

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5113976号
(P5113976)

(45) 発行日 平成25年1月9日 (2013.1.9)

(24) 登録日 平成24年10月19日 (2012.10.19)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 207/12 (2006.01)

C O 7 D 207/12

A 6 1 K 31/045 (2006.01)

A 6 1 K 31/045

A 6 1 K 31/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/10

A 6 1 K 31/122 (2006.01)

A 6 1 K 31/122

A 6 1 K 31/13 (2006.01)

A 6 1 K 31/13

請求項の数 11 (全 148 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-579423 (P2002-579423)
 (86) (22) 出願日 平成13年8月21日 (2001.8.21)
 (65) 公表番号 特表2004-533428 (P2004-533428A)
 (43) 公表日 平成16年11月4日 (2004.11.4)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2001/003741
 (87) 国際公開番号 W02002/081435
 (87) 国際公開日 平成14年10月17日 (2002.10.17)
 審査請求日 平成20年7月10日 (2008.7.10)
 (31) 優先権主張番号 0108591.9
 (32) 優先日 平成13年4月5日 (2001.4.5)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 390035482
 メルク シャープ エンド ドーム リミ
 テッド
 イギリス国、ハートフォードシャー、ホッ
 デスドン、ハートフォード ロード (番地
 なし)
 (74) 代理人 100146318
 弁理士 岩瀬 吉和
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢教
 (74) 代理人 100124855
 弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

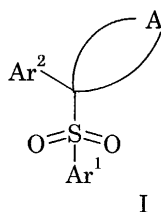
(54) 【発明の名称】 γ -セクレターゼの作用を調節するスルホン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



[式中、

A は、4、5、6 又は 7 個の環原子を含み、そのうち多くとも 2 個が窒素、酸素及び硫黄から選択され、残りが炭素である、飽和又は不飽和環を完成させるために必要な原子を表わし、Ar¹SO₂ 基に結合した炭素に隣接する環の位置は、非置換のメチレン基であり、前記の環は、Ar² 及び Ar¹SO₂ に加えて、=X、ハロゲン、CN、NO₂、N₃、R²、CF₃、N(R¹)₂、OR¹、COR¹、CO₂R¹、CON(R¹)₂、OCOR¹、OCO₂R²、OCON(R¹)₂、N(R¹)COR²、N(R¹)CO₂R²、OSO₂R² 及び N(R¹)SO₂R² (ただし、NH₂SO₂CF₃ を除く) から独立して選択される 0 個から 3 個の置換基を担い；

Xは、 $C(R^1)_2$ 、 $CHCO_2R^1$ 、O、S、 NOR^1 、 $CHCON(R^1)_2$ 、 $NHCO_2R^2$ 、又はスピロ結合の5員又は6員炭素環又は複素環を完成させるために必要な原子を表わし；

Ar^1 は、フェニル又はピリジルを表わし、該フェニル又はピリジルは、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-4} アルコキシ又は場合によってはハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、OH及び C_{1-4} アルコキシから選択される置換基を担う C_{1-4} アルキルから独立して選択される0個から2個の置換基を担い；

Ar^2 は、ハロゲン及びヒドロキシメチルから独立して選択される1個又は2個の置換基を担うフェニルであり；

Aが $-CH_2-CH(CO_2R)-CO-CH_2CH_2-$ （ここで、Rはメチル、エチル、n-プロピル又はn-ブチルである）を表し、 Ar^1 がフェニル、4-メチルフェニル又は4-クロロフェニルであるとき、 Ar^2 は4-ハロフェニル又は2,4-ジハロフェニルでなく（ここで、ハロは独立してCl又はFである）；

R^1 は、H又は R^2 を表わすか、若しくは2個の R^1 基が、それらが互いに結合している窒素原子と共に、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^1$ 、ハロゲン、CN、 NO_2 、 R^2 、 CF_3 、 $N(R^{1a})_2$ 、 OR^1 、 COR^1 、 CO_2R^1 及び $CON(R^{1a})_2$ から選択される0個から3個の置換基を担うN-ヘテロシクリル基を完成させてもよく；

R^{1a} は、H又は R^2 を表わすか、若しくは2個の R^{1a} 基が、それらが互いに結合している窒素原子と共に、 $=O$ 、 $=S$ 、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、CN、 NO_2 、 CF_3 、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、カルバモイル、Ar及びCOArから選択される0個から3個の置換基を担うN-ヘテロシクリル基を完成させてもよく；

R^2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-9} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル又はC-ヘテロシクリルを表わし、それらのいずれかが、ハロゲン、CN、 NO_2 、 N_3 、 CF_3 、 OR^{2a} 、 $N(R^{2a})_2$ 、 CO_2R^{2a} 、 COR^{2a} 、 $OCOR^{2a}$ 、 $CON(R^{2a})_2$ 、 $OCON(R^{2a})_2$ 、 $CONR^{2a}(OR^{2a})$ 、 $CONHC(=NOH)R^{2a}$ 、 $CON(R^{2a})N(R^{2a})_2$ 、ヘテロシクリル、フェニル及びヘテロアリールから独立して選択される3個までの置換基を担っていてもよく、前記ヘテロシクリル、フェニル及びヘテロアリール置換基自体が、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OR^{2a} 、 $N(R^{2a})_2$ 、 CO_2R^{2a} 、 COR^{2a} 、 $CON(R^{2a})_2$ 及び C_{1-4} アルキルから選択される0個から3個の置換基を担うか；若しくは R^2 はArを表わすか；若しくは隣接炭素原子に結合する2個の OR^{2a} 基が、1,3-ジオキサラン環を完成させてもよく；

R^{2a} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルを表わし、それらのいずれかが場合によっては、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OR^{2b} 、 CO_2R^{2b} 、 $N(R^{2b})_2$ 、 $CON(R^{2b})_2$ 、Ar及びCOArから選択される置換基を担うか；若しくは R^{2a} はArを表わすか；若しくは2個の R^{2a} 基が、それらが互いに結合している窒素原子と共に、 $=O$ 、 $=S$ 、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、CN、 NO_2 、 CF_3 、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 CO_2H 、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、カルバモイル、Ar及びCOArから独立して選択される0個から4個の置換基を担うN-ヘテロシクリル基を完成させてもよく；

R^{2b} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルを表わし、それらのいずれかが場合によっては、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 CO_2H 、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、カルバモイル、Ar及びCOArから選択される置換基を担うか；若しくは R^{2b} はArを表わすか；若しくは2個の R^{2b} 基が、それらが互いに結合している窒素原子と共に、 $=O$ 、 $=S$ 、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、CN、 NO_2 、 CF_3 、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 CO_2H 、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、

10

20

30

40

50

ジ(C₁～4アルキル)アミノ、カルバモイル、Ar及びCOArから独立して選択される0個から4個の置換基を担うN-ヘテロシクリル基を完成させてもよく；

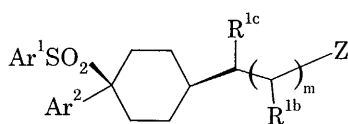
Arは、ハロゲン、C₁～4アルキル、CN、NO₂、CF₃、OH、C₁～4アルコキシ、C₁～4アルコキシカルボニル、アミノ、C₁～4アルキルアミノ、ジ(C₁～4アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁～4アルキルカルバモイル及びジ(C₁～4アルキル)カルバモイルから選択される0個から3個の置換基を担うフェニル又はヘテロアリールを表わし；

使用されるあらゆる場合に「ヘテロシクリル」は、構成環がいずれも芳香環ではなく、及び少なくとも1個の環原子がC以外である、C、N、O及びSから選択される10個までの環原子の単環系又は多環系を意味し；及び

使用されるあらゆる場合に「ヘテロアリール」は、構成環の少なくとも1個が芳香環であり、及び前記芳香環の少なくとも1個の環原子がC以外である、C、N、O及びSから選択される10個までの環原子の単環系又は多環系を意味する]の化合物

{ただし、式IIA：

【化2】



IIA

(mは0又は1；

ZはCO₂R^{2a}を表わし；

R^{1b}はHを表わし；

R^{1c}はH又はC₁～4アルキルを表わし；

Ar¹は、4-クロロフェニル又は4-トリフルオロメチルフェニルを表わし；

Ar²は、2,5-ジフルオロフェニルを表わし；

R^{2a}は、H又はC₁～6アルキルを表わす)の化合物及び

1-ブromo-5-(4-クロロフェニル)-5-ベンゼンスルホニル-2-オキシシクロヘキサンカルボン酸メチルを除く}、

又は医薬適合性のその塩。

【請求項2】

式中、Aが、

【化3】

-(CH₂)_n-, -(CH₂)_pCH=CH(CH₂)_q-, -(CH₂)_r-O-(CH₂)_s-,

-(CH₂)_r-NR¹-(CH₂)_s-, -(CH₂)_r-CF₂-(CH₂)_s-, -(CH₂)_r-CR¹R²-(CH₂)_s-,

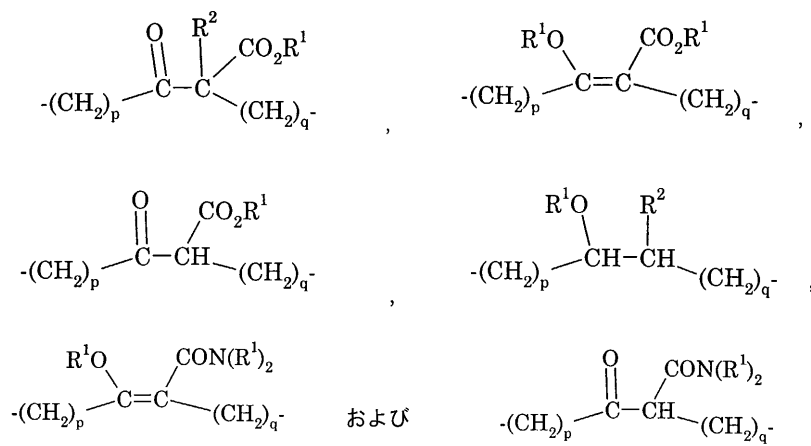
$$\begin{array}{c} \text{Y} \\ | \\ \text{-(CH}_2\text{)}_r\text{CH(CH}_2\text{)}_s\text{-} \end{array}, \quad \begin{array}{c} \text{X} \\ || \\ \text{-(CH}_2\text{)}_r\text{C(CH}_2\text{)}_s\text{-} \end{array},$$

10

20

30

40



10

[式中、 n は 4 ~ 6 の範囲内の整数であり；
 p 及び q は、 $p + q$ が 2 ~ 4 の範囲内の整数であるようにいずれも 1 ~ 3 あり；
 r 及び s は、 $r + s$ が 2 ~ 5 の範囲内の整数であるように 1 ~ 4 であり、及び
 Y は、 OR^1 、 $\text{N(R}^1\text{)}_2$ 、 $\text{N(R}^1\text{)COR}^2$ 、 OCOR^2 、 $\text{OCON(R}^1\text{)}_2$ 、 CO_2R^1 、 $\text{CON(R}^1\text{)}_2$ 又は CN を表わす]
 から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

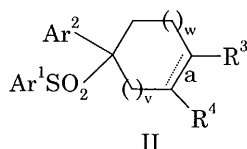
20

式中、 $p + q$ が 2 又は 3 であり；及び
 $r + s$ が 3 又は 4 である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 I I：

【化 4】



30

[式中、
 v は 1 であり、及び w は 0、1 又は 2 であるか、若しくは v は 2 であり、及び w は 0 又は 1 であり；

点線で示される結合 a は単結合又は二重結合であり得；

R^3 は、 H 、 OR^1 、 $\text{N(R}^1\text{)}_2$ 又は $\text{N(R}^1\text{)COR}^2$ を表わし、及び

R^4 は、 H 、 R^2 、 OR^1 、 OCOR^2 、 CN 、 CO_2R^1 又は $\text{CON(R}^1\text{)}_2$ を表わす]、請求項 1 に記載の化合物、又は医薬適合性のその塩。

【請求項 5】

式中、 v が 2 であり、結合 a が単結合であり、及び R^3 が H である、請求項 4 に記載の化合物。

40

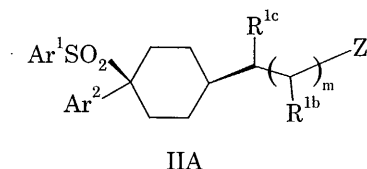
【請求項 6】

式中、 v が 2 であり、結合 a が単結合であり、 R^3 が H であり、及び R^4 が R^2 である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 7】

式 I I A：

【化 5】



[式中、 m は 0 又は 1 であり；

Z は、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 N_3 、 CF_3 、 OR^{2a} 、 $N(R^{2a})_2$ 、 CO_2R^{2a} 、 $OCOR^{2a}$ 、 COR^{2a} 、 $CON(R^{2a})_2$ 、 $OCON(R^{2a})_2$ 、 $CONR^{2a}(OR^{2a})$ 、 $CON(R^{2a})N(R^{2a})_2$ 、 $CONHC(=NOH)R^{2a}$ 、ヘテロシクリル、フェニル又はヘテロアリールを表わし、前記ヘテロシクリル、フェニル又はヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OR^{2a} 、 $N(R^{2a})_2$ 、 CO_2R^{2a} 、 COR^{2a} 、 $CON(R^{2a})_2$ 及び $C_1 \sim 4$ アルキルから選択される 0 個から 3 個の置換基を担い；

R^{1b} は、 H 、 $C_1 \sim 4$ アルキル又は OH を表わし；及び

R^{1c} は、 H 又は $C_1 \sim 4$ アルキルを表わし；

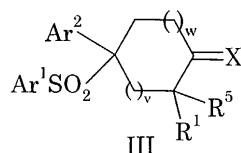
但し、 m が 1 であるとき、 R^{1b} 及び R^{1c} が両方とも $C_1 \sim 4$ アルキルを表わすことはないことを条件とする]

の請求項 6 に記載の化合物、又は医薬適合性のその塩。

【請求項 8】

式 IIII：

【化 6】



[式中、 v は 1 であり、及び w は 0、1 又は 2 であるか、若しくは v は 2 であり、及び w は 0 又は 1 であり；

X は、 $C(R^1)_2$ 、 $CHCO_2R^1$ 、 O 、 NOR^1 、 $CHCON(R^1)_2$ 、 $NNHCO_2R^2$ 、又はスピロ結合の 5 員又は 6 員炭素環又は複素環を完成させるために必要な原子を表わし；及び

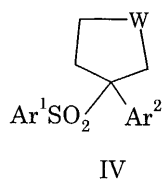
R^5 は、 H 、 CO_2R^1 又は $CON(R^1)_2$ を表わす]

の請求項 1 に記載の化合物、又は医薬適合性のその塩。

【請求項 9】

式 IV：

【化 7】



[式中、

W は、 $-NR^6-(CH_2)_t-$ 、 $-O-CHR^7-$ 、又は $-CF_2CH_2-$ を表わし；

R^6 は、 R^1 、 COR^2 又は CO_2R^2 を表わし；

R^7 は、 H 又は OR^1 を表わし；及び

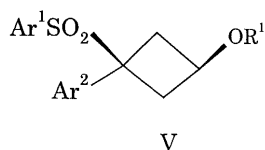
t は 0 又は 1 である]

の請求項 1 に記載の化合物、又は医薬適合性のその塩。

【請求項 1 0】

式 V :

【化 8】



10

の請求項 1 に記載の化合物、又は医薬適合性のその塩。

【請求項 1 1】

Ar¹ が、4 - クロロフェニル、4 - ブロモフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、4 - メチルフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、4 - メトキシフェニル及び 6 - クロロ - 3 - ピリジルから選択され；及び

Ar² が、2, 5 - ジクロロフェニル、2, 5 - ジフルオロフェニル、2 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル、5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル、5 - ヨード - 2 - フルオロフェニル及び 2 - ヒドロキシメチル - 5 - フルオロフェニルから選択される、請求項 1 - 10 のいずれかに記載の化合物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規クラスの化合物、それらの塩、それらを含む医薬組成物、それらを製造するための方法及び人体の治療におけるそれらの使用に関する。特に、本発明は、セクレターゼによる APP のプロセッシングを調節し、それ故アルツハイマー病の治療又は予防において有用である新規スルホンに関する。

【背景技術】

【0002】

アルツハイマー病 (AD) は痴呆の最も一般的な形態である。65 歳以上の母集団の 10 % が罹患する、主に高齢者の疾患であるが、AD はまた、遺伝的素因を有する重要な数の若年層も冒す。臨床的には記憶と認知機能の進行性喪失を特徴とし、病理学的には罹患者の皮質及び連合野領域における細胞外タンパク様斑の沈着によって特徴付けられる、神経変性疾患である。これらの斑は主として - アミロイドペプチド (A β) の線維状凝集塊を含み、AD の初期症状と進行における斑の正確な役割は十分には理解されていないが、A β の分泌を抑制する又は減弱させることは、疾患の状態を軽減する又は予防する有望な手段であることが一般に認められている。(例えば、ID research alert 1996 1 (2) : 1 - 7 ; ID research alert 1997 2 (1) : 1 - 8 ; Current Opinion in CPNS Investigational Drugs 1999 1 (3) : 327 - 332 ; 及び Chemistry in Britain, 2000 年 1 月、28 - 31 参照)。

30

40

【0003】

A β は、はるかに大きなアミロイド前駆体タンパク質のタンパク質分解によって形成される、39 個から 43 個のアミノ酸残基を含むペプチドである。このアミロイド前駆体タンパク質 (APP 又は A β PP) は、大きな細胞外ドメイン、膜貫通領域及び短い細胞質尾部を備えた受容体構造を持つ。単一遺伝子内の 3 つのエクソンの選択的スプライシングから APP の様々なアイソフォームが生じ、それらはそれぞれ 695、751 及び 770 アミノ酸を有する。

【0004】

A β ドメインは APP の細胞外ドメインと膜貫通ドメインの両方の部分を含み、それ故

50

その放出は、 NH_2 末端及び COOH 末端を生じる 2 つの異なるタンパク質分解事象の存在を意味する。膜から APP を放出し、可溶性の COOH 末端が切断された形態の APP (APP_s) を生成する、少なくとも 2 つの分泌機序が存在する。膜から APP とそのフラグメントを放出するプロテアーゼは、「セクレターゼ」と称される。大部分の APP_s は、A ドメイン内 (Lys^{16} 残基と Leu^{17} 残基の間) で開裂して $\beta\text{-APP}_s$ を放出し、無傷 A の放出を排除する、推定上の β -セクレターゼによって放出される。A の NH_2 末端近くで開裂して、A ドメイン全体を含む COOH 末端フラグメント (CTF) を生成する、少量の APP_s が β -セクレターゼによって放出される。細胞外区画でこれらのフラグメントが見出されることは、正常状態で、A の COOH 末端を生成しうるもう 1 つのタンパク質分解活性 (α -セクレターゼ) が存在することを示唆する。

10

【0005】

β -セクレターゼ自体は、その活性のためにプレセニリン - 1 に依存すると考えられている。まだ十分には理解されていない様式で、プレセニリン - 1 は自己開裂を受けると思われる。

【0006】

細胞ベースのアッセイで測定されるような、 β -又は γ -セクレターゼに対して阻害活性を有する化合物についての文献中の報告は比較的少ない。これらは上記で言及した論文の中で検討されている。該当する化合物の多くはペプチド又はペプチド誘導体である。

【0007】

日本公開特許第 56026847 号は、置換サリチル酸の合成における中間体としてある種の 4 - アリール - 4 - アリールスルホニルシクロヘキサノン誘導体を開示している。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、推定上の β -セクレターゼによる APP のプロセッシングを調節し、その結果 A の産生を停止させることにより、AD の治療又は予防において有用な、新規クラスの非ペプチド化合物を提供する。

【課題を解決するための手段】

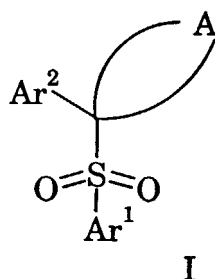
【0009】

本発明は、医薬適合性の担体中に、式 I :

30

【0010】

【化 1】



40

[式中、

A は、4、5、6 又は 7 個の環原子を含み、そのうち多くとも 2 個が窒素、酸素及び硫黄から選択され、残りが炭素である、飽和又は不飽和環を完成させるために必要な原子を表わし、前記の環は、 Ar^2 及び Ar^1SO_2 に加えて、 $=\text{X}$ 、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 N_3 、 R^2 、 CF_3 、 $\text{N}(\text{R}^1)_2$ 、 OR^1 、 COR^1 、 CO_2R^1 、 $\text{CON}(\text{R}^1)_2$ 、 OCOR^1 、 OCO_2R^2 、 $\text{OCON}(\text{R}^1)_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^1)\text{COR}^2$ 、 $\text{N}(\text{R}^1)\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 OSO_2R^2 及び $\text{N}(\text{R}^1)\text{SO}_2\text{R}^2$ から独立して選択される 0 個から 3 個の置換基を担い；

X は、 $\text{C}(\text{R}^1)_2$ 、 CHCO_2R^1 、O、S、 NOR^1 、 $\text{CHCON}(\text{R}^1)_2$ 、N

50

NHCOR^2 、又はスピロ結合の5員又は6員炭素環又は複素環を完成させるために必要な原子を表わし；

Ar^1 は、 C_{6-10} アリール又はヘテロアリールを表わし、そのうち一方が、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OH 、 OCF_3 、 C_{1-4} アルコキシ又は場合によってはハロゲン、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OH 及び C_{1-4} アルコキシから選択される1個の置換基を担う C_{1-4} アルキルから独立して選択される0個から3個の置換基を担い；

Ar^2 は、 C_{6-10} アリール又はヘテロアリールを表わし、そのうち一方が、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OH 、 OCF_3 、 C_{1-4} アルコキシ又は場合によってはハロゲン、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OH 及び C_{1-4} アルコキシから選択される1個の置換基を担う C_{1-4} アルキルから独立して選択される0個から3個の置換基を担い；

R^1 は、 H 又は R^2 を表わすか、若しくは2個の R^1 基が、それらが互いに結合している窒素原子と共に、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NOR}^1$ 、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 R^2 、 CF_3 、 $\text{N}(\text{R}^{1a})_2$ 、 OR^1 、 COR^1 、 CO_2R^1 及び $\text{CON}(\text{R}^{1a})_2$ から選択される0個から3個の置換基を担う N -ヘテロシクリル基を完成させてもよく；

R^{1a} は、 H 又は R^2 を表わすか、若しくは2個の R^{1a} 基が、それらが互いに結合している窒素原子と共に、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OH 、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、カルバモイル、 Ar 及び COAr から選択される0個から3個の置換基を担う N -ヘテロシクリル基を完成させてもよく；

R^2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-9} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル又は C -ヘテロシクリルを表わし、それらのいずれかが、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 N_3 、 CF_3 、 OR^{2a} 、 $\text{N}(\text{R}^{2a})_2$ 、 CO_2R^{2a} 、 COR^{2a} 、 OCOR^{2a} 、 $\text{CON}(\text{R}^{2a})_2$ 、 $\text{OCON}(\text{R}^{2a})_2$ 、 $\text{CONR}^{2a}(\text{OR}^{2a})$ 、 $\text{CONHC}(=\text{NOH})\text{R}^{2a}$ 、 $\text{CON}(\text{R}^{2a})\text{N}(\text{R}^{2a})_2$ 、ヘテロシクリル、フェニル及びヘテロアリールから独立して選択される3個までの置換基を担っていてもよく、前記ヘテロシクリル、フェニル及びヘテロアリール置換基自体が、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OR^{2a} 、 $\text{N}(\text{R}^{2a})_2$ 、 CO_2R^{2a} 、 COR^{2a} 、 $\text{CON}(\text{R}^{2a})_2$ 及び C_{1-4} アルキルから選択される0個から3個の置換基を担うか；若しくは R^2 は Ar を表わすか；若しくは隣接炭素原子に結合する2個の OR^{2a} 基が、1,3-ジオキソラン環を完成させてもよく；

R^{2a} は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルを表わし、それらのいずれかが場合によっては、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OR^{2b} 、 CO_2R^{2b} 、 $\text{N}(\text{R}^{2b})_2$ 、 $\text{CON}(\text{R}^{2b})_2$ 、 Ar 及び COAr から選択される置換基を担うか；若しくは R^{2a} は Ar を表わすか；若しくは2個の R^{2a} 基が、それらが互いに結合している窒素原子と共に、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OH 、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 CO_2H 、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、カルバモイル、 Ar 及び COAr から独立して選択される0個から4個の置換基を担う N -ヘテロシクリル基を完成させてもよく；

R^{2b} は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルを表わし、それらのいずれかが場合によっては、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OH 、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 CO_2H 、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、カルバモイル、 Ar 及び COAr から選択される置換基を担うか；若しくは R^{2b} は Ar を表わすか；若しくは2個の R^{2b} 基が、それらが互いに結合している窒素原子と共に、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OH 、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 CO_2H 、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、カルバモイル、 Ar 及び COAr から独立して選択される0個から4個の置換基を担う N -ヘテロシクリル基を完成させてもよく；

Ar は、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OH 、 C_{1-4} アルコ

10

20

30

40

50

キシ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシカルボニル、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 4$ アルキル)アミノ、カルバモイル、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルバモイル及びジ($C_1 \sim 4$ アルキル)カルバモイルから選択される0個から3個の置換基を担うフェニル又はヘテロアリールを表わし；

使用されるあらゆる場合に「ヘテロシクリル」は、構成環がいずれも芳香環ではなく、及び少なくとも1個の環原子がC以外である、C、N、O及びSから選択される10個までの環原子の単環系又は多環系を意味し；及び

使用されるあらゆる場合に「ヘテロアリール」は、構成環の少なくとも1個が芳香環であり、及び前記芳香環の少なくとも1個の環原子がC以外である、C、N、O及びSから選択される10個までの環原子の単環系又は多環系を意味する]

の化合物、又は医薬適合性のその塩を含有する医薬組成物を提供する。

【0011】

式Iの化合物のサブセットにおいては、

Aは、5、6又は7個の環原子を含み、そのうち多くとも2個が窒素、酸素及び硫黄から選択され、残りが炭素である、飽和又は不飽和環を完成させるために必要な原子を表わし、前記の環は、 $=C(R^1)_2$ 、 $=CHCO_2R^1$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^1$ 、ハロゲン、CN、 NO_2 、 N_3 、 R^2 、 CF_3 、 $N(R^1)_2$ 、 OR^1 、 COR^1 、 CO_2R^1 、 $CON(R^1)_2$ 、 $OCOR^1$ 、 OCO_2R^2 、 $N(R^1)COR^2$ 、 $N(R^1)CO_2R^2$ 、 OSO_2R^2 及び $N(R^1)SO_2R^2$ から独立して選択される0個から3個の置換基を担い；

Ar^1 は、 $C_6 \sim 10$ アリール又はヘテロアリールを表わし、そのうち一方が、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、OH、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ又は場合によってはハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、OH及び $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択される1個の置換基を担う $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択される0個から3個の置換基を担い；

Ar^2 は、 $C_6 \sim 10$ アリール又はヘテロアリールを表わし、そのうち一方が、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、OH、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ又は場合によってはハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、OH及び $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択される1個の置換基を担う $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択される0個から3個の置換基を担い；

R^1 は、H又は R^2 を表わすか、若しくは2個の R^1 基が、それらが互いに結合している窒素原子と共に、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^1$ 、ハロゲン、CN、 NO_2 、 R^2 、 CF_3 、 $N(R^{1a})_2$ 、 OR^1 、 COR^1 、 CO_2R^1 及び $CON(R^{1a})_2$ から選択される0個から3個の置換基を担うN-ヘテロシクリル基を完成させてもよく；

R^{1a} は、H又は R^2 を表わすか、若しくは2個の R^{1a} 基が、それらが互いに結合している窒素原子と共に、 $=O$ 、 $=S$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、CN、 NO_2 、 CF_3 、OH、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシカルボニル、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 4$ アルキル)アミノ、カルバモイル、Ar及びCOArから選択される0個から3個の置換基を担うN-ヘテロシクリル基を完成させてもよく；

R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 9$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル又はC-ヘテロシクリルを表わし、それらのいずれかが、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OR^{2a} 、 $N(R^{2a})_2$ 、 CO_2R^{2a} 、 COR^{2a} 、 $CON(R^{2a})_2$ 、ヘテロシクリル、フェニル及びヘテロアリールから選択される1個の置換基を担っていてもよく、前記ヘテロシクリル、フェニル及びヘテロアリール置換基自体が、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OR^{2a} 、 $N(R^{2a})_2$ 、 CO_2R^{2a} 、 COR^{2a} 、 $CON(R^{2a})_2$ 及び $C_1 \sim 4$ アルキルから選択される0個から3個の置換基を担うか、若しくは R^2 はArを表わし；

R^{2a} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、又はArを表わすか；若しくは2個の R^{2a} 基が、それらが互いに結合している窒素原子と共に、 $=O$ 、 $=S$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、CN、 NO_2 、 CF_3 、OH、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシカルボニル、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 4$ アルキル)アミノ、カルバモイル、Ar及びCOArから選択される0個から3個の置換基を担うN-ヘテロシクリル基を完成さ

10

20

30

40

50

せてもよく；及び

Ar は、又はハロゲン、C₁ ~ 4 アルキル、CN、NO₂、CF₃、OH、C₁ ~ 4 アルコキシ、C₁ ~ 4 アルコキシカルボニル、アミノ、C₁ ~ 4 アルキルアミノ、ジ(C₁ ~ 4 アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁ ~ 4 アルキルカルバモイル及びジ(C₁ ~ 4 アルキル)カルバモイルから選択される 0 個から 3 個の置換基を担うフェニル又はヘテロアリールを表わす。

【0012】

本発明はさらに、A が、-CH₂-CH(CO₂R)-CO-CH₂CH₂-又は-CH=CH(CO₂R)-CO-CH₂CH₂-[式中、R は、メチル、エチル、n-プロピル又はn-ブチルを表わす]を表わし、及びAr¹が、フェニル、4-メチルフェニル又は4-クロロフェニルを表わす場合、Ar²は、フェニル、ハロゲンが独立してCl又はFである4-ハロフェニル又は2,4-ジハロフェニルを表わさないことを条件とする、式Iの化合物又は医薬適合性のその塩を提供する。

【0013】

式I又はその置換基において2回以上の変化が起こる場合、その変化の個々の発生は、特に異なる記載がない限り、互いに独立している。

【0014】

ここで使用するとき、x が 1 より大きい整数を表わす「C₁ ~ x アルキル」は、構成炭素原子の数が 1 ~ x までの範囲内である、直鎖又は分枝アルキル基を意味する。特定アルキル基は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル及びt-ブチルを含む。「C₂ ~ 6 アルケニル」、「ヒドロキシC₁ ~ 6 アルキル」、「ヘテロアリールC₁ ~ 6 アルキル」、「C₂ ~ 6 アルキニル」及び「C₁ ~ 6 アルコキシ」のような派生する表現は、同様に解釈されるべきである。

【0015】

ここで使用するとき「C₃ ~ 9 シクロアルキル」の表現は、3 個から 9 個の環原子を含む、非芳香族単環式又は縮合二環式炭化水素環系を意味する。その例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル及びビシクロ[2.2.1]ヘプチルを含む。

【0016】

ここで使用するとき「C₃ ~ 6 シクロアルキルC₁ ~ 6 アルキル」の表現は、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル及びシクロヘキシルメチルを包含する。

【0017】

ここで使用するとき「C₆ ~ 10 アリール」の表現は、フェニル及びナフチルを包含する。

【0018】

ここで使用するとき「ヘテロシクリル」の表現は、構成環がいずれも芳香環ではなく、及び少なくとも 1 個の環原子が炭素以外である、C、N、O 及び S から選択される 10 個までの環原子の単環系又は多環系を意味する。好ましくは 3 個以下の環原子が炭素以外である。ヘテロシクリル基の例は、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、ペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、2-アザ-5-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプチル及び1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカニルを含む。特に異なる記載がない限り、ヘテロシクリル基は、存在する場合は環の炭素原子又は環の窒素原子を通して結合されていてもよい。「C-ヘテロシクリル」は炭素を通しての結合を示し、「N-ヘテロシクリル」は窒素を通しての結合を示す。

【0019】

ここで使用するとき「ヘテロアリール」の表現は、構成環の少なくとも 1 個が芳香環であり、及び前記芳香環の少なくとも 1 個の環原子が炭素以外である、C、N、O 及び S が

10

20

30

40

50

ら選択される10個までの環原子の単環系又は多環系を意味する。ヘテロアリール環が炭素ではない2個又はそれ以上の原子を含む場合、前記原子の1個以下が窒素以外であってもよい。ヘテロアリール基の例は、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、フリル、チエニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル及びチアジアゾリル基及びそれらのベンゾ縮合類似体を含む。ヘテロアリール基のさらなる例は、テトラゾール、1, 2, 4 - トリアジン及び1, 3, 5 - トリアジンを含む。

【0020】

ここで使用するとき「ハロゲン」の語は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を包含し、それのうちでフッ素及び塩素が好ましい。

10

【0021】

薬剤における使用のために、式Iの化合物は、好都合には医薬適合性の塩の形態でありうる。他の塩も、しかしながら、式Iの化合物又はそれらの医薬適合性の塩の製造において有用でありうる。本発明の化合物の適切な医薬適合性の塩は、例えば、本発明による化合物の溶液を、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸又はリン酸のような医薬適合性の酸の溶液と混合することによって形成されうる酸付加塩を含む。さらに、本発明の化合物が酸性部分を担う場合、それらの適切な医薬適合性の塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウム又はカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム又はマグネシウム塩；及び適切な有機配位子で形成される塩、例えば第四級アンモニウム塩を含みうる。

20

【0022】

本発明による化合物が少なくとも1つの不斉中心を有する場合、それらは、従って、鏡像異性体として存在しうる。本発明による化合物は2つ又はそれ以上の不斉中心を有する場合、それらは、従って、ジアステレオ異性体として存在しうる。すべてのそのような異性体及びあらゆる比率でのそれらの混合物が本発明の範囲内に包含されることは明白である。

【0023】

不斉中心が存在するか否かに関わらず、本発明による一部の化合物は、全体としての分子の不斉性によって鏡像異性体として存在しうる。そのような場合両方の鏡像異性体及びあらゆる比率でのそれらの混合物が本発明の範囲内に包含されること、及びこの種の分枝を示す構造式は、特に異なる記載がない限り、可能な鏡像異性体の両方を代表することは明白である。

30

【0024】

式Iの化合物において、Aは、4、5、6又は7個の環原子を含み、そのうち多くとも2個が窒素、酸素又は硫黄から選択され、残りが炭素であって、場合によっては上記で定義したような3個までの付加置換基を担う、飽和又は不飽和環系を完成させる。好ましくは、多くとも1個の環原子が酸素又は窒素であり、残りが炭素である、4、5、6又は7員環を完成させ、一部の実施態様では、Aが4員環を完成させるとき、前記環は炭素環である。Aによって完成される環の例は、シクロヘプタン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロブタン、ピペリジン、ピロリジン及びピランを含み、シクロヘプタン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロペンタン、シクロペンテン及びピランが好ましい。

40

【0025】

Aによって完成される環は、式Iに示すものに加えて3個までの置換基を担いうるが、Aが4員環を完成させるとき、前記環は、典型的には多くとも2個の付加置換基、好ましくは多くとも1個の付加置換基を担う。3個の付加置換基が存在する場合、それらのうちの2個は、好ましくは同じ環構成炭素原子に結合している。好ましい置換基は、 $=X$ ；ハロゲン；アジド； OR^1 によって表わされるヒドロキシ又はアルコキシ； OSO_2R^2 によって表わされるアルキルスルホニルオキシ； $N(R^1)_2$ によって表わされるアミノ又はN - ヘテロシクリル； R^2 によって表わされる場合によっては置換されたアルキル、ア

50

ルケニル、アリール又はヘテロアリール； CO_2R^1 によって表わされるカルボン酸又はアルコキシカルボニル； $\text{CON}(\text{R}^1)_2$ によって表わされるカルバモイル； $\text{OCON}(\text{R}^1)_2$ によって表わされるカルバモイルオキシ；及び $\text{N}(\text{R}^1)\text{COR}^2$ によって表わされるアミドを含む。

【0026】

A がシクロブチル環を完成させるときは、前記環は OR^1 によって適切に置換される。

【0027】

A によって完成される環が、単結合によって環に連結されている1個の付加置換基を担うとき、その置換基は Ar^1SO_2 基に関してシス又はトランスのいずれでもよいが、シス配置が好ましい。

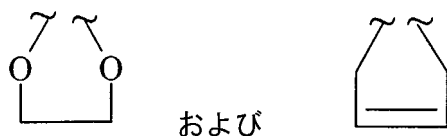
10

【0028】

=X の典型的な実施態様は、 $=\text{C}(\text{R}^1)_2$ 、 $=\text{CHCON}(\text{R}^1)_2$ 又は $=\text{CHCO}_2\text{R}^1$ によって表わされるアルキリデン； $=\text{O}$ によって表わされるオキシ； $=\text{NOR}^1$ によって表わされるオキシミノ又はアルコキシミノ； $=\text{N}-\text{NHCO}_2\text{R}^2$ ；又は

【0029】

【化2】



20

のようなスピロ結合の5員又は6員炭素環又は複素環を完成させるために必要な原子を含む。

【0030】

一部の実施態様では、 Ar^1SO_2 基に結合した炭素に隣接する環の位置は、非置換のメチレン基によって占められる。

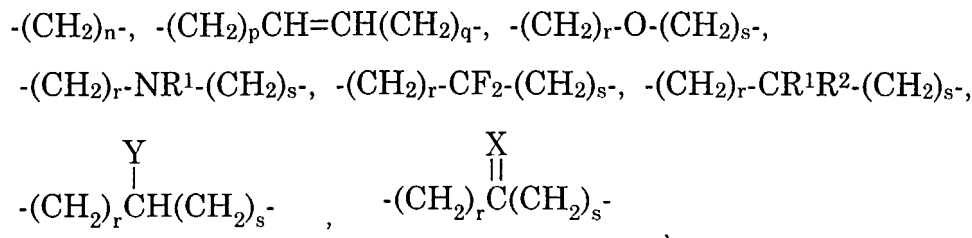
【0031】

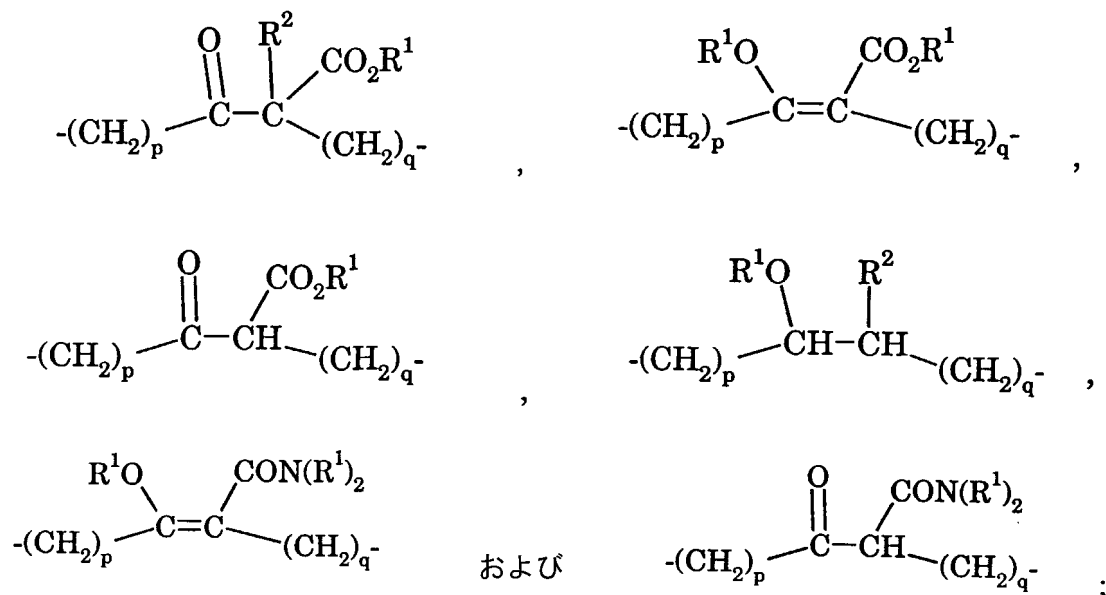
A によって表わされるフラグメントの例は、

【0032】

30

【化3】





10

[式中、n は 4 ~ 6 の範囲内の整数であり；

p 及び q は、p + q が 2 ~ 4 の範囲内の整数であるようにいずれも 0 ~ 4 であり；

r 及び s は、r + s が 2 ~ 5 の範囲内の整数であるように 0 ~ 5 であり、及び

Y は、OR¹、N(R¹)₂、N(R¹)COR²、OCOR²、OCON(R¹)₂、CO₂R¹、CON(R¹)₂ 又は CN を表わす]

を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 3 3 】

好ましくは、p、q、r 及び s の各々は少なくとも 1 である。

【 0 0 3 4 】

好ましくは、p + q は 2 又は 3、最も好ましくは 3 である。

【 0 0 3 5 】

好ましくは、r + s が 3 又は 4、最も好ましくは 4 である。

【 0 0 3 6 】

R¹ は、H 又は R² を表わすか、若しくは 2 個の R¹ 基が、それらが互いに結合している窒素原子と共に、N - ヘテロシクリル基を完成させてもよい。N(R¹)₂ によって表わされる N - ヘテロシクリル基の例は、各々が場合によっては上記で定義したような 3 個までの置換基を担う、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、ピペラジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、チオモルホリン - 4 - イル及び 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イルを含む。好ましくは、そのようなヘテロシクリル基は、= O、CF₃、OH、R²、CO₂R¹ 及び N(R^{1a})₂ から選択される多くとも 2 個の置換基を担う。

【 0 0 3 7 】

R^{1a} は、H 又は R² を表わすか、若しくは 2 個の R^{1a} 基が、それらが互いに結合している窒素原子と共に、場合によっては上記で定義したように置換された、N - ヘテロシクリル基を完成させてもよく、一例がピペリジン - 1 - イルである。

【 0 0 3 8 】

R² は、C₁ ~ 6 アルキル、C₃ ~ 9 シクロアルキル、C₃ ~ 6 シクロアルキル C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル又は C - ヘテロシクリル (それらのいずれかは、場合によっては上記で定義したように置換されている) を表わすか、若しくは Ar を表わす。選択的に、隣接炭素原子に結合した 2 個の OR² 基が、2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサランのような 1, 3 - ジオキサラン環を完成させてもよい。R² によって表わされる基の好ましい置換基は、CN、ヘテロシクリル、フェニル及びヘテロアリール (イミダゾリル、フリル、チアゾリル、ピラゾリル、チアジアゾリル、オキサジ

50

アゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル及びピリジルなど)、C-ヘテロシクリル(1-t-ブトキシカルボニルピロリジン-2-イル)、 COR^{2a} 、 OR^{2a} 、 $\text{N(R}^{2a})_2$ 、 CO_2R^{2a} 、 $\text{CON(R}^{2a})_2$ 、 $\text{OCON(R}^{2a})_2$ 、 $\text{CONR}^{2a}(\text{OR}^{2a})$ 、及び $\text{CON(R}^{2a})\text{N(R}^{2a})_2$ を含む。典型的には、2個以下の置換基が R^{2a} 上に存在する。

【0039】

R^{2a} は、H、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニルを表わし、それらのいずれかが場合によっては上記で定義したような1個の置換基を担うか；若しくは R^{2a} はArを表わすか；若しくは2個の R^{2a} 基が、それらが互いに結合している窒素原子と共に、場合によっては上記で定義したように置換されているN-ヘテロシクリル基を完成させてもよい。特定の値の R^{2a} は、H、アリール(フェニルなど)、ヘテロアリール(ピリジルなど)、 $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル(シクロプロピル、シクロブチル及びシクロペンチルなど)、 $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル(シクロプロピルメチルなど)、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル(アリルなど)、及び場合によっては CF_3 、Ar、 OR^{2b} 、 $\text{N(R}^{2b})_2$ 、 CO_2R^{2b} 又は $\text{CON(R}^{2b})_2$ で置換されている線状又は分枝 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルを含む。

【0040】

$\text{N(R}^{2a})_2$ によって表わされるN-ヘテロシクリル基の例は、ピペリジン-1-イル(場合によってはOH、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、Me又はPhで置換されている)、ピペラジン-1-イル(場合によってはMe又はPhで置換されている)、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イル、2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル、5,5-ジメチル-2,2-ジオキソ-オキサゾリジン-3-イル、2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル、2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル、2-オキソ-ピリジン-1-イル、及び2-オキソ-ピロリジン-1-イルを含む。

【0041】

R^{2b} は、典型的にはH又は $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルを表わす。

【0042】

典型的には、 R^{2b} は、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル(アリルなど)又は、場合によっては上述したように置換されている、メチル、エチル、n-プロピル又はt-ブチルのような $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルを表わす。

【0043】

Ar^1 は、 $\text{C}_6 \sim 10$ アリール又はヘテロアリールを表わし、そのうち一方が、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、OH、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシ又は場合によってはハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、OH及び $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシから選択される1個の置換基を担う $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択される0個から3個の置換基を担う。好ましくは、 Ar^1 は、場合によっては置換されたフェニル又はヘテロアリールを表わす。 Ar^1 の典型的なヘテロアリール実施態様は、場合によっては置換されたピリジル、特に場合によっては置換された3-ピリジルを含む。好ましくは、 Ar^1 は、好ましくはスルホン基に対してパラ位置に、0個から2個の置換基、より好ましくは1個又は2個の置換基、最も好ましくは1個の置換基を担う。典型的な置換基は、ハロゲン(特に塩素、臭素及びフッ素)、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル(メチルなど)、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシ(メトキシなど)、及び CF_3 を含む。 Ar^1 によって表わされる基の例は、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-フルオロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-メチルフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、4-メトキシフェニル及び6-クロロ-3-ピリジルを含む。最も好ましくは、 Ar^1 は、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル又は4-トリフルオロメチルフェニルを表わす。

