

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4778570号
(P4778570)

(45) 発行日 平成23年9月21日(2011.9.21)

(24) 登録日 平成23年7月8日(2011.7.8)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 307/79 (2006.01)
 A61P 25/28 (2006.01)
 A61P 25/00 (2006.01)
 A61P 25/16 (2006.01)
 A61P 9/10 (2006.01)

C07D 307/79
 A61P 25/28
 A61P 25/00
 A61P 25/16
 A61P 9/10

C S P

請求項の数 20 (全 132 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-94172 (P2009-94172)	(73) 特許権者	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22) 出願日	平成21年4月8日(2009.4.8)	(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(62) 分割の表示	特願2001-314027 (P2001-314027) の分割	(74) 代理人	100084146 弁理士 山崎 宏
原出願日	平成11年12月3日(1999.12.3)	(74) 代理人	100116311 弁理士 元山 忠行
(65) 公開番号	特開2009-185049 (P2009-185049A)	(74) 代理人	100122301 弁理士 富田 憲史
(43) 公開日	平成21年8月20日(2009.8.20)	(72) 発明者	大川 滋紀 大阪府高槻市真上町6丁目45番20号
審査請求日	平成21年4月8日(2009.4.8)	(72) 発明者	有川 泰由 大阪府枚方市茄子作4丁目35番13号
(31) 優先権主張番号	特願平10-345355		最終頁に続く
(32) 優先日	平成10年12月4日(1998.12.4)		
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		
(31) 優先権主張番号	特願平10-345365		
(32) 優先日	平成10年12月4日(1998.12.4)		
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		

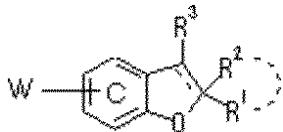
(54) 【発明の名称】ベンゾフラン誘導体、その製造法および用途

(57) 【特許請求の範囲】

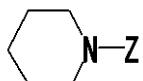
【請求項 1】

式

【化 1】

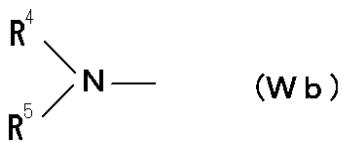
〔式中、R¹及びR²は、同一又は異なって、水素原子、またはC₁～₆アルキル基を示すか、あるいはR¹とR²が、隣接する炭素原子と共に

【化 2】

(式中、Zは水素原子又はC₁～₆アルキル基を示す)で表わされる環を形成していてもよく、- - -は単結合又は二重結合を示し、

Wは、ベンゾフラン環又はジヒドロベンゾフラン環の5位にあり、式

【化3】



[式中、R⁴は(1)ハロゲン、C₁~₆アルコキシ又はC₁~₃アルキレンジオキシで置換されていてもよいフェニルで置換されたC₁~₆アルキル基又は(2)ハロゲン、C₁~₆アルコキシ又はC₁~₃アルキレンジオキシで置換されていてもよいフェニル、チエニルまたはピリジルで置換されたカルボニル、C₁~₆アルキレン-カルボニルまたはスルホニル基を示し、R⁵は水素原子、C₁~₆アルキル又はアセチル基を示す]で表される基を示し、

R³はハロゲン又はC₁~₆アルキルで置換されていてもよいフェニル基を示し、C環はWbで表される基の他に更に3個のC₁~₆アルキル基により置換されているベンゼン環を示す。]で表わされる化合物又はその塩。

【請求項2】

R¹及びR²がそれぞれ水素原子又はC₁~₆アルキル基である請求項1記載の化合物。

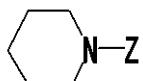
【請求項3】

R¹及びR²がそれぞれ水素原子又はメチル基である請求項1記載の化合物。

【請求項4】

R¹及びR²が隣接する炭素原子と共に

【化4】



(式中、Zは水素原子又はC₁~₆アルキル基を示す)で表わされる環を形成する請求項1記載の化合物。

【請求項5】

R³がフッ素、メチル又はイソプロピルで置換されていてもよいフェニル基である請求項1記載の化合物。

【請求項6】

R⁴が(1)ハロゲン、C₁~₆アルコキシ又はC₁~₃アルキレンジオキシで置換されていてもよいフェニルで置換されたC₁~₆アルキル基又は(2)ハロゲン、C₁~₆アルコキシ又はC₁~₃アルキレンジオキシで置換されていてもよいフェニル、チエニルまたはピリジルで置換されたカルボニル、又はC₁~₆アルキレン-カルボニルである請求項1記載の化合物。

【請求項7】

R⁴がフッ素、メトキシ又はメチレンジオキシで置換されていてもよいベンジル基又はフェネチル基である請求項1記載の化合物。

【請求項8】

R⁵が水素原子又はメチル基である請求項1記載の化合物。

【請求項9】

C環の更なる3個の置換基がメチルである請求項1記載の化合物。

【請求項10】

R¹及びR²がそれぞれ水素原子又はC₁~₃アルキル基；

R⁴がハロゲン原子、C₁~₆アルコキシ又はC₁~₃アルキレンジオキシで置換されていてもよいフェニルで置換されたC₁~₆アルキル基；

R⁵が水素原子又はC₁~₆アルキル基；及び

- - - が単結合である請求項1記載の化合物。

【請求項11】

10

20

30

40

50

R¹ 及び R² がそれぞれメチル基；
 R³ がフッ素、メチル又はイソプロピルで置換されていてもよいフェニル基；
 R⁴ がフッ素、メトキシ又はメチレンジオキシで置換されていてもよいベンジル又はフェニル基；
 R⁵ が水素原子又はメチル基；及び
 - - - が単結合である請求項 1 記載の化合物。

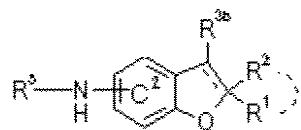
【請求項 1 2】

(i) N - (4 - フルオロベンジル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン、(ii) N - ベンジル - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン、(iii) 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - N - (4 - メトキシベンジル) - N , 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ヘキサメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン、(iv) 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - N - [2 - (4 - メトキシフェニル)エチル] - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン、(v) N - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン、(vi) N - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン、(vii) N - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン、(viii) N - (4 - メトキシベンジル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン、(ix) N - (4 - フルオロベンジル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン、(x) 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン、(xi) N - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン、(xii) N - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン、(xiii) N - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 1 ' , 4 , 6 , 7 - テトラメチルスピロ [ベンゾフラン - 2 (3 H) , 4 ' - ピペリジン] - 5 - アミンまたは(xiv) (+) - N - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン塩酸塩。

【請求項 1 3】

式

【化 5】



[式中、R³ b は請求項 1 記載の R³ と同意義を示し、C² 環は請求項 1 記載の C 環と同意義を示し、他の各記号は請求項 1 記載と同意義を示す。] で表される化合物又はその塩と式 R⁴ - L [式中、L は脱離基を、R⁴ は請求項 1 記載と同意義を示す。] で表される化合物又はその塩とを反応させることを特徴とする請求項 1 記載の化合物の製造法。

【請求項 1 4】

式

10

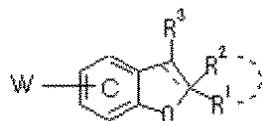
20

30

30

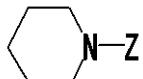
40

【化6】



[式中、R¹及びR²は、同一又は異なって、水素原子、またはC₁～₆アルキル基を示すか、あるいはR¹とR²が、隣接する炭素原子と共に

【化7】



10

(式中、Zは水素原子又はC₁～₆アルキル基を示す)で表わされる環を形成していてもよく、- - -は単結合又は二重結合を示し、

Wは、ベンゾフラン環又はジヒドロベンゾフラン環の5位にあり、式

【化8】



20

[式中、R⁴は(1)ハロゲン、C₁～₆アルコキシ又はC₁～₃アルキレンジオキシで置換されていてもよいフェニルで置換されたC₁～₆アルキル基又は(2)ハロゲン、C₁～₆アルコキシ又はC₁～₃アルキレンジオキシで置換されていてもよいフェニル、チエニルまたはピリジルで置換されたカルボニル、C₁～₆アルキレン-カルボニルまたはスルホニル基を示し、R⁵は水素原子、C₁～₆アルキル又はアセチル基を示す]で表される基を示し、

R³はハロゲン又はC₁～₆アルキルで置換されていてもよいフェニル基を示し、C環はWbで表される基の他に更に3個のC₁～₆アルキル基により置換されているベンゼン環を示す。]で表わされる化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項15】

神経変性抑制剤である請求項14記載の組成物。

30

【請求項16】

アミロイド毒性抑制剤である請求項14記載の組成物。

【請求項17】

神経栄養因子様作用剤である請求項14記載の組成物。

【請求項18】

神経変性疾患予防・治療剤である請求項14記載の組成物。

【請求項19】

アルツハイマー病またはパーキンソン病の予防・治療剤である請求項14記載の組成物。

。

【請求項20】

40

脳血管疾患の予防・治療剤である請求項14記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規ベンゾフラン誘導体、その製造法及びそれを含有する医薬組成物に関する。更に詳しくは、神経栄養因子様作用、神経栄養因子活性増強作用、神経変性抑制作用、アミロイド毒性抑制作用等の優れた医薬作用を有し、神経変性疾患等の予防・治療用の医薬として有効な化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

50

神経変性疾患は、神経細胞死という破壊的な損傷をもたらす進行性の疾患である。主な神経変性疾患としては、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ハンチントン病等の中枢神経疾患や糖尿病性神経障害に代表される末梢神経障害等が知られている。その多くは老化と関係しており、実際加齢と共に発症が増加するが、時に中年から更に若い年齢においても発病することがある。

脳の構造や機能に関する研究の結果、神経伝達物質や神経栄養因子の役割等が徐々に解明されつつあるが、神経変性疾患の原因についてはまだ未知の部分が多い。唯一パーキンソン病のみは、特定の神経伝達物質、即ちドーパミンとの関連が明らかにされ、ドーパミンの前駆物質であるL-ドーパが神経症状を軽減し、機能を回復させる薬として使われている。しかしながら、L-ドーパが神経変性の進行を抑制するわけではなく、病状の進行即ちドーパミン神経の変性・脱落と共にL-ドーパの効果は徐々に失われていく。また、アルツハイマー病はアセチルコリン神経細胞やモノアミン系神経細胞等多種の神経細胞が変性・脱落する疾患であるが、これに対する薬として、コリンエステラーゼの阻害薬が上市あるいは開発中である。しかしながら、これにおいてもパーキンソン病におけるL-ドーパ同様、神経症状を一時的に改善する対症療法の域をでない。

このようにアルツハイマー病やパーキンソン病を含め、細胞死を引き起こす因子の毒性から神経細胞を保護し、神経変性疾患の進行を抑制する薬物は現在報告されていない。

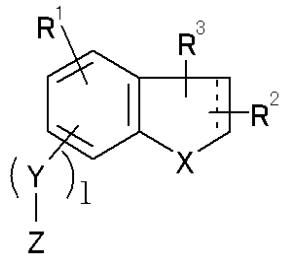
また、神経変性疾患における細胞死は、それぞれの疾患に特有の因子の毒性により引き起こされるとされ、例えばアルツハイマー病では内因性のアミロイドが細胞死を引き起こす因子として考えられている。アミロイドはアルツハイマー病患者の脳内にみられる神経病理学的特徴である老人斑を構成する蛋白質で、40から43個のアミノ酸からなる。このアミロイドを海馬神経細胞の初代培養系に加えると神経細胞死が起こることが明らかにされており（非特許文献1参照）、またアミロイドの凝集が、その毒性発現に必須であること等が示されている（非特許文献2及び非特許文献3参照）。アミロイドの毒性発現メカニズムについては、1) アミロイドがイオンチャンネルを形成し、カルシウムイオンを流入させる、2) アミロイドがフリーラジカルの発生を促進する、3) アミロイドがタウ蛋白キナーゼI（TPK-I）を活性化し、タウのリン酸化が亢進される、4) アミロイドがミクログリアを活性化し、ミクログリアから神経毒が分泌される等が考えられている。

最近になって、IGF-1（インスリン様成長因子）、NGF（神経成長因子）等の神経栄養因子が、アミロイド等による神経細胞のアポトーシスを抑制し、そのメカニズムとしてPI-3キナーゼの活性化によるTPK-I/GSK-3（グリコーゲンシンターゼキナーゼ3）の阻害が関与することが明らかとなった（非特許文献4、非特許文献5及び非特許文献6）。アミロイドによってPI-3キナーゼが阻害され、TPK-I/GSK-3が活性化されると、ピルビン酸脱水素酵素（PDH）の阻害によりアセチルコリンの合成反応系に影響し、アセチルコリンの含量も低下する。このことはアルツハイマー病患者の脳でアセチルコリンの含量が低下していることとも一致し、逆にPI-3キナーゼを活性化することにより、神経細胞死を防止するのみならず、脳内のアセチルコリン含量の増加をもたらし神経症状を改善することが期待される。更にTPK-I/GSK-3の阻害により、アルツハイマー病で低下している脳内グルコース利用率の増加も期待することができる（非特許文献7及び非特許文献8参照）。

また、フラン環又はジヒドロフラン環と縮合したベンゼン環に、縮合含窒素複素環基を有する化合物としては以下の化合物が報告されている。

1) 骨吸収及び骨代謝の抑制作用を有するとして式

【化1】



[式中、R¹は水素、低級アルキル、アシル基、アミノ、アシルアミノ、ニトロ、ハロゲン又は1個以上の適当な置換基を有していてもよいヒドロキシ低級アルキルであり、R²は水素、低級アルキル、アシル基、低級アルコキシ、アシル低級アルキル、アリール、シアノ、モノ(又はジ又はトリ)ハロ低級アルキル、低級アルキルチオ又は1個以上の適当な置換基を有していてもよいヒドロキシ低級アルキルであり、R³は水素、低級アルキル、低級アルケニル、シクロ低級アルキル低級アルキル、ハロゲン、アシル基、アシル低級アルキル、アシルアミノ、アシルアミノ低級アルキル、アシル低級アルケニル、アシルオキシ低級アルキル、アシル低級アルキルチオ低級アルキル、アミノ低級アルキル、モノ(又はジ)低級アルキルアミノ、低級アルキルチオ低級アルキル、1個以上の適当な置換基を有していてもよいヒドロキシイミノ低級アルキル、1個以上の適当な置換基を有していてもよいヒドロキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキルチオ低級アルキル、シアノ低級アルキル、1個以上の適当な置換基を有していてもよいモノ(又はジ)低級アルコキシ低級アルキル、1個以上の適当な置換基を有していてもよいアリールで置換された低級アルキル、モノ(又はジ)低級アルキルアミノ低級アルキル、1個以上の適当な置換基を有していてもよい複素環基で置換された低級アルキル、1個以上の適当な置換基を有していてもよい複素環基、複素環チオ、複素環チオ低級アルキル、複素環オキシ、複素環オキシ低級アルキル、複素環アミノイミノ低級アルキル、アリール、アミノ又はニトロであり、

R²とR³とは互いに連結して、

(1) 1個以上の適当な置換基を有していてもよい低級アルキレン、

(2) 1個以上の適当な置換基を有していてもよい低級アルケニレン又は

(3) 式 - (A¹)_m - W - (A²)_n - [ここに、A¹及びA²は各々、1個以上の適当な置換基を有していてもよい低級アルキレン又は1個以上の適当な置換基を有していてもよい低級アルケニレンであり、Wは-S-、-S(O)-又は-N(R⁵)- (ここに、R⁵は水素、低級アルキル又はアシル基である)であり、m及びnは各々整数0又は1である]の基を形成していてもよく、

XはO又はSであり、Yはビニレン又は式-NHCO-、-NH₂CO-、-OOCO-、-OCH₂-、-NHCOOCO-、-NHCOCH=CH-、-NHCOCH₂-、-NHCONH-又は-N(R⁶)CO- (ここに、R⁶は低級アルキルである)の基であり、Zは1個以上の適当な置換基を有していてもよい複素環基又は1個以上の適当な置換基を有していてもよいアリールであり、1は整数0又は1であり、---は単結合又は二重結合を表わす。]で表される化合物及びその医薬として許容しうる塩、及び具体的に

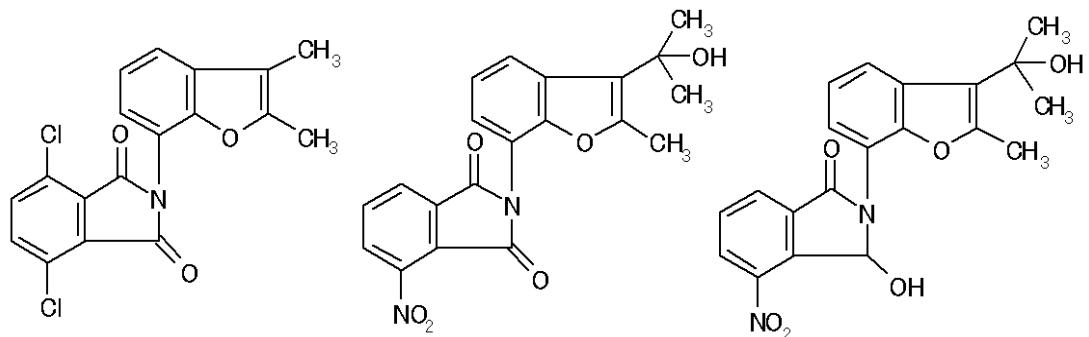
10

20

30

40

【化2】

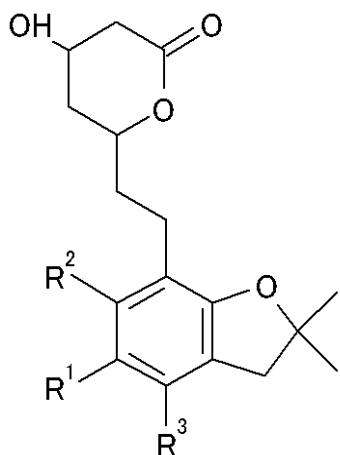


10

(特許文献1及び特許文献2参照)。

2) 過酸化脂質生成抑制作用を有するとして式

【化3】

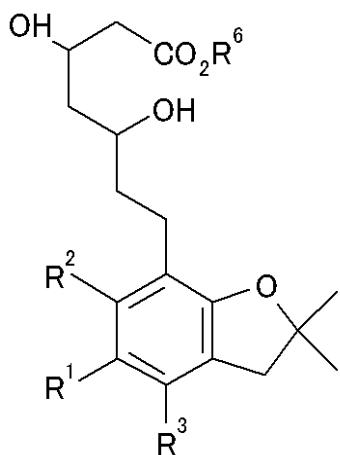


20

[式中、R¹は、水素原子、ニトロ基、-N(R⁴)R⁵で表される基であり、ここでR⁴及びR⁵は、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アシル基、アロイル基、置換もしくは無置換のカルバモイル基又は置換もしくは無置換のチオカルバモイル基であり、更にR⁴及びR⁵は一体となり環状のアミノ基を形成してもよい。R²及びR³は水素原子又は低級アルキルである。]で表される3,5-ジヒドロキシヘプタン酸誘導体、及び式

30

【化4】



40

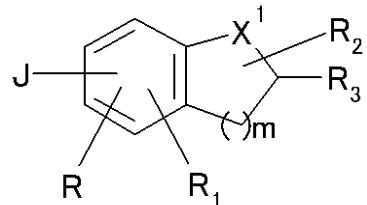
[式中、R¹は、水素原子、ニトロ基、-N(R⁴)R⁵で表される基であり、ここでR⁴及びR⁵は、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アシル基、アロイル基、置換もしくは無置換のカルバモイル基又は置換もしくは無置換のチオカルバモイル基であり、更にR⁴及びR⁵は一体となり環状のアミノ基を形成し

50

てもよい。R²及びR³は水素原子又は低級アルキルである。R⁶は、水素原子、低級アルキル基、アルカリ金属又はアルカリ土類金属である。]で表される3,5-ジヒドロキシヘプタン酸誘導体(特許文献3参照)。

3)除草剤であるとして式

【化5】

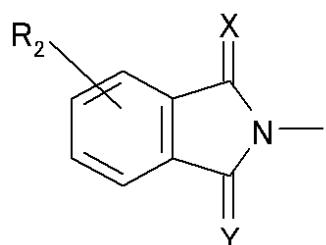


10

(式中、RはH, Cl, F, C₁-C₂アルキル又はC₁-C₂アルコキシ; R₁はH, F, Cl, Br, CH₃, OCH₃, CN, CF₃, OC₂F₃又はOC₂F₂H; X¹はO; R₂はH, CH₃又はCH₂CH₃; R₃はH, C₁-C₄ハロアルキル, CR₂R₇CN, CN, CR₂R₄R₇, COCl, COR₄, C(NOR₆)R₂, CO₂R₄, CONR₄R₂, CHR₂OH, CO₂(CH₂)₂Si(CH₃)₃, CONR₂SO₂CH₃, CHR₂CO₂R₄, CONHCH(CH₃)CONHCH(CH₃)CO₂CH₃, CHR₂COR₄, CHR₂OSO₂(C₁-C₄アルキル), CHR₂OC(O)R₄, CHR₂OC(O)N(R₂)₂, CHR₂OC(O)N(R₂)OCH₃, CHR₂OC(O)N(R₂)Ph, HC=CH₂又はC=CH; R₄はH, C₁-C₄アルキル, C₁-C₄ハロアルキル, C₂-C₆アルケニル, C₃-C₆アルキニル, C₂-C₄ハロアルケニル, フェニル, C₁-C₄アルキルフェニル, C₃-C₆アルコキシカルボニルアルキル又は(CH₂CH₂O)_bR₂;

bは1ないし6; mは1; nは1又は2; Jは

【化6】



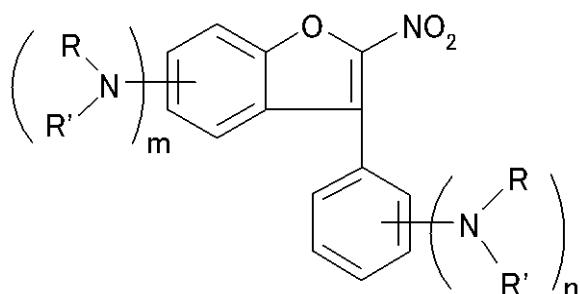
30

J-1

(式中、X及びYはそれぞれO又はSを示す)等を示す。]で表される化合物(特許文献4参照)。

4)抗菌作用を有するとして式

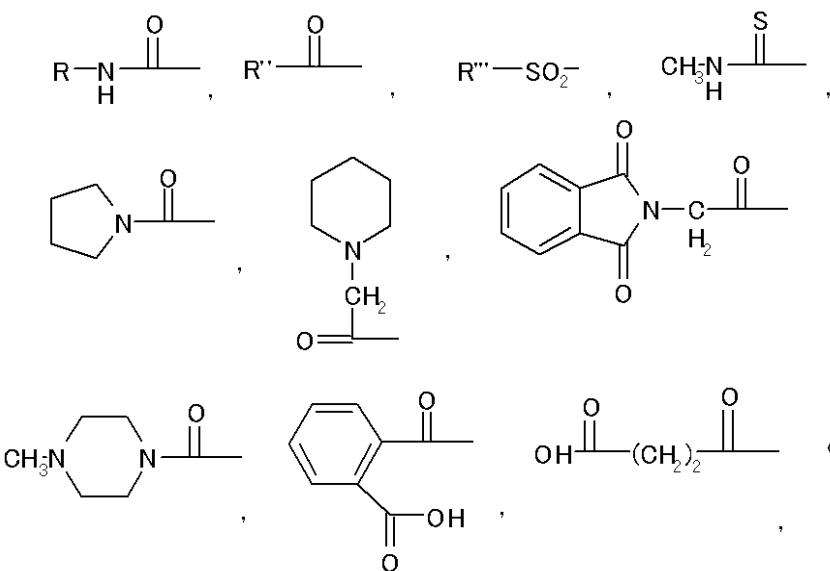
【化7】



40

(式中、m及びnは0又は1で、m及びnの合計が1、Rが水素又は低級アルキル、R'はR,

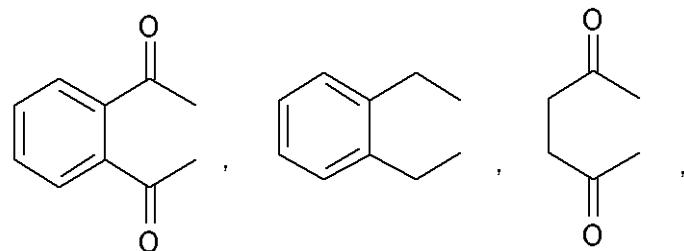
【化8】



10

R と R' が共に $(CH_3)_2N-N=$,

【化9】



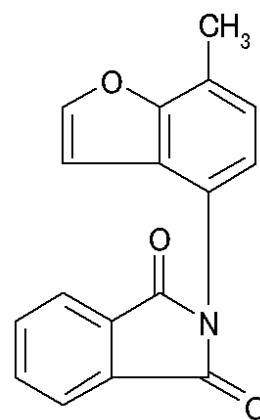
20

を形成するか、あるいはピロール又はピロリジンを形成、R' は R、低級アルキル、 CF_3^- 又は $ClCH_2^-$ 、R''' は低級アルキル又は CF_3^- を示す。】で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩（特許文献5参照）。

5) 合成中間体である式

30

【化10】

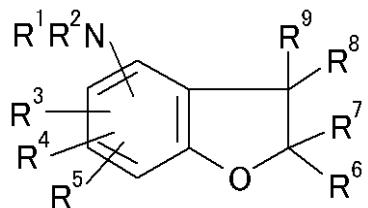


40

で表される化合物（非特許文献9参照）。

6) 過酸化脂質生成抑制作用を有する式

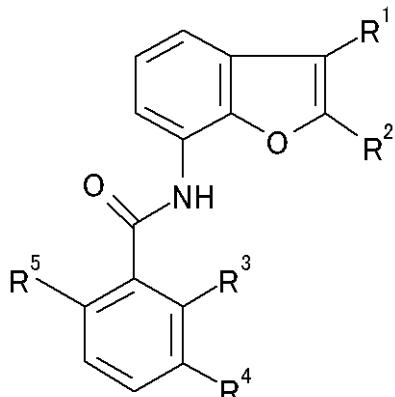
【化11】



[式中、R¹及びR²は同一又は異なって、水素原子、アシル基、アルコキシカルボニル基、それぞれ置換基を有していてもよい脂肪族基又は芳香環基、R³、R⁴及びR⁵は、同一又は異なって、アシル化されていてもよい水酸基、それぞれ置換基を有していてもよいアミノ基、アルコキシ基又は脂肪族基であるか、又はR³、R⁴及びR⁵のうち二つが置換基を有していてもよい炭素同素環を形成していてもよく、R⁶及びR⁷は、同一又は異なって、置換基を有していてもよい脂肪族基、しかも、R⁶及びR⁷のうち少なくとも一つは位がメチレン、R⁸及びR⁹は、同一又は異なって、水素原子又はそれぞれ置換基を有していてもよい脂肪族基又は芳香環基を示す。]で表される化合物又はその塩(特許文献6及び特許文献7参照)。

7) 骨吸収抑制作用を有するとして式

【化12】



[式中、R¹はホルミル、カルバモイル低級アルキル、チオモルホリノカルボニル低級アルキル、チオモルホリノカルボニル低級アルキルS-オキシド、ピリジルアミノカルボニル低級アルキル、ピラゾリルアミノカルボニル低級アルキル、トリアゾリルアミノカルボニル低級アルキル、1個以上の適当な置換基を有していてもよいキノリルアミノカルボニル低級アルキル、3-ピリジル低級アルキルアミノカルボニル低級アルキル、4-ピリジル低級アルキルアミノカルボニル低級アルキル、ピリジルエチルアミノカルボニル低級アルキル、ピリジル低級アルキルアミノカルボニル低級アルキル、N-オキシド、ベンズイミダゾリル低級アルキルアミノカルボニル低級アルキル、N-ピリジル低級アルキル-N-アシル低級アルキルアミノカルボニル低級アルキル、N-ピリジル-N-低級アルキルアミノカルボニル低級アルキル、低級アルキルアミノカルボニル低級アルキル、ジ低級アルキルアミノカルボニルメチル、キノリル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、シアノ低級アルキル、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル、ピリジル低級アルキル、トリアゾリル低級アルキル、1個以上の適当な置換基を有していてもよいピラゾリル低級アルキル、1個以上の適当な置換基を有していてもよいピリミジニル低級アルキル、1個以上の適当な置換基を有していてもよいジヒドロフラジニル低級アルキル、1個以上の適当な置換基を有していてもよいオキサジアゾリル低級アルキル、1個以上の適当な置換基を有していてもよい低級アルコキシ低級アルキルアミノ低級アルキル、1個以上の適当な置換基を有していてもよいアリール低級アルキルアミノカルボニル低級アルキル、1個以上の適当な置換基を有していてもよいアリールアミノカルボニル低級アルキル、1個以上の適当な置換基を有していてもよいアリールチオ低級アルキル、低級アルキル又はイミダゾリ

10

20

30

40

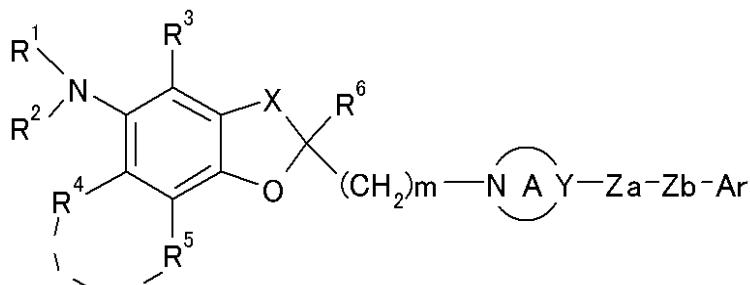
50

ル低級アルキルであり、

R^2 は低級アルキル、保護されたカルボキシ又はシアノであり、 R^3 はハロゲン又は低級アルキルであり、 R^4 は水素、ニトロ又はアミノであり、 R^5 はハロゲン、低級アルキル又はニトロである。但し、1) R^1 がメチルであるときには、 R^2 は保護されたカルボキシ又はシアノであり、2) R^1 がイミダゾリルメチルであるときには、 R^2 は保護されたカルボキシ又はシアノであるものとする。]で表される化合物又はその塩(特許文献8参照)。

8) ナトリウムチャンネル調節作用を有する式

【化13】



[式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル又はアシル、

R^3 、 R^4 及び R^5 はそれぞれ置換基を有していてもよい低級アルキル又は置換基を有していてもよい低級アルコキシ、あるいは R^4 及び R^5 は一緒になって5又は6員同素環を形成していてもよく、

R^6 は低級アルキル、

A は置換基を有していてもよい芳香族基、

A 環は置換基を有していてもよい5ないし8員含窒素複素環、

X は置換基を有していてもよい低級アルキレン、

Y は炭素原子又は窒素原子、

Za は CH_2 、 $COCH(R^7)$ 、 $OCH(R^7)$ 、 $SCH(R^7)$ 又は $N(R^{10})CH(R^7)$ (式中、 R^7 は水素原子又は置換基を有していてもよい芳香族基、 R^{10} は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシルを示す)で表される基、

Zb は結合手又は置換基を有していてもよく、かつ、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を介していてもよい2価の脂肪族炭化水素基、及び m は1ないし3の整数を示す)で表される化合物又はその塩(特許文献9参照)。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】WO 95/29907

【特許文献2】特表平9-512795号公報

【特許文献3】特開平5-194466号公報

【特許文献4】U.S.P. 4,881,967

【特許文献5】U.S.P. 2,12,865

【特許文献6】E.P.-A.-483772

【特許文献7】特開平5-140142号公報

【特許文献8】特開平9-124633号公報

【特許文献9】WO 98/08842

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】サイエンス (science)、245巻、417-420頁、1989年

【非特許文献2】ニューロバイオロジー オブ エイジング(Neurobiology of Aging)、13巻、587-590頁、1992年

10

20

30

40

50

【非特許文献 3】ジャーナル オブ モレキュラー バイオロジー (Journal of Molecular Biology)、218巻、149 - 163頁、1991年

【非特許文献 4】ジャーナル オブ ニューロサイエンス (J. Neurosci.)、11巻、2552 - 2563頁、1991年

【非特許文献 5】サイエンス (Science)、267巻、2003 - 2006頁、1995年

【非特許文献 6】ザ ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー (J. Biol. Chem.)、272巻、154 - 161頁、1997年

【非特許文献 7】ザ ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー (J. Biol. Chem.)、269巻、3568 - 3573頁、1994年

【非特許文献 8】エンドクリノロジー (Endocrinology)、125巻、314 - 320頁、1989年 10

【非特許文献 9】テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Letters)、37巻、51号、9183-9 186頁、1996年

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

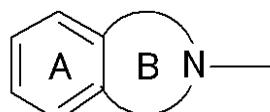
【0005】

低分子で脳内移行性に優れ、神経栄養因子様作用や神経栄養因子活性増強作用を有する化合物はアルツハイマー病等の神経変性疾患における神経細胞死を抑制し、かつ症状を改善することが可能と考えられる。そこで、神経栄養因子様作用や神経栄養因子活性増強作用を有し、更に アミロイドの細胞毒性を抑制して神経細胞を保護、又は細胞死を引き起こす因子の毒性から神経細胞を保護する作用等の優れた医薬作用を有する、神経変性疾患の予防・治療剤等の医薬として有用な化合物の開発が望まれている。 20

【0006】

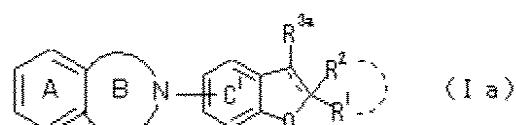
本発明者らは、鋭意探索した結果、フラン環あるいはジヒドロフラン環と縮合したベンゼン環が式

【化14】



(式中の記号は下記と同意義を示す)で表される基で置換されていることに化学構造上の特徴を有する式 30

【化15】



(式中、R¹ 及び R² は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を示すか、あるいは R¹ と R² が、隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい 3 ないし 8 員同素又は複素環を形成していてよく、 40

R³ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を示し、

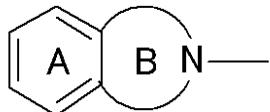
- - - は単結合又は二重結合を示し、

A 環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、

B 環はハロゲン又は置換基を有していてもよい炭化水素基で置換されていてもよい 5 ないし 7 員含窒素複素環を示し、

C¹ 環は式

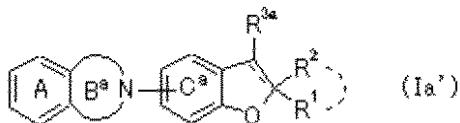
【化16】



(式中、各記号は前記と同意義を示す)で表される基の他に更にハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ及びハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオから選ばれる置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。]で表される新規化合物又はその塩〔以下、化合物(Ia)と略記することもある〕を初めて合成し、この化合物(Ia)がその特異な化学構造に基づいて予想外にも優れた神経栄養因子様作用、神経栄養因子活性増強作用、アミロイドの細胞毒性抑制作用等の医薬作用を有すること、また、化合物(Ia)を含む式

10

【化17】



(式中、R¹及びR²は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を示すか、あるいはR¹とR²が、隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員同素又は複素環を形成してもよく、

20

R^{3a}は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を示し、

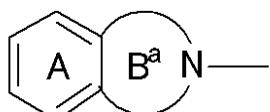
— — — は単結合又は二重結合を示し、

A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、

B^a環は置換基を有していてもよい5ないし7員含窒素複素環を示し、

C^a環は式

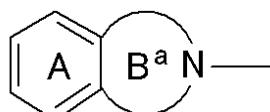
【化18】



30

(式中、各記号は前記と同意義を示す)で表される基の他に更に置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。]で表される化合物又はその塩〔以下、化合物(Ia')と略記することもある〕がC^a環上の置換基

【化19】

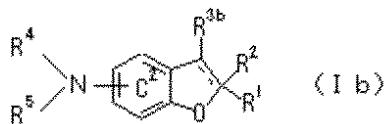


40

の特異な化学構造に基づいて神経栄養因子様作用、神経栄養因子活性増強作用、アミロイドの細胞毒性抑制作用等を有すること、更にこれらの化合物(Ia)及び化合物(Ia')が毒性も極めて低く、脳内移行性にも優れ、神経変性抑制作用等を有し、医薬として十分満足できるものであることを見出した。

さらに、本発明者らは、フラン環あるいはジヒドロフラン環と縮合したベンゼン環が式-NR⁴(R⁵)(R⁴は芳香族基を含有する基)で表される基で置換され、かつベンゾフラン環又はジヒドロフラン環の3位がアリール基で置換基されていることに化学構造上の特徴を有する式

【化 2 0】



[式中、R¹及びR²は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を示すか、あるいはR¹とR²が隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員同素又は複素環を形成していてもよく、

R³^bは置換基を有していてもよいC₆-14アリール基を示し、

10

R⁴は(1)置換基を有していてもよい芳香族基で置換され、かつ更に置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基又は(2)置換基を有していてもよい芳香族基を含有するアシル基を示し、

R⁵は水素原子、C₁-6アルキル基又はアシル基を示し、

---は単結合又は二重結合を示し、

C²環は式-NR⁴(R⁵) (式中、各記号は前記と同意義を示す)で表される基の他に更に置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。]で表される新規化合物又はその塩〔以下、化合物(I b)と略記することもある〕を初めて合成し、得られた化合物(I b)がその特異な化学構造に基づいて予想外にも優れた神経栄養因子様作用、神経栄養因子活性増強作用、アミロイドの細胞毒性抑制作用等の医薬作用を有すること、更にこれらの化合物が毒性も極めて低く、脳内移行性にも優れ、神経変性抑制作用等を有する医薬として十分満足できるものであることを見出した。本発明者らは、これらの知見に基づいて、さらに検討を重ねた結果、本発明を完成した。

