4 - O H C₆H₃C O₂H

Collection of Czechoslovak Chemical Communications, (1991), 56(2), 459-77.

19 . 3 - I - 4 - O H C₆H₃C O₂,

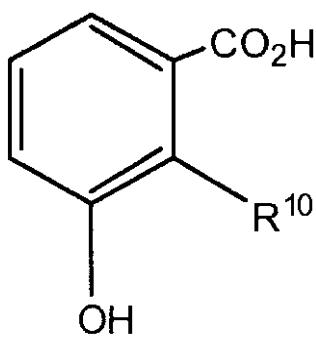
J.O.C. (1990), 55(18), 5287-91.

【0205】

式LXXIX(式中、R¹~¹⁰は、1~3個の炭素原子を有するアルコキシである)の化合物
、すなわち、式：

【0206】

【化36】



(LXXIX)

【0207】

の化合物は、スキーム18の反応により合成できる。

【0208】

スキーム18の反応において、R¹~⁵は、1~2個の炭素原子を有するアルキル基である。Pはヒドロキシル保護基である。式LXXXVの化合物は、適当な保護基でフェノール基を保護することによるステップ(t'')の反応により、式LXXXVIの化合物に変換できる。保護基のための適当な条件は、T. GreeneによるProtective Groups in Organic Synthesis中に記載されている可能性がある。

【0209】

式LXXXVIの化合物は、アルデヒドをカルボン酸に酸化することにより、式LXXXVIIの化合物に変換できる。この反応は、適当な酸化試薬、例えば、ピリジニウムクロロクロメート、過マンガン酸カリウム、過マンガン酸ナトリウムなどを使用することにより実施できる。ステップ(u'')の反応を実施するには、そのような酸化反応において適当な条件のいずれを利用してもよい。

【0210】

式LXXXVIIの化合物は、保護基の脱保護により、ステップ(v'')の反応による式LXXXIX(式中、R^{1,0}は、1個の炭素原子を有するアルコキシである)の化合物に変換できる。適当な脱保護条件は、T GreeneによるProtective Groups in Organic Synthesis中に記載されている可能性がある。10

【0211】

式LXXXVIIの化合物は、溶媒(例えばジクロロメタン)を使用して、式LXXXVIIの化合物を三臭化ホウ素又は三塩化ホウ素で、-72 ~ 0 の温度で4 ~ 48時間処理することにより、式LXXXVIIIの化合物に変換できる。ステップ(w'')の反応を実施するには、そのような反応において従来用いられる条件のいずれを利用してもよい。

【0212】

式LXXXVIIIの化合物は、式LXXXVIIIの化合物をメタノール又はエタノールでエステル化することにより、式LXXXIXの化合物に変換できる。この反応は、触媒(例えば、H₂SO₄、T₅O₄Hなど)を使用すること、又は、脱水剤(例えばジシクロヘキシルカルボジイミドなど)を使用することのいずれかにより実施できる。ステップ(x'')の反応を実施するには、そのようなエステル化反応において従来用いられる条件のいずれを利用してもよい。20

【0213】

式LXXXIXの化合物は、2 ~ 3個の炭素原子を有するアルキルハロゲン化物で式LXXXIXの化合物をエーテル化又はアルキル化すること、又は、適当な塩基(例えば、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、ピリジンなど)を使用することにより、式LXXXの化合物に変換できる。この反応は、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンなど従来の溶媒中で実施できる。この反応は、一般には、0 ~ 40 の温度で実施する。ステップ(y'')の反応を実施するには、そのようなアルキル化反応において適当な条件のいずれを利用してもよい。30

【0214】

式LXXXの化合物は、保護基の脱保護により、ステップ(z'')の反応による式LXXIXの化合物(式中、R^{1,0}は、2 ~ 3個の炭素原子を有するアルコキシである)に変換できる。適当な脱保護条件は、T GreeneによるProtective Groups in Organic Synthesis中に記載されている可能性がある。

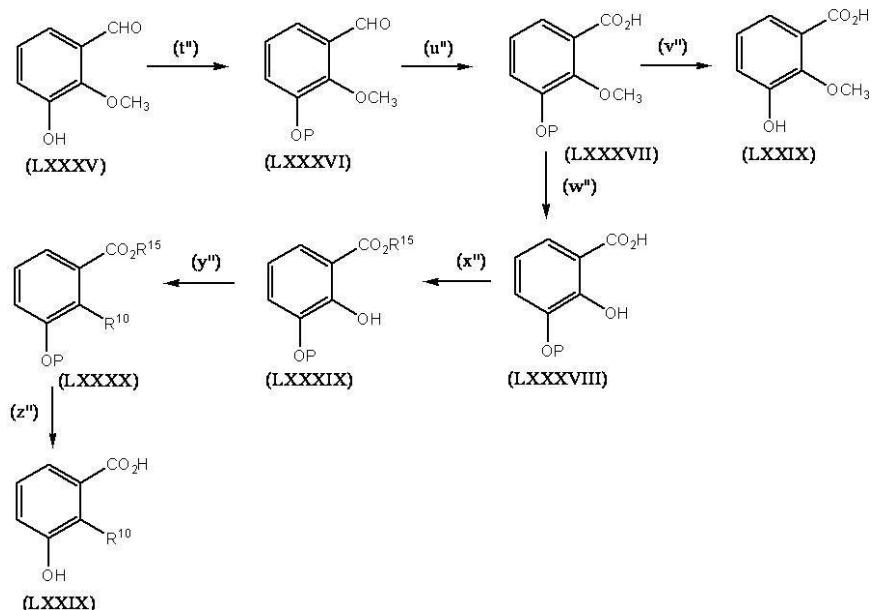
【0215】

この生成物は、抽出、蒸発、クロマトグラフィー及び再結晶化などの手法により単離及び精製できる。

【0216】

40

【化37】 反応スキーム18

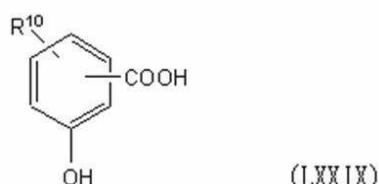


【 0 2 1 7 】

式LXXIX(式中、R^{1~0}は、1~3個の炭素原子を有するアルコキシである)の化合物、すなわち、式：

【 0 2 1 8 】

【化 3.8】



【 0 2 1 9 】

の化合物は、商業的に入手できるか、又は以下のような文献中に記載の方法により調製できるかいずれかである：

1 . 2 - O M e - 4 - O H C₆H₃CO₂H
U S 2 0 0 1 0 3 4 3 4 3 又は W O 9 7 2 5 9 9 2 。

2 . 5 - O M e - 3 - O H C ₆ H ₃ C O ₂ H
J.O.C (2001), 66(23), 7883-88.

3 . 2 - O M e - 5 - O H C ₆ H ₃ C O ₂ H
U S 6 1 9 4 4 0 6 (9 6 ページ) 及び Journal of the American Chemical Society (19
85) 107(8) 2571-3

4 . 3 - O E t - 5 - O H C ₆ H ₃ C O ₂ H
Taiwan Kexue (1996) 49(1) 51-56

5 . 4 - O E t - 3 - O H C ₆ H ₃ C O ₂ H
W O 9 6 2 6 1 7 6

6 . 2 - O E t - 4 - O H C ₆ H ₃ C O ₂ H
Takeda Kenkyusho Nempo (1965). 24. 221-8.

J P 0 7 0 7 0 0 2 5 .

W O 9 6 2 6 1 7 6 。
8 . 3 - O P r - 2 - O H C 6 H 3 C O 2 H

10

20

30

40

50

J P 0 7 2 0 6 6 5 8 、 D E 2 7 4 9 5 1 8 。

9 . 4 - O P r - 2 - O H C ₆ H ₃ C O ₂ H

Farmacia (Bucharest) (1970) , 18(8) , 461-6.

J P 0 8 1 1 9 9 5 9 。

1 0 . 2 - O P r - 5 - O H C ₆ H ₃ C O ₂ H 及び 2 - O E t - 5 - O H C ₆ H ₃ C O ₂ H

ヨウ化プロピル及びヨウ化エチルを使用することにより、 U S 6 1 9 4 4 0 6 (9 6 ページ) からの合成を適合する。

1 1 . 4 - - O P r - 3 - O H C ₆ H ₃ C O ₂ H

W O 9 6 2 6 1 7 6 からの合成を適合する

10

1 2 . 2 - O P r - 4 - O H C ₆ H ₃ C O ₂ H

ハロゲン化プロピルを使用することにより、 Takeda Kenkyusho Nempo (1965) , 24,221-8 からの合成を適合する。

1 3 . 4 - O E t - 3 - O H C ₆ H ₃ C O ₂ H

Biomedical Mass Spectrometry (1985) , 12(4) , 163-9.

1 4 . 3 - O P r - 5 - O H C ₆ H ₃ C O ₂ H

ハロゲン化プロピルを使用することにより、 Taiwan Kexue (1996) , 49(1) , 51-56 からの合成を適合する。

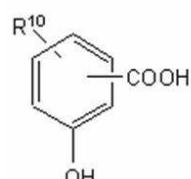
【 0 2 2 0 】

式LXXIX (式中、 R ¹ ⁰ は、 1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキルである) の化合物、 すなわち、式 :

20

【 0 2 2 1 】

【 化 3 9 】



(LXXIX)

【 0 2 2 2 】

30

の化合物は、商業的に入手できるか、又は、以下のような文献中に記載の方法により調製できるかいずれかである :

1 . 5 - M e - 3 - O H C ₆ H ₃ C O ₂ H 及び 2 - M e - 5 - O H C ₆ H ₃ C O ₂ H

W O 9 6 1 9 4 3 7 。

J.O.C. 2001 , 66 , 7883-88.

2 . 2 - M e - 4 - O H C ₆ H ₃ C O ₂ H

W O 8 5 0 3 7 0 1 。

3 . 3 - E t - 2 - O H C ₆ H ₃ C O ₂ H 及び 5 - E t - 2 - O H C ₆ H ₃ C O ₂ H

J. Med. Chem. (1971) , 14(3) , 265.

4 . 4 - E t - 2 - O H C ₆ H ₃ C O ₂ H

40

Yaoxue Xuebao (1998) , 33(1) , 67-71.

5 . 2 - E t - 6 - O H C ₆ H ₃ C O ₂ H 及び 2 - n - P r - 6 - O H C ₆ H ₃ C O ₂ H

H

J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 (1979) , (8) , 2069-78.

6 . 2 - E t - 3 - O H C ₆ H ₃ C O ₂ H

J P 1 0 0 8 7 4 8 9 及び W O 9 6 2 8 4 2 3 。

7 . 4 - E t - 3 - O H C ₆ H ₃ C O ₂ H

J.O.C. 2001 , 66 , 7883-88.

W O 9 5 0 4 0 4 6 。

8 . 2 - E t - 5 - O H C ₆ H ₃ C O ₂ H

50

J.A.C.S (1974), 96(7), 2121-9。

9 . 2 - E t - 4 - O H C₆H₃C O₂H 及び 3 - E t - 4 - O H C₆H₃C O₂H
J P 0 4 2 8 2 3 4 5。

10 . 3 - n - P r - 2 - O H C₆H₃C O₂H
J.O.C (1991), 56(14), 4525-29。

11 . 4 - n - P r - 2 - O H C₆H₃C O₂H
E P 2 7 9 6 3 0。

12 . 5 - n - P r - 2 - O H C₆H₃C O₂H
J. Med. Chem (1981), 24(10), 1245-49.

13 . 2 - n - P r - 3 - O H C₆H₃C O₂H
W O 9 5 0 9 8 4 3 及び W O 9 6 2 8 4 2 3。

14 . 4 - n - P r - 3 - O H C₆H₃C O₂H
W O 9 5 0 4 0 4 6。

15 . 2 - n - P r - 5 - O H C₆H₃C O₂H
合成は、エチル - - ホルミルバレレートを使用することにより、J.A.C.S (1974), 96(7), 2121-9から適合させることができる。

16 . 3 - n - P r - 4 - O H C₆H₃C O₂H
Polymer (1991), 32(11) 2096-105。

17 . 2 - n - P r - 4 - O H C₆H₃C O₂H
3 - プロピルフェノールは 3 - プロピルアニソールにメチル化でき、次にこれを 4 - メトキシ - 3 - ベンズアルデヒドにホルミル化した。アルデヒドをジヨーンズ試薬により酸化させて対応する酸を得ることができ、B B r₃ によりメチル基を脱保護すると、標題化合物が得られることになる。

18 . 1 . 3 - E t - 5 - O H C₆H₃C O₂H 及び 3 - P r - n - 5 - O H C₆H₃C O₂H
2 - エチルアクロレイン及び 2 - プロピルアクロレインを使用することにより、J.O.C. 2 001, 66, 7883-88からの合成を適合する。

【0223】

治療法における使用

本発明は、哺乳動物対象における尿酸値を低下させ、又は哺乳動物対象からの尿酸排泄を増加させる方法を提供する。哺乳動物における尿酸値は、任意の従来の測定を用いて定量できる。典型的には、血中尿酸値を定量する。尿酸は、組織中に堆積又は沈殿する結果、蓄積部（例えば痛風結節）となる場合もあり、その蓄積部は血中尿酸濃度を上昇又は低下させることにより影響を受けることもあり、逆に尿酸の循環の一因となることもある。尿酸を減少させるための本発明の方法は、痛風、高尿酸血症、高尿酸血症と診断することが慣例的に正しいとされるレベルに満たない尿酸値上昇、腎臓結石、腎機能不全、心血管疾患、心血管リスク因子及び認知障害などさまざまな状態を治療又は予防するために用いることができる。式 I の化合物を投与すると、尿酸値を低下させることにより、腎臓疾患の進行が遅くなる。尿酸値上昇は心血管疾患のリスク因子として同定されている。高齢者においては、尿酸上昇と認知障害との間に有意な相関が示されている。（Schretlen, D.J. et al., "Serum Uric Acid and Cognitive Function in Community-Dwelling Older Adults", Neuropsychology (Jan. 2007) 21(1): 136-140）。したがって、尿酸を減少させるための本発明の方法は、高齢者における認知障害を含めた認知障害を治療又は予防するために使用できる。レッシュ - ナイハン症候群罹患者は尿酸値が上昇しており、こうした高尿酸血症の多数の結果（痛風など）を患うことはよく知られている。したがって、血中尿酸値を低下させ尿酸の排出を増加させるための本発明は、レッシュ - ナイハン症候群罹患者を治療するために使用できる。