【0044】

Ar^2 は、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、OH、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシ又は場合によってはハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、OH及び $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシから選択される1

10

20

30

40

50

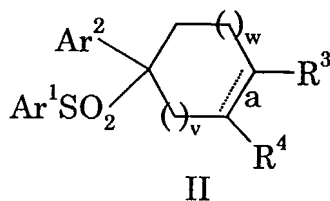
個の置換基を担う C_{1-4} アルキルから独立して選択される 0 個から 3 個の置換基を担う、 C_{6-10} アリール又はヘテロアリールを表わす。好ましくは、 Ar^2 は、上述したような 1 個又は 2 個の置換基を担うフェニルを表わし、最も好ましくは、 Ar^2 は 2, 5 - 二置換フェニルを表わす。好ましい置換基は、ハロゲン（特に臭素、塩素及びフッ素）及びヒドロキシメチルのような置換アルキルを含む。 Ar^2 によって表わされる基の例は、2, 5 - ジクロロフェニル、2, 5 - ジフルオロフェニル、2 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル、5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル、5 - ヨード - 2 - フルオロフェニル及び 2 - ヒドロキシメチル - 5 - フルオロフェニルを含む。極めて適切には、 Ar^2 は 2, 5 - ジフルオロフェニルを表わす。

【0045】

本発明の化合物の 1 つのサブクラスは、式 II :

【0046】

【化 4】



[式中、

v は 1 であり、及び w は 0、1 又は 2 であるか、若しくは v は 2 であり、及び w は 0 又は 1 であり；

結合 a （点線で示される）は単結合又は二重結合であり得；

R^3 は、 H 、 OR^1 、 $N(R^1)_2$ 又は $N(R^1)COR^2$ を表わし；

R^4 は、 H 、 R^2 、 OR^1 、 $OCOR^2$ 、 CN 、 CO_2R^1 又は $CON(R^1)_2$ を表わし；

及び Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 及び R^2 は、上記と同じ意味を持つ]

の化合物、及び医薬適合性のそれらの塩を包含する。

【0047】

R^3 が $N(R^1)_2$ 又は $N(R^1)COR^2$ を表わすとき、結合 a は好ましくは単結合であり、及び R^4 は好ましくは H である。

【0048】

結合 a が単結合であるとき、 R^3 は Ar^1SO_2 - に対してシス又はトランスのいずれでもよいが、好ましくはシスである。

【0049】

このサブクラス内の化合物の例は、 Ar^1 が 4 - クロロフェニルを表わし、 Ar^2 が 2, 5 - ジフルオロフェニルを表わし、 v が 1 であり、及び w 、 a 、 R^3 及び R^4 が下記の表：

【0050】

10

20

30


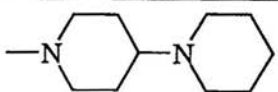
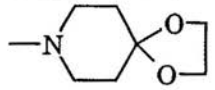
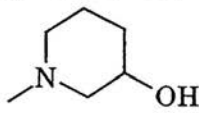

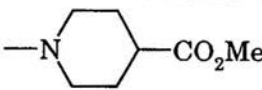
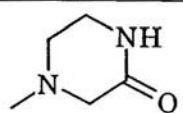
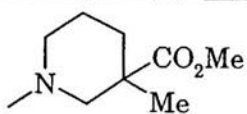
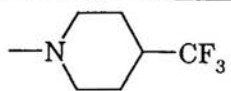
40

【表 1】

W	結合 a	R ³	R ⁴
0	単結合	H	H
0	二重結合	H	H
0	単結合	OH	H
1	単結合	H	H
1	二重結合	H	H
1	単結合	OH	H
1	二重結合	OH	CO ₂ Me
1	二重結合	O-アリル	CO ₂ Me
1	二重結合	O-CH ₂ Ph	CO ₂ Me
1	単結合	OH	CH ₂ OH
1	二重結合	OMe	CO ₂ Me

10

20

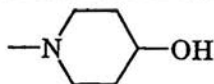
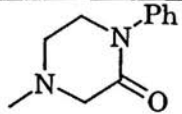

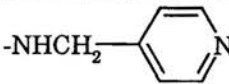
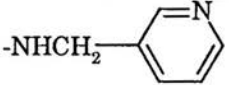
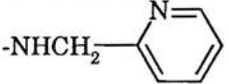

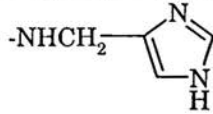
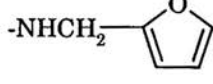
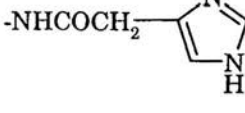
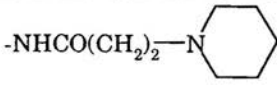
w	結合 a	R³	R⁴
1	二重結合	OH	CONH ₂
1	単結合	NH ₂	H
1	単結合	NMe ₂	H
1	単結合	NHCH ₂ Ph	H
1	単結合	モルホリン-4-イル	H
1	単結合	チオモルホリン-4-イル	H
1	単結合	NHCH ₂ CO ₂ Me	H
1	単結合	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_3-\text{N}$ 	H
1	単結合		H
1	単結合		H
1	単結合		H
1	単結合		H
1	単結合		H
1	単結合		H
1	単結合		H
1	単結合		H

10

20

30

40

w	結合 a	R³	R⁴
1	単結合		H
1	単結合		H
1	単結合		H
1	単結合	-NHCH(Me)CO ₂ Me	H
1	単結合		H
1	単結合		H
1	単結合		H
1	単結合		H
1	単結合		H
1	単結合		H
1	単結合		H
1	単結合	-NHCO(CH ₂) ₃ NMe ₂	H
1	単結合		H
1	単結合	-NHCOCH ₂ NMe ₂	H
1	単結合	-NHCOPh	H

10

20

30

40

w	結合 a	R ³	R ⁴
1	単結合	-NHCOMe	H
1	単結合	NHCH ₂ CH ₂ OH	H
1	単結合	NHCH(CONH ₂)CH ₂ CH(Me) ₂	H
1	単結合	NHCH ₂ CONH ₂	H
1	単結合	OMe	H
2	二重結合	H	H
2	単結合	H	H
2	単結合	モルホリン-4-yl	H
1	単結合	H	OH
1	単結合	H	OCOMe
1	単結合	H	OEt
1	単結合	H	O-allyl
1	単結合	-O-C(Me) ₂ -O-	
1	単結合	OH	OH
1	単結合	OCH ₂ CONH ₂	H
1	単結合	OCH ₂ CO ₂ H	H

に示すとおりであるもの、及び医薬適合性のそれらの塩を包含する。

【 0 0 5 1 】

式 I I の化合物の 1 つのサブセットは、v が 2 であり、結合 a が単結合であり、及び R³ が H であるものである。このサブセット内の化合物の特定例は、w が 0 であり、及び Ar¹、Ar² 及び R⁴ が下記の表：

【 0 0 5 2 】

【表 2】

Ar ¹	Ar ²	R ⁴
3,4-di-Cl-C ₆ H ₃	2,5-ジ-F-C ₆ H ₃	H
4-Cl-C ₆ H ₄	2-F-C ₆ H ₄	H
4-Cl-C ₆ H ₄	2,5-ジ-F-C ₆ H ₃	CO ₂ Me
4-Cl-C ₆ H ₄	2,5-ジ-F-C ₆ H ₃	OCOMe
4-Cl-C ₆ H ₄	2,5-ジ-F-C ₆ H ₃	1,2,3-トリアゾール-1-イル
4-Br-C ₆ H ₄	2,5-ジ-F-C ₆ H ₃	H
4-F-C ₆ H ₄	2,5-ジ-F-C ₆ H ₃	H

Ar ¹	Ar ²	R ⁴
4-Cl-C ₆ H ₄	2-Br-5-F-C ₆ H ₃	H
4-Me-C ₆ H ₄	2,5-ジ-F-C ₆ H ₃	H
4-Cl-C ₆ H ₄	2,5-ジ-F-C ₆ H ₃	CN
4-(CF ₃ O)-C ₆ H ₄	2,5-ジ-F-C ₆ H ₃	H
3-Cl-C ₆ H ₄	2,5-ジ-F-C ₆ H ₃	H
4-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H

10

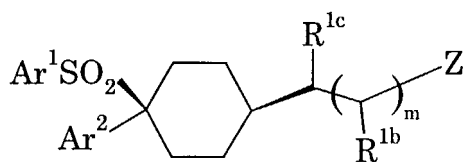
に示す同一性を持つもの、及び医薬適合性のそれらの塩を包含する。

【0053】

式IIの化合物のさらなるサブセットにおいては、 v は2であり、結合 a は単結合であり、 R^3 はHであり、及び R^4 は R^2 である。このサブセット内には、式IIA：

【0054】

【化5】



IIA

20

[式中、 m は0又は1であり；

Z は、ハロゲン、CN、NO₂、N₃、CF₃、OR^{2a}、N(R^{2a})₂、CO₂R^{2a}、OCOR^{2a}、COR^{2a}、CON(R^{2a})₂、OCON(R^{2a})₂、CONR^{2a}(OR^{2a})、CON(R^{2a})N(R^{2a})₂、CONHC(=NOH)R^{2a}、ヘテロシクリル、フェニル又はヘテロアリールを表わし、前記ヘテロシクリル、フェニル又はヘテロアリールは、ハロゲン、CN、NO₂、CF₃、OR^{2a}、N(R^{2a})₂、CO₂R^{2a}、COR^{2a}、CON(R^{2a})₂及びC₁~₄アルキルから選択される0個から3個の置換基を担い；

30

R^{1b} は、H、C₁~₄アルキル又はOHを表わし；及び

R^{1c} は、H又はC₁~₄アルキルを表わし；

但し、 m が1であるとき、 R^{1b} 及び R^{1c} が両方ともC₁~₄アルキルを表わすことはないことを条件とし、

及びAr¹、Ar²及びR^{2a}は上記と同じ意味を持つ]

40

によって定義される化合物及び医薬適合性のそれらの塩から成る群が存在する。

【0055】

m が1であり、及び R^{1b} がOHであるとき、 Z は、好ましくは場合によっては置換されたフェニル又はヘテロアリールを表わす。

【0056】

式IIAの化合物において、Ar¹は、典型的にはハロゲン、メチル又はトリフルオロメチルによって4位で置換されたフェニル基及びハロゲンによって3位及び4位で置換されたフェニル基から選択される；及びAr²は、典型的にはハロゲンによって2及び5位で置換されたフェニルから選択される。特定実施態様では、Ar¹は4-クロロフェニル又は4-トリフルオロメチルフェニルであり、Ar²は2,5-ジフルオロフェニルであ

50

る。

【 0 0 5 7 】

R^{1b} は、典型的には H、メチル又は OH、好ましくは H を表わす。

【 0 0 5 8 】

R^{1c} は、典型的には H 又はメチル、好ましくは H を表わす。

【 0 0 5 9 】

Z は、典型的には CN、 N_3 、 OR^{2a} 、 $N(R^{2a})_2$ 、 CO_2R^{2a} 、 COR^{2a} 、 $CON(R^{2a})_2$ 、 $OCON(R^{2a})_2$ 、 $CONR^{2a}(OR^{2a})$ 、 $CON(R^{2a})N(R^{2a})_2$ 、及び場合によっては置換されたフェニル又はヘテロアリールを表わす。

10

【 0 0 6 0 】

Z が OR^{2a} を表わすとき、 R^{2a} は、適切には H、Ar (特にピリジルなどのヘテロアリール)、アルキル (メチル、エチル、プロピル又はブチルなど)、又は置換アルキル (特にベンジル又はピリジルメチルなどの CH_2Ar) を表わす。

【 0 0 6 1 】

Z が $N(R^{2a})_2$ を表わすとき、 R^{2a} 基は、適切には、場合によっては上述したように置換されている N - ヘテロシクリル基を完成させる。好ましい置換基は、=O 及びメチルを含む。Z によって表わされる N - ヘテロシクリル基の特定例は、モルホリン - 4 - イル、2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル、5, 5 - ジメチル - 2, 2 - ジオキソ - オキサゾリジン - 3 - イル、2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル、2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル、2 - オキソ - ピリジン - 1 - イル、及び 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イルを含む。

20

【 0 0 6 2 】

Z が CO_2R^{2a} を表わすとき、 R^{2a} は、適切には H 又はアルキル (メチル、エチル、プロピル又はブチルなど) を表わす。

【 0 0 6 3 】

Z が COR^{2a} を表わすとき、 R^{2a} は、適切には Ar、特にヘテロアリール、中でも 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルのような 5 員ヘテロアリールを表わす。

【 0 0 6 4 】

Z が $CON(R^{2a})_2$ 又は $OCON(R^{2a})_2$ を表わすとき、 R^{2a} 基は、独立して、H 又は場合によっては置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル又はアルケニルを表わすか、若しくは一緒になって N - ヘテロシクリル基を完成させる。極めて適切には、1 個の R^{2a} は H を表わし、及びその他はアルキル (メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル又は 1 - エチルプロピルなど)、アルケニル (アリルなど)、シクロアルキル (シクロプロピル、シクロブチル又はシクロペンチルなど)、シクロアルキルアルキル (シクロプロピルメチルなど) 又は置換アルキル (Ar で置換されたアルキル、特に 2 - ピリジルエチル、3 - (イミダゾール - 1 - イル) プロピル又は 2 - フェニルエチル; 又は CF_3 、 CO_2R^{2b} 又は $CON(R^{2b})_2$ で置換されたアルキル、特に 2, 2, 2 - トリフルオロメチル、メトキシカルボニルメチル又はカルバモイルメチル) を表わす。選択的に、2 個の R^{2a} 基は、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン - 1, 1 - ジオキシド、4 - メチルピペラジン、4 - フェニルピペラジン、ピペリジン、4 - ヒドロキシピペリジン、又は CO_2R^{2b} 及び / 又は C_{1-4} アルキルによって 3 又は 4 位で置換されているピペリジン、特に 3 - 又は 4 - カルボキシピペリジン、3 - 又は 4 - エトキシカルボニルピペリジン、3 - カルボキシ - 3 - メチルピペリジン及び 3 - エトキシカルボニル - 3 - メチルピペリジンのような、N - ヘテロシクリル基を完成させる。

30

40

【 0 0 6 5 】

Z が $CONR^{2a}(OR^{2a})$ を表わすとき、各々の R^{2a} は、適切には H 又はメチルのようなアルキルを表わす。

【 0 0 6 6 】

50

Zが $\text{CON}(\text{R}^{2a})\text{N}(\text{R}^{2a})_2$ を表わすとき、各々の R^{2a} は、適切にはH又はアルキルを表わす。特定例は、 CONHNH_2 及び CONHNH^tBu を含む。

【0067】

Zが $\text{CONHC}(=\text{NOH})\text{R}^{2a}$ を表わすとき、 R^{2a} は、適切にはメチル又はエチルのようなアルキルを表わす。

【0068】

Zによって表わされるヘテロアリール基は、極めて適切には、典型的には置換されていないか若しくはメチル又はヒドロキシ基で置換されている、テトラゾール、トリアゾール、チアゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピラゾール及びイミダゾールのような5員である。ヒドロキシ置換されたヘテロアリール基のケト互変異性体は、エノール形と交換可能とみなすものとする。特定例は、1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル、1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 2 - イル、1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 5 - イル、3 - ヒドロキシ - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル、5 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル、2, 5 - ジメチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル、1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル、5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル、5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル、3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、イミダゾール - 2 - イル、イミダゾール - 1 - イル、4 - メチルチアゾール - 2 - イル、ピラゾール - 1 - イル、1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル、及び1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イルを含む。

【0069】

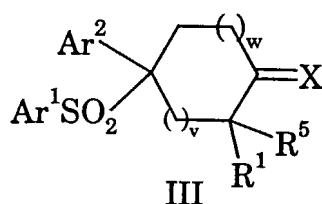
式IIAに従った個々の化合物の例は、付属の「実施例」の章において提示する。

【0070】

本発明の化合物の2番目のサブクラスは、式III:

【0071】

【化6】



[式中、vは1であり、及びwは0、1又は2であるか、若しくはvは2であり、及びwは0又は1であり；

Xは、 $\text{C}(\text{R}^1)_2$ 、 CHCO_2R^1 、O、 NOR^1 、 $\text{CHCON}(\text{R}^1)_2$ 、 NNHCOR^2 、又はスピロ結合の5員又は6員炭素環又は複素環を完成させるために必要な原子を表わし；

R^5 は、H、 CO_2R^1 又は $\text{CON}(\text{R}^1)_2$ を表わし；

及び R^1 、 R^2 、 Ar^1 及び Ar^2 は上記と同じ意味を持つ]

の化合物、及び医薬適合性のそれらの塩を包含する。

【0072】

好ましくは、vは1であり、及びwは0又は1である。最も好ましくは、v及びwはどちらも1である。

【0073】

Ar^1 が4 - クロロフェニルを表わし、 Ar^2 が2, 5 - ジフルオロフェニルを表わし、v及びwがどちらも1であり、X、 R^1 及び R^5 が下記の表：

【0074】

【表 3】

$=X$	R^1	R^5
$=O$	H	H
$=O$	CH_2Ph	CO_2Me
$=O$	H	$CONH_2$
$=O$	H	CO_2Me
$=O$	Me	CO_2Me
$=O$	アリル	CO_2Me
$=N-OH$	H	H
$=N-OMe$	H	H
$=N-OCH_2Ph$	H	H
$=N-OCH_2CH=CH_2$	H	H
$=N-O^tBu$	H	H

10

20

=X	R¹	R⁵
<chem>=N-OCH2CO-N1CCN(C1)Ph</chem>	H	H
<chem>=N-OCH2CO-N1CCOCC1</chem>	H	H
<chem>=N-OCH2CONH-c1ccc(Cl)cc1</chem>	H	H
=CH₂	H	H
=CHCO₂H	H	H
<chem>C=CC(=O)N1CCOCC1</chem>	H	H
<chem>C=CC(=O)N1CC(O)CC1</chem>	H	H
<chem>C=CC(=O)N1CCN(C)CC1</chem>	H	H
<chem>C=CC(=O)N1CCN(C1)Ph</chem>	H	H
<chem>C=CC(=O)NCCc1cccnc1</chem>	H	H
<chem>C=CC(=O)NCCCN1C=CN1</chem>	H	H
<chem>C1OCOC1</chem>	H	H
=N-NH-COMe	H	H
=CHCH₂CH₂CO₂Et	H	H
=N-O-CH₂CO₂H	H	H

に示すとおりであるもの、及び医薬適合性のそれらの塩を含む。

【 0 0 7 5 】

式 I I I に従った化合物のさらなる例は、R¹ 及び R⁵ がどちらも H であり、v、w、Ar¹、Ar² 及び X が下記の表：

【 0 0 7 6 】

10


20

30

40

50

【表 4】

v	w	Ar ¹	Ar ²	=X
2	0	4-Cl-C ₆ H ₄	2,5-di-F-C ₆ H ₃	=O
1	2	4-Cl-C ₆ H ₄	2,5-di-F-C ₆ H ₃	=O
1	1	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	2,5-di-F-C ₆ H ₃	=CHCO ₂ Et
1	0	4-Cl-C ₆ H ₄	2,5-di-F-C ₆ H ₃	
1	1	4-Cl-C ₆ H ₄	5-Br-2-F-C ₆ H ₃	=O
1	1	4-Cl-C ₆ H ₄	2-F-5-I-C ₆ H ₃	=O
1	1	4-MeO-C ₆ H ₄	2,5-di-F-C ₆ H ₃	=O

10

に示すとおりであるもの、及び医薬適合性のそれらの塩を含む。

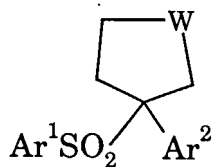
【0077】

20

本発明の化合物の3番目のサブクラスは、式IV：

【0078】

【化7】



IV

30

[式中、

Wは、-NR⁶-(CH₂)_t-、-O-CHR⁷-、又は-CF₂CH₂-を表わし；

R⁶は、R¹、COR²又はCO₂R²を表わし；

R⁷は、H又はOR¹を表わし；

tは0又は1であり；及び

Ar¹、Ar²、R¹及びR²は上記と同じ意味を持つ]

及び医薬適合性のそれらの塩によって定義される。

【0079】

40

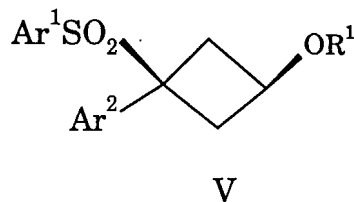
R⁶によって表わされる基の例は、H、場合によっては置換されたC₁~₆アルキル（メチル、エチル、ベンジル及びCH₂CO₂Meなど）、C₂~₆アルケニル（アリルなど）、t-ブトキシカルボニル、及びアシル（COCH₂CH₂CO₂Meなど）を含む。

【0080】

本発明の化合物の4番目のサブクラスは、式V：

【0081】

【化 8】



【式中、 Ar^1 、 Ar^2 及び R^1 は上記と同じ意味を持つ】
及び医薬適合性のそれらの塩によって定義される。

10

【0082】

このサブクラスの中で、 R^1 は、適切には H、その内のいずれかが場合によっては OR^{2a} 、 CO_2R^{2a} 又は $CON(R^{2a})_2$ [式中、 R^{2a} は上記と同じ意味を持つ] で置換されている、メチル、エチル又はプロピルのような $C_1 - 6$ アルキル、又はアリルのような $C_2 - 6$ アルケニルを表わす。

【0083】

このクラス内の個々の化合物は、付属の実施例の中で、特に実施例 150 から 159 において述べる。

【0084】

式 III の一部の化合物が式 II の化合物の互変異性体であることは明白である。特に、X が O を表わし、 R^1 が H である式 III の化合物は、 R^3 が OH を表わし、結合 a が二重結合である式 II の対応する化合物へと互変異性化する。どちらの互変異性体が特定の組合せの条件下においてより多くの量で存在するかには関わりなく、どちらの互変異性体も本発明の範囲内であると理解されるべきである。

20

【0085】

式 I の化合物は、セクレターゼによる APP のプロセシングの調節因子としての活性を有する。

【0086】

本発明は、1 又はそれ以上の式 I の化合物又は医薬適合性のそれらの塩及び医薬適合性の担体を含む医薬組成物を提供する。好ましくは、これらの組成物は、経口、非経口、鼻内、舌下又は直腸投与用、若しくは吸入又はガス注入による投与のための、錠剤、丸剤、カプセル、粉末、顆粒、無菌非経口溶液又は懸濁液、定量エアロゾル又は液体スプレー、ドロップ、アンプル、経皮パッチ、オートインジェクター装置又は坐薬のような単位投与形態である。錠剤のような固体組成物を製造するためには、主有効成分を医薬担体、例えばトウモロコシデンプン、ラクトース、スクロース、ソルビトール、滑石、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸ニカルシウム又はゴムのような従来の形成成分、若しくはモノオレイン酸ソルビタンのような界面活性剤、ポリエチレングリコール、及び他の医薬希釈剤、例えば水と混合して、本発明の化合物又は医薬適合性のその塩の均一な混合物を含む固体プレ製剤組成物を形成する。これらのプレ製剤組成物を均一と称するときは、該組成物が錠剤、丸剤及びカプセルのような等しく有効な単位投与形態へと容易に細分されうるように、その有効成分が組成物全体に均等に分散されていることを意味する。この固体プレ製剤組成物を、次に、0.1 mg から約 500 mg の本発明の有効成分を含む上述した種類の単位投与形態に細分する。典型的な単位投与形態は、1 mg から 100 mg、例えば 1、2、5、10、25、50 又は 100 mg の前記有効成分を含む。該新規組成物の錠剤又は丸剤は、持続作用の利点を与える投与形態を提供するように被覆するか若しくは調合することができる。例えば、前記錠剤又は丸剤は、内側投与成分と外側投与成分を含むことができ、後者は前者に対する膜の形態をとる。これら 2 つの成分は、胃での崩壊に抗する働きをし、内側成分を無傷のまま十二指腸内へと通過させる又は内側成分の放出を遅延させることができる、腸溶層によって分けることができる。様々な材料がそのような腸溶層又は腸溶剤皮のために使用でき、そのような材料

30

40

50

は、多くの高分子酸、及びシェラック、セチルアルコール及び酢酸セルロースのような物質と高分子酸の混合物を包含する。

【 0 0 8 7 】

本発明はまた、人体の治療方法における使用のための式 I の化合物又は医薬適合性のその塩を提供する。好ましくは、前記治療は、 - アミロイドの沈着に関連する状態のための治療である。好ましくは、前記状態は、アルツハイマー病のような関連する - アミロイド沈着を伴う神経疾患である。

【 0 0 8 8 】

本発明はさらに、アルツハイマー病を治療する又は予防するための薬剤の製造における、式 I の化合物又は医薬適合性のその塩の使用を提供する。

10

【 0 0 8 9 】

また、アルツハイマー病に罹患している又はアルツハイマー病を発症する可能性が高い対象者に、式 I に従った化合物又は医薬適合性のその塩の有効量を投与することを含む、前記対象者の治療方法を開示する。

【 0 0 9 0 】

本発明の新規組成物を経口投与又は注射による投与のために組み込むことができる液状形態は、水溶液、適切に着香されたシロップ、水性又は油性懸濁液、及び綿実油、ゴマ油、ヤシ油又は落花生油のような食用油による着香乳剤、ならびにエリキシル及び同様の医薬賦形剤を包含する。水性懸濁液のための適切な分散剤又は沈殿防止剤は、トラガカント、アカシア、アルギネート、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリ(ビニルピロリドン)又はゼラチンのような合成及び天然ゴムを包含する。

20

【 0 0 9 1 】

アルツハイマー病を治療する又は予防するために、適切な用量レベルは、約 0 . 0 1 m g / k g / 日から 2 5 0 m g / k g / 日、好ましくは約 0 . 0 1 m g / k g / 日から 1 0 0 m g / k g / 日、特に約 0 . 0 1 m g / k g 体重 / 日から 1 0 m g / k g 体重 / 日である。該化合物は、1日当り1回から4回の投与プログラムで投与しうる。一部の場合には、しかしながら、これらの限界を超える用量が使用しうる。

【 0 0 9 2 】

式 I の化合物は、ベンジルスルホン：



30

[式中、 Ar^1 及び Ar^2 は上記と同じ意味を持つ]

から出発して様々な経路によって合成しうる。前記スルホン (1) は、チオエーテル $Ar^2 - CH_2 - SAr^1$ (2) の酸化によって製造され、このチオエーテルは、チオール $Ar^1 SH$ (3) とベンジル誘導体 $Ar^2 CH_2 - L$ (4) [式中、L は塩化物又は臭化物のような脱離基であり、 Ar^1 及び Ar^2 は上記と同じ意味を持つ] の反応によって形成される。(3) と (4) の間の反応は、トリエチルアミンのような塩基の存在下にジクロロメタンのような不活性溶媒中で起こり、一方 (2) から (1) への酸化は、同様にジクロロメタンのような不活性溶媒中で、m - クロロペルオキシ安息香酸によって好都合に実施される。

40

【 0 0 9 3 】

第一の方法では、L - A - L (5) (L 及び A は上記と同じ意味を持つ) で (1) をビス - アルキル化することによって直接式 (I) の化合物を生成する。前記反応は、DMF 中の水素化ナトリウムの存在下に室温で実施でき、A が $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ のようなフラグメントを表わすときに特に適する。

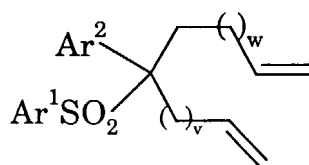
【 0 0 9 4 】

第二の方法では、L - $CH_2 (CH_2)_w CH = CH_2$ 及び L - $(CH_2)_v CH = CH_2$ で (1) を連続的にアルキル化してビス - オレフィン (6) を生成し、それをロジウム触媒で処理してシクロアルケン (7) を得る：

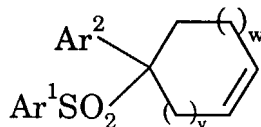
【 0 0 9 5 】

50

【化 9】



(6)



(7)

〔式中、 v 、 w 、 L 、 Ar^1 及び Ar^2 は上記と同じ意味を持つ〕。前記アルキル化は、水素化ナトリウム又はカリウム t -ブトキシドのような強塩基の存在下に DMF 又は THF のような非プロトン性溶媒中、周辺温度で起こる。(6) から (7) への環化のための適切な触媒は、ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)ベンジリデンルテニウム(IV)ジクロリドを包含し、前記反応は、ジクロロメタンのような不活性溶媒中、室温で起こる。

10

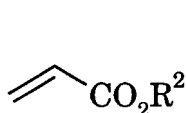
【0096】

第三の方法では、少なくとも 2 当量のアクリレートエステル(8)と(1)の反応によって、ケトエステル(10)と互変異性であるエノール(9)を生成する：

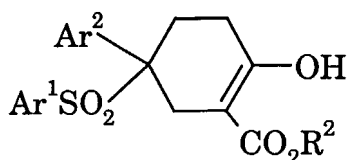
【0097】

【化 10】

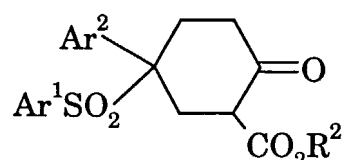
20



(8)



(9)



(10)

〔式中、 R^2 、 Ar^1 及び Ar^2 は上記と同じ意味を持つ〕。NMR スペクトルデータに基づき、前記生成物は主としてエノール(9)として存在すると考えられる。前記反応は、カリウム t -ブトキシドのような強塩基の存在下に THF のような不活性溶媒中、周辺温度で実施しうる。

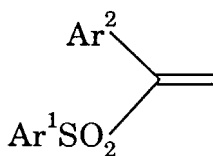
30

【0098】

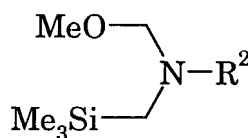
第四の方法では、BuLi、Me₃SiCl 及びホルムアルデヒドで(1)を連続的に処理してビニルスルホン(11)を生成し、それをトリフルオロ酢酸の存在下にアミン誘導体(12)と反応させてピロリジン(13)を生成する：

【0099】

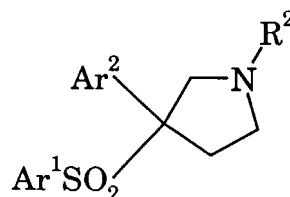
【化 11】



(11)



(12)



(13)

40

〔式中、 R^2 、 Ar^1 及び Ar^2 は上記と同じ意味を持つ〕。(11)を生成するための反応は、THF 中 -78℃ で実施し、一方(13)の生成はジクロロメタン中 0℃ で実施しうる。

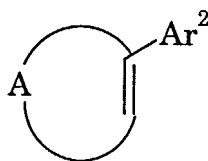
【0100】

50

式 I の化合物への選択的経路は、過塩素酸の存在下でのチオフェノール Ar^1SH とスチレン誘導体 (27) の反応、及びそれに続く m -クロロペルオキシ安息香酸による酸化を含む：

【0101】

【化12】



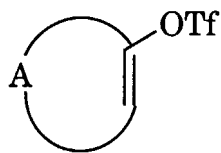
(27)

10

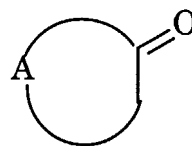
[式中、A、 Ar^1 及び Ar^2 は上記と同じ意味を持つ]。前記スチレン (27) は、Pd(O) 触媒の存在下での $\text{Ar}^2 - \text{B}(\text{OH})_2$ とトリフラート (28) の反応によって入手でき、前記トリフラートは、無水条件下に低温で、N-フェニルトリフラミド及びリチウムジイソプロピルアミドのような強塩基でケトン (29) を処理することによって生成しうる：

【0102】

【化13】



(28)



(29)

20

[式中、Tf はトリフルオロメタンスルホニルを表わし、A、 Ar^1 及び Ar^2 は上記と同じ意味を持つ]。

【0103】

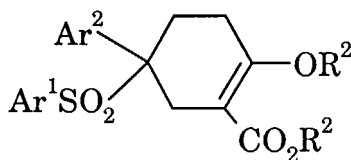
上記の方法のいずれかによって製造される、式 I に従った化合物は、従来の合成方法論の応用によって式 I に従った他の化合物に変換しうる。

【0104】

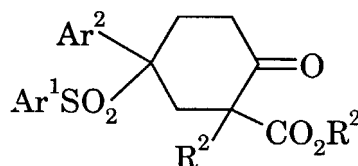
例えば、式 (9) 又は (10) の化合物を塩基の存在下に $\text{R}^2 - \text{L}$ と反応させて、O-アルキル誘導体とC-アルキル誘導体 (14) と (15) の混合物を生成しうる：

【0105】

【化14】



(14)



(15)

40

[式中、L、 R^2 、 Ar^1 及び Ar^2 は上記と同じ意味を持つ]。前記反応は、典型的には炭酸カリウムの存在下に還流アセトン中で実施し、前記生成物は、従来のクロマトグラフィー手法によって分離される。

【0106】

エステル (9)、(10)、(14) 及び (15) は、対応するカルボン酸に加水分解

50

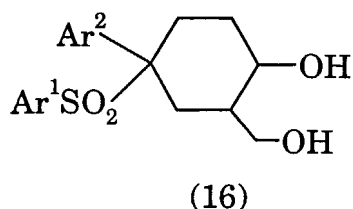
することができ、それを、アミンと結合して対応するアミドを生成するか、若しくはアルコールと結合して別のエステルを生成しうる。選択的に、エステル(9)、(10)、(14)及び(15)自体をアミン又はアルコールと反応させて、アミド又は別のエステルを生成しうる。

【0107】

水素化ホウ素ナトリウムによるエステル(9)又は(10)の還元はジオール(16)：

【0108】

【化15】



10

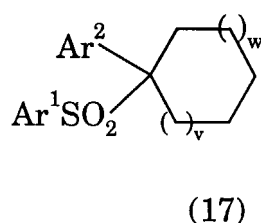
を生じる。

【0109】

シクロアルケン(7)は、対応するシクロアルカン(17)：

【0110】

【化16】



20

[式中、v、w、Ar¹及びAr²は上記と同じ意味を持つ]に還元しうる。前記反応は、典型的には酢酸エチルのような溶媒中45 psiで、Pd/Cでの水素化によって実施する。

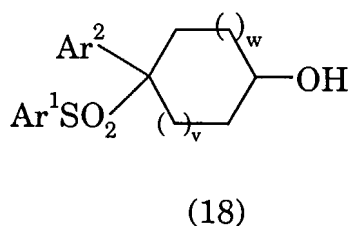
30

【0111】

選択的に、シクロアルケン(7)をTHF中のホウ素及びアルカリ性過酸化水素で連続的に処理して、アルコール(18)：

【0112】

【化17】



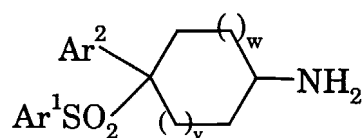
40

[式中、v、w、Ar¹及びAr²は上記と同じ意味を持つ]を生成しうる。前記アルコールを塩化メタンスルホニルと反応させて、対応するメシラートを生成し、それを、ハロゲン化物、シアン化物及びアジ化物のような様々な求核試薬による求核置換に供しうる(例えばDMF溶液中90℃で)。このようにして生成されたアジ化物は、第一級アミン(19)：

50

【 0 1 1 3 】

【 化 1 8 】



(19)

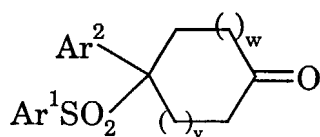
[式中、 v 、 w 、 Ar^1 及び Ar^2 は上記と同じ意味を持つ] に還元しうる。この還元は 10
、還流 THF 水溶液中、トリフェニルホスフィンで処理することによって実施しうる。

【 0 1 1 4 】

アルコール (1 8) はまた、ケトン (2 0) :

【 0 1 1 5 】

【 化 1 9 】



(20)

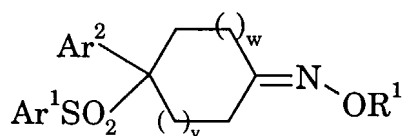
[式中、 v 、 w 、 Ar^1 及び Ar^2 は上記と同じ意味を持つ] に酸化することもできる。
ニクロム酸ピリジニウムのような従来の酸化剤のいずれもが使用しうるが、式中、 v 及び
 w がいずれも 1 であるケトン (2 0) への選択的経路は、化合物 (9) / (1 0) の脱炭
酸反応によるものであり、この反応は、塩化ナトリウムと水の存在下に DMSO 中 150
で加熱することによって実施しうる。後者の手順と、それに続くホウ水素化物でのカル
ボニル基の還元は、 $v = w = 1$ であるアルコール (1 8) への選択的経路を提供する。

【 0 1 1 6 】

ケトン (2 0) を $R^1 - ONH_2$ と反応させると、オキシム及びアルコキシム (2 1) 30
:

【 0 1 1 7 】

【 化 2 0 】



(21)

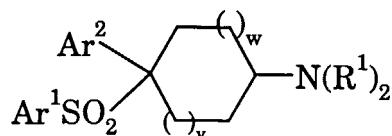
[式中、 R^1 、 v 、 w 、 Ar^1 及び Ar^2 は上記と同じ意味を持つ] を生じる。前記反応
は、ピリジンとエタノールの混合物中 80 で実施しうる。

【 0 1 1 8 】

ケトン (2 0) は、選択的に、 $(R^1)_2NH$ 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリ
ウムとの反応によってアミン (2 2) :

【 0 1 1 9 】

【化 2 1】



(22)

【式中、 R^1 、 v 、 w 、 Ar^1 及び Ar^2 は上記と同じ意味を持つ】に変換しうる。この反応は、ジクロロメタン中、周辺温度で起こり、 R^1 基の少なくとも 1 個が H 以外である第二級及び第三級アミンの合成に特に適する。

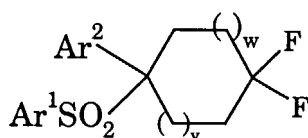
10

【0 1 2 0】

ケトン (20) は、(ジエチルアミノ)三フッ化硫黄との反応によって二フッ化物 (23) :

【0 1 2 1】

【化 2 2】



(23)

20

【式中、 v 、 w 、 Ar^1 及び Ar^2 は上記と同じ意味を持つ】に変換しうる。この反応は、ジクロロメタン中、周辺温度で実施しうる。

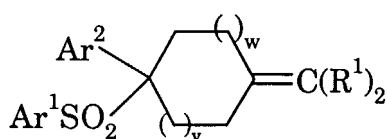
【0 1 2 2】

前記ケトン (20) は、選択的に、 $Ph_3P=CH(R^1)_2$ 及び $Ph_3P=CHCO_2R^2$ のようなイリドと縮合して、アルキリデン誘導体 (24) 及び (25) :

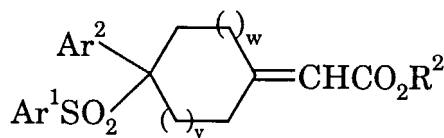
【0 1 2 3】

【化 2 3】

30



(24)



(25)

【式中、 v 、 w 、 R^1 、 R^2 、 Ar^1 及び Ar^2 は上記と同じ意味を持つ】を生成しうる。前記イリドは、非プロトン性溶媒中、低温で、対応する臭化ホスホニウムをブチルリチウムで処理することによって生成され、それをインサイチューでケトン (20) と反応させる。

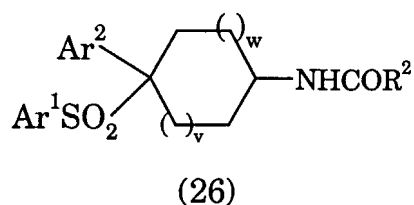
40

【0 1 2 4】

第一級アミン (19) は、標準的な手法に従ってアルキル化及び / 又はアシル化しうる。特に、アミド結合形成のための周知の方法のいずれかを用いて、それらを酸 R^2CO_2H と結合して、アミド (26) :

【0 1 2 5】

【化 2 4】



【式中、 R^2 、 v 、 w 、 Ar^1 及び Ar^2 は上記と同じ意味を持つ】を生成しうる。適切な方法は、アミン(19)との反応に先立ってカルボン酸を酸塩化物に変換すること、及びジメチルアミノピリジン、ヒドロキシベンゾトリアゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾールなどのようなカップリング剤を使用することをふくむ。

10

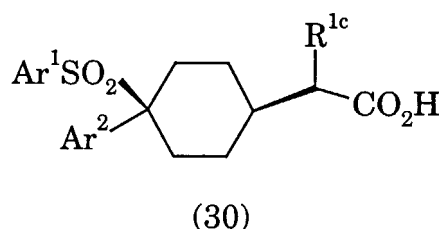
【0126】

m が0であり、及び Z が CO_2R^{2a} 、 $CON(R^{2a})_2$ 、 $CONR^{2a}(OR^{2a})$ 、 $CON(R^{2a})N(R^{2a})_2$ 又は $CONHC(=NOH)R^{2a}$ である式IIAの化合物は、(それぞれ) $R^{2a}OH$ 、 $HN(R^{2a})_2$ 、 $HNR^{2a}(OR^{2a})$ 、 $HN(R^{2a})N(R^{2a})_2$ 又は $H_2NC(=NOH)R^{2a}$ とカルボン酸(30)：

【0127】

【化 2 5】

20



【式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^{1c} 及び R^{2a} は上記と同じ意味を持つ】のカップリングによって製造しうる。ジメチルアミノピリジン、ヒドロキシベンゾトリアゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾールなどのようなカップリング剤の使用を含めて、標準的なカップリング手法のいずれかが使用しうる。1つの好ましい方法では、前記酸を対応する酸塩化物に変換し(例えばDMF溶液中の塩化オキサリルでの処理によって)、所望求核試薬と直接反応させる。もう1つの好ましい方法では、前記酸をペンタフルオロフェノールエステルのような活性エステル誘導体に変換し(例えばジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下にフェノールとのカップリングによって)、この中間体を所望求核試薬と反応させる。

30

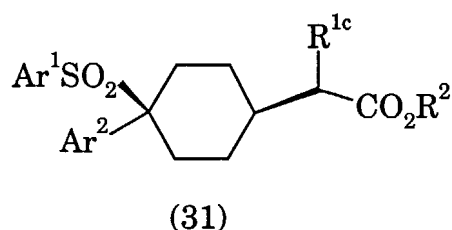
【0128】

酸(30)は、典型的にはエタノール溶液中の $LiOH$ による処理のようなアルカリ性条件下に、エステル(31)：

【0129】

【化 2 6】

40



【式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^{1c} 及び R^2 は上記と同じ意味を持つ】の加水分解によって

50

入手しうる。これに関して、 R^2 は、典型的にはメチル又はエチルである。

【0130】

エステル(31)は、 $v = w = 1$ であるアルキリデン誘導体(25)の還元、そして R^{1c} がH以外であるときは場合によってはそれに続く(C_{1-4} アルキル) - L[式中、Lは脱離基(特に臭化物又はヨウ化物)である]によるアルキル化によって入手しうる。前記還元は、エタノール中の水素化ホウ素ナトリウム及び塩化ニッケル(II)を用いて実施でき、一方任意のアルキル化は、非プロトン性溶媒中、低温で、前記エステル(31、 $R^{1c} = H$)を強塩基(例えばビス(トリメチルシリル)アミドナトリウム)で処理し、続いて(C_{1-4} アルキル) - Lで処理して、室温に温めることによって実施しうる。

【0131】

選択的に、還元に先立って、前記非飽和エステル(25、 $v = w = 1$)を対応する酸に加水分解し、 $HN(R^{2a})_2$ との反応によってアミドに変換してもよい。

【0132】

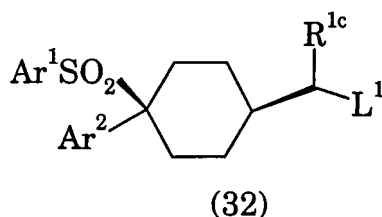
mが0であり、及びZが COR^{2c} である式IIAの化合物は、Zが $CONR^{2c}$ (OR^{2c})である対応する化合物を $R^{2c} - Li$ [式中、 R^{2c} は、H以外である R^{2a} を表わす]で処理することによって製造しうる。この反応は、典型的には非プロトン性溶媒中、低温で実施し、 COR^{2c} 中の R^{2c} がアリール又はヘテロアリールを表わすときに特に有用である。そのような場合には、その後カルボニル基を還元することにより(例えば水素化ホウ素ナトリウムを使用して)、mが1であり、 R^{1b} がOHであり、及びZがアリール又はヘテロアリールである式IIAの化合物が生成される。

【0133】

mが0であり、Zがハロゲン、CN、 N_3 、 OR^{2a} 、 $N(R^{2a})_2$ 又はNを通して結合されたヘテロアリールである式IIAの化合物は、(それぞれ)ハロゲン化物イオン、シアン化物イオン、アジ化物イオン、 $R^{2a}OH$ 、 $HN(R^{2a})_2$ 又は環内にNHを含むヘテロアリールと、スルホネートエステル(32)：