20

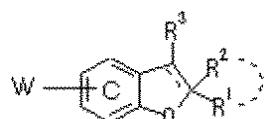
【課題を解決するための手段】

【0007】

すなわち、本発明は、

1. 式

【化 2 1】



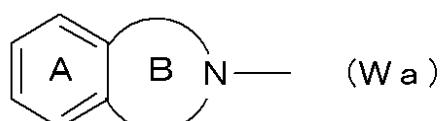
30

[式中、R¹及びR²は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を示すか、あるいはR¹とR²が、隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員同素又は複素環を形成していてもよく、---は単結合又は二重結合を示し、

Wは

(i) 式

【化 2 2】

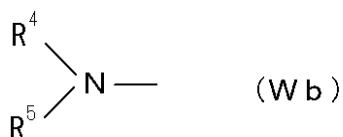


40

[式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、B環はハロゲン又は置換基を有していてもよい炭化水素基で置換されていてもよい5ないし7員含窒素複素環を示す]で表わされる基又は

(ii) 式

【化 2 3】

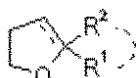


[式中、R⁴は(1)置換基を有していてもよい芳香族基で置換され、かつ更に置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基又は(2)置換基を有していてもよい芳香族基を含有するアシル基を示し、R⁵は水素原子、C₁~₆アルキル又はアシル基を示す]で表される基を示し、

WがW aのとき、R³は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を示し、C環はW aで表される基の他に更にハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ及びハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオから選ばれる置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、

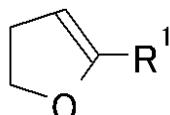
WがW bのとき、R³は置換基を有していてもよいC₆~₁₄アリール基を示し、C環はW bで表される基の他に更に置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。ただし、---が二重結合を示す時、部分構造

【化 2 4】



は、

【化 2 5】



を示す。]で表わされる化合物又はその塩、

2. 式

【化 2 6】



[式中、R¹及びR²は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を示すか、あるいはR¹とR²が、隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員同素又は複素環を形成してもよく、

R^{3a}は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を示し、

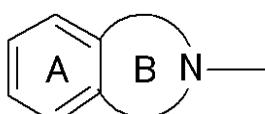
---は単結合又は二重結合を示し、

A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、

B環はハロゲン又は置換基を有していてもよい炭化水素基で置換されていてもよい5ないし7員含窒素複素環を示し、

C¹環は式

【化 2 7】



10

20

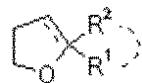
30

40

50

(式中、各記号は前記と同意義を示す)で表される基の他に更にハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ及びハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオから選ばれる置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。ただし、--- が二重結合を示す時、部分構造

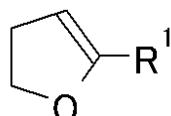
【化28】



は、

【化29】

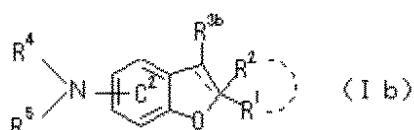
10



を示す。]で表される化合物又はその塩、

3.式

【化30】



20

(式中、R¹及びR²は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を示すか、あるいはR¹とR²が隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員同素又は複素環を形成していてもよく、

R³は置換基を有していてもよいC₆-1₄アリール基を示し、

R⁴は(1)置換基を有していてもよい芳香族基で置換され、かつ更に置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基又は(2)置換基を有していてもよい芳香族基を含有するアシル基を示し、

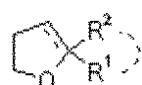
R⁵は水素原子、C₁-₆アルキル基又はアシル基を示し、

30

---は単結合又は二重結合を示し、

C²環は式-NR⁴(R⁵) (式中、各記号は前記と同意義を示す)で表される基の他に更に置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。ただし、---が二重結合を示す時、部分構造

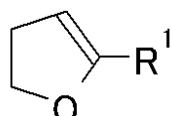
【化31】



は、

【化32】

40



を示す。]で表される化合物又はその塩、

4. R¹及びR²が、同一又は異なって、(i)水素原子、(ii)(1)ハロゲン、(2)C₁-₃アルキレンジオキシ、(3)ニトロ、(4)シアノ、(5)ハロゲン化されていてもよいC₁-₆アルキル、(6)ハロゲン化されていてもよいC₂-₆アルケニル、(7)ハロゲン化されていてもよいC₂-₆アルキニル、(8)ハロゲン化されていてもよいC₃-₆シクロアルキル、(9)C₆-1₄アリール、(10)ハロゲン化されていてもよい

50

C_{1-6} アルコキシ、(11) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ又はメルカプト、(12) ヒドロキシ、(13) アミノ、(14) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(15) モノ- C_{6-14} アリールアミノ、(16) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(17) ジ- C_{6-14} アリールアミノ、(18) ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル及び C_{6-14} アリールスルフィニルから選ばれるアシル、(19) ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{6-14} アリール-カルボキサミド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ及び C_{6-14} アリールスルホニルアミノから選ばれるアシルアミノ、(20) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ及びニコチノイルオキシから選ばれるアシルオキシ、(21) C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール及び炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、(22) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基、(23) スルホ及び(24) C_{6-14} アリールオキシ、から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基又は C_{6-14} アリール基；又は

(iii) (1) ハロゲン、(2) C_{1-3} アルキレンジオキシ、(3) ニトロ、(4) シアノ、(5) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(6) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、(7) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、(8) ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、(9) C_{6-14} アリール、(10) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(11) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ又はメルカプト、(12) ヒドロキシ、(13) アミノ、(14) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(15) モノ- C_{6-14} アリールアミノ、(16) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(17) ジ- C_{6-14} アリールアミノ、(18) ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル及び C_{6-14} アリールスルフィニルから選ばれるアシル、(19) ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、 C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ及び C_{6-14} アリールスルホニルアミノから選ばれるアシルアミノ、(20) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{6-14} アリール-

10

20

30

40

50

カルバモイルオキシ及びニコチノイルオキシから選ばれるアシルオキシ、(21) C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール及び炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、(22) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基、(23) スルホ及び(24) C_{6-14} アリールオキシ、から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環基を示すか、あるいは

(iv) R^1 と R^2 が隣接する炭素原子と共に、(1) ハロゲン、(2) C_{1-3} アルキレンジオキシ、(3) ニトロ、(4) シアノ、(5) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(6) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、(7) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、(8) ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、(9) C_{6-14} アリール、(10) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(11) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ又はメルカプト、(12) ヒドロキシ、(13) アミノ、(14) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(15) モノ- C_{6-14} アリールアミノ、(16) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(17) ジ- C_{6-14} アリールアミノ、(18) ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、チオカルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル及び C_{6-14} アリールスルフィニルから選ばれるアシル、(19) ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、 C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ及び C_{6-14} アリールスルホニルアミノから選ばれるアシルアミノ、(20) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ及びニコチノイルオキシから選ばれるアシルオキシ、(21) C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール及び炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、(22) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基、(23) スルホ及び(24) C_{6-14} アリールオキシ、から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{3-8} シクロアルカン又は炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む3ないし8員複素環を形成し；

(i) W が W^a のとき、

R^3 が(i) 水素原子、(ii) (1) ハロゲン、(2) C_{1-3} アルキレンジオキシ、(3) ニトロ、(4) シアノ、(5) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(6) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、(7) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、(8) ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、(9) C_{6-14} アリール、(10) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ又はメルカプト、(12) ヒドロキシ、(13) アミノ、(14) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(15) モノ- C_{6-14} アリールアミノ、(16) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(17) ジ- C_{6-14} アリールアミノ、(18) ホル

10

20

30

40

50

ミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル及び C_{6-14} アリールスルフィニルから選ばれるアシル、(19)ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{6-14} アリール-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ及び C_{6-14} アリールスルホニルアミノから選ばれるアシルアミノ、(20) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ及びニコチノイルオキシから選ばれるアシルオキシ、(21) C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール及び炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、(22)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基、(23)スルホ及び(24) C_{6-14} アリールオキシから選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基又は C_{6-14} アリール基；又は

(iii) (1)ハロゲン、(2) C_{1-3} アルキレンジオキシ、(3)ニトロ、(4)シアノ、(5)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(6)ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、(7)ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、(8)ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、(9) C_{6-14} アリール、(10)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(11)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ又はメルカプト、(12)ヒドロキシ、(13)アミノ、(14)モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(15)モノ- C_{6-14} アリールアミノ、(16)ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(17)ジ- C_{6-14} アリールアミノ、(18)ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル及び C_{6-14} アリールスルフィニルから選ばれるアシル、(19)ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、 C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ及び C_{6-14} アリールスルホニルアミノから選ばれるアシルアミノ、(20) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ及びニコチノイルオキシから選ばれるアシルオキシ、(21) C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール及び炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基から選ばれる置換

基を1ないし3個有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、(22)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基、(23)スルホ及び(24)C₆₋₁₄アリールオキシ、から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環基を;

A環が(1)ハロゲン、(2)C₁₋₃アルキレンジオキシ、(3)ニトロ、(4)シアノ、(5)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、(6)ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、(7)ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、(8)ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、(9)C₆₋₁₄アリール、(10)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、(11)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ又はメルカプト、(12)ヒドロキシ、(13)アミノ、(14)モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、(15)モノ-C₆₋₁₄アリールアミノ、(16)ジ-C₁₋₆アルキルアミノ、(17)ジ-C₆₋₁₄アリールアミノ、(18)ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₃₋₆シクロアルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル、カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルボニル、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、C₆₋₁₄アリール-カルバモイル、チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルバモイル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₆₋₁₄アリールスルホニル、C₁₋₆アルキルスルフィニル及びC₆₋₁₄アリールスルフィニルから選ばれるアシル、(19)ホルミルアミノ、C₁₋₆アルキル-カルボキサミド、C₆₋₁₄アリール-カルボキサミド、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ及びC₆₋₁₄アリールスルホニルアミノから選ばれるアシルアミノ、(20)C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ、C₆₋₁₄アリール-カルボニルオキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ、C₆₋₁₄アリール-カルバモイルオキシ及びニコチノイルオキシから選ばれるアシルオキシ、(21)C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₄アリール及び炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、(22)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基、(23)スルホ及び(24)C₆₋₁₄アリールオキシから選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよいベンゼン環を;

B環が(i)ハロゲン又は(ii)(1)ハロゲン、(2)C₁₋₃アルキレンジオキシ、(3)ニトロ、(4)シアノ、(5)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、(6)ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、(7)ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、(8)ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、(9)C₆₋₁₄アリール、(10)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ又はメルカプト、(12)ヒドロキシ、(13)アミノ、(14)モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、(15)モノ-C₆₋₁₄アリールアミノ、(16)ジ-C₁₋₆アルキルアミノ、(17)ジ-C₆₋₁₄アリールアミノ、(18)ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₃₋₆シクロアルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル、カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルボニル、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、カルバモイル、チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子か

10

20

30

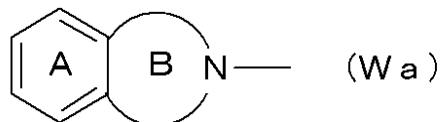
40

50

ら選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルバモイル、C₁-₆アルキルスルホニル、C₆-₁₄アリールスルホニル、C₁-₆アルキルスルフィニル及びC₆-₁₄アリールスルフィニルから選ばれるアシル、(19)ホルミルアミノ、C₁-₆アルキル-カルボキサミド、C₆-₁₄アリール-カルボキサミド、C₁-₆アルコキシ-カルボキサミド、C₁-₆アルキルスルホニルアミノ及びC₆-₁₄アリールスルホニルアミノから選ばれるアシルアミノ、(20)C₁-₆アルキル-カルボニルオキシ、C₆-₁₄アリール-カルボニルオキシ、C₁-₆アルキル-カルバモイルオキシ、ジ-C₁-₆アルキル-カルバモイルオキシ、C₆-₁₄アリール-カルバモイルオキシ及びニコチノイルオキシから選ばれるアシルオキシ、(21)C₁-₆アルキル、C₆-₁₄アリール及び炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、(22)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基、(23)スルホ及び(24)C₆-₁₄アリールオキシから選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよいC₁-₆アルキル基、C₂-₆アルケニル基、C₂-₆アルキニル基、C₃-₆シクロアルキル基若しくはC₆-₁₄アリール基で、置換されていてもよい5ないし7員含窒素複素環を；

C環が式

【化33】



10

20

で表わされる基の他に更にハロゲン、ハロゲン化されていてもよいC₁-₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁-₆アルコキシ及びハロゲン化されていてもよいC₁-₆アルキルチオから選ばれる置換基を有していてもよいベンゼン環を示し；

(ii) WがWbのとき、

R³が(1)ハロゲン、(2)C₁-₃アルキレンジオキシ、(3)ニトロ、(4)シアノ、(5)ハロゲン化されていてもよいC₁-₆アルキル、(6)ハロゲン化されていてもよいC₂-₆アルケニル、(7)ハロゲン化されていてもよいC₂-₆アルキニル、(8)ハロゲン化されていてもよいC₃-₆シクロアルキル、(9)C₆-₁₄アリール、(10)ハロゲン化されていてもよいC₁-₆アルコキシ、(11)ハロゲン化されていてもよいC₁-₆アルキルチオ又はメルカプト、(12)ヒドロキシ、(13)アミノ、(14)モノ-C₁-₆アルキルアミノ、(15)モノ-C₆-₁₄アリールアミノ、(16)ジ-C₁-₆アルキルアミノ、(17)ジ-C₆-₁₄アリールアミノ、(18)ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、C₁-₆アルキル-カルボニル、C₃-₆シクロアルキル-カルボニル、C₁-₆アルコキシ-カルボニル、C₆-₁₄アリール-カルボニル、C₇-₁₆アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルボニル、モノ-C₁-₆アルキル-カルバモイル、ジ-C₁-₆アルキル-カルバモイル、C₆-₁₄アリール-カルバモイル、チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルバモイル、C₁-₆アルキルスルホニル、C₆-₁₄アリールスルホニル、C₁-₆アルキルスルフィニル及びC₆-₁₄アリールスルフィニルから選ばれるアシル、(19)ホルミルアミノ、C₁-₆アルキル-カルボニルアミノ、C₆-₁₄アリール-カルボニルアミノ、C₁-₆アルコキシ-カルボニルアミノ、C₁-₆アルキルスルホニルアミノ及びC₆-₁₄アリールスルホニルアミノから選ばれるアシルアミノ、(20)C₁-₆アルキル-カルボニルオキシ、C₆-₁₄アリール-カルボニルオキシ、C₁-₆アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ-C₁-₆アルキル-カルバモイルオキシ、ジ-C₁-₆アルキル-カルバモイルオキシ、C₆-₁₄アリール-カル

40

50

ルバモイルオキシ及びニコチノイルオキシから選ばれるアシルオキシ、(21) C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール及び炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、(22) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基、(23) スルホ及び(24) C_{6-14} アリールオキシ、から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{6-14} アリールを；

R^4 が(1) (1) ハロゲン、(2) C_{1-3} アルキレンジオキシ、(3) ニトロ、(4) シアノ、(5) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(6) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、(7) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、(8) ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、(9) C_{6-14} アリール、(10) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(11) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ又はメルカプト、(12) ヒドロキシ、(13) アミノ、(14) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(15) モノ- C_{6-14} アリールアミノ、(16) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(17) ジ- C_{6-14} アリールアミノ、(18) ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル及び C_{6-14} アリールスルフィニルから選ばれるアシル、(19) ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、 C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ及び C_{6-14} アリールスルホニルアミノから選ばれるアシルアミノ、(20) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ及びニコチノイルオキシから選ばれるアシルオキシ、(21) C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール及び炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、(22) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基、(23) スルホ及び(24) C_{6-14} アリールオキシ、から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{6-14} アリール基又は炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員芳香族複素環基を1ないし3個有し、

かつ更に置換基として、(1) ハロゲン、(2) C_{1-3} アルキレンジオキシ、(3) ニトロ、(4) シアノ、(5) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(6) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、(7) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、(8) ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、(9) C_{6-14} アリール、(10) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(11) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ又はメルカプト、(12) ヒドロキシ、(13) アミノ、(14) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(15) モノ- C_{6-14} アリールアミノ、(16) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(17) ジ- C_{6-14} アリールアミノ、(18) ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、

アラルキルオキシ - カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルボニル、モノ - C₁ - 6 アルキル - カルバモイル、ジ - C₁ - 6 アルキル - カルバモイル、C₆ - 1₄ アリール - カルバモイル、チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルバモイル、C₁ - 6 アルキルスルホニル、C₆ - 1₄ アリールスルホニル、C₁ - 6 アルキルスルフィニル及びC₆ - 1₄ アリールスルフィニルから選ばれるアシル、(19) ホルミルアミノ、C₁ - 6 アルキル - カルボニルアミノ、C₆ - 1₄ アリール - カルボニルアミノ、C₁ - 6 アルコキシ - カルボニルアミノ、C₁ - 6 アルキルスルホニルアミノ及びC₆ - 1₄ アリールスルホニルアミノから選ばれるアシルアミノ、(20) C₁ - 6 アルキル - カルボニルオキシ、C₆ - 1₄ アリール - カルボニルオキシ、C₁ - 6 アルコキシ - カルボニルオキシ、モノ - C₁ - 6 アルキル - カルバモイルオキシ、ジ - C₁ - 6 アルキル - カルバモイルオキシ、C₆ - 1₄ アリール - カルバモイルオキシ及びニコチノイルオキシから選ばれるアシルオキシ、(21) C₁ - 6 アルキル、C₆ - 1₄ アリール及び炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、(22) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基、(23) スルホ及び(24) C₆ - 1₄ アリールオキシ、から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよいC₁ - 6 アルキル基、C₂ - 6 アルケニル基、C₂ - 6 アルキニル基又はC₃ - 6 シクロアルキル基、又は(ii) (1) ハロゲン、(2) C₁ - 3 アルキレンジオキシ、(3) ニトロ、(4) シアノ、(5) ハロゲン化されていてもよいC₁ - 6 アルキル、(6) ハロゲン化されていてもよいC₂ - 6 アルケニル、(7) ハロゲン化されていてもよいC₂ - 6 アルキニル、(8) ハロゲン化されていてもよいC₃ - 6 シクロアルキル、(9) C₆ - 1₄ アリール、(10) ハロゲン化されていてもよいC₁ - 6 アルコキシ、(11) ハロゲン化されていてもよいC₁ - 6 アルキルチオ又はメルカブト、(12) ヒドロキシ、(13) アミノ、(14) モノ - C₁ - 6 アルキルアミノ、(15) モノ - C₆ - 1₄ アリールアミノ、(16) ジ - C₁ - 6 アルキルアミノ、(17) ジ - C₆ - 1₄ アリールアミノ、(18) ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、C₁ - 6 アルキル - カルボニル、C₃ - 6 シクロアルキル - カルボニル、C₁ - 6 アルコキシ - カルボニル、C₆ - 1₄ アリール - カルボニル、C₇ - 1₆ アラルキル - カルボニル、C₆ - 1₄ アリールオキシ - カルボニル、C₇ - 1₆ アラルキルオキシ - カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルボニル、モノ - C₁ - 6 アルキル - カルバモイル、ジ - C₁ - 6 アルキル - カルバモイル、C₆ - 1₄ アリール - カルバモイル、チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルバモイル、C₁ - 6 アルキルスルホニル、C₆ - 1₄ アリールスルホニル、C₁ - 6 アルキルスルフィニル及びC₆ - 1₄ アリールスルフィニルから選ばれるアシル、(19) ホルミルアミノ、C₁ - 6 アルキル - カルボニルアミノ、C₆ - 1₄ アリール - カルボニルアミノ、C₁ - 6 アルコキシ - カルボニルアミノ、C₁ - 6 アルキルスルホニルアミノ及びC₆ - 1₄ アリールスルホニルアミノから選ばれるアシルアミノ、(20) C₁ - 6 アルキル - カルボニルオキシ、C₆ - 1₄ アリール - カルボニルオキシ、C₁ - 6 アルコキシ - カルボニルオキシ、モノ - C₁ - 6 アルキル - カルバモイルオキシ、ジ - C₁ - 6 アルキル - カルバモイルオキシ、C₆ - 1₄ アリール - カルバモイルオキシ及びニコチノイルオキシから選ばれるアシルオキシ、(21) C₁ - 6 アルキル、C₆ - 1₄ アリール及び炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、(22) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基、(23) スルホ及び(24) C₆ - 1₄ アリールオキシ、から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよいC₆ - 1₄ アリール又は炭素原子以外に窒

10

20

30

40

50

素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員芳香族複素環基を1ないし3個有する、

ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、C₁~6アルキル-カルボニル、C₃~6シクロアルキル-カルボニル、C₁~6アルコキシ-カルボニル、C₆~14アリール-カルボニル、C₇~16アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルボニル、モノ-C₁~6アルキル-カルバモイル、ジ-C₁~6アルキル-カルバモイル、C₆~14アリール-カルバモイル、チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルバモイル、C₁~6アルキルスルホニル、C₆~14アリールスルホニル、C₁~6アルキルスルフィニル及びC₆~14アリールスルフィニルから選ばれるアシリル基を；

R⁵が(i)水素原子、(ii)C₁~6アルキル基又は(iii)ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、C₁~6アルキル-カルボニル、C₃~6シクロアルキル-カルボニル、C₁~6アルコキシ-カルボニル、C₆~14アリール-カルボニル、C₇~16アラルキル-カルボニル、C₆~14アリールオキシ-カルボニル、C₇~16アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルボニル、モノ-C₁~6アルキル-カルバモイル、ジ-C₁~6アルキル-カルバモイル、C₆~14アリール-カルバモイル、チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルバモイル、C₁~6アルキルスルホニル、C₆~14アリールスルホニル、C₁~6アルキルスルフィニル及びC₆~14アリールスルフィニルから選ばれるアシリル基を；

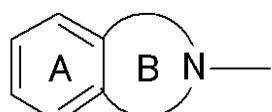
C環は式-NR⁴(R⁵)で表わされる基の他に更に、(1)ハロゲン、(2)C₁~3アルキレンジオキシ、(3)ニトロ、(4)シアノ、(5)ハロゲン化されていてもよいC₁~6アルキル、(6)ハロゲン化されていてもよいC₂~6アルケニル、(7)ハロゲン化されていてもよいC₂~6アルキニル、(8)ハロゲン化されていてもよいC₃~6シクロアルキル、(9)C₆~14アリール、(10)ハロゲン化されていてもよいC₁~6アルコキシ、(11)ヒドロキシ、(12)アミノ、(13)モノ-C₁~6アルキルアミノ、(14)モノ-C₆~14アリールアミノ、(15)ジ-C₁~6アルキルアミノ、(16)ジ-C₆~14アリールアミノ、(17)ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、C₁~6アルキル-カルボニル、C₃~6シクロアルキル-カルボニル、C₁~6アルコキシ-カルボニル、C₆~14アリール-カルボニル、C₇~16アラルキル-カルボニル、C₆~14アリールオキシ-カルボニル、C₇~16アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルボニル、モノ-C₁~6アルキル-カルバモイル、ジ-C₁~6アルキル-カルバモイル、C₆~14アリール-カルバモイル、チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルバモイル、C₁~6アルキルスルホニル、C₆~14アリールスルホニル、C₁~6アルキルスルフィニル及びC₆~14アリールスルフィニルから選ばれるアシリル、(18)ホルミルアミノ、C₁~6アルキル-カルボキサミド、C₆~14アリール-カルボキサミド、C₁~6アルコキシ-カルボキサミド、C₁~6アルキルスルホニルアミノ及びC₆~14アリールスルホニルアミノから選ばれるアシリルアミノ、(19)C₁~6アルキル、C₆~14アリール及び炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員飽和環状アミノ、(20)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基及び(21)スルホから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいベンゼン環である第1項記載の化合物、

5.R¹及びR²が、同一又は異なって、水素原子又は置換基を有していてもよいC₁~

6 アルキル基、あるいはR¹とR²が隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい
 3 ないし8員複素環を形成する第2項記載の化合物、
 6 . R¹及びR²がそれぞれC₁~6アルキル基である第2項記載の化合物、
 7 . R³^aが置換基を有していてもよいC₆~14アリール基である第2項記載の化合物
 、
 8 . R³^aがC₁~6アルキル又はハロゲン原子を有していてもよいフェニル基である第
 2項記載の化合物、
 9 . A環がハロゲン、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ及びC₁~6アルキレンジ
 オキシから選ばれる置換基を有していてもよいベンゼン環である第2項記載の化合物、
 10 . B環がC₁~6アルキルで置換されていてもよい5ないし7員含窒素複素環である
 第2項記載の化合物、
 11 . C¹環が更にC₁~6アルキル又はC₁~6アルコキシで置換されていてもよいベ
 ンゼン環である第2項記載の化合物、

12.式

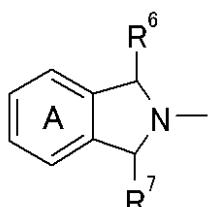
【化34】



〔式中、各記号は第2項記載と同意義を示す。〕で表される基が式

20

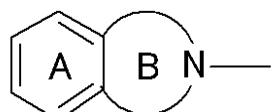
【化35】

〔式中、R⁶及びR⁷は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン又は置換基を有してい
 てもよい炭化水素基を、A環は第2項記載と同意義を示す。〕で表される基である第2項
 記載の化合物、

30

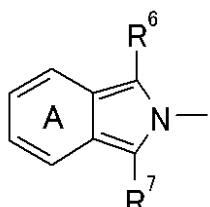
13.式

【化36】



〔式中、各記号は第2項記載と同意義を示す。〕で表される基が式

【化37】

〔式中、R⁶及びR⁷は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン又は置換基を有してい
 てもよい炭化水素基を、A環は第2項記載と同意義を示す。〕で表される基である第2項
 記載の化合物、

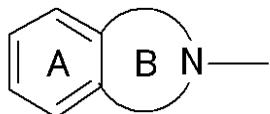
40

14 . R⁶及びR⁷が水素原子、A環がハロゲン、C₁~6アルコキシ及びC₁~6アル
 キレンジオキシから選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよいベンゼン環である
 第12項又は第13項記載の化合物、

50

15.式

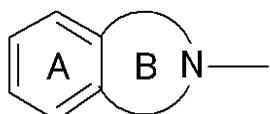
【化38】



[式中、各記号は第2項記載と同意義を示す。]で表される基のC₁環上の置換位置がベンゾフラン環又はジヒドロベンゾフラン環の5位である第2項記載の化合物、

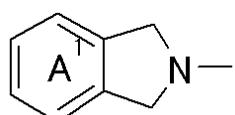
16. R¹及びR²がそれぞれC₁₋₆アルキル基で、R³がC₁₋₆アルキル又はハロゲン原子を有していてもよいフェニル基で、A環がハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ及びC₁₋₆アルキレンジオキシから選ばれる置換基を有していてもよいベンゼン環で、B環がC₁₋₆アルキルで置換されていてもよい5ないし7員含窒素複素環で、C¹環が更にC₁₋₆アルキル又はC₁₋₆アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環で、式

【化39】



[式中、各記号は第2項記載と同意義を示す。]で表される基が式

【化40】



[式中、A¹環がハロゲン、C₁₋₆アルコキシ及びC₁₋₆アルキレンジオキシから選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。]で表される基である第2項記載の化合物、

17.(i) 2-[2,2,4,6,7-ペントメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]イソインドリン、(ii) 5,6-ジメトキシ-2-[2,2,4,6,7-ペントメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]イソインドリン、(iii) 5,6-ジメトキシ-2-[3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペントメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]イソインドリン、(iv) 6-[3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペントメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]イソインドリン、(v) 6-[2,2,4,6,7-ペントメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-6H-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]イソインドール、(vi) 6-[2,2,4,6,7-ペントメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-6H-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]イソインドールまたは(vi) 6-(2,2,4,6,7-ペントメチル-3-フェニル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-6H-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]イソインドール、

18. A環がハロゲン、C₁₋₃アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノ-C₆₋₁₄アリールアミノ、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ、ジ-C₆₋₁₄アリールアミノ、アシル、アシリルアミノ、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、5ないし10員芳香族複素環基及びスルホから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン環である第3項記載の化合物、

10

20

30

40

50

19. R^1 及び R^2 が、同一又は異なって、(i) 水素原子、(ii) (1) ハロゲン、(2) C_{1-3} アルキレンジオキシ、(3) ニトロ、(4) シアノ、(5) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(6) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、(7) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、(8) ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、(9) C_{6-14} アリール、(10) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(11) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ又はメルカプト、(12) ヒドロキシ、(13) アミノ、(14) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(15) モノ- C_{6-14} アリールアミノ、(16) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(17) ジ- C_{6-14} アリールアミノ、(18) ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル及び C_{6-14} アリールスルフィニルから選ばれるアシル、(19) ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{6-14} アリール-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ及び C_{6-14} アリールスルホニルアミノから選ばれるアシルアミノ、(20) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ及びニコチノイルオキシから選ばれるアシルオキシ、(21) C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール及び炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、(22) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基、(23) スルホ及び(24) C_{6-14} アリールオキシ、から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基又は C_{6-14} アリール基；又は
(iii) (1) ハロゲン、(2) C_{1-3} アルキレンジオキシ、(3) ニトロ、(4) シアノ、(5) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(6) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、(7) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、(8) ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、(9) C_{6-14} アリール、(10) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(11) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ又はメルカプト、(12) ヒドロキシ、(13) アミノ、(14) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(15) モノ- C_{6-14} アリールアミノ、(16) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(17) ジ- C_{6-14} アリールアミノ、(18) ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル及び C_{6-14} アリールスルフイニルから選ばれるアシル、(19) ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミ

10

20

30

40

50

ノ、 C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ及び C_{6-14} アリールスルホニルアミノから選ばれるアシルアミノ、(20) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ及びニコチノイルオキシから選ばれるアシルオキシ、(21) C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール及び炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、(22)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基、(23)スルホ及び(24) C_{6-14} アリールオキシ、から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環基を示すか、あるいは

(iv) R^1 と R^2 が隣接する炭素原子と共に、(1)ハロゲン、(2) C_{1-3} アルキレンジオキシ、(3)ニトロ、(4)シアノ、(5)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(6)ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、(7)ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、(8)ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、(9) C_{6-14} アリール、(10)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(11)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ又はメルカプト、(12)ヒドロキシ、(13)アミノ、(14)モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(15)モノ- C_{6-14} アリールアミノ、(16)ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(17)ジ- C_{6-14} アリールアミノ、(18)ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、チオカルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル及び C_{6-14} アリールスルフィニルから選ばれるアシル、(19)ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、 C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ及び C_{6-14} アリールスルホニルアミノから選ばれるアシルアミノ、(20) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{6-14} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ及びニコチノイルオキシから選ばれるアシルオキシ、(21) C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール及び炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、(22)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基、(23)スルホ及び(24) C_{6-14} アリールオキシ、から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{3-8} シクロアルカン又は炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む3ないし8員複素環を形成し；

R^3 が(1)ハロゲン、(2) C_{1-3} アルキレンジオキシ、(3)ニトロ、(4)シアノ、(5)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(6)ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、(7)ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、(8)ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、(9) C_{6-14} アリール、(10)ハ

10

20

30

40

50

ロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(11) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ又はメルカプト、(12) ヒドロキシ、(13) アミノ、(14) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(15) モノ- C_{6-14} アリールアミノ、(16) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(17) ジ- C_{6-14} アリールアミノ、(18) ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル及び C_{6-14} アリールスルフィニルから選ばれるアシル、(19) ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、 C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ及び C_{6-14} アリールスルホニルアミノから選ばれるアシルアミノ、(20) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ及びニコチノイルオキシから選ばれるアシルオキシ、(21) C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール及び炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、(22) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基、(23) スルホ及び(24) C_{6-14} アリールオキシ、から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{6-14} アリール；
 R^4 が、(i) (1) ハロゲン、(2) C_{1-3} アルキレンジオキシ、(3) ニトロ、(4) シアノ、(5) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(6) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、(7) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、(8) ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、(9) C_{6-14} アリール、(10) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(11) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ又はメルカプト、(12) ヒドロキシ、(13) アミノ、(14) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(15) モノ- C_{6-14} アリールアミノ、(16) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(17) ジ- C_{6-14} アリールアミノ、(18) ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル及び C_{6-14} アリールスルフィニルから選ばれるアシル、(19) ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、 C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ及び C_{6-14} アリールスルホニルアミノから選ばれるアシルアミノ、(20) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ及びニコチノイルオキシから選ばれるアシルオキシ、(21) C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール及び炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、(22) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基、(23) スルホ及び(24) C_{6-14} アリールオキシ、から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{6-14} アリール；

C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール及び炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、(22)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基、(23)スルホ及び(24) C_{6-14} アリールオキシ、から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{6-14} アリール基又は炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員芳香族複素環基を1ないし3個有し、

かつ更に置換基として、(1)ハロゲン、(2) C_{1-3} アルキレンジオキシ、(3)ニトロ、(4)シアノ、(5)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(6)ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、(7)ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、(8)ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、(9) C_{6-14} アリール、(10)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(11)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ又はメルカプト、(12)ヒドロキシ、(13)アミノ、(14)モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(15)モノ- C_{6-14} アリールアミノ、(16)ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(17)ジ- C_{6-14} アリールアミノ、(18)ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル及び C_{6-14} アリールスルフィニルから選ばれるアシル、(19)ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、 C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ及び C_{6-14} アリールスルホニルアミノから選ばれるアシルアミノ、(20) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ及びニコチノイルオキシから選ばれるアシルオキシ、(21) C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール及び炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、(22)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基、(23)スルホ及び(24) C_{6-14} アリールオキシ、から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基又は C_{3-6} シクロアルキル基、又は(ii) (1)ハロゲン、(2) C_{1-3} アルキレンジオキシ、(3)ニトロ、(4)シアノ、(5)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(6)ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、(7)ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、(8)ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、(9) C_{6-14} アリール、(10)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(11)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ又はメルカプト、(12)ヒドロキシ、(13)アミノ、(14)モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(15)モノ- C_{6-14} アリールアミノ、(16)ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(17)ジ- C_{6-14} アリールアミノ、(18)ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-

10

20

30

40

50

カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル及び C_{6-14} アリールスルフィニルから選ばれるアシル、(19)ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、 C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ及び C_{6-14} アリールスルホニルアミノから選ばれるアシルアミノ、(20) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ及びニコチノイルオキシから選ばれるアシルオキシ、(21) C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール及び炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、(22)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基、(23)スルホ及び(24) C_{6-14} アリールオキシ、から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{6-14} アリール又は炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員芳香族複素環基を1ないし3個有する、

ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-14} アリール-カルバモイル、チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル及び C_{6-14} アリールスルフィニルから選ばれるアシル基である第3項記載の化合物、

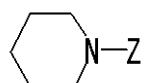
20. R^1 及び R^2 が、同一又は異なって、水素原子又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、あるいは R^1 と R^2 が隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員複素環を形成する第1項記載の化合物、

21. R^1 及び R^2 がそれぞれ水素原子又は C_{1-6} アルキル基である第1項記載の化合物、

22. R^1 及び R^2 がそれぞれ水素原子又はメチル基である第1項記載の化合物、

23. R^1 及び R^2 が隣接する炭素原子と共に

【化41】



(式中、Zは水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示す)で表わされる環を形成する第1項記載の化合物、

24. R^3 がハロゲン又は C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいフェニル基である第1項記載の化合物、

25. R^3 がフッ素、メチル又はイソプロピルで置換されていてもよいフェニル基である第1項記載の化合物、

26. 式- NR^4 (R^5)で表される基のA環上の置換位置がベンゾフラン環又はジヒドロベンゾフラン環の5位である第1項記載の化合物、

10

20

30

40

50

27. R^4 が(1)ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ又は C_{1-3} アルキレンジオキシで置換されていてもよい芳香族基で置換された C_{1-6} アルキル基又は(2)ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ又は C_{1-3} アルキレンジオキシで置換されていてもよい芳香族基を含有するアシリル基である第1項記載の化合物、

28. R^4 がフッ素、メトキシ又はメチレンジオキシで置換されていてもよいベンジル基又はフェネチル基である第1項記載の化合物、

29. R^5 が水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキル-カルボニル基である第1項記載の化合物、

30. R^5 が水素原子又はメチル基である第1項記載の化合物、

31. A環が更に1ないし3個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいベンゼン環である第1項記載の化合物、

32. A環が更に3個のメチルで置換されたベンゼン環である第1項記載の化合物、

33. R^1 及び R^2 が、同一又は異なって、水素原子又は C_{1-6} アルキル基、あるいは R^1 と R^2 が隣接する炭素原子と共に C_{1-6} アルキルで置換されたピペリジン環を形成し；

R^3 がハロゲン又は C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいフェニル基；

R^4 が(1)ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ又は C_{1-3} アルキレンジオキシで置換されていてもよい C_{6-14} アリール、チエニル又はピリジルで置換された C_{1-6} アルキル基又は(2)ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ又は C_{1-3} アルキレンジオキシで置換されていてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-スルホニル基、ニコチノイル基又はテノイル基；

R^5 が水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキル-カルボニル基；及び A環が更に1ないし3個の C_{1-6} アルキルで置換されたベンゼン環である第1項記載の化合物、

34. R^1 及び R^2 がそれぞれ水素原子又は C_{1-3} アルキル基；

R^3 がハロゲン原子又は C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；

R^4 がハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ又は C_{1-3} アルキレンジオキシで置換されていてもよい C_{7-15} アラルキル基；