【0224】

血中尿酸の正常範囲は、男性においては 3 . 4 m g / d L ~ 7 . 0 m g / d L の間、閉経前の女性においては 2 . 4 m g / d L ~ 6 . 0 m g / d L の間、小児においては 2 . 5

10

20

30

40

50

mg / dL ~ 5.5 mg / dL の間である。尿酸結晶の形成 / 沈殿は、典型的には、男性においては 6.6 mg / dL 以上の値で、女性においては 6.0 mg / dL 以上の値で生じる。このことから、いわゆる正常範囲内にある尿酸値であっても、望ましくない健康上の結果を有することが（痛風を生じさせることすら）あることが示される。さらに、全体の集団にとっては正常範囲であると思われる値であっても、個人にとっては上昇している場合がある。尿酸上昇による心血管及び他の結果は、こうした「正常な」範囲内の血中濃度を伴って生じる場合が相当ある。したがって、高尿酸血症の診断は、本発明の化合物の有益な効果にとって必ずしも予め必要なものではない。

【0225】

本発明は、痛風、高血圧症、血管炎症、心不全、動脈閉塞、心筋梗塞、脳卒中、子癇前症、子癇、睡眠時無呼吸、腎機能不全（腎不全、末期腎疾患 [ESRD, end stage renal disease] など）、臓器移植、利尿薬、チアジド、シクロスボリン、アスピリン、ビタミンC、ニコチン酸、レボドバ（L-DOPA, levodopa）、細胞傷害薬及びある種の抗菌剤（ピロジナミド（pyrazinamide）など）、肝硬変、甲状腺機能不全、副甲状腺機能不全、肺癌、貧血症、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、腫瘍溶解症候群、甲状腺又は副甲状腺の機能不全、レッシュ - ナイハン症候群、喫煙、アルコール消費及び乾癬に伴う高尿酸血症の治療を包含する。本発明は、痛風、尿酸結晶の形成、腎機能不全、移植後の生着不全又は臓器不全、内皮障害（炎症など）、慢性心不全、動脈閉塞、子癇前症、子癇、高血圧症及び認知障害をもたらす可能性のある高尿酸血症の治療を包含する。痛風を治療するための本発明の方法の実施形態においては、尿酸の組織蓄積部（痛風結節を含むがこれに限定されるものではない）は減少し、痛風の発作の発生及び重症度も低下する。

10

20

【0226】

式Iの化合物又はその塩は、任意の従来の全身投与経路により投与できる。好ましくは、この化合物又はその塩は経口投与される。したがって、この医薬は経口投与用に製剤化されることが好ましい。本発明により用いることができる他の投与経路としては、注射（例えば、静脈内、皮下、筋肉内又は腹膜内の注射）による経直腸的、非経口的な経路、又は経鼻的な経路が挙げられる。

【0227】

本発明の治療の使用及び方法のそれぞれのさらなる実施形態は、式Iの化合物又は薬学的なその塩の実施形態のいずれかを投与することを含む。不必要に冗長になることを避けるため、そのような薬剤及び薬剤群はそれぞれ繰り返さないが、こうした薬剤及び薬剤群は、繰り返された場合と同様に、治療の使用及び方法のこの説明中に組み込まれる。

30

【0228】

ヒト及び非ヒトの哺乳動物対象は両方とも、本発明の治療方法により治療できる。特定の対象のための本発明の特定の活性剤の最適用量は、熟練の臨床家により臨床の場において決定できる。経口投与の場合においては、式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩は、一般に、成人に対し一日用量が 1 mg ~ 2500 mg、より好ましくは 1 mg ~ 1200 mg、より好ましくは 400 mg ~ 1000 mg、より好ましくは 600 mg ~ 800 mg、より好ましくは 600 mg ~ 1000 mg で投与し、1 日当たり 1 回又は 2 回投与する。典型的な成人の平均体重は 60 ~ 70 キログラムであることから、mg / kg として表される適切な用量範囲は、およそ 0.015 ~ 42 mg / kg、より好ましくは 0.015 ~ 20 mg / kg、より好ましくは 6.6 ~ 13 mg / kg、より好ましくは 10 ~ 13 mg / kg mg、より好ましくは 10 ~ 16 mg / kg であり、1 日当たり 1 回又は 2 回投与する。小児を治療するときは、最適用量は患者の医師が決定する。マウスへの経口投与の場合においては、式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩は、一般には、体重 1 キログラム当たりの薬剤の一日用量 1 ~ 300 mg で投与する。化合物 EH（実施例 6、表 6 を参照）の作用強度を考慮して、前記の用量範囲は約 10 倍低いものとすべきである。

40

【0229】

式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩は、他の尿酸低下薬と組み合わせて投与で

50

きる。そのような場合における式Iの化合物又はその塩の用量は、前述のとおりである。式Iの化合物と組み合わせて、従来の、又は治験用の任意の尿酸低下薬を利用できる。そのような薬物の例としては、以下が挙げられる：キサンチンオキシダーゼ阻害薬（アロブリノール（100mg/日～1000mg/日、より典型的には100mg/日～300mg/日）、フェブキソスタット（40mg/日～120mg/日、より具体的には60mg/日～80mg/日）及びオキシブリノールなど）；Puricase / PEG - ウリカーゼ（注射により2週間毎に4mg～12mg）；尿酸排泄剤（スルフィンピラゾン（100mg/日～800mg/日）、プロベネシド（500mg/日）、ロサルタン（25mg/日～200mg/日、より典型的には50mg/日～100mg/日）、フェノフィブレート、JTT-552（URAT-1阻害薬）、ベンズプロマロン（70mg/日～150mg/日）など）及びスタチン（アトルバスタチン（LIPITOR（登録商標））など）。他の尿酸低下薬は、そのような他の薬物の用量の方を低くして投与するか、そのような他の薬物の頻度を低くして投与するか、いずれかにより、その通常量又は通常量未満の量で投与してもよい。10

【0230】

式Iの化合物及び薬学的に許容されるその塩は、痛風発作に伴う疼痛を低下させるために使用される他の薬物、例えば、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID, nonsteroidal antiinflammatory drug）、コルヒチン、コルチコステロイド及び他の鎮痛薬と共に投与できる。20

【0231】

血中尿酸値を低下させる過程においては、式Iの化合物により尿中の尿酸値が高まると考えられる。尿のpHを高め、それにより尿酸の可溶性を高めるために、例えば、クエン酸塩又は重炭酸塩を、式Iの化合物と組み合わせて投与してもよい。

【0232】

式Iの化合物又は塩と、1又は複数の他の尿酸低下薬、鎮痛薬及びpH上昇剤との混合剤（admixture）を対象に投与してもよい。或いは、式Iの化合物又は塩、及び、1又は複数の他の尿酸低下薬、鎮痛薬及びpH上昇剤は、共に混合されて混合物を形成するのではなく、対象に別個に投与される。活性成分を共に混合して単一の混合物又は組成物を形成しないときは、活性成分を、1又は複数単位の経口用量の式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩と、1又は複数単位の経口用量の1又は複数の他の尿酸低下薬、鎮痛薬及びpH上昇剤と、式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を他の活性成分と組み合わせて投与するための取扱説明書とを備えるキットの形態で提供すると便利である。好ましくは、キットの構成要素は、箱又はプリスター・パックなどに入った形で、一緒に包装される。30

【0233】

医薬組成物

本発明は、式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩と、任意選択で薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。本発明の医薬組成物のさらなる実施形態は、前述の生物学的活性剤の実施形態のいずれか1つを含む。不必要に冗長になることを避けるため、そのような薬剤及び薬剤群はそれぞれ繰り返さないが、そうした薬剤及び薬剤群は、繰り返された場合と同様に、医薬組成物のこの説明中に組み込まれる。40

【0234】

好ましくは、この組成物は、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、ハード又はソフトタイプのゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の形態で経口投与用に構成される。一般に、この経口組成物は、1mg～2500mg、より好ましくは1mg～1200mg、好ましくは400mg～1000mg、より好ましくは600mg～800mg、より好ましくは600mg～1000mgの式Iの化合物又はその塩を含むことになる。対象にとっては、1日当たり1又は2個の錠剤、コーティング錠、糖衣錠又はゼラチンカプセル剤を飲みこむことは手軽である。しかし、この組成物は、例えば坐剤の形態での経直腸投与、例えば注射液剤の形態での非経口投与、又は経鼻投与など、任意の他の従来の50

全身投与手段による投与用に構成することもできる。

【0235】

この活性成分は、医薬組成物の作製のために、薬学上不活性な無機又は有機の担体を用いて加工してもよい。乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩などを、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠及びハードゼラチンカプセル剤用のそのような担体として使用できる。ソフトゼラチンカプセル剤用の適当な担体は、例えば、植物油、蝋、脂肪、半固体及び液体のポリオールなどである。しかし、活性成分の性質によっては、ソフトゼラチンカプセルの場合においては、ソフトゼラチン自体以外の担体は通常必要ではない。液剤及びシロップ剤の作製用の適当な担体は、例えば、水、ポリオール、グリセロール、植物油などである。坐剤用の適当な担体は、例えば、天然又は硬化タイプの油、蝋、脂肪、半液体又は液体のポリオールなどである。

【0236】

この医薬組成物は、さらに、保存剤、可溶化剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、香味剤、浸透圧を変化させるための塩、緩衝剤、コーティング剤又は抗酸化剤を含有してもよい。

【0237】

本発明は、以下の実施例を参考することによりさらによく理解されると思われるが、この実施例は、本明細書中に記載の本発明を例証するものであるが、これを限定するものではない。

【実施例】

20

【実施例1】

【0238】

4名の健康で正常な男女5群が、ランダム化二重盲検臨床試験において、漸増用量の化合物B I (1群当たりn=3)又はプラセボカプセル (1群当たりn=1)の単回経口投与を受けた。試験治療薬の投与前及び24時間後に血中尿酸値を測定した。化合物B Iは、50mg、100mg、200mg、400mg又は800mgの用量で投与した。

【0239】

単回用量の化合物B Iを投与した結果、尿酸値は顕著に用量依存的に減少した。プラセボを摂取した対象においては、尿酸値は上昇した。(表1)

【0240】

30

表1.

試験治療薬の単回投与後の尿酸値の変化率(%)

試験治療薬(N)	平均変化率(%)
プラセボ(5)	+8.4
B I 50 (3)	-8.8
B I 100 (3)	-13.4
B I 200 (3)	-18.9
B I 400 (3)	-35.0
B I 800 (3)	-32.7

【実施例2】

40

【0241】

8名の健康で正常な男女2群が、ランダム化二重盲検臨床試験において、800mgの化合物B Iを1日1回(1群当たりn=6)又は400mgの化合物B Iを1日2回(1群当たりn=6)又はプラセボカプセル(1群当たりn=2)のいずれかの経口投与を受けた。試験治療薬の投与前、試験治療薬の第1回投与の24時間後、及び、連続7日の試験治療薬投与後、血中尿酸値を測定した。

【0242】

単回用量の化合物B Iを投与した結果、化合物B Iを摂取した患者群両方において尿酸値は顕著に減少し(表2)、7日間毎日投与した場合も同様であった(表3)。プラセボカプセルを摂取した患者における尿酸値は、第1回投与の24時間後のベースラインと比

50

較して上昇しており、7日間毎日プラセボを摂取した後では変化はなかった。

【0243】

表2.

試験治療薬の単回投与後の尿酸値の変化率(%)

試験治療薬(N)	平均変化率(%)
プラセボ(4)	+4.9
B I 400(1日2回)(6)	-54.0
B I 800(1日1回)(6)	-45.3

【0244】

表3.