【0134】

【化27】



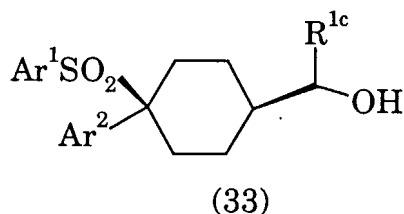
[式中、 L^1 はスルホネート脱離基(メシラート、トシラート又はトリフラートなど)を表わし、及び Ar^1 、 Ar^2 及び R^{2a} は上記と同じ意味を持つ]の反応によって入手しうる。この置換反応は、DMF中、高温で、例えば約80℃で実施しうる。前記求核試薬が $R^{2a}OH$ 、 $HN(R^{2a})_2$ 又は環内にNHを含むヘテロアリールであるときは、(32)との反応の前に、水素化ナトリウムで処理することによって対応する陰イオンを生成することが好都合である。

【0135】

前記スルホネート(32)は、適切な塩化スルホニルとアルコール(33)：

【0136】

【化 28】



の反応によって（例えば第三級アミンの存在下に低温、無水条件下で）製造される。

【0137】

前記アルコール（33）は、 R^{1c} 基の一方が H であり、他方が H 又は C_{1-4} アルキルであるアルキリデン（24）のヒドロホウ素化から入手しうる。この方法は、典型的には、室温での THF 中ホウ素との反応、それに続くアルカリ性過酸化水素による処理及びクロマトグラフィーによる所望シス異性体の分離を含む。

【0138】

R^{1c} が H であるアルコール（33）への選択的経路は、 $v = w = 1$ であるアルコール（18）を対応するメシラート（又は等価脱離基）に変換すること、シアン化物イオンで嗅覚置換を実施すること、生じたニトリルを対応するカルボン酸に加水分解すること、続いて第一級アルコールに還元することを含む。前記加水分解は、典型的には酸性条件下で（例えば酢酸と濃塩酸の混合物中 110 で）実施し、前記還元は、好都合には THF 中クロロギ酸イソブチル及びホウ水素化物で連続的に処理することによって実施する。

【0139】

m が 0 であり、及び Z が $OCOR^{2a}$ 又は $OCON(R^{2a})_2$ である式 IIA の化合物は、標準的な手順に従って（それぞれ） $R^{2a}COCl$ 又は $R^{2a}-NCO$ とアルコール（33）の反応によって入手しうる。

【0140】

m が 0 であり、及び Z がアリール又は C を通して結合されたヘテロアリールを表わす式 IIA の化合物は、適切なアリールリチウム又はヘテロアリールリチウムとスルホニル誘導体（32）の反応によって製造しうる。選択的に、 Z が、 CN 、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、 $CONHNH_2$ 又は $CONHC(=NOH)R^{2a}$ のような官能基を表わす対応する化合物を、従来の複素環合成の手法を用いてヘテロアリール誘導体に変換しうる。そのような変換の例は：

テトラゾール - 5 - イル誘導体を生成するための、アジドによるニトリル誘導体の処理；

5 - 置換 - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル誘導体を生成するための、メタノール及び HCl 、次いでヒドラジドによるニトリル誘導体の処理；

1, 3, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル誘導体を生成するための、トリエチルオルトギ酸塩によるヒドラジド誘導体の処理；

5 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル誘導体を生成するための、アセトアミジンによるヒドラジド誘導体の処理；

4 - 置換 - チアゾール - 2 - イル誘導体を生成するための、Lawesson 試薬、次いでクロロメチルケトンによるアミド誘導体の処理；

1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン誘導体を生成するための、セミカルバジドによるカルボン酸誘導体（又はその活性エステル）の処理；

5 - 置換 - 1, 3, 4 - チアゾール - 2 - イル誘導体を生成するための、ヒドラジド、次いで Lawesson 試薬によるカルボン酸誘導体（又はその活性エステル）の処理；及び

3 - 置換 - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル誘導体を生成するための、強塩基（例えばカリウム *t* - ブトキシド）による $CONHC(=NOH)R^{2a}$ の処理を含む。

【 0 1 4 1 】

これらの変換の説明は付属の実施例の中で述べる。

【 0 1 4 2 】

mが1であり、及びR^{1b}がH又はC₁₋₄アルキルである式IIAの化合物は、アルコール(33)を対応するアルデヒド又はケトンへと酸化すること、及びケトン(20)の、mが0である式IIAの化合物への変換に関して上述したようにそのカルボニル基を処理することを通して入手しうる。

【 0 1 4 3 】

式Vの化合物は、アルキルリチウム(例えばBuLi)及びエピクロロヒドリンによるスルホン(1)の処理、及び生じたシクロブタノールのR¹-L[式中、R¹及びLは上記と同じ意味を持つ]による場合によってはアルキル化によって入手しうる。エピクロロヒドリンと(1)の反応は、典型的にはTHF中、低温で実施され、任意のアルキル化は、典型的にはDMF中の水素化ナトリウムによるシクロブタノールの処理及び生じたアルコキシドとR¹-Lの反応によって実施される。

【 0 1 4 4 】

上述した合成スキームの中で用いる出発材料及び試薬は、それら自体が市販されていない場合、有機合成の標準的手法を市販材料に適用することによって入手しうる。

【 0 1 4 5 】

上述した合成スキームの多くが立体異性体の混合物を生じうることとは了解される。特に、一部の生成物は、特定の環置換基が環のアリールスルホニル基と同じ側又は反対側にあるシス及びトランス異性体の混合物として形成されうる。そのような混合物は、分別結晶及び分取クロマトグラフィーのような従来の手段によって分離しうる。

【 0 1 4 6 】

本発明による一部の化合物は、1又はそれ以上のキラル中心が存在するため又は分子の全体的な不斉性の故に、光学異性体として存在しうる。そのような化合物は、ラセミ体として製造しうるか、若しくは個々の鏡像異性体をエナンチオ特異的合成によって又は分割によって製造しうる。該新規化合物は、例えば分取HPLCのような標準的手法、又は(-)-ジ-p-トルオイル-d-酒石酸及び/又は(+)-ジ-p-トルオイル-l-酒石酸のような光学活性酸との塩形成によるジアステレオマー対の形成、それに続く分別結晶及び遊離塩基の再生によって、それらの成分鏡像異性体に分割しうる。該新規化合物はまた、ジアステレオマーエステル又はアミドの形成、それに続くクロマトグラフィー分離及びキラル補助剤の除去によっても分割しうる。

【 0 1 4 7 】

上記合成段階のいずれにおいても、関連する分子上の感受性基又は反応基を保護する必要がある及び/又は保護することが望ましい。これは、Protective Groups in Organic Chemistry, J. F. W. McOmie 編集, Plenum Press, 1973; 及び T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, ジョン・ウィレー・アンド・サンズ(John Wiley & Sons), 1991に述べられているような、従来保護基によって実施しうる。前記保護基は、この技術分野から既知の方法を用いてその後の都合のよい段階で除去しうる。

【 0 1 4 8 】

本発明の化合物の活性のレベルを測定するために使用できる典型的なアッセイは次のとおりである：

(1) ヒトapp695を発現するマウス神経芽細胞腫neuro 2a細胞を、無菌10mM酪酸ナトリウムの存在下に50%から70%の集密度で培養する。

(2) 細胞を、最小必須培地(MEM)(フェノールレッド不含)+10%ウシ胎児血清(FBS)、50mM HEPES緩衝液(pH7.3)、1%グルタミン、0.2mg/ml G418抗生物質、10mM酪酸ナトリウム中、30,000/穴/100µLで96穴平板に接種する。

10

20

30

40

50

(3) 化合物平板の希釈を行う。原液を 5.5% DMSO / 110 μ M 化合物に希釈する。化合物を強く混合し、使用時まで 4 で保存する。

(4) 10 μ L 化合物 / 穴を加える。平板を手早く混合し、37 のインキュベーター中に 18 時間放置する。

(5) 培養上清 90 μ L を取り、氷冷 25 mM HEPES (pH 7.3)、0.1% BSA、1.0 mM EDTA (+ 広域プロテアーゼ阻害因子反応混液; 96 穴平板にあらかじめ分配しておく) で 1:1 に希釈する。混合し、氷上に保持するか又は -80 で凍結する。

(6) 温かい MEM + 10% FBS、50 mM HEPES (pH 7.3)、1% グルタミン、0.2 mg/ml G418、10 mM 酪酸ナトリウム 100 μ L を各々の穴に戻し加えて、平板を 37 インキュベーターに戻す。

10

(7) 例えば ELISA アッセイによって、アミロイドペプチドレベルを測定するために必要な試薬を準備する。

(8) 化合物が細胞傷害性であるかどうかを調べるため、化合物投与後の細胞の生存可能性をレッドクス染料還元の使用によって評価する。典型的な例は、レッドクス染料 MTS (Promega) と電子カップリング試薬 PES の組合せである。この混合物を製造者の指示に従って調製し、室温で放置する。

(9) 標準 ELISA 手法により、適切な容量の希釈培地を使用してアミロイド 40 及び 42 ペプチドを定量する。

(10) 15 μ L / 穴の MTS / PES 溶液を前記細胞に加える; 混合し、37 で放置する。

20

(11) 吸光度の値が約 1.0 であるときに平板を読み取る (還元したホルマザン生成物を分散させるため、読取の前に手早く混合する)。

【0149】

他の選択的なアッセイは、Biochemistry, 2000, 39 (30)、8698 - 8704 に述べられている。

【0150】

本発明の実施例はすべて、上記アッセイの少なくとも 1 つにおいて、10 μ M 未満、好ましくは 1 μ M 未満、最も好ましくは 100 nM 未満の ED₅₀ を有していた。

【0151】

30

下記の実施例は本発明を例示する。

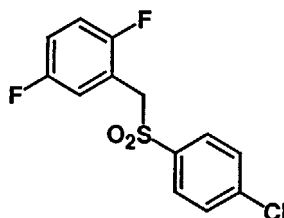
【実施例】

【0152】

中間体 1

【0153】

【化 29】



40

【0154】

ジクロロメタン (100 ml) 中の 4-クロロチオフェノール (3.6 g、0.025 mol) を 2,5-ジフルオロベンジルプロミド (5.17 g、0.025 mol) 及びトリエチルアミン (3.9 ml、0.028 mol) で処理し、反応物を 2 時間攪拌して、その後ジクロロメタン (250 ml) で希釈し、水 (100 ml) とブライン (100 ml) で洗った。分離した有機層を乾燥し (MgSO₄)、蒸発乾固させた。生成物をシ

50

リカのプラグに通すことによって精製し、ヘキサン - 酢酸エチル混合物で溶出した。5.12 g. ^1H NMR CDCl_3 7.23 (4H, s)、6.69 - 6.86 (3H, m) 及び 4.04 (2H, s)。

【0155】

このチオエーテル (5.12 g、0.018 mol) をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、m - クロロペルオキシ安息香酸 (14.3 g、0.042 mol (50% w/w)) で処理して、2時間攪拌した。次の前記反応物を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (5% 溶液、100 ml)、ブライン (50 ml) で洗い、乾燥して (MgSO_4)、蒸発乾固させた。このスルホン生成物をシリカで精製し、ヘキサン - 酢酸エチル混合物で溶出した。3.6 g

10

【0156】

【化30】

^1H NMR CDCl_3 7.61 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$),

7.45 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.13-7.08 (1H, m), 7.05-7.01 (1H, m), 7.05-7.00

(1H, m), 6.99-6.87 (1H, m) and 4.36 (2h, s).

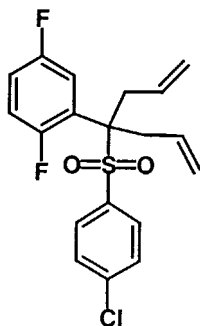
【0157】

中間体 2

20

【0158】

【化31】



30

【0159】

N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (2.5 ml) 中の中間体 1 (500 mg、1.66 mmol) を水素化ナトリウム (73 mg、鉍物油中 60% w/w、1.82 mmol)、次いで臭化アリル (216 μl 、2.49 mmol) で処理した。この混合物を室温で 16 時間攪拌し、さらなる分量の水素化ナトリウム (36 mg、鉍物油中 60% w/w、0.91 mmol) を加えて、さらに 5 時間半、室温での攪拌を続けた。前記反応混合物を水 (40 ml) で希釈し、酢酸エチル (3 x 50 ml) で抽出して、併合有機物をブライン (飽和、100 ml) で洗い、乾燥して (MgSO_4)、蒸発乾固させ、橙色の油 (506 mg) を生成した。この物質をシリカでのクロマトグラフィーによって分離し、ヘキサン中 0% から 5% 酢酸エチルで溶出して、生成物 199 mg を得た。

40

【0160】

【化 3 2】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 2.79-2.88 (1H, m), 3.17-3.23 (1H, m), 4.57-4.61 (1H, m), 5.00-5.10 (2H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.79-6.85 (1H, m), 6.94-7.00 (1H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.38-7.41 (2H, m), 7.53-7.56 (2H, m).

【0161】

テトラヒドロフラン (2 ml) 中のこのモノアリル誘導体 (50 mg、0.15 mmol) を臭化アリル (14 μl 、0.16 mmol) で処理した。次にカリウム *tert*-ブトキシド (161 μl 、テトラヒドロフラン中 1 M 溶液、0.16 mmol) を緩やかに滴下し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。前記反応混合物を酢酸エチル (20 ml) で希釈し、水 (30 ml)、次いでブライン (飽和、30 ml) で洗って、乾燥し (MgSO_4)、蒸発乾固させて、粗生成物 39 mg を得た。これを分取 TLC によって精製し、ヘキサン中 5 % 酢酸エチルで溶出して、生成物 10.6 mg を得た。

10

【0162】

【化 3 3】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 3.08-3.15 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 5.14-5.24 (4H, m), 5.75-5.90 (2H, m), 6.75-6.82 (1H, m), 6.94-7.00 (2H, m), 7.37 (4H, d, $J = 8.0$ Hz).

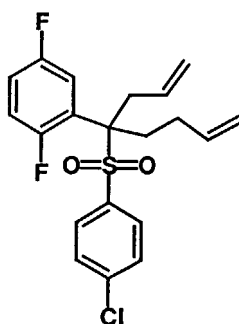
20

【0163】

中間体 3

【0164】

【化 3 4】



30

【0165】

DMF (3 ml) 中の中間体 1 (1.01 g、3.34 mmol) を、DMF (2 ml) 中の水素化ナトリウム (134 mg、鉍物油中 60 % w/w、3.34 mmol) の攪拌懸濁液に滴下し、この混合物を 4-プロモ-1-ブテン (508 μl 、5.01 mmol) で処理し、室温で 1 時間半攪拌した。前記反応混合物を水 (150 ml) で希釈し、酢酸エチル (3 \times 100 ml) で抽出した。併合有機物をブライン (飽和、150 ml) で洗って、乾燥し (MgSO_4)、真空中で蒸発させて、粗生成物 1.05 g を得、それをシリカでのクロマトグラフィーによって分離して、ヘキサン中 0 % から 5 % 酢酸エチルで溶出し、生成物 720 mg を得た。

40

【0166】

【化 3 5】

 ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3),

1.85-1.96 (1H, m), 2.06-2.25 (2H, m), 2.49-2.58 (1H, m), 4.54 (1H, dd, $J = 11.2$ Hz and $J = 2.5$ Hz), 4.97 (2H, dq, $J = 12.9$ Hz and $J = 1.2$ Hz), 5.64-5.75 (1H, m), 6.80-6.86 (1H, m), 6.96-7.02 (1H, m), 7.22-7.27 (1H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.51-7.55 (2H, m).

【0167】

10

DMF (10 ml) 中のこのホモアリル誘導体 (720 mg、2.02 mmol) を DMF (7 ml) 中の水素化ナトリウム (202 mg、 γ -ブチロ油中 60% w/w、5.06 mmol) の攪拌懸濁液に滴下した。この混合物を臭化アリル (875 μ l、10.1 mmol) で処理し、室温で 64 時間攪拌して、次に水 (150 ml) で希釈し、酢酸エチル (3 \times 100 ml) で抽出した。併合有機物をブライン (飽和、200 ml) で洗って、乾燥し (MgSO_4)、真空中で蒸発させて、粗生成物 910 mg を得、それをシリカでのクロマトグラフィーによって分離して、ヘキサン中 0% から 5% 酢酸エチルで溶出し、生成物を得た (794 mg)。この物質の一部 (44 mg) を分取 TLC によってさらに精製し、ヘキサン中 10% 酢酸エチルで溶出して、純粋な生成物 36 mg を得た。

【0168】

20

【化 3 6】

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 1.8-1.95 (1H, m),

2.27-2.33 (1H, m), 2.41-2.46 (2H, m), 3.03 (1H, dd, $J = 14.8$ Hz and $J = 7.0$ Hz), 3.31 (1H, dd, $J = 15.4$ Hz and $J = 6.3$ Hz), 4.99-5.06 (2H, m), 5.18-5.28 (2H, m), 5.73-5.84 (1H, m), 5.90-6.00 (1H, m), 6.78-6.86 (1H, m), 7.00-7.08 (2H, m), 7.31-7.37 (4H, m).

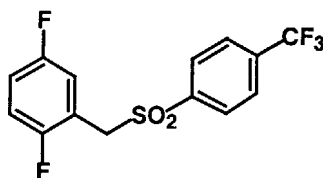
【0169】

30

中間体 4

【0170】

【化 3 7】



40

【0171】

4-トリフルオロメチルチオフェノールを使用し、中間体 1 のように製造して、固体として得た。

【0172】

【化 3 8】

^1H NMR (360MHz, CDCl_3) δ 7.85-7.83 (2H, m),
7.76-7.74 (2H, m), 7.15-7.10 (1H, m), 7.06-7.0 (1H, m), 6.92-6.86 (1H, m)
and 4.46 (2H, s).

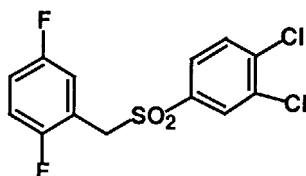
【 0 1 7 3 】

中間体 5

【 0 1 7 4 】

10

【化 3 9】



【 0 1 7 5 】

3 - 4 - ジクロロチオフェノールを使用し、中間体 1 のように製造して、固体として得た。

20

【 0 1 7 6 】

【化 4 0】

^1H NMR (360MHz, CDCl_3) δ 7.76 (1H, d, $J=2\text{Hz}$),
7.76 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.51-7.48 (1H, m), 7.17-7.11 (1H, m), 7.08-7.05
(1H, m), 6.96-6.90 (1H, m) and 4.37 (2H, s).

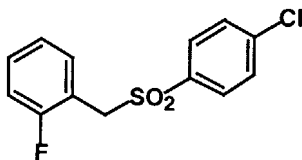
【 0 1 7 7 】

中間体 6

30

【 0 1 7 8 】

【化 4 1】



【 0 1 7 9 】

40

4 - クロロチオフェノール及び臭化 2 - フルオロベンジルを出発物質として使用し、中間体 1 のように製造して、生成物を固体として得た。

【 0 1 8 0 】

【化 4 2】

^1H NMR (360MHz, CDCl_3) δ 7.59-7.56 (2H, m), 7.44-7.41 (2H, m),
7.36-7.29 (2H, m), 7.16-7.12 (1H, m), 6.95-6.90 (1H, m) and 4.40 (2H, s).

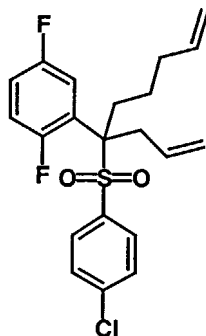
【 0 1 8 1 】

中間体 7

50

【 0 1 8 2 】

【 化 4 3 】



10

【 0 1 8 3 】

4 - ブロモ - 1 - ブテンの代わりに 5 - ブロモ - 1 - ペンテンを使用して、中間体 3 のように製造した。

【 0 1 8 4 】

【 化 4 4 】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 1.20-1.31 (1H, m), 1.54-1.68 (1H, m), 2.06-2.12 (2H, m), 2.33-2.38 (2H, m), 2.99-3.05 (1H, m), 3.28 (1H, dd, $J = 15.6$ Hz and $J = 6.4$ Hz), 4.97-5.05 (2H, m), 5.16-5.26 (2H, m), 5.70-5.78 (1H, m), 5.87-5.98 (1H, m), 6.78-6.84 (1H, m), 6.99-7.06 (2H, m), 7.29-7.37 (4H, m).

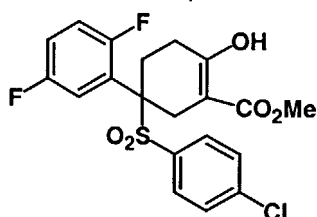
20

【 0 1 8 5 】

(実施例 1)

【 0 1 8 6 】

【 化 4 5 】



30

【 0 1 8 7 】

テトラヒドロフラン (3 0 m l) 中の中間体 1 (1 g、3 . 3 1 m m o l) 及びアクリル酸メチル (0 . 8 4 m l、9 . 2 7 m m o l) を、カリウム *t* - ブトキシド (3 . 6 4 m l、テトラヒドロフラン中 1 M 溶液、3 . 6 4 m m o l) を滴下して処理した。この反応物を 2 時間攪拌し、酢酸エチル (1 0 0 m l) で希釈して、水 (5 0 m l) 及びブライン (5 0 m l) で洗った。有機相を分離し、乾燥して (MgSO_4)、蒸発乾固させ、生成物をシリカで精製し、ヘキサン - 酢酸エチル混合物で溶出した。 (1 . 0 g) 。

40

【 0 1 8 8 】

【 化 4 6 】

^1H NMR CDCl_3 12.0 (1H, s), 7.41 (4H, s), 7.06-7.0 (2H, m), 6.87-6.81 (1H, s), 3.81 (3H, s), 3.38 (1H, dd, $J=3.2, 15.8$ Hz), 3.02-2.92 (2H, m), 2.52 (1H, dd, $J=5.7, 18.5$ Hz), 2.3-2.2 (1H, m) and 2.2-2.1 (1H, m).

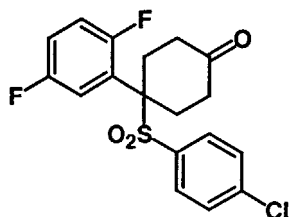
50

【 0 1 8 9 】

(実施例 2)

【 0 1 9 0 】

【 化 4 7 】



10

【 0 1 9 1 】

ジメチルスルホキシド (1 0 m l) 中の、実施例 1 からのエステル (1 . 0 g 、 2 . 2 5 m m o l) を NaCl (0 . 3 g 、 4 . 9 6 m m o l) 及び水 (0 . 9 m l 、 4 . 9 6 m m o l) で処理し、150 で2時間加熱した。冷却した反応混合物を酢酸エチル (1 0 0 m l) で希釈し、飽和 NH_4Cl (1 0 0 m l) で洗って、有機相を分離し、乾燥して (MgSO_4) 、蒸発乾固させた。この生成物をシリカで精製し、ヘキサン - 酢酸エチル混合物で溶出した。0 . 5 g 。

【 0 1 9 2 】

【 化 4 8 】

20

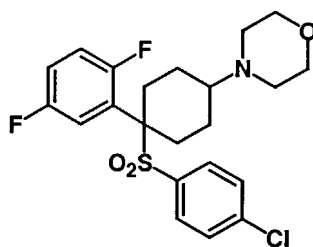
$^1\text{H NMR}$ CDCl_3 7.43-7.37 (4H,m), 7.22-7.1 (2H,m), 6.97-6.9 (1H,m), 3.05-2.98 (2H,m) and 2.61-2.53 (2H,m).

【 0 1 9 3 】

(実施例 3)

【 0 1 9 4 】

【 化 4 9 】



30

【 0 1 9 5 】

ジクロロエタン (1 0 m l) 中の、実施例 2 からのケトン (0 . 1 4 g 、 0 . 3 6 m m o l) 及びモルホリン (0 . 0 4 8 m l 、 0 . 5 4 m m o l) をトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 2 3 g 、 1 . 0 8 m m o l) で処理し、室温で18時間攪拌した。この反応物を酢酸エチル (5 0 m l) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム ($2 \times 5 0 m l$) 及びブライン (5 0 m l) で洗って、有機相を分離し、乾燥して (MgSO_4) 、蒸発乾固させた。シス及びトランス生成物をシリカで精製し、ヘキサン - 酢酸エチル混合物で溶出した。0 . 0 4 及び 0 . 0 6 g 。

40

【 0 1 9 6 】

【化 5 0】

異性体A ^1H NMR CDCl_3 7.36-7.32 (4H,m), 7.14-7.09 (2H,m), 7.06-7.01 (1H, m), 3.75-3.73 (4H,m), 2.67-2.60 (2H,m), 2.50-2.45 (4H,m), 2.36-2.32 (2H,m), 2.09-2.04 (3H,m) and 1.31-1.21 (2H,m). MS (MH⁺) 456.

異性体B ^1H NMR CDCl_3 7.38-7.32 4H, m), 7.1-7.0 (2H,m), 6.87-6.80 (1H,m), 3.64-3.62 (4H,m), 3.0-2.6 (2H,br m), 2.45-2.26 (4H,m), 2.32-2.04 (5H,m) and 1.19-1.12 (2H,m). MS (MH⁺) 456.

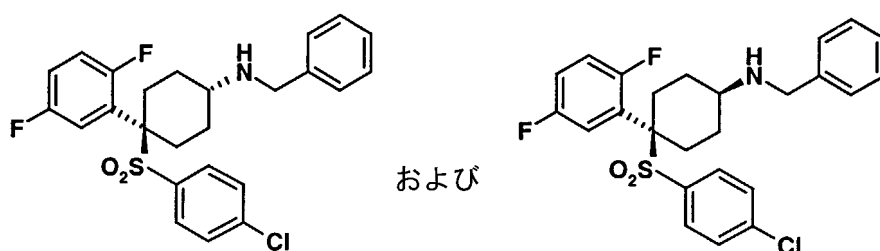
10

【 0 1 9 7】

(実施例 4)

【 0 1 9 8】

【化 5 1】



20

【 0 1 9 9】

- モルホリンの代わりにベンジルアミンを使用して、実施例 3 におけるように製造した。MS (MH⁺) 477 (479)。

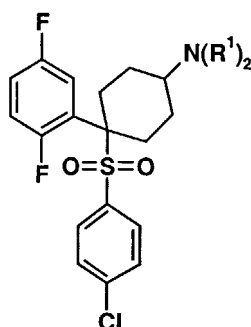
【 0 2 0 0】

(実施例 5 から 1 6)

【 0 2 0 1】

【化 5 2】

30



40

【 0 2 0 2】

ジクロロエタン (2 ml) 中の実施例 2 からのケトン (50 mg、0.13 mmol) に、適切なアミン (0.95 当量)、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (42 mg、0.2 mmol) を加えた。この反応物を、出発アミンが消費されるまで (典型的には 24 時間から 48 時間) 室温で攪拌し、次に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加えて、その後ジクロロメタン (2 ml) で希釈した。有機層を取り出し、SCX Varian Bond Elut (登録商標) カートリッジに移して、吸引ろ過により前記有機層をカートリッジに通した。メタノール中のアンモニアの溶液 (2.0 M) をカートリッジに通すことによって前記生成物をカートリッジから遊離させた。蒸発乾固し、通常は白色固体として、生成物を得た。

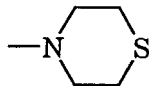
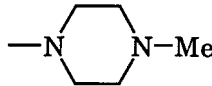
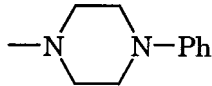
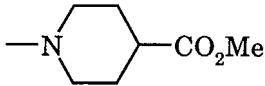
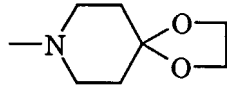
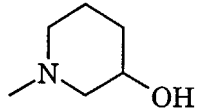
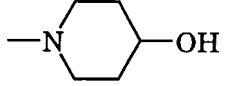
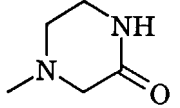
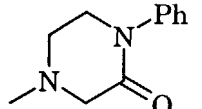
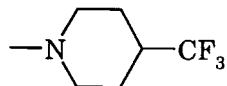
50

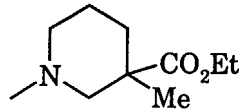
【 0 2 0 3 】

この方法により、下記のことをシス及びトランス異性体の混合物として得た：

【 0 2 0 4 】

【 表 5 】

実施例番号	-N(R ¹) ₂	MS (MH ⁺)
5		438
6		467
7		529
8		510
9		510
10		468
11		468
12		467
13	-NHCH ₂ CO ₂ Me	492
14		543
15		556

実施例番号	-N(R ¹) ₂	MS (MH ⁺)
16		538

10

20

30

40

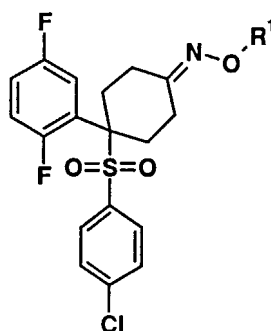
50

【 0 2 0 5 】

(実施例 1 7 から 2 1)

【 0 2 0 6 】

【 化 5 3 】



10

【 0 2 0 7 】

実施例 2 からのケトン (0 . 1 3 g , 0 . 3 3 m m o l) 及びヒドロキシルアミン又はアルコキシルアミン H_2NOR^1 (0 . 9 2 m m o l) をピリジン - エタノール (9 m l , 2 : 1) に溶解し、80 で 3 時間加熱した。次のこの反応物を酢酸エチル (5 0 m l) で希釈し、2 N HCl (5 × 2 5 m l) で洗って、乾燥し ($MgSO_4$) 、蒸発乾固させた。生成物をシリカで精製し、ヘキサン - 酢酸エチル混合物で溶出した。

20

【 0 2 0 8 】

この経路により、下記の化合物を得：

【 0 2 0 9 】

【 表 6 】

実施例番号	R^1
17	H
18	メチル
19	$CH_2CH=CH_2$
20	t- ブチル
21	ベンジル

30

収量及びスペクトルデータは次の通りであった：

【 0 2 1 0 】

(実施例 1 7)

収量 6 9 m g 。

【 0 2 1 1 】

【 化 5 4 】

40

1H NMR $CDCl_3$ 7.60 (1H,br), 7.41-7.36 (4H, m), 7.17-7.07 (2H, m), 6.93-6.87 (1H, m), 3.47-3.43 (1H,m), 2.88-2.83 (2H, m), 2.31-2.23 (2H,m), 2.07-2.04 (1H,m) and 1.71-1.68 (1H,m). MS MH^+ 399.

【 0 2 1 2 】

(実施例 1 8)

50

収量 22 mg。

【0213】

【化55】

^1H NMR CDCl_3 7.41-7.39 (4H, m),
7.16-7.06 (2H, m), 6.93-6.86 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.4-3.33 (1H, m), 2.85-
2.65 (2H, m), 2.55-2.52 (1H, m), 2.30-2.21 (2H, m), 2.04-2.02 (1H, m) および
1.68-1.61 (1H, m).

10

【0214】

(実施例19)

収量 28 mg。

【0215】

【化56】

^1H NMR CDCl_3 7.41-7.36 (4H, m),
7.15-7.05 (2H, m), 6.93-6.86 (1H, m), 5.98-5.88 (1H, m), 5.27-5.16 (2H, m),
4.49-4.48 (2H, m), 3.43-3.39 (1H, m), 2.91-2.81 (2H, m), 2.57-2.34 (1H, m),
2.34-2.19 (2H, m), 2.07-1.98 (1H, m) および 1.75-1.61 (1H, m).

20

【0216】

(実施例20)

収量 32 mg。

【0217】

【化57】

^1H NMR CDCl_3 7.42-7.35 (1H, m),
7.18-7.05 (2H, m), 6.81-6.85 (1H, m), 3.42-3.36 (1H, m), 2.82-2.76 (2H, m),
2.58-2.54 (1H, m), 2.34-2.18 (2H, m), 2.2-1.87 (1H, m), 1.7-1.62 (1H, m) および
1.21 (9H, s).

30

【0218】

(実施例21)

収量 38 mg。

【0219】

【化58】

^1H NMR CDCl_3 7.40-7.25 (9H, m),
7.15-7.05 (2H, m), 6.92-6.85 (1H, m), 5.02 (2H, s), 3.45-3.41 (1H, m), 2.90-
2.80 (2H, m), 2.57-2.53 (1H, m), 2.32-2.16 (2H, m), 2.06-1.98 (1H, m) および
1.74-1.67 (1H, m).

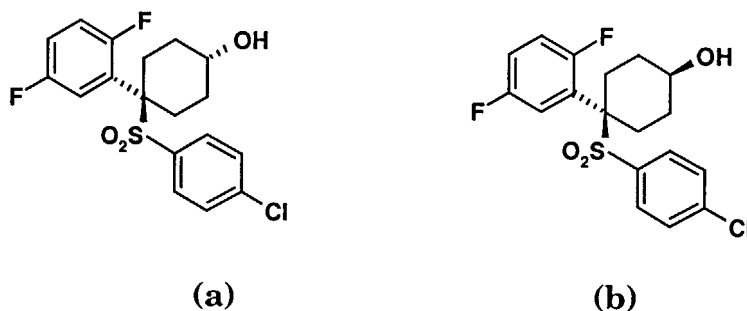
40

【0220】

(実施例22)

【0221】

【化 5 9】



10

【 0 2 2 2 】

メタノール (2 m l) 中の実施例 2 からのケトン (0 . 1 g、0 . 2 6 m m o l) を NaBH_4 (0 . 0 9 8 g、0 . 2 6 m m o l) で処理し、1 時間攪拌した。 HCl (1 N、1 0 m l) で反応を停止させ、その反応物を酢酸エチル (2 0 m l) で希釈して、次に有機相を分離し、乾燥して (MgSO_4)、蒸発乾固させた。シス及びトランス生成物をシリカで精製し、ヘキサン - 酢酸エチル混合物で溶出した。

【 0 2 2 3 】

(a) (トランス) 0 . 0 5 2 g

【 0 2 2 4 】

【化 6 0】

20

$^1\text{H NMR}$ CDCl_3 7.39-7.33 (4H,m), 7.11-7.02 (2H,m),
6.88-6.82 (1H,m), 3.80-3.73 (1H,m), 2.80-2.60 (2H,m), 2.22-2.16 (2H,m),
2.08-2.04 (2H,m), 1.53(1H,br) および 1.27-1.13 (2H,m).

【 0 2 2 5 】

(b) (シス)

【 0 2 2 6 】

【化 6 1】

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.40 (4H,s), 7.16-7.03 (2H,m), 6.90-6.83 (1H,m),
3.97-3.95 (1H, m), 3.77-3.68 (1H, m), 3.51-3.49 (1H, m), 2.61-2.53 (2H,m),
1.91-1.83 (2H, m) および 1.50-1.42 (2H, m).

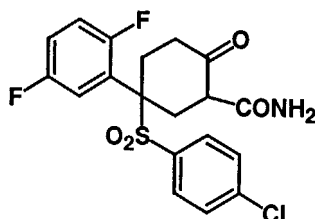
【 0 2 2 7 】

(実施例 2 3)

【 0 2 2 8 】

【化 6 2】

40



【 0 2 2 9 】

メタノール中の実施例 1 からのエステル (0 . 1 g、0 . 2 2 m m o l) を、0 でアンモニアによって飽和し、1 8 時間攪拌した。この反応物を蒸発乾固させ、生成物をシリ

50

カで精製し、ヘキサン - 酢酸エチル混合物で溶出した、0.056 g。

【0230】

【化63】

¹H NMR d₆-DMSO 7.64

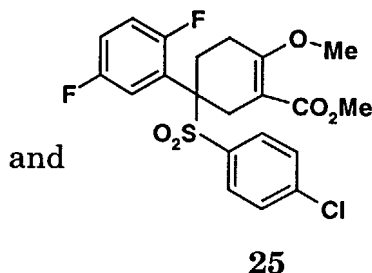
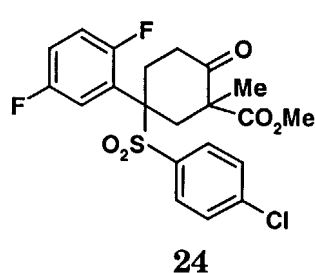
(2H,d,J=8.5Hz), 7.53 (2H,d,J=8.6Hz), 7.48-7.42 (2H,m), 7.34-7.29(1H,m),
7.19-7.10 (2H,m), 3.35-3.21(2H,m), 2.85-2.76 (2H,m), 2.43-2.37 (1H,m),
2.19-2.14(1H,m) および 2.0-1.95 (1H,m).

【0231】

(実施例24及び25)

【0232】

【化64】



【0233】

アセトン(10ml)中の、実施例1からの生成物(400mg、0.88mmol)及び炭酸カリウム(234mg、1.66mmol)を、ヨウ化メチル(0.28ml、4.4mmol)を滴下して処理した。還流で72時間攪拌し、蒸発乾固させた後、その残留物を酢酸エチル(3×100ml)及び水(50ml)及びブライン(50ml)に分配した。有機相を分離し、乾燥して(MgSO₄)、蒸発乾固させた。生成物をシリカで精製し、ヘキサン - 酢酸エチル混合物で溶出した、0.42g。この物質の一部を分取TLCによって精製し、C - メチル生成物24

【0234】

【化65】

[¹H NMR CDCl₃ 7.41 (2H,d, J=8.6Hz), 7.27 (2H,d, J=10.1Hz), 7.12-7.06

(2H,m), 6.89-6.84 (1H,m), 3.52-3.35 (1H, m), 3.22 (3H,s), 2.81-2.57 (5H,m)
および 1.43 (3H,s).]

及びO - メチル生成物25

【0235】

【化66】

[¹H NMR CDCl₃ 7.39 (2H,d,

J=8.6Hz), 7.36 (2H,d, J=8.6Hz), 7.12-7.08 (2H,m), 6.92-6.85 (1H,m), 3.80
(3H,s), 3.59 (1H, dd, , J=14.8 and 1.4Hz), 2.99-2.76 (4H,m), 2.52-2.46
(1H,m) および 1.54 (3H,s).]

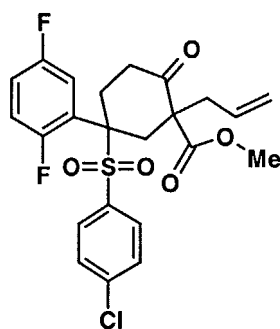
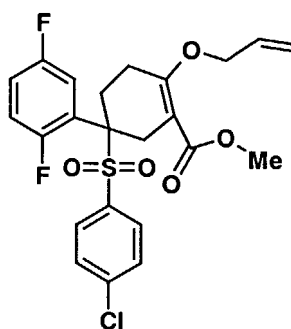
を得た。

【0236】

(実施例26及び27)

【 0 2 3 7 】

【 化 6 7 】

**26****27**

10

【 0 2 3 8 】

アセトン（4 ml）中の実施例 1 からの生成物（200 mg、0.45 mmol）を炭酸カリウム（125 mg、0.90 mmol）及び臭化アリル（58.7 μ l、0.68 mmol）で処理した。還流で2時間半攪拌した後、さらなる分量の臭化アリル（39 μ l、0.45 mmol）を加えて、さらに5時間還流での攪拌を継続した。その冷却した反応混合物を真空中で蒸発させ、生じた無色の油を水（20 ml）で希釈して、次に酢酸エチル（3 \times 20 ml）で抽出した。併合有機物を乾燥し（MgSO₄）、真空中で蒸発させて、白色の泡（230 mg）を得、それをシリカでのクロマトグラフィーによって精製して、ヘキサン中0%から15%酢酸エチルで溶出し、C-アリル生成物 26（106 mg）及びO-アリル生成物 27（31 mg）を得た。

20

【 0 2 3 9 】

26の一部（30 mg、0.06 mmol）を分取TLCによってさらに精製し、ヘキサン中25%酢酸エチルで溶出して、13.7 mgを得た。

【 0 2 4 0 】

【 化 6 8 】

¹H NMR (360 MHz, CD₃OD), 2.50-2.61 (4H, m), 2.68-2.75 (2H, m), 2.85-2.95 (1H, br), 3.20 (3H, s), 3.36-3.40 (1H, m), 5.11-5.17 (2H, m), 5.72-5.83 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, br), 7.20-7.25 (2H, m), 7.38-7.41 (2H, m), 7.50-7.53 (2H, m).

30

O-アリル 27。

【 0 2 4 1 】

【 化 6 9 】

¹H NMR (360 MHz, CD₃OD), 2.10-2.25 (1H, m), 2.28-2.40 (1H, m), 2.71 (1H, dd, *J* = 18.3 Hz and *J* = 5.9 Hz), 2.98-3.02 (2H, m), 3.46 (1H, dd, *J* = 16.4 Hz and *J* = 3.6 Hz), 3.71 (3H, s), 4.32-4.35 (2H, m), 4.91-5.08 (2H, m), 5.67-5.75 (1H, m), 6.94-7.02 (1H, m), 7.03-7.09 (1H, m), 7.14-7.18 (1H, m), 7.46 (2H, dd, *J* = 6.8 Hz and *J* = 2.0 Hz), 7.54 (2H, dd, *J* = 6.7 Hz and *J* = 1.9 Hz).

40

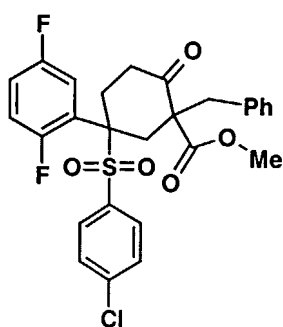
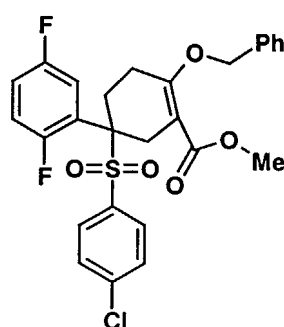
【 0 2 4 2 】

(実施例 2 8 及び 2 9)

50

【 0 2 4 3 】

【 化 7 0 】

**28****29**

10

【 0 2 4 4 】

アセトン (2 m l) 中の実施例 1 からの生成物 (1 0 0 m g 、 0 . 2 3 m m o l) を炭酸カリウム (6 2 m g 、 0 . 4 5 m m o l) 及び臭化ベンジル (4 1 μ l 、 0 . 3 5 m m o l) で処理し、還流で 1 6 時間攪拌した。その冷却した反応混合物を真空中で蒸発させ、生じた無色の油を水 (2 0 m l) で希釈して、次に酢酸エチル (3 \times 2 0 m l) で抽出した。併合有機物を乾燥し (M g S O ₄) 、真空中で蒸発させて、白色の泡 (1 4 4 m g) を得た。この物質を分取 T L C によって精製し、ヘキサン中 2 5 % 酢酸エチルで溶出し

20

【 0 2 4 5 】

【 化 7 1 】

¹H NMR (360 MHz, CD₃OD), 2.30-2.40 (1H, m), 2.44-2.55 (1H, m), 2.58-2.62 (2H, m), 2.74-2.90 (2H, m), 3.10-3.14 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.38-3.45 (1H, m), 7.00-7.11 (1H, m), 7.18-7.30 (7H, m), 7.36 (2H, dd, *J* = 7.0 Hz and *J* = 1.9 Hz), 7.49 (2H, d, *J* = 8.7 Hz)

及び O - ベンジル生成物 2 9 (1 4 m g)

30

【 0 2 4 6 】

【 化 7 2 】

¹H NMR (360 MHz, CD₃OD), 2.02-2.18 (1H, m), 2.22-2.35 (1H, m), 2.73 (1H, dd, *J* = 18.2 Hz and *J* = 5.7 Hz), 2.90-3.02 (2H, m), 3.44 (1H, dd, *J* = 13.2 Hz and *J* = 2.9 Hz), 3.73 (3H, s), 4.91 (2H, d, *J* = 4.0 Hz), 6.83-6.96 (2H, m), 7.06-7.17 (6H, m), 7.43 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.52 (2H, d, *J* = 8.6 Hz).