R^5 が水素原子又は C_{1-6} アルキル基；

--- が単結合；及び

A環が更に3個の C_{1-6} アルキルで置換されたベンゼン環である第1項記載の化合物、

35. R^1 及び R^2 がそれぞれメチル基；

R^3 がフッ素、メチル又はイソプロピルで置換されていてもよいフェニル基；

R^4 がフッ素、メトキシ又はメチレンジオキシで置換されていてもよいベンジル又はフェネチル基；

R^5 が水素原子又はメチル基；

--- は単結合；及び

A環が更に3個のメチルで置換されたベンゼン環である第1項記載の化合物、

36. (i) $N - (4\text{-フルオロベンジル}) - 2, 2, 4, 6, 7\text{-ペンタメチル-3-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン}$ 、(ii) $N - \text{ベンジル-3-(4-イソプロピルフェニル)-2, 2, 4, 6, 7\text{-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン}$ 、(iii) $3 - (4\text{-イソプロピルフェニル}) - N - (4\text{-メトキシベンジル}) - N, 2, 2, 4, 6, 7\text{-ヘキサメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン}$ 、(iv) $3 - (4\text{-イソプロピルフェニル}) - N - [2 - (4\text{-メトキシフェニル)エチル}] - 2, 2, 4, 6, 7\text{-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン}$ 、(v) $N - (4\text{-フルオロベンジル}) - 3 - (4\text{-イソプロピルフェニル}) - 2, 2, 4, 6, 7\text{-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン}$ 、(vi) $N - (1, 3\text{-ベンゾジオキソール-5-イルメチル}) - 3 - (4\text{-イソプロピルフェニル}) - 2, 2, 4, 6, 7\text{-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン}$ 、(vii) $N - (4\text{-フルオロベンジル}) - 3 - (4\text{-フ$

10

20

30

40

50

ルオロフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン、(viii) N - (4 - メトキシベンジル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン、(ix) N - (4 - フルオロベンジル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン、(x) 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン、(xi) N - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン、(xii) N - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン、(xiii) N - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 1 ' , 4 , 6 , 7 - テトラメチルスピロ [ベンゾフラン - 2 (3H) , 4 ' - ピペリジン] - 5 - アミンまたは(xiv) (+) - N - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン塩酸塩、
37. 第1項記載の化合物のプロドラッグ、
38. 式

【化42】

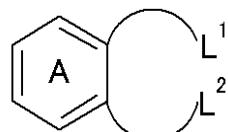


10

20

[式中、各記号は第2項記載と同意義を示す。]で表される化合物又はその塩と式

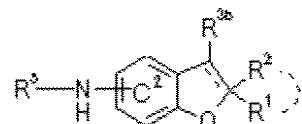
【化43】



[式中、L¹及びL²は脱離基を、A環は第2項記載と同意義を示す。]で表される化合物又はその塩とを反応させるか、又は式

【化44】

30

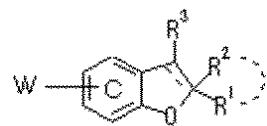


[式中、各記号は第3項記載と同意義を示す。]で表される化合物又はその塩と式R⁴ - L [式中、Lは脱離基を、R⁴は第3項記載と同意義を示す。]で表される化合物又はその塩とを反応させることを特徴とする第1項記載の化合物の製造法、

39. 式

【化45】

40

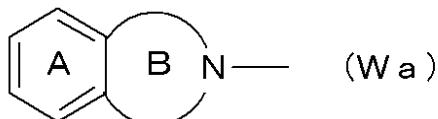


[式中、R¹及びR²は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を示すか、あるいはR¹とR²が、隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員同素又は複素環を形成していてもよく、- - - は単結合又は二重結合を示し、

Wは

(i) 式

【化46】



[式中、A環は置換を有していてもよいベンゼン環を示し、B環はハロゲン又は置換基を有していてもよい炭化水素基で置換されていてもよい5ないし7員含窒素複素環を示す]で表わされる基又は

(ii)式

【化47】

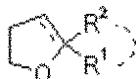


[式中、R⁴は(1)置換基を有していてもよい芳香族基で置換され、かつ更に置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基又は(2)置換基を有していてもよい芳香族基を含有するアシル基を示し、R⁵は水素原子、C₁~₆アルキル又はアシル基を示す]で表される基を示し、

WがWaのとき、R³は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を示し、C環はWaで表される基の他に更にハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ及びハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオから選ばれる置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、

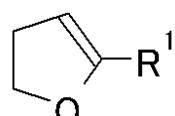
WがWbのとき、R³は置換基を有していてもよいC₆~₁₄アリール基を示し、C環はWbで表される基の他に更に置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。ただし、---が二重結合を示す時、部分構造

【化48】



は、

【化49】



を示す。]で表わされる化合物若しくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物、

40. 神経変性抑制剤である第39項記載の組成物、

41. アミロイド毒性抑制剤である第39項記載の組成物、

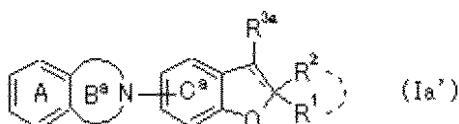
42. 神経栄養因子様作用剤である第39項記載の組成物、

43. 神経変性疾患予防・治療剤である第39項記載の組成物、

44. アルツハイマー病またはパーキンソン病の予防・治療剤である第39項記載の組成物、

45. 式

【化50】



10

20

30

40

50

〔式中、R¹及びR²は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を示すか、あるいはR¹とR²が、隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員同素又は複素環を形成していてもよく、

R^{3a}は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を示し、

---は単結合又は二重結合を示し、

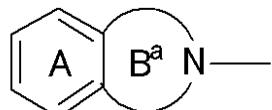
A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、

B^a環は置換基を有していてもよい5ないし7員含窒素複素環を示し、

C^a環は式

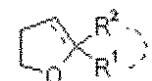
10

【化51】



(式中、各記号は前記と同意義を示す)で表される基の他に更に置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。ただし、---が二重結合を示す時、部分構造

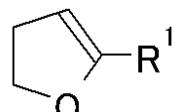
【化52】



20

は、

【化53】



を示す。)で表される化合物若しくはその塩又はそのプロドラッグを含有してなる神経変性抑制剤、

46. アミロイド毒性抑制剤である第45項記載の抑制剤、

30

47. 神経栄養因子様作用剤である第45項記載の抑制剤、

48. 神経変性疾患予防・治療剤である第45項記載の抑制剤、

49. アルツハイマー病またはパーキンソン病の予防・治療剤である第45項記載の抑制剤、

50. C¹環が、更にハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシおよびハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオから選ばれる3個の置換基を有するベンゼン環である第2項記載の化合物、および

51. 脳血管疾患の予防・治療剤である第39項記載の組成物

を提供する。

【0008】

40

さらに、本発明は、

52. 哺乳動物に対して第1項記載の化合物またはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とするアルツハイマー病またはパーキンソン病の治療方法、

53. アルツハイマー病またはパーキンソン病の治療剤を製造するための第1項記載の化合物またはそのプロドラッグの使用、

54. 哺乳動物に対して第47項記載の化合物またはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とするアルツハイマー病またはパーキンソン病の治療方法、および

55. アルツハイマー病またはパーキンソン病の治療剤を製造するための第47項記載の化合物またはそのプロドラッグの使用を提供する。

【発明の効果】

50

【0009】

本発明の化合物(Ia)、(Ia')、(Ib)もしくはその塩又はそのプロドラッグは、優れた神経変性抑制作用等及び脳内移行性を有し、低毒性であり、神経変性疾患予防・治療剤等として有用である。

【発明を実施するための形態】

【0010】

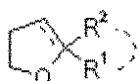
前記式中、---は単結合又は二重結合を示す。

前記式中、R¹及びR²は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を示すか、あるいはR¹とR²が隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員同素又は複素環を形成してもよい。

なお、前記式において、---が二重結合を示す時、R²は存在しない。すなわち、前記式において、

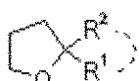
(i) ---が単結合を示す時、部分構造

【化54】



は、

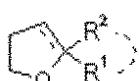
【化55】



を示し、

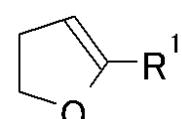
(ii) ---が二重結合を示す時、部分構造

【化56】



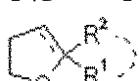
は、

【化57】



を示すが、本願明細書では、便宜上、(i)および(ii)をまとめて、式

【化58】



で表わす場合がある。

【0011】

R¹又はR²で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、鎖状又は環状炭化水素基(例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール等)等が挙げられる。このうち、炭素数1ないし16個の鎖状又は環状炭化水素基等が好ましい。

「アルキル」としては、例えばC₁~₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)等が好ましい。

「アルケニル」としては、例えばC₂~₆アルケニル(例、ビニル、アリル、イソプロ

10

20

30

40

50

ペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル等)等が好ましい。

「アルキニル」としては、例えばC₂~6アルキニル(例、エチニル、プロパルギル、ブチニル、1-ヘキシニル等)等が好ましい。

「シクロアルキル」としては、例えばC₃~6シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)等が好ましい。

「アリール」としては、例えばC₆~14アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリル、2-アンスリル等)等が好ましい。

【0012】

R¹又はR²で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えば(1)ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、(2)C₁~3アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等)、(3)ニトロ、(4)シアノ、(5)ハロゲン化されていてもよいC₁~6アルキル、(6)ハロゲン化されていてもよいC₂~6アルケニル、(7)ハロゲン化されていてもよいC₂~6アルキニル、(8)ハロゲン化されていてもよいC₃~6シクロアルキル、(9)C₆~14アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリル、2-アンスリル等)、(10)ハロゲン化されていてもよいC₁~6アルコキシ、(11)ハロゲン化されていてもよいC₁~6アルキルチオ又はメルカブト、(12)ヒドロキシ、(13)アミノ、(14)モノ-C₁~6アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ等)、(15)モノ-C₆~14アリールアミノ(例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等)、(16)ジ-C₁~6アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、(17)ジ-C₆~14アリールアミノ(例、ジフェニルアミノ等)、(18)アシル、(19)アシルアミノ、(20)アシルオキシ、(21)置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、(22)5ないし10員芳香族複素環基(例、2-又は3-チエニル、2-,3-,4-又は4-ビリジル、2-,3-,4-,5-又は8-キノリル、1-,3-,4-又は5-イソキノリル、1-,2-又は3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、ベンゾ[b]フラニル等)、(23)スルホ、(24)C₆~14アリールオキシ(例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等)等が挙げられる。

該「炭化水素基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

【0013】

前記「ハロゲン化されていてもよいC₁~6アルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよいC₁~6アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)等が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシル等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよいC₂~6アルケニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよいC₂~6アルケニル(例、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル等)等が挙げられる。具体例としては、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル、3,3,3-トリフルオロ-1-プロペニル、4,4,4-トリフルオロ-1-ブテニル等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよいC₂~6アルキニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよいC₂~6アルキニル(例、エチニル、プロパルギル、ブチニル、1-ヘキ

10

20

30

40

50

シニル等)等が挙げられる。具体例としては、エチニル、プロパルギル、ブチニル、1-ヘキシニル、3,3,3-トリフルオロ-1-プロピニル、4,4,4-トリフルオロ-1-ブチニル等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよいC₃-₆シクロアルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよいC₃-₆シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)等が挙げられる。具体例としては、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、4,4-ジクロロシクロヘキシル、2,2,3,3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシル等が挙げられる。

10

前記「ハロゲン化されていてもよいC₁-₆アルコキシ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよいC₁-₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)等が挙げられる。具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよいC₁-₆アルキルチオ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよいC₁-₆アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等)等が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。

20

【0014】

前記「アシル」としては、例えばホルミル、カルボキシ、カルバモイル、C₁-₆アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニル等)、C₃-₆シクロアルキル-カルボニル(例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシカルボニル等)、C₁-₆アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、C₆-₁₄アリール-カルボニル(例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等)、C₇-₁₆アラルキル-カルボニル(例、フェニルアセチル、フェニルプロピオニル等)、C₆-₁₄アリールオキシ-カルボニル(例、フェノキシカルボニル等)、C₇-₁₆アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等)、5又は6員複素環カルボニル(例、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイル、3-テノイル、2-フロイル、3-フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル等)、モノ-C₁-₆アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、ジ-C₁-₆アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、C₆-₁₄アリール-カルバモイル(例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等)、チオカルバモイル、5又は6員複素環カルバモイル(例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等)、C₁-₆アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、C₆-₁₄アリールスルホニル(例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等)、C₁-₆アルキルスルフィニル(例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等)、C₆-₁₄アリールスルフィニル(例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル等)等が挙げられる。

30

前記「アシルアミノ」としては、例えばホルミルアミノ、C₁-₆アルキル-カルボニ

40

50

ルアミノ(例、アセチルアミノ等)、C₆₋₁₄アリール-カルボニルアミノ(例、フェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ等)、C₁₋₆アルコキシ-カルボキニルアミノ(例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等)、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等)、C₆₋₁₄アリールスルホニルアミノ(例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノ等)等が挙げられる。

前記「アシルオキシ」としては、例えばC₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等)、C₆₋₁₄アリール-カルボニルオキシ(例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等)、C₁₋₆アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等)、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等)、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等)、C₆₋₁₄アリール-カルバモイルオキシ(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等)、ニコチノイルオキシ等が挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えばモルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イル等が挙げられる。該「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「置換基」としては、例えばC₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、ヘキシル等)、C₆₋₁₄アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリル、2-アンスリル等)、5ないし10員芳香族複素環基(例、2-又は3-チエニル、2-,3-又は4-ピリジル、2-,3-,4-,5-又は8-キノリル、1-,3-,4-又は5-イソキノリル、1-,2-又は3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、ベンゾ[b]フラニル等)等が1ないし3個挙げられる。

【0015】

R¹又はR²で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環基(芳香族複素環基、飽和又は不飽和の非芳香族複素環基)等が挙げられる。

該「芳香族複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上(例えば1ないし4個)を含む5ないし14員、好ましくは5ないし10員の芳香族複素環基等が挙げられる。具体的には、チオフェン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、フラン、イソインドリジン、キサントレン、フェノキサチイン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、-カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、オキサゾール、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン等の芳香族複素環、又はこれらの環(好ましくは単環)が1ないし複数個(好ましくは1又は2個)の芳香環(例、ベンゼン環等)と縮合して形成された環から任意の水素原子を除いてできる1価基等が挙げられる。

「芳香族複素環基」の好ましい例としては、1個のベンゼン環と縮合していてもよい5又は6員芳香族複素環基等が挙げられる。具体例としては、2-,3-又は4-ピリジル、2-,3-,4-,5-又は8-キノリル、1-,3-,4-又は5-イソキノリル、1-,2-又は3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、ベ

10

20

30

40

50

ンゾ [b] フラニル、2 - 又は3 - チエニル等が挙げられる。更に好ましくは、2 - 又は3 - チエニル、2 - , 3 - 又は4 - ピリジル、2 - 又は3 - キノリル、1 - イソキノリル、1 - 又は2 - インドリル、2 - ベンゾチアゾリル等である。

「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3ないし8員(好ましくは5又は6員)の飽和あるいは不飽和(好ましくは飽和)の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)等が挙げられる。

R¹又はR²で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」としては、前記R¹又はR²で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが同個数用いられる。 10

【0016】

R¹とR²とで形成される「置換基を有していてもよい3ないし8員同素環」の「3ないし8員同素環」としては、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロヘキサン等のC₃ - 8シクロアルカン等が挙げられる。

R¹とR²とで形成される「置換基を有していてもよい3ないし8員複素環」の「3ないし8員複素環」としては、例えばアジリジン、アゼチジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、ヘキサヒドロピリミジン等の炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む3ないし8員複素環が挙げられる。 20

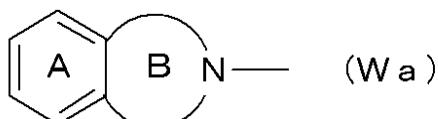
R¹とR²とで形成される「置換基を有していてもよい3ないし8員同素又は複素環」の「置換基」としては、前記R¹又はR²で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが同個数用いられる。

【0017】

前記式中、Wは

(i)式

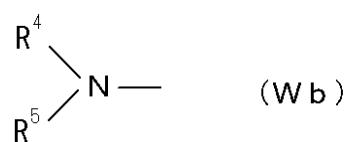
【化59】



[式中、A環は置換を有していてもよいベンゼン環を示し、B環はハロゲン又は置換基を有していてもよい炭化水素基で置換されていてもよい5ないし7員含窒素複素環を示す]で表わされる基又は

(ii)式

【化60】



[式中、R⁴は(1)置換基を有していてもよい芳香族基で置換され、かつ更に置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基又は(2)置換基を有していてもよい芳香族基を含有するアシル基を示し、R⁵は水素原子、C₁ - 6アルキル又はアシル基を示す]で表される基を示す。 40

WがWaのとき、前記式中、R³は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を示す(以下、R^{3a}と表記する場合がある)。

R^{3a}で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」としては、前記R¹又はR²で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

【0018】

10

20

30

40

50

前記式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。

A環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」の「置換基」としては、前記R¹又はR²で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものを、置換可能な位置に1ないし4個（好ましくは1又は2個）有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

【0019】

前記式中、B環はハロゲン又は置換基を有していてもよい炭化水素基で置換されていてもよい5ないし7員含窒素複素環を示す。

B環で示される「5ないし7員含窒素複素環」としては、例えばピロール（例、1H-ピロール等）、ジヒドロピロール（例、2,5-ジヒドロ-1H-ピロール等）、ジヒドロピリジン（例、1,2-ジヒドロピリジン等）、テトラヒドロピリジン（例、1,2,3,4-テトラヒドロピリジン等）、アゼピン（例、1H-アゼピン等）、ジヒドロアゼピン（例、2,3-ジヒドロ-1H-アゼピン、2,5-ジヒドロ-1H-アゼピン、2,7-ジヒドロ-1H-アゼピン等）、テトラヒドロアゼピン（例、2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン、2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン等）等の5ないし7員含窒素複素環等が挙げられる。

B環が有していてもよい「置換基」としての「ハロゲン」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。

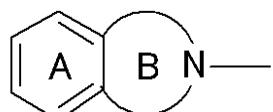
B環が有していてもよい「置換基」としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記R¹又はR²で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

B環はこれらの置換基を置換可能な位置に1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

【0020】

式

【化61】



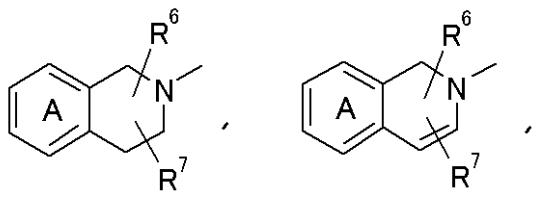
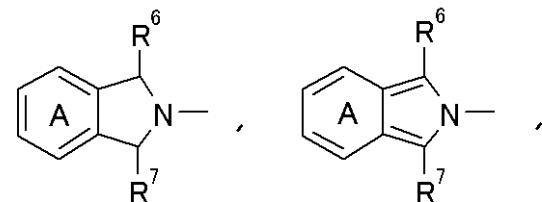
〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される基としては、より具体的には式

10

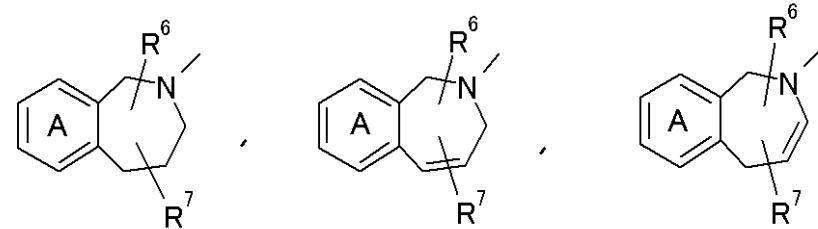
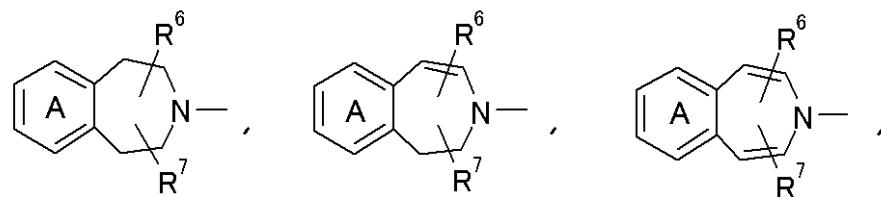
20

30

【化 6 2】



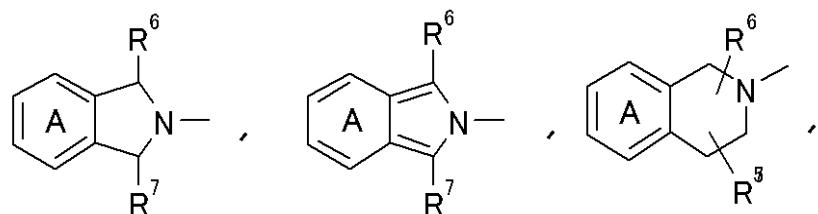
10



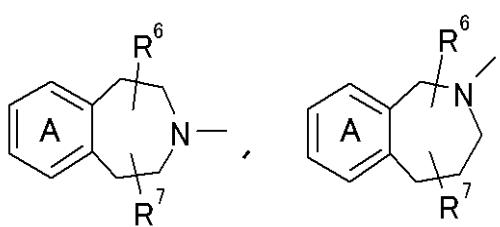
20

〔式中、R⁶及びR⁷は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン又は置換基を有してもよい炭化水素基を、A環は前記と同意義を示す。〕で表される基等が挙げられ、好ましくは

【化 6 3】



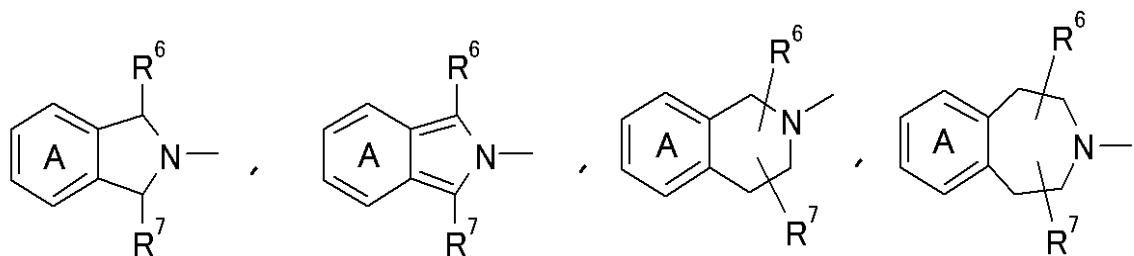
30



40

〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される基等、更に好ましくは

【化64】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される基等であり、中でも式

10

【化65】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される基等が特に好ましい。

R⁶ 及び R⁷ で示される「ハロゲン」又は「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記 B 環の「置換基」としての「ハロゲン」又は「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

20

【0021】

前記式中、B^a環は置換基を有していてもよい5ないし7員含窒素複素環を示す。

B^a環で示される「5ないし7員含窒素複素環」としては、前記 B 環で示される「5ないし7員含窒素複素環」と同様のものが用いられる。

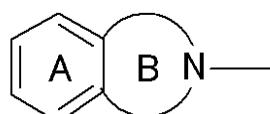
B^a環で示される「置換基を有していてもよい5ないし7員含窒素複素環」の「置換基」としては、B 環が有していてもよい「ハロゲン」及び「置換基を有していてもよい炭化水素基」の他、前記 R¹ 又は R² で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものを同個数用いることもできる。また、B^a環の置換基としては、オキソ基等も用いられる。

30

【0022】

WがWaのとき、前記式中、C 環は式

【化66】

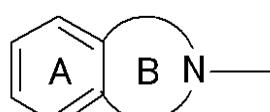


〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される基の他に更にハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ及びハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオから選ばれる置換基を有していてもよいベンゼン環（以下、C¹環と表記する場合がある）を示す。

40

C¹環は式

【化67】



で表される基を置換可能な位置に1ないし3個（好ましくは1個）有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

【0023】

50

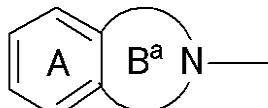
C^1 環が更に有していてもよい「置換基」としての「ハロゲン」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。「ハロゲン化されていてもよい低級アルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、ブロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、ヘキシル等）等が挙げられ、具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペニタフルオロエチル、ブロピル、3,3,3-トリフルオロブロピル、イソブロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、5,5,5-トリフルオロベンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシル等が挙げられる。「ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）等が挙げられる。具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。「ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチオ、ブロピルチオ、イソブロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等）等が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、ブロピルチオ、イソブロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。

C^1 環はこれらの置換基を置換可能な位置に1ないし3個（好ましくは3個）有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

【0024】

前記式中、 C^a 環は式

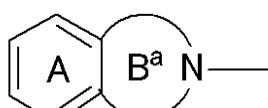
【化68】



（式中、各記号は前記と同意義を示す）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。

C^a 環は式

【化69】



で表される基を置換可能な位置に1ないし3個（好ましくは1個）有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

C^a 環が更に有していてもよい「置換基」としては、前記 R^1 又は R^2 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。また、 C^a 環の「置換基」としての「 C_{1-6} アルキル」は、「ヒドロキシ等で置換されていてもよい4ないし8員ラクトン（例えば3-ヒドロキシ-...-バレロラクトン等）」等で置換されていてもよい。 C^a 環はこれらの置換基を置換可能な位置に1ないし3個（好ましくは3個）有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

10

20

30

40

50

てもよい。

【0025】

WがWbを示すとき、前記式中、R³は置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基を示す（以下、R^{3b}と表記する場合がある）。

R^{3b}で示される「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール」の「C₆₋₁₄アリール」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリル、アンスリル等のC₆₋₁₄アリール基等が挙げられる。

該「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール」の「置換基」としては、前記R¹又はR²で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが同個数用いられる。

10

【0026】

前記式中、R⁴は（1）置換基を有していてもよい芳香族基で置換され、かつ更に置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基又は（2）置換基を有していてもよい芳香族基を含有するアシル基を示す。

R⁴で示される「置換基を有していてもよい芳香族基を有し、かつ更に置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の置換基としての「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」としては、芳香族炭化水素基、芳香族複素環基等が挙げられる。

該「芳香族炭化水素基」としては、例えば炭素数6ないし14個の単環式又は縮合多環式（2又は3環式）芳香族炭化水素基等が挙げられる。その具体例として、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリル、アンスリル等のC₆₋₁₄アリール等、好ましくは例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC₆₋₁₀アリール等が挙げられる。

20

該「芳香族複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上（例えば1ないし4個）を含む5ないし14員、好ましくは5ないし10員の芳香族複素環基等が挙げられる。具体的には、チオフェン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、フラン、イソインドリジン、キサントレン、フェノキサチイン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、-カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、オキサゾール、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン等の芳香族複素環、又はこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1又は2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環から任意の水素原子を除いてできる1価基等が挙げられる。

30

「芳香族複素環基」の好ましい例としては、1個のベンゼン環と縮合していてもよい5又は6員芳香族複素環基等が挙げられる。具体例としては、2-, 3-又は4-ピリジル、2-, 3-, 4-, 5-又は8-キノリル、1-, 3-, 4-又は5-イソキノリル、1-, 2-又は3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、ベンゾ[b]フラニル、2-又は3-チエニル等が挙げられる。更に好ましくは、2-又は3-チエニル、2-, 3-又は4-ピリジル、2-又は3-キノリル、1-イソキノリル、1-又は2-インドリル、2-ベンゾチアゾリル等である。

40

該「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としては、前記R¹又はR²で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが同個数用いられる。

【0027】

R⁴で示される「置換基を有していてもよい芳香族基を有し、かつ更に置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「脂肪族炭化水素基」としては、例えばアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル等が挙げられる。中でも、C₁₋₁₀アルキル、C

50

C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル等が好ましい。
 「アルキル」としては、例えば C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）等が好ましい。

「アルケニル」としては、例えば C_{2-6} アルケニル（例、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル等）等が好ましい。

「アルキニル」としては、例えば C_{2-6} アルキニル（例、エチニル、プロパルギル、ブチニル、1-ヘキシニル等）等が好ましい。

「シクロアルキル」としては、例えば C_{3-6} シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）等が好ましい。

中でも、 C_{1-6} アルキルが好ましい。

該「脂肪族炭化水素基」は、「置換基を有していてもよい芳香族基」を、置換可能な位置に1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

該「脂肪族炭化水素基」が更に有していてもよい「置換基」としては、前記 R^1 又は R^2 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが同個数用いられる。

【0028】

R^4 で示される「置換基を有していてもよい芳香族基を含有するアシル基」の「アシル基」としては、前記 R^1 又は R^2 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としての「アシル基」と同様のものが用いられる。

R^4 で示される「置換基を有していてもよい芳香族基を含有するアシル基」の「置換基を有していてもよい芳香族基」としては、前記 R^4 で示される「置換基を有していてもよい芳香族基を有し、かつ更に置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「置換基を有していてもよい芳香族基」と同様のものが用いられる。

R^4 で示される「置換基を有していてもよい芳香族基を含有するアシル基」の具体例としては、 C_{6-14} アリール-カルボニル（例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等）、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル（例、フェニルアセチル、フェニルプロピオニル等）、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル（例、フェノキシカルボニル等）、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等）、5又は6員複素環カルボニル（例、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイル、3-テノイル、2-フロイル、3-フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル等）、 C_{6-14} アリール-カルバモイル（例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等）、5又は6員複素環カルバモイル（例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等）、 C_{6-14} アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等）、 C_{6-14} アリールスルフィニル（例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル等）等が好ましい。

【0029】

前記式中、 R^5 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基又はアシル基を示す。

R^5 で示される C_{1-6} アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

R^5 で示される「アシル基」としては、前記 R^1 又は R^2 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としての「アシル基」と同様のものが用いられる。

【0030】

WがWbのとき、前記式中、C環は式-NR⁴(R⁵)で表される基の他に更に置換基を有していてもよいベンゼン環を示す（以下、C²環と表記する場合がある）。

C^2 環は式 - NR^4 (R^5) で表される基を置換可能な位置に 1 ないし 3 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

C^2 環が式 - NR^4 (R^5) で表される基の他に更に有していてもよい「置換基」としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリル、2-アンスリル等)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ等)、モノ- C_{6-14} アリールアミノ(例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、ジ- C_{6-14} アリールアミノ(例、ジフェニルアミノ等)、アシル、アシルアミノ、置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員飽和環状アミノ、5 ないし 10 員芳香族複素環基(例、2-又は 3-チエニル、2-，3-又は 4-ピリジル、2-，3-，4-，5-又は 8-キノリル、1-，3-，4-又は 5-イソキノリル、1-，2-又は 3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、ベンゾ[b]フラニル等)、スルホ等が挙げられる。
10

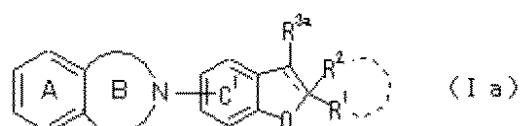
該「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」、「アシル」、「アシルアミノ」及び「置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員飽和環状アミノ」は、前記 R^1 又は R^2 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」として詳述したものと同様のものが挙げられる。
20

C^2 環はこれら該置換基を置換可能な位置に 1 ないし 3 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

【0031】

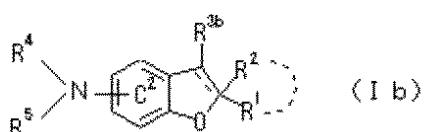
このように、本発明の化合物(I)には、式

【化70】



[式中、各記号は前記と同意義を示す]で表わされる化合物(Ia)及び式

【化71】



[式中、各記号は前記と同意義を示す]で表わされる化合物(Ib)が含まれる。

【0032】

前記の化合物(Ia)中、 R^1 及び R^2 としては、例えば、同一又は異なって、水素原子又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基(特に、メチルなどの C_{1-3} アルキル基など)、あるいは R^1 と R^2 が隣接する炭素原子と共に、置換基を有していてもよい 3 ないし 8 員複素環を形成する場合等が好ましく、中でも、 R^1 及び R^2 がそれぞれ C_{1-6} アルキル基である場合等が更に好ましい。また、--- が二重結合を示す場合、 R^2 は存在せず、 R^1 としては、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基などが好ましく、特にメチルなどの C_{1-3} アルキル基が好ましい。

R^{3a} としては、例えば、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基等が好ましい。
40

30

40

50

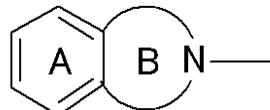
A 環としては、例えば、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ及びC₁ - C₆ アルキレンジオキシから選ばれる置換基を有していてもよいベンゼン環等が好ましい。

B 環としては、例えば、C₁ - C₆ アルキルで置換されていてもよい5ないし7員含窒素複素環等が好ましい。

C¹ 環としては、更に1ないし3個のC₁ - C₆ アルキル又はC₁ - C₆ アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環等が好ましい。

式

【化72】



10

(式中、各記号は前記と同意義を示す)で表される基としては、式

【化73】

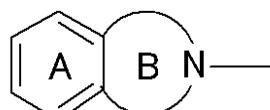


20

(式中、各記号は前記と同意義を示す)で表される基等が好ましい。特に、R⁶ 及びR⁷ としては水素原子が好ましく、A 環としては、ハロゲン、C₁ - C₆ アルコキシ及びC₁ - C₆ アルキレンジオキシから選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよいベンゼン環が好ましい。

式

【化74】



30

(式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す)で表される基のC¹ 環上の置換位置はベンゾフラン環又はジヒドロベンゾフラン環の5位である場合等が好ましい。

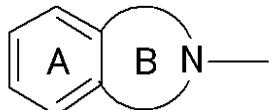
【0033】

また、化合物(Ia')としては、化合物(Ia)等が好ましい。B^a環としては、例えば、C₁ - C₆ アルキルで置換されていてもよい5ないし7員含窒素複素環等が好ましく、C^a環は更に1ないし3個のC₁ - C₆ アルキル又はC₁ - C₆ アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環等が好ましい。

特に、化合物(Ia)としては、R¹ 及びR² がそれぞれC₁ - C₆ アルキル基(特に、メチルなどのC₁ - C₃ アルキル基)で、R^{3a} がC₁ - C₆ アルキル(特に、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどのC₁ - C₃ アルキル)又はハロゲン原子(特に、フッ素)を有していてもよいフェニル基で、A 環がハロゲン、C₁ - C₆ アルキル(特に、メチルなどのC₁ - C₃ アルキル)、C₁ - C₆ アルコキシ(特に、メトキシなどのC₁ - C₃ アルコキシ)及びC₁ - C₆ アルキレンジオキシ(特に、メチレンジオキシなどのC₁ - C₃ アルキレンジオキシ)から選ばれる置換基を有していてもよいベンゼン環で、B 環がC₁ - C₆ アルキルで置換されていてもよい5ないし7員含窒素複素環で、C¹ 環が更に1ないし3個のC₁ - C₆ アルキル(特に、メチルなどのC₁ - C₃ アルキル)又はC₁ - C₆ アルコキシ(特に、メトキシなどのC₁ - C₃ アルコキシ)で置換されていてもよいベンゼン環である化合物が好ましく、特に、式

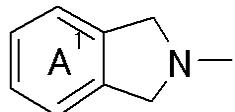
40

【化75】



[式中、各記号は前記と同意義を示す]で表される基が式

【化76】



10

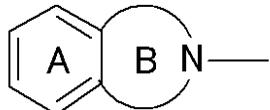
[式中、A¹環はハロゲン、C₁～₆アルコキシ及びC₁～₆アルキレンジオキシから成る群から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよいベンゼン環を示す]で表される基である化合物が好ましい。

【0034】

また、---が二重結合を示す場合、R²は存在せず、R¹としては、C₁～₆アルキル基などが好ましく、特にメチルなどのC₁～₃アルキル基が好ましい。他の記号としては、前記と同様のものが好ましいが、なかでも、R³^aがC₁～₆アルキル（特に、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどのC₁～₃アルキル）を有していてもよいフェニル基で、A環がベンゼン環で、B環が5ないし7員含窒素複素環で、C¹環が更に1ないし3個のC₁～₆アルキル（特に、メチルなどのC₁～₃アルキル）で置換されてもよいベンゼン環である化合物が好ましく、特に、式

20

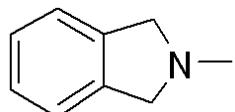
【化77】



[式中、各記号は前記と同意義を示す]で表される基が式

【化78】

30



で表される基である化合物が好ましい。

【0035】

化合物(Ia)の具体例としては、後述する実施例1a～実施例22aで製造された化合物またはその塩などが好ましく、なかでも、

(i) 2-[2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]イソインドリン(実施例4a)またはその塩、

(ii) 5,6-ジメトキシ-2-[2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]イソインドリン(実施例6a)またはその塩、

40

(iii) 5,6-ジメトキシ-2-[3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]イソインドリン(実施例11a)またはその塩、

(iv) 6-[3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]イソインドール(実施例12a)またはその塩、

(v) 6-[2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-6H-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]

50

イソインドール(実施例14a)またはその塩、

(vi) 6-(2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-フェニル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-6、7-ジヒドロ-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]イソインドール(実施例16a)またはその塩

(vii)(+)-5,6-ジメトキシ-2-[2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]イソインドリン(実施例17a)、

(viii)(+)-5,6-ジメトキシ-2-[2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]イソインドリン塩酸塩(実施例19a)またはその他の塩等が好ましく、特に、

(i) 5,6-ジメトキシ-2-[2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]イソインドリン(実施例6a)、

(ii) 6-[3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]イソインドール(実施例12a)

(iii)(+)-5,6-ジメトキシ-2-[2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]イソインドリン(実施例17a)、

(iv)(+)-5,6-ジメトキシ-2-[2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]イソインドリン塩酸塩(実施例19a)等が好ましい。