10

試験治療薬の毎日7日間投与後の尿酸値の変化率(%)

試験治療薬(N)	平均変化率(%)
プラセボ(4)	+0.5
B I 400(1日2回)(6)	-56.7
B I 800(1日1回)(6)	-53.2

【実施例3】

【0245】

化合物B Iは、ウリカーゼ阻害薬のオキソノ酸カリウムで処置したマウスの尿中での尿酸排泄を増加させる

高尿酸血症を誘導するためのモデルは、尿酸のアラントインへの分解の遅延をもたらすウリカーゼ(尿酸オキシダーゼ)阻害薬のオキソノ酸カリウムの使用を含む。ヒトはウリカーゼ活性をほとんど又は全くもたないため、この酵素をオキソノ酸カリウム(postassium oxonate)で阻害すると、マウスの尿酸処理はヒトの尿酸処理への類似性が高くなる。この試験においては、生後11週間のオスのC57/B16マウス(Harlan社製, Frederick, MD)を使用した(実験群当たり8匹)。マウスは標準的な齧歯動物用の固形飼料を摂取しており、固形飼料はオキソノ酸カリウム投与の1時間前に撤去した。マウスに、0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC, hydroxypropylmethylcellulose)中に懸濁させたオキソノ酸カリウム(300mg/kg)を腹腔内注射(i.p.)で投与した。90分後、マウスは、アロプリノール(20mg/kg、Sigma社製, Saint Louis, MO)、ベンズプロマロン(30mg/kg又は100mg/kg、Sigma社製)又は化合物B I(100mg/kg)又は媒体(1% HPMC)の経口投与による処置を受け、採尿を開始した。薬物処置の1時間後、3時間後及び5時間後に採尿を実施し、比色定量アッセイ(BioVision Research Products社製, Mountain View, California)を用いて尿酸を測定した。

20

【0246】

薬物投与の3~5時間後の間に採取した尿中では、化合物B Iは、オキソノ酸塩対照群に対し尿酸排泄の有意な増加を誘導した。ベンズプロマロンも、両方の用量において尿中の尿酸濃度の増加を誘導したが、化合物B Iより程度は低かった。肝臓及び他の組織中の尿酸合成を阻害するアロプリノールは、尿中の尿酸濃度を低下させた。(表4及び図1)。

30

【0247】

40

【表1】

表4

実験群	尿中尿酸(mg/dL)
オキソン酸塩300mg/kg i.p.(対照)	118 ± 7
オキソン酸塩i.p.+化合物BI100mg/kg経口	293 ± 13 **
オキソン酸塩i.p.+アロプリノール20mg/kg経口	79 ± 5
オキソン酸塩i.p.+ベンズプロマロン30mg/kg経口	185 ± 12 *
オキソン酸塩i.p.+ベンズプロマロン100mg/kg経口	173 ± 8 *

*=オキソン酸塩群より高い、P<.05

10

**=オキソン酸塩群、ベンズプロマロン群又はアロプリノール群より高い、P<.05

【実施例4】

【0248】

実施例1において前述した要領で、3群それぞれ4名の健康で正常な男女への試験化合物の単回経口投与の直前、並びに投与の1時間後、2時間後、4時間後、6時間後、12時間後及び24時間後の時点で採取した血漿試料を分析して、尿酸値を定量した。ランダム化二重盲検臨床試験において、化合物BI(1群当たりn=3)又はプラセボカプセル(1群当たりn=1)を投与した。化合物BIを200mg、400mg又は800mgの用量で摂取している患者から、指示された時点で採取した血漿試料を-70で保存し、追って分析した。

20

【0249】

単回用量の化合物BIを投与した結果、3群全てにおいて尿酸値は有意に用量依存的に低下した(図2)。プラセボ摂取対象においては、24時間の期間を通じ、尿酸値はベースライン値と比較して上昇していた。プラセボ摂取対象における尿酸値は、12時間まではベースラインから確実に上昇し、その後24時間時点でベースライン近くの値に低下したが、これは、血清尿酸値における日周リズムを反映していた。これに対し、化合物BI摂取対象全てにおける尿酸値は、6時間時点までは各群の最低値又はその近くまで低下した。最大用量の化合物BI摂取群の尿酸値は、6時間時点及び12時間時点でほぼ同一であり、12~24時間の間にさらに低下した。

30

【0250】

これらの結果から、化合物BIを投与するとプラセボ投与と比較して24時間の期間を通じて尿酸値を低下させることができること、及び、最大単回用量の化合物BI(800mg)を投与すると、24時間の期間を通じて尿酸値は最低となったことが示される。

【実施例5】

【0251】

臨床試験に参加している16名の男女を、プラセボカプセル(n=対象4名)、化合物BI400mgを1日2回(n=対象6名)、又は、化合物BI800mgを1日1回(n=対象6名)連続7日間のいずれかを摂取するようにランダムに割り付けた。試験の7日目に被験物質を最初に投与する前(0時点)、並びに、投与の1時間後、2時間後、4時間後、9時間後、11時間後、13時間後、18時間後及び24時間後に採取した血漿試料を-70で保存し、追って尿酸を分析した。(この実施例5は、実施例2に記載の実験の続きである。)

40

【0252】

化合物BI摂取対象両群における尿酸値は、試験1日目の0時点と比較して、又、いずれの日を通じたプラセボの値と比較しても、7日目の0時点では有意に低下していた。化合物BIでの処置群における尿酸値は、7日目を通じてプラセボ値より有意に低いままであった(図3)。

【0253】

50

試験の7日間の過程にわたり毎日プラセボカプセルを摂取する対象における7日目を通じた尿酸値は、図3を図2と比較することによりわかるように、プラセボにより実質的には影響を受けず、実施例4に記載の試験の最初の24時間の期間を通じて観察されたプラセボの値に極めて匹敵していた。（実施例4／図2には、実施例5／図3からの異なる患者群が含まれた。）

【0254】

この結果から、化合物B1を7日間毎日投与した場合には、尿酸への患者の暴露は、1日のみの処置の場合に観察されるよりさらに大幅に減少したことが示される。

【実施例6】

【0255】

URAT1阻害アッセイ

URAT1（尿酸輸送体1，Uric Acid Transporter 1）は、腎尿細管中の頂端膜上で発現する。URAT1は、尿から血中への尿酸の再取込みを媒介する。URAT1を阻害すると、尿中の尿酸の排泄の増加、したがって、血清尿酸濃度を低下させる薬物に対する潜在的様式の作用がもたらされる。例えば、プロベネシド及びベンズプロマロンは、痛風及び高尿酸血症の治療に臨床的に使用されており、これらの薬物は両方ともURAT1に作用して尿酸の再取込みを減少させる。しかし、ベンズプロマロンは、URAT1とは無関係の機序による肝毒性を理由に市場から引き揚げられ、プロベネシドは、多数の輸送タンパク質に作用する結果、さまざまな他の薬物と相互作用する。

【0256】

インピトロでのURAT1アッセイは、血清尿酸の減少において強力な活性を有する化合物を同定するには有用である。適当なアッセイには、細胞（例えば、ヒト胚腎細胞「HEK, human embryonic kidney」）に、ヒトURAT1をコードするベクターを形質移入し、次いで、放射線標識した尿酸を取り込む形質移入細胞の能力を定量することが含まれる。URAT1阻害薬としての化合物の活性は、形質移入細胞による尿酸取込みを遮断する能力により評価される。

【0257】

試験化合物及び化学薬品：

ベンズプロマロン（Sigma社製，Cat.No.B5774）、プロベネシド（Sigma社製，Cat.No.P8761）、DMSO（Sigma社製，Cat.No.D-2650）、[8-¹⁴C]尿酸（50～60mCi / mmol、American Radio Chemicals社製，Cat. No. ARC0513）。

【0258】

発現ベクター中のhURAT1のサブクローニング：

hURAT1 cDNAを含有するプラスミドベクターpCMV6-XL5（Cat. No. SC125624）と、発現ベクターpCMV6-Neo（Cat. No.pCMVNEO）とをOrigene Technologies, Inc.社から入手した。完全長のhURAT1 cDNAをベクターpCMV6-XL5から得て、これを発現ベクターpCMV6-Neo中にサブクローニングして、hURAT1発現プラスミドpCMV6-hURAT1を創出した。自動DNA配列決定法により配列を検証した。

【0259】

URAT1発現プラスミドの細胞培養、形質移入、及び、hURAT1を安定して発現するHEK細胞の確立：

10%FBS及び2mM L-グルタミンを添加したEMEM中でヒト胚腎293（HEK, Human embryonic kidney）細胞（ATCC, Cat No. CRL-1573）を培養し、37℃、5% CO₂の条件でインキュベートした。形質移入実験のために、60mmの皿上に1皿当たり培地1mLで細胞を播いた。18～24時間のインキュベーション後、メーカーの取扱説明書に従ってリポフェクチン形質移入剤を用いて（Invitrogen社製，Cat.No.18292）、細胞にプラスミドpCMV6-hURAT1又は発現ベクターpCMV6-Neoを形質移入した。形質移入後、EMEM培地中で72時間細胞を培養し、次いで、1mg / mLのゲネチシン（GIBCO社製，Cat. No 10131）を加えることにより、安定な形質移入

10

20

30

40

50

体を選抜した。逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (R T - P C R , reverse transcription polymerase chain reaction) 法を用いて、h U R A T 1 を発現する安定な形質移入体 (以後、本明細書中では h U R A T 1 - H E K 細胞と呼ぶ)、又は、発現ベクター p C M V 6 - N e o のみを有する細胞 (以後、本明細書中では m o c k - H E K 細胞と呼ぶ) を検証した。

【 0 2 6 0 】

[8 - 14 C] 尿酸取込みアッセイ :

h U R A T 1 - H E K 細胞及び m o c k - H E K 細胞を、E M E M 培地中 3×10^5 の濃度でポリ - D - リシン細胞培養 24 ウェルプレート (Becton Dickinson社製, Cat. No. 354414) 中に播き、一晩インキュベートした。 [8 - 14 C] 尿酸 (55 m C i / m m o 1) を含有する反応溶液を最終濃度 50 μ M で、125 mM グルコン酸ナトリウム、4.8 mM グルコン酸カリウム、1.3 mM カルシウム、5.6 mM グルコース、1.2 mM 硫酸マグネシウム、1.2 mM KH_2PO_4 及び 25 mM H E P E S (p H 7.4) を含有するハンクス平衡塩溶液 (H B S S , Hanks' balanced salt solution) 中の、試験化合物を入れたものと入れないものとを調製した。取込みアッセイが開始する前に、培養培地を除去し、細胞を H B S S 0.6 m l 中で 5 分間インキュベートした。その後 H B S S を除去し、調製済の反応溶液を各ウェル中に加え、室温で 5 分間インキュベートした。次いで反応溶液を除去し、冷 H B S S 0.6 m l で細胞を 2 回洗浄し、0.1 M Na O H 0.2 m l で 20 分間溶解させた。シンチレーション液 (Opti Phase SuperMIX, PerkinElmer社製, Cat No. 1200-439) 1 m l の入ったシンチレーションバイアル中に細胞溶解物を移し、Microbeta 計数装置 (1450, Wallac Jet, PerkinElmer社製) 中で放射能を計数した。試験化合物を D M S O 中で溶解させ、試験化合物の入っていない m o c k - H E K 細胞及び h U R A T 1 - H E K 細胞のウェル中に同じ濃度の D M S O を加えた。各試験化合物について、取込みアッセイを 2 回実施し、3 連で実施した。各試験条件についての細胞の尿酸取込みを、D M S O 対照と比較した平均阻害率 (%) として示した。D M S O の入っているウェルについて得た放射能値を、細胞の 100 % 取込みとして採用した。観察された濃度 - 阻害率 (%) データを S 字濃度 - 効果モデル :

$$I C 50^{\wedge} \text{ 勾配} = [(100^* \text{ 濃度}^{\wedge} \text{ 勾配}) / \text{阻害} (\%)] - \text{濃度}^{\wedge} \text{ 勾配}$$

に当てはめた。

Data Analysis Toolbox (商標) (MDL Information Systems社製, San Leandro, CA, U S A) を用いた非線形最小二乗回帰分析により、I C ₅₀ 及び勾配の推定値とその 95 % 信頼限界とを定量した。

【 0 2 6 1 】

U R A T 1 阻害薬としての化合物の活性を評価するために、尿酸取込みの阻害率 (%) を、典型的には、10 マイクロモルの薬物濃度で評価した (表 5)。いくつかの化合物についての I C - 50 値の定量のために、追加的な薬物濃度を試験した (表 6)。

【 0 2 6 2 】

【表2】

表5. 10 μmの濃度の試験化合物が H U R A T 1 - H E K 細胞中の ¹⁴C 尿酸取込みに及ぼす阻害効果

試験化合物	阻害率(%)	S.D.
AB	3.7	3.29
AF	41.30	
AG	5.99	
AH	26.78	
AI	2.3	
AM	0.0	
AN	54.44	
AT	7.95	
AW	61.93	
AY	8.9	
BH	62.40	5.47
BI	86.07	
BJ	81.76	
BM	22.21	
BP	76.50	
BS	28.60	
BT	51.80	
CF	96.50	
EB	21.57	
CD	63.5	
CQ	84.84	
DP	60.51	
CK	88.00	
CM	88.96	
CR	60.60	
DR	68.30	
DS	75.00	
DT	89.12	
DU	30.52	
DN	45.38	0.47
DV	79.55	
DO	80.30	
DQ	99.40	
EA	49.00	
DW	54.00	
DX	64.00	
DY	85.20	
DZ	26.90	
EC	89.12	
ED	79.55	1.79
EE	90.1	
EF	90.35	
EG	89.68	
EH	95.86	
EI	93	

【0263】

【表3】

表6：

化合物	IC50値 (μM)
CQ	1.33
CM	1.01
CK	2.69
DT	0.33
DQ	0.18
DY	1.88
CF	0.53
BI	0.95
DV	0.89
BP	4.39
EC	0.33
ED	0.89
EF	0.59
EH	0.08
ベンズプロマロン	0.75
プロベネシド	174

10

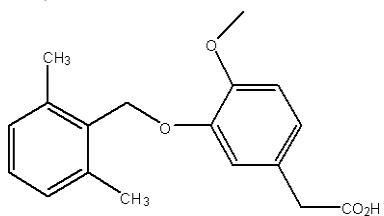
20

30

【実施例7】

【0264】

【化40】



【0265】

2-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸

【0266】

ステップA：エチル2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)アセテートの調製

40

50

:

無水エタノール(100ml)中の2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)酢酸(9.82g、53.90mmol)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(1.15g、6.0mmol)の攪拌溶液を、4時間、又は、出発物質が全て消費されるまで還流させた。この反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、1M HClで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(hex:酢酸エチル、2:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

¹H NMR(270MHz, CDCl₃): 1.2(t, 3H); 3.6(s, 2H); 3.8(s, 3H); 4.1(q, 2H); 6.6~6.8(m, 3H)。

【0267】

10

ステップB:エチル2-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル)アセテートの調製:

THF(20ml)中の2,6-ジメチルベンジルアルコール(3.23g、23.7mmol)及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル(DIAD, diisopropyl azodicarboxylate、5.23g、25.9mmol)の溶液を、THF(100ml)中のエチル2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)アセテート(ステップA、5.48g、26.12mmol)及びトリフェニルホスフィン(6.79g、25.9mmol)の溶液に0で滴加した。この反応混合物を室温で4時間攪拌し、エーテルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(hex:酢酸エチル、4:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

¹H NMR(270MHz, CDCl₃): 1.2(t, 3H); 2.3(s, 6H); 3.5(s, 2H); 3.8(s, 3H); 4.1(q, 2H); 5.1(s, 2H); 6.9(m, 2H); 7.15~7.35(m, 4H)。

【0268】

20

ステップC:2-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸の調製:

無水エタノール(120ml)中のエチル2-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル)アセテート(ステップB、7.86g、24mmol)の攪拌溶液に、1N NaOH(50ml)を室温で加えた。この反応混合物を、3時間、又は、出発物質が全てなくなるまで攪拌し、濃縮し、クロロホルムで希釈し、1M HClにより酸性化して、pHを3.5~4にした。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(クロロホルム:メタノール、95:5、酢酸を添加)を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体物としての標題化合物を得た。

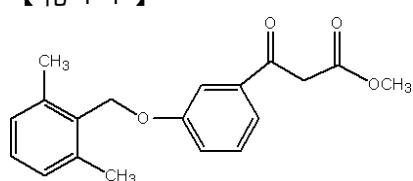
¹H NMR(270MHz, CDCl₃): 2.3(s, 6H); 3.5(s, 2H); 3.8(s, 3H); 5.1(s, 2H); 6.9(m, 2H); 7.15~7.35(m, 4H)。

【実施例8】

30

【0269】

【化41】



【0270】

40

メチル3-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)-3-オキソプロパノエート

ステップA:メチル3-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)-3-

50

オキソプロパノエートの調製：

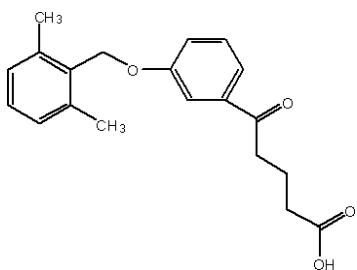
D M F (1 0 0 m l) 中の 3 - (2 , 6 - ジメチルベンジルオキシ) アセトフェノン (1 0 . 4 0 g 、 4 3 . 3 m m o l) 及び炭酸ジメチル (6 4 m l) の溶液に、 N a H (6 0 % 油分散、 2 . 3 8 g 、 9 9 m m o l) を加えた。その結果得られる混合物を室温で 2 時間攪拌し、水性 H C 1 でクエンチし、ジエチルエーテル (2 倍) で抽出した。有機層を合わせたものを水、ブラインで洗浄し、 N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ヘキサン：酢酸エチル (2 : 1) で溶出させるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

¹ H N M R (2 7 0 M H z , C D C 1 ₃) : 2 . 4 (s , 6 H) ; 3 . 8 (s , 3 H) ; 4 . 0 (s , 2 H) ; 5 . 1 (s , 2 H) ; 7 . 1 (d d , 2 H) ; 7 . 2 (m , 2 H) ; 7 . 4 (t , 1 H) ; 7 . 5 ~ 7 . 6 (m , 2 H) . 10

【実施例 9】

【0271】

【化42】



20

【0272】

5 - (3 - (2 , 6 - ジメチルベンジルオキシ) フェニル) - 5 - オキソペンタン酸
ステップ A : エチル 3 - (3 - (2 , 6 - ジメチルベンジルオキシ) フェニル) - 3 -
オキソプロパノエートの調製：

D M F (5 0 m l) 中の 3 - (2 , 6 - ジメチルベンジルオキシ) アセトフェノン (5 . 2 0 g 、 2 1 . 6 m m o l) 及び炭酸ジエチル (4 3 . 4 9 g 、 3 6 8 m m o l) の溶液に、 N a H (6 0 % 油分散、 1 . 6 1 g 、 4 0 . 2 m m o l) を加えた。その結果得られる混合物を室温で 2 時間攪拌し、水性 H C 1 でクエンチし、ジエチルエーテル (2 倍) で抽出した。有機層を合わせたものを水、ブラインで洗浄し、 N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ヘキサン：酢酸エチル (4 : 1) で溶出させるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。 30

¹ H N M R (2 7 0 M H z , C D C 1 ₃) : 1 . 3 (t , 3 H) ; 2 . 4 (s , 6 H) ; 4 . 0 (s , 2 H) ; 4 . 1 (q , 2 H) ; 5 . 1 (s , 2 H) ; 7 . 1 (d d , 2 H) ; 7 . 2 (m , 2 H) ; 7 . 4 (t , 1 H) ; 7 . 5 ~ 7 . 6 (m , 2 H) 。

【0273】

ステップ B : ジエチル 2 - (3 - (2 , 6 - ジメチルベンジルオキシ) ベンゾイル) ペンタンジオエートの調製：

t - プチルアルコール (5 0 m l) 中のエチル 3 - (3 - (2 , 6 - ジメチルベンジルオキシ) フェニル) - 3 - オキソプロパノエート (ステップ A 、 5 g 、 1 6 . 0 2 m m o l) の溶液に、カリウム t e r t - プトキシド (t - プチルアルコール中に 1 M 、 1 . 9 8 8 g 、 1 7 . 7 m m o l) の溶液を加え、反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。この反応混合物にエチル 3 - ブロモプロピオネートを滴加し、さらに 2 時間攪拌を続けてから 1 M H C 1 中に注ぎ、酢酸エチル (2 倍) で抽出し、ブラインで洗浄し、 N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ヘキサン：酢酸エチル (2 : 1) で溶出させるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。 40

【0274】

ステップ C : 5 - (3 - (2 , 6 - ジメチルベンジルオキシ) フェニル) - 5 - オキソペンタン酸の調製

メタノール (5 0 m l) 中のジエチル 2 - (3 - (2 , 6 - ジメチルベンジルオキシ)

50

ベンゾイル)ペンタンジオエート(ステップB、1.66g、4.0mmol)の溶液に、1N NaOH(17ml)を室温で加えた。反応混合物を14時間、又は、出発物質が全てなくなるまで攪拌し、濃縮し、クロロホルム中で希釈させ、1M HClで洗浄して、pHを3.5~4にした。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、クロロホルム:メタノール(95:5、酢酸を添加)で溶出させるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

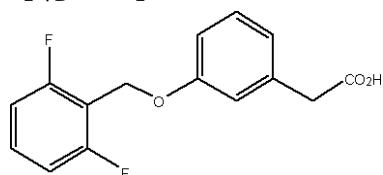
¹H NMR(270MHz, CDCl₃) : 2.1(m, 2H); 2.4(s, 6H); 2.5(t, 2H); 3.1(t, 2H); 5.1(s, 2H); 7.1(dd, 2H); 7.2(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.5~7.6(m, 2H)。

【実施例10】

10

【0275】

【化43】



【0276】

2-(3-(2,6-ジフルオロベンジルオキシ)フェニル)酢酸

ステップA:エチル2-(3-ヒドロキシフェニル)アセテートの調製:

20

無水エタノール(250ml)中の2-(3-ヒドロキシフェニル)酢酸(25g、164.3mmol)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(3.49g、18.3mmol)の攪拌溶液を、4時間、又は、出発物質が全て消費されるまで還流させた。この反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、1M HClで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(hex:酢酸エチル、4:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

¹H NMR(270MHz, CDCl₃) : 1.2(t, 3H); 3.6(s, 2H); 4.1(q, 2H); 6.6~6.8(m, 3H)。

【0277】

ステップB:エチル2-(3-(2,6-ジフルオロベンジルオキシ)フェニル)アセテートの調製:

30

DMF(20ml)中のエチル2-(3-ヒドロキシフェニル)アセテート(4g、22.2mmol)の攪拌溶液に、炭酸カリウム(4g、28.9mmol)を室温で加えてから、2,6-ジフルオロベンジルブロミド(5.06g、24.4mmol)を滴加した。この反応混合物を12時間攪拌し、酢酸エチル中に取り、水(2倍)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(hex:酢酸エチル、4:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

¹H NMR(270MHz, CDCl₃) : 1.2(t, 3H); 3.6(s, 2H); 4.1(q, 2H); 5.1(s, 2H); 6.9(m, 5H); 7.2~7.35(m, 2H)。

40

【0278】

ステップC:2-(3-(2,6-ジフルオロベンジルオキシ)フェニル)酢酸の調製:

無水エタノール(120ml)中のエチル2-(3-(2,6-ジフルオロベンジルオキシ)フェニル)アセテート(ステップB、7.86g、24mmol)の攪拌溶液に、1N NaOH(50ml)を室温で加えた。3時間、又は、出発物質が全て消費されるまで反応混合物を攪拌し、この反応混合物を濃縮し、クロロホルムで希釈し、1M HClで洗浄してpHを3.5~4とした。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(クロロホルム:メタノール、95:5、酢酸

50

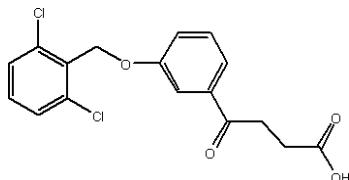
を添加)を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体物としての標題化合物を得た。

¹ H NMR (270 MHz, CDCl₃) : 3.6 (s, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 5H); 7.2~7.35 (m, 2H)。

【実施例11】

【0279】

【化44】



10

【0280】

4-(3-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)フェニル)-4-オキソブタン酸

ステップA: 4-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)アセトフェノンの調製:

THF (50 ml) 中の 2,6-ジクロロベンジルアルコール (15 g, 84.7 mmol) 及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル (DIAD, diisopropyl azodicarboxylate, 18.66 g, 92.2 mmol) の溶液を、THF (200 ml) 中の 3-ヒドロキシアセトフェノン (11.53 g, 84.7 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (24.22 g, 92.3 mmol) の溶液に 0 度滴加した。室温で 4 時間、反応混合物を攪拌し、エーテルで希釈し、水、1N NaOH 及びブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム (hex: 酢酸エチル、4:1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

¹ H NMR (270 MHz, CDCl₃) : 2.5 (s, 3H); 5.3 (s, 2H); 7.2~7.3 (m, 2H); 7.4 (m, 3H); 7.6 (m, 2H)。

【0281】

ステップB: エチル4-(3-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)フェニル)-4-オキソブタノエートの調製:

乾燥 THF (100 ml) 及び DMPU (30 ml) 中の 4-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)アセトフェノン (ステップA、12 g, 40.6 mmol) の攪拌溶液に、アルゴン下で -65 度にてリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF 中に 1M、47.21 ml) の溶液を加えた。-65 度での攪拌の 10 分後、エチルプロモアセート (10.18 g, 61 mmol) を素早く加えた。反応混合物をさらに 10 分間攪拌してから、室温にて 4 時間温めた。粗混合物を酢酸エチル中に取り、水及びブラインで洗浄した。水層を酢酸エチルでさらに 1 回抽出した。有機層を合わせたものを Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム (酢酸エチル:ヘキサン、1:4) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

¹ H NMR (270 MHz, CDCl₃) : 1.2 (t, 3H); 2.8 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 4.4 (q, 2H); 5.3 (s, 2H); 7.2~7.3 (m, 2H); 7.4 (m, 3H); 7.6 (m, 2H)。

【0282】

ステップC: 4-(3-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)フェニル)-4-オキソブタン酸の調製:

無水エタノール (100 ml) 中の エチル4-(3-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)フェニル)-4-オキソブタノエート (ステップB、14.86 g, 39 mmol) の溶液を、室温にて 1N NaOH (60 ml) で処理した。3 時間、又は、出発物質が全てなくなるまで反応混合物を攪拌し、濃縮し、クロロホルムで希釈し、1M HCl で洗浄して pH を 3.5~4 とした。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム (クロロホルム:メタノール、95:5、酢酸を添加) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体物としての標題

20

30

40

50

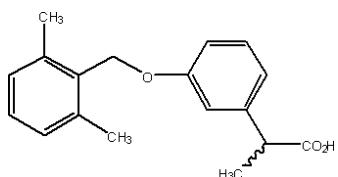
化合物を得た。

¹ H NMR (270 MHz, CDCl₃) : 2.8 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 5.3 (s, 2H); 7.2~7.3 (m, 2H); 7.4 (m, 3H); 7.6 (m, 2H)。

【実施例12】

【0283】

【化45】



10

【0284】

2-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)プロパン酸

ステップA：エチル2-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)アセテートの調製：

THF (30 ml) 中の 2,6-ジメチルベンジルアルコール (5.25 g, 38.6 mmol) 及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル (DIAD, diisopropyl azodicarboxylate, 8.49 g, 42 mmol) の溶液を、THF (100 ml) 中の エチル3-ヒドロキシフェニルアセテート (6.66 g, 37 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (11 g, 42 mmol) の溶液に滴加した。室温で4時間、反応混合物を攪拌し、エーテルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム (hex : 酢酸エチル、4 : 1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

¹ H NMR (270 MHz, CDCl₃) : 1.2 (t, 3H); 2.3 (s, 6H); 3.5 (s, 2H); 4.1 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.15~7.35 (m, 5H)。

【0285】

ステップB：エチル4-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)プロパノエートの調製：

乾燥 THF (100 ml) 中の エチル2-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)アセテート (ステップA、6.35 g, 21.3 mmol) の攪拌溶液に、アルゴン下で -65 にてリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF 中に 1.0 M、31.91 ml) の溶液を加えた。-65 での攪拌の 10 分後、ヨードメタン (15.12 g, 106.5 mmol) を素早く加えた。反応混合物を室温にて 6 時間温めた。粗混合物を酢酸エチル中に取り、水 (2倍) で洗浄した。水層を酢酸エチルでさらに 1 回抽出した。有機層を合わせたものを、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム (エーテル : ヘキサン、1 : 5) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

¹ H NMR (270 MHz, CDCl₃) : 1.2 (t, 3H); 1.5 (m, 3H); 2.4 (s, 6H); 3.7 (m, 1H); 4.1 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.15~7.35 (m, 5H)。

【0286】

ステップC：4-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)プロパン酸の調製：

無水エタノール (30 ml) 中の エチル4-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)プロパノエート (ステップB、1.30 g, 4.2 mmol) の溶液を、室温にて 1 N NaOH (10 ml) で処理した。3時間、又は、出発物質が全てなくなるまで反応混合物を攪拌し、濃縮し、クロロホルムで希釈し、1 M HCl により酸性化して pH を 3.5~4 とした。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過

20

30

40

50

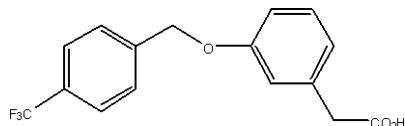
し、濃縮し、シリカゲルカラム（クロロホルム：メタノール、95:5、酢酸を添加）を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体物としての標題化合物を得た。

¹ H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1.5 (m, 3 H); 2.4 (s, 6 H); 3.7 (m, 1 H); 5.1 (s, 2 H); 6.9 (m, 2 H); 7.15 ~ 7.35 (m, 5 H).