40

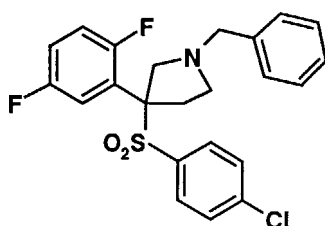
を得た。

【 0 2 4 7 】

(実施例 3 0)

【 0 2 4 8 】

【化 7 3】



10

【 0 2 4 9 】

テトラヒドロフラン (100 ml) 中の中間体 1 (3 g、9.9 mmol) を -78 で 30 分間、ブチルリチウム (6.8 ml、10.9 mmol、ヘキサン中 1.6 M 溶液) で処理した後、クロトリメチルシラン (1.4 mL、10.9 mmol) を加え、この混合物を 1 時間放置して室温まで温めた。次のその反応物を再び -78 に冷却し、さらなるブチルリチウム (7.5 ml、12 mmol、ヘキサン中 1.6 M 溶液) で処理して、その後 0 で 2 時間攪拌した後、15 分間気体ホルムアルデヒドに通して発泡させた。その混合物を 16 時間放置して室温まで温め、その後水で希釈して、生成物を酢酸エチル (100 ml) 中に抽出した。有機相を分離し、ブライン (50 ml) で洗って、乾燥し (MgSO₄)、蒸発乾固させた。生成物をシリカで精製し、ヘキサン - 酢酸エチル混合物で溶出した。0.49 g。¹H NMR CDCl₃ 7.63 - 7.59 (2H, m)、7.49 - 7.39 (2H, m)、7.08 - 6.86 (2H, m)、6.88 (1H, s) 及び 6.09 (1H, s)。

20

【 0 2 5 0 】

生じたビニル誘導体 (0.05 g、0.16 mmol) 及び 0 のジクロロメタン中メトキシメチルトリメチルシリルメチルベンジルアミン (0.2 ml、0.64 mmol) をトリフルオロ酢酸 (0.12 mL、0.016 mmol、ジクロロメタン中 1.3 M) で処理し、室温で 16 時間攪拌した。この反応物を炭酸水素ナトリウム (飽和水溶液、3 mL) で希釈し、生成物を酢酸エチル (100 ml) に抽出して、有機相を分離し、ブライン (50 ml) で洗って、乾燥し (MgSO₄)、蒸発乾固させた。生成物をシリカで精製し、ヘキサン - 酢酸エチル混合物で溶出した、0.006 g。

30

【 0 2 5 1 】

【化 7 4】

¹H NMR CDCl₃ 7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.38-7.18

(5H, m), 7.05-6.96 (2H, m), 6.90-6.83 (1H, m), 3.79 (1H, dd, J = 11.5 and

1.0 Hz), 3.63 (2H, s), 3.14-2.89 (3H, m) および 2.58-2.50 (2H, m).

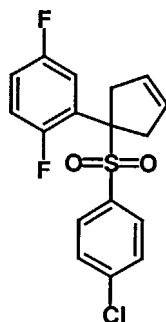
【 0 2 5 2 】

(実施例 31)

40

【 0 2 5 3 】

【化 7 5】



10

【 0 2 5 4】

ジクロロメタン (3 7 m l) 中の中間体 2 (1 1 0 m g 、 0 . 2 9 m m o l) をビス (トリシクロヘキシルホスフィン) ベンジリジニルテニウム (I V) ジクロリド (1 2 m g 、 0 . 0 1 4 m m o l) で処理し、その混合物を室温で 1 6 時間攪拌して、次に真空中で蒸発乾固させ、粗生成物 1 4 6 m g を得た。それをシリカでのクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中 0 % から 7 . 5 % 酢酸エチルで溶出して、生成物 8 4 m g を得た。

【 0 2 5 5】

【化 7 6】

 ^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3), 3.10 (2H, d, $J = 17.3$ Hz), 3.61-3.66 (2H, m), 5.65 (2H, s), 6.88-6.93 (1H, m), 7.01-7.06 (2H, m), 7.38-7.41 (2H, m), 7.49-7.52 (2H, m).

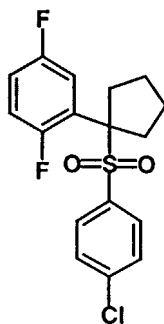
20

【 0 2 5 6】

(実施例 3 2)

【 0 2 5 7】

【化 7 7】



30

【 0 2 5 8】

酢酸エチル (7 m l) 中の実施例 3 1 の生成物 (7 4 m g 、 0 . 2 1 m m o l) を活性炭上 1 0 % パラジウム (2 0 m g) で処理し、その混合物を室温で 1 9 時間、1 気圧の水素ガス体下で攪拌した。前記触媒を H y f l o (登録商標) でろ取し、溶媒を真空中で除去して、粗生成物 7 9 m g を得た。これを分取 T L C によって精製し、ヘキサン中 1 0 % 酢酸エチルで溶出して、純粋な生成物を得た。

40

【 0 2 5 9】

【化 7 8】

 ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3), 1.73-1.82 (2H, m), 2.08-2.17

(2H, m), 2.24-2.32 (2H, m), 2.90-2.94 (2H, m), 6.75-6.81 (1H, m), 6.95-7.04 (2H, m), 7.35 (4H, s).

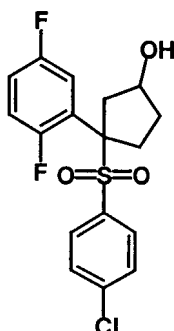
50

【 0 2 6 0 】

(実施例 3 3)

【 0 2 6 1 】

【 化 7 9 】



10

【 0 2 6 2 】

0 のテトラヒドロフラン (2 m l) 中の、実施例 3 1 からのシクロペンテン (1 0 4 m g 、 0 . 2 9 m m o l) をボラン - テトラヒドロフラン錯体 (1 . 0 m l 、 テトラヒドロフラン中 1 . 0 M 溶液、 1 . 0 m m o l) で処理し、この混合物を 1 時間攪拌して室温に温めた。水酸化ナトリウム (4 M 、 3 m l) 中の過酸化水素 (2 7 % w / w 、 3 m l) の溶液を加え、室温での攪拌を 1 時間継続した。その反応混合物を酢酸エチル (2 × 2 5 m l) で抽出し、併合有機物をブライン (飽和、 3 0 m l) で洗って、乾燥し (M g S O ₄) 、真空中で蒸発させて、粗生成物 1 1 6 m g を得た。それをシリカでのクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中 3 0 % 酢酸エチルで溶出して、生成物を得た。7 8 m g 。

20

【 0 2 6 3 】

【 化 8 0 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 1.75-1.84 (1H, m), 2.37-2.49 (2H, m), 2.51-2.62

(1H, m), 2.88-2.96 (1H, m), 3.22-3.30 (1H, m), 4.72-4.80 (1H, m), 6.74-6.82

(1H, m), 6.98-7.02 (2H, m), 7.30-7.37 (4H, m).

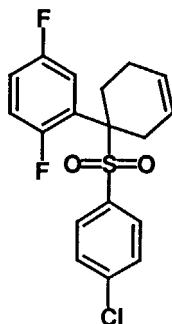
30

【 0 2 6 4 】

(実施例 3 4)

【 0 2 6 5 】

【 化 8 1 】



40

【 0 2 6 6 】

ジクロロメタン (2 0 0 m l) 中の中間体 3 (7 5 0 m g 、 1 . 8 9 m m o l) をビス (トリシクロヘキシルホスフィン) ベンジリジニルテニウム (I V) ジクロリド (7 8 m g 、 0 . 0 9 5 m m o l) で処理し、その混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。真空中で蒸発乾固させて 7 5 0 m g の物質を得、それをシリカでのクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中 5 % から 7 . 5 % 酢酸エチルで溶出して、生成物 5 3 9 m g を得た。

50

【 0 2 6 7 】

【 化 8 2 】

 ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3),

1.82-1.92 (1H, br), 2.20-2.35 (2H, m), 2.80-2.92 (1H, m), 2.94-2.98 (2H, br),
 5.50-5.56 (1H, m), 5.64-5.670 (1H, m), 6.75-6.88 (1H, m), 6.95-7.10 (2H, m),
 7.39 (4H, s).

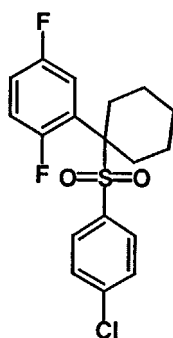
【 0 2 6 8 】

(実施例 3 5)

10

【 0 2 6 9 】

【 化 8 3 】



20

【 0 2 7 0 】

酢酸エチル (5 m l) 中の、実施例 3 4 からシクロヘキセン (5 2 . 1 m g 、 0 . 1
 4 m m o l) を活性炭上 1 0 % パラジウム (1 5 m g) で処理し、その混合物を 4 5 p s
 i で水素ガス体下に 1 時間振とうした。触媒を H y f l o (登録商標) でろ過して除去し
 、そのろ液を真空中で蒸発乾固させて、粗生成物 4 7 m g を得た。これを分取 T L C によ
 って精製し、ヘキサン中 1 0 % 酢酸エチルで溶出して、生成物 4 3 m g を得た。

【 0 2 7 1 】

【 化 8 4 】

30

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 1.10-1.25 (2H, m), 1.26-

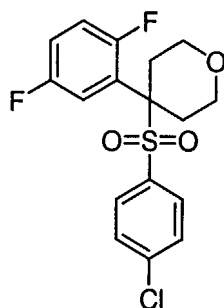
1.40 (1H, m), 1.58-1.64 (1H, m), 1.76-1.82 (2H, m), 2.04-2.12 (2H, m), 2.65-
 2.80 (2H, br), 6.81-6.88 (1H, m), 7.01-7.11 (2H, m), 7.36 (4H, s).

【 0 2 7 2 】

(実施例 3 6)

【 0 2 7 3 】

【 化 8 5 】



40

【 0 2 7 4 】

D M F (4 m l) 中の中間体 1 (0 . 4 1 g 、 1 . 3 6 m m o l) の溶液に水素化ナト

50

リウム（油中 60% 懸濁液、0.12 g、3.0 mmol）を加えた。泡立ちがおさまった後、2-ブロモエチルエーテル（0.2 mL、1.59 mmol）を加え、その溶液を室温で 1 時間攪拌した。水（20 mL）と酢酸エチル（20 mL）を加えて、有機相を水（4 回）及び飽和ブラインでさらに洗った。乾燥し（ MgSO_4 ）、蒸発乾固させた後、その残留物をジクロロメタンに溶解して、シリカゲルを含むカラムに適用した。その生成物をイソヘキサン中 10% 酢酸エチルで溶出して、油を生成し、それをジエチルエーテルで処理して結晶化させ、所望生成物（0.15 g）を得た。

【0275】

【化 86】

^1H NMR (360MHz, CDCl_3) δ 2.50(2H, m), 2.59(2H, broad m), 3.32(2H, t J 12Hz), 4.02(2H, dt J 12Hz and 3Hz), 6.89(1H, m), 7.10(2H, m), 7.38(4H, m).

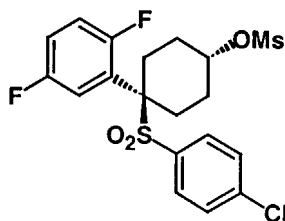
10

【0276】

（実施例 37）

【0277】

【化 87】



20

【0278】

ジクロロメタン（50 mL）中の、実施例 22（a）からのトランスシクロヘキサノール（2.7 g、6.9 mmol）及びトリエチルアミン（1.45 mL、10.3 mmol）を -30 のメタンスルホニルクロリド（0.645 mL、8.9 mmol）で処理した。30 分後、この混合物を水（20 mL）、10% クエン酸水溶液（20 mL）及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50 mL）で洗い、乾燥して（ MgSO_4 ）、蒸発乾固させた。その固体をエーテルで粉碎して、メシラート（2.6 g）を得た。

30

【0279】

【化 88】

^1H NMR (CDCl_3) 7.40-7.37 (4H, m), 7.12-7.07 (2H, m), 6.92-6.83 (1H, m), 4.78-4.65 (1H, m), 2.96 (3H, s), 2.88-2.52 (2H, m), 2.29-2.21 (4H, m) および 1.59-1.47 (2H, m).

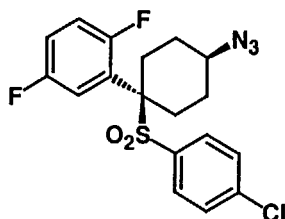
40

【0280】

（実施例 38）

【0281】

【化 8 9】



【 0 2 8 2】

D M F (5 m L) 中の実施例 3 7 からのメシラート (1 . 5 g 、 3 . 2 m m o l) をアジ化ナトリウム (3 1 5 m g 、 4 . 8 m m o l) で処理して、9 0 に6 時間加熱した。この混合物を水 (8 0 m L) で処理し、ジエチルエーテル (3 × 5 0 m L) で抽出して、乾燥し (M g S O ₄) 、蒸発乾固させた。その固体をエーテルで粉砕して、アジ化物 (1 . 4 g) を得た。

10

【 0 2 8 3】

【化 9 0】

¹H NMR (CDCl₃) 7.40-7.34

(4H,m), 7.12-7.03 (2H,m), 6.90-6.83 (1H,m), 3.78-3.76 (1H, m), 2.62-2.41

(4H, m), 1.97-1.91 (2H, m) および 1.51-1.41 (2H, m).

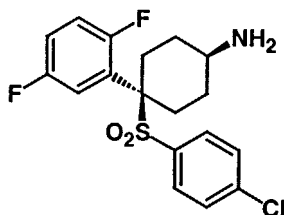
20

【 0 2 8 4】

(実施例 3 9)

【 0 2 8 5】

【化 9 1】



30

【 0 2 8 6】

テトラヒドロフラン (1 0 m L) 及び水 (1 m L) に溶解した、実施例 3 8 からのアジ化物 (1 g 、 2 . 5 5 m m o l) を室温で1 5 分間、トリフェニルホスフィン (7 4 0 m g 、 2 . 8 m m o l) で処理し、次に水 (5 m L) を加えて、その混合物を還流で4 時間加熱した。その混合物を放置して室温まで冷却し、その後 S C X V a r i a n B o n d E l u t (登録商標) カートリッジに通した。塩基性分画を蒸発させ、一部を分取 T L C によって精製して、第一級アミンを得た。

【 0 2 8 7】

【化 9 2】

40

¹H NMR (CDCl₃) 7.35 (4H,s),

7.12-7.01 (2H,m), 6.88-6.81 (1H,m), 3.13-3.11 (1H, m), 2.64-2.44 (4H, m),

1.78-1.68 (2H, m) および 1.52-1.39 (2H, m). MS MH⁺ 386(388)

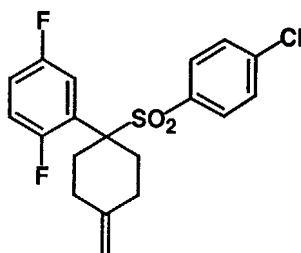
【 0 2 8 8】

(実施例 4 0)

【 0 2 8 9】

50

【化 9 3】



【 0 2 9 0】

n - ブチルリチウム（ヘキサン中 1 . 6 M 溶液、 1 5 . 6 m L ）を、テトラヒドロフラン（ 1 0 0 m L ）中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド（ 9 . 2 6 g、 2 6 . 0 m m o l ）の攪拌冷却（ 0 ）懸濁液に緩やかに加え、この混合物を室温で 3 時間攪拌した。その混合物を 0 に冷却し、テトラヒドロフラン（ 3 0 m L ）中の実施例 2 からのケトン（ 4 g、 1 0 . 4 m m o l ）を加えた。この混合物を室温で 1 時間、次いで還流下に 3 時間攪拌した。その混合物を冷却し、水に注ぎ入れて、酢酸エチルで抽出した。併合有機分画を乾燥し（ M g S O ₄ ）、溶媒を減圧下で蒸発させた。その残留物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、イソヘキサン： E t O A c （ 2 0 ： 8 0 ）で溶出して、所望生成物を白色固体として得た（ 2 . 6 3 g、 6 6 % ）。

10

【 0 2 9 1】

【化 9 4】

20

¹H NMR

(400MHz, CDCl₃) δ 7.38 (4H, s), 7.16-7.11 (1H, m), 7.09-7.03 (1H, m), 6.91-6.84 (1H, m), 4.68-4.67 (2H, m), 2.81 (2H, br m), 2.41-2.37 (2H, m), 2.20-2.13 (2H, m), および 2.00-1.93 (2H, m).

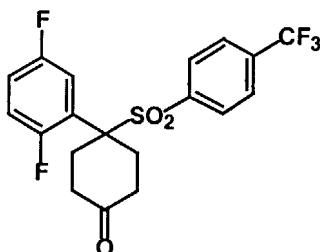
【 0 2 9 2】

（ 実 施 例 4 1 ）

【 0 2 9 3】

【化 9 5】

30



【 0 2 9 4】

中間体 4 を使用して実施例 1 及び 2 の手順によって調製し、生成物を固体として得た（ 0 . 3 g ）。

40

【 0 2 9 5】

【化 9 6】

¹H NMR (360MHz, CDCl₃) δ 7.71-

7.69 (2H, d, J= 7.5Hz), 6.62-6.60 (2H, d, J= 7.4Hz), 7.22-7.11 (2H, m), 6.95-6.88 (1H, m), 3.02-2.99 (2H, m), 2.63-2.54 (4H, m) および 2.25-2.16 (2H, m).

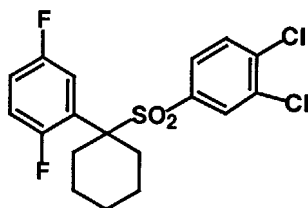
【 0 2 9 6】

50

(実施例 4 2)

【 0 2 9 7 】

【 化 9 7 】



10

【 0 2 9 8 】

中間体 5 (0 . 5 4 g 、 1 . 7 1 m M) をテトラヒドロフラン (2 0 m l) に溶解し、テトラヒドロフラン (3 . 4 2 m L 、 1 . 0 M 溶液) 中の 1 , 5 - ジブロモペンタン (2 3 1 μ l 、 1 . 7 1 m M) 及び t - B u O K で処理した。その反応物を 1 8 時間攪拌し、その後水 (1 0 0 m L) で希釈して、その生成物を酢酸エチル (3 \times 5 0 0 m L) で抽出した。併合有機相を乾燥し (M g S O ₄) 、蒸発乾固させた。その生成物を S i O ₂ で精製し、イソヘキサン中 2 % から 8 % 酢酸エチルで溶出して、純粋な生成物、0 . 1 8 g を得た。

【 0 2 9 9 】

20

【 化 9 8 】

¹H NMR (360MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.47 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=2Hz), 7.27-7.25 (1H, m), 7.13-7.04 (2H, m), 6.90-6.83 (1H, m), 2.90-2.60 (2H, m), 2.12-2.04 (2H, m), 1.83-1.80 (2H, m), 1.64-1.56 (1H, m) および 1.40-1.15 (3H m).

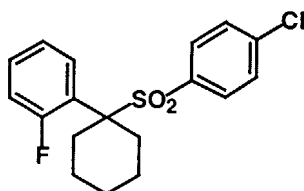
【 0 3 0 0 】

(実施例 4 3)

30

【 0 3 0 1 】

【 化 9 9 】



中間体 6 を使用して、実施例 4 2 のように製造した。

【 0 3 0 2 】

40

【 化 1 0 0 】

¹H NMR (360MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.27 (6H, m), 7.14 (1H, t, J= 1.3 and 7.8Hz), 6.90-6.83 (1H, m), 2.80-2.60 (2H, m), 2.14-2.04 (2H, m), 1.80-1.77 (2H, m), 1.61-1.55 (1H, m) および 1.38-1.15 (3H, m).

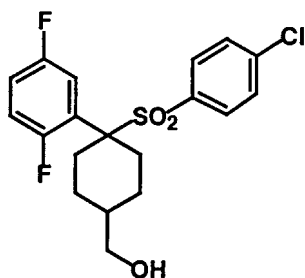
【 0 3 0 3 】

(実施例 4 4)

【 0 3 0 4 】

50

【化 1 0 1】



【 0 3 0 5】

10

ボラン - テトラヒドロフラン錯体 (テトラヒドロフラン中 1 M、2 mL、2 mmol) を、テトラヒドロフラン (15 mL) 中の実施例 40 からのオレフィン (383 mg、1 mmol) の溶液に加え、その混合物を室温で 3 時間攪拌した。水酸化ナトリウム水溶液 (4 M、2.5 mL) 及び過酸化水素水溶液 (27%、2.5 mL) を加え、その混合物を室温で 2 時間攪拌した。水を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。併合有機分画を乾燥し (MgSO₄)、溶媒を減圧下で蒸発させて、所望生成物をシス及びトランス異性体の 1 : 1 混合物としての白色の泡 (350 mg、88%) として得た。

【 0 3 0 6】

【化 1 0 2】

20

¹H NMR (360MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.31 (8H, m), 7.11-7.01 (4H, m), 6.88-6.81 (2H, m), 3.73 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.35 (2H, d, J = 6.2 Hz), 2.42-2.30 (4H, m), 2.23-2.12 (2H, m), 1.91-1.85 (4H, m), 1.77-1.67 (4H, m), 1.51-1.45 (2H, m), 1.02-0.89 (2H, m).

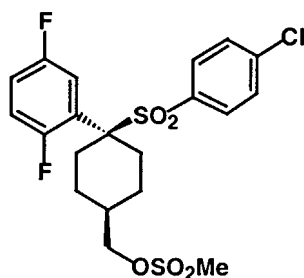
【 0 3 0 7】

(実施例 4 5)

【 0 3 0 8】

【化 1 0 3】

30



【 0 3 0 9】

40

塩化メタンスルホン (77 μL、0.998 mmol) を、ジクロロメタン (10 mL) 中の、実施例 44 からのシス及びトランスアルコール混合物 (200 mg、0.499 mmol) 及びトリエチルアミン (208 μL、1.50 mmol) の溶液に加え、その混合物を室温で 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、その残留物を酢酸エチルに溶解した。その混合物をクエン酸水溶液 (10%)、水酸化ナトリウム水溶液 (1 M) で洗い、乾燥して (MgSO₄)、溶媒を減圧下で蒸発させた。その残留物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、イソヘキサン : EtOAc (20 : 80) で溶出して、その生成物を白色の泡として得た (105 mg、44%)。

【 0 3 1 0】

【化 1 0 4】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.62-7.60 (2H, m), 7.35-7.33 (3H, m), 7.21-7.09 (2H, m), 4.24 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.21 (3H, s), 2.51-2.44 (2H, m), 2.27-2.18 (2H, m), 1.98-1.89 (1H, m), 1.81-1.73 (2H, m), 1.46-1.35 (2H, m).

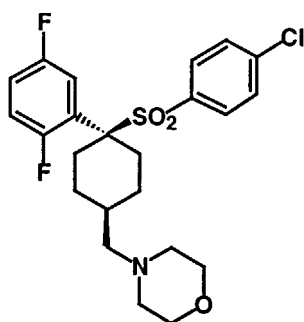
【 0 3 1 1】

(実施例 4 6)

10

【 0 3 1 2】

【化 1 0 5】



20

【 0 3 1 3】

モルホリン (91 μL 、1.04 mmol) を、アセトニトリル (2 mL) 中の実施例 45 からのシス - メシラート (50 mg、0.104 mmol) の溶液に加え、その混合物を 80 で 3 日間攪拌した。その混合物を冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させて、その残留物を酢酸エチルに溶解した。その混合物を水酸化ナトリウム水溶液 (1 M) で洗い、乾燥して (MgSO_4)、溶媒を減圧下で蒸発させた。その残留物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、イソヘキサン : EtOAc (1 : 1) で溶出して、その生成物を白色の泡 (30 mg、61%) として得た。

30

【 0 3 1 4】

【化 1 0 6】

 ^1H NMR (360MHz, CD_3OD)

δ 7.51-7.48 (2H, m), 7.44-7.38 (2H, m), 7.19-7.09 (2H, m), 7.00-6.93 (1H, m), 3.70-3.67 (4H, m), 2.56-2.24 (10H, m), 1.85-1.81 (3H, m), 1.50-1.42 (2H, m).

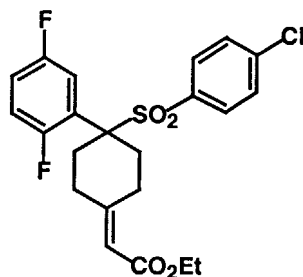
【 0 3 1 5】

(実施例 4 7)

40

【 0 3 1 6】

【化 1 0 7】



【 0 3 1 7】

10

エチル（ジエトキシホスフィニル）アセテート（5.16 mL、26 mmol）を、テトラヒドロフラン（60 mL）中の水素化ナトリウム（鉱物油中60%分散、988 mg、24.7 mmol）のスラリーに滴下し、その混合物を室温で1時間攪拌した。テトラヒドロフラン（50 mL）中の実施例2からのケトン（5 g、13 mmol）を20分間かけて滴下し、その混合物を室温で18時間攪拌した。水を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。併合有機分画を水で洗い、乾燥して（ MgSO_4 ）、溶媒を減圧下で蒸発させた。その残留物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、イソヘキサン：EtOAc（85：15）で溶出して、その生成物を白色固体（5.2 g、88%）として得た。

【 0 3 1 8】

20

【化 1 0 8】

 ^1H NMR

(400MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.36 (4H, m), 7.18-7.13 (1H, m), 7.11-7.05 (1H, m), 6.93-6.86 (1H, m), 5.64 (1H, s), 4.14-4.10 (2H, m), 3.99-3.96 (1H, m), 2.91-2.80 (2H, m), 2.42-2.38 (1H, m), 2.31-2.04 (3H, m), 1.89-1.78 (1H, m), 1.28-1.24 (3H, m).

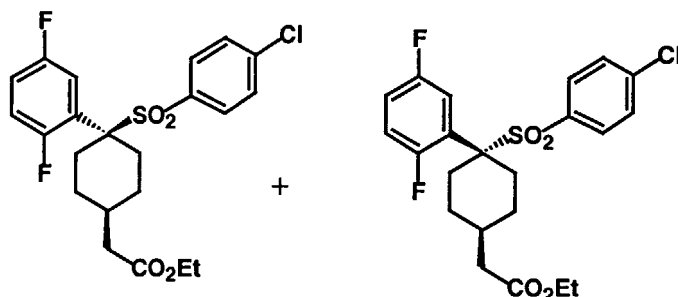
【 0 3 1 9】

30

(実施例 4 8)

【 0 3 2 0】

【化 1 0 9】



40

【 0 3 2 1】

水素化ホウ素ナトリウム（313 mg、8.23 mmol）を、エタノール（100 mL）中の、実施例47からの不飽和エステル（3.74 g、8.23 mmol）と塩化ニッケル（II）（2.67 g、20.6 mmol）の混合物に加えた。その混合物を室温で20分間攪拌し、次に水（100 mL）を加えた。その混合物をHyflo（登録商標）でろ過し、エタノールと酢酸エチルで洗った。溶媒を減圧下で蒸発させ、その残留物を酢酸エチルと水に分配した。有機層を収集し、乾燥して（ MgSO_4 ）、溶媒を減圧下で蒸発させた。その残留物を酢酸エチルに溶解した。その残留物をシリカゲルでのフラッシュ

50

ユカラムクロマトグラフィーによって精製し、イソヘキサン：EtOAc（85：15）で溶出して、より高速で移動するシス異性体を油（1.36 g、36%）として、

【0322】

【化110】

^1H NMR

(400MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.30 (4H, m), 7.09-7.00 (2H, m), 6.86-6.79 (1H, m), 4.14 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 2.47 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 2.46-2.38 (2H, m), 2.19-2.14 (1H, m), 1.76-1.71 (2H, m), 1.57-1.48 (4H, m), 1.27 (3H, t, J 7.1 Hz);

10

【0323】

及びより緩慢なトランス異性体を油（200 mg、5.3%）として

【0324】

【化111】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.34 (4H, m), 7.10-7.03 (2H, m), 6.88-6.82 (1H, m), 4.08 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 2.98-2.85 (1H, m), 2.67-2.53 (1H, m), 2.22-2.11 (2H, m), 2.06 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 2.01-1.85 (3H, m), 1.20 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.01-0.90 (2H, m).

20

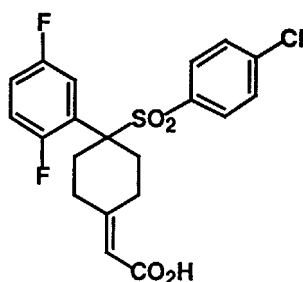
得た。

【0325】

（実施例49）

【0326】

【化112】



30

【0327】

水酸化リチウム（132 mg、5.5 mmol）を、エタノール（40 mL）中の実施例47からの不飽和エステル（500 mg、1.1 mmol）の溶液に加えた。その混合物を脱気し、窒素ガス下に室温で24時間攪拌した。その混合物を塩酸水溶液（1 M）に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を乾燥し（ MgSO_4 ）、溶媒を減圧下で蒸発させて、その生成物を白色固体（430 mg、92%）として得た。

40

【0328】

【化113】

^1H NMR (400MHz, CD_3OD)

δ 7.53-7.51 (2H, m), 7.45-7.39 (2H, m), 7.27-7.18 (2H, m), 7.07-7.00 (1H, m), 5.67 (1H, s), 3.97-3.93 (1H, m), 2.96-2.90 (2H, m), 2.47-2.43 (1H, m), 2.26-2.09 (3H, m), 1.84-1.77 (1H, m).

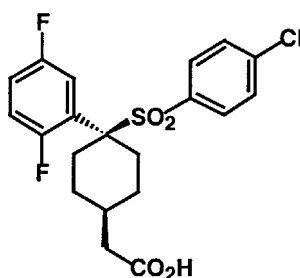
【0329】

50

(実施例 50)

【0330】

【化114】



10

【0331】

水酸化リチウム (350 mg、14.57 mmol) を、エタノール (40 mL) 中の実施例 48 からのシス - エステル (1.33 g、2.91 mmol) の溶液に加えた。その混合物を脱気し、窒素ガス下に室温で 5 時間攪拌した。その混合物を塩酸水溶液 (1 M) に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、溶媒を減圧下で蒸発させて、白色固体の固体を生成し、それを IPA から結晶化させて、生成物を白色固体 (950 mg、76%) として得た。

【0332】

20

【化115】

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.51-7.49 (2H, m), 7.40-7.37 (2H, m), 7.19-7.10 (2H, m), 7.00-6.94 (1H, m), 2.51-2.35 (6H, m), 2.13-2.10 (1H, m), 1.78-1.74 (2H, m), 1.57-1.50 (2H, m).

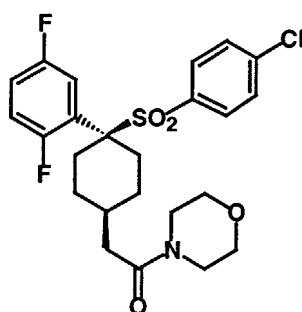
【0333】

(実施例 51)

【0334】

【化116】

30



【0335】

実施例 50 からの酸 (50 mg、0.117 mmol)、モルホリン (30 μL、0.351 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (24 mg、0.176 mmol) 及びトリエチルアミン (65 μL、0.468 mmol) を、テトラヒドロフラン中で、窒素ガス下に室温で 10 分間攪拌した。1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (45 mg、0.234 mmol) をこの混合物に加え、24 時間攪拌した。その混合物を水酸化ナトリウム水溶液 (1 M) に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、溶媒を減圧下で蒸発させた。その残留物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、ジクロロメタン中 5% から 10% メタノールで溶出して、その生成物を白色の泡 (50 mg、86%) として得た。

40

【0336】

50

【化 1 1 7】

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.50 (2H, d, J 8.6 Hz), 7.37 (2H, d, J 8.6 Hz), 7.19-7.09 (2H, m), 7.00-6.93 (1H, m), 3.69-3.63 (4H, m), 3.59-3.56 (4H, m), 2.55 (2H, d, J 7.4 Hz), 2.47-2.39 (4H, m), 2.16-2.07 (1H, m), 1.78-1.74 (2H, m), 1.58-1.51 (2H, m). m/z (ES^+) ($\text{M}+1$) 498 + 500.

【 0 3 3 7 】

10

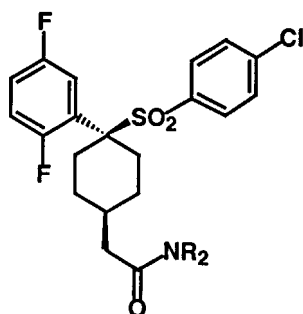
(実施例 5 2 から 6 3)

【 0 3 3 8 】

下記の化合物を、モルホリンの代わりに適切なアミンを使用して、実施例 5 1 の方法に従って製造した。

【 0 3 3 9 】

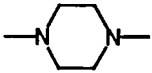
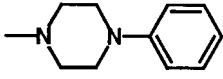
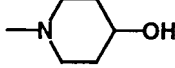
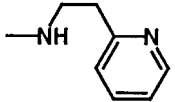
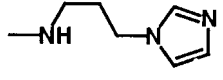
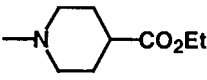
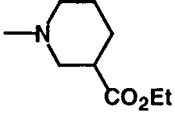
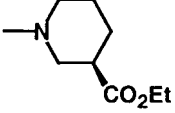
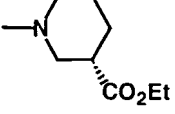
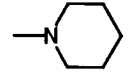
【化 1 1 8】



20

【 0 3 4 0 】

【表 7】

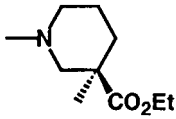
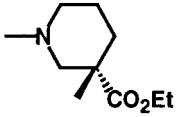
実施例	-NR ₂	式	分子量	m/z (ES ⁺) (M+1)
52		C ₂₅ H ₂₉ ClF ₂ N ₂ O ₃ S	510	511
			512	513
53		C ₃₀ H ₃₁ ClF ₂ N ₂ O ₃ S	572	573
			574	575
54		C ₂₅ H ₂₈ ClF ₂ NO ₄ S	511	512
			513	514
55		C ₂₇ H ₂₇ ClF ₂ N ₂ O ₃ S	532	533
			534	535
56		C ₂₆ H ₂₈ ClF ₂ N ₃ O ₃ S	535	536
			537	538
57		C ₂₈ H ₃₂ ClF ₂ NO ₅ S	567	568
			569	570
58		C ₂₈ H ₃₂ ClF ₂ NO ₅ S	567	568
			569	570
59		C ₂₈ H ₃₂ ClF ₂ NO ₅ S	567	568
			569	570
60		C ₂₈ H ₃₂ ClF ₂ NO ₅ S	567	568
			569	570
61		C ₂₅ H ₂₈ ClF ₂ NO ₃ S	495	496
			497	498

10

20

30

40

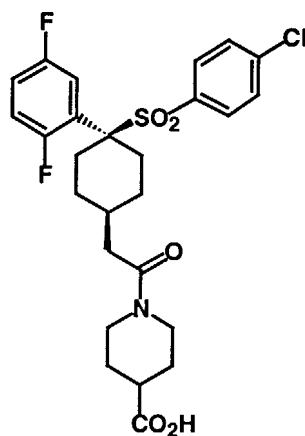
実施例	-NR ₂	式	分子量	m/z (ES ⁺) (M+1)
62		C ₂₉ H ₃₄ ClF ₂ NO ₅ S	581 583	582 584
63		C ₂₉ H ₃₄ ClF ₂ NO ₅ S	581 583	582 584

【 0 3 4 1 】

(実施例 6 4)

【 0 3 4 2 】

【 化 1 1 9 】



【 0 3 4 3 】

水酸化リチウム (2 0 m g 、 0 . 8 3 3 m m o l) を、エタノール (1 2 m l) 及び水 (4 m l) 中の実施例 5 7 (9 5 m g 、 0 . 1 6 7 m m o l) の溶液に加えた。その混合物を脱気し、窒素ガス下に室温で 1 8 時間攪拌した。その混合物を塩酸水溶液 (1 M) に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を乾燥し (M g S O ₄) 、溶媒を減圧下で蒸発させて、その生成物を白色固体 (7 5 m g 、 8 3 %) として得た。

【 0 3 4 4 】

【 化 1 2 0 】

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.50 (2H, d, *J* 8.6 Hz), 7.38 (2H, d, *J* 8.6 Hz), 7.19-7.10 (2H, m), 7.00-6.93 (1H, m), 4.37-4.32 (1H, m), 3.98-3.90 (1H, m), 3.26-3.18 (1H, m), 2.90-2.82 (1H, m), 2.64-2.38 (7H, m), 2.10-2.06 (1H, m), 2.00-1.91 (2H, m), 1.78-1.49 (6H, m). m/z (ES⁺) (M+1) 540 + 542.

【 0 3 4 5 】

(実施例 6 5 から 6 9)

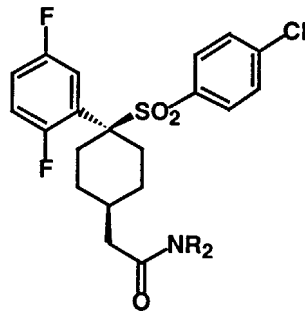
【 0 3 4 6 】

下記の化合物を、実施例 5 8 から 6 3 からの適切なエステルを使用して、実施例 6 4 の

方法に従って製造した。

【 0 3 4 7 】

【 化 1 2 1 】



10

【 0 3 4 8 】

【 表 8 】

実施例	-NR ₂	式	分子量	m/z (ES ⁺) (M+1)
65		C ₂₆ H ₂₈ ClF ₂ NO ₅ S	539	540
			541	542
66		C ₂₈ H ₃₂ ClF ₂ NO ₅ S	539	540
			541	542
67		C ₂₈ H ₃₂ ClF ₂ NO ₅ S	539	540
			541	542
68		C ₂₇ H ₃₀ ClF ₂ NO ₅ S	553	554
			555	556
69		C ₂₇ H ₃₀ ClF ₂ NO ₅ S	553	554
			555	556

20

30

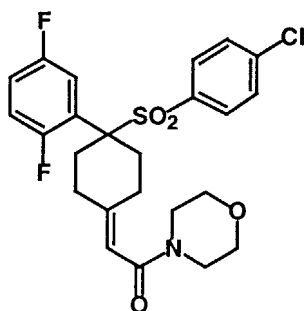
【 0 3 4 9 】

(実施例 7 0)

【 0 3 5 0 】

40

【化 1 2 2】



10

【 0 3 5 1】

実施例 49 からの酸 (30 mg、0.0703 mmol) を、実施例 51 の手順に従ってモルホリン (18.4 μ L、0.211 mmol) と結合し、その生成物を白色の泡 (30 mg、86%) として得た。

【 0 3 5 2】

【化 1 2 3】

 ^1H NMR (400MHz,

CD_3OD) δ 7.53-7.51 (2H, d, m), 7.45-7.41 (2H, d, m), 7.26-7.19 (2H, m), 7.07-7.00 (1H, m), 5.88 (1H, s), 3.64-3.58 (6H, m), 3.51-3.49 (2H, m), 2.98-2.92 (3H, m), 2.48-2.44 (1H, m), 2.23-2.06 (3H, m), 1.87-1.80 (1H, m).

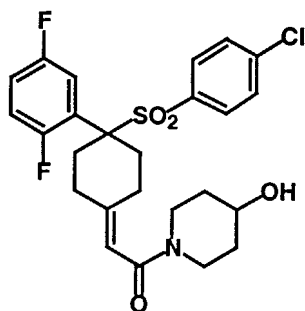
20

【 0 3 5 3】

(実施例 7 1)

【 0 3 5 4】

【化 1 2 4】



30

【 0 3 5 5】

実施例 51 の方法に従って、実施例 49 からの酸及び 4 - ヒドロキシピペリジンから製造した。

【 0 3 5 6】

【化 1 2 5】

 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD)

δ 7.54-7.51 (2H, m), 7.43-7.41 (2H, m), 7.25-7.19 (2H, m), 7.07-7.00 (1H, m), 5.88 (1H, s), 4.12-4.02 (1H, m), 3.86-3.76 (2H, m), 3.26-3.12 (2H, m), 3.00-2.83 (3H, m), 2.48-2.44 (1H, m), 2.23-2.05 (3H, m), 1.87-1.78 (3H, m), 1.43-1.40 (2H, m).

40

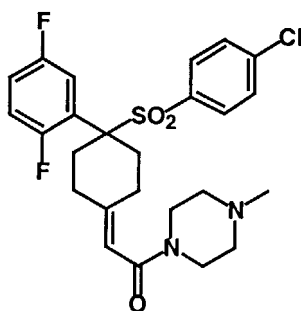
【 0 3 5 7】

50

(実施例 7 2)

【 0 3 5 8 】

【 化 1 2 6 】



10

【 0 3 5 9 】

実施例 5 1 の方法によって、実施例 4 9 からの酸 (3 0 m g 、 0 . 0 7 0 3 m m o l) 及び 1 - メチルピペラジン (2 3 μ L 、 0 . 2 1 1 m m o l) から製造して、その生成物を白色の泡 (2 5 m g 、 7 0 %) として得た。

【 0 3 6 0 】

【 化 1 2 7 】

 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,

20

CD_3OD) δ 7.53-7.51 (2H, m), 7.44-7.41 (2H, m), 7.25-7.19 (2H, m), 7.07-7.00 (1H, m), 5.88 (1H, s), 3.66-3.60 (2H, m), 3.53-3.48 (2H, m), 2.93-2.89 (3H, m), 2.48-2.39 (5H, m), 2.30 (3H, s), 2.23-2.08 (3H, m), 1.86-1.80 (1H, m). m/z (ES^+) ($M+1$) 509 + 511.

【 0 3 6 1 】

(実施例 7 3 から 7 5)

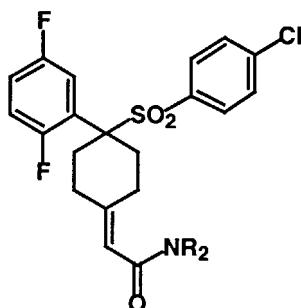
【 0 3 6 2 】

下記の化合物を、モルホリンの代わりに適切なアミンを使用して、実施例 7 0 の方法に従って製造した。

30

【 0 3 6 3 】

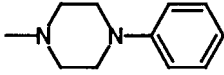
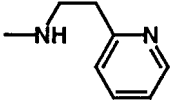
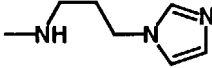
【 化 1 2 8 】



40

【 0 3 6 4 】

【表 9】

実施例	-NR ₂	式	分子量	m/z (ES ⁺) (M+1)
73		C ₃₀ H ₂₉ ClF ₂ N ₂ O ₃ S	570	571
			572	573
74		C ₂₇ H ₂₅ ClF ₂ N ₂ O ₃ S	530	531
			532	533
75		C ₂₆ H ₂₆ ClF ₂ N ₃ O ₃ S	533	534
			535	536

【 0 3 6 5 】

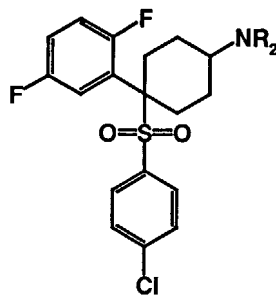
(実施例 7 6 から 8 6)

【 0 3 6 6 】

下記の化合物を、実施例 5 から 1 6 について概説した手順によってシス及びトランス異性体の混合物として製造した。

【 0 3 6 7 】

【 化 1 2 9 】



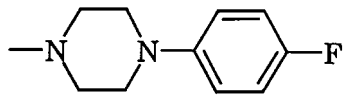
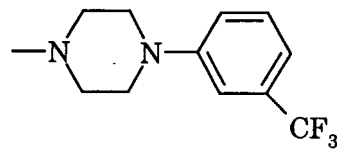
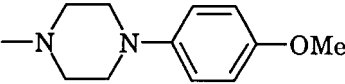
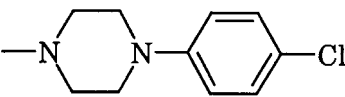
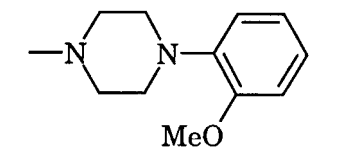
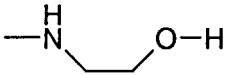
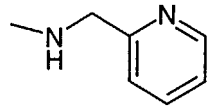
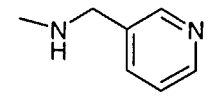
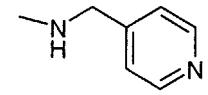
【 0 3 6 8 】

10

20

30

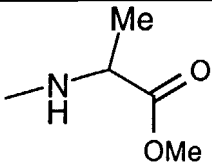
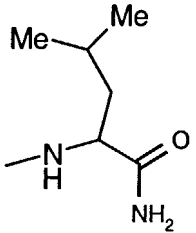
【表 10】

実施例番号	-NR ₂	MS(MH ⁺)
76		549
77		599
78		561
79		567
80		561
81		429
82		476
83		476
84		476

10

20

30

85		471
86		499

10

【 0 3 6 9 】

実施例 8 1 から 8 6 の場合には、シス異性体とトランス異性体を、酢酸エチル / メタノール混合物を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって分離した。

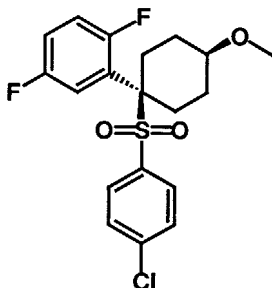
【 0 3 7 0 】

(実施例 8 7)

【 0 3 7 1 】

20

【 化 1 3 0 】



30

【 0 3 7 2 】

無水 THF 中の実施例 2 2 (b) からのシスアルコール (1 0 0 m g 、 0 . 2 6 m m o l) を、NaH (6 0 % 分散、1 6 m g 、 0 . 3 9 m m o l) 及びヨウ化メチル (0 . 2 m l 、過剰) で処理し、密封管中 7 0 ° で 1 8 時間加熱した。飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止させ、その生成物を酢酸エチル (3 × 2 0 m l) で抽出した。有機物をブラインで洗い、乾燥して (M g S O ₄) 、ろ過し、蒸発させた。その粗油をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、2 : 1 のイソヘキサン / 酢酸エチルで溶出して、生成物 3 5 m g を得た。

【 0 3 7 3 】

【 化 1 3 1 】

40

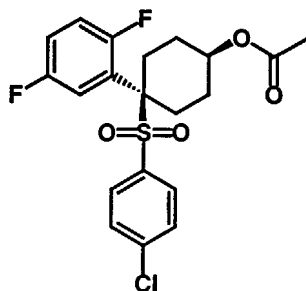
¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 1.26 (3 H, t, J = 7.0Hz), 1.99 (2 H, s), 2.04 (1 H, s), 2.48 (3 H, d, J = 0.7Hz), 3.26-3.32 (3 H, m), 6.82-6.90 (1 H, m), 7.01-7.13 (2 H, m), 7.37 (4 H, s).