【0036】

前記の化合物(Ib)中、R¹及びR²としては、同一又は異なって、水素原子又は置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基(特に、メチルなどのC₁₋₃アルキル基)、あるいはR¹とR²が隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員複素環(特に、ピペリジンなどの5または6員の含窒素複素環)を形成する場合等が好ましく、同一又は異なって、水素原子又はC₁₋₆アルキル基(特に、メチルなどのC₁₋₃アルキル基)、あるいはR¹とR²が隣接する炭素原子と共にC₁₋₆アルキルで置換されたピペリジン環を形成する場合等が更に好ましい。中でもR¹及びR²がそれぞれC₁₋₆アルキル基である場合等が更に好ましく、それぞれメチル基である場合等が特に好ましい。

R³^bとしては、例えば、ハロゲン(特に、フッ素)又はC₁₋₆アルキル(特に、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどのC₁₋₃アルキル)で置換されていてもよいフェニル基等が好ましく、フッ素、メチル又はイソプロピルで置換されていてもよいフェニル基等が更に好ましい。

R⁴としては、例えば、(1)ハロゲン、C₁₋₆アルコキシ又はC₁₋₃アルキレンジオキシで置換されていてもよい芳香族基(特に、フェニルなどのC₆₋₁₄アリール基やチエニル、ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員の芳香族複素環)で置換されたC₁₋₆アルキル基又は(2)ハロゲン、C₁₋₆アルコキシ又はC₁₋₃アルキレンジオキシで置換されていてもよい芳香族基(特に、フェニルなどのC₆₋₁₄アリール基)を含有するアシル基等が好ましく、(1)ハロゲン(特に、フッ素、塩素)、C₁₋₆アルコキシ(特に、メトキシなどのC₁₋₃アルコキシ)又はC₁₋₃アルキレンジオキシ(特に、メチレンジオキシ)で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール(特に、フェニル)、チエニル又はピリジルで置換されたC₁₋₆アルキル基(特に、メチルなどのC₁₋₃アルキル基)又は(2)ハロゲン(特に、フッ素、塩素)、C₁₋₆アルコキシ(特に、メトキシなどのC₁₋₃アルコキシ)又はC₁₋₃アルキレンジオキシ(特に、メチレンジオキシ)で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニル基(特に、フェニルカルボニル基)、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル基(特に、ベンジルカルボニル基)。

10

20

30

40

50

)、 C_{6-14} アリール-スルホニル基(特に、フェニルスルホニル基)、ニコチノイル基又はテノイル基等が更に好ましい。中でもフッ素、メトキシ又はメチレンジオキシで置換されていてもよいベンジル基又はフェネチル基等が特に好ましい。

R^5 としては、例えば、水素原子、 C_{1-6} アルキル基(特に、メチルなどの C_{1-3} アルキル基)又は C_{1-6} アルキル-カルボニル基(特に、アセチルなどの C_{1-3} アルキル-カルボニル基)等が好ましく、水素原子又はメチル基等が更に好ましい。

C^2 環としては、更に1ないし3個の C_{1-6} アルキル(特に、メチルなどの C_{1-3} アルキル)で置換されていてもよいベンゼン環等が好ましく、更に3個のメチルで置換されたベンゼン環等が特に好ましい。

【0037】

10

特に、化合物(Ib)としては、 R^1 及び R^2 が、同一又は異なって、水素原子又は C_{1-6} アルキル基(特に、メチルなどの C_{1-3} アルキル基)、あるいは R^1 と R^2 が隣接する炭素原子と共に C_{1-6} アルキル(特に、メチルなどの C_{1-3} アルキル)で置換されたピペリジン環を形成し;

R^3 ^bがハロゲン(特に、フッ素)又は C_{1-6} アルキル(特に、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどの C_{1-3} アルキル)で置換されていてもよいフェニル基;

R^4 が(1)ハロゲン(特に、フッ素、塩素)、 C_{1-6} アルコキシ(特に、メトキシなどの C_{1-3} アルコキシ基)又は C_{1-3} アルキレンジオキシ(特に、メチレンジオキシ)で置換されていてもよい C_{6-14} アリール(特に、フェニル)、チエニル又はピリジルで置換された C_{1-6} アルキル基(特に、メチルなどの C_{1-3} アルキル基)又は(2)ハロゲン(特に、フッ素、塩素)、 C_{1-6} アルコキシ(特に、メトキシなどの C_{1-3} アルコキシ基)又は C_{1-3} アルキレンジオキシ(特に、メチレンジオキシ)で置換されていてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル基(特に、フェニルカルボニル基)、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基(特に、ベンジルカルボニル基)、 C_{6-14} アリール-スルホニル基(特に、フェニルスルホニル基)、ニコチノイル基又はテノイル基;

R^5 が水素原子、 C_{1-6} アルキル基(特に、メチルなどの C_{1-3} アルキル基)又は C_{1-6} アルキル-カルボニル基(特に、アセチルなどの C_{1-3} アルキル-カルボニル基)؛及び

C^2 環が更に1ないし3個の C_{1-6} アルキル(特に、メチルなど C_{1-3} アルキル)で置換されたベンゼン環である化合物等が好ましく、

30

R^1 及び R^2 がそれぞれメチル基;

R^3 ^bがフッ素、メチル又はイソプロピルで置換されていてもよいフェニル基;

R^4 がフッ素、メトキシ又はメチレンジオキシで置換されていてもよいベンジル基又はフェネチル基;

R^5 が水素原子又はメチル基;

---が単結合；及び

C^2 環が更に3個のメチルで置換されたベンゼン環である化合物等が特に好ましい。

【0038】

また、---が二重結合を示す場合、 R^2 は存在せず、 R^1 としては、 C_{1-6} アルキル基などが好ましく、特にメチルなどの C_{1-3} アルキル基が好ましい。他の記号としては、前記と同様のものが好ましいが、なかでも、 R^3 ^bがハロゲン(特に、フッ素)又は C_{1-6} アルキル(特に、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどの C_{1-3} アルキル)で置換されていてもよいフェニル基； R^4 が(1)ハロゲン(特に、フッ素)又は C_{1-6} アルコキシ(特に、メトキシなどの C_{1-3} アルコキシ基)で置換されていてもよい C_{6-14} アリール(特に、フェニル)で置換された C_{1-6} アルキル基(特に、メチルなどの C_{1-3} アルキル基)又は(2)ハロゲン(特に、フッ素)又は C_{1-6} アルコキシ(特に、メトキシなどの C_{1-3} アルコキシ基)で置換されていてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル基(特に、フェニルカルボニル基)又は C_{7-16} アラルキル-カルボニル基(特に、ベンジルカルボニル基)； R^5 が水素原子；及び C^2 環が更に1ないし3個の C_{1-6} アルキル(特に、メチルなど C_{1-3} アルキル)で置換されたベンゼン

40

50

環である化合物が好ましい。

【0039】

化合物(Ib)の具体例としては、後述する実施例1b～実施例67bで製造された化合物などが好ましく、なかでも、

- (i) N - (4 - フルオロベンジル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ベンタメチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン(実施例4b)又はその塩、
 (ii) N - ベンジル - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ベンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン(実施例6b)又はその塩、
 (iii) 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - N - (4 - メトキシベンジル) - N , 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ヘキサメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン(実施例9b)又はその塩、
 (iv) 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - N - [2 - (4 - メトキシフェニル)エチル] - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ベンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン(実施例11b)又はその塩、
 (v) N - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ベンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン(実施例19b)又はその塩、
 (vi) N - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ベンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン(実施例23b)又はその塩、
 (vii) N - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ベンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン(実施例31b)又はその塩、
 (viii) N - (4 - メトキシベンジル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ベンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン(実施例33b)又はその塩、
 (ix) N - (4 - フルオロベンジル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ベンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン(実施例35b)又はその塩、
 (x) 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン(実施例45b)又はその塩、
 (xi) N - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン(実施例47b)又はその塩、
 (xii) N - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン(実施例51b)またはその塩、
 (xiii) N - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 1 ' , 4 , 6 , 7 - テトラメチルスピロ[ベンゾフラン - 2 (3H) , 4 ' - ピペリジン] - 5 - アミン(実施例55b)またはその塩、
 (xiv) (+) - N - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ベンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン、
 その塩酸塩(実施例61b)またはその他の塩等が好ましく、特に
 (i) N - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ベンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン(実施例19b)、
 (ii) N - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 1 ' , 4 , 6 , 7 - テトラメチルスピロ[ベンゾフラン - 2 (3H) , 4 ' - ピペリジン] - 5 - アミン(実施例55b)、
 (iii) (+) - N - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ベンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン塩酸塩(実施例61b)等が好ましい。

10

20

30

40

50

【0040】

前記化合物の塩としては、-COOH等の酸性基を有する場合には例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基等との塩、-NH₂等の塩基性基を有する場合には例えば無機酸、有機酸、塩基性又は酸性アミノ酸等との塩等の他分子内塩であってもよい。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマール酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

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

【0041】

次に、本発明の化合物（Ia）及び化合物（Ia'）の製造法について述べる。

ここで、化合物（Ia'）は化合物（Ia）を得る方法の他、自体公知の方法、例えば、WO 95/29907、特開平5-194466号公報、U.S.P. 4,881,967、U.S.P. 4,212,865及びテトラヘドロン レターズ（Tetrahedron Letters）、37巻、51号、9183-9186頁、1996年等に記載の方法、又はこれらに準じた方法により製造することができる。

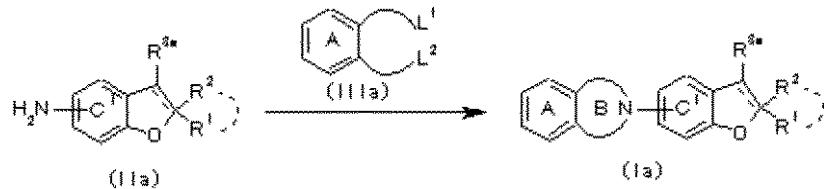
本発明の化合物（Ia）は以下に示す方法又はそれらに準じた方法により製造することができる。

以下の反応式の略図中の化合物の各記号は前記と同意義を示す。反応式中の化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば、化合物（Ia）の塩と同様のもの等が挙げられる。

【0042】

反応式1

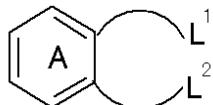
【化79】



【0043】

化合物（Ia）は、化合物（IIa）と式

【化80】



10

20

30

40

50

(式中、 L^1 及び L^2 は脱離基を、A 環は前記と同意義を示す) で表される化合物 (IIa) との反応とを、所望により塩基の存在下反応させることにより製造される。

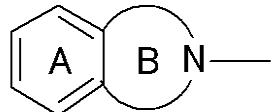
【0044】

化合物 (IIa) における C^1 環が「-NH₂ の他に更に有していてもよい置換基」としては、化合物 (Ia) における C^1 環が「更に有していてもよい置換基」と同様のものが同個数用いられる。

L^1 及び L^2 で示される「脱離基」としては、例えば、ヒドロキシ、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-5} アルキルスルホニルオキシ(例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシ等)、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ等が挙げられる。「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ」としては、例えば C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、 C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)及びニトロから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ(例、フェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ等)等が挙げられ、具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、m-ニトロベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等が挙げられる。

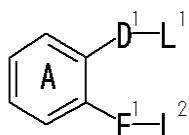
【0045】

化合物 (IIIa) は、化合物 (IIa) の C^1 環に置換するアミノ基と共に、式【化81】



[式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される基を形成し得る化合物であり、例えば、式

【化82】



(式中、 D^1 はハロゲン又は置換基を有していてもよい炭化水素基で置換されていてもよい式 - (CH₂) d^1 - (d^1 は0ないし3の整数を示す) で表される基を、 E^1 はハロゲン又は置換基を有していてもよい炭化水素基で置換されていてもよい式 - (CH₂) e^1 - (e^1 は0ないし3の整数を示す) で表される基を、 d^1 と e^1 の和は2ないし4の整数を、 L^1 および L^2 は前記と同意義を示す。) で表される化合物などが用いられる。

該ハロゲンおよび置換基を有していてもよい炭化水素基としては、B 環で示される5ないし7員含窒素複素環の置換基として前述したハロゲンおよび置換基を有していてもよい炭化水素基と同様のものが用いられる。

【0046】

化合物 (IIIa) の使用量は、化合物 (IIa) 1モルに対し約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

該「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム

10

20

30

40

50

ム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(IIa)1モルに対し約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。また、所望により、塩基とともに第4級アンモニウム塩を共存させて反応させることによっても製造されうる。

該「第4級アンモニウム塩」としては、例えば、テトラブチルアンモニウムヨージド等が挙げられる。

第4級アンモニウム塩の使用量は、化合物(IIa)1モルに対し約0.1ないし約2.0モル、好ましくは約0.5ないし約1.0モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等の溶媒又はこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約30分ないし約48時間、好ましくは約1時間ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約200、好ましくは約0ないし約150である。

【0047】

前記反応に代え、光延反応(シンセシス(Synthesis)、1981年、第1ないし27頁)を用いることもできる。

該反応は、化合物(IIa)とL¹及びL²がOHである化合物(IIIa)とを、アゾジカルボキシレート類(例、ジエチルアゾジカルボキシレート等)及びホスフィン類(例、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等)の存在下反応させる。

L¹及びL²がOHである化合物(IIIa)の使用量は、化合物(IIa)1モルに対し、約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

該「アゾジカルボキシレート類」及び「ホスフィン類」の使用量は、それぞれ化合物(IIa)1モルに対し、約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等の溶媒もしくはこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約5分ないし約48時間、好ましくは約30分ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約200、好ましくは約0ないし約100である。

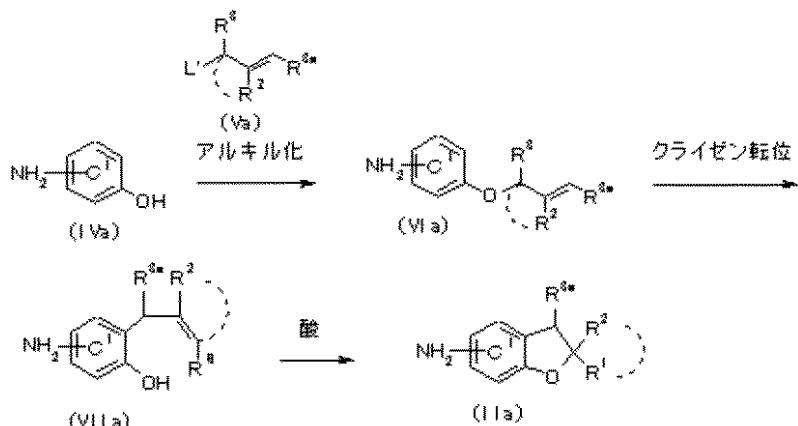
化合物(IIa)は、自体公知の方法、例えば特開平5-140142号公報等に記載の方法又はそれらに準じた方法等により製造される。

【0048】

化合物(IIa)がジヒドロベンゾフランの場合は、以下の反応式に記載の方法によっても製造される。

反応式2

【化 8 3】



10

【0049】

上記式中、 L' は脱離基、 R^8 は水素原子又は R^1 からメチレンを 1 つ除いた基を示す。

L' で示される「脱離基」としては、例えば、ヒドロキシ、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ等）、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ等が挙げられる。

20

「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ」としては、例えば、 C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、 C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）及びニトロから選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ（例、フェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ等）等が挙げられ、具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、m-ニトロベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等が挙げられる。

【0050】

30

化合物 (IVa) 及び化合物 (Va) は容易に市販品が入手でき、また、自体公知の方法によっても製造される。

化合物 (VIa) は、化合物 (IVa) を塩基処理して生成するフェノラートアニオンと式 $R^8 - CH L' - CR^2 = CH R^3$ で表される化合物 (Va) とを反応させることにより製造される。

化合物 (Va) の使用量は、化合物 (IVa) 1 モルに対し約 1.0 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 2.0 モルである。

該「塩基」としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物等の無機塩基類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等のアルカリ金属アルコラート類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属の水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物 (IVa) 1 モルに対し約 0.5 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 3.0 モルである。

40

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパンノール等のアルコール類、シクロヘキサン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチル

50

ホスホリックトリアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、水又はこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約10分ないし約8時間、好ましくは約30分ないし約3時間である。反応温度は通常約0ないし約120、好ましくは約25ないし約100である。

生成物は公知の単離手段を用いて反応混合物から単離することもでき、通常の分離手段(例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等)により容易に精製することもできる。

化合物(VIIa)は、化合物(VIa)をクライゼン転位することにより製造される。

本反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、シクロヘキサン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の炭化水素類、ギ酸、酢酸等の有機酸類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル類、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン等のアニリン類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類又はこれらの混合溶媒等が用いられる。

【0051】

また、所望により酸触媒を用いて本反応を行ってもよい。酸触媒としては、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素等のルイス酸類等が用いられる。

酸触媒の使用量は、例えばルイス酸の場合、通常化合物(VIa)1モルに対し約0.1ないし約20モル、好ましくは約0.1ないし約5.0モルである。反応時間は通常約30分ないし約24時間、好ましくは約1ないし約6時間である。反応温度は通常約-70ないし約300、好ましくは約150ないし約250である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることができるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の分離手段(例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等)により容易に精製することもできる。

化合物(IIa)は化合物(VIIa)を酸触媒で閉環させることによって製造される。

酸触媒としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸類、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等のスルホン酸類、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素等のルイス酸類等が用いられる。

用いる酸触媒の量は、例えば鉱酸類の場合、通常化合物(VIIa)1モルに対し約1ないし約100モル、好ましくは約10ないし約50モルであり、例えばスルホン酸類の場合、通常化合物(VIIa)1モルに対し約0.1ないし約20モル、好ましくは約0.1ないし約5モルである。

本反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されない。例えば鉱酸類を用いる場合、溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、シクロヘキサン、ヘキサン等の飽和炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類等の有機溶媒と水との混合溶媒又は水が好ましい。

反応時間は通常約30分ないし約24時間、好ましくは約30分ないし約6時間である。反応温度は通常約-78ないし約200、好ましくは約-20ないし約150である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることができるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の分離手段(例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等)により容易に精製することもできる。

10

20

30

40

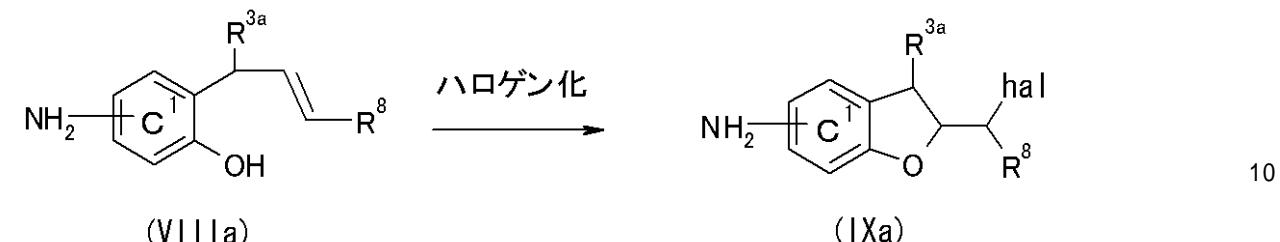
50

【 0 0 5 2 】

また、化合物 (IIa) がベンゾフランの場合は、以下の反応式に記載の方法によっても製造される。

反應式 3

【化 8 4】



[0 0 5 3]

上記式中、 hal はハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を示す。

化合物 (IXa) は、化合物 (VIIa) と同様にして合成される化合物 (VIIIa) とハロゲン化試薬とを反応させることにより製造される。

「ハロゲン化試薬」としては、例えば、臭素、塩素、ヨウ素等のハロゲン類、N-プロモコハク酸イミド等のイミド類、ベンジルトリメチルアンモニウムヨードジクロリド、ベンジルトリメチルアンモニウムトリブロミド等のハロゲン付加物類等が用いられる。

ハロゲン化試薬の使用量は、化合物 (VIIIa) 1 モルに対し約 1.0 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 2.0 モルである。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパンノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、酢酸、プロピオン酸等の有機酸類、ニトロメタン等のニトロアルカン類、ピリジン、ルチジン、キノリン等の芳香族アミン類、又はこれらの混合溶媒等が用いられる。

本反応は、所望により、塩基もしくはラジカル開始剤の存在下、又は光照射下で行われる。

該「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の三級アミン類等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物(VIIIa)1モルに対し約0.8ないし約1.0モルである。

「ラジカル開始剤」としては、例えば、過酸化ベンゾイル、アゾビスイソブチロニトリル等が挙げられる。

ラジカル開始剤の使用量は、化合物(VIIa)1モルに対し約0.01ないし約1モル

である。

光照射の場合、ハロゲンランプ等を用いることができる。

反応温度は通常約 -50 ないし約 150 、好ましくは約 0 ないし約 100 である。反応時間は通常約 5 分ないし約 24 時間、好ましくは約 10 分ないし約 12 時間である。

【 0054 】

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することもできる。

化合物 (IIa) は、化合物 (IXa) を塩基処理することにより製造される。

該「塩基」としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物等の無機塩基類、トリエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン、ピリジン等の有機塩基類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等のアルカリ金属アルコラート類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物 (IXa) 1 モルに対し約 0.5 ないし約 10 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 5.0 モルである。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、シクロヘキサン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、水又はこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約 10 分ないし約 24 時間、好ましくは約 30 分ないし約 12 時間である。反応温度は通常約 0 ないし約 120 、好ましくは約 25 ないし約 100 である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することもできる。

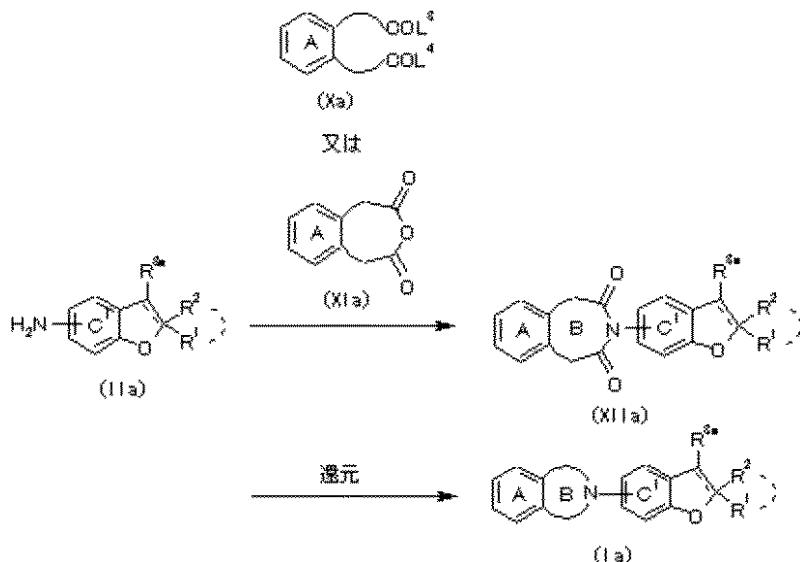
化合物 (IIIa) は容易に市販品が入手でき、また、自体公知の方法によっても製造される。

【 0055 】

また、化合物 (Ia) は、以下の反応式 4 に記載の方法によっても製造される。

反応式 4

【化 8 5】



【0056】

上記式中、 L^3 及び L^4 は脱離基を示す。

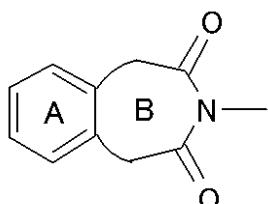
L^3 及び L^4 で示される「脱離基」としては、例えば、ヒドロキシ、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ等）、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ等が挙げられる。

「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ」としては、例えば、 C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、 C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）及びニトロから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ（例、フェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ等）等が挙げられ、具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、m-ニトロベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等が挙げられる。

【0057】

化合物 (Xa) は、化合物 (IIa) の C^1 環に置換するアミノ基と共に、式

【化 8 6】



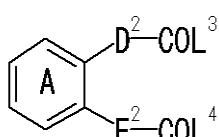
20

30

40

〔式中、各記号は前記と同意義を示す、〕で表される基を形成し得る化合物であり、例えば、式

【化 8 7】



〔式中、 D^2 はハロゲン又は置換基を有していてもよい炭化水素基で置換されていてもよい式 - $(CH_2)d^2$ - (d^2 は0ないし2の整数を示す) で表される基を、 E^2 はハロゲン又は置換基を有していてもよい炭化水素基で置換されていてもよい式 - $(CH_2)e^2$ - (e^2

50

² は 0 ないし 2 の整数を示す) で表される基を、 d^2 と e^2 の和は 0 ないし 2 の整数を、 L
³ および L^4 は前記と同意義を示す。) で表される化合物などが用いられる。

該ハロゲンおよび置換基を有していてもよい炭化水素基としては、B 環で示される 5 ないし 7 員含窒素複素環の置換基として前述したハロゲンおよび置換基を有していてもよい炭化水素基と同様のものが用いられる。

【0058】

化合物 (Xa) および化合物 (XIa) は容易に市販品が入手でき、また、自体公知の方法によつても製造される。

化合物 (XIa) は、化合物 (Xa) と化合物 (IIa) を所望により塩基存在下反応させることにより得られる。

化合物 (Xa) の使用量は、化合物 (IIa) 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 2.0 モルである。

該「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第 3 級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物 (IIa) 1 モルに対し約 2.0 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 2.0 ないし約 3.0 モルである。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、シクロヘキサン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類又はこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約 10 分ないし約 8 時間、好ましくは約 30 分ないし約 3 時間である。反応温度は通常約 0 ないし約 120、好ましくは約 25 ないし約 100 である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることができるが、常法に従つて反応混合物から単離することもでき、通常の分離手段(例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等)により容易に精製することもできる。

【0059】

前記反応に代え、化合物 (IIa) と化合物 (Xa) とを、適當な縮合剤の存在下反応させても良い。

化合物 (Xa) の使用量は、化合物 (IIa) 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 2.0 モルである。

該「縮合剤」としては、例えば、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (WSC) 塩酸塩等のN,N'-ジカルボイミド類、N,N'-カルボニルジイミダゾール等のアゾライト類、N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン、オキシ塩化リン、無水酢酸等の脱水剤、2-クロロメチルピリジニウムヨージド、2-フルオロ-1-クロロメチルピリジニウムヨージド等の2-ハロゲノピリジニウム塩等が用いられる。

縮合剤の使用量はそれぞれ化合物 (IIa) 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 2.0 ないし約 3.0 モルである。

また、所望により、縮合剤とともに、塩基を共存させて反応させてもよい。該「塩基」としては、例えば、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、1-ヒドロキシ-1H

10

20

30

40

50

-ベンゾトリアゾール(H O B t)一水和物等が挙げられる。塩基の使用量は化合物(IIa)に対し、約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約2.0ないし約3.0モルである。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、シクロヘキサン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、無水酢酸等の酸無水物類又はこれらの混合溶媒等が好ましい。
10

反応時間は通常約30分ないし約48時間、好ましくは約30分ないし約24時間である。反応温度は通常約0ないし約120、好ましくは約25ないし約100である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の分離手段(例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等)により容易に精製することもできる。

【0060】

化合物(XIIa)は、化合物(XIa)と化合物(IIa)を反応させた後、所望により塩基の存在下において閉環する方法によっても合成される。

化合物(XIa)の使用量は、化合物(IIa)1モルに対し、約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。
20

該「縮合剤」としては、例えば、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(W S C)塩酸塩等のN,N'-ジカルボイミド類、N,N'-カルボニルジイミダゾール等のアゾライト類、N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン、オキシ塩化リン、無水酢酸等の脱水剤、2-クロロメチルピリジニウムヨージド、2-フルオロ-1-クロロメチルピリジニウムヨージド等の2-ハロゲノピリジニウム塩等が用いられる。

縮合剤の使用量はそれぞれ化合物(IIa)1モルに対し、約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。

また、所望により、縮合剤とともに、塩基を共存させて反応させてもよい。該「塩基」としては、例えば、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(H O B t)一水和物等が挙げられる。塩基の使用量は化合物(IIa)に対し、約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。
30

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、シクロヘキサン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、無水酢酸等の酸無水物類又はこれらの混合溶媒等が好ましい。
40

反応時間は通常約30分ないし約48時間、好ましくは約30分ないし約24時間である。反応温度は通常約0ないし約120、好ましくは約25ないし約100である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の分離手段(例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等)により容易に精製することもできる。

【0061】

化合物(Ia)は、化合物(XIIa)を還元剤で還元することにより製造される。

該「還元剤」としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウ
50

ム等の金属水素化物類、ボランテトラヒドロフラン錯体等のボラン類等が用いられる。

還元剤の使用量は、それぞれ化合物(XIIa)1モルに対し、約0.5ないし約10モル、好ましくは約1.0ないし約5.0モルである。

また、所望により還元剤とともに酸触媒を加えても良い。該「酸触媒」としては、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム等のルイス酸類等が用いられる。該「酸触媒」の使用量は、それぞれ化合物(XIIa)1モルに対し、約0.5ないし約10モル、好ましくは約1.0ないし約5.0モルである。

本反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、シクロヘキサン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の炭化水素類、ギ酸、酢酸等の有機酸類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル類、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン等のアニリン類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類又はこれらの混合溶媒等が用いられる。

反応時間は通常約10分ないし約24時間、好ましくは約30分ないし約12時間である。反応温度は通常約0ないし約120、好ましくは約25ないし約100である。

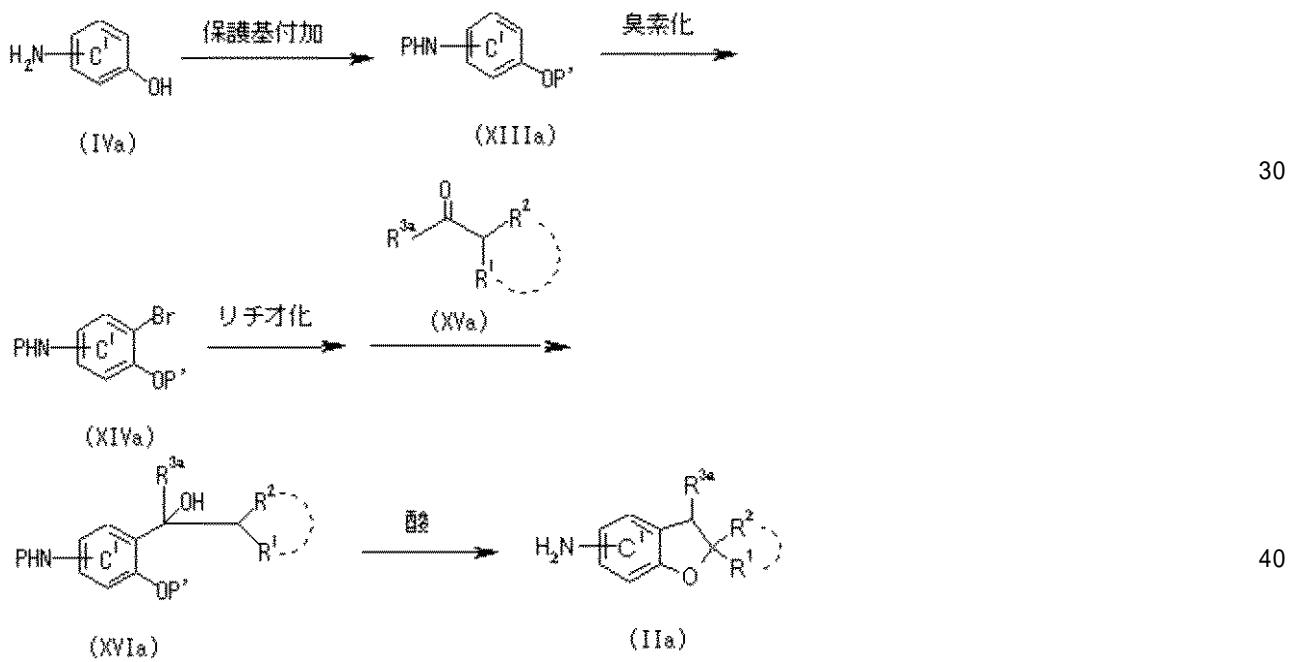
生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することもできる。

【0062】

また、化合物(IIa)がジヒドロベンゾフランの場合は、以下の反応式5に記載の方法によっても製造される。

反応式5

【化88】



【0063】

化合物(XIIIa)は、化合物(IVa)にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基付加反応を行うことによって製造される。

アミノ基の保護基(P)としては、例えばホルミルまたはそれ置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、フェニルカルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル、C₇₋₁₀アラル

10

20

30

40

50

キル - オキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、トリチル、フタロイルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C₁₋₆アルキル - カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、バレリルなど）、ニトロなどが用いられ、置換基の数は1ないし3個である。

ヒドロキシル基の保護基（P'）としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert - ブチルなど）、フェニル、C₇₋₁₁アラルキル（例えば、ベンジルなど）、ホルミル、C₁₋₆アルキル - カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、フェニルオキシカルボニル、C₇₋₁₁アラルキル - オキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C₁₋₆アルキル（例えば、メチル、エチル、tert - ブチルなど）、C₇₋₁₁アラルキル（例えば、ベンジルなど）、C₆₋₁₀アリール（例えば、フェニル、ナフチルなど）、ニトロなどが用いられ、置換基の数は1ないし4個である。

化合物(XIVa)は、化合物(XIIIa)と臭素化試薬とを反応させることにより製造される。

「臭素化試薬」としては、臭素、N - ブロモはく酸イミド等のイミド類、ベンジルトリメチルアンモニウムトリブロミド等のハロゲン付加物類等が用いられる。ハロゲン化試薬の使用量は、化合物(XIIIa)1モルに対し約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2 - ジメトキシエタン等のエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、N,N - ジメチルホルムアミド、N,N - ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2 - ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、酢酸、プロピオン酸等の有機酸類、ニトロメタン等のニトロアルカン類、ピリジン、ルチジン、キノリン等の芳香族アミン類、又はこれらの混合溶媒等が用いられる。

本反応は、所望により、塩基もしくはルイス酸もしくは鉄の存在下で行われる。

「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4 - ジメチルアミノピリジン、N,N - ジメチルアニリン、N - メチルピペリジン、N - メチルピロリジン、N - メチルモルホリン等の三級アミン類等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物(XIIIa)1モルに対し約0.8ないし約1.0モルである。

「ルイス酸」としては、例えば塩化鉄、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素等が挙げられる。ルイス酸の使用量は、化合物(XIIIa)1モルに対し約0.01ないし約1モルである。

「鉄」としては、鉄の使用量は、化合物(XIIIa)1モルに対し約0.01ないし約1モルである。

反応温度は通常約-50ないし約150、好ましくは約0ないし約100である。反応時間は通常約5分ないし約24時間、好ましくは約10分ないし約12時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることができるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することもできる。

【0064】

化合物(XVIa)は、化合物(XIVa)をリチオ化した後、ケトン(XVa)と反応させるこ

10

20

30

40

50

とにより製造される。

「リチオ化試薬」としては、n-ブチルリチウム等のアルキルリチウム類等が用いられる。リチオ化試薬の使用量は、化合物(XIVa)1モルに対し約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、又はこれらの混合溶媒等が用いられる。

10

反応温度は通常約-78ないし約100、好ましくは約-78ないし約50である。反応時間は通常約5分ないし約24時間、好ましくは約10分ないし約3時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の分離手段(例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等)により容易に精製することもできる。

【0065】

化合物(IIa)は化合物(XVIa)を酸触媒で脱保護と閉環を行うことによって製造される。酸触媒としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉛酸類、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等のスルホン酸類、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素等のルイス酸類等が用いられる。用いる酸触媒の量は、例えば鉛酸類の場合、通常化合物(XVIa)1モルに対し約1ないし約100モル、好ましくは約10ないし約50モルであり、例えばスルホン酸類の場合、通常化合物(XVIa)1モルに対し約0.1ないし約20モル、好ましくは約0.1ないし約5モルである。

20

本反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されない。例えば鉛酸類を用いる場合、溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、シクロヘキサン、ヘキサン等の飽和炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類等の有機溶媒と水との混合溶媒又は水が好ましい。

30

反応時間は通常約30分ないし約24時間、好ましくは約30分ないし約6時間である。反応温度は通常約-78ないし約200、好ましくは約-20ないし約150である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の分離手段(例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等)により容易に精製することもできる。

【0066】

40

前記化合物(Ia)の原料化合物は、塩を形成していてもよく、反応が達成される限り特に限定されないが、例えば、前記化合物(Ia)が形成していてもよい塩と同様の塩等が用いられる。

化合物(Ia)の配置異性体(E, Z体)については異性化が生じた時点で、例えば、抽出、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の通常の分離手段により単離、精製することができ、純粋な化合物を製造することができる。また、新実験化学講座14(日本化学会編)、第251ないし253頁、第4版実験化学講座19(日本化学会編)、第273ないし274頁記載の方法及びそれに準じる方法に従って、加熱、酸触媒、遷移金属錯体、金属触媒、ラジカル種触媒、光照射あるいは強塩基触媒等により二重結合の異性化を進行させ、対応する純粋な異性体を得ることもできる。

50

なお、化合物(Ia)は置換基の種類如何によっては立体異性体が生ずるが、この異性体が単独の場合も、それらの混合物の場合も本発明に含まれる。

化合物(Ia)及び化合物(Ia')は水和物であっても非水和物であってもよい。

いずれの場合にも、さらに所望により、脱保護反応、アシリル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせて行うことにより化合物(Ia)を合成することができる。

上記反応によって、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又は他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物(Ia)は、公知の手段例えば、転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶液から単離、精製することができる。

なお、化合物(Ia)が、コンフィギュレーションナル アイソマー(配置異性体)、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物(Ia)がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりd体、l体に分離することができる。

【0067】

また、前記各反応において、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基等の官能基が存在している場合にはペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入した後に反応に供してもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

保護基としては、例えば、ホルミル又はそれぞれ置換基を有していてもよいC₁~₆アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニル等)、フェニルカルボニル、C₁~₆アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等)、フェニルオキシカルボニル、C₇~₁₀アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル等)、トリチル、フタロイル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、C₁~₆アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニル、バレリル等)、ニトロ等が用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