【实施例 1 3】

【 0 2 8 7 】

【化 4 6 】



[0 2 8 8]

2 - (3 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) フェニル) 酢酸
 ステップ A : エチル 2 - (3 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) フェニル) アセテートの調製 :

D M F (2 0 m l) 中のエチル 2 - (3 - ヒドロキシフェニル) アセテート (7 . 3 g 、 3 0 . 5 m m o l) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (5 . 4 7 g 、 3 9 . 6 m m o l) を室温で加えてから、4 - トリフルオロメチルベンジルプロミド (6 . 0 4 g 、 3 3 . 6 m m o l) を滴加した。反応混合物を 1 2 時間攪拌し、酢酸エチル中に取り、水 (2 倍) 、ブラインで洗浄し、 $N a_2 S O_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム (h e x : エーテル、 5 : 1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

¹ H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1.2 (t, 3 H); 3.7 (s, 2 H); 4.1 (q, 2 H); 5.1 (s, 2 H); 6.9 (m, 3 H); 7.2 (t, 1 H); 7.5 ~ 7.7 (m, 4 H)。

〔 0 2 8 9 〕

ステップB：2-(3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)フェニル)酢酸の調製：

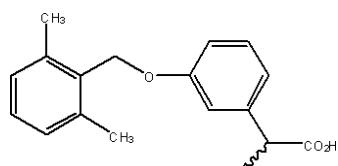
無水エタノール(70ml)中のエチル2-(3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)フェニル)アセテート(ステップA、6g、17.7mmol)の攪拌溶液に、室温にて1N NaOH(36ml)を加えた。3時間、又は、出発物質が全てなくなるまで反応混合物を攪拌し、濃縮し、クロロホルムで希釈し、1M HClにより酸性化してpHを3.5~4とした。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(クロロホルム:メタノール、95:5、酢酸を添加)を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、白色の固形物としての標題化合物を得た。

¹ H NMR (270 MHz, CDCl₃) : 3.7 (s, 2 H) ; 5.1 (s, 2 H) ; 6.9 (m, 3 H) ; 7.2 (t, 1 H) ; 7.5 ~ 7.7 (m, 4 H) .

【实施例 1 4】

【 0 2 9 0 】

【化 4 7】



〔 0 2 9 1 〕

2-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)ブタン酸

10

20

30

40

50

ステップA：エチル2-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)アセテートの調製：

T H F (30m l) 中の 2,6-ジメチルベンジルアルコール (5.25g, 38.6 mmol) 及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル (D I A D, diisopropyl azodicarboxylate, 8.49g, 42mmol) の溶液を、T H F (100m l) 中のエチル3-ヒドロキシフェニルアセテート (6.66g, 37mmol) 及びトリフェニルホスフィン (11g, 42mmol) の溶液に滴加した。室温で4時間、反応混合物を攪拌し、エーテルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム (hexane : 酢酸エチル、4 : 1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

¹ H N M R (270 M H z, C D C 1₃) : 1.2 (t, 3 H) ; 2.3 (s, 6 H) ; 3.5 (s, 2 H) ; 4.1 (q, 2 H) ; 5.1 (s, 2 H) ; 6.9 (m, 2 H) ; 7.15 ~ 7.35 (m, 5 H)。

【0292】

ステップB：エチル4-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)ブタノエートの調製：

乾燥 T H F (60m l) 中のエチル2-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)アセテート (ステップA、4.79g, 16.0mmol) の攪拌溶液に、アルゴン下で -78 にてリチウムジイソプロピルアミド (T H F 中に 1.0 M, 25m l) の溶液を滴加してから、ヘキサメチルホスホラミド (H M P A, hexamethylphosphoramide, 15m l) を加えた。-78 での攪拌の15分後、ヨードエタン (12.53g, 80.3mmol) を素早く加えた。反応混合物を室温にて16時間温めた。粗混合物を飽和 NH_4Cl でクエンチし、エーテル (2倍) で抽出した。有機層を合わせたものをブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、シリカゲルカラム (酢酸エチル : ヘキサン、1 : 4) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

¹ H N M R (270 M H z, C D C 1₃) : 1.0 (t, 3 H) ; 1.2 (m, 3 H) ; 1.8 (m, 1 H) ; 2.1 (m, 1 H) ; 2.4 (s, 6 H) ; 3.4 (m, 1 H) ; 4.1 (q, 2 H) ; 5.1 (s, 2 H) ; 6.9 (m, 2 H) ; 7.15 ~ 7.35 (m, 5 H)。

【0293】

ステップC：4-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)ブタン酸の調製：

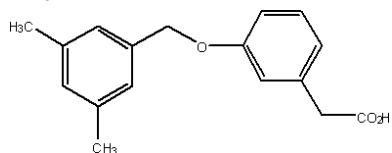
無水エタノール (60m l) 中のエチル4-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)ブタノエート (ステップB、3.26g, 10mmol) の溶液を、室温にて 1 N NaOH (20m l) で処理した。3時間、又は、出発物質が全てなくなるまで反応混合物を攪拌し、濃縮し、クロロホルムで希釈し、1 M HCl により酸性化して pH を 3.5 ~ 4 とした。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム (クロロホルム : メタノール、95 : 5、酢酸を添加) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、白色の固形物としての標題化合物を得た。

¹ H N M R (270 M H z, C D C 1₃) : 1.0 (t, 3 H) ; 1.8 (m, 1 H) ; 2.1 (m, 1 H) ; 2.4 (s, 6 H) ; 3.4 (m, 1 H) ; 5.1 (s, 2 H) ; 6.9 (m, 2 H) ; 7.15 ~ 7.35 (m, 5 H)。

【実施例15】

【0294】

【化48】



【0295】

2-(3-(3,5-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)酢酸

ステップA：エチル2-(3-(3,5-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)アセテートの調製：

D M F (20m1)中のエチル2-(3-ヒドロキシフェニル)アセテート(3g、16.6mmol)の搅拌溶液に、炭酸カリウム(2.99g、21.6mmol)を室温で加えてから、3,5-ジメチルベンジルプロミド(3.30g、16.6mmol)を滴加した。16時間、反応混合物を搅拌し、酢酸エチル中に取り、水(2倍)、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(hex:酢酸エチル、4:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

【0296】

ステップB：2-(3-(3,5-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)酢酸の調製：

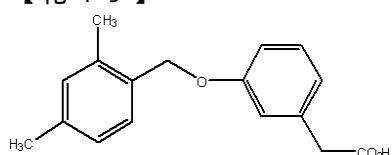
無水エタノール(40m1)中のエチル2-(3-(3,5-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)アセテート(ステップA、2.38g、8.0mmol)の搅拌溶液に、室温にて1N NaOH (16m1)を加えた。3時間、又は、出発物質が全てなくなるまで反応混合物を搅拌し、濃縮し、クロロホルムで希釈し、1M HClにより酸性化してpHを3.5~4とした。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(クロロホルム:メタノール、95:5、酢酸を添加)を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体としての標題化合物を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃)：2.4(s, 6H)；3.7(s, 2H)；5.1(s, 2H)；6.9(m, 3H)；7.2(s, 1H)；7.25~7.35(m, 3H)。

【実施例16】

【0297】

【化49】



【0298】

2-(3-(2,4-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)酢酸

ステップA：エチル2-(3-(2,4-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)アセテートの調製：

D M F (20m1)中のエチル2-(3-ヒドロキシフェニル)アセテート(3g、16.6mmol)の搅拌溶液に、炭酸カリウム(2.99g、21.6mmol)を室温で加えてから、2,4-塩化ジメチルベンジル(3.11g、18.3mmol)を滴加した。反応混合物を16時間搅拌し、酢酸エチル中に取り、水(2倍)、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(hex:酢酸エチル、4:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

【0299】

ステップB：2-(3-(2,4-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)酢酸の調製：

無水エタノール(25m1)中のエチル2-(3-(2,4-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)アセテート(ステップA、900g、3.0mmol)の搅拌溶液に、室

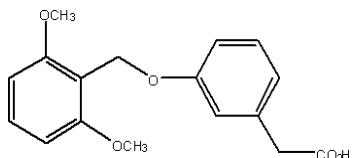
温で 1 N NaOH (10 ml) を加えた。3時間、又は、出発物質が全てなくなるまで反応混合物を攪拌し、濃縮し、クロロホルムで希釈し、1 M HCl により酸性化して pH を 3.5 ~ 4 とした。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム (クロロホルム : メタノール、95 : 5、酢酸を添加) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体物としての標題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 2.4 (s, 6 H) ; 3.6 (s, 2 H) ; 5.1 (s, 2 H) ; 6.9 (m, 3 H) ; 7.25 ~ 7.35 (m, 4 H)。

【実施例 17】

【0300】

【化50】



【0301】

2-(3-(2,6-ジメトキシベンジルオキシ)フェニル)酢酸

ステップ A : エチル 2-(3-(2,6-ジメトキシベンジルオキシ)フェニル)アセテートの調製 :

THF (30 ml) 中の 2,6-ジメトキシベンジルアルコール (3.33 g, 19.8 mmol) 及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル (DIA, diisopropyl azodicarboxylate, 4.36 g, 21.6 mmol) の溶液を、THF (80 ml) 中のエチル 2-(3-ヒドロキシフェニル)アセテート (4 g, 22.2 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (5.66 g, 21.6 mmol) の溶液に滴加した。反応混合物を室温で 8 時間攪拌し、エーテルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム (hex : 酢酸エチル、4 : 1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

【0302】

ステップ B : 2-(3-(2,6-ジメトキシベンジルオキシ)フェニル)酢酸の調製 :

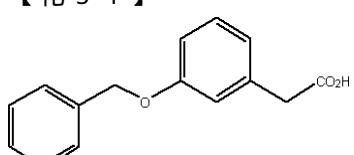
無水エタノール (100 ml) 中のエチル 2-(3-(2,6-ジメトキシベンジルオキシ)フェニル)アセテート (ステップ A, 6 g, 18.2 mmol) の攪拌溶液に、室温で 1 N NaOH (40 ml) を加えた。3時間、又は、出発物質が全てなくなるまで反応混合物を攪拌し、濃縮し、クロロホルムで希釈し、1 M HCl により酸性化して pH を 3.5 ~ 4 とした。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム (クロロホルム : メタノール、95 : 5、酢酸を添加) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体物としての標題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 3.7 (s, 2 H) ; 3.8 (s, 6 H) ; 5.1 (s, 2 H) ; 6.5 (d, 2 H) ; 6.8 ~ 7.1 (m, 3 H) ; 7.2 (d, 1 H) ; 7.3 (t, 1 H)。

【実施例 18】

【0303】

【化51】



【0304】

2-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)酢酸

10

20

30

40

50

ステップA：エチル2-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)アセテートの調製：
D M F (25m1)中のエチル2-(3-ヒドロキシフェニル)アセテート(3g、16.6mmol)の搅拌溶液に、炭酸カリウム(2.99g、21.6mmol)を室温で加えてから、臭化ベンジル(3.13g、18.3mmol)を滴加した。反応混合物を16時間搅拌し、酢酸エチル中に取り、水(2倍)及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(ex:酢酸エチル、4:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

【0305】

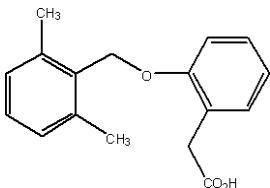
ステップB：2-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)酢酸の調製：
無水エタノール(100m1)中のエチル2-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)アセテート(ステップA、5.00g、18.5mmol)の搅拌溶液に、1N NaOH(40m1)を室温で加えた。3時間、又は、出発物質が全てなくなるまで反応混合物を搅拌し、濃縮し、クロロホルムで希釈し、1M HClにより酸性化してpHを3.5~4とした。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(クロロホルム:メタノール、95:5、酢酸を添加)を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体としての標題化合物を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃)：3.6(s, 2H)；5.1(s, 2H)；6.8(m, 2H)；7.1(s, 1H), 7.2(t, 1H), 7.35~7.45(m, 5H)。

【実施例19】

【0306】

【化52】



【0307】

2-(2-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)酢酸

ステップA：エチル2-(2-ヒドロキシフェニル)アセテートの調製：
無水エタノール(100m1)中の2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸(10g、65.7mmol)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(1.40g、7.3mmol)の搅拌溶液を、4時間、又は、出発物質が全て消費されるまで還流させた。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、1M HCl及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(ex:酢酸エチル、2:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