【 0 3 7 4 】

(実施例 8 8)

【 0 3 7 5 】

【化 1 3 2】



10

【 0 3 7 6】

窒素下の無水DCM (5 ml) 中の実施例 22 (b) からのシスアルコール (100 mg、0.26 mmol) を、触媒DMAPを使用してトリエチルアミン (53 mg、0.52 mmol) 及び塩化アセチル (41 mg、0.52 mmol) で処理した。この反応物を室温で12時間攪拌した。反応物をDCMで希釈し、水、ブラインで洗って、乾燥し (MgSO₄)、ろ過して、蒸発させた。その粗油をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、1:1のイソヘキサン/酢酸エチルで溶出して、生成物45 mgを得た。

【 0 3 7 7】

【化 1 3 3】

¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 1.24 (1 H, d, J = 6.3 Hz), 1.42 (2 H, t, J = 14.7 Hz), 1.97 (1 H, s), 2.03 (1 H, d, J = 10.9 Hz), 2.11 (3 H, s), 2.53 (3 H, d, J = 11.6 Hz), 4.88-4.91 (1 H, m), 6.82-6.89 (1 H, m), 7.03-7.12 (2 H, m), 7.35-7.37 (4 H, m)

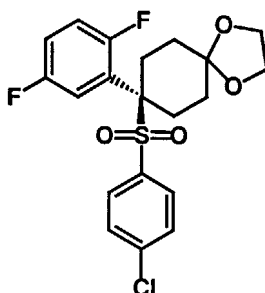
20

【 0 3 7 8】

(実施例 8 9)

【 0 3 7 9】

【化 1 3 4】



30

【 0 3 8 0】

無水トルエン (7 ml) 中の実施例 2 からのケトン (200 mg、0.52 mmol) を、エタングオール (0.1 ml、1.56 mmol)、p-トルエンスルホン酸 (10 mg) 及び4A分子ふるい (30 mg) で処理した。その混合物を還流で18時間加熱した。その反応物を固体NaHCO₃で中和し、ろ過して、蒸発させた。その残留物をDCMに溶解し、NaHCO₃水溶液で洗って、乾燥し (MgSO₄)、ろ過して、蒸発させた。その粗油をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し (SiO₂、2:1 イソヘキサン/酢酸エチルから1:1まで)、生成物 (65 mg) を得た。

40

【 0 3 8 1】

【化 1 3 5】

^1H NMR δ (ppm) (CDCl_3): 1.24 (1 H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.42 (2 H, t, $J = 14.7\text{Hz}$), 1.97 (1 H, s), 2.03 (1 H, d, $J = 10.9\text{Hz}$), 2.11 (3 H, s), 2.53 (3H, d, $J = 11.6\text{Hz}$), 4.88-4.91 (1 H, m), 6.82-6.89 (1 H, m), 7.03-7.12 (2 H, m), 7.35-7.37 (4H, m)

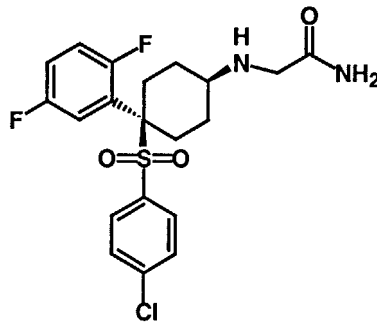
【 0 3 8 2 】

(実施例 9 0)

10

【 0 3 8 3 】

【化 1 3 6】



20

【 0 3 8 4 】

実施例 1 3 からのシスアミノ - エステル (1 0 0 m g 、 0 . 2 3 m m o l) (酢酸エチル / メタノールを使用してシス / トランス混合物のフラッシュクロマトグラフィーによって得た) をメタノール (3 m l) 中のアンモニアの 2 . 0 M 溶液で処理した。この溶液を密封管中で 1 8 時間加熱し、その反応物を濃縮して、その残留物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し (SiO_2 、酢酸エチルから 3 : 1 酢酸エチル / メタノールまで)、生成物 7 0 m g を得た。

【 0 3 8 5 】

30

【化 1 3 7】

^1H NMR δ (ppm) (CDCl_3): 1.41-1.49 (2 H, m), 1.79-1.83 (2 H, m), 2.42-2.58 (4 H, m), 2.76 (1 H, t, $J = 3.1\text{Hz}$), 3.28 (2 H, s), 5.43-5.47 (1 H, m), 6.81-6.88 (1 H, m), 6.98-7.11 (2 H, m), 7.32-7.38 (4 H, m).

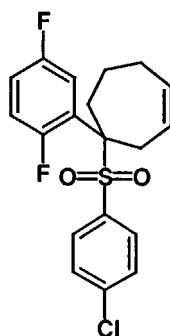
【 0 3 8 6 】

(実施例 9 1)

【 0 3 8 7 】

【化 1 3 8】

40



50

【 0 3 8 8 】

実施例 3 4 の方法を用いて、中間体 7 (2 . 1 0 g、5 . 1 2 m m o l) から製造した。
収量 2 . 0 0 g。

【 0 3 8 9 】

【 化 1 3 9 】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 1.28-1.35 (1H, m), 1.81-1.87 (1H, m), 2.14-2.18 (2H, m), 2.30-2.37 (1H, m), 2.86-2.90 (1H, m), 3.04-3.07 (1H, m), 3.30-3.36 (1H, m), 5.63-5.68 (1H, m), 5.79-5.84 (1H, m), 6.81-6.87 (1H, m), 6.92-7.04 (2H, m), 7.37 (4H, s).

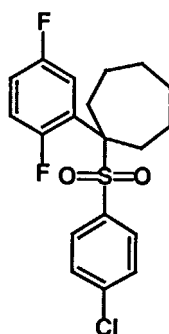
10

【 0 3 9 0 】

(実施例 9 2)

【 0 3 9 1 】

【 化 1 4 0 】



20

【 0 3 9 2 】

酢酸エチル (5 m l) 中の実施例 9 1 の生成物 (5 7 . 8 m g、0 . 1 5 1 m m o l) を実施例 3 5 の方法によって水素化し、シクロヘプタン (4 6 m g) を得た。

【 0 3 9 3 】

【 化 1 4 1 】

30

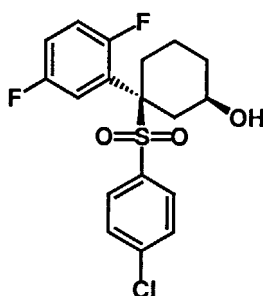
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 1.38-1.46 (4H, m), 1.51-1.60 (2H, m), 1.84-1.92 (2H, m), 2.32-2.39 (2H, m), 2.67-2.72 (2H, m), 6.85-6.91 (1H, m), 6.98-7.06 (2H, m), 7.33-7.38 (4H, m).

【 0 3 9 4 】

(実施例 9 3)

【 0 3 9 5 】

【 化 1 4 2 】



40

【 0 3 9 6 】

テトラヒドロフラン (6 m l) 中の実施例 3 4 からシクロヘキセン (3 5 2 m g、0

50

． 9 5 7 m m o l) を、 0 のボラン - テトラヒドロフラン錯体 (テトラヒドロフラン中 1 M、 4 . 8 m l、 4 . 7 8 m m o l) で処理した。過酸化水素 (水中 2 7 % w / w、 1 0 m l) を水酸化ナトリウム溶液 (4 N、 1 0 m l) と混合し、その後反応物に緩やかに添加して、さらに 1 時間室温で撹拌を続けた。その反応混合物を酢酸エチル (2 × 1 0 0 m l) で抽出し、併合有機物をブライン (飽和、 1 0 0 m l) で洗って、乾燥し (M g S O ₄)、真空中で蒸発させて、4 つの異性体の混合物 4 1 5 m g を得た。それらの異性体をシリカでのクロマトグラフィーによって分離し、ヘキサン中 3 0 % から 5 0 % 酢酸エチルで溶出した。3 - ヒドロキシ異性体に富む分画 (1 9 8 m g) を分取 T L C によって精製し、ヘキサン中 3 0 % 酢酸エチルで溶出して、その後ヘキサン中ジエチルエーテルから 2 回結晶化させて、シス - 3 - アルコール生成物、 1 . 9 m g を得た。

10

【 0 3 9 7 】

【 化 1 4 3 】

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃), 1.23-1.39 (2H, m), 1.89-2.09 (4H, m), 2.55-3.10 (2H, br), 3.48-3.54 (1H, m), 6.82-6.89 (1H, m), 7.02-7.25 (2H, m), 7.35-7.40 (4H, m).

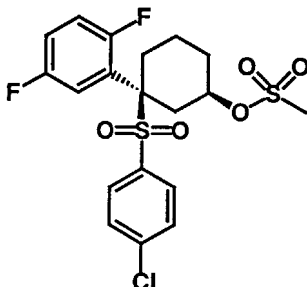
【 0 3 9 8 】

(実施例 9 4)

【 0 3 9 9 】

20

【 化 1 4 4 】



30

【 0 4 0 0 】

0 のジクロロメタン (8 0 m l) 中のシス - 3 - 及びシス - 4 - アルコールの混合物 (2 . 5 2 g、 6 . 5 3 m m o l) をトリエチルアミン (1 . 3 6 m l、 9 . 7 9 m m o l)、次いで塩化メタンスルホニル (6 0 3 μ l、 7 . 8 3 m m o l) で処理した。この混合物を、緩やかに室温まで温めながら 3 時間半撹拌し、その後水 (2 0 0 m l)、クエン酸 (1 0 % 水溶液、 2 0 0 m l) 及び炭酸水素ナトリウム (飽和水溶液、 2 0 0 m l) で洗って、乾燥し (M g S O ₄)、真空中で蒸発させて、2 つの異性体の混合物 2 . 9 7 g を得た。シリカでのクロマトグラフィーによって異性体を分離し、1 0 0 % ジクロロメタンで溶出して、シス - 3 - メシラート (1 8 2 m g)、シス - 4 - メシラート (1 8 5 m g) 及び混合分画 (2 . 1 9 g) を得た。

40

【 0 4 0 1 】

シス - 3 - メシラート (5 2 m g) を分取 T L C によって精製し、1 0 0 % ジクロロメタンで溶出して、生成物 4 8 m g を得た。

【 0 4 0 2 】

【化 1 4 5】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 1.24-1.31 (1H, m), 1.63 (1H, dq, $J = 4.4$ Hz and $J = 12.4$ Hz), 1.96-2.20 (3H, br), 2.31 (1H, dt, $J = 2.4$ Hz and $J = 12.4$ Hz), 2.50-2.90 (1H, br), 3.01 (3H, s), 3.10-3.25 (1H, br), 4.40-4.54 (1H, m), 6.88-6.93 (1H, m), 7.07-7.11 (2H, m), 7.34-7.41 (4H, m).

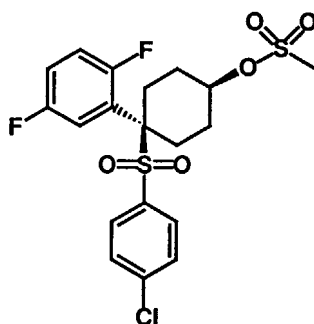
10

【 0 4 0 3】

(実施例 9 5)

【 0 4 0 4】

【化 1 4 6】



20

【 0 4 0 5】

実施例 9 4 からのシス - 4 - メシラート分画 (4 6 m g) を分取 T L C によって精製し、100%ジクロロメタンで溶出して、生成物 3 1 m g を得た。

【 0 4 0 6】

【化 1 4 7】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 1.40-1.10 (2H, br), 2.15-2.25 (2H, br), 2.50-2.60 (4H, br), 3.08 (3H, s), 4.89 (1H, t, $J = 2.8$ Hz), 6.80-6.90 (1H, m), 7.06-7.10 (2H, m), 7.33-7.40 (4H, m).

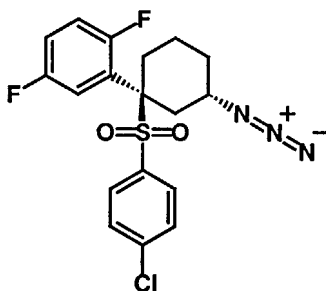
30

【 0 4 0 7】

(実施例 9 6)

【 0 4 0 8】

【化 1 4 8】



40

【 0 4 0 9】

N, N - ジメチルホルムアミド (2 m l) 中の実施例 9 4 からのシス - 3 - メシラート (6 6 m g 、 0 . 1 4 2 m m o l) をアジ化ナトリウム (1 4 m g 、 0 . 2 1 3 m m o l) で処理し、この混合物を 9 5 に 1 6 時間加熱した。さらなる分量のアジ化ナトリウム

50

(9 mg、0.142 mmol)を加え、さらに24時間95℃での攪拌を続けた。その反応物を水(40 ml)で希釈し、ジエチルエーテル(3×60 ml)中20%酢酸エチルで抽出して、併合有機物をブライン(飽和、100 ml)で洗って、乾燥し(MgSO₄)、真空中で蒸発させて、組成生物46 mgを得た。これをシリカでのクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中15%酢酸エチルで溶出して、生成物12 mgを得、それを分取TLCによってさらに精製して、ヘキサン中15%酢酸エチルで溶出して、純粋な生成物7.2 mgを得た。

【0410】

【化149】

¹H NMR

10

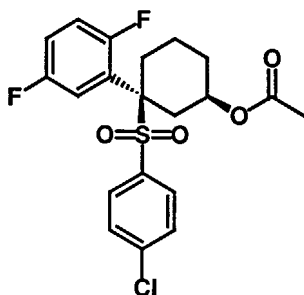
(400 MHz, CDCl₃), 1.62-1.71 (2H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 2.30-2.50 (2H, br), 2.65-2.82 (2H, br), 4.18-4.23 (1H, m), 6.79-6.86 (1H, m), 6.70-7.04 (2H, m), 2.28-2.38 (4H, m).

【0411】

(実施例97)

【0412】

【化150】



20

【0413】

ジクロロメタン(20 ml)中のシス-3-及びトランス-3-アルコールの混合物(650 mg、1.68 mmol、異性体比3:1)(実施例93から)を、無水酢酸(159 μl、1.68 mmol)及びジメチルアミノピリジン(21 mg、0.168 mmol)で処理した。室温で1時間攪拌した後、前記反応物を水(30 ml)で反応停止させ、クエン酸(10%水溶液、30 ml)、次いで炭酸水素ナトリウム(飽和水溶液、30 ml)で洗った。有機物を乾燥し(MgSO₄)、真空中で蒸発させて、異性体の混合物843 mgを得た。シリカでのクロマトグラフィーによって分離し、ヘキサン中15%から20%酢酸エチルで溶出して、シス異性体(209 mg)を得た。

30

【0414】

【化151】

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃),

1.20-1.50 (2H, br), 1.90-2.00 (2H, br), 2.05 (3H, s), 2.05-2.20 (2H, br), 2.50-3.05 (2H, br), 4.54-4.60 (1H, br), 6.82-6.90 (1H, m), 7.02-7.08 (2H, m), 7.33-7.39 (4H, m).

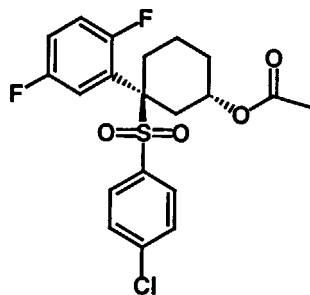
【0415】

(実施例98)

【0416】

40

【化 1 5 2】



10

【 0 4 1 7 】

実施例 9 7 からのトランス - 酢酸塩分画 (2 2 0 m g) をシリカでのクロマトグラフィーによって精製し、 1 0 0 % ジクロロメタン、次いでヘキサン中 2 0 % 酢酸エチルで溶出して、物質 9 0 m g を生成し、それを分取 T L C によってさらに精製して、ジクロロメタン中 5 % 酢酸エチルで溶出し、生成物 4 9 m g を得た。

【 0 4 1 8 】

【化 1 5 3】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 1.55-

1.88 (3H, m), 2.09 (3H, s), 2.28-2.36 (1H, m), 2.49-2.54 (1H, m), 2.58-2.65 (1H, br), 2.92-3.04 (2H, m), 5.40-5.44 (1H, m), 6.79-6.84 (1H, m), 7.01-7.07 (2H, m), 7.31-7.38 (4H, m).

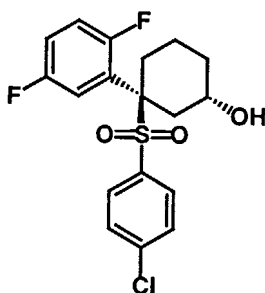
20

【 0 4 1 9 】

(実施例 9 9)

【 0 4 2 0 】

【化 1 5 4】



30

【 0 4 2 1 】

メタノール / 水 / テトラヒドロフラン (3 : 1 : 1、2 m l) 中の、実施例 9 8 からのトランス - 3 - 酢酸塩 (4 4 m g、0 . 1 0 3 m m o l) の脱気溶液を水酸化リチウム (1 2 m g、0 . 5 0 m m o l) で処理した。室温で 1 時間攪拌した後、さらなる分量の水酸化リチウム (1 2 m g、0 . 5 0 m m o l) を加え、さらに室温で 1 6 時間攪拌した後、その反応物を 7 5 に 4 時間加熱し、冷却して、水 (1 0 m l) で希釈し、塩酸 (1 N、3 m l) で酸性化して、その後酢酸エチル (3 × 2 0 m l) で抽出した。併合有機物をブライン (飽和、7 0 m l) で洗い、乾燥して (M g S O ₄)、蒸発させ、粗生成物 3 5 m g を得た。これを分取 T L C によって精製し、ヘキサン中 3 0 % 酢酸エチルで溶出して、生成物 1 1 . 3 m g を得た。

40

【 0 4 2 2 】

【化 1 5 5】

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 1.63-1.84

(4H, m), 2.31-2.36 (1H, br), 2.45-2.57 (2H, br), 2.84-2.92 (1H, br), 4.37-4.45
(1H, br), 6.77-6.84 (1H, m), 6.97-7.05 (2H, m), 7.29-7.38 (4H, m).

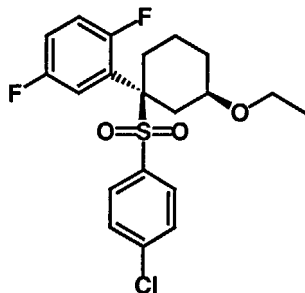
【 0 4 2 3 】

(実施例 1 0 0)

【 0 4 2 4 】

10

【化 1 5 6】



【 0 4 2 5 】

20

テトラヒドロフラン (2 m l) 中のシス - 3 - アルコール (実施例 9 3) (4 9 m g 、
0 . 1 2 8 m m o l) を、テトラヒドロフラン (1 m l) 中の水素化ナトリウム (5 . 6
m g 、 鈹物油中 6 0 % w / w 、 0 . 1 4 0 m m o l) の攪拌懸濁液に滴下し、その混合物
を 2 時間加熱還流した。0 に冷却した後、プロモエタン (3 8 μ l 、 0 . 5 1 2 m m o
l) を加えて、その混合物を室温で 1 6 時間攪拌し、さらなる分量の水素化ナトリウム (1 1 m g 、 鈹物油中 6 0 % w / w 、 0 . 2 5 6 m m o l) 及びプロモエタン (2 9 μ l 、
0 . 3 8 4 m m o l) を加えた。還流で 2 4 時間攪拌した後、その反応物を室温に冷却し
、塩酸 (2 N 、 2 m l) で酸性化して、ジエチルエーテル (3 \times 2 0 m l) で抽出した。
併合有機物をブライン (飽和、 5 0 m l) で洗い、乾燥して (MgSO_4) 、蒸発させ、
粗生成物 8 6 m g を得た。これを分取 T L C によって精製し、ヘキサン中 3 0 % 酢酸エチ
ルで溶出して、生成物 1 0 m g を得た。

30

【 0 4 2 6 】

【化 1 5 7】

 ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3), 1.15-1.35 (6H, m), 1.87-2.04 (4H, m), 2.50-2.80 (1H, br), 3.06-3.20

(1H, br), 3.42-3.56 (2H, m), 6.84-6.91 (1H, m), 7.02-7.15 (2H, m), 7.39 (4H,
s).

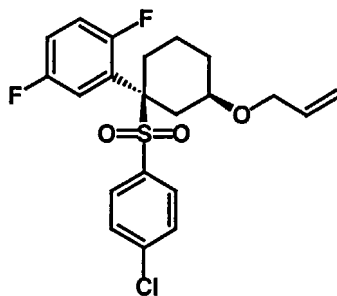
40

【 0 4 2 7 】

(実施例 1 0 1)

【 0 4 2 8 】

【化 1 5 8】



10

【 0 4 2 9】

プロモエタンを臭化アリルに置き換えて、実施例 1 0 0 の方法によって製造した。その粗生成物を分取 T L C によって精製し、ヘキサン中 1 5 % 酢酸エチルで溶出して、生成物 2 3 m g を得た。

【 0 4 3 0】

【化 1 5 9】

¹H NMR

(360 MHz, CDCl₃), 1.15-1.40 (3H, m), 1.85-2.02 (4H, m), 2.50-3.00 (1H, br), 3.12-3.24 (1H, br), 3.98-4.00 (2H, m), 5.14-5.26 (2H, m), 5.82-5.95 (1H, m), 6.84-6.90 (1H, m), 7.03-7.08 (2H, m), 7.40 (4H, s).

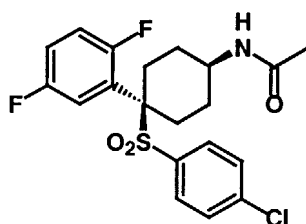
20

【 0 4 3 1】

(実施例 1 0 2)

【 0 4 3 2】

【化 1 6 0】



30

【 0 4 3 3】

実施例 3 9 からのアミン (5 0 m g 、 0 . 1 3 m m o l) をジクロロメタン (1 m L) に溶解し、トリエチルアミン (2 7 μ L 、 0 . 2 m m o l) 、次いで無水酢酸 (1 8 μ L 、 0 . 2 m m o l) で処理して、この混合物を室温で 2 4 時間攪拌した。その混合物を水 (2 m L) で希釈し、Bond E l u t (登録商標) カートリッジ上で分離した後、分取 T L C によって精製して、該アミドを得た。

【 0 4 3 4】

40

【化 1 6 1】

¹H NMR (CDCl₃) 7.36 (2H, d, J=8.6Hz), 7.29 (2H, d, J=9.3Hz), 7.08-7.03 (2H,m), 6.88-6.83 (1H,m), 5.98-5.96 (1H, m), 4.04-4.01 (1H, m), 2.58-2.50 (2H, m), 2.41-2.34 (2H, m), 2.04 (3H, s), 1.97-1.91 (2H, m) and 1.54-1.46 (2H, m).

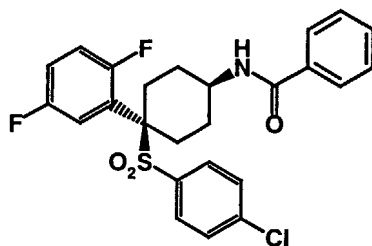
【 0 4 3 5】

(実施例 1 0 3)

【 0 4 3 6】

50

【化 1 6 2】



【 0 4 3 7】

10

実施例 39 からのアミン (50 mg、0.13 mmol) をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、トリエチルアミン (54 μ L、0.4 mmol)、安息香酸 (21 mg、0.17 mmol) 及び 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドヒドロクロリド (32 mg、0.17 mmol) で処理して、この混合物を室温で 24 時間攪拌した。その混合物を水 (2 mL) で希釈し、Bond Elut (登録商標) カートリッジ上で分離した後、分取 TLC によって精製して、該アミドを得た。

【 0 4 3 8】

【化 1 6 3】

^1H NMR (CDCl_3) 7.77-7.72 (2H, m), 7.69-7.45 (3H, m), 7.39 (2H, d, $J=11.2$ Hz), 7.31 (2H, d, $J=11.8$ Hz), 7.26-7.03 (2H, m), 6.90-6.83 (1H, m), 6.43-6.40 (1H, m), 4.24-4.20 (1H, m), 2.63-2.58 (2H, m), 2.48-2.41 (2H, m), 2.12-2.07 (2H, m) and 1.68-1.54 (2H, m).

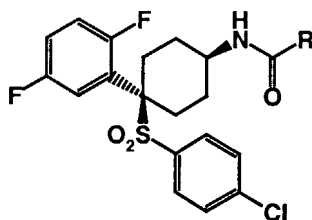
20

【 0 4 3 9】

(実施例 104 から 107)

【 0 4 4 0】

【化 1 6 4】



30

【 0 4 4 1】

実施例 103 の方法を使用して、下記の化合物を製造した：

【 0 4 4 2】

40

【表 1 1】

実施例	R	MS (MH ⁺)
104	ジメチルアミノメチル	470 (472)
105	2-(ヒペリジン-1-イル)エチル	525 (527)
106	3-(ジメチルアミノ)プロピル	499 (501)
107	(1H-イミダゾール-5-イル)メチル	493 (495)

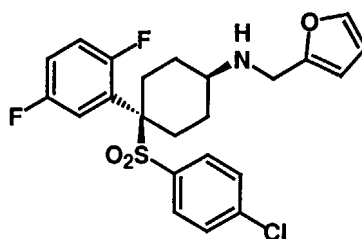
10

【0443】

(実施例108)

【0444】

【化165】



20

【0445】

実施例39からのアミン(50mg、0.13mmol)をメタノール(1mL)に溶解し、アルミナ(50mg)及びフルフラルデヒド(2.5μL、0.26mmol)で処理して、この混合物を室温で16時間攪拌した。次に水素化ホウ素ナトリウムを加え、その混合物をさらに16時間攪拌した。その混合物をSCX Varian Bond Elut (登録商標)カートリッジ上で分離した後、塩基性分画を分取TLCによって精製して、該生成物を得た。

30

【0446】

【化166】

¹H NMR (CDCl₃) 7.38-7.32 (4H, m), 7.11-7.00 (2H, m), 6.87-6.80 (1H, m), 6.29 (1H, dd, J=2.8 and 1.6 Hz), 6.13 (1H, d, J=2.8 Hz), 3.76 (2H, s), 2.76-2.73 (1H, m), 2.64-2.56 (2H, m), 2.46-2.38 (2H, m), 1.82-1.76 (2H, m) and 1.41-1.34 (2H, m); MS MH⁺ 465(467).

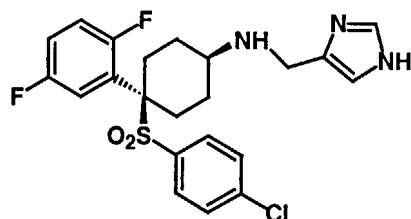
【0447】

(実施例109)

【0448】

40

【化 1 6 7】



【 0 4 4 9 】

10

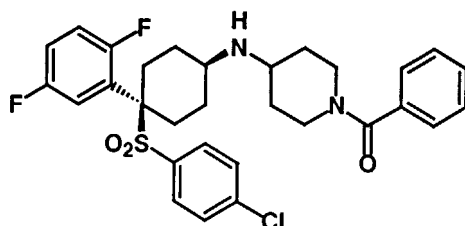
フルフラルを 4 (5) - イミダゾールカルボキサリドに置き換えて、実施例 1 0 8 のように製造した。MS MH + 4 6 5 (4 6 7)。

【 0 4 5 0 】

(実施例 1 1 0)

【 0 4 5 1 】

【化 1 6 8】



20

【 0 4 5 2 】

実施例 3 9 からのアミン (5 0 m g 、 0 . 1 3 m m o l) をジクロロエタン (1 m L) に溶解し、N - ベンゾイル 4 - ピペリドン (5 3 m g 、 0 . 2 6 m m o l) 及びトリアセトキシホウ水素化物 (5 5 m g 、 0 . 2 6 m m o l) で処理して、この混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。その混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 m L) で希釈し、Bond Elut (登録商標) カートリッジ上で分離した後、SCX Bond Elut (登録商標) カートリッジに通した。塩基性分画を分取 TLC によって精製して、該アミドを得た。

30

【 0 4 5 3 】

【化 1 6 9】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.41-7.30 (9H, m), 7.10-7.01 (2H, m), 6.87-6.80 (1H, m), 4.62-4.50 (1H, m), 3.78-3.71 (1H, m), 3.08-2.91 (3H, m), 2.79-2.72 (1H, m), 2.61-2.43 (4H, m), 2.03-1.75 (4H, m) and 1.44-1.24 (4H, m); MS MH+ 573(575).

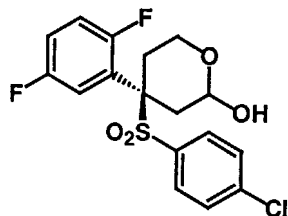
40

【 0 4 5 4 】

(実施例 1 1 1)

【 0 4 5 5 】

【化 1 7 0】



【 0 4 5 6】

実施例 3 1 からのシクロペンテン (2 9 6 m g、0 . 8 4 m m o l) をジクロロメタン (4 0 m L)、メタノール (4 0 m L) に溶解し、- 7 8 で攪拌して、5 分間にわたって酸素で浄化し (p u r g e d)、その後青色が残存するまでオゾンで通気した。その溶液を再び酸素で浄化し、水素化ホウ素ナトリウム (3 1 6 m g、8 . 4 m m o l) で処理して、1 6 時間にわたって放置して室温まで温めた。溶媒を真空中で除去し、その残留物を酢酸エチル (1 0 0 m L) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 0 0 m L) に分配した。有機層を分離し、乾燥して (M g S O ₄)、蒸発させた。得られた黄色の油をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中 2 0 % から 1 0 0 % 酢酸エチルで溶出して、該ラクトールを得た。

【 0 4 5 7】

【化 1 7 1】

¹H NMR (CDCl₃) 7.41-7.30 (4H, m), 7.15-7.06

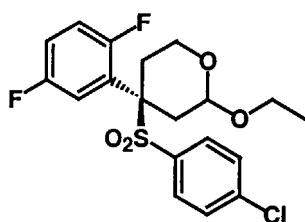
(2H, m), [1H, 5.48-5.46 (m) and 4.60 (d, J = 8.8Hz)], [1H, 4.11-4.07 (m) および 3.91-3.98(m)], 3.41-3.40 (2H, m), および 2.95-2.12 (3H,m)

【 0 4 5 8】

(実 施 例 1 1 2)

【 0 4 5 9】

【化 1 7 2】



【 0 4 6 0】

実施例 1 1 1 からのラクトール (3 0 m g、0 . 0 7 m m o l) をジクロロメタン (3 m L)、メタノール (1 m L) に溶解し、A m b e r l y s t 1 5 (1 0 m g) により室温で 1 6 時間処理した。この混合物をろ過し、蒸発させて、薄色の油 (3 0 m g) を生成し、それを分取 T L C によって精製して、該エチルアセタールを得た。

【 0 4 6 1】

【化 1 7 3】

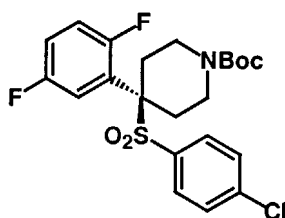
¹H NMR (CDCl₃) 7.40-7.26 (4H, m), 7.02-6.88 (2H, m), 6.80-

6.73 (1H, m), [1H, 5.01-4.99 (m) and 4.26 (d, J = 8.8Hz)], [2H, 4.11- 4.07

(m) and 3.87-3.78(m)], 3.49-3.18 (2H, m), 2.90-2.16 (4H,m) および [3H, 1.20 (t, J = 6.8Hz) および 0.80 (t, J = 7.2)]

【 0 4 6 2】

(実施例 113)
 【0463】
 【化174】



10

【0464】

中間体 1 (2.5 g、8.3 mmol) をジメチルホルムアミド (6 mL) に溶解し、ジメチルホルムアミド (6 mL) 中の、鉱物油中 60% 水素化ナトリウム (635 mg、16.6 mmol) の懸濁液に滴下した。泡立ちが終了したとき、その溶液を、ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の N-Boc-ビス-(2-クロロエチル)アミン (3.75 g、12 mmol) の溶液で処理した。この混合物を室温で 36 時間攪拌した。水 (80 mL) を加え、その溶液を酢酸エチル (2 × 500 mL) で洗った。有機相をブライン (500 mL) で洗い、乾燥して (MgSO₄)、蒸発させた。得られた透明な油をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中 5% から 20% 酢酸エチルで溶出した。次に、得られた油をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって

20

【0465】

【化175】

¹H NMR (CDCl₃) 7.41-7.34

(4H, m), 7.13-7.05 (2H, m), 6.91-6.83 (1H, m), 4.25-4.15 (2H, m), 2.72-2.56

(4H, m), 2.34-2.23 (2H, m) and 1.43 (9H, s)

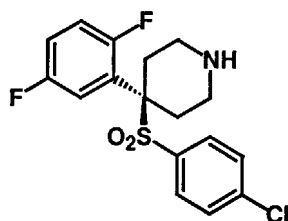
【0466】

30

(実施例 114)

【0467】

【化176】



40

【0468】

実施例 113 からの Boc ピペリジン (300 mg、0.64 mmol) をジクロロメタン (150 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (30 mL) で処理した。この混合物を室温で 30 分間攪拌し、次に真空中で溶媒を除去して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) を加えた。その溶液をジクロロメタン (3 × 100 mL) で洗った。有機相を乾燥して (MgSO₄)、蒸発させ、該ピペリジンを白色固体として得た。

【0469】

【化 1 7 7】

^1H NMR (CDCl_3) 7.40-7.36 (4H, m), 7.12-7.03 (2H, m), 6.91-6.84 (1H, m), 3.18-3.14 (2H, m), 2.75-2.54 (4H, m) および 2.30-2.24 (2H, m); MS $\text{MH}^+ = 371(373)$.

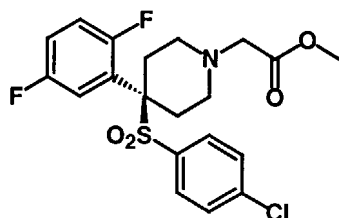
【 0 4 7 0】

(実施例 1 1 5)

【 0 4 7 1】

【化 1 7 8】

10



【 0 4 7 2】

実施例 1 1 4 からのピペリジン (1 0 0 m g、0 . 3 m m o l) をトルエン (3 m L) 及び酢酸エチル (2 m L) に溶解し、プロモ酢酸メチル (1 2 5 μ L、1 . 5 m m o l) で処理して、9 0 で 1 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、得られた透明な油をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中 5 % から 2 0 % 酢酸エチルで溶出して、該 N - アルキルピペリジンを得た。

20

【 0 4 7 3】

【化 1 7 9】

^1H NMR (CDCl_3) 7.43-7.38 (4H, m), 7.13-7.04 (2H, m), 6.91-6.84 (1H, m), 3.66(3H, s), 3.12 (2H, s), 3.02-2.97 (2H, m), 2.90-2.60 (2H, m), 2.51-2.44 (2H, m) および 2.22-2.15 (2H, m); MS $\text{MH}^+ = 443(445)$.

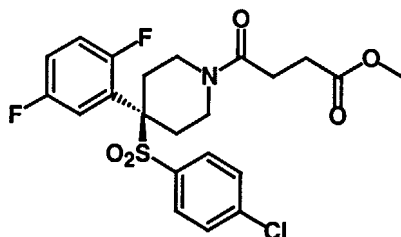
30

【 0 4 7 4】

(実施例 1 1 6)

【 0 4 7 5】

【化 1 8 0】



40

【 0 4 7 6】

実施例 1 1 4 からのピペリジン (3 5 m g、0 . 0 9 m m o l) をジクロロメタン (2 m L) に溶解し、トリエチルアミン (2 0 μ L、0 . 1 4 m m o l)、コハク酸メチルモノエステル (1 5 m g、0 . 1 1 m m o l) 及び 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドヒドロクロリド (2 4 m g、0 . 1 2 m m o l) で処理して、

50

この混合物を室温で24時間攪拌した。その混合物を水(2 mL)で希釈し、Bond Elut(登録商標)カートリッジで分離した後、分取TLCによって精製して、該アミドを得た。

【0477】

【化181】

^1H NMR (CDCl_3) 7.42-7.35

(4H, m), 7.14-7.07 (2H, m), 6.94-6.88 (1H, m), 4.70-4.64 (1H, m), 4.03-3.97

(1H, m), 3.67 (3H, s), および 3.08-2.25 (10H, m); MS $\text{MH}^+ = 485(487)$.

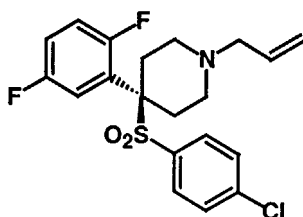
10

【0478】

(実施例117)

【0479】

【化182】



20

【0480】

実施例114からにピペリジン(56 mg、0.15 mmol)をジメチルホルムアミド(2 mL)に溶解し、臭化アリル(17 μL 、0.18 mmol)及び炭酸カリウム(63 mg、0.45 mmol)で処理して、この混合物を室温で4時間攪拌した。この混合物を水(2 mL)で希釈し、その溶液を酢酸エチル(3 \times 10 mL)で洗った。有機相を乾燥し(MgSO_4)、蒸発させて、薄色油を生成し、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、ヘキサン中80%酢酸エチルで溶出し、N-アリルピペリジンを得た。

30

【0481】

【化183】

^1H NMR (CDCl_3) 7.42-

7.37 (4H, m), 7.13-7.02 (2H, m), 6.90-6.83 (1H, m), 5.83-5.71 (1H, m), 5.12-

5.08 (2H, m), 2.99-2.95 (2H, m), 2.86 (2H, d, $J = 6.5\text{Hz}$), 2.84-2.38 (4H, m),

and 1.91-1.85 (2H, m); MS $\text{MH}^+ = 412(414)$.

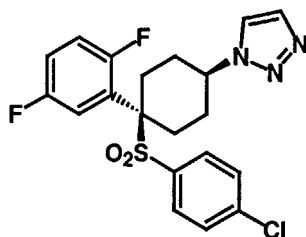
【0482】

(実施例118)

【0483】

40

【化 1 8 4】



【 0 4 8 4】

10

実施例 38 からのアジ化物 (130 mg、0.31 mmol) をトリメチルシリルアセチレン (1.7 mL) 及びトルエン (4 mL) に溶解し、90 で 7 時間加熱した。この混合物を蒸発乾固させ、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、ヘキサン中 20% 酢酸エチルで溶出し、TMS トリアゾールを生成して、それをテトラヒドロフラン (16 mL) に溶解し、酢酸 (0.3 mL) 及び TBAF (テトラヒドロフラン中 1 M、2 mL) で処理した。その混合物を室温で 16 時間攪拌した。真空中で溶媒を除去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えた。その溶液を酢酸エチル (3 × 100 mL) で洗った。有機相を乾燥し (MgSO₄)、蒸発させて、薄色油を生成し、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、ヘキサン中 80% 酢酸エチルで溶出し、該トリアゾールを白色固体として得た。

20

【 0 4 8 5】

【化 1 8 5】

¹H NMR (CDCl₃) 7.77 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.39-7.32 (4H, m), 7.15-7.06 (2H, m), 6.91-6.86 (1H, m), 4.59-4.55 (1H, m), 3.28-3.23 (2H, m), 2.68-2.52 (5H, m) and 1.97-1.92 (2H, m); MS MH⁺ = 437(439).

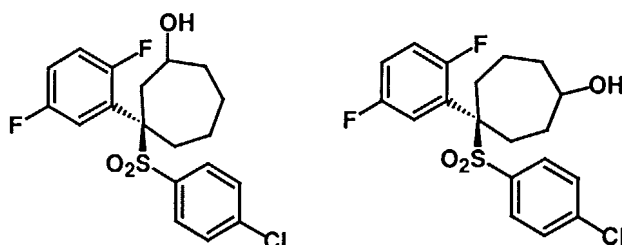
【 0 4 8 6】

(実施例 1 1 9)

30

【 0 4 8 7】

【化 1 8 6】



40

【 0 4 8 8】

0 のテトラヒドロフラン (20 mL) 中の実施例 91 からシクロヘプテン (1.43 g、3.75 mmol) をボラン (18.7 mL、18.7 mmol、テトラヒドロフラン中 1 M 溶液) で処理し、その反応混合物を 0 で 1 時間攪拌した。過酸化水素 (水中 27% w/w、30 mL) を水酸化ナトリウム溶液 (4 N、30 mL) と混合し、その後前記反応物に緩やかに加えて、室温まで温めながら、さらに 1 時間攪拌を続けた。その反応混合物を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出し、併合有機物をブライン (飽和、200 mL) で洗って、乾燥し (MgSO₄)、真空中で蒸発させて、異性体シクロヘプタノールの混合物 1.31 g を得た。

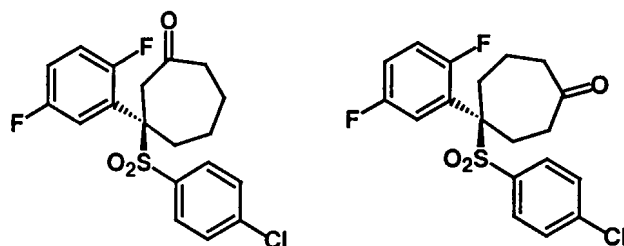
【 0 4 8 9】

50

(実施例 120 及び 121)

【0490】

【化187】



10

【0491】

実施例 119 からのシクロヘプタノール混合物 (48 mg、0.12 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、Dess-Martin ペリオジネート (61 mg、0.12 mmol) で処理して、この混合物を室温で 1 時間攪拌した。その混合物を飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) で希釈し、15 分後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で処理して、次にジクロロメタン (3 × 50 mL) で抽出した。有機相を乾燥し (MgSO₄)、蒸発させて、薄色油を生成し、それを分取 TLC によって精製して、シクロヘプタン - 3 - オン (実施例 107) :

【0492】

【化188】

20

¹H NMR (CDCl₃) 7.42-7.33 (4H, m), 7.11-7.01 (2H, m), 6.94-6.87 (1H, m), 3.66 (1H, dt, J = 16.4 and 2.8 Hz), 2.50 (1H, dd, J = 16.4 and 5.6 Hz), 2.32-2.16 (2H, m), 1.86-1.78 (2H, m), and 1.67-1.52 (2H, m);

及びシクロヘプタン - 4 - オン (実施例 108) :

【0493】

【化189】

30

¹H NMR (CDCl₃) 7.41-7.34

(4H, m), 7.13-7.07 (1H, m), 7.01-6.97 (1H, m), 6.95-6.88 (1H, m), 3.06-3.00 (2H, m), 2.65-2.44 (4H, m), 2.41-2.33 (1H, m), 2.09-2.01 (1H, m), および 1.58-1.50 (2H, m).

を得た。

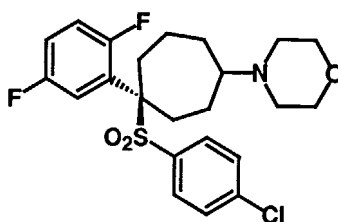
【0494】

(実施例 122)

【0495】

【化190】

40



【0496】

実施例 121 からのケトン (40 mg、0.1 mmol) をジクロロエタン (3 mL)

50

に溶解し、モルホリン（16 mg、0.26 mmol）及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（42 mg、0.26 mmol）で処理して、この混合物を室温で16時間攪拌した。その混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1 mL）で希釈し、Bond Elut（登録商標）カートリッジで分離した後、SCX Bond Elut（登録商標）カートリッジに通した。塩基性分画を分取TLCによって精製し、該アミンを得た。

【0497】

【化191】

^1H NMR (CDCl_3) 7.38-

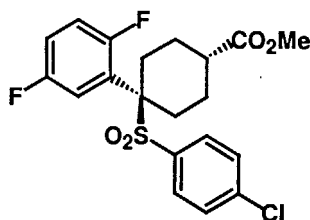
7.31 (4H, m), 7.07-6.95 (2H, m), 6.91-6.84 (1H, m), 3.73-3.61 (5H, m) および 2.72-1.21 (11H, m); MS MH^+ 469(471).

10

（実施例123）

【0498】

【化192】



20

【0499】

実施例121からのシクロヘプタン-4-オン（200 mg、0.5 mmol）を酢酸（18 mL）及び水（2 mL）に溶解し、硝酸第二セリウムアンモニウム（138 mg、0.25 mmol）及び臭素（40 mg、0.25 mmol）で処理して、その混合物を50℃で16時間加熱した。その混合物を水（100 mL）で希釈し、エーテル（3×75 mL）で抽出して、有機層を乾燥し（ MgSO_4 ）、蒸発させて、プロモケトンの混合物を生成し、それをグライム（7.5 mL）に溶解して、ナトリウムメトキシド（43 mg、3当量）で処理した。この混合物を室温で2時間攪拌した後、酢酸（0.5 mL）で反応を停止させ、その混合物を水（30 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×25 mL）で抽出した。有機層を乾燥し（ MgSO_4 ）、蒸発させて、エステルの混合物を得た。その4-異性体を分取TLCによって単離した。

30

【0500】

【化193】

^1H NMR (CDCl_3) 7.38-7.32 (4H, m), 7.09-7.02 (2H, m), 6.89-6.83 (1H, m), 3.74 (3H, s), 2.62-2.53 (3H, m), 2.33-2.24 (4H, m) and 1.51-1.41 (2H, m); MS MH^+ 469(471).

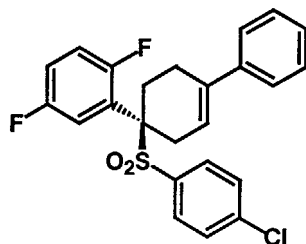
40

【0501】

（実施例124）

【0502】

【化 1 9 4】



【 0 5 0 3】

10

段階 (1)

実施例 2 からのケトン (5 g、13 mmol) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、- 78 °C でテトラヒドロフラン (200 ml) 中の LDA (28.6 mmol) の溶液に加えた。この混合物を 1 時間かけて - 30 °C に温め、その後再び - 78 °C に冷却した後、N - フェニルトリフラミド (4.65 g、13 mmol) で処理して、その混合物を 16 時間放置して室温まで温めた。その混合物を水 (2 ml) で希釈し、その溶液を酢酸エチル (2 × 500 ml) で洗った。有機相をブライン (500 ml) で洗い、乾燥して (MgSO₄)、蒸発させた。得られた透明な油をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中 5 % から 20 % 酢酸エチルで溶出した。その後得られた油をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによってさらに精製し、ヘキサン中 5 % から 10 % 酢酸エチルで溶出して、4 - (2,5 - ジフルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロフェニルスルホニル) - 1 - トリフルオロメチルスルホニルシクロヘキス - 1 - エンを得た。

20

【 0 5 0 4】

【化 1 9 5】

¹H NMR (CDCl₃) 7.42-7.36 (4H, m), 7.10-7.04 (2H, m), 6.91-6.83 (1H, m), 5.77-5.76 (1H, m), 3.14-3.12 (2H, m), 3.01-2.95 (1H, m), 2.57-2.44 (2H, m) および 2.24-2.14 (1H, m).