また、保護基の除去方法としては、自体公知又はそれに準じる方法が用いられるが、例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法又は還元反応が用いられる。

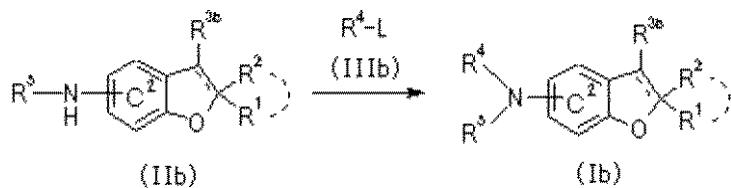
【0068】

次に、本発明の化合物(Ib)の製造法について以下に述べる。

本発明の化合物(Ib)は、以下に示す方法又はそれらに準じた方法により製造することができる。

反応式6

【化89】



【0069】

化合物(Ib)は、化合物(IIb)と式R⁴-L(式中、Lは脱離基及びR⁴は前記と同意義を示す)で表される化合物(IIIb)とを反応させることにより製造される。

Lで示される「脱離基」としては、例えば、ヒドロキシ、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ハロゲン化されていてもよいC₁~₅アルキルスルホニルオキシ(例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニ

10

20

30

40

50

ルオキシ等)、置換基を有していてもよいC₆-C₁₀アリールスルホニルオキシ等が挙げられる。

「置換基を有していてもよいC₆-C₁₀アリールスルホニルオキシ」としては、例えば、C₁-C₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、C₁-C₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)及びニトロから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC₆-C₁₀アリールスルホニルオキシ(例、フェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ等)等が挙げられ、具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、m-ニトロベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等が挙げられる。10

【0070】

(1) R⁴が「置換基を有していてもよい芳香族基を含有するアシリル基」の場合の反応条件を以下に述べる。

化合物(IIb)と化合物(IIIb)の反応は、所望により塩基又は酸の存在下で行われる。

化合物(IIIb)の使用量は、化合物(IIb)1モルに対し、約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

該「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。20

該「酸」としては、例えば、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファー-スルホン酸類、塩化亜鉛、塩化アルミニウム等のルイス酸類等が挙げられる。

該「塩基」の使用量は、化合物(IIb)1モルに対し、約0.1ないし約1.0モル、好ましくは約0.8ないし約2モルである。30

該「酸」の使用量は、化合物(IIb)1モルに対し、約0.1ないし約1.0モル、好ましくは約0.8ないし約3モルである。

本反応は無溶媒又は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、ピリジン、ルチジン、キノリン等の含窒素芳香族炭化水素類等の溶媒又はこれらの混合溶媒等が好ましい。反応温度は約-20ないし約150、好ましくは約0ないし約100である。反応時間は通常約5分ないし約24時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。40

【0071】

前記反応に代え、化合物(IIb)と化合物(IIIb)とを、適当な縮合剤の存在下反応させてよい。

化合物(IIIb)の使用量は、化合物(IIb)1モルに対し、約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

縮合剤としては、例えば、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)塩酸塩等のN,N'-ジカルボジイミド類、N,N'-カルボニルジイミダゾール等のアゾライド類、N-エトキ

10

20

30

40

50

シカルボニル - 2 - エトキシ - 1, 2 - ジヒドロキノリン、オキシ塩化リン等の脱水剤、2 - クロロメチルピリジニウムヨージド、2 - フルオロ - 1 - クロロメチルピリジニウムヨージド等の2 - ハロゲノピリジニウム塩等が用いられる。

縮合剤の使用量は、それぞれ化合物(IIb)1モルに対し、約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2 - ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等の溶媒もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約5分ないし約48時間、好ましくは約30分ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約200、好ましくは約0ないし約100である。

【0072】

(2) R⁴が「置換基を有していてもよい芳香族基を有し、かつ更に置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の場合の反応条件を以下に述べる。

化合物(IIb)と式R⁴-Lで表される化合物(IIIb)とを、所望により塩基の存在下で反応させる。

化合物(IIIb)の使用量は、化合物(IIb)1モルに対し約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

該「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4 - ジメチルアミノピリジン、N, N - ジメチルアニリン、N - メチルピペリジン、N - メチルピロリジン、N - メチルモルホリン等の第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(IIb)1モルに対し約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

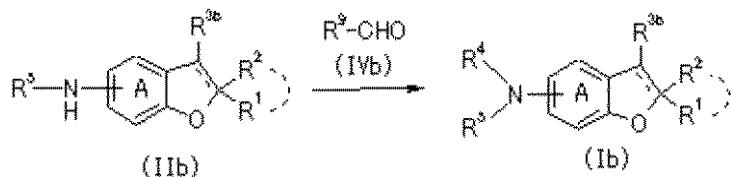
本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2 - ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等の溶媒又はこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約30分ないし約48時間、好ましくは約1時間ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約200、好ましくは約0ないし約150である。

【0073】

前記反応に代え、還元的アミノ化反応により化合物(Ib)を合成することもできる。反応式7

【化 9 0】



〔 0 0 7 4 〕

化合物(Ib)は化合物(IIb)と式 R^9-CHO (R^9 は R^4 からメチレンを1つ除いた基を示す。)で表される化合物(IVb)とを縮合させ、還元剤で還元することにより製造される。

化合物 (IVb) の使用量は、化合物 (IIb) 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 2.0 モルである。

該「還元剤」としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等の金属水素化物類、ボランテトラヒドロフラン錯体等のボラン類、トリエチルシラン等のヒドロシラン類、あるいはギ酸等が用いられる。また所望により還元剤とともに酸触媒を加えても良い。酸触媒としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸類、メタンスルホン酸、 p -トルエンスルホン酸等のスルホン酸類、酢酸、プロピオン酸、トリフロオロ酢酸等の有機酸類、塩化亜鉛、塩化アルミニウム等のルイス酸類等が用いられる。

該「還元剤」の使用量は、それぞれ化合物(IIb)1モルに対し、約0.25ないし約5.0モル、好ましくは約0.5ないし約2.0モルである。

用いる酸触媒の量は、例えば鉛酸類の場合、通常化合物 (IIb) 1 モルに対し約 1 ないし約 100 モル、好ましくは約 1 ないし約 20 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類等の溶媒もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約5分ないし約48時間、好ましくは約30分ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約200、好ましくは約0ないし約100である。

該反応は、化合物 (IIb) と化合物 (IVb) とを縮合後、還元剤で還元するかわりに、水素雰囲気下種々の触媒を共存させた接触水素化反応によっても製造される。使用される触媒としては、酸化白金、白金付活性炭、パラジウム付活性炭、ニッケル、銅-クロム酸化物、ロジウム、コバルト、ルテニウム等が用いられる。触媒の使用量は、化合物 (IIb) に対して約 5ないし約 1000 重量%、好ましくは約 5ないし約 1000 重量%である。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、水等の溶媒もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約30分ないし約48時間、好ましくは約30分ないし約24時間である。反応温度は通常約0ないし約120、好ましくは約20ないし約80である。

〔 0 0 7 5 〕

前記反応に代え、前記(1)で合成したアシリアミド体を還元剤で還元する方法を用いることもできる。

還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等の金属水素化物類、ボランテトラヒドロフラン錯体等のボラン類等が用いられる。

また、所望により還元剤とともに酸触媒を加えても良い。酸触媒としては、例えば、トリフルオロボランジエチルエーテル錯体、塩化アルミニウム等のルイス酸類等が用いられる。

該還元剤の使用量は、それぞれアシルアミド体1モルに対し、約0.25ないし約1.0モル、好ましくは約0.5ないし約5モルである。

該ルイス酸類の使用量は、それぞれアシルアミド体1モルに対し、約0.25ないし約1.0モル、好ましくは約0.5ないし約5モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、水等の溶媒もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約30分ないし約24時間、好ましくは約1時間ないし約1.6時間である。反応温度は通常約0ないし約150、好ましくは約20ないし約100である。

以上のようにして得られた生成物(Ib)は公知の単離手段を用いて反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

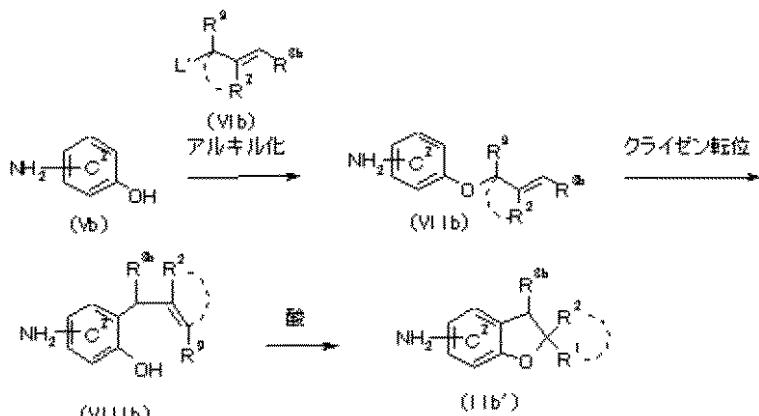
【0076】

化合物(Ib)は、例えば、特開平5-140142号公報に記載の方法、又はこれらに準じた方法に従って製造することができる。

また、化合物(Ib)がジヒドロベンゾフランの場合(化合物(Ib'))は、以下の反応式に記載の方法によっても製造される。

反応式8

【化91】



【0077】

上記式中、L'は脱離基、R⁹は水素原子又はR¹からメチレンを1つ除いた基を示す。

L'で示される「脱離基」としては、例えば、ヒドロキシ、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、C₁-₆アルキルスルホニルオキシ(例、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ等)、置換基を有していてもよいC₆-₁₀アリールスルホニルオキシ等が挙げられる。

「置換基を有していてもよいC₆-₁₀アリールスルホニルオキシ」としては、例えば、C₁-₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、C₁-₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)及びニトロから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC₆-₁₀アリールスルホニルオキシ(例、フェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ等)等が挙げられ、具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、m-ニトロベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等が挙げら

10

20

30

40

50

れる。

化合物(Vb)及び化合物(VIb)は容易に市販品が入手でき、また、自体公知の方法によっても製造される。

化合物(VIIb)は、化合物(Vb)を塩基処理して生成するフェノラートアニオンと式 $R^9 - C H L' - C R^2 = C H R^3$ ^b で表される化合物(VIb)とを反応させることにより製造される。

化合物(VIb)の使用量は、化合物(Vb)1モルに対し約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

「塩基」としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物等の無機塩基類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等のアルカリ金属アルコラート類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属の水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物(Vb)1モルに対し約0.5ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、シクロヘキサン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、水又はこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約10分ないし約8時間、好ましくは約30分ないし約3時間である。反応温度は通常約0ないし約120、好ましくは約25ないし約100である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の分離手段(例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等)により容易に精製することもできる。

【0078】

化合物(VIIIb)は、化合物(VIIb)をクライゼン転位することにより製造される。

本反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、シクロヘキサン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の炭化水素類、ギ酸、酢酸等の有機酸類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル類、N,N-ジメチルアミノリジン、N,N-ジエチルアミノリジン等のアミノリジン類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類又はこれらの混合溶媒等が用いられる。

また、所望により酸触媒を用いて本反応を行ってもよい。酸触媒としては、例えば、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素等のルイス酸類等が用いられる。酸触媒の使用量は、例えばルイス酸の場合、通常化合物(VIIb)1モルに対し約0.1ないし約2.0モル、好ましくは約0.1ないし約5.0モルである。反応時間は通常約30分ないし約24時間、好ましくは約1ないし約6時間である。反応温度は通常約-70ないし約300、好ましくは約150ないし約250である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の分離手段(例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等)により容易に精製することもできる。

【0079】

化合物(IIb')は化合物(VIIIb)を酸触媒で閉環させることによって製造される。酸触媒としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉛酸類、p-トルエンスルホン酸、

10

20

30

40

50

カンファースルホン酸等のスルホン酸類、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素等のルイス酸類等が用いられる。用いる酸触媒の量は、例えば鉛酸類の場合、通常化合物(VIIIb)1モルに対し約1ないし約100モル、好ましくは約10ないし約50モルであり、例えばスルホン酸類の場合、通常化合物(VIIIb)1モルに対し約0.1ないし約20モル、好ましくは約0.1ないし約5モルである。

本反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されない。例えば鉛酸類を用いる場合、溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパンノール等のアルコール類、シクロヘキサン、ヘキサン等の飽和炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類等の有機溶媒と水との混合溶媒又は水が好ましい。

反応時間は通常約30分ないし約24時間、好ましくは約30分ないし約6時間である。反応温度は通常約-78ないし約200、好ましくは約-20ないし約150である。

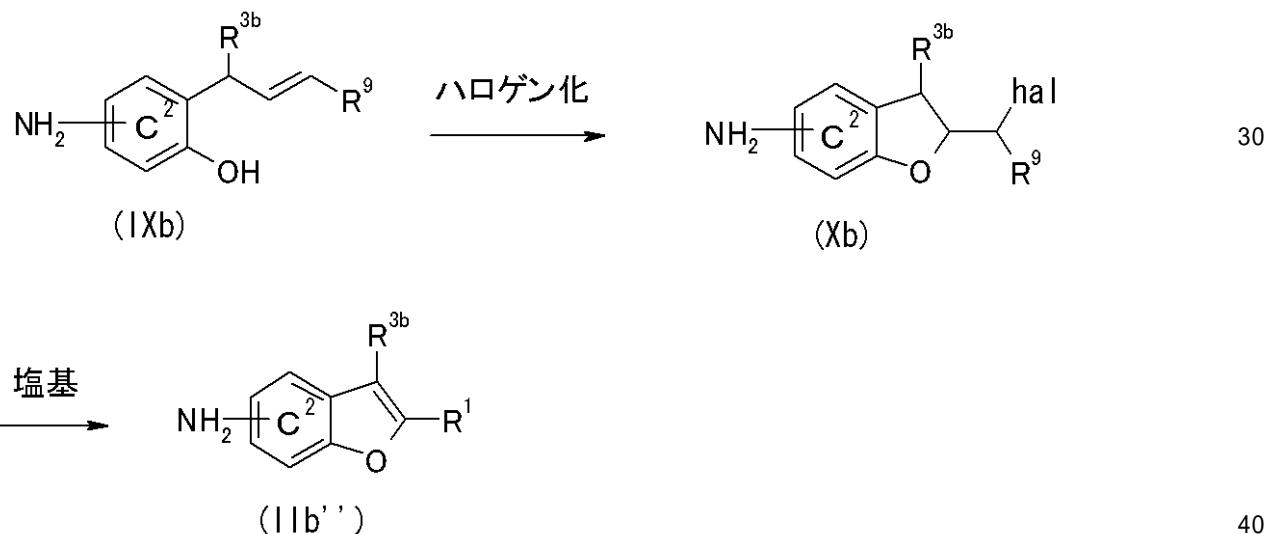
生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の分離手段(例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等)により容易に精製することもできる。

【0080】

また、化合物(IIb)がベンゾフランの場合(化合物(IIb''))は、以下の反応式に記載の方法によっても製造される。

反応式9

【化92】



【0081】

上記式中、halはハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を示す。

化合物(Xb)は、化合物(VIIIb)と同様にして合成される化合物(IXb)とハロゲン化試薬とを反応させることにより製造される。

「ハロゲン化試薬」としては、例えば、臭素、塩素、ヨウ素等のハロゲン類、N-ブロモコハク酸イミド等のイミド類、ベンジルトリメチルアンモニウムヨードジクロリド、ベンジルトリメチルアンモニウムトリプロミド等のハロゲン付加物類等が用いられる。ハロゲン化試薬の使用量は、化合物(IXb)1モルに対し約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

10

20

30

40

50

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、酢酸、プロピオン酸等の有機酸類、ニトロメタン等のニトロアルカン類、ピリジン、ルチジン、キノリン等の芳香族アミン類、又はこれらの混合溶媒等が用いられる。

本反応は、所望により、塩基もしくはラジカル開始剤の存在下、又は光照射下で行われる。

「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の三級アミン類等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物(IXb)1モルに対し約0.8ないし約1.0モルである。

「ラジカル開始剤」としては、例えば、過酸化ベンゾイル、アゾビスイソブチロニトリル等が挙げられる。ラジカル開始剤の使用量は、化合物(IXb)1モルに対し約0.01ないし約1モルである。

光照射の場合、ハロゲンランプ等を用いることができる。

反応温度は通常約-50ないし約150、好ましくは約0ないし約100である。反応時間は通常約5分ないし約24時間、好ましくは約10分ないし約12時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の分離手段(例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等)により容易に精製することもできる。

【0082】

化合物(IIb')は、化合物(Xb)を塩基処理することにより製造される。

「塩基」としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物等の無機塩基類、例えばトリエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン、ピリジン等の有機塩基類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等のアルカリ金属アルコラート類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(Xb)1モルに対し約0.5ないし約1.0モル、好ましくは約1.0ないし約5.0モルである。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、シクロヘキサン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、水又はこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約10分ないし約24時間、好ましくは約30分ないし約12時間である。反応温度は通常約0ないし約120、好ましくは約25ないし約100である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の分離手段(例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等)により容易に精製することもできる。

10

20

30

40

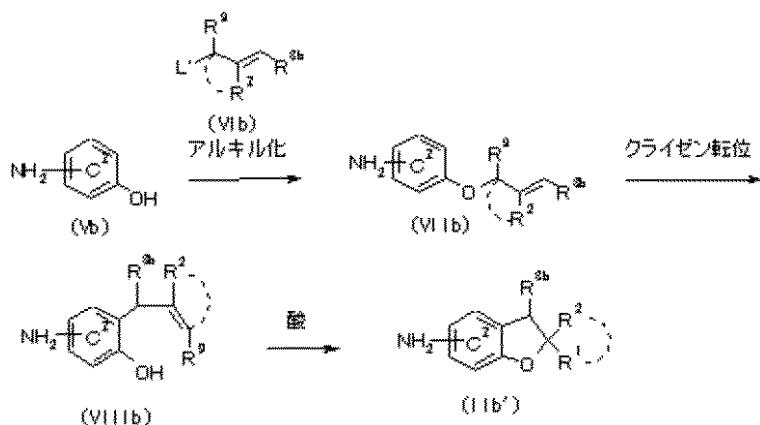
50

【0083】

また、化合物(IIB)がジヒドロベンゾフランの場合(化合物(IIB'))は、以下の反応式に記載の方法によっても製造される。

反応式10

【化93】



10

【0084】

化合物(XIb)は、化合物(Vb)にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基付加反応を行うことによって製造される。

アミノ基の保護基(P)としては、例えばホルミルまたはそれぞれ置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル(例えば、アセチル、プロピオニルなど)、フェニルカルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、フェニルオキシカルボニル、C₇₋₁₀アラルキル-オキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイドなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₆アルキル-カルボニル(例えば、アセチル、プロピオニル、バレリルなど)、ニトロなどが用いられ、置換基の数は1ないし3個である。

20

ヒドロキシル基の保護基(P')としては、例えはそれぞれ置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、C₇₋₁₁アラルキル(例えば、ベンジルなど)、ホルミル、C₁₋₆アルキル-カルボニル(例えば、アセチル、プロピオニルなど)、フェニルオキシカルボニル、C₇₋₁₁アラルキル-オキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニルなど)、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₆アルキル(例えば、メチル、エチル、tert-ブチルなど)、C₇₋₁₁アラルキル(例えば、ベンジルなど)、C₆₋₁₀アリール(例えば、フェニル、ナフチルなど)、ニトロなどが用いられ、置換基の数は1ないし4個である。

30

【0085】

化合物(XIb)は、化合物(XIb)と臭素化試薬とを反応させることにより製造される。

40

「臭素化試薬」としては、臭素、N-ブロモコハク酸イミド等のイミド類、ベンジルトリメチルアンモニウムトリブロミド等のハロゲン付加物類等が用いられる。ハロゲン化試薬の使用量は、化合物(XIb)1モルに対し約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えはジエチルエーテル、テトラヒドロフラニル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭

50

化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、酢酸、プロピオン酸等の有機酸類、ニトロメタン等のニトロアルカン類、ピリジン、ルチジン、キノリン等の芳香族アミン類、又はこれらの混合溶媒等が用いられる。

本反応は、所望により、塩基もしくはルイス酸もしくは鉄の存在下で行われる。

「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の三級アミン類等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物(XIb)1モルに対し約0.8ないし約1.0モルである。
10

「ルイス酸」としては、例えば塩化鉄、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素等が挙げられる。ルイス酸の使用量は、化合物(XIb)1モルに対し約0.01ないし約1モルである。

「鉄」としては、鉄の使用量は、化合物(XIb)1モルに対し約0.01ないし約1モルである。

反応温度は通常約-50ないし約150、好ましくは約0ないし約100である。反応時間は通常約5分ないし約24時間、好ましくは約10分ないし約12時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の分離手段(例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等)により容易に精製することもできる。
20

【0086】

化合物(XIVb)は、化合物(XIIb)をリチオ化した後、ケトン(XIIIb)と反応させることにより製造される。

「リチオ化試薬」としては、n-ブチルリチウム等のアルキルリチウム類等が用いられる。リチオ化試薬の使用量は、化合物(XIIb)1モルに対し約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、又はこれらの混合溶媒等が用いられる。
30

反応温度は通常約-78ないし約100、好ましくは約-78ないし約50である。反応時間は通常約5分ないし約24時間、好ましくは約10分ないし約3時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の分離手段(例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等)により容易に精製することもできる。
40

【0087】

化合物(IIb')は化合物(XIVb)を酸触媒で脱保護と閉環を行うことによって製造される。酸触媒としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉛酸類、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等のスルホン酸類、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素等のルイス酸類等が用いられる。用いる酸触媒の量は、例えば鉛酸類の場合、通常化合物(XIVb)1モルに対し約1ないし約100モル、好ましくは約10ないし約50モルであり、例えばスルホン酸類の場合、通常化合物(XIVb)1モルに対し約0.1ないし約20モル、好ましくは約0.1ないし約5モルである。

本反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されない。例えば鉛酸類を用いる場合、溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、シクロ
50

ヘキサン、ヘキサン等の飽和炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類等の有機溶媒と水との混合溶媒又は水が好ましい。

反応時間は通常約30分ないし約24時間、好ましくは約30分ないし約6時間である。反応温度は通常約-78ないし約200、好ましくは約-20ないし約150である。

10

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することもできる。

【0088】

また、前記各反応において、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基等の官能基が存在している場合にはペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基を導入した後に反応に供してもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

保護基としては、例えば、ホルミル又はそれぞれ置換基を有していてもよいC₁-₆アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニル等）、フェニルカルボニル、C₁-₆アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、フェニルオキシカルボニル、C₇-₁₀アラルキルオキシ-カルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル等）、トリチル、フタロイル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、C₁-₆アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニル、バレリル等）、ニトロ等が用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

20

また、保護基の除去方法としては、自体公知又はそれに準じる方法が用いられるが、例えば酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法又は還元反応が用いられる。

30

前記化合物（Ib）の原料化合物は、塩を形成していてもよく、反応が達成される限り特に限定されないが、例えば前記化合物（Ib）が形成していてもよい塩と同様の塩等が用いられる。

【0089】

化合物（Ib）の配置異性体（E, Z体）については異性化が生じた時点で、例えば、抽出、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の通常の分離手段により単離、精製することができ、純粋な化合物を製造することができる。また、新実験化学講座14（日本化学会編）、第251ないし253頁、第4版実験化学講座19（日本化学会編）、第273ないし274頁記載の方法及びそれに準じる方法に従って、加熱、酸触媒、遷移金属錯体、金属触媒、ラジカル種触媒、光照射あるいは強塩基触媒等により二重結合の異性化を進行させ、対応する純粋な異性体を得ることもできる。

40

なお、化合物（Ib）は置換基の種類如何によっては立体異性体が生ずるが、この異性体が単独の場合も、それらの混合物の場合も本発明に含まれる。

化合物（Ib）は水和物であっても非水和物であってもよい。

いずれの場合にも、更に所望により、脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせて行うことにより化合物（Ib）を合成することができる。

上記反応によって、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又は他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物（Ib）は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽

50

出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶液から単離、精製することができる。

なお、化合物(Ib)が、コンフィギュレーションアル アイソマー(配置異性体)、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記分離、精製手段によりそれを単離することができる。また、化合物(Ib)がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりd体、l体に分離することができる。

【0090】

本発明の化合物(Ia)、(Ia')又は(Ib)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(Ia)等に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(Ia)等に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(Ia)等に変化する化合物であってよい。
10

化合物(Ia)等のプロドラッグとしては、化合物(I)等のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例、化合物(I)等のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)；化合物(Ia)等の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物(Ia)等の水酸基がアセチル化、パルミトイ化、プロパノイ化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)；化合物(Ia)等のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(Ia)等から製造することができる。

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

【0091】

化合物(Ia)、(Ia')、化合物(Ib)もしくはその塩又はそのプロドラッグ(以下、本発明の化合物と略記する)は、例えば、神経栄養因子様作用、神経栄養因子活性増強作用、神経変性抑制作用、神経再生促進作用、抗酸化作用またはアミロイドによる神経細胞死抑制作用等の優れた医薬作用を有し、また毒性が低く、かつ副作用も少ない等の優れた性質も有し、医薬品として有用である。

本発明の化合物は、哺乳動物(例、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等)に対して、神経栄養因子様物質、神経栄養因子活性増強物質、神経変性抑制物質として、又はアミロイド毒性抑制物質等として作用し、神経細胞死を抑制し、神経再生を促進する。また、本発明の化合物は、コリン系の賦活作用(例、コリンアセチルトランスフェラーゼの活性増強作用等)を有しており、アセチルコリンの含量を上げ、神経機能を賦活等する。
40

したがって、本発明の化合物は、例えば、神経変性疾患(例、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ハンチントン病、脊髄小脳変性症等)、精神神経疾患(例、精神分裂症等)、頭部外傷、脊髄損傷、脳血管障害、脳血管性痴呆、末梢神経障害(例、糖尿病性神経障害等)等に対して有効であり、これらの疾患の予防・治療剤として用いられる。

本発明の化合物は、毒性が低く、そのまあるいは自体公知の手段に従って、薬理学的に許容される担体を混合した医薬組成物、例えば、錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠、口腔内崩壊錠等を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤、貼布剤等を製造して、経口的又は非経口的(例、局所、直腸
50

、静脈投与等)に安全に投与することができる。

本発明の化合物の本発明製剤中の含有量は、製剤全体の約0.01ないし約100重量%である。

該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患等によっても異なるが、例えばアルツハイマー病治療剤として、成人に対し、経口剤として投与する場合、本発明の化合物を有効成分として約0.1ないし約20mg/kg体重、好ましくは約0.2ないし約10mg/kg体重、更に好ましくは約0.5ないし約10mg/kg体重であって、1日1ないし数回に分けて投与することができる。

更に、他の活性成分〔例、コリンエステラーゼ阻害剤(例、アリセプト(ドネペジル)等)、脳機能賦活薬(例、イデベノン、ビンポセチン等)、パーキンソン病治療薬(例、L-ドーパ、デプレニル等)、筋萎縮性側索硬化症治療薬(リルゾール等)、神経栄養因子等〕と併用してもよい。該その他の活性成分と本発明の化合物又はその塩とを自体公知の方法に従って混合し、ひとつの医薬組成物(例、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等)中に製剤化して併用してもよく、それぞれを別々に製剤化し、同一対象に対して同時に又は時間差を置いて投与してもよい。

【0092】

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジ

10

20

30

40

50

ルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

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

【0093】

本発明は、更に以下の参考例、実施例、製剤例及び実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施例であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約10ないし約35を示す。%は特記しない限り重量パーセントを示す。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

10

s : シングレット (singlet)

d : ダブレット (doublet)

dd : ダブレット オブ ダブレット (doublet of doublets)

dt : ダブレット オブ トリプレット (doublet of triplets)

t : トリプレット (triplet)

q : カルテット (quartet)

septet : セプテット

m : マルチプレット (multiplet)

br : ブロード (broad)

J : カップリング定数 (coupling constant)

20

Hz : ヘルツ (Hertz)

CDCl₃ : 重クロロホルム

DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド

¹H-NMR : プロトン核磁気共鳴

【実施例】

【0094】

[化合物(Ia)]

参考例1a

3-(4-イソプロピルフェニル)-2-メチル-2-プロペン酸エチル

水素化ナトリウム(60%流動パラフィン分散物, 5.92g, 14.8mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(150mL)懸濁液に0で2-ホスホノプロピオン酸トリエチル(35.0g, 14.8mmol)を加え、同温で10分間攪拌した。反応液に4-イソプロピルベンズアルデヒド(20.0g, 13.5mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮し、油状の目的物30.1g(収率96%)を得た。

30

¹H-NMR(CDCl₃) : 1.26(6H, d, J = 7.0 Hz), 1.35(3H, t, J = 7.0 Hz), 2.13(3H, s), 2.92(1H, septet, J = 7.0 Hz), 4.27(2H, q, J = 7.0 Hz), 7.21-7.38(4H, m), 7.67(1H, s)。

参考例2a

40

2-メチル-3-(4-メチルフェニル)-2-プロペン酸エチル

水素化ナトリウム(60%流動パラフィン分散物, 15.0g, 37.5mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(160mL)懸濁液に0で2-ホスホノプロピオン酸トリエチル(87.7g, 36.8mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液を加え、同温で1時間攪拌した。反応液に4-メチルベンズアルデヒド(43.3g, 36.1mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮し、油状の目的物66.7g(収率91%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 1.34(3H, t, J = 7.0 Hz), 2.12(3H, d, J = 1.4 Hz), 2.37(3H,

50

s), 4.26 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, s)。

【0095】

参考例3 a

3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロペン酸エチル

4 - フルオロベンズアルデヒドを用いて、参考例1 a に従って目的物を合成した。収率 97 %。油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.35 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.10 (3H, d, J = 1.2 Hz), 4.28 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.32-7.43 (2H, m), 7.65 (1H, s)。

参考例4 a

(E) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - プロペン酸エチル

水素化ナトリウム (60 % 流動パラフィン分散物, 10.4 g, 260 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (200 mL) 懸濁液に -40 でホスホノ酢酸トリエチル (58.2 g, 236 mmol) を加え、同温で 10 分間攪拌した。反応液に 4 - イソプロピルベンズアルデヒド (35.0 g, 260 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮し、油状の目的物 47.5 g (収率 92 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.25 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.92 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.40 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.67 (1H, d, J = 15.8 Hz)。

【0096】

参考例5 a

(E) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - プロペン酸エチル

4 - フルオロベンズアルデヒドを用いて、参考例4 a に従って目的物を合成した。収率 88 %。油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.34 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.31 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.00-7.11 (2H, m), 7.43-7.58 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 15.8 Hz)。

参考例6 a

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロパン - 1 - オール

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロパン酸エチル (9.00 g, 38.7 mmol) と塩化セリウム (1.00 g, 4.06 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 懸濁液に -40 で水素化アルミニウムリチウム (1.47 g, 38.7 mmol) を 4 回にわけて 30 分で加え、同温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 8 : 1) に供し油状の目的物 6.30 g (収率 86 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.25 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.91 (3H, d, J = 1.4 Hz), 2.90 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 4.17 (2H, d, J = 0.8 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 2.6, 1.4 Hz), 7.15-7.25 (4H, m), 1H 未確認。

【0097】

参考例7 a

2 - メチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 - プロパン - 1 - オール

2 - メチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 - プロパン酸エチル (26.31 g, 28.8 mmol) と塩化セリウム (10.32 g, 41.89 mmol) のテトラヒドロフラン (120 mL) 懸濁液に -40 で水素化アルミニウムリチウム (4.89 g, 12.9 mmol) を 4 回にわけて 30 分で加え、同温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮して、油状の目的物 8.87 g (収率 42 %) を得た。

10

20

30

40

50

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.87 (3H, s), 2.32 (3H, s), 4.13 (2H, s), 6.46 (1H, s), 7.08-7.22 (4H, m), 1H 未確認。

参考例 8 a

3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロペニ - 1 - オール

3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロペニ酸エチルを用いて、参考例 6 a に従って目的物を合成した。収率 95%。油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.98 (3H, d, J = 1.6 Hz), 4.11 (2H, s), 6.58 (1H, s), 7.01 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.18-7.28 (2H, m), 1H 未確認。

【0098】

参考例 9 a

(E) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - プロペニ - 1 - オール

(E) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - プロペニ酸エチルを用いて、参考例 6 a に従って目的物を合成した。収率 65%。油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.24 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.79-3.00 (2H, m), 4.30 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.35 (1H, dt, J = 15.8, 5.6 Hz), 6.59 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.10-7.39 (4H, m)。

参考例 10 a

(E) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - プロペニ - 1 - オール

(E) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - プロペニ酸エチルを用いて、参考例 6 a に従って目的物を合成した。収率 84%。油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) : 4.31 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.28 (1H, dt, J = 15.8, 5.6 Hz), 6.59 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.90-7.40 (4H, m), 1H 未確認。

参考例 11 a

1 - (3 - ブロモ - 2 - メチル - 1 - プロペニル) - 4 - イソプロピルベンゼン

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロペニ - 1 - オール (6.30 g, 33.1 mmol) のイソプロピルエーテル (50 mL) 溶液中に、三臭化リン (5.98 g, 22.1 mmol) を氷冷下で加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、イソプロピルエーテルで抽出した。有機層を水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、油状の目的物 7.63 g (収率 91%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.25 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.03 (3H, d, J = 1.4 Hz), 2.90 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 4.15 (2H, d, J = 0.8 Hz), 6.62 (1H, s), 7.14-7.26 (4H, m)。

【0099】

参考例 12 a

1 - (3 - ブロモ - 2 - メチル - 1 - プロペニル) ベンゼン

2 - メチル - 3 - フェニル - 2 - プロペニ - 1 - オールを用いて、参考例 11 a に従って目的物を合成した。収率 89%。油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.01 (3H, d, J = 1.4 Hz), 4.13 (2H, d, J = 0.8 Hz), 6.64 (1H, s), 7.19-7.44 (5H, m)。

参考例 13 a

1 - (3 - ブロモ - 2 - メチル - 1 - プロペニル) - 4 - メチルベンゼン

2 - メチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 - プロペニ - 1 - オール (11.40 g, 70.27 mmol) のイソプロピルエーテル (100 mL) 溶液中に、三臭化リン (12.83 g, 47.38 mmol) を氷冷下で加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、イソプロピルエーテルで抽出した。有機層を水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、油状の目的物 12.71 g (収率 80%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.01 (3H, s), 2.34 (3H, s), 4.13 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.09-7.22 (4H, m)。

10

20

30

40

50

参考例 14 a

1 - (3 - プロモ - 2 - メチル - 1 - プロペニル) - 4 - フルオロベンゼン

3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロペン - 1 - オールを用いて、参考例 11 a に従って目的物を合成した。収率 79%。油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.87 (3H, s), 4.17 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.01 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.18-7.27 (2H, m)。

【0100】

参考例 15 a

1 - [(E) - 3 - プロモ - 1 - プロペニル] - 4 - イソプロピルベンゼン

(E) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - プロパン - 1 - オールを用いて、参考例 11 a に従って目的物を合成した。収率 72%。油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.24 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.89 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 4.16 (2H, dd, J = 7.8, 0.8 Hz), 6.35 (1H, dt, J = 15.4, 7.8 Hz), 6.63 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.14-7.35 (4H, m)。

参考例 16 a

1 - [(E) - 3 - プロモ - 1 - プロペニル] - 4 - フルオロベンゼン

(E) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - プロパン - 1 - オールを用いて、参考例 11 a に従って目的物を合成した。収率 61%。油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) : 4.15 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.30 (1H, dt, J = 15.4, 7.6 Hz), 6.61 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.83-7.08 (2H, m), 7.31-7.45 (2H, m)。

参考例 17 a

N - [4 - [(3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロペニル) オキシ] - 2, 3, 6 - トリメチルフェニル] ホルムアミド

N - (4 - ヒドロキシ - 2, 3, 6 - トリメチルフェニル) ホルムアミド (3.00 g, 16.7 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液に窒素雰囲気下で水素化ナトリウム (60% 流動パラフィン分散物, 0.74 g, 18.4 mmol) を加え、同温で 10 分間攪拌した。反応液に 1 - (3 - プロモ - 2 - メチル - 1 - プロペニル) - 4 - イソプロピルベンゼン (4.66 g, 18.4 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル - ヘキサンから結晶化させ目的物 3.70 g (収率 63%) を得た。融点 153 - 155。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.26 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.00 (3H, s), 2.07-2.34 (9H, m), 2.91 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 4.54 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.59-6.84 (3H, m), 7.17-7.36 (4H, m), 7.98 (0.5H, d, J = 12.0 Hz), 8.41 (0.5H, s)。

【0101】

参考例 18 a

N - [2, 3, 6 - トリメチル - 4 - [(2 - メチル - 3 - フェニル - 2 - プロペニル) オキシ] フェニル] ホルムアミド

N - (4 - ヒドロキシ - 2, 3, 6 - トリメチルフェニル) ホルムアミドと 1 - (3 - プロモ - 2 - メチル - 1 - プロペニル) ベンゼンを用いて、参考例 17 a に従って目的物を合成した。収率 41%。融点 152 - 154。(酢酸エチル - ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.98 (3H, d, J = 1.6 Hz), 2.10-2.32 (9H, m), 4.54 (2H, d, J = 5.2 Hz), 6.65 (1H, s), 6.67 (1H, s), 6.69-6.90 (1H, m), 7.11-7.41 (5H, m), 7.98 (0.5H, d, J = 12.0 Hz), 8.41 (0.5H, d, J = 1.4 Hz)。

参考例 19 a

N - [2, 3, 6 - トリメチル - 4 - [(2 - メチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 - プロペニル) オキシ] フェニル] ホルムアミド

N - (4 - ヒドロキシ - 2, 3, 6 - トリメチルフェニル) ホルムアミド (9.31 g, 52.0 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (120 mL) 溶液に窒素雰囲気