【0308】

ステップB：エチル2-(2-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)アセテートの調製：

T H F (30m1)中の2,6-ジメチルベンジルアルコール(2.72g、19.9mmol)及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル(D I A D, diisopropyl azodicarboxylate、3.67g、18.2mmol)の溶液を、T H F (80m1)中のエチル2-(2-ヒドロキシフェニル)アセテート(3g、16.6mmol)及びトリフェニルホスフィン(4.76g、18.2mmol)の溶液に滴加した。反応混合物を室温で6時間搅拌し、エーテルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(ex:酢酸エチル、4:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

【0309】

ステップC：2-(2-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)酢酸の調製：
無水エタノール(75m1)中のエチル2-(2-(2,6-ジメチルベンジルオキシ

10

20

30

40

50

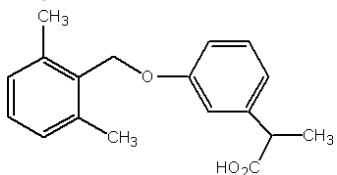
) フェニル) アセテート (ステップ B、4.70 g、15.7 mmol) の搅拌溶液に、室温で 1 N NaOH (35 ml) を加えた。3 時間、又は、出発物質が全てなくなるまで反応混合物を搅拌し、濃縮し、クロロホルムで希釈し、1 M HCl により酸性化して pH を 3.5 ~ 4 とした。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム (クロロホルム:メタノール、95:5、酢酸を添加) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体としての標題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 2.35 (s, 6 H); 3.6 (s, 2 H); 5.1 (s, 2 H); 7.0 (t, 1 H); 7.1 (s, 1 H), 7.2 ~ 7.25 (m, 2 H), 7.30 ~ 7.35 (m, 2 H); 7.4 (t, 1 H)。 10

【実施例 20】

【0310】

【化 53】



【0311】

2 - (3 - (2, 6 - ジメチルベンジルオキシ) フェニル) プロパン酸 20

ステップ A : エチル 2 - (3 - ヒドロキシフェニル) アセテートの調製 :

無水エタノール (250 ml) 中の 2 - (3 - ヒドロキシフェニル) 酢酸 (25 g、164.31 mmol) 及び p - トルエンスルホン酸一水和物 (3.49 g、18.3 mmol) の溶液を、4 時間、又は、出発物質が全て消費されるまで還流させた。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム (hex : 酢酸エチル、2 : 1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) : 1.2 (t, 3 H); 3.5 (s, 2 H); 4.1 (q, 2 H); 6.6 ~ 7.2 (m, 4 H)。 30

【0312】

ステップ B : エチル 2 - (3 - (2, 6 - ジメチルベンジルオキシ) フェニル) アセテートの調製 :

THF (30 ml) 及び DMF (13 ml) 中の 2, 6 - ジメチルベンジルアルコール (5.25 g、38.6 mmol) 及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル (DIAD, diisopropyl azodicarboxylate、8.49 g、42 mmol) の溶液を、THF (100 ml) 中のエチル 2 - (3 - ヒドロキシフェニル) アセテート (ステップ A、6.66 g、37 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (TPP, triphenylphosphine、11 g、42 mmol) の溶液に滴加した。反応混合物を室温で 4 時間搅拌し、エーテルで希釈し、水で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム (hex : 酢酸エチル、4 : 1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。 40

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) : 1.2 (t, 3 H); 2.4 (s, 6 H); 3.5 (s, 2 H); 4.1 (q, 2 H); 5.1 (s, 2 H); 6.9 (m, 2 H); 7.15 ~ 7.35 (m, 5 H)。

【0313】

ステップ C : エチル 2 - (3 - (2, 6 - ジメチルベンジルオキシ) フェニル) プロパンエートの調製 :

乾燥 THF (30 ml) 中の エチル 2 - (3 - (2, 6 - ジメチルベンジルオキシ) フェニル) アセテート (ステップ B、4 g、13.6 mmol) の搅拌溶液に、乾燥アルゴン雰囲気下で -68 ℃ にて LiHMDS を滴加し (THF 中の 1 M 溶液、17.45 ml) 50

、17.4 mmol)、その結果得られたオレンジ色の溶液を低温で30分間攪拌してから、CH₃I(5.71g、40.26 mmol)を加えた。反応混合物をゆっくり室温に温め、さらに15時間攪拌した。この反応を氷でクエンチし、生成物をEtOAc(2倍)で抽出し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(hex:エーテル、5:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

¹H NMR(270MHz, CDCl₃) : 1.2(t, 3H); 1.5(t, 3H); 2.4(s, 6H); 3.7(m, 1H); 4.1(q, 2H); 5.0(s, 2H); 6.9(m, 2H); 7.15~7.35(m, 5H)。

【0314】

10

ステップD: 2-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)プロパン酸の調製:

無水エタノール(60ml)中のエチル2-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)プロパノエート(ステップC、3g、9.6 mmol)の攪拌溶液に、室温で1N NaOH(20ml)を加えた。反応混合物を3時間攪拌し、1N HClを加えることによりpH 3.5~4.0に酸性化し、濃縮した。残留物をクロロホルム中に取り、1N HCl、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、シリカゲルカラム(クロロホルム:メタノール、95:5、酢酸を添加)を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

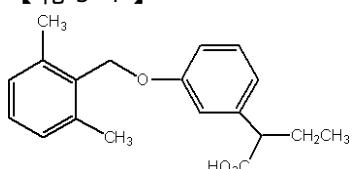
¹H NMR(270MHz, CDCl₃) : 1.5(t, 3H); 2.4(s, 6H); 3.7(m, 1H); 5.0(s, 2H); 6.9(m, 2H); 7.15~7.35(m, 5H)。

20

【実施例21】

【0315】

【化54】



30

【0316】

2-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)ブタン酸

ステップA: エチル2-(3-ヒドロキシフェニル)アセテートの調製:

実施例20、ステップAの方法を用いて、標題化合物を得た。

¹H NMR(270MHz, CDCl₃) : 1.2(t, 3H); 3.5(s, 2H); 4.1(q, 2H); 6.6~7.2(m, 4H)。

【0317】

ステップB: エチル2-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)アセテートの調製:

実施例20、ステップBの方法を用いて、標題化合物を得た。

40

¹H NMR(270MHz, CDCl₃) : 1.2(t, 3H); 2.4(s, 6H); 3.5(s, 2H); 4.1(q, 2H); 5.1(s, 2H); 6.9(m, 2H); 7.15~7.35(m, 5H)。

【0318】

ステップC: エチル2-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)ブタノエートの調製:

乾燥THF(60ml)及びHMPA(15ml)中のエチル2-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)アセテート(ステップB、4.84g、16.2 mmol)の攪拌溶液に乾燥アルゴン雰囲気下で-78℃にてLDAを滴加し(THF中の2M溶液、25ml、48.72 mmol)、その結果得られたオレンジ色の溶液を低温で

50

30分間攪拌してから、C₂H₅I (10.13g、64.96mmol)を加えた。反応混合物をゆっくり室温に温め、さらに15時間攪拌した。この反応を水性クエン酸でクエンチし、生成物をEtOAc (2倍)で抽出し、有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム (hex:酢酸エチル、4:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) : 0.9 (t, 3H); 1.2 (t, 3H); 1.8 (m, 1H); 2.1 (m, 1H); 2.4 (s, 6H); 3.4 (t, 1H); 4.1 (q, 2H); 5.0 (s, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.15~7.30 (m, 5H)。

【0319】

10

ステップD: 2-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)ブタン酸の調製:

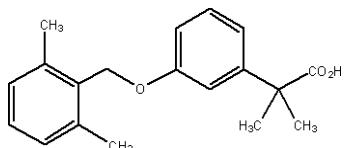
無水エタノール (60ml) 中のエチル2-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)ブタノエート (ステップC、3.26g、10.0mmol) の攪拌溶液に、室温で1N NaOH (20ml) を加えた。反応混合物を3時間攪拌し、1N HClを加えることによりpH 3.5~4.0に酸性化し、濃縮した。残留物をクロロホルム中に取り、1N HCl、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム (クロロホルム:メタノール、95:5、酢酸を添加) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) : 0.9 (t, 3H); 1.8 (m, 1H); 2.1 (m, 1H); 2.4 (s, 6H); 3.4 (t, 1H); 5.0 (s, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.15~7.30 (m, 5H)。

【実施例22】

【0320】

【化55】



【0321】

30

2-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸

ステップA: 2-(3-メトキシフェニル)-2-メチルプロパンニトリルの調製:

トルエン (30ml) 中の2-(3-メトキシフェニル)アセトニトリル (6.2g、42.1mmol)、40%水酸化テトラブチルアンモニウム水溶液 (5.1g、7.8mmol) 及び50%NaOH水溶液 (30g、375mmol) の攪拌溶液に、CH₃I (8ml、129mmol) を室温で加えた。反応混合物を16時間攪拌し、CH₃I (4ml) をさらに加えて、反応混合物を室温でさらに5時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、短いシリカゲルカラム (hex:塩化メチレン、2:1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, d-DMSO) : 1.74 (s, 6H); 3.8 (s, 3H); 6.9~7.04 (m, 2H); 7.11 (t, 1H); 7.29~7.31 (m, 1H)。

【0322】

40

ステップB: 2-(3-ヒドロキシフェニル)-2-メチルプロパンニトリルの調製:

塩化メチレン (30ml) 中の2-(3-メトキシフェニル)-2-メチルプロパンニトリル (ステップA、4.5g、25.7mmol) の攪拌溶液に、アルゴン下で-78にてBBBr₃ (CH₂Cl₂中に1M、50ml) を加え、30分後に冷浴を氷浴に置き換え、反応を同じ温度で2時間、次いで室温で30分間攪拌した。氷を加えることにより反応混合物をクエンチし、水及びブラインで洗浄することにより仕上げた。有機層をN

50

Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム（塩化メチレン：酢酸エチル、5:1）を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

【0323】

ステップC：2-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)-2-メチルプロパンニトリルの調製：

THF (20ml) 中の 2,6-ジメチルベンジルアルコール (2.76g, 20.3mmol) 及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル (DIAD, diisopropyl azodicarboxylate, 4.7g, 23.2mmol) の溶液を、THF (50ml) 中の 2-(3-ヒドロキシフェニル)-2-メチルプロパンニトリル (ステップB, 3.2g, 19.8mmol) 及びトリフェニルホスフィン (5.28g, 20.1mmol) の溶液に、アルゴン下で0℃にて滴加した。反応混合物を同じ温度で16時間攪拌し、エーテルで希釈し、水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム (hex:酢酸エチル、9:1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。 10

【0324】

ステップD：2-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)-2-メチルプロパナルの調製：

乾燥塩化メチレン (40ml) 中の 2-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)-2-メチルプロパンニトリル (ステップC, 3.5g, 12.5mmol) の攪拌溶液に乾燥アルゴン雰囲気下で-78℃にてDIBAL-Hを滴加し (CH_2Cl_2 中の 1M 溶液、40ml)、反応混合物を同じ温度で2時間、又は TLC が指示するよう 20 に反応が完了するまで攪拌した。反応混合物を氷冷水でゆっくりクエンチし、生成物を CH_2Cl_2 (2倍) で抽出し、有機相を 1M HCl、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム (hex:エーテル、9:1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

【0325】

ステップE：2-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸の調製：

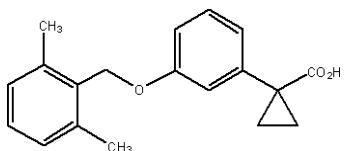
アセトン (40ml) 中の 2-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)-2-メチルプロパナル (ステップD, 1.9g, 6.7mmol) の攪拌溶液に、ジョーンズ試薬 (10ml) を室温で滴加した。反応混合物を3時間攪拌し、EtOAc 中に取り、水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム (クロロホルム:メタノール、95:5、酢酸を添加) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。 30

¹H NMR (400MHz, d-DMSO) : 1.46 (s, 6H) ; 2.33 (s, 6H) ; 5.0 (s, 2H) ; 6.92 ~ 6.98 (m, 3H) ; 7.07 (d, 2H) ; 7.15 ~ 7.18 (t, 1H) ; 7.27 ~ 7.30 (t, 1H)。

【実施例23】

【0326】

【化56】



【0327】

1-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸ステップA：1-(3-メトキシフェニル)シクロプロパンカルボニトリルの調製：

トルエン (30ml) 中の 2-(3-メトキシフェニル)アセトニトリル (6.5g, 44.1mmol)、40%水酸化テトラブチルアンモニウム水溶液 (4.5ml) 及び 50% NaOH 水溶液 (30ml) の攪拌溶液に、1,2-ジブロモエタン (10ml)、 50

116 mmol) を室温で加えた。反応混合物を16時間攪拌し、EtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、短いシリカゲルカラム(hex:酢酸エチル、9:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.41~1.43 (m, 2H); 1.70~1.71 (m, 2H); 3.8 (s, 3H); 6.84~6.88 (m, 3H); 7.25 (t, 1H)。

【0328】

ステップB: 1-(3-ヒドロキシフェニル)シクロプロパンカルボニトリルの調製: 塩化メチレン(30ml)中の1-(3-メトキシフェニル)シクロプロパンカルボニトリル(ステップA、6.4g、37mmol)の攪拌溶液に、アルゴン下で-78にてBBBr₃(CH₂Cl₂中に1M、80ml)を加え、30分後に冷浴を氷浴に置き換え、反応を同じ温度で2時間、次いで室温で30分間攪拌した。氷を加えることにより反応混合物をクエンチし、水及びブラインで洗浄することにより仕上げた。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(塩化メチレン:酢酸エチル、5:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

【0329】

ステップC: 1-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパンカルボニトリルの調製:

THF(20ml)中の2,6-ジメチルベンジルアルコール(2.81g、20.6mmol)及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル(DIAD, diisopropyl azodicarboxylate、4.69g、23.2mmol)の溶液を、THF(50ml)中の1-(3-ヒドロキシフェニル)シクロプロパンカルボニトリル(ステップB、3.2g、20.1mmol)及びトリフェニルホスフィン(5.37g、20.5mmol)の溶液に、アルゴン下で0にて滴加した。反応混合物を同じ温度で16時間攪拌し、エーテルで希釈し、水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(hex:酢酸エチル、9:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

【0330】

ステップD: 1-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパンカルバルドヒドの調製:

乾燥塩化メチレン(40ml)中の1-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパンカルボニトリル(ステップC、4.6g、16.6mmol)の攪拌溶液に、アルゴン下で-78にてDIBAL-Hを滴加し(CH₂Cl₂中の1M溶液、40ml)、反応混合物を同じ温度で6時間、又は、TLCが指示するように反応が完了するまで攪拌した。反応混合物を氷冷水でゆっくりクエンチし、生成物をCH₂Cl₂(2倍)で抽出し、有機相を1M HCl、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(hex:エーテル、9:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

【0331】

ステップE: 1-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸の調製:

アセトン(50ml)中の1-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパンカルバルドヒド(ステップD、3.5g、12.5mmol)の攪拌溶液に、ジョーンズ試薬(15ml)を室温で滴加した。反応混合物を6時間攪拌し、EtOAc中で希釈し、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(クロロホルム:メタノール、95:5、酢酸を添加)を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, d-DMSO) : 1.12~1.15 (m, 2H); 1.40~1.43 (m, 2H); 2.32 (s, 6H); 5.0 (s, 2H); 6.90~

10

20

30

40

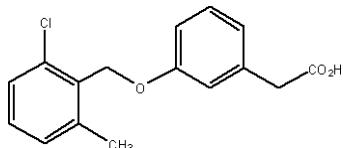
50

6.96 (m, 3H) ; 7.05 (d, 2H) ; 7.13 ~ 7.17 (m, 1H) ; 7.20 ~ 7.24 (t, 1H)。

【実施例24】

【0332】

【化57】



【0333】

10

2-(3-(2-chloro-6-methylbenzyl)oxy)benzoic acid

ステップA：(2-chloro-6-methylbenzyl)メタノールの調製：

THF (2)：メタノール (3) (30ml) 中の 2-chloro-6-methylbenzyl デヒド (6.11g, 39.5mmol) の攪拌溶液に、NaBH₄ (2.24g, 59.28mmol) をアルゴン下で0℃にて一度に加えた。反応混合物を同じ温度で1.3時間攪拌してから、冷たい飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム (hex : 酢酸エチル、2:1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

【0334】

20

ステップB：エチル2-(3-(2-chloro-6-methylbenzyl)oxy)benzoic acidのアセテートの調製：

THF (20ml) 中の (2-chloro-6-methylbenzyl)メタノール (ステップA、3g, 19.1mmol) 及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル (DIAD, diisopropyl azodicarboxylate、4.13ml, 21mmol) の溶液を、THF (30ml) 中のエチル2-(3-hydroxybenzyl)アセテート (3.79g, 21mmol) 及びトリフェニルホスフィン (5.48g, 21mmol) の溶液に、アルゴン下で0℃にて滴加した。反応混合物を同じ温度で4時間攪拌し、エーテルで希釈し、水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム (hex : 酢酸エチル、2:1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

30

【0335】

ステップC：2-(3-(2-chloro-6-methylbenzyl)oxy)benzoic acidの調製：

無水エタノール (80ml) 中のエチル2-(3-(2-chloro-6-methylbenzyl)oxy)benzoic acidのアセテート (ステップB、4.94g, 15.5mmol) の攪拌溶液に、1N NaOH (40ml) を室温で加えた。反応混合物を3時間攪拌し、1N HClを加えることによりpH 3.5 ~ 4.0に酸性化し、濃縮した。残留物をクロロホルム中に取り、1N HCl、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム (クロロホルム : メタノール、95:5、酢酸を添加) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

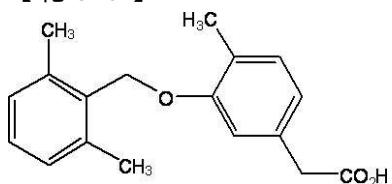
40

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 2.4 (s, 3H) ; 3.7 (s, 2H) ; 5.2 (s, 2H) ; 6.9 (m, 3H) ; 7.2 ~ 7.3 (m, 3H) ; 7.4 (m, 1H)。

【実施例25】

【0336】

【化58】



【0337】

2 - (3 - (2 , 6 - ジメチルベンジルオキシ) - 4 - メチルフェニル) 酢酸

ステップA：2 - (3 - メトキシ - 4 - メチルフェニル) 酢酸の調製：

無水エタノール (25 ml) 中の 2 - (3 - メトキシ - 4 - メチルフェニル) アセトニトリル (5 g, 31 mmol) の攪拌溶液に、室温で 2 M NaOH (20 ml) を加え、16時間、又は、出発物質がなくなるまで反応混合物を還流させた。反応混合物を濃縮し、クロロホルム中で希釈し、1 N HCl を加えることにより pH を 4 に調節した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、白色の固体物が生じた。この固体物をヘキサンで洗浄し、濾過し、真空下で乾燥させて、シリカゲルカラム (クロロホルム : メタノール、95 : 5) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 2.19 (s, 3 H) ; 3.62 (s, 2 H) ; 3.82 (s, 3 H) ; 6.74 (m, 3 H) ; 7.14 (d, 1 H) 10

【0338】

ステップB：エチル 2 - (3 - メトキシ - 4 - メチルフェニル) アセテートの調製：

エタノール (100 ml) 中の 2 - (3 - メトキシ - 4 - メチルフェニル) 酢酸 (ステップA、4.64 g, 25.7 mmol) の攪拌溶液に、アルゴン下で室温にて p-TsOH (0.7 g, 3.7 mmol) を加え、12時間、又は、出発物質が全て消費されるまで反応混合物を還流させ、濃縮し、EtOAc 中で希釈し、1 N HCl、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、シリカゲルカラム (ヘキサン : 酢酸エチル、2 : 1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.25 (t, 3 H) ; 2.10 (s, 3 H) ; 3.57 (s, 2 H) ; 3.82 (s, 3 H) ; 4.14 (q, 2 H) ; 6.76 (m, 3 H) ; 7.14 (d, 1 H) 20

【0339】

ステップC：エチル 2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル) アセテートの調製：

塩化メチレン (30 ml) 中の エチル 2 - (3 - メトキシ - 4 - メチルフェニル) アセテート (ステップB、4.12 g, 19.8 mmol) の攪拌溶液に、アルゴン下で -78 にて Br₃ (CH₂Cl₂ 中に 1 M, 25 ml) を加え、30分後に冷浴を氷浴に置き換えて反応混合物を同じ温度で2時間、次いで室温で30分間攪拌した。氷を追加することにより反応混合物をクエンチし、水及びブラインで洗浄することにより仕上げた。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、シリカゲルカラム (ヘキサン : 酢酸エチル、2 : 1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

【0340】

ステップD：エチル 2 - (3 - (2 , 6 - ジメチ (dimethyl) ベンジルオキシ) - 4 - メチルフェニル) アセテートの調製：

DMF (10 ml) 中の エチル 2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル) アセテート (ステップC、1.84 g, 9.5 mmol) 、 K₂CO₃ (1.96 g, 14.2 mmol) の攪拌溶液に、アルゴン下で室温にて 2,6 - 塩化ジメチルベンジル (1.61 g, 10.4 mmol) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、水 (2 倍) 及びブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム (ヘキサン : 酢酸エチル、4 : 1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

10

20

30

40

50

トグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

【0341】

ステップE：2-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)-4-メチルフェニル)酢酸の調製：

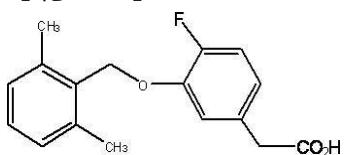
無水エタノール(20ml)中のエチル2-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)-4-メチルフェニル)アセテート(ステップD、1.1g、3.5mmol)の攪拌溶液に、1N NaOH(7ml)を室温で加えた。反応混合物を3時間攪拌し、1N HClを加えることによりpH3.5~4.0に酸性化し、濃縮した。残留物をクロロホルム中に取り、1N HCl、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(クロロホルム：メタノール、95:5、酢酸を添加)を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。 10

¹H NMR(400MHz, CDCl₃)：2.15(s, 3H)；2.38(s, 6H)；3.67(s, 2H)；5.02(s, 2H)；6.8(d, 1H)；6.9(s, 1H)；7.0~7.2(m, 4H)。

【実施例26】

【0342】

【化59】



20

【0343】

2-(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸

ステップA：エチル3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)-4-フルオロベンゾエートの調製：

DMF(15ml)中のエチル4-フルオロ-3-ヒドロキシベンゾエート(2.814g、15.3mmol)、K₂CO₃(1.95g、14.1mmol)の攪拌溶液に、アルゴン下で室温にて2,6-塩化ジメチルベンジル(2.21g、14.3mmol)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、水(2倍)及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(ヘキサン：酢酸エチル、4:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。 30

【0344】

ステップB：(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)-4-フルオロフェニル)メタノールの調製：

乾燥THF(20ml)中のエチル3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)-4-フルオロベンゾエート(ステップA、4.2g、13.9mmol)の溶液を、アルゴン下で-78℃にて乾燥THF(20ml)中のLiAlH₄(.72g)の懸濁液にゆっくり加えた。冷浴を氷浴に置き換えて、3時間、又は反応が完了するまで反応混合物を攪拌したままとし、氷で非常にゆっくりクエンチし、酢酸エチルで希釈した。有機層を1N HCl、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(ヘキサン：酢酸エチル、5:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。 40

【0345】

ステップC：2-((5-(クロロメチル)-2-フルオロフェノキシ)メチル)-1,3-ジメチルベンゼンの調製：

CH₂Cl₂(50ml)中の(3-(2,6-ジメチルベンジルオキシ)-4-フルオロフェニル)メタノール(ステップB、3.7g、14.21mmol)、トリエチルアミン(5g、50mmol)の攪拌溶液に、アルゴン下で0℃にて塩化メシル(10.34g、90.2mmol)を加えた。反応混合物を6時間攪拌し、10%Na₂CO₃ 50

で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム（ヘキサン：酢酸エチル、5：1）を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

【0346】

ステップD：2 - (3 - (2, 6 -ジメチルベンジルオキシ) - 4 - フルオロフェニル)アセトニトリルの調製：

D MF (30ml) 中の 2 - ((5 - (クロロメチル) - 2 - フルオロフェノキシ) メチル) - 1, 3 - ジメチルベンゼン（ステップC、4g、14.3mmol）、K I (. 33g) の攪拌溶液に、 NaCN (1.02g、20.8mmol) を加えた。反応混合物を 100 で 4 時間加熱し、濃縮し、EtOAc で希釈し、水（2倍）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム（ヘキサン：塩化メチレン、1 : 1）を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

【0347】

ステップE：2 - (3 - (2, 6 -ジメチルベンジルオキシ) - 4 - フルオロフェニル) 酢酸の調製：

エタノール (30ml) 中の 2 - (3 - (2, 6 -ジメチルベンジルオキシ) - 4 - フルオロフェニル) アセトニトリル（ステップD、1.44g、5.34mmol）の攪拌溶液に、2N NaOH (15ml) を加え、反応混合物を 16 時間還流させ、氷を加えることにより冷却し、1N HCl で pH 4 に酸性化し、クロロホルムで希釈した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム（クロロホルム：メタノール、95:5）を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 2.43 (s, 6H) ; 3.65 (s, 2H) ; 5.12 (s, 2H) ; 6.8 (m, 1H) ; 7.0 ~ 7.15 (m, 4H) ; 7.17 (m, 1H)。

【実施例27】

【0348】

化合物EHを用いたラットでの経口単回用量薬物動態試験

プロトコール：

A. 血漿。

1. オスのSprague-Dowleyラットに、化合物EH 100mg/kgを単回経口胃管投与し、血漿を一定回数採取した。

2. ラット血漿は、分析日まで -80 で保存した。

3. 試料は 37 の浴槽で 5 分間解凍し、10秒間最高速度でボルテックスした。

4. ラット血漿 0.1mL をアセトニトリル 0.2mL と混合し、1分ボルテックスし、4 で 25 分間、14000 rpm、17000 g で沈降させた。

5. 0.45ミクロン、4mm のPTFE膜シンジフィルター（Phenomenex社製、#AF0-3102-52）を通して上澄みを濾過し、Luna 3ミクロン、細孔 100A、C8 (2)、150 × 3 mm の逆相カラム（Phenomenex社製、#00F-4248-Y0, SN#259151-7）に 15 マイクロLをインジェクトし、50分で 40% ~ 69% の直線的濃度勾配の (0.1% ギ酸、89.9% アセトニトリル、10% メタノール) を用い、0.25mL/分、107 バール、カラム温度 37 の条件で分離させた：方法406975M1, Sequence 0226-09A, Agilent社製、1100 LC-MS。

全ての試料は 2 回試行し、210nm 及び 230nm での吸光度、正負のイオン化のスペクトログラムを記録した。

【0349】

B. 較正曲線。

ステップ1. V2 及び V3 動物由来のラット血漿（「媒体」、プールしておいたもの）0.19mL を、メタノール中の化合物EHの20倍ストック 0.01mL と混合して、血漿中の 500マイクロM、250マイクロM、125マイクロM、...、の濃度の化合

10

20

20

30

40

50

物 E H を作製した。

例：メタノール中の血漿 1 9 0 マイクロ L + 1 0 m M 化合物 E H 1 0 マイクロ L = 5 0 0 マイクロ M 化合物 E H の入った血漿 0 . 2 m L。

ステップ 2 . ステップ 1 の試料を最高速度で 1 0 秒間ボルテックスした。

ステップ 3 . ステップ 2 の全ての試料にアセトニトリル 0 . 4 m L を加え、全てのバイアルを最高速度で 1 分間ボルテックスした。

ステップ 4 . ステップ 3 の全ての試料を、 4 で 2 5 分間、 1 4 0 0 0 r p m 、 1 7 0 0 0 g で沈降させた。

ステップ 5 . 0 . 4 5 ミクロン、 4 m m の P T F E 膜シリジフィルター (Phenomenex社製、 #AF0-3102-52) を通して上澄みを濾過し、 Luna 3 ミクロン、 細孔 1 0 0 A 、 C 8 (2) 、 1 5 0 × 3 m m の逆相カラム (Phenomenex社製、 #00F-4248-Y0, SN#259151-7) に 1 5 マイクロ L をインジェクトし、 5 0 分で 4 0 % ~ 6 9 % の直線的濃度勾配の (0 . 1 % ギ酸、 8 9 . 9 % アセトニトリル、 1 0 % メタノール) を用い、 0 . 2 5 m l / 分 、 1 0 7 バール、 カラム温度 3 7 の条件で分離させた：方法406975M1, Agilent社製、 1 100 LC-MS。

全ての試料は 2 回試行し、 2 1 0 n m 及び 2 3 0 n m での吸光度、 正負のイオン化のスペクトログラムを記録した。

【 0 3 5 0 】

H P L C 条件 :

【 0 3 5 1 】

【表 4 】

20

表 7 .