30

【 0 5 0 5】

段階 (2)

段階 (1) からのトリフラート (260 mg、0.6 mmol)、炭酸セシウム (357 mg、1.2 mmol) 及びフェニルボロン酸 (94 mg、0.76 mmol) をジメトキシエタン / 水 [9 : 1] (20 ml) に溶解した。そのフラスコを脱気し、次にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (25 mg) を加えて、その混合物を 4 時間にわたって加温して還流し、その後室温に冷却した。その溶液を Celite (登録商標) でろ過し、水 (20 ml) で希釈した。その溶液を酢酸エチル (2 × 100 ml) で洗った。有機相をブライン (100 ml) で洗い、乾燥して (MgSO₄)、蒸発させた。得られた透明な油をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中 5 % 酢酸エチルで溶出して、所望生成物を得た。

40

【 0 5 0 6】

【化 1 9 6】

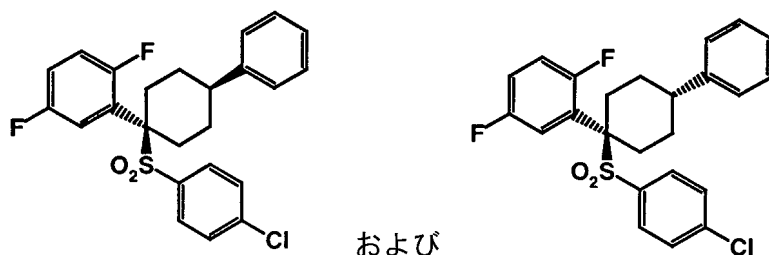
¹H NMR (CDCl₃)

7.44-7.38 (4H, m), 7.25-7.17 (5H, m), 7.13-7.07 (1H, m), 7.01-6.96 (2H, m), 6.86-6.79 (1H, m), 6.09-6.07 (1H, m), 3.16-3.14 (2H, m), 3.07-3.02 (1H, m), 2.73-2.67 (1H, m), 2.49-2.45 (1H, m) および 2.28-2.25 (1H, m).

【 0 5 0 7】

50

(実施例 1 2 5)
 【 0 5 0 8 】
 【 化 1 9 7 】



10

【 0 5 0 9 】

実施例 1 2 4 からアルケン (6 0 m g 、 0 . 1 3 m m o l) をエタノール (5 m l) に溶解した。そのフラスコを脱気し、次に活性炭上 5 % パラジウム (5 m g) を加えて、その混合物を水素ガス体下で 4 5 分間攪拌した。その溶液を C e l i t e (登録商標) でろ過し、蒸発させた。得られた透明な油を分取 T L C によって精製し、ヘキサン中 5 % 酢酸エチルで溶出した。その後得られた油をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによってさらに精製し、ヘキサン中 5 % 酢酸エチルで溶出して、シス異性体：

【 0 5 1 0 】
 【 化 1 9 8 】

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.38 (4H, s),
 7.25-7.00 (7H, m), 6.91-6.84 (1H, m), 3.08-3.06 (1H, m), 2.75-2.69 (2H, m),
 2.38-2.31 (2H, m), 2.04-2.00 (2H, m) および 1.44-1.38 (2H, m);

及びトランス異性体

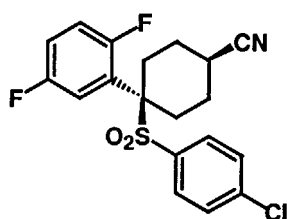
【 0 5 1 1 】
 【 化 1 9 9 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.42-7.37 (8H, m), 7.34-7.00 (3H, m), 6.91-6.83
 (1H, m), 2.87-2.75 (3H, m), 2.49-2.40 (1H, m), 2.37-2.26 (2H, m) および 1.90-
 1.80 (1H, m).

30

を得た。

【 0 5 1 2 】
 (実施例 1 2 6)
 【 0 5 1 3 】
 【 化 2 0 0 】



40

【 0 5 1 4 】

実施例 3 7 からトランスメシラート (1 0 3 m g 、 0 . 2 2 m m o l) をトルエン (2 0 m l) に溶解し、シアン化テトラブチルアンモニウム (3 5 4 m g 、 1 . 3 2 m m o l) の前共沸試料に加えて、その混合物を 1 8 時間にわたって 7 0 に加温し、その後室

50

温に冷却した。その溶液を水 (10 ml) で希釈し、酢酸エチル (2 × 50 ml) で洗った。有機相をブライン (10 ml) で洗い、乾燥して (MgSO₄)、蒸発させた。得られた透明な油をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中 10% から 20% 酢酸エチルで溶出して、該シアン化物を得た。

【0515】

【化201】

¹H NMR (CDCl₃) 7.42-7.36 (4H, s), 7.10-7.05 (2H, m), 6.89-6.84 (1H, m), 2.88-2.86 (1H, m), 2.76-2.72 (2H, m), 2.52-2.45 (1H, m), 2.12-2.07 (1H, m) and 1.56-1.49 (1H, m).

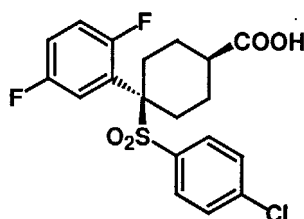
10

【0516】

(実施例127)

【0517】

【化202】



20

【0518】

実施例126からのシアン化物 (143 mg、0.36 mmol) を、氷酢酸 (10 ml) と濃塩酸 (6 ml) の混合物に溶解/懸濁し、110 °C で15時間加熱した。その混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈して、水で洗い (×3)、乾燥して (MgSO₄)、蒸発乾固させた。この粗残留物 (153 mg) を分取TLC (ジクロロメタン中5%メタノール / 1%酢酸) によって精製した。

30

【0519】

【化203】

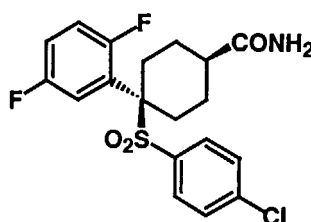
¹H NMR (CDCl₃) 7.38-7.35 (4H, s), 7.08-7.06 (2H, m), 6.90-6.84 (1H, m), 2.65-2.58 (2H, m), 2.38-2.33 (3H, m), and 1.75-1.49 (4H, m).

【0520】

(実施例128)

【0521】

【化204】



40

【0522】

実施例126からのシアン化物 (50 mg、0.12 mmol) を、テトラヒドロフラ

50

ン (4 . 5 m l) と水 (0 . 5 m l) の混合物に溶解し、20 で攪拌した。その混合物を過酸化水素 (2 0 m l 、 0 . 6 m m o l) 、次いで水酸化リチウム (6 m g 、 0 . 2 5 m m o l) で2時間処理した。過酸化水素 (2 0 m l 、 0 . 6 m m o l) 、次いで水酸化リチウム (6 m g 、 0 . 2 5 m m o l) を加え、その混合物を室温で72時間攪拌した。その混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈して、水 (× 2) 及び飽和亜硫酸水素ナトリウムで洗い、乾燥して (M g S O ₄) 、蒸発乾固させた。この粗残留物 (5 1 m g) を分取TLC (ヘキサン中20%酢酸エチル) によって精製した。

【 0 5 2 3 】

【 化 2 0 5 】

¹H NMR (CDCl₃) 7.37 (4H, s), 7.10-7.02 (2H, m), 6.90-

6.84 (1H, m), 5.57 (2H, brs), 2.54-2.48 (3H, m), 2.43-2.39 (1H, m), 2.19-2.15

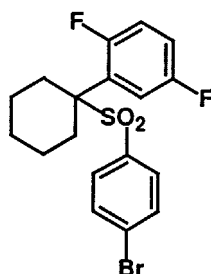
(2H, m) and 1.62-1.50 (3H, m).

【 0 5 2 4 】

(実施例 1 2 9)

【 0 5 2 5 】

【 化 2 0 6 】



【 0 5 2 6 】

段階 (1)

1 - トリフルオロメチルスルホニルシクロヘキス - 1 - エン (3 g 、 1 3 m m o l) 、炭酸セシウム (8 . 4 g 、 2 6 m m o l) 及び 2 , 5 - ジフルオロフェニルボロン酸 (2 . 8 8 g 、 1 8 m m o l) をジメトキシエタン / 水 [9 : 1] (2 0 0 m l) に溶解した。そのフラスコを脱気し、次にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (1 2 5 m g) を加えて、その混合物を4時間にわたって80 に加温し、その後室温に冷却した。その溶液をCelite (登録商標) でろ過し、水 (2 0 m l) で希釈して、その溶液を酢酸エチル (2 × 1 0 0 m l) で洗った。有機相をブライン (1 0 0 m l) で洗い、乾燥して (M g S O ₄) 、蒸発させた。得られた透明な油をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサンで溶出して、1 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) シクロヘキス - 1 - エンを得た。

【 0 5 2 7 】

【 化 2 0 7 】

¹H NMR (CDCl₃) 6.97-6.73 (3H, m), 5.97-

5.96 (1H, m), 2.35-2.31 (2H, m), 2.23-2.14 (2H, m) および 1.79-1.68 (1H, m).

【 0 5 2 8 】

段階 (2)

段階 (1) からのスチレン (1 0 0 m g 、 0 . 5 m m o l) 及び 4 - ブロモチオフェノール (9 6 m g 、 0 . 5 m m o l) をジクロロメタン (5 m l) に溶解し、次に70%過

10

20

30

40

50

塩素酸水溶液 (1 5 m l) を加えた。その混合物を 2 4 時間にわたって攪拌し、その後、室温で攪拌しながらさらに 6 時間、ジクロロメタン (1 0 m l) 中 *m* - クロロペルオキシ安息香酸で処理した。その混合物を 2 N 水酸化ナトリウム (2 m l) で希釈し、V a r i a n B o n d E l u t (登録商標) カートリッジで分離した。有機相を乾燥し (M g S O ₄) 、蒸発させた。得られた透明な油をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中 2 % から 5 % 酢酸エチルで溶出して、該スルホンを得た。

【 0 5 2 9 】

【 化 2 0 8 】

¹H NMR (CDCl₃) 7.53 (2H, d, J= 8.6Hz), 7.27 (2H, d, J= 8.6Hz), 7.08-7.03 (2H, m), 6.84-6.80 (1H, m), 2.82-2.63 (2H, m), 2.12-2.04 (2H, m), 1.82-1.78 (2H, m) 1.64-1.54 (1H, m) および 1.40-1.18 (3H, m).

10

【 0 5 3 0 】

段階 (2) において適切なチオフェノールを使用し、実施例 1 2 9 の手順に従って、実施例 1 3 0 から 1 3 2 の化合物を得た：

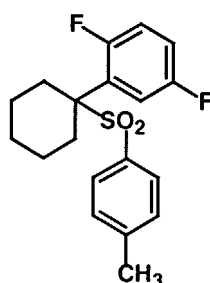
【 0 5 3 1 】

(実施例 1 3 0)

【 0 5 3 2 】

【 化 2 0 9 】

20



30

【 0 5 3 3 】

【 化 2 1 0 】

¹H NMR (CDCl₃) 7.30 (2H, d, J= 8.6Hz), 7.18 (2H, d, J= 8.6Hz), 7.03-6.97 (2H, m), 6.85-6.79 (1H, m), 2.85-2.65 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.10-2.03 (2H, m), 1.81-1.75 (2H, m) 1.61-1.57 (1H, m) および 1.35-1.13 (3H, m).

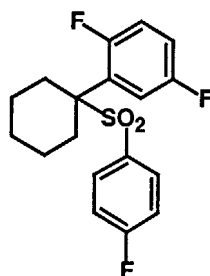
【 0 5 3 4 】

(実施例 1 3 1)

【 0 5 3 5 】

【 化 2 1 1 】

40



50

【 0 5 3 6 】

【 化 2 1 2 】

^1H NMR (CDCl_3) 7.44-7.40 (1H, m), 7.10-7.00 (4H, m), 6.86-6.80 (1H, m),
2.82-2.61 (2H, m), 2.12-2.07 (2H, m), 1.82-1.78 (2H, m) 1.62-1.54 (1H, m)
および 1.45-1.15 (3H, m).

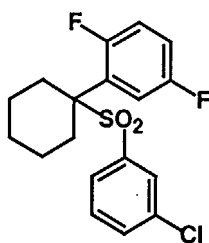
【 0 5 3 7 】

(実施例 1 3 2)

10

【 0 5 3 8 】

【 化 2 1 3 】



【 0 5 3 9 】

20

【 化 2 1 4 】

^1H NMR (CDCl_3) 7.58-7.54 (1H, m), 7.34-7.33 (3H, m), 7.10-7.03 (2H, m),
6.98-6.81 (1H, m), 2.82-2.61 (2H, m), 2.18-2.07 (2H, m), 1.85-1.79 (2H, m)
1.63-1.58 (1H, m) および 1.40-1.17 (3H, m).

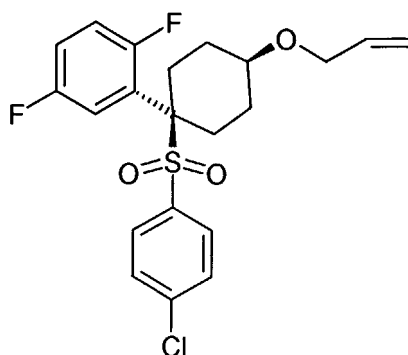
【 0 5 4 0 】

(実施例 1 3 3)

【 0 5 4 1 】

30

【 化 2 1 5 】



40

【 0 5 4 2 】

窒素下で無水 THF (10 ml) 中の実施例 2 2 からのシスアルコール (1 . 8 g 、 4 . 7 mmol) に、水素化ナトリウム (60 % 分散、 740 mg 、 18 . 6 mmol) 及びカリウム t - ブトキシド (THF 溶液中 1 M 、 0 . 47 ml 、 0 . 47 mmol) を加えた。臭化アリル (1 . 2 ml 、 14 . 1 mmol) を加え、その反応物を 60 ° で 18 時間加熱して、水で希釈し、酢酸エチル (× 3) で抽出した。有機抽出物をブラインで洗い、乾燥して (MgSO_4) 、ろ過し、蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (2 : 1 イソヘキサン / 酢酸エチル) によって精製して、明黄色の半固体

50

(1 . 0 g) を得た。

【 0 5 4 3 】

【 化 2 1 6 】

^1H NMR (CDCl_3) 1.24-1.32 (2H, m), 1.97 (1H, s), 2.03 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 2.51 (4H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 3.47 (1H, t, $J=2.8\text{Hz}$), 3.94 (1H, t, $J=1.6\text{Hz}$), 3.96 (1H, t, $J=1.4\text{Hz}$), 5.17-5.27 (2H, m), 5.86-5.96 (1H, m), 6.83-6.90 (1H, m), 7.02-7.14 (2H, m), 7.38 (4H, s).

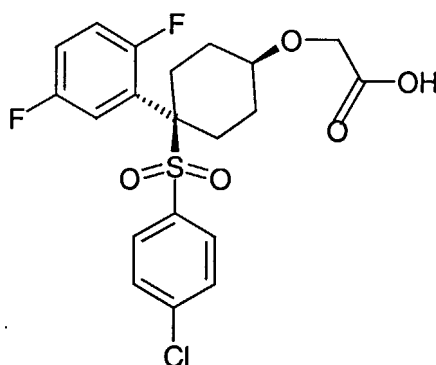
10

【 0 5 4 4 】

(実施例 1 3 4)

【 0 5 4 5 】

【 化 2 1 7 】



20

【 0 5 4 6 】

実施例 1 3 3 からのアリルエーテル (2 0 0 m g 、 0 . 4 7 m m o l) を、四塩化炭素 (1 0 m l) 、水 (1 m l) 及びアセトニトリル (1 m l) に溶解した。その溶液を強く攪拌し、メタ過ヨウ素酸ナトリウム (4 0 2 m g 、 1 . 8 8 m m o l) 及び水素化三塩化ルテニウム (2 m g) を加えた。2 時間後、この反応物を D C M で希釈し、C e l i t e (登録商標) でろ過した。ろ液を濃縮し、酢酸エチルと水に分配した。有機抽出物をブラインで洗い、乾燥して (MgSO_4) 、ろ過し、蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) によって精製して、白色固体 (8 0 m g) を得た。

30

【 0 5 4 7 】

【 化 2 1 8 】

^1H NMR

(CDCl_3) 2.04 (5H, br), 2.30-2.59 (4H, m), 3.63-3.67 (1H, br), 4.05 (2H, br), 6.79 (1H, br), 6.99 (2H, br), 7.29 (4H, br).

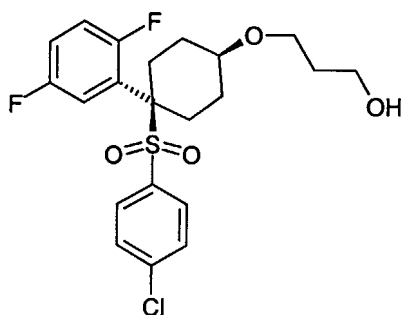
40

【 0 5 4 8 】

(実施例 1 3 5)

【 0 5 4 9 】

【化 2 1 9】



10

【 0 5 5 0】

実施例 1 3 3 からのアリルエーテル (1 2 0 m g 、 0 . 2 8 m m o l) を無水 T H F (5 m l) に溶解した。窒素下で 0 ° に冷却したその溶液に、シリンジを通して、5 分間かけてボラン - T H F 溶液 (1 M 、 0 . 5 6 m l 、 0 . 5 6 m m o l) を加えた。その反応物をこの温度で 4 時間攪拌し、その後水 (0 . 5 m l) 、続いて水酸化ナトリウム水溶液 (2 M 、 0 . 5 m l) 及び 3 0 % 過酸化水素 (0 . 4 m l) を加えた。反応物を室温で 1 5 時間攪拌し、濃縮して、酢酸エチルと水に分配した。有機抽出物をブラインで洗い、乾燥して (M g S O ₄) 、ろ過し、蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 イソヘキサン / 酢酸エチル) によって精製して、無色の油 (8 0 m g)

20

【 0 5 5 1】

【化 2 2 0】

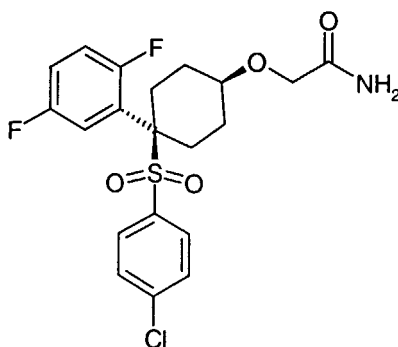
¹H NMR (CDCl₃) 1.81-1.88 (2H, m), 1.98 (1H, s), 2.03 (2H, d, J= 8.4Hz), 2.07 (1H, s), 2.46 (5H, dd, J= 0.7, 0.7Hz), 3.44 (1H, t, J= 2.8Hz), 3.57 (2H, t, J= 5.8Hz), 3.78 (2H, s), 6.83-6.90 (1H, m), 7.02-7.13 (2H, m), 7.38 (4H, s).

【 0 5 5 2】

(実施例 1 3 6)

【 0 5 5 3】

【化 2 2 1】



40

【 0 5 5 4】

段階 (1)

実施例 1 3 4 からの酸 (5 6 0 m g 、 1 . 2 m m o l) を窒素下で酢酸エチル (1 0 0 m l) に溶解し、ペンタフルオロフェノール (3 3 0 m g 、 1 . 8 m m o l) を加えた。その溶液を 0 ° に冷却し、ジシクロヘキシルカルボジイミド (3 7 0 m g 、 1 . 8 m m o l) を加えて、その反応物を放置して室温に温め、1 時間攪拌した。その反応混合物を C

50

e l i t e (登録商標) のパッドを通してろ過し、ろ液を蒸発させて、フラッシュクロマトグラフィー (2 : 1 イソヘキサン / 酢酸エチル) によって精製して、ペンタフルオロフェノールエステルを白色固体 (760 mg) として得た。

【0555】

段階 (2)

このエステル (115 mg、0.18 mmol) に、メタノール (3 ml) 中のアンモニアの 2 M 溶液を加え、その混合物を密封管中 50 °C で 3 時間加熱した。その反応混合物を濃縮して、フラッシュクロマトグラフィー (1 : 1 イソヘキサン / 酢酸エチルから 9 : 1 酢酸エチル / メタノールまで) によって精製して、白色固体 (54 mg) を得た。

【0556】

【化222】

10

^1H NMR (CDCl_3) 1.32-1.40 (2H, m), 2.04 (2H, br), 2.51-2.54 (4H, m), 3.54 (1H, t, $J = 2.8\text{Hz}$), 3.95 (2H, s), 5.45-5.54 (1H, br), 6.50-6.59 (1H, br), 6.83-6.90 (1H, m), 7.03-7.14 (2H, m), 7.36-7.40 (4H, m)

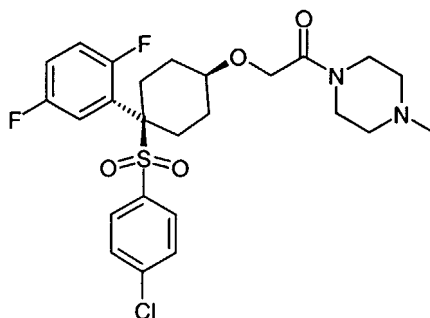
【0557】

(実施例 137)

【0558】

【化223】

20



30

【0559】

窒素下で DCM (3 ml) に溶解した、実施例 136 で製造したペンタフルオロフェノールエステル (125 mg、0.2 mmol) に、N-メチルピペラジン (70 μl 、0.8 mmol) を加えた。1 時間後、その反応物を濃縮し、酢酸エチルで希釈して、炭酸ナトリウム水溶液、水、ブラインで洗い、乾燥して (MgSO_4)、蒸発させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 イソヘキサン / 酢酸エチルから 9 : 1 酢酸エチル / メタノール + 2 % トリエチルアミンまで) によって精製して、無色のガラス状固体 (50 mg) を得た。

【0560】

【化224】

40

^1H NMR (CDCl_3) 1.34 (2H, m), 2.02 (4H, m), 2.34 (2H, m), 2.40-2.55 (8H, m), 3.55 (1H, t, $J = 2.8\text{Hz}$), 3.63 (2H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 4.14 (3H, s), 6.82-6.89 (1H, m), 7.02-7.12 (2H, m), 7.36 (4H, d, $J = 4.6\text{Hz}$).

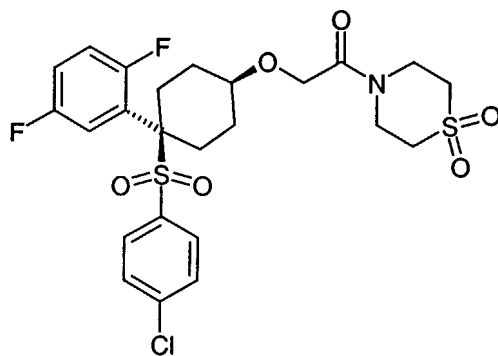
【0561】

(実施例 138)

50

【 0 5 6 2 】

【 化 2 2 5 】



10

【 0 5 6 3 】

N - メチルピペラジンの代わりにチオモルホリンスルホンヒドロクロリド (1 2 0 m g 、 0 . 7 m m o l) 及びトリエチルアミン (0 . 1 m l) を使用し、実施例 1 3 7 のように製造して、白色固体 (5 0 m g) を得た。

【 0 5 6 4 】

【 化 2 2 6 】

 ^1H NMR (CDCl_3) 1.31-

20

1.39 (2H, m), 2.00 (1H, s), 2.05 (1H, s), 2.38-2.45 (3H, m), 2.51-2.65 (1H, m), 3.09 (2H, d, $J = 1.1\text{Hz}$), 3.22 (2H, s), 3.58 (1H, t, $J = 2.5\text{Hz}$), 4.13 (4H, d, $J = 3.2\text{Hz}$), 4.18 (2H, s), 6.82-6.89 (1H, m), 7.03-7.12 (2H, m), 7.34 (3H, d, $J = 14.7\text{Hz}$), 7.39 (1H, s).

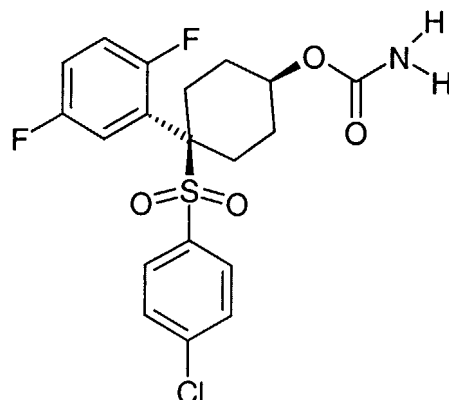
【 0 5 6 5 】

(実施例 1 3 9)

【 0 5 6 6 】

【 化 2 2 7 】

30



40

【 0 5 6 7 】

窒素下で 0 に冷却した無水 THF (5 m l) 中の、実施例 2 2 b で製造したアルコール (1 5 0 m g 、 0 . 3 9 m m o l) に、クロロスルホニルイソシアネート (5 0 μ l 、 0 . 5 4 m m o l) を加えた。その反応物を 1 時間攪拌し、次に 5 分間かけて水 (2 m l) 中のメタ亜硫酸水素ナトリウム (2 2 0 m g 、 1 . 1 7 m m o l) を滴下した。反応物を放置して室温に温め、1 6 時間攪拌して、水で希釈し、酢酸エチル ($\times 3$) で抽出した。有機抽出物をブラインで洗い、乾燥して (MgSO_4) 、ろ過し、蒸発させた。そのカルバメートをエーテルで粉砕して単離し、白色固体 (4 0 m g) を得た。MS (EI +)

50

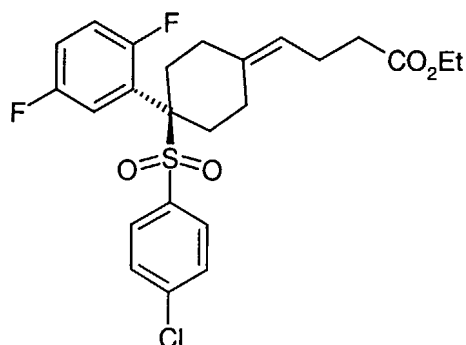
427 (M - 2H)。

【0568】

(実施例140)

【0569】

【化228】



10

【0570】

無水トルエン (5 ml) 中の 3 - (エトキシカルボニル) プロピルトリフェニルホスホニウムブロミド (238 mg、0.52 mmol) に、窒素下でカリウムヘキサメチルジシラジド (トルエン中 0.5 M、1.2 ml) を滴下した。無水トルエン (3 ml) 中の実施例 2 からのケトン (100 mg、0.26 mmol) を加え、その反応物を 100
20
で 5 時間攪拌して、冷却し、水で希釈して、有機層を除去した。水層を酢酸エチル (× 3) で抽出した。有機抽出物をブラインで洗い、乾燥して (MgSO₄)、ろ過し、蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (2 : 1 イソヘキサン / 酢酸エチル) によって精製して、白色の泡 (70 mg) を得た。

【0571】

【化229】

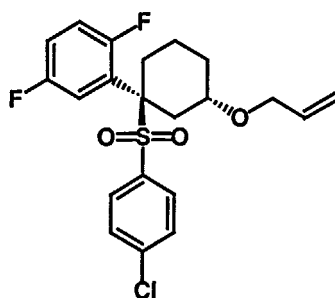
¹H NMR (CDCl₃) 1.24 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.64-1.71 (2H, m), 1.93-2.38 (5H, m) 2.70-2.80 (4H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.12 (1H, s), 6.83-6.91 (1H, m),
30
7.02-7.16 (3H, m), 7.37 (4H, s).

【0572】

(実施例141)

【0573】

【化230】



40

【0574】

N, N - ジメチルホルムアミド (2 ml) 中の実施例 99 からのトランス - 3 - アルコール (40.0 mg、0.104 mmol) を臭化アリル (26.4 μl、0.312 mmol)、次いで水素化ナトリウム (6.2 mg、鉍物油中 60 % w / w、0.156 mmol) で処理し、室温で攪拌した。2 時間後、さらなる分量の臭化アリル (26.4 μ
50

1、0.312 mmol) 及び水素化ナトリウム (6.2 mg、鉍物油中 60% w/w、0.156 mmol) を加え、室温での攪拌を続けた。4 時間後、水 (60 ml) で反応を停止させ、反応物を酢酸エチル (3 × 40 ml) で抽出した。併合有機物をブラインで洗い (飽和、150 ml)、乾燥して (MgSO₄)、真空中で濃縮し、粗生成物 (45 mg) を得た。この物質を分取 TLC によって精製し、ヘキサン中 15% 酢酸エチルで抽出して、生成物 (25 mg、56%) を得た。

【0575】

【化231】

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) 1.53-1.81 (3H, m), 2.29-2.35 (1H, m), 2.45 (2H, d, J = 13.8 Hz) 2.95-3.00 (1H, br), 3.80-3.82 (2H, m), 3.91-3.92 (2H, m), 4.89-4.98 (2H, m), 5.58-5.68 (1H, m), 6.74-6.80 (1H, m), 6.93-7.02 (2H, m), 7.29-7.38 (4H, m).

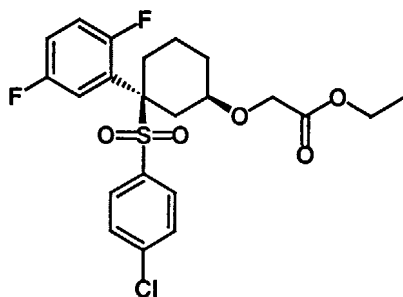
10

【0576】

(実施例 142)

【0577】

【化232】



20

【0578】

N, N - ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の実施例 93 からのシス - 3 - アルコール (87.0 mg、0.226 mmol) を、N, N - ジメチルホルムアミド (1 ml) 中の水素化ナトリウム (27.1 mg、鉍物油中 60% w/w、0.678 mmol) の懸濁液に滴下した。プロモ酢酸エチル (75.2 μl、0.678 mmol) を加え、反応物を室温で攪拌した。2 時間後、さらなる分量のプロモ酢酸エチル (75.2 μl、0.678 mmol) を加え、その混合物を室温でさらに 4 時間攪拌して、その後 3 時間半、90 ° に加熱した。次に反応物を冷却して、さらなる分量の水素化ナトリウム (27.1 mg、鉍物油中 60% w/w、0.678 mmol) 及びプロモ酢酸エチル (75.2 μl、0.678 mmol) を加え、再び 90 ° に加熱した。この温度で 4 時間後に、反応物を冷却し、水 (150 ml) で希釈して、酢酸エチル (3 × 100 ml) で抽出した。併合有機物をブライン (飽和、250 ml) で洗い、乾燥して (MgSO₄)、真空中で蒸発させ、粗生成物 (263 mg) を得た。この粗物質をシリカでのクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中 15% 酢酸エチルで溶出して、不純生成物 (32 mg) を得、ヘキサン中 15% 酢酸エチルで溶出する分取 TLC、続いて 100% ジクロロメタンで溶出する 2 回目の分取 TLC によってさらに精製して、生成物 (7 mg、7%) を得た。

30

40

【0579】

【化 2 3 3】

 ^1H NMR (400

MHz, CDCl_3), 1.22-1.38 (3H, m), 1.89-1.94 (1H, m), 2.00-2.05 (3H, br),
2.60-3.15 (2H, m), 3.19-3.26 (1H, m), 4.07 (2H, s), 4.16-4.26 (4H, m), 6.84-
6.95 (1H, m), 7.02-7.11 (2H, m), 7.39 (4H, s).

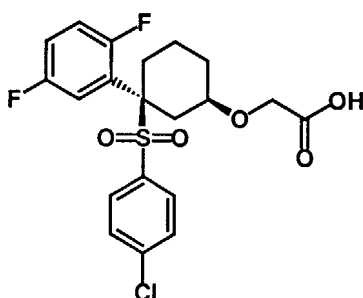
【 0 5 8 0】

(実施例 1 4 3)

10

【 0 5 8 1】

【化 2 3 4】



20

【 0 5 8 2】

四塩化炭素 (0 . 2 m l)、水 (0 . 3 m l) 及びアセトニトリル (0 . 2 m l) 中の、実施例 1 0 1 からのシス - アリルエーテル (5 0 . 0 m g、0 . 1 0 8 m m o l) を、(メタ) 過ヨウ素酸ナトリウム (9 5 . 0 m g、0 . 4 4 4 m m o l)、次いで水素化塩化ルテニウム (I I I) (2 . 2 m o l %、0 . 5 m g、2 . 3 8 m m o l) で処理した。室温で 2 時間攪拌した後、ジクロロメタン (2 m l) を加え、相を分離した。水相をジクロロメタン (3 × 5 m l) で抽出した。併合有機物を乾燥し (MgSO_4)、真空中で蒸発させて、褐色の残留物 (4 4 m g) を得た。この残留物をジエチルエーテル (1 0 m l) で希釈し、C e l i t e (登録商標) のパッドを通してろ過して、次に真空中で濃縮し、粗生成物 (3 4 m g) を得た。この物質を分取 T L C によって精製し、ジクロロメタン中 5 % メタノール、1 % 酢酸で溶出して、生成物 (2 7 m g、5 6 %) を得た。

30

【 0 5 8 3】

【化 2 3 5】

 ^1H NMR (400 MHz,

(CD_3) $_2\text{SO}$), 0.99-1.23 (2H, br), 1.70-1.86 (2H, br), 1.87-1.99 (1H, br), 2.55-
3.05 (2H, br), 3.09-3.22 (1H, br), 3.24-3.40 (2H, br), 3.85-4.05 (1H, br),
7.10-7.20 (2H, br), 7.25-7.35 (1H, br), 7.41 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.64 (2H, d,
 $J = 8.0$ Hz), 12.10-12.80 (1H, br).

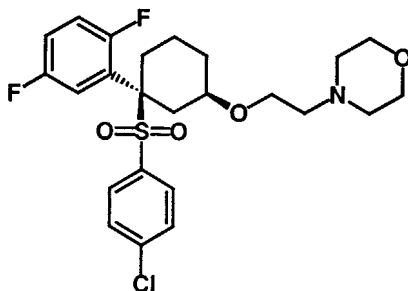
40

【 0 5 8 4】

(実施例 1 4 4)

【 0 5 8 5】

【化 2 3 6】



10

【 0 5 8 6】

ジクロロメタン/メタノール(1:1、10 ml)中の実施例101からのシス-アリルエーテル(100 mg、0.235 mmol)を-78℃に冷却した。そのフラスコを酸素で浄化し、次に飽和までオゾンで、そして再び酸素で、最後に窒素で浄化した。この混合物を室温に温め、ジメチルスルフィド(159 μl、2.35 mmol)を加えた。次のその反応物を放置して室温に温め、さらに16時間攪拌を続けた。真空中で溶媒を除去し、その残留物を水(10 ml)と酢酸エチル(10 ml)に分配した。水相を分離し、酢酸エチル(2×10 ml)で抽出した。併合有機物をブライン(飽和、40 ml)で洗い、乾燥して(MgSO₄)、真空中で蒸発させ、シクロヘキシルオキシアセトアルデヒド誘導体(102 mg、>99%)を得た。

20

【 0 5 8 7】

【化 2 3 7】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 1.16-1.25 (1H, br), 1.32-1.40 (1H, br), 1.90-1.96 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, br), 2.30-3.00 (2H, br), 3.18-3.23 (1H, m), 4.09 (2H, s), 6.84-6.91 (1H, m), 7.03-7.09 (2H, m), 7.36-7.41 (4H, m), 9.68 (1H, s).

【 0 5 8 8】

30

次に、ジクロロエタン(10 ml)中の前記アルデヒド(102 mg、0.238 mmol)をモルホリン(22.9 μl、0.262 mmol)で処理した。室温で2時間攪拌した後、この混合物をトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(202 mg、0.852 mmol)及び氷酢酸(1 ml)で処理した。室温でさらに1時間半後、真空中で溶媒を除去し、その残留物をジクロロメタン(5 ml)と炭酸水素ナトリウム(飽和水溶液、5 ml)に分配した。有機相をVarian Bond Elut(登録商標)カートリッジで分離し、SCX Varian Bond Elut(登録商標)カートリッジで精製した。溶媒を真空中で除去して、生成物(80 mg、67%)を得た。

【 0 5 8 9】

【化 2 3 8】

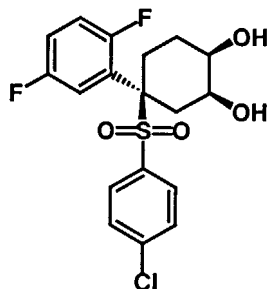
40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 1.15-1.32 (2H, m), 1.87-1.99 (4H, m), 2.47-2.49 (4H, m), 2.54 (2H, t, J= 6.0 Hz), 2.60-3.00 (2H, br), 3.08-3.16 (1H, br), 3.56-3.63 (2H, m), 3.70 (4H, t, J= 4.6 Hz), 6.84-6.90 (1H, m), 7.03-7.08 (2H, m), 7.36-7.41 (4H, m); ms. (ES⁺), 500 (M⁺+1), 324 (M⁺+175), 193 (M⁺+306).

【 0 5 9 0】

50

(実施例 1 4 5)
 【 0 5 9 1 】
 【 化 2 3 9 】



10

【 0 5 9 2 】

テトラヒドロフラン / 水 (3 : 1、8 m l) 中の、実施例 3 4 からのシクロヘキセン (4 9 3 m g、1 . 3 4 m m o l) 及び N - メチルモルホリン - N - オキシド (2 0 4 m g、1 . 7 4 m m o l) を、四酸化オスミウム (1 0 7 μ l、t - B u O H 中 2 . 5 重量 %、0 . 3 4 2 m m o l) を添加する間攪拌した。混合物を室温で 2 4 時間攪拌し、その後さらなる分量の四酸化オスミウム (1 0 7 μ l、t - B u O H 中 2 . 5 重量 %、0 . 3 4 2 m m o l) を加えて、さらに 5 時間攪拌を続けた。その反応混合物を亜硫酸水素ナトリウム (飽和水溶液、1 5 m l) で希釈し、その後酢酸エチル (3 \times 1 5 m l) で抽出した。併合有機物をブライン (飽和、5 0 m l) で洗い、乾燥して (M g S O ₄)、真空中で蒸発させ、生成物 (8 8 : 1 2 シス : トランス) (5 0 9 m g、9 4 %) を得た。

20

【 0 5 9 3 】

【 化 2 4 0 】

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), 1.31-1.39 (1H, m), 1.92 (1H, qd, J= 14.6 Hz and J= 3.1 Hz), 2.40-2.62 (4H, br), 3.33-3.38 (1H, m), 3.78 (1H, d, J= 2.7 Hz), 6.97-7.10 (1H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.43 (2H, d, J= 8.5 Hz), 7.52 (2H, d, J= 8.6 Hz).

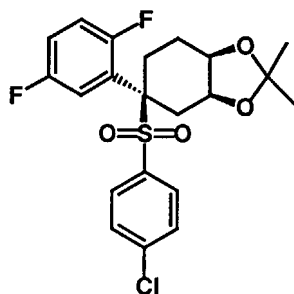
30

【 0 5 9 4 】

(実施例 1 4 6)

【 0 5 9 5 】

【 化 2 4 1 】



40

【 0 5 9 6 】

アセトン (3 m l) 中の実施例 1 4 5 からのジオールの混合物 (1 0 0 m g、0 . 2 4 9 m m o l) をパラ - トルエンスルホン酸一水和物 (3 0 . 0 m g、0 . 1 5 8 m m o l) で処理し、この混合物を室温で攪拌した。4 時間後、さらなる分量のパラ - トルエンスルホン酸一水和物 (5 0 . 0 m g、0 . 2 6 3 m m o l) を加え、その反応混合物を 6 0 に 1 時間加熱して、その後室温でさらに 2 4 時間攪拌を継続した。次に真空中で溶媒を

50

除去し、その残留物を酢酸エチル（10 ml）と炭酸水素ナトリウム（飽和水溶液、10 ml）に分配した。水相を分離し、酢酸エチル（2 × 10 ml）で抽出した。次に併合有機物をブライン（飽和、50 ml）で洗い、乾燥して（ MgSO_4 ）、真空中で蒸発させ、粗生成物（77 mg）を得た。この物質をシリカでのクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中20%酢酸エチルで溶出して、その後分取TLCによってさらに精製し、ヘキサン中30%酢酸エチルで溶出して、生成物（7.7 mg、7%）を得た。

【0597】

【化242】

^1H NMR (400 MHz,

10

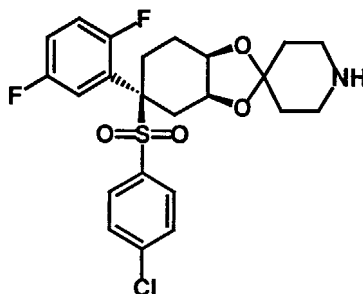
CDCl_3), 1.31 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.59-1.66 (1H, m), 2.14-2.20 (1H, m), 2.26-2.32 (1H, m), 2.35-2.42 (1H, m), 2.54-2.58 (1H, br), 2.81-2.86 (1H, br), 3.95-4.03 (2H, m), 6.83-6.89 (1H, m), 7.03-7.11 (2H, m), 7.36-7.41 (4H, m).

【0598】

（実施例147）

【0599】

【化243】



20

【0600】

トルエン（3 ml）中の実施例145からのジオールの混合物（100 mg、0.249 mmol）を、N-Fmoc-4-ピペリドン（240 mg、0.747 mmol）及びパラ-トルエンスルホン酸一水和物（10 mg）で処理した。この混合物をDean-Stark条件下で加熱還流した。3時間後、真空中で溶媒を除去し、粗生成物（420 mg）を得た。この物質をシリカでのクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中25%酢酸エチルで溶出して、保護されたアセタール（148 mg、84%）を得た。

30

【0601】

この物質をジクロロメタン（5 ml）中20%ジエチルアミンで処理した。室温で16時間攪拌した後、真空中で溶媒を除去し、粗生成物（343 mg）を得た。この物質をシリカでのクロマトグラフィーによって精製し、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア（90:8:1）で溶出して、生成物（40 mg、39%）を得た。

40

【0602】

【化244】

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3), 1.58-1.70

(3H, br), 1.83-1.88 (2H, m), 2.17 (1H, dt, $J = 10.2$ Hz and $J = 2.0$ Hz), 2.31-2.58 (3H, br), 2.84-3.02 (3H, m), 3.00 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.97-4.03 (2H, m), 6.81-6.88 (1H, m), 7.02-7.11 (2H, m), 7.34-7.40 (4H, m).

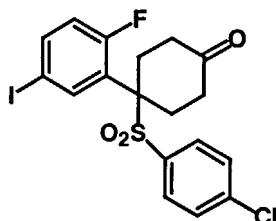
【0603】

50

(実施例 1 4 8)

【 0 6 0 4 】

【 化 2 4 5 】



10

【 0 6 0 5 】

実施例 1 及び 2 の方法によって製造した。実施例 1 の工程のために使用したスルホンは、2, 5 - ジフルオロベンジルブロミドの代わりに 2 - フルオロ - 5 - ヨードベンジルブロミドを使用して、中間体 1 と同じようにして得た。

【 0 6 0 6 】

【 化 2 4 6 】

^1H NMR (360MHz, CDCl_3) 2.18 (2H, dt, $J=5.5$, 16.4Hz), 2.52-2.59 (4H, m), 2.97-3.06 (2H, m), 6.76 (1H, dd, $J=8.6$, 12.7Hz), 7.36-7.44 (4H, m), 7.56 (1H, dd, $J=2.1$, 7.5Hz), 7.69-7.73 (1H, m).

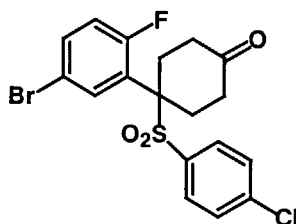
20

【 0 6 0 7 】

(実施例 1 4 9)

【 0 6 0 8 】

【 化 2 4 7 】



30

【 0 6 0 9 】

実施例 1 及び 2 の方法によって製造した。実施例 1 の工程のために使用したスルホンは、2, 5 - ジフルオロベンジルブロミドの代わりに 2 - フルオロ - 5 - ブロモベンジルブロミドを使用して、中間体 1 と同じようにして得た。

【 0 6 1 0 】

【 化 2 4 8 】

^1H NMR (360MHz, CDCl_3) 2.19 (2H, dt, $J=5.2$, 16.3Hz), 2.53-2.59 (4H, m), 2.98-3.06 (2H, m), 6.88 (1H, dd, $J=8.7$, 12.5Hz), 7.37-7.55 (6H, m).