10

20

30

40

50

下0で水素化ナトリウム(60%流動パラフィン分散物, 2.11g, 52.8mmol)を加え、同温で10分間搅拌した。反応液に1-(3-ブロモ-2-メチル-1-プロペニル)-4-メチルベンゼン(12.48g, 55.44mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)溶液を加え、室温で30分間搅拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから結晶化させ目的物7.34g(收率44%)を得た。融点167-169。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.98 (3H, s), 2.07-2.38 (9H, m), 2.35 (3H, s), 4.53 (2H, d, J = 6.6 Hz), 6.61 (1H, s), 6.66 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.82-7.09 (1H, m), 7.11-7.31 (4H, m), 7.98 (0.5H, d, J = 12.2 Hz), 8.38 (0.5H, s)。 10

【0102】

参考例20a

N-[4-[[3-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-2-プロペニル]オキシ]-2,3,6-トリメチルフェニル]ホルムアミド

N-(4-ヒドロキシ-2,3,6-トリメチルフェニル)ホルムアミドと1-(3-ブロモ-2-メチル-1-プロペニル)-4-フルオロベンゼンを用いて、参考例17aに従って目的物を合成した。收率52%。融点164-165。(酢酸エチル-ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.96 (3H, s), 2.12-2.32 (9H, m), 4.53 (2H, d, J = 5.2 Hz), 6.60 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.71-6.95 (1H, m), 7.04 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.22-7.33 (2H, m), 8.04 (0.5H, d, J = 12.0 Hz), 8.40 (0.5H, d, J = 1.4 Hz)。 20

参考例21a

N-[4-[[E]-3-(4-イソプロピルフェニル)-2-プロペニル]オキシ]-2,3,6-トリメチルフェニル]ホルムアミド

N-(4-ヒドロキシ-2,3,6-トリメチルフェニル)ホルムアミドと1-[E]-3-ブロモ-1-プロペニル]-4-イソプロピルベンゼンを用いて、参考例17aに従って目的物を合成した。收率59%。融点165-167。(酢酸エチル-ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.25 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.13-2.27 (9H, m), 2.90 (1H, septet, J = 6.8 Hz), 4.66 (2H, t, J = 5.8 Hz), 6.37 (1H, dt, J = 15.8, 5.8 Hz), 6.65-6.88 (3H, m), 7.16-7.26 (2H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.98 (0.5H, d, J = 12.0 Hz), 8.40 (0.5H, d, J = 1.4 Hz)。 30

【0103】

参考例22a

N-[2,3,6-トリメチル-4-[[E]-3-フェニル-2-プロペニル]オキシ]フェニル]ホルムアミド

N-(4-ヒドロキシ-2,3,6-トリメチルフェニル)ホルムアミドとシンナミルクロリドを用いて、参考例17aに従って目的物を合成した。收率44%。融点197-199。(酢酸エチル-ヘキサン) 40

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.05-2.18 (9H, m), 4.62-4.72 (2H, m), 6.35-6.50 (1H, m), 6.62-7.00 (3H, m), 7.24-7.52 (5H, m), 8.00 (0.5H, d, J = 12.0 Hz), 8.39 (0.5H, d, J = 1.6 Hz)。

参考例23a

N-[4-[[E]-3-(4-フルオロフェニル)-2-プロペニル]オキシ]-2,3,6-トリメチルフェニル]ホルムアミド

N-(4-ヒドロキシ-2,3,6-トリメチルフェニル)ホルムアミドと1-[E]-3-ブロモ-1-プロペニル]-4-フルオロベンゼンを用いて、参考例17aに従って目的物を合成した。收率52%。融点196-198。(酢酸エチル-ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.10-2.32 (9H, m), 4.67 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.37 (1H, dt, J = 15.6, 5.0 Hz), 6.59-6.89 (3H, m), 6.92-7.09 (2H, m), 7.32-7.43 (2H, m), 7.99 (50

0.5H, d, J = 12.0 Hz), 8.42 (0.5H, d, J = 1.4 Hz)。

【0104】

参考例24a

N - [4 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - プロペニル] - 2, 5, 6 - トリメチルフェニル] ホルムアミド

N - [4 - [(E) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - プロペニル] オキシ] - 2, 3, 6 - トリメチルフェニル] ホルムアミド (5.80g, 17.2mmol) の N, N - ジメチルアニリン (50mL) 溶液をアルゴン雰囲気下 215 で 6 時間攪拌した。反応混合物を冷却後、酢酸エチルで希釈し、2 規定塩酸、水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで結晶化させ目的物 3.50g (収率 60%) を得た。融点 170 - 171。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.18-1.40 (6H, m), 2.11-2.27 (9H, m), 2.77-3.00 (1H, m), 5.00-5.22 (2H, m), 5.30-5.42 (1H, m), 6.30-6.85 (2H, m), 7.10-7.37 (5H, m), 7.97 (0.5H, d, J = 12.2 Hz), 8.43 (0.5H, d, J = 1.4 Hz)。

参考例25a

N - [4 - ヒドロキシ - 3 - (1 - フェニル - 2 - プロペニル) - 2, 5, 6 - トリメチルフェニル] ホルムアミド

N - [2, 3, 6 - トリメチル - 4 - [(E) - 3 - フェニル - 2 - プロペニル] オキシ] フェニル] ホルムアミドを用いて、参考例24aに従って目的物を合成した。収率 78%。融点 144 - 145。(酢酸エチル)

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.08-2.27 (9H, m), 5.02-5.41 (3H, m), 6.32-6.52 (1H, m), 6.61-7.03 (2H, m), 7.18-7.42 (5H, m), 7.95 (0.5H, d, J = 12.0 Hz), 8.42 (0.5H, d, J = 1.8 Hz)。

【0105】

参考例26a

N - [4 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - プロペニル] - 2, 5, 6 - トリメチルフェニル] ホルムアミド

N - [4 - [(E) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - プロペニル] オキシ] - 2, 3, 6 - トリメチルフェニル] ホルムアミドを用いて、参考例24aに従って目的物を合成した。収率 66%。融点 168 - 170。(酢酸エチル)

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.10-2.29 (9H, m), 5.02-5.22 (1.5H, m), 5.33-5.50 (1.5H, m), 6.35-6.55 (1H, m), 6.72-7.08 (4H, m), 7.18-7.30 (2H, m), 7.96 (0.5H, d, J = 12.2 Hz), 8.42 (0.5H, d, J = 1.4 Hz)。

参考例27a

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン

N - [4 - [(3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロペニル) オキシ] - 2, 3, 6 - トリメチルフェニル] ホルムアミド (3.70g, 10.5mmol) の N, N - ジメチルアニリン (20mL) 溶液をアルゴン雰囲気下 215 で 6 時間攪拌した。反応混合物を冷却後、酢酸エチルで希釈し、2 規定塩酸、水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮し、N - [4 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロペニル] - 2, 5, 6 - トリメチルフェニル] ホルムアミドの粗生成物を得た。この化合物 (2.98g, 8.47mmol) の濃塩酸 (20mL) - メタノール (60mL) 混合物を窒素雰囲気下で 2 時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣を 8 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した。生成物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせて抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をイソプロピルエーテル - ヘキサンから結晶化させ目的物 2.23g (収率 66%) を得た。融点 130 - 132。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.00 (3H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.47 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.40-2.60 (3H, m), 4.08 (1H, s), 6.72-7.00 (2

10

20

30

40

50

H, m), 7.07 (2H, d, J = 8.0 Hz)。

【0106】

参考例28a

2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

N-[2, 3, 6-トリメチル-4-[2-メチル-3-フェニル-2-プロペニル]オキシ]フェニル]ホルムアミドを用いて、参考例27aに従って目的物を合成した。収率 67%。融点 129-131。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.00 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.20 (2H, br s), 4.12 (1H, s), 6.70-7.30 (5H, m)。

参考例29a

2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

N-[2, 3, 6-トリメチル-4-[2-メチル-3-(4-メチルフェニル)-2-プロペニル]オキシ]フェニル]ホルムアミド (5.43 g, 16.8 mmol) の N, N-ジメチルアニリン (60 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下 210 で 6 時間攪拌した。反応混合物を冷却後、酢酸エチルで希釈し、2 規定塩酸、水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮した。残渣を塩酸-メタノール試薬 (40 mL) を窒素雰囲気下で 2 時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣を 8 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した。生成物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をヘキサンから結晶化させ目的物 2.81 g (収率 57%) を得た。融点 114-115。(石油エーテル)

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.23 (2H, br s), 4.08 (1H, s), 6.60-7.23 (4H, m)。

【0107】

参考例30a

3-(4-フルオロフェニル)-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

N-[4-[3-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-2-プロペニル]オキシ]-2, 3, 6-トリメチルフェニル]ホルムアミドを用いて、参考例27aに従って目的物を合成した。収率 78%。融点 125-127。(石油エーテル)

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.10 (2H, br s), 4.09 (1H, s), 6.62-7.20 (4H, m)。

参考例31a

3-(4-イソプロピルフェニル)-2, 4, 6, 7-テトラメチル-1-ベンゾフラン-5-アミン塩酸塩

N-[4-ヒドロキシ-3-[1-(4-イソプロピルフェニル)-2-プロペニル]-2, 5, 6-トリメチルフェニル]ホルムアミド (3.50 g, 10.4 mmol) と炭酸カルシウム (1.35 g, 13.5 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL)-メタノール (15 mL) の懸濁液にベンジルトリメチルアンモニウムヨードクロリド (3.90 g, 11.4 mmol) をゆっくりと加えた。反応液を室温で 30 分間攪拌した。不溶物をろ別後、溶媒を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を 10% ハイドサルファイトナトリウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮し、4.08 g の N-[2-ヨードメチル-3-(4-イソプロピルフェニル)-4, 6, 7-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]ホルムアミドを得た。この化合物 (4.08 g, 8.81 mmol) と 1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセン (6.58 mL, 44.0 mmol) のトルエン (30 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下で 100 で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を 2 規定塩酸、水で洗浄、硫酸マグネシウム上

10

20

30

40

50

で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル 20 : 1）に供し 2.40 g の N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2, 4, 6, 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] ホルムアミドを得た。この化合物（2.40 g, 7.18 mmol）の濃塩酸（20 mL）- メタノール（60 mL）混合物を窒素雰囲気下で 2 時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣を 8 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した。生成物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮し、油状の遊離塩基 1.80 g を得た。この遊離塩基（0.50 g, 1.63 mmol）を塩酸 - メタノール溶液に溶かし、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をメタノールにより結晶化させ目的物 0.41 g（収率 41%）を得た。融点 194 - 197。
10

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.29 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.30 (6H, s), 2.41 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.94 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 7.13-7.26 (4H, m), 10.1 (2H, br s), 1H 未確認。

【0108】

参考例 32 a

2, 4, 6, 7 - テトラメチル - 3 - フェニル - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン塩酸塩 N - [4 - ヒドロキシ - 3 - (1 - フェニル - 2 - プロペニル) - 2, 5, 6 - トリメチルフェニル] ホルムアミドを用いて、参考例 31 a に従って目的物を合成した。収率 26%。融点 189 - 192。（エタノール - ヘキサン）

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.30 (6H, s), 2.42 (3H, s), 2.60 (3H, s), 7.21-7.37 (5H, m), 10.2 (2H, br s), 1H 未確認。
20

参考例 33 a

3 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 4, 6, 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン塩酸塩 N - [4 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - プロペニル] - 2, 5, 6 - トリメチルフェニル] ホルムアミドを用いて、参考例 31 a に従って目的物を合成した。収率 87%。融点 208 - 210。（エタノール）

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.29 (6H, s), 2.42 (3H, s), 2.60 (3H, s), 7.03-7.28 (4H, m), 10.2 (2H, br s), 1H 未確認。
30

参考例 34 a

5, 6 - ジクロロ - 2 - (2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 3 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) - 1H - イソインドール - 1, 3 (2H) - ジオン

アルゴン雰囲気下で、2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 3 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン（1.00 g, 3.56 mmol）のテトラヒドロフラン（30 mL）溶液に 4, 5 - ジクロロフタル酸無水物（850.6 mg, 3.92 mmol）を加え、13 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (WSC) 塩酸塩（760.0 mg, 3.96 mmol）と 1 - ヒドロキシ - 1H - ベンゾトリアゾール (HOBt) 一水和物（602.6 mg, 3.93 mmol）を加えた。混合物を 3 時間加熱還流した後、室温まで冷却した。反応混合物に水、8 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、生成物を酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルから結晶化させることにより、目的物 1.16 g（収率 68%）を得た。融点 178 - 181。
40

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.61 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.20 (3H, s), 4.21 (1H, s), 6.8-7.4 (5H, m), 7.99 (1H, s), 8.03 (1H, s)。

【0109】

参考例 35 a

2 - [2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 1H - イソインドール - 1, 3 (2H) - ジオ
50

ン

無水フタル酸 (566.4 mg, 3.82 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン (987.3 mg, 3.38 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を加え、混合物を11時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧濃縮した。残渣に酢酸ナトリウム (314.6 mg, 3.84 mol) と無水酢酸 (20 mL) を加え、混合物を90°で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、8規定水酸化ナトリウム水溶液を塩基性になるまで加え、生成物を酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルから結晶化させることにより目的物 1.16 g (収率 81%) を得た。融点 222-224°。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.03 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.64 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.30 (3H, s), 4.19 (1H, s), 6.6-7.1 (4H, m), 7.76-7.82 (2H, m), 7.88-7.97 (2H, m)。

参考例 3 6 a

5,6-ジクロロ-2-[2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-1H-イソインドール-1,3 (2H) -ジオン

2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンを用いて、参考例 3 4 a に従って目的物を合成した。収率 62%。融点 157-159°。(酢酸エチル)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.61 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.30 (3H, s), 4.18 (1H, s), 6.8-7.1 (4H, m), 7.99 (1H, s), 8.03 (1H, s)。

【0110】

参考例 3 7 a

2-[3-(4-フルオロフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-1H-イソインドール-1,3 (2H) -ジオン

3-(4-フルオロフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンを用いて、参考例 3 5 a に従って目的物を合成した。収率 72%。融点 209-211°(酢酸エチル)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.61 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.20 (3H, s), 4.21 (1H, s), 6.9-7.1 (4H, m), 7.76-7.83 (2H, m), 7.90-7.97 (2H, m)。

参考例 3 8 a

5,6-ジクロロ-2-[3-(4-フルオロフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-1H-イソインドール-1,3 (2H) -ジオン

3-(4-フルオロフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンを用いて、参考例 3 4 a に従って目的物を合成した。収率 62%。融点 232-233°(酢酸エチル)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.61 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.19 (3H, s), 4.19 (1H, s), 6.8-7.1 (4H, m), 8.00 (1H, s), 8.03 (1H, s)。

参考例 3 9 a

2-[3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-1H-イソインドール-1,3 (2H) -ジオン

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンを用いて、参考例 3 5 a に従って目的物を合成した。収率 97%。融点 180-181°(酢酸エチル-ヘキサン)

10

20

30

40

50

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (3H, s), 1.21 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.55 (3H, s), 1.64 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.85 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 4.20 (1H, s), 6.7-7.2 (4H, m), 7.75-7.82 (2H, m), 7.87-7.97 (2H, m)。

【0111】

参考例40a

5, 6 - ジクロロ - 2 - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオン

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンを用いて、参考例34aに従って目的物を合成した。収率 31%。融点 237 - 239。 (酢酸エチル) 10

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.01 (3H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.54 (3H, s), 1.62 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.85 (1H, septet, J = 6.6 Hz), 4.18 (1H, s), 6.8-7.2 (4H, m), 7.99 (1H, s), 8.03 (1H, s)。

参考例41a

2 - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオン

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンを用いて、参考例35aに従って目的物を合成した。収率 71%。融点 232 - 234。 (酢酸エチル - ヘキサン) 20

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.27 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.85 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.94 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 7.24 (4H, s), 7.72-7.83 (2H, m), 7.90-8.03 (2H, m)。

参考例42a

2 - [2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオン

2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンを用いて、参考例34aに従って目的物を合成した。収率 77%。融点 166 - 168。 (メタノール)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.49 (6H, s), 1.95 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.97 (2H, s), 7.66-7.83 (2H, m), 7.91-8.01 (2H, m)。 30

【0112】

参考例43a

4 - メトキシ - 2 , 3 , 6 - トリメチルアニリン

N - (4 - ヒドロキシ - 2 , 3 , 6 - トリメチルフェニル) ホルムアミド (30.0 g , 167 mmol) を 4 規定水酸化カリウム水溶液 (100 mL) とメタノール (300 mL) の混合溶媒中に溶かし、その溶液に室温で硫酸ジメチル (42.0 g , 334 mmol) を加え、14時間加熱還流した。冷却後析出した結晶をろ取することにより N - (4 - メトキシ - 2 , 3 , 6 - トリメチルフェニル) ホルムアミドの粗生成物を得た。この化合物のメタノール (200 mL) 懸濁液に濃塩酸 (50 mL) を加え、3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、8規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した。生成物を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた抽出液を 10% ハイドロサルファイトナトリウム水溶液、水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、減圧濃縮した。残渣をイソプロピルエーテルから結晶化させて目的物 21.0 g (収率 76%) を得た。融点 70 - 72°。

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.11 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.16 (1H, br s), 3.74 (3H, s), 6.54 (1H, s)。

参考例44a

tert - プチル 4 - メトキシ - 2 , 3 , 6 - トリメチルフェニルカルバメート

4 - メトキシ - 2 , 3 , 6 - トリメチルアニリン (21.0 g , 127 mmol) とト 50

リエチルアミン (21.0 mL, 152 mmol) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液に室温で二炭酸ジtert-ブチル (32 mL, 140 mmol) を加え、14時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、残渣に水を注ぎ、酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて目的物 25.2 g (収率 75%)を得た。融点 104-106。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.50 (9H, s), 2.12 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.81 (1H, br s), 6.58 (1H, s)。

【0113】

参考例 45 a

tert-ブチル 3-ブロモ-4-メトキシ-2,5,6-トリメチルフェニルカルバメート

tert-ブチル 4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニルカルバメート (12.7 g, 47.9 mmol)、酢酸ナトリウム (4.72 g, 57.5 mmol) の酢酸 (50 mL) 溶液に、室温で臭素 (8.42 g, 52.7 mmol) を加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物に水 (80 mL) を注ぎ、析出した結晶をろ取り酢酸エチルに溶解させた。この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をメタノールから結晶化させて目的物 15.0 g (収率 91%)を得た。融点 159-161。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.50 (9H, s), 2.15 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.74 (3H, s), 5.92 (1H, br s)。

参考例 46 a

2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

tert-ブチル 3-ブロモ-4-メトキシ-2,5,6-トリメチルフェニルカルバメート (27.8 g, 80.8 mmol) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液に、-78 でn-ブチルリチウム (1.6 M, 110 mL, 176 mmol) を加え、同温で20分間攪拌した。反応液に2-メチル-1-(4-メチルフェニル)プロパン-1-オン (13.1 g, 80.7 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水 (150 mL) を注ぎ、酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層を水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、tert-ブチル 3-[1-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-メチルフェニル)プロピル]-4-メトキシ-2,5,6-トリメチルフェニルカルバメートの粗生成物 26.0 gを得た。この化合物と47%臭化水素酸 (100 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下において、4時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、8規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した。生成物を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、減圧濃縮した。残渣をイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させて目的物 14.8 g (収率 62%)を得た。融点 114-115。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.80 (2H, br s), 4.08 (1H, s), 6.60-7.10 (4H, m)。

【0114】

参考例 47 a

(+)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンを高速液体クロマトグラフィー(機器: Waters セミ分取システム、カラム: CHIRALCEL OD (20 (i, d) x 250 mm) ダイセル化学工業株式会社製)、移動層: ヘキサン:イソプロピルアルコール = 95:5, 流速: 5 mL/min、カラム温度: 30、注入量: 40 mg)を用いて保持時間の小さい方を分取した。融点 87-89。[]D = +4.7° (c = 0.495, メタノ

10

20

30

40

50

ー ル)

参考例 4 8 a

(-) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン

2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンを高速液体クロマトグラフィー (機器 : Waters セミ分取システム、カラム : CHIRALCEL OD (20 (i , d) x 250 mm) ダイセル化学工業株式会社製) 、移動層 : ヘキサン : イソプロピルアルコール = 95 : 5 , 流速 : 5 mL / min 、カラム温度 : 30 °C 、注入量 : 40 mg を用いて保持時間の大きい方を分取した。融点 88 - 90 °C 。 [] D = -4.3 ° (c = 0.499 , メタノール)

【 0115 】

実施例 1 a

2 - (2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) イソインドリン

2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン (1.00 g , 3.55 mmol) と 1 , 2 - ビス (ブロモメチル) ベンゼン (1.03 g , 3.91 mmol) と炭酸カリウム (540 mg , 3.91 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (20 mL) 混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 (30 mL) を注ぎ、生成物を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 10 : 1) に供し、目的物 208 mg (収率 15 %) を得た。融点 164 - 166 °C 。 (酢酸エチル - ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (3H, s) , 1.52 (3H, s) , 1.76 (3H, s) , 2.18 (6H, s) , 4.13 (1H, s) , 4.52 (4H, s) , 6.70-7.41 (9H, m) 。

【 0116 】

実施例 2 a

5 , 6 - ジクロロ - 2 - (2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) イソインドリン

塩化アルミニウム (1.01 g , 7.59 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に水素化アルミニウムリチウム (276.5 mg , 7.29 mmol) を加え、 10 分間攪拌した。 5 , 6 - ジクロロ - 2 - (2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) - 1H - イソインドール - 1 , 3 (2H) - ジオン (907.4 mg , 1.89 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を加え、混合物を 2 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、生成物を酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル - ヘキサンから結晶化させることにより目的物 153 mg (収率 18 %) を得た。融点 194 - 196 °C 。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (3H, s) , 1.52 (3H, s) , 1.74 (3H, s) , 2.16 (6H, s) , 4.12 (1H, s) , 4.45 (4H, s) , 6.8-7.4 (7H, m) 。

【 0117 】

実施例 3 a

5 , 6 - ジメトキシ - 2 - (2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) イソインドリン

2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン (1.00 g , 3.56 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、 1 , 2 - ビス (クロロメチル) - 4 , 5 - ジメトキシベンゼン (889.1 mg , 3.78 mmol) 、炭酸ナトリウム (1.15 g , 10.85 mmol) 及びテトラブチルアンモニウムヨージド (701.4 mg , 1.90 mmol) を加え、混合物を 2

1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、氷水中にあけ、生成物を酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル10:1)に供し目的物403.0mg(収率26%)を得た。融点154-157。(酢酸エチル)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.18 (6H, s), 3.87 (6H, s), 4.13 (1H, s), 4.46 (4H, s), 6.7-7.4 (7H, m)。

【0118】

実施例4a

2-[2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]イソインドリン 10

2-[2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用いて、実施例2aに従って目的物を合成した。収率46%。融点141-143。(ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.17-2.18 (6H, m), 2.31 (3H, s), 4.10 (1H, s), 4.52 (4H, s), 6.8-7.1 (4H, m), 7.24 (4H, s)。

【0119】

実施例5a

5,6-ジクロロ-2-[2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]イソインドリン 20

5,6-ジクロロ-2-[2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用いて、実施例2aに従って目的物を合成した。収率25%。

融点201-203。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.01 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.74 (3H, s), 2.16 (6H, s), 2.31 (3H, s), 4.08 (1H, s), 4.45 (4H, s), 6.6-7.1 (4H, m), 7.31 (2H, s)。

【0120】

実施例6a

5,6-ジメトキシ-2-[2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]イソインドリン 30

2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン(806.1mg, 2.76mmol)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液に、1,2-ビス(クロロメチル)-4,5-ジメトキシベンゼン(686.6mg, 2.92mmol)、炭酸ナトリウム(878.5mg, 8.29mmol)及びテトラブチルアンモニウムヨージド(543.6mg, 1.47mmol)を加え、混合物を11時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、氷水中にあけ、生成物を酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させることにより目的物199.6mg(収率16%)を得た。融点156-159。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.17 (6H, s), 2.31 (3H, s), 3.88 (6H, s), 4.10 (1H, s), 4.45 (4H, s), 6.7-7.2 (6H, m)。

【0121】

実施例7a

2-[3-(4-フルオロフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]イソインドリン

2-[3-(4-フルオロフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用いて、実施例2aに従って目的物を合成した。収率55%。融点204-20

5. (酢酸エチル)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.18 (3H, s), 4.11 (1H, s), 4.52 (4H, s), 6.7-7.1 (4H, m), 7.25 (4H, s)。

【0122】

実施例 8 a

5, 6 - ジクロロ - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] イソインドリン

5, 6 - ジクロロ - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオンを用いて、実施例 2 a に従って目的物を合成した。収率 25%
10。融点 233 - 238。 (酢酸エチル)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.01 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.74 (3H, s), 2.15 (3H, s), 4.09 (1H, s), 4.45 (4H, s), 6.8-7.1 (4H, m), 7.32 (2H, s)。

【0123】

実施例 9 a

2 - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] イソインドリン

2 - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオンを用いて、実施例 2 a に従って目的物を合成した。収率 57%。
20 融点 113 - 114。 (ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.00 (3H, s), 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.51 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.86 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 4.11 (1H, s), 4.53 (4H, s), 6.7-7.2 (4H, m), 7.24 (4H, s)。

【0124】

実施例 10 a

5, 6 - ジクロロ - 2 - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] イソインドリン

5, 6 - ジクロロ - 2 - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオンを用いて、実施例 2 a に従って目的物を合成した。収率 16%。
30 融点 148 - 150。 (ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.01-1.06 (3H, m), 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.50-1.54 (3H, m), 1.74-1.78 (3H, m), 2.16-2.20 (6H, m), 2.86 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 4.09-4.13 (1H, m), 4.46 (4H, s), 6.7-8.0 (6H, m)。

【0125】

実施例 11 a

5, 6 - ジメトキシ - 2 - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] イソインドリン

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンを用いて、実施例 3 a に従って目的物を合成した。
40 収率 68%。融点 153 - 155。 (イソプロピルエーテル - ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.01-1.05 (3H, m), 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.48-1.55 (3H, m), 1.77-1.83 (3H, m), 2.17-2.19 (6H, m), 2.86 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 3.87-3.91 (7H, m), 4.10-4.14 (1H, m), 4.48 (3H, s), 6.77 (2H, s), 6.8-7.0 (2H, m), 7.07-7.11 (2H, m)。

【0126】

実施例 12 a

6 - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 3] ジ
50

オキソロ[4,5-f]イソインドール

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン(835.5mg, 2.58mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、5,6-ビス(クロロメチル)-1,3-ベンゾジオキサゾール(574.5mg, 2.62mmol)、炭酸ナトリウム(832.8mg, 7.88mmol)及びテトラブチルアンモニウムヨージド(481.6mg, 1.30mmol)を加え、混合物を23時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、氷水中にあけ、生成物を酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をイソプロピルエーテルから結晶化させることにより目的物 395.0mg (収率 33%)を得た。融点 175-177。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.00 (3H, s), 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.50 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.17 (6H, s), 2.86 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 4.10 (1H, s), 4.42 (4H, s), 5.94 (2H, s), 6.89 (2H, s), 6.80-7.11 (4H, m)。

【0127】

実施例13a

2-[3-(4-イソプロピルフェニル)-2,4,6,7-テトラメチル-1-ベンゾフラン-5-イル]イソインドリン

2-[3-(4-イソプロピルフェニル)-2,4,6,7-テトラメチル-1-ベンゾフラン-5-イル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用いて、実施例2aに従って目的物を合成した。収率 70%。融点 126-129。(エタノール)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.28 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.97 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.95 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 4.57 (4H, s), 7.25 (8H, s)。

【0128】

実施例14a

6-[2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-6H-[1,3]ジオキソロ[4,5-f]イソインドール

2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン(799.8mg, 2.73mmol)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液に、5,6-ビス(クロロメチル)-1,3-ベンゾジオキサゾール(603.8mg, 2.76mmol)、炭酸ナトリウム(877.8mg, 8.28mmol)及びテトラブチルアンモニウムヨージド(506.8mg, 1.37mmol)を加え、混合物を23時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、氷水中にあけ、生成物をイソプロピルエーテルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル 10:1)に供し、目的物 136.8mg (収率 11%)を得た。融点 236-242。(酢酸エチル)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.06 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.82 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.31 (3H, s), 4.12 (1H, s), 5.85 (2H, s), 6.7-7.1 (8H, m)。

【0129】

実施例15a

2-[2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]イソインドリン

2-[2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用いて、実施例2aに従って目的物を合成した。収率 84%。融点 161-163。(エタノール)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.48 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.93 (2H, s), 4.56 (4H, s), 7.27 (4H, s)。

【0130】

実施例16a

6 - (2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 3] ジオキソロ [4 , 5 - f] イソインドール

2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン (1 . 0 0 g , 3 . 5 6 mmol) のテトラヒドロフラン (3 0 mL) 溶液に、 5 , 6 - ビス (クロロメチル) - 1 , 3 - ベンゾジオキサゾール (6 0 4 mg , 2 . 7 6 mmol) 、炭酸ナトリウム (1 . 1 7 g , 1 1 . 0 mmol) およびテトラブチルアンモニウムヨージド (7 0 0 mg , 1 . 9 0 mmol) を加え、混合物を 1 5 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後氷水中に注ぎ、生成物を酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 8 : 1) に供し、目的物 8 5 3 mg (収率 5 6 %) を得た。融点 2 4 5 - 2 4 8 。 (酢酸エチル)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.01 (3H, s) , 1.52 (3H, s) , 1.76 (3H, s) , 2.17 (6H, s) , 4.12 (1H, s) , 4.43 (4H, s) , 5.94 (2H, s) , 6.68 (2H, s) , 6.8-7.3 (5H, m)。

【0131】

実施例17a (参考例)

(+) - 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - [2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] イソインドリンアルゴン雰囲気下で、 (+) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン (6 . 0 0 g , 2 0 . 3 mmol) のテトラヒドロフラン (5 0 mL) 溶液に 4 , 5 - ジメトキシフル酸無水物 (4 . 4 3 g , 2 1 . 3 mmol) を加え、 3 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (W S C) 塩酸塩 (4 . 6 7 g , 2 4 . 4 mmol) と 1 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾトリアゾール (H O B t) 一水和物 (3 . 7 4 g , 2 4 . 4 mmol) を加えた。混合物を 1 4 時間加熱還流した後、室温まで冷却した。反応混合物に水、 8 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、生成物を酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮して、 (+) - 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - [2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオンの粗生成物 8 . 4 0 g を得た。塩化アルミニウム (1 3 . 6 g , 1 0 2 mmol) のテトラヒドロフラン (6 0 mL) 溶液に水素化アルミニウムリチウム (3 . 8 7 g , 1 0 2 mmol) を加え、 1 0 分間攪拌した。これに前述の粗生成物のテトラヒドロフラン (3 0 mL) 溶液を加え、混合物を 3 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、生成物を酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 8 : 1) に供し目的物 6 . 2 3 g (収率 6 8 %) を得た。融点 1 5 7 - 1 5 9 。 (エタノール) [] D = + 6 2 . 3 ° (c = 0 . 4 8 8 , メタノール)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (3H, s) , 1.51 (3H, s) , 1.76 (3H, s) , 2.17 (3H, s) , 2.18 (3H, s) , 2.31 (3H, s) , 3.87 (6H, s) , 4.10 (1H, s) , 4.45 (4H, s) , 6.70-7.15 (6H, m)。

【0132】

実施例18a

(-) - 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - [2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] イソインドリン (-) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 , 3 -

10

20

30

40

50

ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンを用いて、実施例17aに従って目的物を合成した。収率34%。融点157-159。(エタノール)[]D=-61.5°(c=0.501,メタノール)

¹H-NMR(CDCl₃) : 1.02(3H, s), 1.51(3H, s), 1.76(3H, s), 2.17(6H, s), 2.31(3H, s), 3.88(6H, s), 4.10(1H, s), 4.45(4H, s), 6.74-7.10(6H, m)。

【0133】

実施例19a

(+)-5,6-ジメトキシ-2-[2,2,4,6,7-ペントメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]イソインドリン塩酸塩

(+)-5,6-ジメトキシ-2-[2,2,4,6,7-ペントメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]イソインドリン(296mg, 0.65mmol)を酢酸エチル(5.0mL)に溶解し、4規定塩化水素-酢酸エチル溶液(0.38mL)を加えた。溶媒を減圧下留去後、酢酸エチル-ジエチルエーテル(1:5)にて希釈し結晶化した。結晶をろ取し、冷酢酸エチル-ジエチルエーテル(1:5)溶液にて洗浄し、標題化合物を結晶として291mg(収率87%)を得た。融点170-171。[]D=+44.9°(c=0.495,クロロホルム)

¹H-NMR(CDCl₃) : 1.05(3H, s), 1.49(3H, s), 2.03(3H, br), 2.18(3H, s), 2.32(3H, s), 2.45(3H, br), 3.86(6H, s), 4.06(1H, s), 4.60(2H, br), 5.70(2H, br), 6.71(2H, s), 6.80(2H, br), 7.07(2H, brd, J=6.0Hz)。

【0134】

実施例20a

(-)-5,6-ジメトキシ-2-[2,2,4,6,7-ペントメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]イソインドリン塩酸塩

(-)-5,6-ジメトキシ-2-[2,2,4,6,7-ペントメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]イソインドリンを用いて、実施例19aに従って目的物を得た。収率61%。

融点173-175。[]D=-44.4°(c=0.501,クロロホルム)

¹H-NMR(CDCl₃) : 1.05(3H, s), 1.49(3H, s), 2.05(3H, br), 2.18(3H, s), 2.31(3H, s), 2.48(3H, br), 3.86(6H, s), 4.06(1H, s), 4.55(2H, br), 5.75(2H, br), 6.71(2H, s), 6.85(2H, br), 7.07(2H, brd, J=7.0Hz)。

【0135】

実施例21a

(+)-5,6-ジメトキシ-2-[2,2,4,6,7-ペントメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]イソインドリン臭化水素酸塩

(+)-5,6-ジメトキシ-2-[2,2,4,6,7-ペントメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]イソインドリン(150mg, 0.327mmol)を25%臭化水素酢酸溶液(10mL)に溶解させ、減圧濃縮した。残渣をメタノールから結晶化させることにより目的物92mg(収率52%)を得た。融点174-177。[]D=+40.2°(c=0.495,メタノール)

¹H-NMR(CDCl₃) : 1.02(3H, s), 1.51(3H, s), 1.76(3H, s), 2.17(3H, s), 2.18(3H, s), 2.31(3H, s), 3.87(6H, s), 4.10(1H, s), 4.45(4H, s), 6.70-7.15(6H, m)。

【0136】

実施例22a

(-)-5,6-ジメトキシ-2-[2,2,4,6,7-ペントメチル-3-(4-

10

20

30

40

50

メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] イソインドリン臭化水素酸塩

(-) - 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - [2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] イソインドリンを用いて、実施例 21 a に従って目的物を合成した。収率 46%。融点 171 - 174°。[]D = -40.1° (c = 0.498, メタノール)

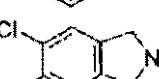
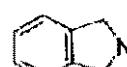
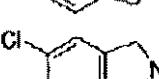
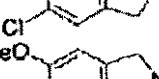
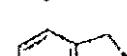
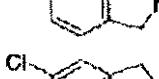
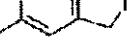
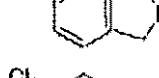
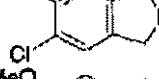
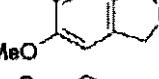
¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.17 (6H, s), 2.31 (3H, s), 3.88 (6H, s), 4.10 (1H, s), 4.45 (4H, s), 6.74-7.10 (6H, m)。

上記実施例で得られた化合物の化学構造式を以下に示す。

【0137】

10

【表1】

実施例番号	a	b	c	d	e	f	g	—	20
1a	Me	Me		Me		Me	Me	—	20
2a	Me	Me		Me		Me	Me	—	
3a	Me	Me		Me		Me	Me	—	
4a	Me	Me		Me		Me	Me	—	
5a	Me	Me		Me		Me	Me	—	30
6a	Me	Me		Me		Me	Me	—	
7a	Me	Me		Me		Me	Me	—	
8a	Me	Me		Me		Me	Me	—	
9a	Me	Me		Me		Me	Me	—	
10a	Me	Me		Me		Me	Me	—	40
11a	Me	Me		Me		Me	Me	—	
12a	Me	Me		Me		Me	Me	—	

【0138】

50

【表2】

実施例番号	a	b	c	d	e	f	g	---	付加物	10
									—	
13a	Me	—		Me		Me	Me	—		
14a	Me	Me		Me		Me	Me	—		
15a	Me	Me	—	H	Me		Me	Me	—	
16a	Me	Me	—		Me		Me	Me	—	
17a	Me	Me	Me		Me		Me	Me	—	20
18a	Me	Me	Me		Me		Me	Me	—	
19a	Me	Me	Me		Me		Me	Me	—	HCl
20a	Me	Me	Me		Me		Me	Me	—	HCl
21a	Me	Me	Me		Me		Me	Me	—	HBr
22a	Me	Me	Me		Me		Me	Me	—	HBr

【0139】

製剤例 1 a

【表3】

(1) 実施例 14 a で得られた化合物	5.0 m g	
(2) ラクトース	3.4 m g	
(3) トウモロコシ澱粉	1.0.6 m g	
(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5 m g	40
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4 m g	
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	2.0 m g	
計	1.20 m g	