HLPC 勾配

時間 (分)	溶媒C %	溶媒D %
0	60	40
2	60	40
		溶媒C:水中の0.1%ギ酸
52	31	69
58	31	69
60	60	40
75	60	40

30

【 0 3 5 2 】

結果 :

1 . 直線度 = 0 . 9 9 8 6 への R ^ 2 フィットを用いて較正曲線 (図 4) を作成した。

【 0 3 5 3 】

【表5】

表8.

AGILENT LC-MS			血漿中の化合物EH濃度 マイクロM
210nmでの 化合物EHのピーク面積		平均値	
試行1	試行2	平均値	マイクロM
7030	7193	7111.5	500
2022	2039	2030.5	125
583.9	686.4	635.15	31.25
249.6	205.9	227.75	7.8125
67.12	51.43	59.275	1.9531
0	0	0	0

【0354】

2. 化合物EHはラット血漿中で容易に検出でき、正負両方のイオン化モードにおいて保持時間及び質量を確認した。(図5)。「M-」 = 283.2、100% ; 567.2、73%。

「M+」 = 302.4 (+H₂O) 95%、214.4 100%、307.2 75%、179.2 70%。式量284。

【0355】

【表6】

表9.

ラット血漿中の化合物EH 濃度-時間のデータ平均	
時間(時間)	化合物EH (μM)
0	0
0.25	349
0.5	723
2	79
4	126
6	112
8	48
24	0
AUC(0~24):	1765マイクロM*時間
最高血中濃度:	723マイクロM

【実施例28】

【0356】

化合物EHを用いたマウスでの経口単回用量薬物動態試験。

プロトコール:

10

20

30

40

50

A. 血漿。

1. マウスに、化合物EH 100 mg / kgを単回経口胃管投与し、血漿を一定回数採取した。

2. 血漿は、分析日まで -80°で保存した。

3. 試料は37°の浴槽を用いて5分間解凍し、最高速度で10秒間ボルテックスした。

4. マウス血漿0.1 mLをアセトニトリル0.2 mLと混合し、1分ボルテックスし、4°で25分間、14000 rpm、17000 gで沈降させた。

5. 0.45ミクロン、4 mmのPTFE膜シリジフィルター(Phenomenex社製、#AF0-3102-52)を通して上澄みを濾過し、Luna 3ミクロン、細孔100 Å、C8(2)、150×3 mmの逆相カラム(Phenomenex社製、#00F-4248-Y0, SN#259151-7)に15マイクロLをインジェクトし、50分で40%～69%の直線的濃度勾配の(0.1%ギ酸、89.9%アセトニトリル、10%メタノール)を用い、0.25 mL / 分、100バール、カラム温度37°の条件で分離させた：方法406975M1, Sequence 0205-09A, Agilent社製、1100 LC-MS。

全ての試料は2回試行し、210 nm及び230 nmでの吸光度、正負のイオン化のスペクトログラムを記録した。

【0357】

B. 較正曲線。

ステップ1. 「媒体」動物由来の血漿(プールしておいたもの)0.19 mLを、メタノール中の化合物EHの20倍ストック0.01 mLと混合して、血漿中の500マイクロM、250マイクロM、125マイクロM、…、の濃度の化合物EHを作製した。

例：メタノール中の血漿190マイクロL + 10 mM化合物EH 10マイクロL = 500マイクロM化合物EHの入った血漿0.2 mL。

ステップ2. ステップ1の試料を最高速度で10秒間ボルテックスした。

ステップ3. ステップ2の全ての試料にアセトニトリル0.4 mLを加え、全てのバイアルを最高速度で1分間ボルテックスした。

ステップ4. ステップ3の全ての試料を、4°で25分間、14000 rpm、17000 gで沈降させた。

ステップ5. 0.45ミクロン、4 mmのPTFE膜シリジフィルター(Phenomenex社製、#AF0-3102-52)を通して上澄みを濾過し、Luna 3ミクロン、細孔100 Å、C8(2)、150×3 mmの逆相カラム(Phenomenex社製、#00F-4248-Y0, SN#259151-7)に15マイクロLをインジェクトし、50分で40%～69%の直線的濃度勾配の(0.1%ギ酸、89.9%アセトニトリル、10%メタノール)を用い、0.25 mL / 分、100バール、カラム温度37°の条件で分離させた：方法406975M1, Agilent社製、1100 LC-MS。

全ての試料は2回試行し、210 nm及び230 nmでの吸光度、正負のイオン化のスペクトログラムを記録した。

【0358】

HPLC条件：

【0359】

【表7】

表10.

HPLC勾配

時間 溶媒C 溶媒D

(分) % %

0 60 40

2 60 40 溶媒C:水中の0.1%ギ酸

52 31 69 溶媒D:0.1%ギ酸、89.9%アセトニトリル、10%メタノール

58 31 69

60 60 40

75 60 40

10

【0360】

結果：

1. 化合物E Hはマウス血漿中で容易に検出でき、正負のイオン化モードにおいて保持時間及び質量を確認した。AGILENT社製LC-MS sequence 0205-09A(図6)。

「M-」 = 283.2 100%、567.2 47%。

「M+」 = 214.0 100%、179.2 97%、214.4 95%、302. 20

485% (化合物H + H₂O = 302)

式量284、保持時間平均 = 35分。

【0361】

【表8】

表11.

マウス血漿番号	出血時間	マウス血漿中での 化合物EH濃度、 マイクロM
6	0.5時間	430
7	0.5時間	342
8	0.5時間	523
9	1時間	447
10	1時間	406
11	1時間	467
12	2時間	178
13	2時間	238
14	2時間	241
15	4時間	148
16	4時間	154
17	4時間	134
24	6時間	93
25	6時間	268
26	6時間	231
27	8時間	95
28	8時間	147
29	8時間	187
18	12時間	79
19	12時間	36
20	12時間	74
22	16時間	25
23	16時間	61
30	24時間	40
31	24時間	26
32	24時間	0.74
33	48時間	0
34	48時間	0
35	48時間	0

10

20

30

40

【0362】

【表9】

表12.

Sigma Statからのデータ		
出血時間 (時間)	化合物 EH濃度、 マイクロM 平均	標準誤差
0	0	0
0.5	431.7	52
1	440	18
2	219	20.5
4	145.3	5.9
6	197.3	53
8	143	27
12	63	13.58
16	43	18
24	22.247	11.5
48	0	0

【0363】

【表10】

表13.

時間(時間)	化合物EH (μM)
0	0
0.5	432
1	440
2	219
4	145
6	197
8	143
12	63
16	43
24	22
48	0
半減期:	8.05
$\text{AUC}_{0 \sim 24}$:	2588

最高血中濃度=440マイクロM

半減期=8.05時間

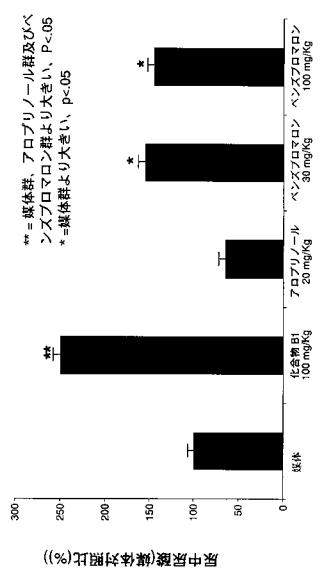
 $\text{AUC}=2588\text{マイクロM}^*\text{時間}$

10

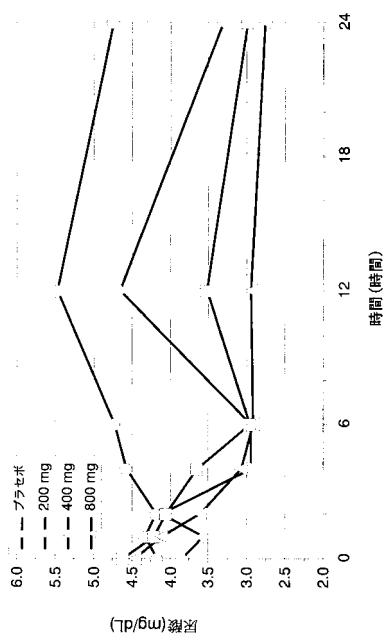
20

30

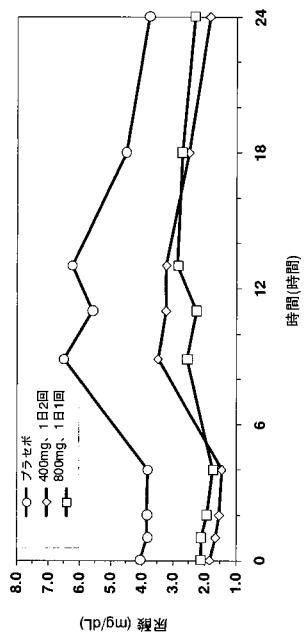
【図1】



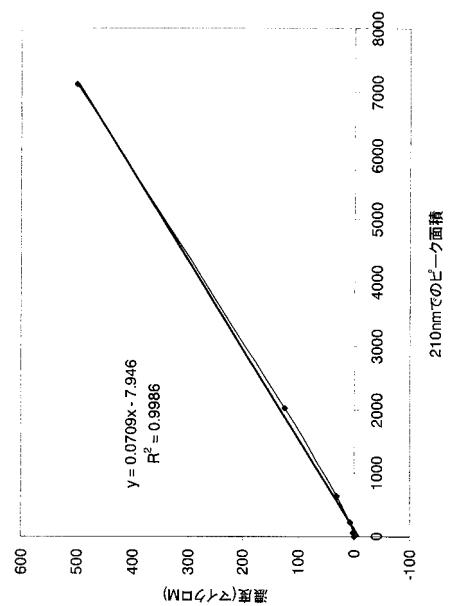
【図2】



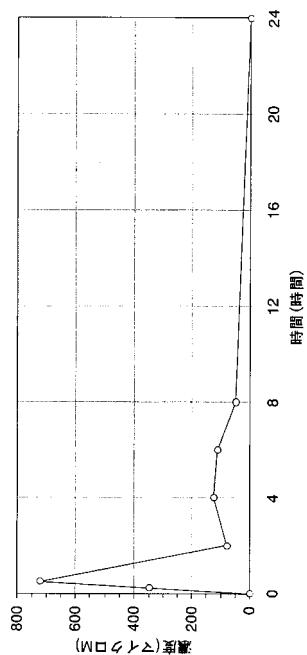
【図3】



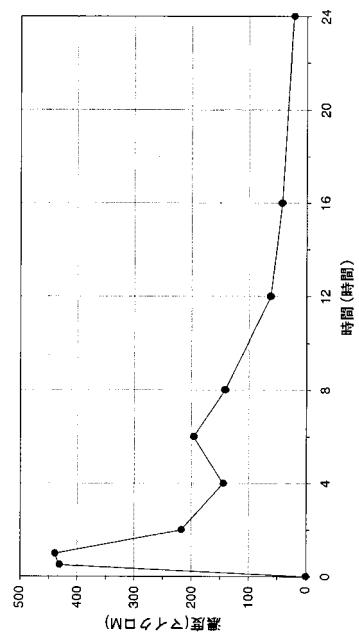
【図4】



【図5】



【図6】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 121

(72)発明者 バマット マイケル ケー。
アメリカ合衆国 メリーランド 20854 ポトマックフォックスランロード8310
(72)発明者 ボン ボーステル レイド ダブリュー。
アメリカ合衆国 メリーランド 20854 ポトマックフォックスランロード8310
(72)発明者 シャーマ シャリニ
アメリカ合衆国 メリーランド 20877ゲイザーズバーグ ブリストルダウンストライブ21
1
(72)発明者 アルドチャンドラン ラマチャンドラン
アメリカ合衆国 メリーランド 20876 ジャーマンタウン ムーンリッジドライブ1931
7

審査官 小出 直也

(56)参考文献 特表2006-517920 (JP, A)
国際公開第2007/056771 (WO, A1)
国際公開第2007/087506 (WO, A1)
国際公開第2007/117791 (WO, A1)
国際公開第2008/022267 (WO, A1)
国際公開第2007/146768 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 C

C A P L U S / R E G I S T R Y (S T N)