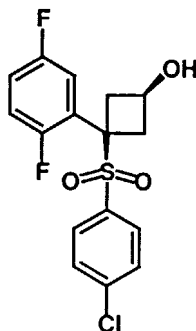
40

【 0 6 1 1 】

(実施例 1 5 0)

【 0 6 1 2 】

【化 2 4 9】



10

【0 6 1 3】

THF (100 ml) 中の中間体 1 (10 g) の溶液を -30 に冷却して、n-BuLi (ヘキサン中 1.6 M、22 ml) でゆっくりと処理した。その反応物を 30 分間攪拌し、次にエピクロロヒドリンで処理して、室温に温め、30 分間還流した。その反応混合物を冷却し、蒸発させて、水/EtOAc に分配した。水層を乾燥し、ろ過して、蒸発させた。カラムクロマトグラフィーによって精製して、該アルコール (5 g、42%) を白色固体として得た。

【0 6 1 4】

【化 2 5 0】

20

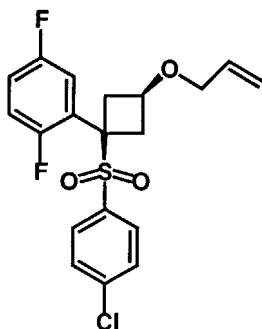
^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) 7.41-7.35 (4H, m), 7.04-6.97 (1H, m), 6.85-6.76 (2H, m), 4.34-4.24 (1H, m), 3.59 (1H, d, $J = 10.7\text{Hz}$), 3.13-3.11 (4H, m).

【0 6 1 5】

(実施例 1 5 1)

【0 6 1 6】

【化 2 5 1】



30

【0 6 1 7】

DMF (20 ml) 中の実施例 150 からアルコール (3 g) の溶液を、水素化ナトリウム (1.5 当量) 及び臭化アリル (2 当量) で処理し、室温で 1 時間攪拌した。その反応混合物を 1 N HCl と酢酸エチルで希釈した。有機相を洗い、乾燥して、ろ過し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィーによって精製して、該アリルエーテル (3 g、89%) を白色固体として得た。

40

【0 6 1 8】

【化 2 5 2】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.39-7.34 (4H, m), 7.04-6.99 (1H, m), 6.95-6.91 (1H, m), 6.85-6.79 (1H, m), 5.94-5.85 (1H, m), 5.29-5.17 (2H, m), 3.94-3.84 (3H, m), 3.23-3.18 (2H, m), 3.00-2.95 (2H, m).

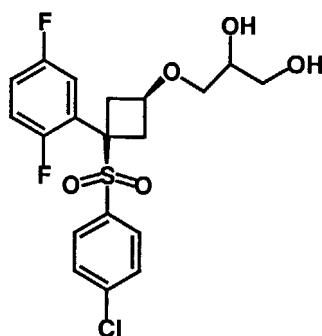
【 0 6 1 9 】

(実施例 1 5 2)

10

【 0 6 2 0 】

【化 2 5 3】



20

【 0 6 2 1 】

実施例 1 5 1 からのアリルエーテル (2 g) の溶液を t -BuOH (2 0 m l)、THF (2 0 m l) 及び水 (1 m l) に溶解し、 N -メチルモルホリン- N -オキシド (3 当量) 及び OSO_4 (t -BuOH 中 2 . 5 重量 % 溶液、2 m l) で処理して、室温で 1 時間攪拌した。その反応混合物を亜硫酸ナトリウム (3 当量) で処理し、1 0 分間攪拌して、その後水 / EtOAc で希釈した。有機相を乾燥し、ろ過して、蒸発させた。カラムクロマトグラフィーによって精製して、該ジオール (2 . 1 g、9 7 %) を白色固体として得た。

30

【 0 6 2 2 】

【化 2 5 4】

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) 7.37 (4H, s), 7.05-6.98 (1H, m), 6.93-6.88 (1H, m), 6.83-6.77 (1H, m), 3.99-3.87 (2H, m), 3.79-3.64 (2H, m), 3.53-3.44 (2H, m), 3.25-3.19 (2H, m), 3.03-2.97 (2H, m), 2.83 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 2.09 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$).

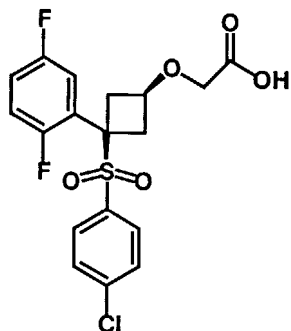
【 0 6 2 3 】

(実施例 1 5 3)

40

【 0 6 2 4 】

【化 2 5 5】



10

【 0 6 2 5】

実施例 1 5 2 からのジオールの溶液 (2 g) をメタノール (20 ml) 及び水 (20 ml) に溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム (3 当量) で処理して、室温で 10 分間攪拌した。その反応混合物をエーテルと水で希釈した。有機相を洗い、乾燥して、ろ過し、真空中で蒸発させて、対応するアルデヒドを得た。この化合物を t - B u O H (20 ml) 及び水 (6 ml) に溶解し、Na C l O₂ (3 当量) 及び Na H₂ P O₄ · 2 H₂ O (1.05 当量) で処理して、室温で 1 時間攪拌した。その反応混合物を 1 N H C l、酢酸エチル及び水で反応停止させた。有機相を洗い、乾燥して、ろ過し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィーによって精製して、該酸 (1.2 g、81%) を白色固体として得た。

20

【 0 6 2 6】

【化 2 5 6】

¹H NMR (360 MHz, DMSO) 12.8 (1H, brs), 7.62-7.60 (2H, m), 7.43-7.39 (2H, m), 7.32-7.03 (3H, m), 3.99 (2H, s), 3.92 (1H, qt, J= 7.4Hz), 3.07-2.96 (4H, m).

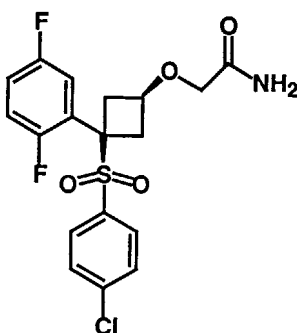
【 0 6 2 7】

(実施例 1 5 4)

【 0 6 2 8】

30

【化 2 5 7】



40

【 0 6 2 9】

実施例 1 5 3 からの酸 (0.8 g) の溶液を酢酸エチル (10 ml) に溶解し、C₆F₅OH (1.5 当量) 及び D C C (1.5 当量) で処理して、室温で 15 分間攪拌した。その反応混合物をろ過し、真空中で蒸発させて、さらなる精製を行わずに使用した。

【 0 6 3 0】

D C M (3.33 ml) 中の、生じた活性エステル (約 0.64 mmol) の溶液をアンモニアガスで処理し、室温で 10 分間攪拌した。その反応混合物を真空中で蒸発させ、カラムクロマトグラフィーによって精製して、該アミド (120 mg、45%) を白色固体として得た。

50

【 0 6 3 1 】

【 化 2 5 8 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO) 7.61 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.41 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.30-6.99 (5H, m), 3.95-3.88 (1H, m), 3.76 (2H, s), 3.09-2.93 (4H, m).

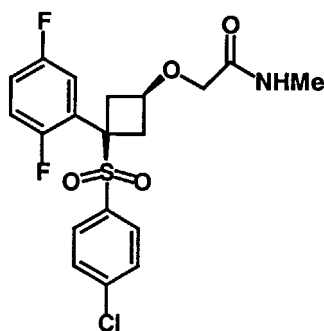
【 0 6 3 2 】

(実施例 1 5 5)

【 0 6 3 3 】

【 化 2 5 9 】

10



20

【 0 6 3 4 】

実施例 1 5 4 と類似した手順により、47%の収率で製造した。

【 0 6 3 5 】

【 化 2 6 0 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO) 7.70 (1H, brd), 7.63-7.61 (2H, m), 7.41-7.40 (2H, m), 7.32-7.27 (1H, m), 7.17-7.09 (1H, m), 7.07-7.02 (1H, m), 3.95-3.85 (1H, m), 3.80 (2H, s), 3.04-3.01 (4H, m), 2.61 (3H, d, $J = 4.8\text{Hz}$).

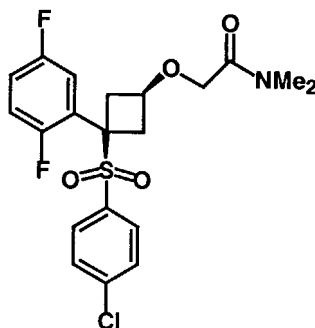
【 0 6 3 6 】

(実施例 1 5 6)

【 0 6 3 7 】

【 化 2 6 1 】

30



40

【 0 6 3 8 】

実施例 1 5 4 と類似した手順により、35%の収率で製造した。

【 0 6 3 9 】

【化 2 6 2】

^1H NMR (400 MHz, DMSO) 7.63-7.61 (2H, m), 7.42-7.40 (2H, m), 7.33-7.25 (1H, m), 7.17-7.01 (2H, m), 4.10 (2H, s), 3.95-3.85 (1H, m), 3.08-2.94 (4H, m), 2.88 (3H, s), 2.79 (3H, s).

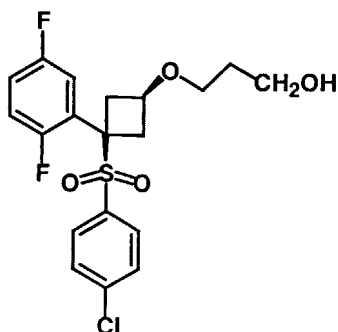
【 0 6 4 0 】

(実施例 1 5 7)

【 0 6 4 1 】

【化 2 6 3】

10



20

【 0 6 4 2 】

THF (15 ml) 中の実施例 1 5 1 からのアリルエーテル (0.6 g) の溶液を -10 に冷却し、THF 中のボラン (1.0 M、1.5 当量) の溶液で処理した。その反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後再び -10 に冷却して、4 N NaOH 及び H_2O_2 で処理した。その反応混合物を室温に温め、ブラインで洗って、乾燥し、ろ過して、蒸発させた。カラムクロマトグラフィーによって精製して、該アルコール (350 mg、56%) を白色固体として得た。

【 0 6 4 3 】

【化 2 6 4】

30

 ^1H NMR (360 MHz,

CDCl_3) 7.37 (4H, s), 7.05-6.98 (1H, m), 6.94-6.89 (1H, m), 6.85-6.78 (1H, m), 3.91-3.78 (3H, m), 3.54 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.22-3.17 (2H, m), 2.99-2.96 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 1.84 (2H, qt, $J=5.8\text{Hz}$).

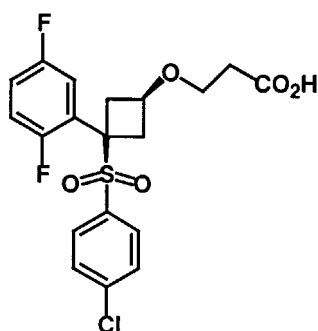
【 0 6 4 4 】

(実施例 1 5 8)

【 0 6 4 5 】

【化 2 6 5】

40



50

【 0 6 4 6 】

実施例 1 5 7 からアルコール (3 3 0 m g) の溶液を CCl_4 (2 m l)、 MeCN (2 m l)、水 (3 m l) に溶解し、 $\text{RuO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 m g) 及び過ヨウ素酸ナトリウム (8 0 0 m g) で処理して、1 時間強く攪拌した。その反応混合物を DCM で希釈して、有機層を乾燥し、ろ過して、蒸発させた。カラムクロマトグラフィーによって精製して、該酸を固体 (1 0 0 m g、2 9 %) として得た。

【 0 6 4 7 】

【 化 2 6 6 】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.37 (4H, s),
7.04-6.99 (1H, m), 6.94-6.90 (1H, m), 6.84-6.78 (1H, m), 3.89 (1H, qt, $J=$
7.4Hz), 3.67-3.64 (2H, m), 3.23-3.18 (2H, m), 3.01-2.96 (2H, m), 2.66-2.63
(2H, m).

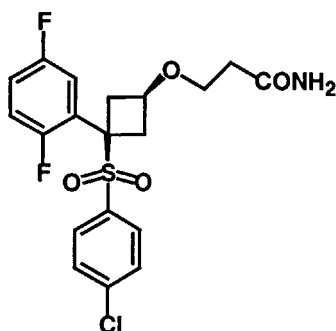
10

【 0 6 4 8 】

(実施例 1 5 9)

【 0 6 4 9 】

【 化 2 6 7 】



20

【 0 6 5 0 】

実施例 1 5 8 から酸の溶液を、実施例 1 5 4 で述べた条件を用いて 8 1 % の収率で対応するアミドに変換した。

30

【 0 6 5 1 】

【 化 2 6 8 】

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) 7.38 (4H, s), 7.05-6.99 (1H, m),
6.93-6.88 (1H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 6.42 (1H, brs), 5.39 (1H, brs), 3.95
(1H, qt, $J= 7.4\text{Hz}$), 3.65-3.62 (2H, m), 3.27-3.20 (2H, m), 3.05-2.99 (2H, m),
2.54 (2H, t, $J= 5.6\text{Hz}$).

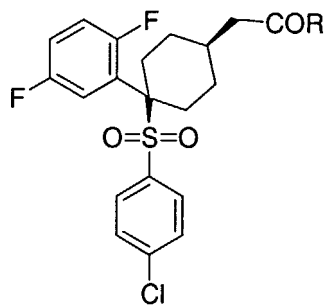
40

【 0 6 5 2 】

(実施例 1 6 0 から 1 7 7)

【 0 6 5 3 】

【化 2 6 9】



10

【 0 6 5 4 】

これらの実施例を、中和の前に適切なアミン遊離塩基又はアミン塩を使用して、下記の用法によって製造した。

【 0 6 5 5 】

ジクロロメタン (5 m l) 中のシス 4 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 4 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) シクロヘキサン酢酸 (実施例 5 0 、 0 . 1 5 g 、 0 . 3 5 m m o l) の攪拌懸濁液に、塩化オキサリル (0 . 0 5 m l 、 0 . 5 7 m m o l) 及びジメチルホルムアミド (1 滴) を加えた。30 分後、その溶液を小容量に蒸発させ、その残留物のジクロロメタン (5 m l) 中の溶液に所望アミン (1 . 7 5 m m o l) を加えた。その溶液を 20 分間攪拌した後、溶媒を真空中で除去し、その残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、イソヘキサン中漸増濃度の酢酸エチル (2 5 % 、 5 0 %) で溶出した。該生成物を含む分画を蒸発させて、該生成物アミドを得た。適宜に、適切な濃度のイソヘキサン中酢酸エチル、酢酸エチル又は酢酸エチル中メタノールを使用して、シリカゲルでのクロマトグラフィー精製を実施した。

20

【 0 6 5 6 】

【表 1 2】

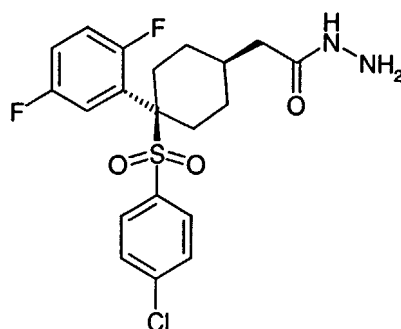
実施例番号	R	MS m/z (M+H)	融点
160	NH-シクロブチル	482,484	192-193°C
161	NH ₂	428,430	187-189°C
162	NHMe	442,444	200-201°C
163	NHEt	456,458	146-147°C
164	NH ⁿ Pr	470,472	150-151°C
165	NH ⁱ Pr	470,472	124-125 °C
166	NMe ₂	456,458	
167	NHCH ₂ CH ₂ Ph	532,534	
168	NHCH ₂ CF ₃	510,512	
169		546,548	
170	NHCH ₂ -シクロプロピル	482,484	187-188°C
171	NH-シクロペンチル	496,498	182-183°C
172	NH-シクロプロピル	468,470	145-147 °C
173	NH ⁿ Bu	484,486	油
174	NH ⁱ Bu	484,486	102-110 °C
175	NHCH(Et) ₂	498,500	89-92 °C
176	NH-アリル	468,470	132-134 °C
177	NHNH ⁱ Bu	499,501	

【 0 6 5 7 】

(実施例 1 7 8)

【 0 6 5 8 】

【 化 2 7 0 】



【 0 6 5 9 】

段階 (1)

DCM (50 ml) 中の実施例 50 からの酸 (1 g) 及び酢酸エチル (30 ml) の溶液に、ペンタフルオロフェノール (1.5 当量) 及び DCC (1.5 当量) を加え、室温で 1 時間攪拌した。その反応混合物を真空中で蒸発させ、酢酸エチル中に取り、ろ過した。ろ液を真空中で蒸発させて、さらなる精製を行わずに以後の反応で使用するのに十分な純度のペンタフルオロフェノールエステルを生成した。

【 0660 】

段階 (2)

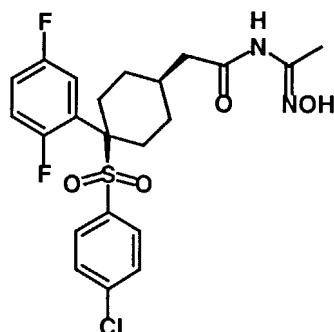
無水 THF (3 ml) に溶解した、窒素下の、段階 (1) で製造した活性エステル (200 mg、0.33 mmol) に、ヒドラジン (THF 中 1 M 溶液、1.3 ml、1.32 mmol) を加えた。3 時間後、この反応物を濃縮し、水で希釈して、酢酸エチル (× 3) で抽出し、水、ブラインで洗って、乾燥し ($MgSO_4$)、ろ過して、蒸発させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 イソヘキサン / 酢酸エチルから酢酸エチル + 3 % トリエチルアミンまで) によって精製して、白色固体 (50 mg) を得た。MS (EI +) 444 (MH +) 。

【 0661 】

(実施例 179)

【 0662 】

【 化 271 】



【 0663 】

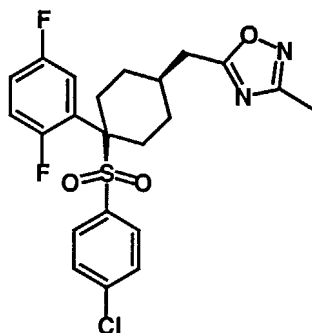
DMF 中の実施例 178 の段階 (1) からの活性エステルの溶液を室温でアセトアミドキシムによって処理した。この反応混合物を 30 分間攪拌し、酢酸エチルで希釈して、水で洗い、乾燥して、ろ過し、真空中で蒸発させた。カラムクロマトグラフィーによって精製して、所望生成物を白色固体 (180 mg、100 %) として得た。MS MH + 485 (487) 。

【 0664 】

(実施例 180)

【 0665 】

【 化 272 】



10

20

30

40

50

【 0 6 6 6 】

T H F (5 m l) 中の実施例 1 7 9 からのオキシム (1 0 0 m g) の溶液をカリウム t e r t - ブトキシド溶液 (3 当量) で処理し、室温で 1 5 分間攪拌した。その反応混合物を水及び酢酸エチルで希釈した。有機相を洗い、乾燥して、ろ過し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィーによって精製して、所望生成物 (6 5 m g 、 6 2 %) を白色固体として得た。M S M H + 4 6 7 (4 6 9) 。

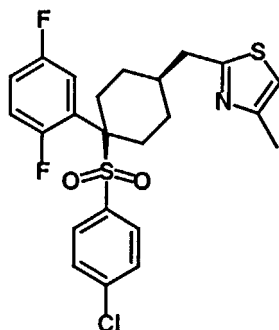
【 0 6 6 7 】

(実施例 1 8 1)

【 0 6 6 8 】

【 化 2 7 3 】

10



20

【 0 6 6 9 】

実施例 1 6 1 からのアミド (1 0 0 m g) の溶液をジオキサンに溶解し、L a w e s s o n 試薬で処理して、室温で一晩攪拌した。この反応混合物をろ過し、ろ液を真空中で蒸発させた。カラムクロマトグラフィーによって精製して、チオアミド (5 0 m g 、 5 2 %) を白色固体として得た。エタノール (2 m l) 中の前記チオアミド (4 0 m g) の溶液をクロロアセトン (1 . 3 当量) で処理し、4 時間還流した。その反応混合物を真空中で蒸発させた。ヘキサン - 酢酸エチルからの粉碎によって所望生成物 (2 6 m g 、 5 9 %) を白色固体として得た。M S M H + 4 8 2 (4 8 4) 。

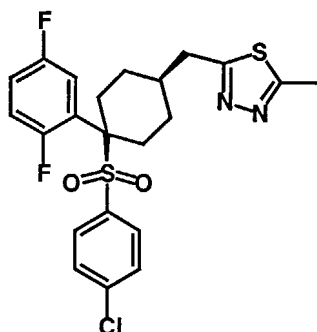
【 0 6 7 0 】

(実施例 1 8 2)

【 0 6 7 1 】

【 化 2 7 4 】

30



40

【 0 6 7 2 】

D M F 中の実施例 1 7 8 、段階 (1) からの活性エステルの溶液を酢酸ヒドラジドで処理し、室温で 1 5 分間攪拌した。この反応混合物をエーテルで希釈し、沈殿物をろ過して収集し、エーテルで数回洗って、中間体、ジアシルヒドラジドを白色固体として得た。ジオキサン中の前記化合物 (1 0 0 m g) の溶液をL a w e s s o n 試薬 (2 当量) で処理し、室温で 1 時間攪拌した。その反応混合物を真空中で蒸発させた。カラムクロマトグラフィーによって精製して、所望生成物 (5 5 m g 、 5 2 %) を白色固体として得た。M S M H + 4 8 3 (4 8 5) 。

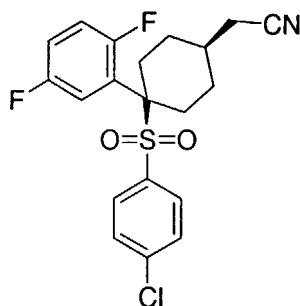
50

【 0 6 7 3 】

(実 施 例 1 8 3)

【 0 6 7 4 】

【 化 2 7 5 】



10

【 0 6 7 5 】

テトラヒドロフラン (1 m l) 中の、実施例 1 2 8 からのシスアミド (4 6 m g) 及びピリジン (0 . 0 5 3 m l) の溶液に、無水トリフルオロ酢酸 (0 . 0 5 6 m l) を加えた。その溶液を室温で 2 時間攪拌し、その間に 0 . 5 M H C l (水溶液) 及び酢酸エチルを加えた。有機相を乾燥し (M g S O ₄)、小容量に蒸発させて、シリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製し、イソヘキサン : 酢酸エチル (5 : 1) で溶出して、所望生成物を無色の固体として得た。

20

【 0 6 7 6 】

【 化 2 7 6 】

¹H NMR

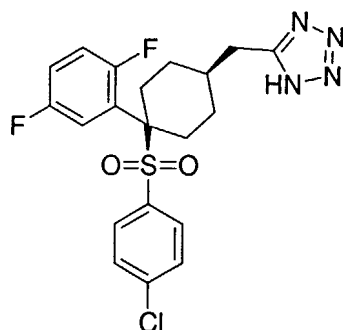
(360MHz, CDCl₃) δ 1.61-1.70 (2H, m), 1.86-1.94 (2H, m), 2.03-2.10 (1H, m), 2.42-2.45 (4H, m), 2.51(2H, d J 8.0Hz), 6.8 (1H, m), 7.02-7.09(2H, m), 7.30 (2H, d J 8.6Hz), 7.36(2H, d J 8.7Hz).

【 0 6 7 7 】

(実 施 例 1 8 4)

【 0 6 7 8 】

【 化 2 7 7 】



40

【 0 6 7 9 】

ジメチルホルムアミド (0 . 5 m l) 中の実施例 1 8 3 からのニトリル (0 . 4 3 g) の溶液に、塩化アンモニウム (0 . 1 5 g) 及びアジ化ナトリウム (0 . 1 5 g) を加え、その混合物を 1 0 0 で 1 2 時間加熱した。0 . 2 M H C l (5 m l) 及び酢酸エチル (5 m l) を加え、有機相を水で洗って (5 回)、乾燥した (M g S O ₄)。溶媒を真空中で除去し、その残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して (酢酸エチル、酢酸エチル中 5 % メタノールで溶出)、所望生成物を得た。M S m / z 4 5

50

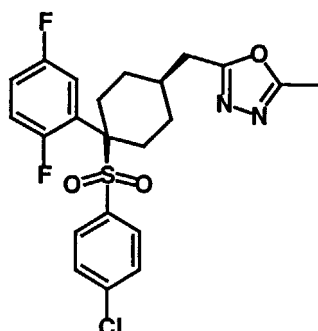
1 (M - H)。

【0680】

(実施例185)

【0681】

【化278】



10

【0682】

実施例183からのニトリル(300mg)をメタノール(3ml)及びエーテル(20ml)に溶解し、0℃に冷却して、10分間HClガスで処理した。その反応容器に栓をして、室温で一晩放置した。その反応混合物を真空中で蒸発させ、イミド酸エーテルヒドロクロリド塩(350mg、約100%)を白色固体として得た。

20

【0683】

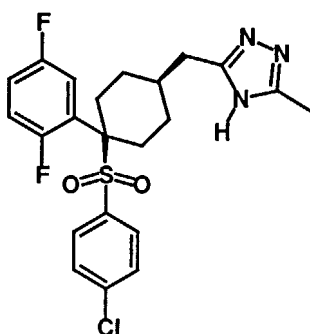
メタノール(10ml)中の前記イミド酸エーテルヒドロクロリド塩(100mg)の溶液を酢酸ヒドラジド(1.5当量)で処理し、室温で5分間攪拌した。その反応混合物を真空中で蒸発させ、Dowtherm Aに取って、塩化アンモニウム(100mg)で処理し、190℃で2時間加熱した。その反応混合物を冷却し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、所望生成物(24mg、24%)を白色固体として得た。MS MH+467(469)。

【0684】

(実施例186)

【0685】

【化279】



30

40

【0686】

メタノール(10ml)中の実施例178からのヒドラジド(160mg)の懸濁液を、エタノール(1ml)中のアセトアミジン(2当量)の溶液で処理し、室温で一晩攪拌して、その後2時間還流した。その反応混合物を真空中で蒸発させ、N-メチルピロリジノン(2ml)及びキシレン(30ml)に溶解して、水を共沸除去しながら一晩還流した。その反応混合物を真空中で蒸発させ、酢酸エチルに溶解して、水で洗った(3回)。有機相を乾燥し、ろ過して、蒸発させた。カラムクロマトグラフィーによって精製して、所望生成物(137mg、76%)を白色固体として得た。MS MH+466(468)。

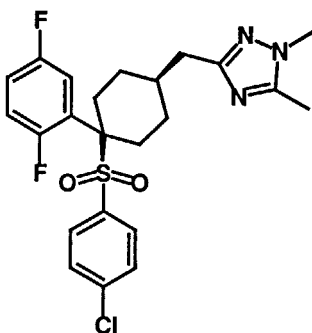
50

【 0 6 8 7 】

(実 施 例 1 8 7)

【 0 6 8 8 】

【 化 2 8 0 】



10

【 0 6 8 9 】

DMF (1 m l) 中の実施例 1 8 6 からのトリアゾール (5 0 m g) の溶液を水素化ナトリウム (1 . 1 当量) で処理し、5 分後にヨウ化メチル (1 . 5 当量) で処理した。1 時間後、その反応混合物を酢酸エチルと水で希釈した。有機層を水で洗い、乾燥して、ろ過し、真空中で蒸発させた。カラムクロマトグラフィーによって精製して、所望生成物 (3 3 m g 、 6 4 %) を白色固体として得た。¹ H N M R は、この化合物が N 1 / N 2 メチル化位置異性体の混合物であることを示唆した。M S M H + 4 8 0 (4 8 2) 。

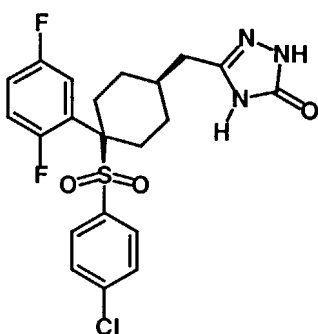
20

【 0 6 9 0 】

(実 施 例 1 8 8)

【 0 6 9 1 】

【 化 2 8 1 】



30

【 0 6 9 2 】

トルエン中の実施例 1 7 8 、段階 (1) からの活性エステル (2 0 0 m g) の溶液を、DMF 中のセミカルバジドヒドロクロリド (1 . 1 当量) 及びトリエチルアミン (2 . 2 当量) の懸濁液で処理し、室温で 3 0 分間攪拌した。その反応混合物をエーテルで希釈し、ろ過した。その残留物をエーテルで洗って、粗アシルセミカルバジドを白色固体として得た。

40

【 0 6 9 3 】

1 M N a O H 溶液 (2 0 m l) 中のこの物質 (1 5 0 m g) の懸濁液及び少量の 1 , 4 - ジオキサンを一晩還流した。その反応混合物を冷却し、1 M H C l で酸性化した。生じた沈殿物をろ過して収集し、水及びエーテルで数回洗って、真空中で乾燥し、所望生成物を白色固体として得た。M S M H + 4 6 8 (4 7 0) 。

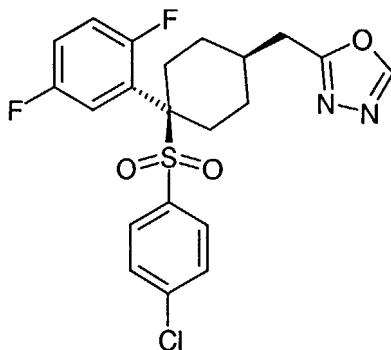
【 0 6 9 4 】

(実 施 例 1 8 9)

【 0 6 9 5 】

50

【化 2 8 2】



10

【 0 6 9 6】

実施例 1 7 8 で製造したヒドラジド (4 0 m g 、 0 . 0 9 m m o l) をオルトギ酸トリエチル (3 m l) に溶解し、 1 5 0 で 1 8 時間加熱した。反応物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (1 : 1 イソヘキサン / 酢酸エチル) によって精製して、無色のガラス状固体 (1 2 m g) を得た。

【 0 6 9 7】

【化 2 8 3】

¹H NMR

20

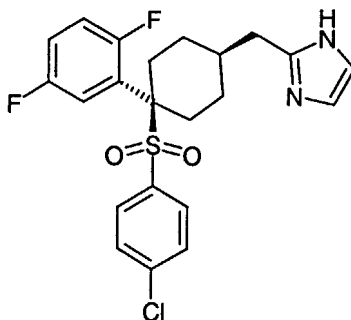
(CDCl₃) 1.55-1.62 (2H, m), 1.77-1.82 (2H, m), 2.20-2.28 (1H, m), 2.44 (1H, s), 2.50 (3H, dd, J= 5.5, 14.5Hz), 3.07 (2H, d, J= 7.8Hz), 6.80-6.87 (1H, m), 7.01-7.09 (2H, m), 7.31-7.38 (4H, m), 8.36 (1H, s).

【 0 6 9 8】

(実施例 1 9 0)

【 0 6 9 9】

【化 2 8 4】



30

【 0 7 0 0】

40

窒素下で THF (8 0 m l) に溶解し、 0 に冷却した、実施例 5 0 で製造した酸 (1 . 0 g 、 2 . 3 m m o l) に、トリエチルアミン (0 . 4 m l 、 2 . 8 m m o l) 及びイソブチルクロロホルメート (0 . 3 6 m l 、 2 . 8 m m o l) を加えた。反応物を 0 で 2 時間攪拌し、その後反応混合物中の固体をろ過によって除去した。ろ液を再び 0 に冷却し、水 (1 0 m l) 中の水素化ホウ素ナトリウム (4 3 5 m g) を滴下して、その反応物を 1 時間攪拌した。反応物を濃縮し、酢酸エチルで希釈して、水、ブラインで洗い、乾燥して (M g S O ₄) 、ろ過し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (1 : 1 イソヘキサン / 酢酸エチル) によって精製して、アルコール (0 . 9 6 g) を得た。

【 0 7 0 1】

D C M (2 0 m l) に溶解した前記アルコール (4 0 0 m g 、 0 . 9 7 m m o l) に、

50

D e s s - M a r t i n ペリオジナン (4 5 3 m g 、 1 . 1 m m o l) を加えた。反応物を 1 時間攪拌し、その後 C e l i t e (登録商標) のパッドを通してろ過し、ろ液を蒸発させて、その残留物をフラッシュクロマトグラフィー (2 : 1 イソヘキサン / 酢酸エチル) によって精製して、アルデヒド (2 5 0 m g) を得、それをエタノール (5 m l) に溶解して、0 °C に冷却し、グリオキサール (4 0 % w / w 水溶液、0 . 2 m l) 及びアンモニア (2 5 % w / w 水溶液、1 m l) で処理した。3 0 分後、その反応物を放置して室温に温め、1 5 分間攪拌した。濃縮後、その残留物をブラインで希釈し、酢酸エチルで抽出した (× 3) 。有機抽出物を乾燥し (M g S O ₄) 、ろ過して、蒸発させ、該イミダゾールを白色固体 (1 5 0 m g) として得た。

【 0 7 0 2 】

10

【 化 2 8 5 】

¹H NMR (CDCl₃) 1.45-1.55

(2H, m), 1.70-1.75 (2H, m), 2.17-2.22 (1H, m), 2.46 (4H, dd, J = 5.6, 14.0Hz), 2.88 (2H, d, J = 7.7Hz), 6.78-6.85 (1H, m), 6.98 (2H, s), 7.00-7.05 (2H, m), 7.31-7.36 (4H, M), 9.1-9.8 (1H, br).

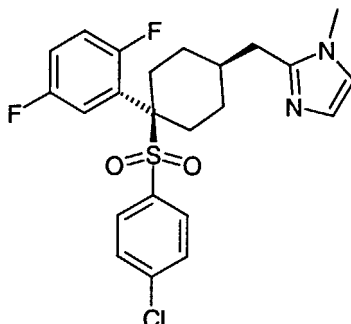
【 0 7 0 3 】

(実施例 1 9 1)

20

【 0 7 0 4 】

【 化 2 8 6 】



30

【 0 7 0 5 】

実施例 1 9 0 で製造したイミダゾール (3 5 m g 、 0 . 0 7 8 m m o l) を無水 D M F (2 m l) に溶解し、炭酸カリウム (5 3 m g 、 0 . 3 9 m m o l) 及びヨードメタン (6 μ l 、 0 . 0 9 6 m m o l) で処理して、4 8 時間攪拌した。その反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した (× 3) 。有機抽出物を乾燥し (M g S O ₄) 、ろ過して、蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル) によって精製して、白色固体 (8 m g) を得た。

【 0 7 0 6 】

40

【 化 2 8 7 】

¹H NMR (CDCl₃) 1.51-1.59 (1H, m), 1.80 (4H, dd, J = 3.9, 10.5Hz), 2.19-2.26 (1H, m), 2.42-2.57 (3H, m), 2.80 (2 H, d, J = 7.7Hz), 3.60 (3 H, s), 6.79 (1 H, d, J = 1.1Hz), 6.81-6.86 (1 H, m), 6.94 (1H, d, J = 1.4Hz), 7.00-7.08 (2H, m), 7.34 (4H, d, J = 4.2Hz).

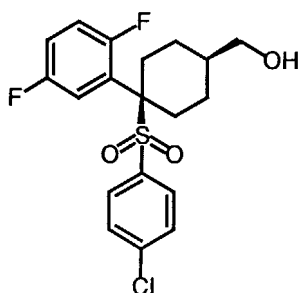
【 0 7 0 7 】

(実施例 1 9 2)

50

【 0 7 0 8 】

【 化 2 8 8 】



10

【 0 7 0 9 】

実施例 1 2 7 からの酸 (1 5 3 m g) を無水 T H F (1 0 m l) に溶解し、窒素下で 0 に冷却した。トリエチルアミン (6 1 μ L 、 0 . 4 3 m m o l) 及びイソブチルクロロホルメート (5 7 μ L 、 0 . 4 3 m m o l) を加え、その混合物を 0 で 1 時間攪拌した。形成された沈殿物をろ過して除去し、さらに 5 m l の無水 T H F で洗った。併合 T H F 層を再び 0 に冷却し、水 (2 m l) 中の溶液として水素化ホウ素ナトリウム (7 0 m g 、 1 . 8 4 m m o l) を泡立てながら加えた。0 で 3 0 分間攪拌した後、その反応物を酢酸エチルで希釈し、塩化アンモニウム溶液、炭酸水素ナトリウム溶液及びブラインで洗って、その後乾燥し (M g S O ₄) 、蒸発乾固させた。その残留物をカラムクロマトグラ

20

【 0 7 1 0 】

【 化 2 8 9 】

¹H NMR (CDCl₃)

7.39-7.31 (4H, m), 7.10-7.01 (2H, m), 6.88-6.81 (1H, m), 3.71 (2H, d, J=7.5Hz), 2.46-2.32 (4H, m), 1.90-1.85 (2H, m), 1.78-1.74 (1H, m) and 1.54-1.44 (2H, m). m/z =423 [MNa]⁺

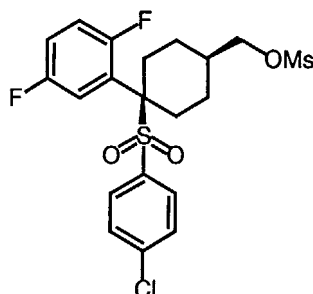
30

【 0 7 1 1 】

(実施例 1 9 3)

【 0 7 1 2 】

【 化 2 9 0 】



40

【 0 7 1 3 】

D C M (1 0 m l) 中の実施例 1 9 2 からのアルコール (2 9 4 m g 、 0 . 7 4 m m o l) の攪拌溶液を - 3 0 に冷却した。トリエチルアミン (1 5 5 μ L 、 1 . 1 1 m m o l) 、次いで塩化メタンスルホニル (6 8 μ L 、 0 . 8 9 m m o l) を加え、その混合物を - 3 0 で 3 0 分間攪拌した。その反応物を水で希釈し、周辺温度に温めて、D C M で抽出した。有機層をクエン酸溶液及び炭酸水素ナトリウム溶液で洗い、乾燥して (M g S

50

O₄)、蒸発乾固させた。その残留物(321mg)は、さらなる精製を行わずに使用することができたか、又は酢酸エチル：ヘキサン(1：3)で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、少量のトランス異性体を除去し、所望生成物(272mg)を得た。

【0714】

【化291】

¹H NMR (CDCl₃) 7.36 (2H, d, J= 8.5Hz), 7.31 (2H, d, J= 8.5Hz), 7.08-7.02 (2H, m), 6.87-6.83 (1H, m), 4.29 (1H, d, J= 7.5Hz), 3.05 (3H, s), 2.46-2.42 (4H, m), 2.05-2.02 (1H, m), 1.93-1.88 (2H, m) and 1.62-1.55 (2H, m). m/z = 501 [MNa]⁺

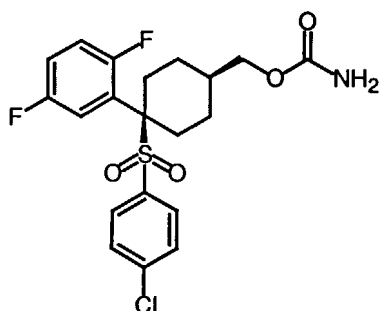
10

【0715】

(実施例194)

【0716】

【化292】



20

【0717】

窒素下で0℃に冷却した無水THF(5ml)中の実施例192からのアルコール(59mg、0.15mmol)の攪拌溶液に、イソシアン酸クロロスルホニル(18μl、0.21mmol)を加えた。その混合物をこの温度で45分間攪拌し、その後水(1ml)中の溶液としてメタ亜硫酸水素ナトリウム(84mg、0.44mmol)を加え、室温で16時間攪拌を続けた。酢酸エチルを加え、その混合物を水(×2)、ブラインで洗って、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させて残留固体(73mg)を残し、それをエーテルで粉砕して、ろ過し、所望生成物(35mg)を得た。

30

【0718】

【化293】

¹H NMR (DMSO) 7.61 (2H, d, J= 8.5Hz), 7.36 (2H, d, J= 8.5Hz), 7.35-7.30 (1H, m), 7.25-7.10 (2H, m), 6.47 (2H, br s), 3.95 (2H, d, J= 7.5Hz), 3.16 (1H, m), 2.44 (1H, m), 2.23-2.14 (2H, m), 1.85-1.67 (3H, m) and 1.38-1.26 (2H, m). m/z = 444 [MH]⁺

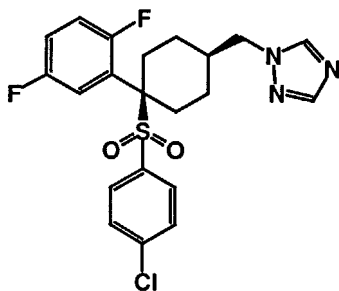
40

【0719】

(実施例195)

【0720】

【化 2 9 4】



10

【 0 7 2 1】

DMSO (5 ml) 中の 1, 2, 4 - トリアゾールナトリウム誘導体 (95 mg、1.04 mmol) 及び実施例 193 からのメシラート (100 mg、0.21 mmol) の攪拌溶液を 100 に 17 時間加熱した。その反応物を冷却し、ジクロロメタンで希釈して、水、ブライン (×2) で洗い、乾燥して (MgSO_4)、蒸発させて残留物を残し、それを、エーテル：ジクロロメタン 1：1 で溶出する分取薄層クロマトグラフィーによって所望生成物を得た。

【 0 7 2 2】

【化 2 9 5】

 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$

20

8.09 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.36 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.31 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.07-7.02 (2H, m), 6.85-6.81 (1H, m), 4.27 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 2.58-2.39 (4H, m), 2.28-2.22 (1H, m), 1.75-1.68 (2H, m) and 1.6-1.48 (2H, m). $m/z = 452$ [MH] $^+$.

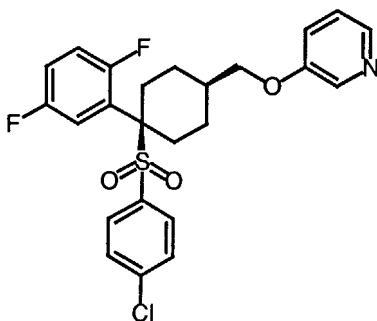
【 0 7 2 3】

(実施例 1 9 6)

【 0 7 2 4】

30

【化 2 9 6】



40

【 0 7 2 5】

無水 THF (10 ml) 中の実施例 192 からのアルコール (114 mg、0.29 mmol) の攪拌溶液に、3 - ヒドロキシピリジン (30 mg、0.32 mmol)、トリフェニルホスフィン (164 mg、0.63 mmol) 及びジエチルアゾジカルボキシラート (55 μl 、0.35 mmol) を加え、生じた溶液を周辺温度で 20 時間攪拌した。その混合物を蒸発させ、酢酸エチル：ヘキサン (1：1) で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望生成物 (52 mg) を得た。

【 0 7 2 6】

【化 2 9 7】

^1H NMR (CDCl_3) 8.33 (1H, s), 8.24 (1H, s), 7.37-7.30 (4H, m), 7.25-7.20 (2H, m), 7.11-7.03 (2H, m), 6.88-6.82 (1H, m), 4.07 (2H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.50-2.43 (4H, m), 2.13-2.09 (1H, m), 2.01-1.96 (2H, m) and 1.67-1.56 (2H, m). $m/z = 478[\text{MH}]^+$

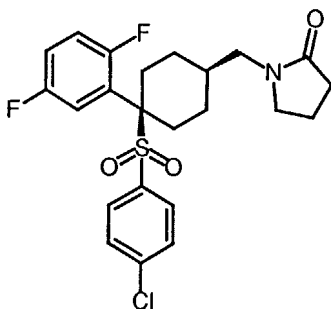
【 0 7 2 7】

(実施例 1 9 7)

10

【 0 7 2 8】

【化 2 9 8】



20

【 0 7 2 9】

窒素下の DMF (1 0 m l) 中のピロリジン - 2 - オン (2 3 m g 、 0 . 2 7 m m o l) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (鉍物油中 6 0 % 分散 1 1 m g 、 0 . 2 7 m m o l) を加え、その混合物を周辺温度で 2 0 分間攪拌した。この時間後に、DMF (2 m l) 中の実施例 1 9 3 からのメシラート (4 4 m g 、 0 . 0 9 m m o l) の溶液を加え、その混合物を 8 0 ° に 4 時間加熱した。その反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈して、塩化アンモニウム溶液、炭酸水素ナトリウム溶液、ブラインで洗い、乾燥して (MgSO_4) 、蒸発させて残留物を残し、それを酢酸エチル : ヘキサン 3 : 1 で溶出する分取薄層クロマトグラフィーによって精製して、所望生成物 (9 m g) を得た。

30

【 0 7 3 0】

【化 2 9 9】

^1H NMR (CDCl_3) 7.37 (4H, s), 7.08-7.00 (2H, m), 6.88-6.81 (1H, m), 3.38-3.34 (4H, m), 2.51-2.38 (6H, m), 2.06-1.98 (2H, m), 1.92-1.87 (1H, m), 1.70-1.64 (2H, m) および 1.51-1.42 (2H, m). $m/z = 292[\text{M}-\text{ArSO}_2]^+$

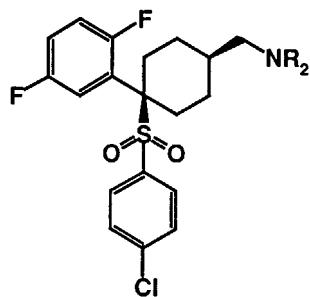
【 0 7 3 1】

実施例 1 9 7 の全般的手順を使用し、ピロリジン - 2 - オンを適切な求核試薬に置き換えて、下記の化合物を製造した :

40

【 0 7 3 2】

【化 3 0 0】



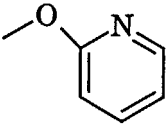
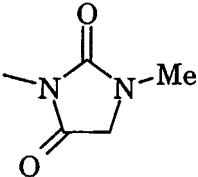
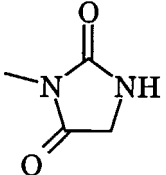
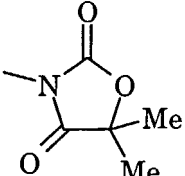
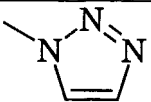
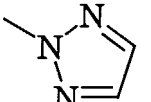
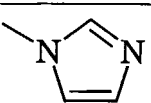
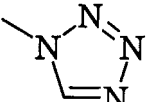
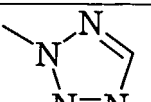
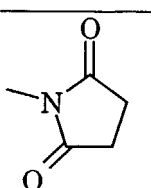
10

【 0 7 3 3】

【表 1 3】

実施例番号	NR ₂	m/z
198		294 [M-ArSO ₂] ⁺
199		292 [M-ArSO ₂] ⁺
200		275 [M-ArSO ₂] ⁺ 451 [MH] ⁺

20

201		302 [M-ArSO ₂] ⁺ 478 [MH] ⁺
202		321 [M-ArSO ₂] ⁺ 497 [MH] ⁺
203		307 [M-ArSO ₂] ⁺ 483 [MH] ⁺
204		***
205*		452 [MH] ⁺
206*		452 [MH] ⁺
207		451 [MH] ⁺
208**		453 [MH] ⁺
209**		453 [MH] ⁺
210		482 [MH] ⁺

10

20

30

40

* - 1, 2, 3-トリアゾールを求核試薬として使用して混合物として得、
分取TLC (2:1 DCM/ヘキサン 2%MeOH) によって分離した。

** - 1, 2, 3, 4-テトラゾールを求核試薬として使用して混合物として得、
分取TLCによって分離した。

*** - ^1H NMR (CDCl_3) 7.36 (4H, br s), 7.06-7.04 (2H, m), 6.89-6.80 (1H, m),
3.64-3.62 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 2.53-2.46 (4H, m), 2.04-2.01 (1H, m), 1.69-1.68
(2H, m) および 1.51-1.50 (2H, m).