常法に従い上記(1)ないし(6)を混合し、打錠機により打錠し、錠剤を製造する。

【0140】

実験例 1 a

ヒト・ニューロblastoma SK-N-SH細胞におけるPI-3キナーゼ阻害剤LY-294002に対する細胞保護作用

(実験材料及び実験方法)

a) 実験材料

ヒト・ニューロblastoma SK-N-SH細胞はアメリカン・タイプ・セルカルチャ- (ATCC) より購入した。D MEM/F-12培地及びカルウム・マグネシウム不含リン酸生理食塩水 (PBS(-)) は日研生物医学研究所(株)より、N2添加物及びEDTA溶液はギブコBRL社より、牛胎児血清 (FCS) 及びペニシリン (5000U/mL) ストレプトマイシン (5mg/mL) 混液はバイオホワイタッカー社より、アラマーブル-TM 試薬は和光純薬工業(株)より、培養フラスコはファルコン社より、96穴コラーゲンコート・マルチプレートはイワキガラス社より、LY-294002はアレキシス社よりそれぞれ購入した。他の試薬は市販の特級品を用いた。

10

b) 実験方法

(1) SK-N-SH細胞の培養

SK-N-SH細胞は5%FCS、0.5%N2、10mM HEPES及び1%ペニシリソ (5000U/mL) ストレプトマイシン (5mg/mL) 混液を含むD MEM/F-12培地を用い、10%二酸化炭素/90%空気混合ガス下にて炭酸ガス恒温器で继代培養を行った。サブコンフルエント状態まで培養したのち、2.5mM EDTAを含むPBS(-) 溶液で剥離した細胞を 1.0×10^4 個/100 μ L/ウエルの割合で96穴コラーゲンコート・マルチプレートに播種、その後24時間培養したものを細胞毒性試験に使用した。

(2) LY-294002誘発神経細胞毒性に対する保護作用

20

上述のようにして96穴コラーゲンコート・マルチプレートで培養したSK-N-SH細胞の培養液80 μ Lを除去し、終濃度30 μ MのLY-294002と終濃度1.0 μ Mになるように調製した化合物を40 μ Lずつ同時添加し細胞毒性試験を開始した。なお化合物はジメチルスルホキシドで10mMの濃度に調製したものを使用し、LY-294002はジメチルスルホキシドで100mMの濃度に調製したものを希釈して使用した。

(3) 細胞生存活性の評価

細胞毒性試験を開始した1日後に生存している神経細胞の生存活性はアラマーブル-TM 試薬の細胞による還元活性を指標に測定した。細胞培養液の20 μ Lを除去し20 μ Lのアラマーブル-TM 試薬を添加し、4時間に還元されるアラマーブル-TM 試薬をプレートリーダー (WAKO SPECTRAMAX 250マイクロプレートリーダー) にて比色定量 (測定波長 570nm、参照波長 600nm) した。細胞保護作用は下記の式により算出した。

30

$$\text{化合物の細胞保護活性} = (A - B) / (C - B) \times 100 \text{ (%)}$$

A : 化合物 + LY-294002 添加群の生存活性

B : LY-294002 添加群の生存活性

C : コントロールの生存活性

(結果)

化合物1用量につき最低4ウエルを用い、化合物の細胞保護活性を求めた。結果を下表に示す。

【表4】

40

実施例化合物	細胞保護活性 (%)
6a	28.2
14a	26.6

以上の結果より、化合物(Ia)及び化合物(Ia')は、神経栄養因子と同様にPI-3キナーゼの阻害剤で神経変性を惹起するLY-294002による細胞毒性に対して保護作用を有し、神経変性を抑制することがわかる。

【0141】

〔化合物(Ib)〕

50

参考例 1 b

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロペン酸エチル

水素化ナトリウム (60% 流動パラフィン分散物, 5.92 g, 14.8 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (150 mL) 懸濁液に 0 で 2 - ホスホノプロピオン酸トリエチル (35.0 g, 14.8 mmol) を加え、同温で 10 分間攪拌した。反応液に 4 - イソプロピルベンズアルデヒド (20.0 g, 13.5 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮し、油状の目的物 30.1 g (収率 96%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.26 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.13 (3H, s), 2.92 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.21-7.38 (4H, m), 7.67 (1H, s)。 10

参考例 2 b

2 - メチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 - プロペン酸エチル

4 - メチルベンズアルデヒドを用いて、参考例 1 b に従って目的物を合成した。収率 94%。油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.34 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.12 (3H, d, J = 1.4 Hz), 2.37 (3H, s), 4.26 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, s)。 20

参考例 3 b

3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロペン酸エチル

4 - フルオロベンズアルデヒドを用いて、参考例 1 b に従って目的物を合成した。収率 97%。油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.35 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.10 (3H, d, J = 1.2 Hz), 4.28 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.32-7.43 (2H, m), 7.65 (1H, s)。 20

【0142】

参考例 4 b

(E) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - プロペン酸エチル

水素化ナトリウム (60% 流動パラフィン分散物, 10.4 g, 26.0 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (200 mL) 懸濁液に 0 でホスホノ酢酸トリエチル (58.2 g, 23.6 mmol) を加え、同温で 10 分間攪拌した。反応液に 4 - イソプロピルベンズアルデヒド (35.0 g, 26.0 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮し、油状の目的物 47.5 g (収率 92%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.25 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.92 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.40 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.67 (1H, d, J = 15.8 Hz)。 30

参考例 5 b

(E) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - プロペン酸エチル

4 - フルオロベンズアルデヒドを用いて、参考例 4 b に従って目的物を合成した。収率 88%。油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.34 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.31 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.00-7.11 (2H, m), 7.43-7.58 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 15.8 Hz)。 40

【0143】

参考例 6 b

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロペニルオール

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロペン酸エチル (9.00 g, 38.7 mmol) と塩化セリウム (1.00 g, 4.06 mmol) のテトラヒドロ

フラン (50 mL) 懸濁液に -40 で水素化アルミニウムリチウム (1.47 g, 38.7 mmol) を4回にわけて30分で加え、同温で30分間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル8:1)に供し油状の目的物 6.30 g (収率 86%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.25 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.91 (3H, d, J = 1.4 Hz), 2.90 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 4.17 (2H, d, J = 0.8 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 2.6, 1.4 Hz), 7.15-7.25 (4H, m), 1H 未確認。

参考例 7 b

2-メチル-3-(4-メチルフェニル)-2-プロペン-1-オール 10

2-メチル-3-(4-メチルフェニル)-2-プロペン酸エチルを用いて、参考例 6 b に従って目的物を合成した。収率 98%。油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.87 (3H, s), 2.32 (3H, s), 4.13 (2H, s), 6.46 (1H, s), 7.08-7.22 (4H, m), 1H 未確認。

参考例 8 b

3-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-2-プロペン-1-オール

3-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-2-プロペン酸エチルを用いて、参考例 6 b に従って目的物を合成した。収率 95%。油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.98 (3H, d, J = 1.6 Hz), 4.11 (2H, s), 6.58 (1H, s), 7.01 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.18-7.28 (2H, m), 1H 未確認。 20

【0144】

参考例 9 b

(E)-3-(4-イソプロピルフェニル)-2-プロペン-1-オール

(E)-3-(4-イソプロピルフェニル)-2-プロペン酸エチル (20.0 g, 91.6 mmol) のテトラヒドロフラン (200 mL) 懸濁液に -40 で水素化アルミニウムリチウム (2.61 g, 68.7 mmol) を4回にわけて30分で加え、同温で30分間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル8:1)に供し油状の目的物 10.5 g (収率 65%)を得た。 30

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.24 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.79-3.00 (2H, m), 4.30 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.35 (1H, dt, J = 15.8, 5.6 Hz), 6.59 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.10-7.39 (4H, m)。

参考例 10 b

(E)-3-(4-フルオロフェニル)-2-プロペン-1-オール

(E)-3-(4-フルオロフェニル)-2-プロペン酸エチルを用いて、参考例 6 b に従って目的物を合成した。収率 84%。油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) : 4.31 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.28 (1H, dt, J = 15.8, 5.6 Hz), 6.59 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.90-7.40 (4H, m), 1H 未確認。

【0145】

参考例 11 b

1-(3-ブロモ-2-メチル-1-プロペニル)-4-イソプロピルベンゼン

3-(4-イソプロピルフェニル)-2-メチル-2-プロペン-1-オール (6.30 g, 33.1 mmol) のイソプロピルエーテル (50 mL) 溶液中に、三臭化リン (5.98 g, 22.1 mmol) を氷冷下で加え、室温で30分間攪拌した。反応液に水を加え、イソプロピルエーテルで抽出した。有機層を水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、油状の目的物 7.63 g (収率 91%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.25 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.03 (3H, d, J = 1.4 Hz), 2.90 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 4.15 (2H, d, J = 0.8 Hz), 6.62 (1H, s), 7.14-7.26 (4H, m) 50

。

参考例 1 2 b

1 - (3 - プロモ - 2 - メチル - 1 - プロペニル) ベンゼン

2 - メチル - 3 - フェニル - 2 - プロペン - 1 - オールを用いて、参考例 1 1 b に従つて目的物を合成した。収率 89%。油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.01 (3H, d, J = 1.4 Hz), 4.13 (2H, d, J = 0.8 Hz), 6.64 (1H, s), 7.19-7.44 (5H, m)。

参考例 1 3 b

1 - (3 - プロモ - 2 - メチル - 1 - プロペニル) - 4 - メチルベンゼン

2 - メチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 - プロペン - 1 - オールを用いて、参考 10 例 1 1 b に従つて目的物を合成した。収率 77%。油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.01 (3H, s), 2.34 (3H, s), 4.13 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.09 -7.22 (4H, m)。

参考例 1 4 b

1 - (3 - プロモ - 2 - メチル - 1 - プロペニル) - 4 - フルオロベンゼン

3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロペン - 1 - オールを用いて、参考例 1 1 b に従つて目的物を合成した。収率 79%。油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.87 (3H, s), 4.17 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.01 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.18-7.27 (2H, m)。

【0146】

20

参考例 1 5 b

1 - [(E) - 3 - プロモ - 1 - プロペニル] - 4 - イソプロピルベンゼン

(E) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - プロパン - 1 - オール (10.5 g, 59.6 mmol) のイソプロピルエーテル (100 mL) 溶液中に、三臭化リン (10.7 g, 39.7 mmol) を氷冷下で加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、イソプロピルエーテルで抽出した。有機層を水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、油状の目的物 10.2 g (収率 72%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.24 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.89 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 4.16 (2H, dd, J = 7.8, 0.8 Hz), 6.35 (1H, dt, J = 15.4, 7.8 Hz), 6.63 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.14-7.35 (4H, m)。

30

参考例 1 6 b

1 - [(E) - 3 - プロモ - 1 - プロペニル] - 4 - フルオロベンゼン

(E) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - プロパン - 1 - オールを用いて、参考例 1 1 b に従つて目的物を合成した。収率 61%。油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) : 4.15 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.30 (1H, dt, J = 15.4, 7.6 Hz), 6.61 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.83-7.08 (2H, m), 7.31-7.45 (2H, m)。

参考例 1 7 b

N - [4 - [(3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロペニル) オキシ] - 2, 3, 6 - トリメチルフェニル] ホルムアミド

40

N - (4 - ヒドロキシ - 2, 3, 6 - トリメチルフェニル) ホルムアミド (3.00 g, 16.7 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液に窒素雰囲気下 0 度水素化ナトリウム (60% 流動パラフィン分散物, 0.74 g, 18.4 mmol) を加え、同温で 10 分間攪拌した。反応液に 1 - (3 - プロモ - 2 - メチル - 1 - プロペニル) - 4 - イソプロピルベンゼン (4.66 g, 18.4 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル - ヘキサンから結晶化させ目的物 3.70 g (収率 63%) を得た。融点 153 - 155。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.26 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.00 (3H, s), 2.07-2.34 (9H, m), 2

50

.91 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.54 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 6.59-6.84 (3H, m), 7.17-7.36 (4H, m), 7.98 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.41 (0.5H, s)。

【0147】

参考例18 b

N - [2 , 3 , 6 - トリメチル - 4 - [(2 - メチル - 3 - フェニル - 2 - プロペニル) オキシ] フェニル] ホルムアミド

N - (4 - ヒドロキシ - 2 , 3 , 6 - トリメチルフェニル) ホルムアミドと 1 - (3 - プロモ - 2 - メチル - 1 - プロペニル) ベンゼンを用いて、参考例17 b に従って目的物を合成した。収率 41%。融点 152 - 154。 (酢酸エチル - ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.98 (3H, d, $J = 1.6$ Hz), 2.10-2.32 (9H, m), 4.54 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.65 (1H, s), 6.67 (1H, s), 6.69-6.90 (1H, m), 7.11-7.41 (5H, m), 7.98 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.41 (0.5H, d, $J = 1.4$ Hz)。 10

参考例19 b

N - [2 , 3 , 6 - トリメチル - 4 - [[2 - メチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 - プロペニル] オキシ] フェニル] ホルムアミド

N - (4 - ヒドロキシ - 2 , 3 , 6 - トリメチルフェニル) ホルムアミドと 1 - (3 - プロモ - 2 - メチル - 1 - プロペニル) - 4 - メチルベンゼンを用いて、参考例17 b に従って目的物を合成した。収率 57%。融点 167 - 169。 (酢酸エチル - ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.98 (3H, s), 2.07-2.38 (9H, m), 2.35 (3H, s), 4.53 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.61 (1H, s), 6.66 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.82-7.09 (1H, m), 7.11-7.31 (4H, m), 7.98 (0.5H, d, $J = 12.2$ Hz), 8.38 (0.5H, s)。 20

参考例20 b

N - [4 - [[3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロペニル] オキシ] - 2 , 3 , 6 - トリメチルフェニル] ホルムアミド

N - (4 - ヒドロキシ - 2 , 3 , 6 - トリメチルフェニル) ホルムアミドと 1 - (3 - プロモ - 2 - メチル - 1 - プロペニル) - 4 - フルオロベンゼンを用いて、参考例17 b に従って目的物を合成した。収率 52%。融点 164 - 165。 (酢酸エチル - ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.96 (3H, s), 2.12-2.32 (9H, m), 4.53 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.60 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.71-6.95 (1H, m), 7.04 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.22-7.33 (2H, m), 8.04 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.40 (0.5H, d, $J = 1.4$ Hz)。 30

【0148】

参考例21 b

N - [4 - [[(E) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - プロペニル] オキシ] - 2 , 3 , 6 - トリメチルフェニル] ホルムアミド

N - (4 - ヒドロキシ - 2 , 3 , 6 - トリメチルフェニル) ホルムアミド (5 . 20 g , 29 . 0 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液に窒素雰囲気下 0 で水素化ナトリウム (60 % 流動パラフィン分散物 , 1 . 39 g , 34 . 8 mmol) を加え、同温で 10 分間攪拌した。反応液に 1 - [(E) - 3 - プロモ - 1 - プロペニル] - 4 - イソプロピルベンゼン (9 . 00 g , 37 . 7 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル - ヘキサンから結晶化させ目的物 5 . 80 g (収率 59 %) を得た。融点 165 - 167。 40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.25 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.13-2.27 (9H, m), 2.90 (1H, septet, $J = 6.8$ Hz), 4.66 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.37 (1H, dt, $J = 15.8, 5.8$ Hz), 6.65-6.88 (3H, m), 7.16-7.26 (2H, m), 7.35 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.98 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.40 (0.5H, d, $J = 1.4$ Hz)。

参考例22 b

N - [2 , 3 , 6 - トリメチル - 4 - [[(E) - 3 - フェニル - 2 - プロペニル] オキシ] フェニル] ホルムアミド

N - (4 - ヒドロキシ - 2 , 3 , 6 - トリメチルフェニル) ホルムアミドとシンナミルクロリドを用いて、参考例 17 b に従って目的物を合成した。収率 44%。融点 197 - 199。 (酢酸エチル - ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.05-2.18 (9H, m), 4.62-4.72 (2H, m), 6.35-6.50 (1H, m), 6.62-7.00 (3H, m), 7.24-7.52 (5H, m), 8.00 (0.5H, d, J = 12.0 Hz), 8.39 (0.5H, d, J = 1.6 Hz)。

【 0149 】

参考例 23 b

N - [4 - [[(E) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - プロペニル] オキシ] - 2 , 3 , 6 - トリメチルフェニル] ホルムアミド

N - (4 - ヒドロキシ - 2 , 3 , 6 - トリメチルフェニル) ホルムアミドと 1 - [(E) - 3 - プロモ - 1 - プロペニル] - 4 - フルオロベンゼンを用いて、参考例 17 b に従って目的物を合成した。収率 52%。融点 196 - 198。 (酢酸エチル - ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.10-2.32 (9H, m), 4.67 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.37 (1H, dt, J = 15.6, 5.0 Hz), 6.59-6.89 (3H, m), 6.92-7.09 (2H, m), 7.32-7.43 (2H, m), 7.99 (0.5H, d, J = 12.0 Hz), 8.42 (0.5H, d, J = 1.4 Hz)。

参考例 24 b

N - [4 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - プロペニル] - 2 , 5 , 6 - トリメチルフェニル] ホルムアミド

N - [4 - [[(E) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - プロペニル] オキシ] - 2 , 3 , 6 - トリメチルフェニル] ホルムアミド (5.80 g, 17.2 mmol) の N , N -ジメチルアニリン (50 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下 215 で 6 時間攪拌した。反応混合物を冷却後、酢酸エチルで希釈し、2 標定塩酸、水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで結晶化させ目的物 3.50 g (収率 60%) を得た。融点 170 - 171。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.18-1.40 (6H, m), 2.11-2.27 (9H, m), 2.77-3.00 (1H, m), 5.00-5.22 (2H, m), 5.30-5.42 (1H, m), 6.30-6.85 (2H, m), 7.10-7.37 (5H, m), 7.97 (0.5H, d, J = 12.2 Hz), 8.43 (0.5H, d, J = 1.4 Hz)。

【 0150 】

参考例 25 b

N - [4 - ヒドロキシ - (1 - フェニル - 2 - プロペニル) - 2 , 5 , 6 - トリメチルフェニル] ホルムアミド

N - [2 , 3 , 6 - トリメチル - 4 - [[(E) - 3 - フェニル - 2 - プロペニル] オキシ] フェニル] ホルムアミドを用いて、参考例 24 b に従って目的物を合成した。収率 78%。融点 144 - 145。 (酢酸エチル)

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.08-2.27 (9H, m), 5.02-5.41 (3H, m), 6.32-6.52 (1H, m), 6.61-7.03 (2H, m), 7.18-7.42 (5H, m), 7.95 (0.5H, d, J = 12.0 Hz), 8.42 (0.5H, d, J = 1.8 Hz)。

参考例 26 b

N - [4 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - プロペニル] - 2 , 5 , 6 - トリメチルフェニル] ホルムアミド

N - [4 - [[(E) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - プロペニル] オキシ] - 2 , 3 , 6 - トリメチルフェニル] ホルムアミドを用いて、参考例 24 b に従って目的物を合成した。収率 66%。融点 168 - 170。 (酢酸エチル)

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.10-2.29 (9H, m), 5.02-5.22 (1.5H, m), 5.33-5.50 (1.5H, m), 6.35-6.55 (1H, m), 6.72-7.08 (4H, m), 7.18-7.30 (2H, m), 7.96 (0.5H, d, J = 12.2 Hz), 8.42 (0.5H, d, J = 1.4 Hz)。

10

20

30

40

50

参考例 27 b

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン

N - [4 - [[3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロペニル] オキシ] - 2 , 3 , 6 - トリメチルフェニル] ホルムアミド (3.70 g, 10.5 mmol) の N , N - ジメチルアニリン (20 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下 215 °C で 6 時間攪拌した。反応混合物を冷却後、酢酸エチルで希釈し、2 規定塩酸、水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮し、N - [4 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロペニル] - 2 , 5 , 6 - トリメチルフェニル] ホルムアミドの粗生成物を得た。この化合物 (2.98 g, 8.47 mmol) の濃塩酸 (20 mL) - メタノール (60 mL) 混合物を窒素雰囲気下で 2 時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣を 8 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した。生成物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をイソプロピルエーテル - ヘキサンから再結晶させ目的物 2.23 g (収率 66%) を得た。融点 130 - 132 °C 。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.00 (3H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.47 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.40-2.60 (3H, m), 4.08 (1H, s), 6.72-7.00 (2H, m), 7.07 (2H, d, J = 8.0 Hz)。

【0151】

参考例 28 b

2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン

N - [2 , 3 , 6 - トリメチル - 4 - [(2 - メチル - 3 - フェニル - 2 - プロペニル) オキシ] フェニル] ホルムアミドを用いて、参考例 27 b に従って目的物を合成した。収率 67%。融点 129 - 131 °C 。（石油エーテル）

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.00 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.20 (2H, br s), 4.12 (1H, s), 6.70-7.30 (5H, m)。

参考例 29 b

2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン

N - [2 , 3 , 6 - トリメチル - 4 - [(2 - メチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 - プロペニル) オキシ] フェニル] ホルムアミドを用いて、参考例 27 b に従って目的物を合成した。収率 62%。融点 114 - 115 °C 。（石油エーテル）

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.23 (2H, br s), 4.08 (1H, s), 6.60-7.23 (4H, m)。

参考例 30 b

3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン

N - [4 - [[3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロペニル] オキシ] - 2 , 3 , 6 - トリメチルフェニル] ホルムアミドを用いて、参考例 27 b に従って目的物を合成した。収率 78%。融点 125 - 127 °C 。（石油エーテル）

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.10 (2H, br s), 4.09 (1H, s), 6.62-7.20 (4H, m)。

【0152】

参考例 31 b

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン塩酸塩

N - [4 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - プロペニル] - 2 , 5 , 6 - トリメチルフェニル] ホルムアミド (3.50 g, 10.4 mmol) と炭酸カルシウム (1.35 g, 13.5 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) -

10

20

30

40

50

メタノール (15 mL) の懸濁液にベンジルトリメチルアンモニウムヨードジクロリド (3.90 g, 11.4 mmol) をゆっくりと加えた。反応液を室温で30分間攪拌した。不溶物をろ別後、溶媒を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を10%ハイドサルファイトナトリウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮し、4.08 g の N-[2-(ヨードメチル)-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]ホルムアミドを得た。この化合物 (4.08 g, 8.81 mmol) と 1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン (6.58 mL, 44.0 mmol) のトルエン (30 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下で 100 °C で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を2規定塩酸、水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 20:1) に供し 2.40 g の N-[3-(4-イソプロピルフェニル)-2,4,6,7-テトラメチル-1-ベンゾフラン-5-イル]ホルムアミドを得た。この化合物 (2.40 g, 7.18 mmol) の濃塩酸 (20 mL) - メタノール (60 mL) 混合物を窒素雰囲気下で2時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣を8規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した。生成物を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮し、油状の遊離塩基 1.80 g を得た。この遊離塩基 (0.50 g, 1.63 mmol) を塩酸-メタノール溶液に溶かし、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をメタノールにより結晶化させ目的物 0.41 g (収率 41%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.29 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.30 (6H, s), 2.41 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.94 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 7.13-7.26 (4H, m), 10.1 (2H, br s), 1H 未確認。

【0153】

参考例 32 b

2,4,6,7-テトラメチル-3-フェニル-1-ベンゾフラン-5-アミン塩酸塩 N-[4-ヒドロキシ-(1-フェニル-2-プロペニル)-2,5,6-トリメチルフェニル]ホルムアミドを用いて、参考例 31 b に従って目的物を合成した。収率 26%。融点 189-192 °C。 (エタノール-ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.30 (6H, s), 2.42 (3H, s), 2.60 (3H, s), 7.21-7.37 (5H, m), 10.2 (2H, br s), 1H 未確認。

参考例 33 b

3-(4-フルオロフェニル)-2,4,6,7-テトラメチル-1-ベンゾフラン-5-アミン塩酸塩

N-[4-ヒドロキシ-3-[1-(4-フルオロフェニル)-2-プロペニル]-2,5,6-トリメチルフェニル]ホルムアミドを用いて、参考例 31 b に従って目的物を合成した。収率 87%。融点 208-210 °C。 (エタノール)

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.29 (6H, s), 2.42 (3H, s), 2.60 (3H, s), 7.03-7.28 (4H, m), 10.2 (2H, br s), 1H 未確認。

参考例 34 b

(1-ベンジル-4-ピペリジル)-(4-イソプロピルフェニル)-(3,4,6-トリメチル-2-メトキシフェニル)メタノール

アルゴン雰囲気下において、2-メトキシ-3,4,6-トリメチルプロモベンゼン (15.48 g, 67.56 mmol) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液を -78 °C に冷却し、その溶液に n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.59 mol/L, 42 mL, 66.78 mmol) を滴下し、30分攪拌した。1-ベンジル-4-(4-イソプロピルベンゾイル)ピペリジン (19.81 g, 61.63 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を滴下した後、室温で30分攪拌した。混合物に水を加え、生成物を酢酸エチルを用いて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で

10

20

30

40

50

乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル - ヘキサンから結晶化することにより目的物 23.01 g (収率 79%)を得た。融点 154-156。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.18 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.40-1.47 (2H, m), 1.85-1.96 (4H, m), 2.07 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.26 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.57-2.94 (6H, m), 3.48 (2H, s), 6.18 (1H, br), 6.72 (1H, s), 7.08-7.12 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.12-7.34 (7H, m)。

【0154】

参考例 35 b

1' - ベンジル - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 4 , 6 , 7 - トリメチルスピロ [ベンゾフラン - 2 (3H) , 4' - ピペリジン] 10

アルゴン雰囲気下において、(1 - ベンジル - 4 - ピペリジル) (4 - イソプロピルフェニル) (3 , 4 , 6 - トリメチル - 2 - メトキシフェニル) メタノール (5 . 61 g , 11 . 89 mmol) の酢酸 (40 mL) 溶液に 47% 臭化水素酸 (50 mL) を加え、得られた混合物を 13 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、混合物に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液を溶液が塩基性になるまで加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をヘキサンから結晶化することにより目的物 4 . 44 g (収率 76%)を得た。融点 125-128。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.20 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.36-1.40 (2H, m), 1.72-1.95 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.29-2.91 (5H, m), 3.52 (2H, s), 4.04 (1H, s), 6.48 (1H, s), 6.6-7.2 (4H, m), 7.22-7.32 (5H, m)。 20

参考例 36 b

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 4 , 6 , 7 - トリメチルスピロ [ベンゾフラン - 2 (3H) , 4' - ピペリジン] 塩酸塩

1' - ベンジル - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 4 , 6 , 7 - トリメチルスピロ [ベンゾフラン - 2 (3H) , 4' - ピペリジン] (10 . 26 g , 23 . 34 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に塩化ギ酸 - クロロエチル (3 . 76 g , 26 . 60 mmol) を加え、混合物を 1 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧濃縮した。得られた残渣にメタノール (80 mL) を加え、混合物を 1 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧濃縮した。残渣をエタノールから結晶化させることにより目的物 7 . 32 g (収率 81%)を得た。融点 > 260 (分解)。 30

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.17 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.29-1.67 (2H, m), 1.77 (3H, s), 1.95-2.05 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.78-3.28 (5H, m), 4.31 (1H, s), 6.50 (1H, s), 6.6-7.2 (4H, m), 2H 未確認。

【0155】

参考例 37 b

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 1' , 4 , 6 , 7 - テトラメチルスピロ [ベンゾフラン - 2 (3H) , 4' - ピペリジン]

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 4 , 6 , 7 - トリメチルスピロ [ベンゾフラン - 2 (3H) , 4' - ピペリジン] 塩酸塩 (389 . 6 mg , 1 . 01 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 懸濁液に、37% ホルマリン (2 . 0 mL) を加え、0 に冷却した。混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (101 . 8 mg , 1 . 62 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。生成物を酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (Chromatorex NHDM1020 (商品名、富士シリシア化学製) ; ヘキサン - 酢酸エチル 10 : 1) に供し、目的物 145 . 0 mg (収率 40%)を得た。融点 63-64。 (石油エーテル)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.21 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.34-1.41 (2H, m), 1.84 (3H, s), 1. 50

87-1.97 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.32-2.69 (4H, m), 2.85 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.05 (1H, s), 6.48 (1H, s), 6.6-7.2 (4H, m)。

参考例 3 8 b

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 1 ' , 4 , 6 , 7 - テトラメチルスピロ [ベンゾフラン - 2 (3H) , 4 ' - ピペリジン] - 5 - アミン

アルゴン雰囲気下において、四フッ化ホウ酸ニトロシリル (470.7 mg, 4.03 mmol) のアセトニトリル (40 mL) 溶液を 0 度に冷却した。3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 1 ' , 4 , 6 , 7 - テトラメチルスピロ [ベンゾフラン - 2 (3H) , 4 ' - ピペリジン] (479.1 mg, 1.32 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 溶液を加え、混合物を 20 分間攪拌した。反応混合物を氷水中にあけ、8 標準水酸化ナトリウム水溶液を用いて塩基性とした後、生成物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をエタノール (20 mL) に溶解し、パラジウム - 炭素 (59.9 mg) を加え、混合物を水素雰囲気下において 60 度で 18 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、不溶物を濾過して取り除き、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (Chromatorex NHDM 1020 (商品名、富士シリシア化学製) ; ヘキサン - 酢酸エチル 3 : 1) に供し、目的物 402.0 mg (収率 83%) を得た。融点 123 - 124 度。(ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.10-1.38 (8H, m), 1.69-2.04 (5H, m), 2.12 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.25-2.51 (7H, m), 2.84 (1H, septet, $J = 6.6$ Hz), 3.23 (2H, br), 4.05 (1H, s), 6.6-7.1 (4H, m)。

【0156】

参考例 3 9 b

4 - メトキシ - 2 , 3 , 6 - トリメチルアニリン

N - (4 - ヒドロキシ - 2 , 3 , 6 - トリメチルフェニル) ホルムアミド (30.0 g, 167 mmol) を 4 標準水酸化カリウム水溶液 (100 mL) とメタノール (300 mL) の混合溶媒中に溶かし、その溶液に室温で硫酸ジメチル (42.0 g, 334 mmol) を加え、14 時間加熱還流した。冷却後析出した結晶をろ取することにより N - (4 - メトキシ - 2 , 3 , 6 - トリメチルフェニル) ホルムアミドの粗生成物を得た。この化合物のメタノール (200 mL) 懸濁液に濃塩酸 (50 mL) を加え、3 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、8 標準水酸化ナトリウム水溶液で中和した。生成物を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた抽出液を 10% ハイドロサルファイトナトリウム水溶液、水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、減圧濃縮した。残渣をイソプロピルエーテルから結晶化させて目的物 21.0 g (収率 76%) を得た。融点 70 - 72 度。

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.11 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.16 (1H, br s), 3.74 (3H, s), 6.54 (1H, s)。

参考例 4 0 b

tert - ブチル 4 - メトキシ - 2 , 3 , 6 - トリメチルフェニルカルバメート

4 - メトキシ - 2 , 3 , 6 - トリメチルアニリン (21.0 g, 127 mmol) とトリエチルアミン (21.0 mL, 152 mmol) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液に室温で二炭酸ジtert - ブチル (32 mL, 140 mmol) を加え、14 時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、残渣に水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を 1 標準塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル - ヘキサンから結晶化させて目的物 25.2 g (収率 75%) を得た。融点 104 - 106 度。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.50 (9H, s), 2.12 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.81 (1H, br s), 6.58 (1H, s)。

【0157】

参考例 4 1 b

10

20

30

40

50

tert-ブチル 3-プロモ-4-メトキシ-2, 5, 6-トリメチルフェニルカルバメート

tert-ブチル 4-メトキシ-2, 3, 6-トリメチルフェニルカルバメート (12.7 g, 47.9 mmol)、酢酸ナトリウム (4.72 g, 57.5 mmol) の酢酸 (50 mL) 溶液に、室温で臭素 (8.42 g, 52.7 mmol) を加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物に水 (80 mL) を注ぎ、析出した結晶をろ取りし酢酸エチルに溶解させた。この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をメタノールから結晶化させて目的物 15.0 g (收率 91%)を得た。融点 159-161。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.50 (9H, s), 2.15 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.74 (3H, s), 5.92 (1H, br s).

参考例 4 2 b

2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

tert-ブチル 3-プロモ-4-メトキシ-2, 5, 6-トリメチルフェニルカルバメート (27.8 g, 80.8 mmol) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液に、-78 で n-ブチルリチウム (1.6 M, 110 mL, 176 mmol) を加え、同温で20分間攪拌した。反応液に 2-メチル-1-(4-メチルフェニル)プロパン-1-オン (13.1 g, 80.7 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水 (150 mL) を注ぎ、酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層を水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、tert-ブチル 3-[1-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-メチルフェニル)プロピル]-4-メトキシ-2, 5, 6-トリメチルフェニルカルバメートの粗生成物 26.0 gを得た。この化合物と 47% 臭化水素酸 (100 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下において、4時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、8規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した。生成物を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、減圧濃縮した。残渣をイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させて目的物 14.8 g (收率 62%)を得た。融点 114-115。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.80 (2H, br s), 4.08 (1H, s), 6.60-7.10 (4H, m).