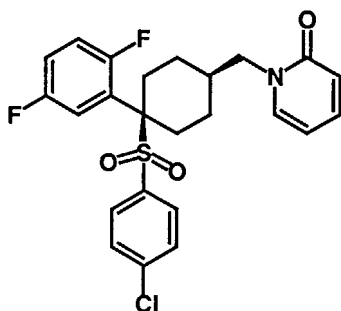
10

【 0 7 3 4 】

(実施例 2 1 1)

【 0 7 3 5 】

【 化 3 0 1 】



20

【 0 7 3 6 】

窒素下の DME (4 m l) 及び DMF (1 m l) 中の 2 - ヒドロキシピリジン (6 0 m g 、 0 . 6 3 m m o l) の攪拌溶液を 0 に冷却した。次に水素化ナトリウム (鋳物油中 6 0 % 分散 2 8 m g 、 1 . 1 5 m m o l) を加え、その懸濁液を 0 で攪拌した。Li
Br (1 0 9 m g 、 1 . 2 6 m m o l) を 1 0 分後に加えた。この時間後、その混合物を
周辺温度に温め、15 分間攪拌した。DMF (2 m l) 中の実施例 1 9 3 からのメシラ
ト (6 0 m g 、 0 . 1 3 m m o l) の溶液を加え、その混合物を 6 5 に 1 8 時間加熱し
た。その反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈して、塩化アンモニウム溶液、炭酸水素ナ
トリウム溶液及びブラインで洗い、乾燥して (MgSO_4) 、蒸発させて残留物を残し、そ
れを EtOAc : ヘキサン 1 : 5 で溶出する分取薄層クロマトグラフィーによって精製
して、所望生成物 (4 m g) を得た。

30

【 0 7 3 7 】

【 化 3 0 2 】

^1H NMR (CDCl_3) 7.55-7.30 (5H, m), 7.25-7.22 (1H, dd $J=7.0, 2.0\text{Hz}$), 7.09-
7.00 (2H, m), 6.85-6.78 (1H, m), 6.58-6.55 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.18-6.14 (1H,
m), 4.02-3.99 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 2.62-2.55 (2H, m), 2.44 (2H, m), 2.19-2.17
(1H, m), 1.80-1.76 (2H, m)

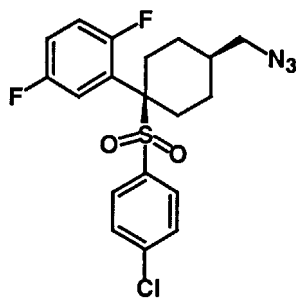
40

【 0 7 3 8 】

(実施例 2 1 2)

【 0 7 3 9 】

【化 3 0 3】



10

【 0 7 4 0】

窒素下の DMF (1 0 m l) 中の、実施例 1 9 3 からのメシラート (9 0 m g 、 0 . 1 9 m m o l) の攪拌溶液に、アジ化ナトリウム (4 9 m g 、 0 . 7 6 m m o l) を加え、その混合物を攪拌し、1 0 0 に 2 時間加熱した。この時間後、その反応物を冷却し、水で希釈して、酢酸エチル (× 2) で抽出し、併合有機層を水で洗って、乾燥し (M g S O ₄) 、蒸発させて残留物 (7 6 m g) を残し、それを 4 % E t O A c : ヘキサンで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによって精製して、所望生成物) を得た。

【 0 7 4 1】

【化 3 0 4】

¹H NMR (CDCl₃) 7.38-7.30 (4H, m), 7.09-7.01 (2H, m), 6.87-6.80 (1H, m), 3.43-3.41 (2H, d, J= 8.0Hz), 2.46-2.35 (4H, m), 1.87-1.79 (3H, m), 1.56-1.50 (2H, m).

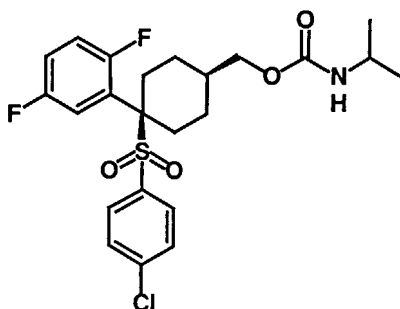
20

【 0 7 4 2】

(実施例 2 1 3)

【 0 7 4 3】

【化 3 0 5】



30

【 0 7 4 4】

段階 (1)

実施例 1 9 2 からのアルコール (1 8 1 m g 、 0 . 4 6 m m o l) を T H F に溶解し、ピリジン (3 7 μ l 、 0 . 4 6 m m o l) 、次いで 4 - ニトロフェニルクロロホルメート (1 0 3 m g 、 0 . 5 1 m m o l) を加えた。その反応物を室温で一晩攪拌し、その後真空中で溶媒を除去して、その反応物をエーテル中に取り、水 (× 2) 及びブライン (× 2) で洗って、乾燥し (M g S O ₄) 、蒸発させて泡 (2 4 7 m g) を生成した。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 % M e O H 、 9 9 % D C M) によって精製して、所望の 4 - ニトロフェニルカルボネート (2 3 0 m g) を得た。

40

【 0 7 4 5】

段階 (2)

前記カルボネート (7 4 m g 、 0 . 1 4 m m o l) を DMF (2 m l) に溶解し、イソプロピルアミン (2 3 μ l 、 0 . 2 8 m m o l) を加えた。その反応物を 1 0 分間攪拌し

50

、その後酢酸エチルで希釈して、2 N NaOH (× 3) 及びブライン (× 3) で洗い、乾燥して (MgSO₄) 、蒸発乾固させた。その粗生成物をプレッププレート (2 : 1 ヘキサン : 酢酸エチル) によって精製して、所望生成物 (18 mg) を得た。

【 0 7 4 6 】

【 化 3 0 6 】

¹H NMR (CDCl₃) 7.38-7.30 (4H, m), 7.09-6.99 (2H, m), 6.88-6.79 (1H, m) 4.57-4.48 (1H, s, broad), 4.13 (2H, d, J= 8.5Hz), 3.88-3.71 (1H, m), 2.49-2.38 (4H, m), 1.92-1.80 (3H, m) 1.55-1.41 (2H, m), and 1.16 (6H, d, J= 6.5Hz).

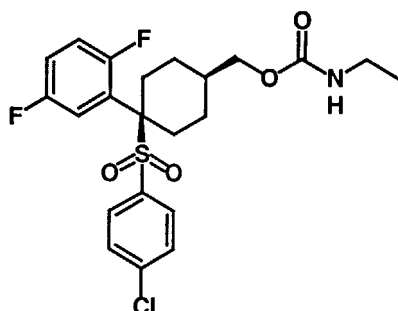
10

【 0 7 4 7 】

(実施例 2 1 4)

【 0 7 4 8 】

【 化 3 0 7 】



20

【 0 7 4 9 】

実施例 2 1 3、段階 (1) からのカルボネート (56 mg、0.14 mmol) を THF (2 ml) に溶解し、エチルアミン (0.4 ml、0.28 mmol、THF 中 2 M 溶液) を加えた。その反応物を 10 分間攪拌し、その後蒸発させて泡を生成した。その反応物を酢酸エチル中に取り、2 N NaOH (× 3) 及びブライン (× 3) で洗い、乾燥して (MgSO₄) 、蒸発乾固させた。その粗生成物をプレッププレート (2 : 1 ヘキサン : 酢酸エチル) によって精製して、所望生成物 (18 mg) を得た。

30

【 0 7 5 0 】

【 化 3 0 8 】

¹H NMR (CDCl₃) 7.38-7.30 (4H, m), 7.09-6.99 (2H, m), 6.88-6.79 (1H, m) 4.61-4.70 (1H, s, broad), 4.14 (2H, d, J= 7Hz), 3.28-3.15 (2H, m), 2.49-2.38 (4H, m), 1.90-1.79 (3H, m) 1.55-1.42 (2H, m) および 1.15 (3H, t, J= 7Hz).

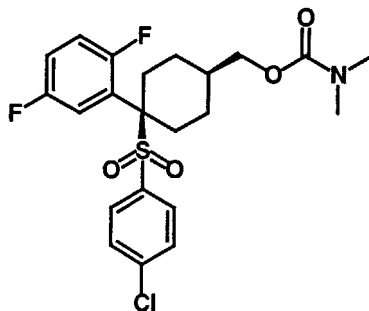
40

【 0 7 5 1 】

(実施例 2 1 5)

【 0 7 5 2 】

【化 3 0 9】



10

【 0 7 5 3】

ジメチルアミン (THF 中 2 M 溶液) を出発物質として使用して、実施例 2 1 4 のように製造した。収量 7 m g。

【 0 7 5 4】

【化 3 1 0】

^1H NMR (CDCl_3) 7.38-7.30 (4H, m), 7.09-6.99 (2H, m), 6.88-6.78 (1H, m), 4.15 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.91 (6H, s), 2.49-2.38 (4H, m), 1.95-1.80 (3H, m) および 1.55-1.48 (2H, m).

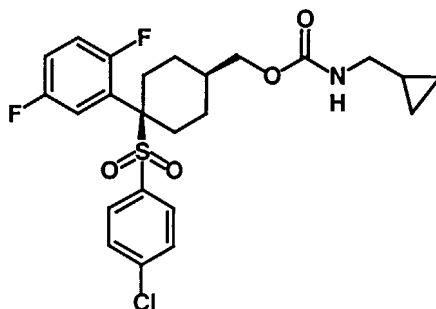
20

【 0 7 5 5】

(実施例 2 1 6)

【 0 7 5 6】

【化 3 1 1】



30

【 0 7 5 7】

シクロプロピルメチルアミンを出発物質として使用して、実施例 2 1 4 のように製造した。収量 1 1 m g。

【 0 7 5 8】

【化 3 1 2】

^1H NMR (CDCl_3) 7.38-7.30 (4H, m), 7.09-7.00 (2H, m), 6.88-6.78 (1H, m), 4.874.75 (1H, s, broad), 4.14 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.08-2.97 (2H, m), 2.47-2.38 (4H, m), 1.98-1.79 (3H, m), 1.55-1.41 (2H, m), 1.0-0.88 (1H, m), 0.53-0.46 (2H, m) および 0.20-0.12 (2H, m).

40

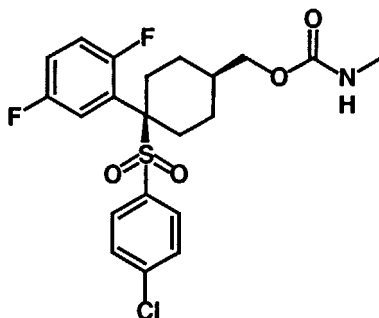
【 0 7 5 9】

(実施例 2 1 7)

【 0 7 6 0】

50

【化 3 1 3】



10

【 0 7 6 1】

メチルアミン（EtOH中8M溶液）を出発物質として使用して、実施例214のように製造した。収量7mg。

【 0 7 6 2】

【化 3 1 4】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.38-7.30 (4H, m), 7.09-7.00 (2H, m), 6.88-6.78 (1H, m), 4.68-4.56 (1H, s, broad), 4.14 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.81 (3H, d, $J=4.89$), 2.48-2.38 (4H, m), 1.91-1.76 (3H, m) および 1.56-1.41 (2H, m).

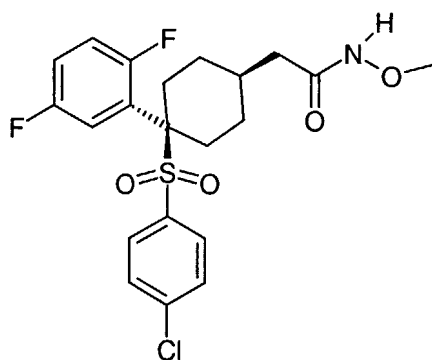
20

【 0 7 6 3】

(実施例 2 1 8)

【 0 7 6 4】

【化 3 1 5】



30

【 0 7 6 5】

窒素下でDCM（3ml）に溶解した、実施例178、段階（1）で製造したペンタフルオロフェノールエステル（140mg、0.23mmol）に、塩酸メトキシアミン（80mg、0.92mmol）及びトリエチルアミン（0.1ml）を加えた。1時間後、その反応物を濃縮し、酢酸エチルで希釈して、炭酸ナトリウム水溶液、水、ブラインで洗い、乾燥して（ MgSO_4 ）、ろ過し、蒸発させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー（1：1 イソヘキサン/酢酸エチルから酢酸エチル/メタノールまで）によって精製して、白色固体（50mg）を得た。

40

【 0 7 6 6】

【化 3 1 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.56 (2H, br), 1.76 (2H, br), 2.25 (4H, br), 2.44 (4H, br), 3.78 (3H, s), 6.78-6.86 (1H, m), 7.01-7.06 (2H, m), 7.29-7.37 (4H, m).

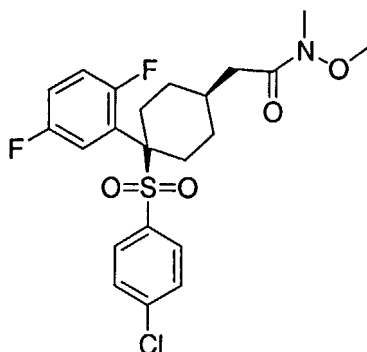
50

【 0 7 6 7 】

(実 施 例 2 1 9)

【 0 7 6 8 】

【 化 3 1 7 】



10

【 0 7 6 9 】

ジクロロメタン (5 m l) 中のシス 4 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 4 (2 , 5 - ジフルオロフェニル) シクロヘキサン酢酸 (実施例 5 0 、 0 . 2 2 4 g 、 0 . 5 2 m m o l) の攪拌懸濁液に、塩化オキサリル (0 . 0 7 5 m l 、 0 . 8 6 m m o l) 及びジメチルホルムアミド (1 滴) を加えた。30分後、その溶液を小容量に蒸発させ、ジクロロメタン (5 m l) 中のその残留物の溶液に、N , O - ジメチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド (0 . 0 6 8 g 、 0 . 5 8 m m o l) 及びジイソプロピルエチルアミン (0 . 2 m l 、 1 . 1 4 m m o l) を加えた。その溶液を30分間攪拌した後、溶媒を真空中で除去し、その残留物を、イソヘキサン中漸増濃度の酢酸エチル (3 3 % 、 5 0 %) で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製した。その生成物を含む分画を蒸発させて、所望生成物を泡として得た。

20

【 0 7 7 0 】

【 化 3 1 8 】

^1H NMR (360MHz, CDCl_3) δ 1.50-1.56 (2H, m), 1.72-1.77 (2H, m), 2.24 (1H, m), 2.44 (4H, m), 2.57 (2H, d J 7.3Hz), 3.2 (3H, s), 3.7 (3H, s), 6.80-6.88 (1H, m), 7.01-7.08 (2H, m), 7.31 (2H, dd J 6.7Hz および 2.3 Hz), 7.36 (2H, dd J 6.7Hz および 2.3 Hz).

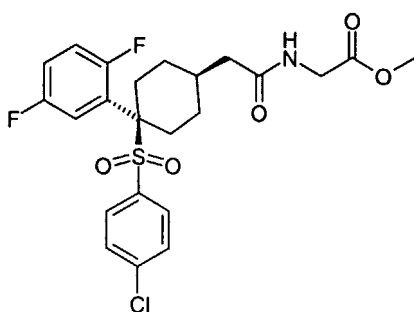
30

【 0 7 7 1 】

(実 施 例 2 2 0)

【 0 7 7 2 】

【 化 3 1 9 】



40

【 0 7 7 3 】

窒素下でDMF (3 m l) に溶解した、実施例 1 7 8 、段階 (1) で製造したペンタフ

50

ルオロフェノールエステル (155 mg、0.25 mmol) に、グリシンメチルエステルヒドロクロリド (125 mg、1.0 mmol) 及びトリエチルアミン (0.15 ml) を加えた。2 時間後、その反応物を水で希釈し、酢酸エチル (×3) で抽出して、水、ブラインで洗い、乾燥して (MgSO_4)、ろ過し、蒸発させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (1:1 イソヘキサン/酢酸エチルから 9:1 酢酸エチル/メタノールまで) によって精製して、白色固体 (55 mg) を得た。

【0774】

【化320】

^1H NMR (CDCl_3) 1.08-1.16 (1H, m), 1.30-1.37

10

(1H, m), 1.67-1.71 (1H, m), 1.75-1.79 (2H, m), 1.91-1.95 (1H, m), 2.20-2.26

(1H, m), 2.41 (4 H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 4.05 (2H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 6.19

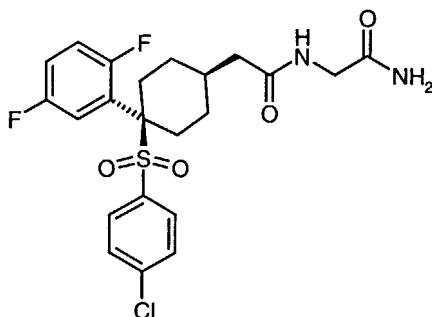
(1H, br), 6.79-6.85 (1H, m), 7.00-7.07 (2H, m), 7.30-7.37 (4H, m).

【0775】

(実施例221)

【0776】

【化321】



20

【0777】

メタノール溶液中 2 M アンモニア (3 ml) に溶解した、密封管中の、実施例 220 で製造したグリシンエステル (50 mg、0.1 mmol) を 50 に 3 時間加熱した。室温に冷却した後、その反応混合物を濃縮し、エーテルで粉砕することによって精製して、白色固体 (28 mg) を得た。MS (EI^+): 485 (MH^+)。

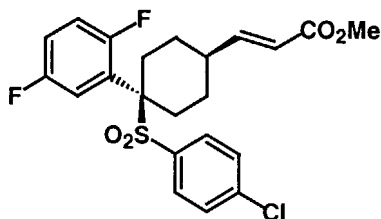
30

【0778】

(実施例222)

【0779】

【化322】



40

【0780】

実施例 192 からのアルコール (4 g、10 mmol) をジクロロメタン (280 ml) に溶解し、Desse Martin ペリオジナン (4.66 g、11 mmol) で処理して、その混合物を 45 分間攪拌した後、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) を加えて、5 分後にその混合物を分離し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) で洗って、乾燥し (MgSO_4)、蒸発乾固させた。その粗残留物 (4 g) を

50

無水ジクロロメタン (1 0 0 m l) に溶解し、室温で攪拌しながら 1 6 時間、メチルトリフェニルホスフィノアセテート (4 . 7 g、1 4 m m o l) で処理した。溶媒を除去し、その残留物をヘキサン中 1 0 % から 2 0 % 酢酸エチルで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、該生成物を得た。

【 0 7 8 1 】

【 化 3 2 3 】

^1H NMR (CDCl_3) 7.37-7.36 (4H, m), 7.10-7.02

(3H, m), 6.87-6.83 (1H, m), 5.91 (1H, d, $J = 16\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 2.55-2.45

(3H, m), 2.40-2.38 (2H, m), 1.95-1.90 (2H, m) および 1.65-1.52 (1H, m).

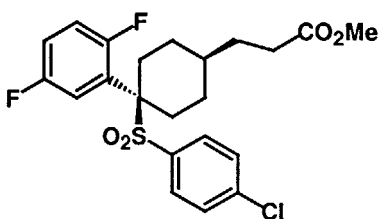
10

【 0 7 8 2 】

(実施例 2 2 3)

【 0 7 8 3 】

【 化 3 2 4 】



20

【 0 7 8 4 】

実施例 2 2 2 からのアルケン (3 . 6 g、9 m m o l) を酢酸エチル (3 5 0 m l) に溶解した。そのフラスコを脱気し、次に活性炭上 1 0 % パラジウム (4 0 0 m g) を加えて、その混合物を水素ガス体下で 4 5 分間攪拌した。その溶液を C e l i t e (登録商標) でろ過し、蒸発させた。得られた透明な油を、ヘキサン 5 % 酢酸エチルで溶出する分取 T L C によって精製した。その後、得られた油を、ヘキサン 5 % から 1 0 % 酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、該生成物を得た。

【 0 7 8 5 】

【 化 3 2 5 】

30

^1H NMR (CDCl_3) 7.37-7.34 (4H, m),

7.08-7.00 (2H, m), 6.85-6.81 (1H, m), 3.67 (3H, s), 2.45-2.39 (4H, m), 2.33

(2H, t, $J = 8.4\text{Hz}$), 1.81 (2H, q, $J = 8.4\text{Hz}$), 1.72-1.68 (2H, m) および 1.60-1.43

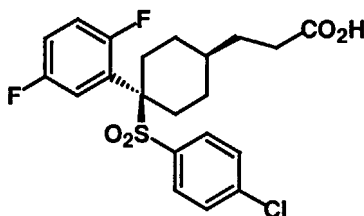
(3H, m).

【 0 7 8 6 】

(実施例 2 2 4)

【 0 7 8 7 】

【 化 3 2 6 】



40

【 0 7 8 8 】

50

実施例 223 からのエステル (104 mg、0.23 mmol) をエタノール (10 ml) と水 (3 ml) の混合物に溶解し、20 で攪拌した。そのフラスコを脱気し、その後水酸化リチウム (27 mg、1.15 mmol) を加えた。その混合物を室温で 3 時間攪拌した。次に 1 N 塩酸を加え、その混合物を酢酸エチル (2 × 50 ml) で洗った。有機相をブライン (50 ml) で洗い、乾燥して (MgSO_4)、蒸発させた。その後、得られた油を酢酸エチルで溶出する分取 TLC によってさらに精製し、該酸を得た。

【0789】

【化327】

^1H NMR (CDCl_3) 7.37-7.30

10

(4H, m), 7.09-6.99 (2H, m), 6.85-6.79 (1H, m), 2.42-2.36 (6H, m), 1.85-1.79

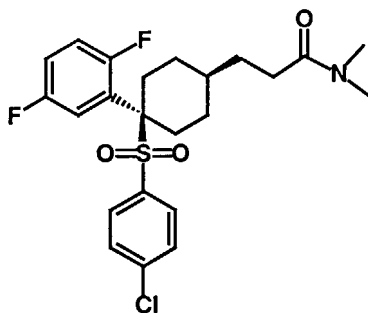
(2H, m), 1.73-1.69 (2H, m), 1.63-1.58 (1H, m) および 1.53-1.45 (2H, m).

【0790】

(実施例 225)

【0791】

【化328】



20

【0792】

ジクロロメタン (2 ml) 中の実施例 224 からの酸 (52 mg、0.118 mmol) を塩化オキサリル (88 μl 、ジクロロメタン中 2 M 溶液、0.176 mmol) で処理した。N, N - ジメチルホルムアミド 1 滴を加え、その溶液を室温で 2 時間攪拌した。この時間後、真空中で溶媒を除去し、その残留物を再びジクロロメタン (1 ml) に溶解した。この溶液をメタノール性アンモニア (2 M、2 ml) に滴下した。その反応物を真空中で蒸発させ、その残留物をシリカでのクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中 80 % 酢酸エチルで溶出した。生じた物質を分取 TLC によってさらに精製し、100 % 酢酸エチルで溶出して、その後高温ヘキサンから再結晶化させ、生成物 (7.4 mg、14 %) を得た。

30

【0793】

【化329】

^1H NMR (360MHz, CDCl_3), 1.45-1.53

40

(2H, m), 1.57-1.65 (1H, br), 1.70-1.75 (2H, m), 1.78-1.84 (2H, m), 2.32 (2H,

t, $J = 15.3$ Hz), 2.38-2.44 (4H, br), 2.95 (3H, s), 3.02 (3H, s), 6.79-6.86 (1H,

m), 7.00-7.09 (2H, m), 7.31-7.37 (4H, m); ms. (ES^+), 470 ($\text{M}+1$), 294

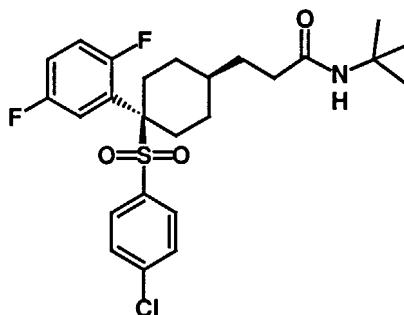
($\text{M}+175$).

【0794】

(実施例 226)

【0795】

【化 3 3 0】



10

【0 7 9 6】

ジクロロメタン (2 ml) 中の実施例 224 からの酸 (52 mg、0.118 mmol) を 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (45 mg、0.235 mmol)、トリエチルアミン (32.7 μl、0.235 mmol) 及び tert-ブチルアミン (24.6 μl、0.235 mmol) で処理した。室温で 2 時間攪拌した後、反応物を塩酸 (1 N、10 ml) で洗い、有機物を乾燥して (MgSO₄)、真空中で蒸発させ、粗生成物 (55 mg) を得た。この物質をシリカでのクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中 20% から 30% 酢酸エチルで溶出して、生成物 (25 mg、43%) を得た。

20

【0 7 9 7】

【化 3 3 1】

¹H NMR (400 MHz,

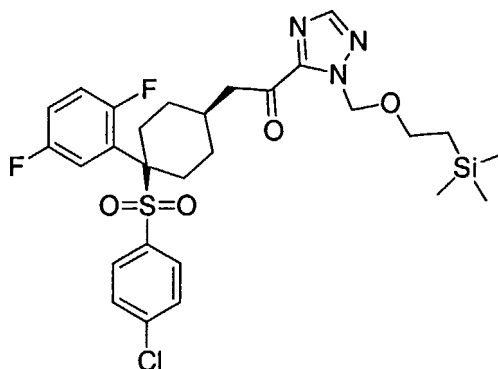
CDCl₃), 1.35 (9H, s), 1.45-1.62 (3H, m), 1.67-1.74 (2H, m), 1.76-1.80 (2H, m), 2.08-2.12 (2H, m), 2.38-2.42 (4H, br), 5.72-5.78 (1H, br), 6.76-6.88 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.31-7.37 (4H, m).

【0 7 9 8】

(実施例 227)

【0 7 9 9】

【化 3 3 2】



40

【0 8 0 0】

テトラヒドロフラン (2 ml) 中の 1-(トリメチルシリルエチルオキシメチル) トリアゾール (0.109 g、0.55 mmol) の冷却 (-80) 溶液に、n-ブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M、0.22 ml) の溶液を加えた。その溶液を -80 で 15 分間攪拌し、0 に 5 分間温め、その後再び -80 に冷却した。その冷却溶液に、テトラヒドロフラン (3 ml) 中のシス 4-(4-クロロベンゼンスルホニル)-4-(2

50

、5-ジフルオロフェニル)シクロヘキサン酢酸N,O-ジメチルヒドロキサメート(実施例219)(217mg、0.46mmol)の溶液を加えた。その混合物を-80で15分間攪拌した後、塩化アンモニウムの飽和水溶液を加え、その生成物を酢酸エチルで溶出した。有機相を乾燥し(MgSO₄)、蒸発乾固させて、シリカゲルでのクロマトグラフィー(ヘキサン中25%酢酸エチルで溶出する)によって精製し、所望生成物を結晶性固体として得た。MS m/z 610, 612 (M+H)。

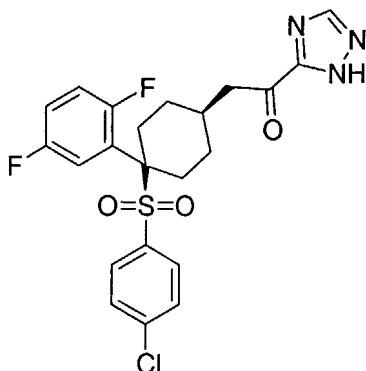
【0801】

(実施例228)

【0802】

【化333】

10



20

【0803】

実施例227からのトリアゾール(0.117g)を、エタノール(10ml)及び6M HCl(水溶液)(5ml)及び濃塩酸(2ml)の混合物中、60で2時間加熱した。水と酢酸エチルを加え、有機相を乾燥して(MgSO₄)、真空中で蒸発させ、その残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィー(ヘキサン中50%酢酸エチル、100%酢酸エチルで溶出する)によって精製して、所望生成物を固体として得、それをヘキサンで洗った。融点147~154。MS m/z 480, 482 (M+H)。

【0804】

【化334】

30

¹H NMR

(360MHz, CD₃OD) 1.51-1.60 (2H, m), 1.76 (2H, dd, J= 14.3Hz and 3.1Hz), 2.37 (1H, m), 2.5 (4H m), 3.26 (2H, d, J= 7.3Hz), 6.96 (1H, m), 7.16 (2H, m), 7.40 (2H, dt, J= 8.7Hz および 2.23Hz), 7.51 (2H, dt, J= 8.7Hz および 2.23Hz), 8.51 (1H, s).

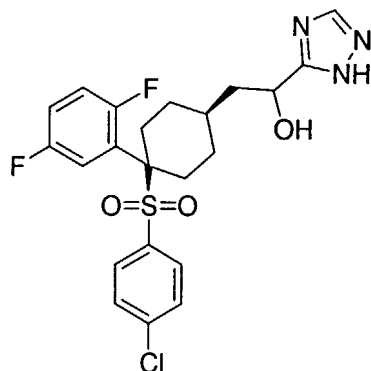
【0805】

(実施例229)

【0806】

40

【化 3 3 5】



10

【 0 8 0 7】

メタノール (2 m l) 中の実施例 2 2 8 の生成物 (5 0 m g) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (4 . 5 m g 、 0 . 1 1 m m o l) を加えた。3 0 分後、酢酸エチルと水を加え、次いで固体クエン酸 (5 0 m g) を加えた。有機相を乾燥し (M g S O ₄) 、蒸発乾固させて、その残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィー (酢酸エチル、次に酢酸エチル中 5 % メタノールで溶出する) によって精製して、その残留物をヘキサンで洗った後、

20

【 0 8 0 8】

【化 3 3 6】

¹H NMR (360 MHz, CD₃OD) 1.43-1.54 (2 H, m), 1.75-1.88 (3 H, m), 1.54-2.0 (1 H, m), 2.01-2.16 (1 H, m), 2.35-2.55 (5 H, m), 6.93-7.00 (1 H, m), 7.09-7.18 (2 H, m), 7.37 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.48 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 8.1 (1 H, v. broad s).

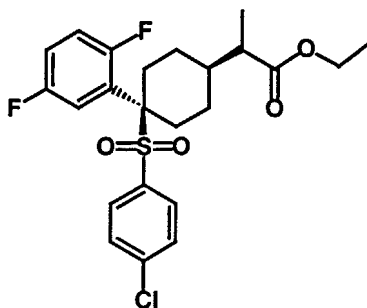
【 0 8 0 9】

(実施例 2 3 0)

30

【 0 8 1 0】

【化 3 3 7】



40

【 0 8 1 1】

テトラヒドロフラン (1 4 m l) 中の実施例 4 8 からのエステル (6 6 9 m g 、 1 . 4 6 7 m m o l) を - 7 8 ° に冷却し、ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド (2 . 2 0 m l 、 テトラヒドロフラン中 1 M 溶液、 2 . 2 0 m m o l) で処理して、2 時間 にわたって室温に温めながら攪拌した。次にその混合物に - 2 0 ° でヨウ化メチル (4 5 7 μ l 、 7 . 3 6 m m o l) を加え、再び室温に温めながら、2 時間攪拌を続けた。その反応物を氷酢酸 (1 3 2 μ l 、 2 . 2 0 m m o l) で反応停止させ、塩化アンモニウム (5 0 % 水溶液、 8 0 m l) で希釈して、酢酸エチル (3 × 1 0 0 m l) で抽出した。その後併合有機物をブライン (飽和、 2 0 0 m l) で洗い、乾燥して (M g S O ₄) 、真空中で蒸

50

発させ、粗生成物 (6 7 0 m g) を得た。この物質をシリカでのクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン 8 % 酢酸エチルで溶出して、生成物 (2 7 2 m g 、 4 0 %) を得た。

【 0 8 1 2 】

【 化 3 3 8 】

^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3), 1.16 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 1.28 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.45-1.51 (2H, m), 1.71-1.77 (2H, m), 1.89-1.94 (1H, m), 2.28-2.48 (3H, br), 2.54-2.60 (1H, br), 2.70-2.74 (1H, m),

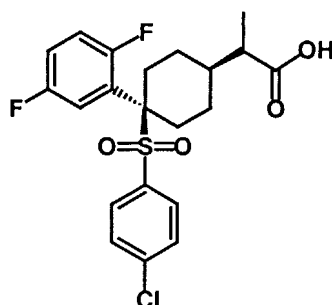
10

【 0 8 1 3 】

(実施例 2 3 1)

【 0 8 1 4 】

【 化 3 3 9 】



20

【 0 8 1 5 】

メタノール / 水 / テトラヒドロフラン (3 : 1 : 1 、 1 m l) 中の実施例 2 3 0 からの - メチルエチルエステル (1 3 m g 、 0 . 0 2 8 m m o l) の溶液を脱気し、水酸化リチウム (3 . 3 m g 、 0 . 1 3 8 m m o l) で処理して、その混合物を 9 0 に加熱した。この温度で 1 時間後、その反応物を室温に冷却し、塩酸 (1 N 、 2 m l) で酸性化して、水 (5 m l) で希釈し、酢酸エチル (3 × 1 0 m l) で抽出した。併合有機物をブライ

30

【 0 8 1 6 】

【 化 3 4 0 】

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3),

1.22 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 1.48-1.58 (2H, m), 1.74-1.96 (3H, m), 2.30-2.50 (3H, br), 2.53-2.62 (1H, br), 2.71-2.81 (1H, m), 6.78-6.84 (1H, m), 7.00-7.09 (2H, m), 7.30-7.37 (4H, m).

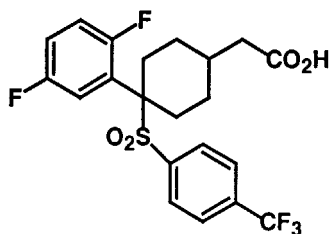
40

【 0 8 1 7 】

(実施例 2 3 2)

【 0 8 1 8 】

【化 3 4 1】



【 0 8 1 9 】

10

実施例 4 7、4 8 及び 5 0 の手順に従って、実施例 4 1 のケトンから製造した。

【 0 8 2 0 】

【化 3 4 2】

^1H NMR (360MHz, CDCl_3) 1.52-1.61 (2H, m), 1.76-1.81 (2H, m), 2.20-2.26 (1H, m), 2.39 (2H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 2.40-2.50 (4H, m), 5.37 (1H, br), 5.51 (1H, br), 6.75-6.83 (1H, m), 7.01-7.08 (2H, m), 7.51 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$) および 7.64 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$).

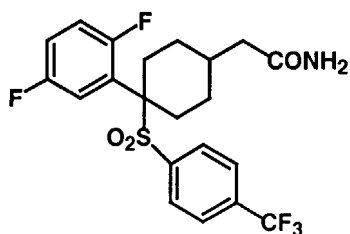
20

【 0 8 2 1 】

(実施例 2 3 3)

【 0 8 2 2 】

【化 3 4 3】



30

【 0 8 2 3 】

第二段階でアンモニアを使用して、実施例 1 7 8 の手順によって実施例 2 3 2 の酸から製造した。MS $\text{MH}^+ 462$ (463)。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 K 31/133 (2006.01)
 A 6 1 K 31/138 (2006.01)
 A 6 1 K 31/15 (2006.01)
 A 6 1 K 31/16 (2006.01)
 A 6 1 K 31/166 (2006.01)
 A 6 1 K 31/19 (2006.01)
 A 6 1 K 31/197 (2006.01)
 A 6 1 K 31/215 (2006.01)
 A 6 1 K 31/27 (2006.01)
 A 6 1 K 31/277 (2006.01)
 A 6 1 K 31/341 (2006.01)
 A 6 1 K 31/351 (2006.01)
 A 6 1 K 31/357 (2006.01)
 A 6 1 K 31/40 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4015 (2006.01)
 A 6 1 K 31/41 (2006.01)
 A 6 1 K 31/415 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4164 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4166 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4192 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4196 (2006.01)
 A 6 1 K 31/421 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4245 (2006.01)
 A 6 1 K 31/426 (2006.01)
 A 6 1 K 31/433 (2006.01)
 A 6 1 K 31/438 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4402 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4406 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4409 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4412 (2006.01)
 A 6 1 K 31/445 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4453 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4468 (2006.01)
 A 6 1 K 31/451 (2006.01)
 A 6 1 K 31/495 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5375 (2006.01)
 A 6 1 K 31/54 (2006.01)
 A 6 1 K 31/695 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 C 0 7 C 317/12 (2006.01)
 C 0 7 C 317/14 (2006.01)
 C 0 7 C 317/20 (2006.01)
 C 0 7 C 317/24 (2006.01)
 C 0 7 C 317/30 (2006.01)
 C 0 7 C 317/44 (2006.01)
 C 0 7 C 317/46 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/133
 A 6 1 K 31/138
 A 6 1 K 31/15
 A 6 1 K 31/16
 A 6 1 K 31/166
 A 6 1 K 31/19
 A 6 1 K 31/197
 A 6 1 K 31/215
 A 6 1 K 31/27
 A 6 1 K 31/277
 A 6 1 K 31/341
 A 6 1 K 31/351
 A 6 1 K 31/357
 A 6 1 K 31/40
 A 6 1 K 31/4015
 A 6 1 K 31/41
 A 6 1 K 31/415
 A 6 1 K 31/4164
 A 6 1 K 31/4166
 A 6 1 K 31/4192
 A 6 1 K 31/4196
 A 6 1 K 31/421
 A 6 1 K 31/4245
 A 6 1 K 31/426
 A 6 1 K 31/433
 A 6 1 K 31/438
 A 6 1 K 31/4402
 A 6 1 K 31/4406
 A 6 1 K 31/4409
 A 6 1 K 31/4412
 A 6 1 K 31/445
 A 6 1 K 31/4453
 A 6 1 K 31/4468
 A 6 1 K 31/451
 A 6 1 K 31/495
 A 6 1 K 31/5375
 A 6 1 K 31/54
 A 6 1 K 31/695
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 43/00
 C 0 7 C 317/12
 C 0 7 C 317/14
 C 0 7 C 317/20
 C 0 7 C 317/24
 C 0 7 C 317/30
 C 0 7 C 317/44
 C 0 7 C 317/46

1 1 1

C 0 7 D 207/27	(2006.01)	C 0 7 D 207/27	Z
C 0 7 D 207/404	(2006.01)	C 0 7 D 207/404	
C 0 7 D 211/18	(2006.01)	C 0 7 D 211/18	
C 0 7 D 211/42	(2006.01)	C 0 7 D 211/42	
C 0 7 D 211/46	(2006.01)	C 0 7 D 211/46	
C 0 7 D 211/54	(2006.01)	C 0 7 D 211/54	
C 0 7 D 211/58	(2006.01)	C 0 7 D 211/58	
C 0 7 D 211/60	(2006.01)	C 0 7 D 211/60	
C 0 7 D 211/62	(2006.01)	C 0 7 D 211/62	
C 0 7 D 213/36	(2006.01)	C 0 7 D 213/36	
C 0 7 D 213/40	(2006.01)	C 0 7 D 213/40	
C 0 7 D 213/64	(2006.01)	C 0 7 D 213/64	
C 0 7 D 213/65	(2006.01)	C 0 7 D 213/65	
C 0 7 D 231/12	(2006.01)	C 0 7 D 231/12	C
C 0 7 D 233/34	(2006.01)	C 0 7 D 233/34	
C 0 7 D 233/60	(2006.01)	C 0 7 D 233/60	1 0 2
C 0 7 D 233/61	(2006.01)	C 0 7 D 233/61	1 0 2
C 0 7 D 233/64	(2006.01)	C 0 7 D 233/64	1 0 4
C 0 7 D 233/72	(2006.01)	C 0 7 D 233/64	1 0 5
C 0 7 D 241/08	(2006.01)	C 0 7 D 233/64	1 0 6
C 0 7 D 249/04	(2006.01)	C 0 7 D 233/72	
C 0 7 D 249/08	(2006.01)	C 0 7 D 241/08	
C 0 7 D 249/12	(2006.01)	C 0 7 D 249/04	5 0 2
C 0 7 D 257/04	(2006.01)	C 0 7 D 249/04	5 0 3
C 0 7 D 263/22	(2006.01)	C 0 7 D 249/08	
C 0 7 D 263/44	(2006.01)	C 0 7 D 249/08	5 2 6
C 0 7 D 271/06	(2006.01)	C 0 7 D 249/12	5 0 6
C 0 7 D 271/10	(2006.01)	C 0 7 D 257/04	A
C 0 7 D 277/26	(2006.01)	C 0 7 D 257/04	B
C 0 7 D 285/12	(2006.01)	C 0 7 D 263/22	
C 0 7 D 295/08	(2006.01)	C 0 7 D 263/44	
C 0 7 D 295/14	(2006.01)	C 0 7 D 271/06	
C 0 7 D 295/18	(2006.01)	C 0 7 D 271/10	
C 0 7 D 307/52	(2006.01)	C 0 7 D 277/26	
C 0 7 D 309/08	(2006.01)	C 0 7 D 285/12	A
C 0 7 D 309/10	(2006.01)	C 0 7 D 295/08	A
C 0 7 D 317/46	(2006.01)	C 0 7 D 295/08	Z
C 0 7 D 317/72	(2006.01)	C 0 7 D 295/14	Z
C 0 7 D 491/113	(2006.01)	C 0 7 D 295/18	A
C 0 7 D 491/20	(2006.01)	C 0 7 D 295/18	Z
		C 0 7 D 307/52	
		C 0 7 D 309/08	
		C 0 7 D 309/10	
		C 0 7 D 317/46	
		C 0 7 D 317/72	
		C 0 7 D 491/113	
		C 0 7 D 491/20	

- (74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司
- (74)代理人 230105223
弁護士 城山 康文
- (72)発明者 カストロ・ピネイロ, ホセ・ルイス
イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク
・ロード、ターリングス・パーク
- (72)発明者 チャーチャー, イアン
イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク
・ロード、ターリングス・パーク
- (72)発明者 デインネル, ケビン
イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク
・ロード、ターリングス・パーク
- (72)発明者 ハーリソン, テイモシー
イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク
・ロード、ターリングス・パーク
- (72)発明者 ケラー, ソニア
イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク
・ロード、ターリングス・パーク
- (72)発明者 ナデイン, アラン・ジョン
イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク
・ロード、ターリングス・パーク
- (72)発明者 オークレイ, ポール・ジョウゼフ
イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク
・ロード、ターリングス・パーク
- (72)発明者 オーエンズ, アンドリユー・ペイト
イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク
・ロード、ターリングス・パーク
- (72)発明者 ショー, ダンカン・エドワード
イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク
・ロード、ターリングス・パーク
- (72)発明者 テイル, マーチン・リチャード
イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク
・ロード、ターリングス・パーク
- (72)発明者 ウィリアムズ, ブライアン・ジョン
イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク
・ロード、ターリングス・パーク
- (72)発明者 ウィリアムズ, スザンナ
イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク
・ロード、ターリングス・パーク

審査官 山中 隆幸

- (56)参考文献 特開昭56-025149(JP, A)
米国特許第05703129(US, A)
欧州特許出願公開第00863134(EP, A1)
米国特許第02802013(US, A)
米国特許第02812330(US, A)
特開平06-157508(JP, A)
O EISLEB, BERICHT DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT, 1941年, V74N8, P1433-145

0

Kisanga P, J. Am. Chem. Soc., 2000年, Vol.122, p.10017-26

Capuano L, Chem. Ber., 1979年, Vol.112, p.1012-1022

Okuyama T, Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1991年, Vol.64, No.9, p.2751-2756

J GOLINSKI, SYNTHESIS, ドイツ, GEORG THIEME VERLAG, 1979年 6月, N6, P461-463

C KORADIN, SYNLETT, ドイツ, GEORG THIEME VERLAG, 2000年10月, N10, P1452-1454

J M DECESARE, CANADIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, カナダ, NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1981年 5月15日, V59N10, P1415-1424

Makosza M, Synthetic Communications, 1986年, Vol.16, No.4, p.419-423

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D207/00-207/50

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)

MARPAT(STN)