【0158】

参考例 4 3 b

(+)-3-(4-イソプロピルフェニル)-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

3-(4-イソプロピルフェニル)-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンを高速液体クロマトグラフィー(機器: Waters セミ分取システム、カラム: CHIRALCEL OD (20(i, d) x 250 mm) ダイセル化学工業株式会社製)、移動層: ヘキサン:イソプロピルアルコール = 98:2、流速: 6 mL/min、カラム温度: 30、注入量: 40 mg)を用いて保持時間の小さい方を分取した。

融点 72-75。[]D = +2.8° (c = 0.500, メタノール)

参考例 4 4 b

(-)-3-(4-イソプロピルフェニル)-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

3-(4-イソプロピルフェニル)-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンを高速液体クロマトグラフィー(機器: Waters セミ分取システム、カラム: CHIRALCEL OD (20(i, d) x 250 mm) ダイセル化学工業株式会社製)、移動層: ヘキサン:イソプロピルアルコール = 98:2、流速: 6 mL/min、カラム温度: 30、注入量: 40 mg)を用いて保持時間の大きい方を分取した。融点 74-76。[]D = -3.3° (c = 0.506,

10

20

30

40

50

メタノール)

【0159】

実施例1 b

4 - メトキシ - N - (2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) ベンズアミド

2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン (1 . 6 0 g , 5 . 6 9 m m o l) と 4 - メトキシベンゾイルクロリド (1 . 1 6 g , 6 . 8 2 m m o l) のクロロホルム (2 0 m L) 溶液に室温でトリエチルアミン (0 . 8 7 m L , 6 . 2 6 m m o l) を加え、室温で 3 0 分間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、残渣に水 (3 0 m L) を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を 10 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をメタノールから結晶化させて目的物 1 . 7 0 g (収率 7 2 %) を得た。融点 1 9 0 - 1 9 2 。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.03 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.19 (6H, s), 3.86 (3H, s), 4.16 (1H, s), 6.80-7.36 (8H, m), 7.86 (2H, d, J = 8.8 Hz)。

【0160】

実施例2 b

N - (4 - メトキシベンジル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン

塩化アルミニウム (2 . 2 5 g , 1 6 . 9 m m o l) のテトラヒドロフラン懸濁液 (20 0 m L) に、氷冷下で水素化リチウムアルミニウム (6 4 0 m g , 1 6 . 9 m m o l) を少しづつ加え同温下で 1 0 分間攪拌した。この混合物に 4 - メトキシ - N - (2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) ベンズアミド (1 . 4 0 g , 3 . 3 7 m m o l) を加え 3 時間加熱還流した。反応混合物を氷水中に加え、8 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、生成物を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をメタノールから結晶化させて目的物 0 . 8 0 g (収率 5 9 %) を得た。融点 1 1 3 - 1 1 5 。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.01 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.78 (3H, s), 1.98 (1H, br s), 2 . 18 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.85 (2H, s), 4.11 (1H, s), 6.80-7.31 (9H, m)。

【0161】

実施例3 b

4 - フルオロ - N - (2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) ベンズアミド

2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンと 4 - フルオロベンゾイルクロリドを用いて、実施例1 b に従って目的物を合成した。収率 9 2 %。融点 1 5 6 - 1 5 8 。（酢酸エチル）

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.03 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.20 (3H, s), 4.17 (1H, s), 6.62-7.35 (8H, m), 7.85-7.94 (2H, m)。

【0162】

実施例4 b

N - (4 - フルオロベンジル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン

4 - フルオロ - N - (2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) ベンズアミドを用いて、実施例2 b に従って目的物を合成した。収率 6 0 %。融点 9 3 - 9 5 。（メタノール）

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.01 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.61 (1H, br s), 3.88 (2H, s), 4.11 (1H, s), 6.62-7.40 (9H, m)。

【0163】

10

20

30

40

50

実施例 5 b

N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] ベンズアミド

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンとベンゾイルクロリドを用いて、実施例 1 b に従って目的物を合成した。収率 90%。融点 218 - 220。 (酢酸エチル - ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.03 (3H, s), 1.21 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.52 (3H, s), 1.82 (3H, s), 2.19 (6H, s), 2.85 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 4.14 (1H, s), 6.70-7.13 (4H, m), 7.30 (1H, br s), 7.42-7.61 (3H, m), 7.85-7.92 (2H, m)。

10

【 0 1 6 4 】

実施例 6 b

N - ベンジル - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン塩酸塩

塩化アルミニウム (1.18 g , 8.89 mmol) のテトラヒドロフラン懸濁液 (20 mL) に、氷冷下で水素化リチウムアルミニウム (337 mg , 8.89 mmol) を少しづつ加え同温下で 10 分間攪拌した。この混合物に N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] ベンズアミド (0.76 g , 1.78 mmol) を加え 3 時間加熱還流した。反応混合物を氷水中に加え、8 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、生成物を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、油状の遊離塩基 0.52 g を得た。この遊離塩基 (0.52 g , 1.26 mmol) を塩酸 - メタノール溶液に溶かし、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をメタノールにより結晶化させ目的物 0.47 g (収率 59%) を得た。融点 186 - 188。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.94 (3H, s), 1.20 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.41 (3H, s), 1.62 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.86 (1H, septet, J = 6.6 Hz), 4.14 (1H, s) , 4.23-4.58 (2H, m), 6.40-7.42 (9H, m), 10.4 (2H, br s)。

【 0 1 6 5 】

実施例 7 b

30

N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 4 - メトキシベンズアミド

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンと 4 - メトキシベンゾイルクロリドを用いて、実施例 1 b に従って目的物を合成した。収率 42%。融点 202 - 205。 (酢酸エチル - ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (3H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.49 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.18 (6H, s), 2.85 (1H, septet, J = 6.8 Hz), 3.86 (3H, s), 4.13 (1H, s), 6.62-7.19 (6H, m), 7.23 (1H, s), 7.85 (2H, d, J = 9.2 Hz)。

40

【 0 1 6 6 】

実施例 8 b

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン

N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 4 - メトキシベンズアミドを用いて、実施例 2 b に従って目的物を合成した。収率 80%。融点 95 - 96。 (ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.00 (3H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.49 (3H, s), 1.6-1.7 (1H, br), 1.79 (3H, s), 2.81 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.86 (1H, septet, J = 6.8 Hz), 3.80 (3H, s), 3.86 (2H, s), 4.09 (1H, s), 6.81-6.88 (4H, m), 7.06-7.11 (2H, m), 7.24-7.28 (2H, m)。

50

【0167】

実施例9 b

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - N - (4 - メトキシベンジル) - N , 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ヘキサメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン

水素化ナトリウム (60% 流動パラフィン分散物, 598.8 mg, 14.97 mmol) をヘキサンで2回洗浄した後、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に懸濁させた。この懸濁液に、3 - (4 - イソプロピルフェニル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン (998.9 mg, 2.25 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液をゆっくり滴下した後、反応混合物を60で30分攪拌した。よう化メチル (2.19 g, 15.45 mmol) を加え更に同温度で30分攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、水を加え生成物を酢酸エチルを用いて抽出した。抽出液を硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 10 : 1) に供し、目的物 (収率 69%) を油状の回転異性体の混合物として得た。
10

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97-1.00 (3H, m), 1.20-1.25 (6H, m), 1.50 (3H, m), 1.83-1.88 (3H, m), 2.14-2.16 (3H, m), 2.27-2.28 (3H, m), 2.59-2.67 (3H, m), 2.80-2.94 (1H, m), 3.79-3.80 (3H, m), 4.03-4.06 (2H, m), 4.08-4.10 (1H, m), 6.78-6.87 (4H, m), 7.06-7.30 (4H, m)。

【0168】

実施例10 b

N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 4 - メトキシフェニルアセトアミド

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンと4 - メトキシフェニルアセチルクロリドを用いて、実施例1 b に従って目的物を合成した。収率 74%。融点 171 - 173。 (メタノール)

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (3H, s), 1.20 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.46 (3H, s), 1.64 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.84 (1H, septet, J = 6.6 Hz), 3.68 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.06 (1H, s), 6.45 (1H, br), 6.6-6.9 (2H, m), 6.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.26 (d, 2H, J = 8.6 Hz)。
20

【0169】

実施例11 b

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - N - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン

N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 4 - メトキシフェニルアセトアミドを用いて、実施例2 b に従って目的物を合成した。収率 66%。融点 63 - 65。 (ヘキサン)
30

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (3H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.46 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.8-1.9 (1H, br), 2.12 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.76-3.04 (5H, m), 3.78 (3H, s), 4.05 (1H, s), 6.6-7.0 (4H, m), 7.04-7.08 (2H, m), 7.12-7.19 (2H, m)。

【0170】

実施例12 b

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - N - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - N , 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ヘキサメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - N - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンを用いて、実施例9 b に従って目的物を合成した。収率 85%。油状物。
50

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (3H, s), 1.20-1.24 (6H, m), 1.48-1.50 (3H, m), 1.77 (3H, s), 2.14-2.17 (6H, m), 2.58-2.89 (6H, m), 3.1-3.2 (2H, m), 3.76-3.77 (3H, m), 4.06-4.09 (1H, m), 6.74-6.90 (4H, m), 7.00-7.04 (4H, m)。

【0171】

実施例13 b

N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - N - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] アセトアミド

水素化ナトリウム (60% パラフィン分散物, 232.1 mg, 5.80 mmol) をヘキサンで2回洗浄した後、N, N - ジメチルホルムアミド (25 mL) に懸濁させた。アルゴン雰囲気下においてこの懸濁液に、3 - (4 - イソプロピルフェニル) - N - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン (537.9 mg, 1.18 mmol) を加え60で20分間攪拌した。塩化アセチル (0.5 mL, 7.03 mmol) を加え、1時間同温度で攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 3 : 1) に供し、目的物の回転異性体1 (R_f = 0.38; ヘキサン - 酢酸エチル 3 : 1) (収率 46%)を得た。融点 134 - 136。 (酢酸エチル - ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.03 (3H, s), 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.54 (3H, s), 1.66 (3H, s), 1.72 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.77-2.89 (3H, m), 3.59-3.70 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.11 (1H, s), 6.77-7.13 (8H, m)。

【0172】

実施例14 b

N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - N - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] アセトアミド

実施例13 b と同様に操作した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 3 : 1) に供し、目的物の回転異性体2 (R_f = 0.25; ヘキサン - 酢酸エチル 3 : 1) (収率 36%)を得た。非晶質。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.03 (3H, s), 1.23 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.53 (3H, s), 1.73 (3H, s), 1.75 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.67-2.75 (2H, m), 2.80-2.94 (1H, septet, J = 6.8 Hz), 3.57-3.74 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.14 (1H, s), 6.77-7.13 (8H, m)。

【0173】

実施例15 b

N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオニアミド

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンと3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオニルクロリドを用いて、実施例1 b に従って目的物を合成した。収率 72%。融点 188 - 191。 (酢酸エチル - ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99-1.01 (3H, m), 1.19-1.26 (6H, m), 1.48 (3H, s), 1.64-1.68 (3H, m), 1.99 (3H, s), 2.05-2.13 (5H, m), 2.65-3.04 (3H, m), 3.72-3.77 (3H, m), 4.08 (1H, s), 6.47-7.19 (9H, m)。

【0174】

実施例16 b

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - N - [3 - (4 - メトキシフェニル) プロピル]

10

20

30

40

50

- 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン

N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオニアミドを用いて、実施例 2 b に従って目的物を合成した。収率 99%。融点 62-65。 (ペンタン)

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (3H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.48 (3H, s), 1.78-1.88 (6H, m), 2.15 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.65 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.76 (3H, m), 3.78 (3H, s), 4.08 (1H, s), 6.6-6.8 (4H, m), 7.05-7.12 (4H, m)。

【 0 1 7 5 】

実施例 17 b

N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 4 - メトキシベンゼンスルホニアミド 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン (0.35 g, 1.08 mmol) と 4 - メトキシベンゼンスルホニルクロリド (0.25 g, 1.19 mmol) のクロロホルム (5 mL) 溶液に室温でトリエチルアミン (0.16 mL, 1.19 mmol) を加え、室温で 14 時間搅拌した。溶媒を減圧濃縮し、残渣に水 (20 mL) を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を 1 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル - ヘキサンから結晶化させて目的物 0.18 g (収率 34%) を得た。融点 206-208。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (3H, s), 1.23 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.40 (3H, s), 1.47 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.87 (1H, septet, J = 6.8 Hz), 3.80 (3H, s), 3.90 (1H, s), 5.79 (1H, s), 6.70-7.15 (4H, m), 7.09 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.8 Hz)。

【 0 1 7 6 】

実施例 18 b

4 - フルオロ - N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] ベンズアミド 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンと 4 - フルオロベンゾイルクロリドを用いて、実施例 1 b に従って目的物を合成した。収率 65%。非晶質。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (3H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.41 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.85 (1H, septet, J = 6.8 Hz), 4.13 (1H, s), 6.60-7.31 (7H, m), 7.89 (2H, dd, J = 8.8, 5.2 Hz)。

【 0 1 7 7 】

実施例 19 b

N - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン塩酸塩 塩化アルミニウム (1.20 g, 9.00 mmol) のテトラヒドロフラン (25 mL) 懸濁液に、氷冷下で水素化リチウムアルミニウム (340 mg, 9.00 mmol) を少しづつ加え同温下で 10 分間搅拌した。この混合物に 4 - フルオロ - N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] ベンズアミド (0.83 g, 1.86 mmol) を加え 3 時間加熱還流した。反応混合物を氷水中に加え、8 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、生成物を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、油状の遊離塩基 0.51 g を得た。この遊離塩基 (0.51 g, 1.18 mmol) を塩酸 - メタノール溶液に溶かし、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をメタノールにより結晶化させ目的物 0.49 g (収率 56%) を得た。融点 201-204。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.92 (3H, s), 1.19 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.40 (3H, s), 1.54 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.85 (1H, septet, J = 6.8 Hz), 4.13 (1H, s), 4.29 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.43 (1H, d, J = 12.8 Hz), 6.20-7.40 (8H, m), 10.4 (2H, br s)。

【0178】

実施例20 b

4 - クロロ - N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] ベンズアミド

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンと 4 - クロロベンゾイルクロリドを用いて、実施例1 b に従って目的物を合成した。収率 71%。融点 201 - 203。 (酢酸エチル - ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (3H, s), 1.21 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.51 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.85 (1H, septet, J = 6.8 Hz), 4.13 (1H, s), 6.62-7.13 (4H, m), 7.24 (1H, br s), 7.44 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.8 Hz)。

【0179】

実施例21 b

N - (4 - クロロベンジル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン

4 - クロロ - N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] ベンズアミドを用いて、実施例2 b に従って目的物を合成した。収率 37%。融点 93 - 94。 (メタノール)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.00 (3H, s), 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.49 (3H, s), 1.58 (1H, br s), 1.74 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.86 (1H, septet, J = 6.8 Hz), 3.89 (2H, s), 4.07 (1H, s), 6.63-7.12 (4H, m), 7.25 (4H, s)。

【0180】

実施例22 b

N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキシアミド

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンと 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボニルクロリドを用いて、実施例1 b に従って目的物を合成した。収率 67%。融点 165 - 167。 (エチルエーテル - ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (3H, s), 1.21 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.51 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.85 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 4.13 (1H, s), 6.03 (2H, s), 6.63-7.13 (5H, m), 7.17 (1H, br s), 7.35-7.45 (2H, m)。

【0181】

実施例23 b

N - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン

塩化アルミニウム (847 mg , 6.35 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 懸濁液に、氷冷下で水素化リチウムアルミニウム (240 mg , 6.35 mmol) を少しづつ加え同温下で 10 分間攪拌した。この混合物に N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキシアミド (0.60 g , 1.27 mmol) を加え 3 時間加熱還流した。反応混合物を氷水中に加え、8 標定水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、生成物を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を水で洗

10

20

30

40

50

浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をメタノールから結晶化させて目的物 0.23 g (収率 40%)を得た。融点 100-102。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.00 (3H, s), 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.49 (3H, s), 1.80 (3H, s), 1.86 (1H, br s), 2.17 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.86 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 3.82 (2H, s), 4.08 (1H, s), 5.93 (2H, s), 6.62-7.00 (5H, m), 7.08 (2H, d, J = 8.0 Hz)。

【0182】

実施例 24 b

N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 2 - チオフェンカルボキシアミド 10

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンと 2 - チオフェンカルボニルクロリドを用いて、実施例 1 b に従って目的物を合成した。収率 66%。融点 222-224。(酢酸エチル - ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (3H, s), 1.21 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.51 (3H, s), 1.82 (3H, s), 2.19 (6H, s), 2.85 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 4.13 (1H, s), 6.70-7.20 (6H, m), 7.50 (1H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 3.6, 1.2 Hz)。

【0183】

実施例 25 b

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - N - (2 - チエニルメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン 20

N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 2 - チオフェンカルボキシアミドを用いて、実施例 2 b に従って目的物を合成した。収率 61%。融点 101-103。(メタノール)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.00 (3H, s), 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.49 (3H, s), 1.80 (3H, s), 3.00-2.40 (7H, m), 2.86 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 4.08 (1H, s), 4.11 (2H, s), 6.71-7.30 (7H, m)。

【0184】

実施例 26 b

N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] ニコチンアミド

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン (0.85 g, 2.63 mmol) とニコチノイルクロリド塩酸塩 (516 mg, 2.90 mmol) のクロロホルム (15 mL) 溶液に室温でトリエチルアミン (0.80 mL, 5.80 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、残渣に水 (30 mL) を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 5 : 1) に供し目的物 0.72 g (収率 61%)を得た。融点 214-216。(エチルエーテル - ヘキサン) 40

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.03 (3H, s), 1.21 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.52 (3H, s), 1.82 (3H, s), 2.19 (6H, s), 2.86 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 4.14 (1H, s), 6.70-7.13 (4H, m), 7.31 (1H, br s), 7.44 (1H, dd, J = 7.8, 4.8 Hz), 8.23 (1H, dt, J = 8.0, 2.2 Hz), 8.74-8.79 (1H, m), 9.12 (1H, br s)。

【0185】

実施例 27 b

N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] イソニコチンアミド塩酸塩

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジ 50

ヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン (0.85 g, 2.63 mmol) とイソニコチノイルクロリド塩酸塩 (516 mg, 2.90 mmol) のクロロホルム (15 mL) 溶液に室温でトリエチルアミン (0.80 mL, 5.80 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、残渣に水 (30 mL) を注ぎ、酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 5:1) に供し、油状の遊離塩基 0.90 g を得た。この遊離塩基 (0.90 g, 2.10 mmol) を塩酸 - メタノール溶液に溶かし、溶媒を減圧濃縮し、非晶質の目的物 0.47 g (収率 64%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (3H, s), 1.19 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.49 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.14 (6H, s), 2.83 (1H, septet, J = 6.8 Hz), 4.13 (1H, s), 6.70-7.19 (5H, m), 8.20-9.20 (4H, m), 9.79 (1H, br s)。 10

【0186】

実施例 28 b

N - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 4 - メトキシベンズアミド

3 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンと 4 - メトキシベンゾイルクロリドを用いて、実施例 1 b に従って目的物を合成した。収率 79%。融点 191 - 194。 (酢酸エチル - ヘキサン) 20

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.79 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.20 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.14 (1H, s), 6.60-7.21 (7H, m), 7.85 (2H, d, J = 8.8 Hz)。

【0187】

実施例 29 b

3 - (4 - フルオロフェニル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン

N - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 4 - メトキシベンズアミドを用いて、実施例 2 b に従って目的物を合成した。収率 52%。融点 114 - 115。 (メタノール) 30

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.00 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.80 (1H, br s), 3.79 (3H, s), 3.85 (2H, s), 4.08 (1H, s), 6.71-7.03 (6H, m), 7.20-7.27 (2H, m)。

【0188】

実施例 30 b

4 - フルオロ - N - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] ベンズアミド

3 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンと 4 - フルオロベンゾイルクロリドを用いて、実施例 1 b に従って目的物を合成した。収率 75%。融点 140 - 142。 (酢酸エチル - ヘキサン) 40

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.19 (6H, s), 4.14 (1H, s), 6.75-7.25 (7H, m), 7.85-7.94 (2H, m)。

【0189】

実施例 31 b

N - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン

4 - フルオロ - N - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] ベンズアミドを用いて、実施例 2 b に従って目的物を合成した。収率 66%。融点 118 - 120。 (エタノール) 50

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.00 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.92 (1H, br s), 3.88 (2H, s), 4.08 (1H, s), 6.50-7.21 (6H, m), 7.24-7.41 (2H, m)。

【0190】

実施例32b

4-メトキシ-N-[2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]ベンズアミド 2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンと4-メトキシベンゾイルクロリドを用いて、実施例1bに従って目的物を合成した。収率 86%。融点 161-163。 (酢酸エチル-ヘキサン) 10

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.03 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.79 (3H, s), 2.18 (6H, s), 2.30 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.12 (1H, s), 6.58-7.11 (6H, m), 7.20 (1H, br s), 7.85 (2H, d, J = 8.8 Hz)。

【0191】

実施例33b

N-(4-メトキシベンジル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン 4-メトキシ-N-[2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]ベンズアミドを用いて、実施例2bに従って目的物を合成した。収率 58%。融点 97-98。 (エタノール) 20

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.00 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.60 (1H, br s), 3.79 (3H, s), 3.85 (2H, s), 4.08 (1H, s), 6.58-7.38 (8H, m)。

【0192】

実施例34b

4-フルオロ-N-[2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]ベンズアミド 2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンと4-フルオロベンゾイルクロリドを用いて、実施例1bに従って目的物を合成した。収率 43%。融点 148-120。 (酢酸エチル-ヘキサン) 30

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.03 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.19 (6H, s), 2.30 (3H, s), 4.13 (1H, s), 6.60-7.20 (7H, m), 7.85-7.94 (2H, m)。

【0193】

実施例35b

N-(4-フルオロベンジル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン 4-フルオロ-N-[2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]ベンズアミドを用いて、実施例2bに従って目的物を合成した。収率 39%。融点 92-94。 (メタノール) 40

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.01 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.82 (1H, br s), 3.87 (2H, s), 4.07 (1H, s), 6.60-7.32 (8H, m)。

【0194】

実施例36b

4-[3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イルアミノ]カルボニル]安息香酸メチル 3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンと4-メトキシカルボニルベンゾイルクロリドを 50

用いて、実施例 1 b に従って目的物を合成した。収率 92%。融点 220-223。
(メタノール)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.03 (3H, s), 1.21 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.52 (3H, s), 1.82 (3H, s), 2.19 (6H, s), 2.85 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 3.95 (3H, s), 4.14 (1H, s), 6.88 (2H, br s), 7.07-7.11 (2H, m), 7.30 (1H, s), 7.92-7.96 (2H, m), 8.11-8.16 (2H, m)。

【0195】

実施例 37 b

4 - [[3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イルアミノ] カルボニル] 安息香酸 10
4 - [[3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イルアミノ] カルボニル] 安息香酸メチル (3 4 1 . 7 m g , 0 . 7 0 m m o l) のテトラヒドロフラン (1 0 m L) 及びメタノール (2 . 5 m L) 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0 . 7 5 m L , 0 . 7 5 m m o l) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣に 1 規定塩酸を加え、生成物を酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル - ヘキサンから結晶化することにより、目的物 (収率 60%) を得た。融点 258-261。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.97 (3H, s), 1.17 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.47 (3H, s), 1.71 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.84 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 4.24 (1H, s), 6.90 (2H, br), 7.15 (2H, d, J = 7.6 Hz), 8.04 (4H, s), 9.47 (1H, s), 1H 未確認。

【0196】

実施例 38 b

5 - (4 - メトキシベンジルアミノ) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 3 - フェニル - 1 - ベンゾフラン塩酸塩
2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 3 - フェニル - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン (0 . 5 0 g , 1 . 8 8 m m o l) と 4 - メトキシベンズアルデヒド (2 8 2 m g , 2 . 0 7 m m o l) のメタノール (1 5 m L) 溶液に室温でシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1 3 0 m g , 2 . 0 7 m m o l) を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を、水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、油状の遊離塩基 0 . 3 7 g を得た。この遊離塩基 (0 . 3 7 g , 0 . 9 6 m m o l) を塩酸 - メタノール溶液に溶かし、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をメタノールから結晶化させて目的物 0 . 2 1 g (収率 27%) を得た。融点 200-203。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.97 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.53 (3H, s), 6.69 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.11-7.25 (4H, m), 7.32-7.37 (3H, m), 1H 未確認。

【0197】

実施例 39 b

4 - フルオロ - N - (2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 3 - フェニル - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) ベンズアミド
2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 3 - フェニル - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンと 4 - フルオロベンゾイルクロリドを用いて、実施例 1 b に従って目的物を合成した。収率 80%。融点 242-245。(酢酸エチル - ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.96 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.45 (3H, s), 7.04-7.14 (2H, m), 7.24-7.50 (6H, m), 7.84-7.93 (2H, m)。

【0198】

実施例 40 b

N - (4 - フルオロベンジル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 3 - フェニル - 1 -

ベンゾフラン-5-アミン

4-フルオロ-N-(2,4,6,7-テトラメチル-3-フェニル-1-ベンゾフラン-5-イル)ベンズアミドを用いて、実施例2bに従って目的物を合成した。収率56%。融点135-136。(メタノール)

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.00 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.08 (1H, br s), 3.92 (2H, s), 6.95-7.06 (2H, m), 7.28-7.47 (7H, m)。

【0199】

実施例41b

N-[3-(4-イソプロピルフェニル)-2,4,6,7-テトラメチル-1-ベンゾフラン-5-イル]-ベンズアミド

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,4,6,7-テトラメチル-1-ベンゾフラン-5-アミンとベンゾイルクロリドを用いて、実施例1bに従って目的物を合成した。収率91%。融点225-227。(酢酸エチル)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.29 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.01 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.95 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 7.25 (4H, s), 7.39 (1H, br s), 7.41-7.62 (3H, m), 7.88-7.97 (2H, m)。

【0200】

実施例42b

N-ベンジル-3-(4-イソプロピルフェニル)-2,4,6,7-テトラメチル-1-ベンゾフラン-5-アミン

N-[3-(4-イソプロピルフェニル)-2,4,6,7-テトラメチル-1-ベンゾフラン-5-イル]-ベンズアミドを用いて、実施例2bに従って目的物を合成した。収率55%。融点94-95。(エタノール)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.31 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.95 (1H, br s), 2.04 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.97 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 3.96 (2H, s), 7.23-7.44 (9H, m)。

【0201】

実施例43b

[N-[3-(4-イソプロピルフェニル)-2,4,6,7-テトラメチル-1-ベンゾフラン-5-イル]]-4-メトキシベンズアミド

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,4,6,7-テトラメチル-1-ベンゾフラン-5-アミンと4-メトキシベンゾイルクロリドを用いて、実施例1bに従って目的物を合成した。収率49%。非晶質。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.29 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.99 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.95 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 3.86 (3H, s), 6.95 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 (4H, s), 7.33 (1H, br s), 7.88 (2H, d, J = 8.8 Hz)。

【0202】

実施例44b

[N-[3-(4-イソプロピルフェニル)-2,4,6,7-テトラメチル-1-ベンゾフラン-5-イル]]-4-メトキシフェニルアセトアミド

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,4,6,7-テトラメチル-1-ベンゾフラン-5-アミンと4-メトキシフェニルアセチルクロリドを用いて、実施例1bに従って目的物を合成した。収率42%。融点202-204。(メタノール)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.30 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.84 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.95 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 3.72 (2H, s), 3.81 (3H, s), 6.58 (1H, br s), 6.92 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20-7.33 (6H, m)。

【0203】

実施例45b

3-(4-イソプロピルフェニル)-N-(4-メトキシベンジル)-2,4,6,7-テトラメチル-1-ベンゾフラン-5-アミン塩酸塩

10

20

30

40

50

[N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル]] - 4 - メトキシフェニルアセトアミドを用いて、実施例 6 b に従って目的物を合成した。収率 87%。非晶質。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.28 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.00 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.94 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 3.72 (3H, s), 4.53 (2H, s), 6.68-6.72 (4H, m), 7.07-7.25 (4H, m), 10.9 (1H, br s), 1H 未確認。

【0204】

実施例 4 6 b

4 - フルオロ - N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] ベンズアミド

10

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンと 4 - フルオロベンゾイルクロリドを用いて、実施例 1 b に従って目的物を合成した。収率 72%。融点 242 - 245。 (酢酸エチル - ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.28 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.98 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.95 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 7.06-7.17 (2H, m), 7.24 (4H, s), 7.39 (1H, br s), 7.86-7.95 (2H, m)。

【0205】

実施例 4 7 b

N - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン

20

塩化アルミニウム (807 mg, 6.05 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 懸濁液に、氷冷下で水素化リチウムアルミニウム (230 mg, 6.05 mmol) を少しずつ加え同温下で 10 分間攪拌した。この混合物に 4 - フルオロ - N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] ベンズアミド (0.52 g, 1.21 mmol) を加え 3 時間加熱還流した。反応混合物を氷水中に加え、8 標定水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、生成物を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をエタノールから結晶化させて目的物 0.27 g (収率 54%) を得た。融点 95 - 97。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.30 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.98 (1H, br s), 2.02 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.96 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 3.92 (2H, s), 6.95-7.06 (2H, m), 7.24-7.40 (6H, m)。

30

【0206】

実施例 4 8 b

N - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 4 - メトキシベンズアミド

3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンと 4 - メトキシベンゾイルクロリドを用いて、実施例 1 b に従って目的物を合成した。収率 75%。融点 225 - 227。 (酢酸エチル)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.96 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.95 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.03-7.13 (2H, m), 7.24-7.36 (3H, m), 7.88 (2H, d, J = 8.8 Hz)。

40

【0207】

実施例 4 9 b

N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン

N - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 4 - メトキシベンズアミドを用いて、実施例 2 b に従って目的物を合成した。収率 75%。融点 100 - 102。 (エタノール)

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.01 (3H, s), 2.20-2.60 (10H, m), 3.81 (3H, s), 3.89 (2H, s),

50

6.87 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.05-7.16 (2H, m), 7.23-7.34 (4H, m)。

【0208】

実施例 50 b

4 - フルオロ - N - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] ベンズアミド

3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンと 4 - フルオロベンゾイルクロリドを用いて、実施例 1 b に従って目的物を合成した。収率 75%。融点 232 - 234。 (酢酸エチル - ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.97 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.46 (3H, s), 7.03-7.37 (7H, m), 7.86-7.98 (2H, m)。

10

【0209】

実施例 51 b

N - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン

4 - フルオロ - N - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] ベンズアミドを用いて、実施例 2 b に従って目的物を合成した。収率 66%。融点 107 - 109。 (エタノール)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.87 (1H, br s), 1.99 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.92 (2H, s), 6.94-7.13 (4H, m), 7.20-7.43 (4H, m)。

20

【0210】

実施例 52 b

N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 1 ' , 4 , 6 , 7 - テトラメチルスピロ [ベンゾフラン - 2 (3H) , 4 ' - ピペリジン] - 5 - イル] - 4 - メトキシベンズアミド

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 1 ' , 4 , 6 , 7 - テトラメチルスピロ [ベンゾフラン - 2 (3H) , 4 ' - ピペリジン] - 5 - アミンを用いて、実施例 1 b に従って目的物を合成した。収率 40%。融点 277 - 278。 (エタノール - イソプロピルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.20 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.35-1.45 (2H, m), 1.81 (3H, s), 2.18-2.91 (16H, m), 3.86 (3H, s), 4.09 (1H, s), 6.6-7.1 (6H, m), 7.19 (1H, br), 7.83-7.88 (2H, m)。

30

【0211】

実施例 53 b

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 1 ' , 4 , 6 , 7 - テトラメチルスピロ [ベンゾフラン - 2 (3H) , 4 ' - ピペリジン] - 5 - アミン

N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 1 ' , 4 , 6 , 7 - テトラメチルスピロ [ベンゾフラン - 2 (3H) , 4 ' - ピペリジン] - 5 - イル] - 4 - メトキシベンズアミドを用いて、実施例 2 b に従って目的物を合成した。収率 59%。非晶質。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.21 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.3-1.4 (2H, m), 1.79 (3H, s), 1.8-2.0 (3H, m), 2.21 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.4-2.7 (4H, m), 2.85 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 3.79 (3H, s), 3.85 (2H, s), 4.05 (1H, s), 6.6-7.1 (6H, m), 7.23-7.27 (2H, m)。

40

【0212】

実施例 54 b

4 - フルオロ - N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 1 ' , 4 , 6 , 7 - テトラメチルスピロ [ベンゾフラン - 2 (3H) , 4 ' - ピペリジン] - 5 - イル] ベンズアミド

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 1 ' , 4 , 6 , 7 - テトラメチルスピロ [ベンゾフラン - 2 (3H) , 4 ' - ピペリジン] - 5 - アミンと 4 - フルオロベンゾイルクロリドを用いて、実施例 1 b に従って目的物を合成した。収率 38%。融点 271 - 272

50

。 (メタノール - イソプロピルエーテル)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.20 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.30-1.40 (2H, m), 1.81 (3H, s), 2.02-2.12 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.37-2.71 (4H, m), 2.85 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 4.10 (1H, s), 6.6-7.2 (6H, m), 7.24 (1H, br), 7.86-7.93 (2H, m)。

【0213】

実施例 55 b

N - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 1', 4, 6, 7 - テトラメチルスピロ [ベンゾフラン - 2 (3H), 4' - ピペリジン] - 5 - アミン 10
4 - フルオロ - N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 1', 4, 6, 7 - テトラ
メチルスピロ [ベンゾフラン - 2 (3H), 4' - ピペリジン] - 5 - イル] ベンズアミ
ドを用いて、実施例 2 b に従って目的物を合成した。収率 83%。非晶質。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.21 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.34-1.42 (2H, m), 1.75 (3H, s), 1.80-2.05 (3H, m), 2.21 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.35-2.72 (4H, m), 2.85 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 3.87 (2H, s), 4.04 (1H, s), 6.5-7.1 (6H, m), 7.23-7.30 (2H, m)。

【0214】

実施例 56 b

4 - クロロ - N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 1', 4, 6, 7 - テトラメ
チルスピロ [ベンゾフラン - 2 (3H), 4' - ピペリジン] - 5 - イル] ベンズアミド 20
3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 1', 4, 6, 7 - テトラメチルスピロ [ベンゾ
フラン - 2 (3H), 4' - ピペリジン] - 5 - アミンと 4 - クロロベンゾイルクロリド
を用いて、実施例 1 b に従って目的物を合成した。収率 58%。融点 293 - 295

。 (メタノール)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.09 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.3-1.4 (2H, m), 1.7-2.7 (18H, m), 2.84 (1H, septet, d = 7.0 Hz), 4.09 (1H, s), 6.6-7.1 (4H, m), 7.33 (1H, br), 7.40-7.44 (2H, m), 7.79-7.83 (2H, m)。

【0215】

実施例 57 b

N - (4 - クロロベンジル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 1', 4, 6, 7 - テトラメチルスピロ [ベンゾフラン - 2 (3H), 4' - ピペリジン] - 5 - アミン 30
4 - クロロ - N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 1', 4, 6, 7 - テトラメ
チルスピロ [ベンゾフラン - 2 (3H), 4' - ピペリジン] - 5 - イル] ベンズアミド
を用いて、実施例 2 b に従って目的物を合成した。収率 96%。非晶質。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.3-1.4 (2H, m), 1.74 (3H, s), 1.8-2.1 (3H, m), 2.21 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.34-2.69 (4H, m), 2.86 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 3.83 (2H, s), 4.04 (1H, s), 6.6-7.1 (4H, m), 7.24 (4H, s)。

【0216】

実施例 58 b

N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 3, 4 - ジメトキシベンズアミド
3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 2, 3 - ジ
ヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンと 3, 4 - ジメトキシベンゾイルクロリドを用い
て、実施例 1 b に従って目的物を合成した。収率 71%。融点 171 - 173。 (酢
酸エチル - ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.03 (3H, s), 1.21 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.52 (3H, s), 1.82 (3H, s), 2.19 (6H, s), 2.85 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 3.938 (3H, s), 3.943 (3H, s), 4.13 (1H, s), 6.80-7.00 (3H, m), 7.09 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.22 (1H, br s), 7.42 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 2.2 Hz)。 50

【0217】

実施例59b

N - (3, 4 -ジメトキシベンジル) - 3 - (4 -イソプロピルフェニル) - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン塩酸塩

N - [3 - (4 -イソプロピルフェニル) - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 3, 4 -ジメトキシベンズアミドを用いて、実施例6bに従って目的物を合成した。収率 76%。融点 181 - 184。 (エタノール - ヘキサン)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.92 (3H, s), 1.19 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.42 (3H, s), 1.69 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.85 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 3.66 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.17 (1H, s), 4.20-4.42 (2H, m), 6.40-6.90 (5H, m), 7.13 (2H, d, J = 7.4 Hz), 10.0 (1H, br s), 1H 未確認。 10

【0218】

実施例60b

(+) - 4 - フルオロ - N - [3 - (4 -イソプロピルフェニル) - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] ベンズアミド

(+) - 3 - (4 -イソプロピルフェニル) - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンと4 - フルオロベンゾイルクロリドを用いて、実施例1bに従って目的物を合成した。収率 91%。融点 251 - 253。 (酢酸エチル - ヘキサン) [] D = + 74.4° (c = 0.501, メタノール) 20

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.01 (3H, s), 1.19 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.50 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.83 (1H, septet, J = 6.8 Hz), 4.12 (1H, s), 6.60-7.40 (7H, m), 7.80-7.91 (2H, m)。 20

【0219】

実施例61b

(+) - N - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 -イソプロピルフェニル) - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン塩酸塩

塩化アルミニウム (0.67g, 5.05mmol) のテトラヒドロフラン (15mL) 懸濁液に、氷冷下で水素化リチウムアルミニウム (190mg, 5.05mmol) を少しづつ加え同温下で10分間攪拌した。この混合物に (+) - 4 - フルオロ - N - [3 - (4 -イソプロピルフェニル) - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] ベンズアミド (0.45g, 1.01mmol) を加え3時間加熱還流した。反応混合物を氷水中に加え、8規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、生成物を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、油状の遊離塩基 0.29g を得た。この遊離塩基 (0.29g, 0.67mmol) を塩酸 - メタノール溶液に溶かし、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をメタノールにより結晶化させ目的物 0.27g (収率 56%)を得た。 30

融点 158 - 160。 [] D = + 70.7° (c = 0.461, メタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.93 (3H, s), 1.20 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.41 (3H, s), 1.55 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.85 (1H, septet, J = 6.6 Hz), 4.13 (1H, s), 4.31 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.45 (1H, d, J = 12.8 Hz), 7.02-7.29 (8H, m), 10.3 (1H, br s), 10.8 (1H, br s)。 40

【0220】

実施例62b

(-) - 4 - フルオロ - N - [3 - (4 -イソプロピルフェニル) - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] ベンズアミド

(-) - 3 - (4 -イソプロピルフェニル) - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンと4 - フルオロベンゾイルクロリドを用いて、実施例1bに従って目的物を合成した。収率 91%。融点 253 - 254。 [] D = - 77.4° (c = 0.500, メタノール)。 50

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.03 (3H, s), 1.21 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.51 (3H, s), 1.81 (3H, s), 2.18 (6H, s), 2.85 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 4.13 (1H, s), 6.8-7.4 (7H, m), 7.86-7.93 (2H, m)。

【0221】

実施例 6 3 b

(-) - N - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン塩酸塩 塩化アルミニウム (351 mg, 2.63 mmol) のテトラヒドロフラン (35 mL) 懸濁液に、氷冷下で水素化リチウムアルミニウム (101 mg, 2.67 mmol) を少しづつ加え同温下で 10 分間攪拌した。この混合物に (-) - 4 - フルオロ - N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] ベンズアミド (528 mg, 1.19 mmol) を加え 2 時間加熱還流した。反応混合物を氷水中に加え、8 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、生成物を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、油状の遊離塩基 502 mg を得た。この遊離塩基 (502 mg, 1.17 mmol) を塩酸 - メタノール溶液に溶かし、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をメタノールにより結晶化させ目的物 115 mg (収率 21 %) を得た。融点 148 - 151 °C。[]D = -70.5 °C (c = 0.503, メタノール)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.92 (3H, s), 1.19 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.41 (3H, s), 1.54 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.85 (1H, septet, J = 6.8 Hz), 4.16 (1H, s), 4.29-4.45 (2H, m), 6.6-7.4 (8H, m), 10.2-10.6 (2H, m)。

【0222】

実施例 6 4 b

3 , 4 - ジメトキシ - N - [2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] ベンズアミド 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンと 3 , 4 - ジメトキシベンゾイルクロリドを用いて、実施例 1 b に従って目的物を合成した。収率 90 %。融点 169 - 171 °C。 (酢酸エチル - ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.03 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.19 (6H, s), 2.29 (3H, s), 3.92 (6H, s), 4.13 (1H, s), 6.60-7.20 (5H, m), 7.29 (1H, br s), 7.42 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

【0223】

実施例 6 5 b

N - (3 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン塩酸塩 3 , 4 - ジメトキシ - N - [2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] ベンズアミドを用いて、実施例 6 b に従って目的物を合成した。収率 68 %。融点 195 - 198 °C。 (エタノール - ヘキサン)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.93 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.65 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.16 (1H, s), 4.23 (1H, d, J = 12.4 Hz), 4.35 (1H, d, J = 12.4 Hz), 6.40-6.82 (5H, m), 7.08 (2H, d, J = 7.0 Hz), 10.2 (1H, br s), 1H 未確認。

【0224】

実施例 6 6 b

N - [2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキシアミド

2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ

10

20

30

40

50

- 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンと 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボニルクロリドを用いて、実施例 1 b に従って目的物を合成した。収率 65%。融点 164 - 165。 (酢酸エチル - ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.03 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.79 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.30 (3H, s), 4.12 (1H, s), 6.03 (2H, s), 6.62-7.12 (5H, m), 7.16 (1H, br s), 7.34-7.45 (2H, m)。

【0225】

実施例 6 7 b

N - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン塩酸塩 10

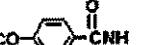
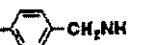
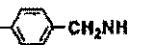
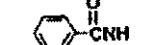
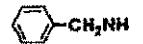
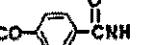
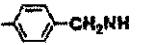
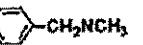
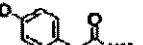
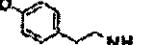
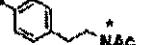
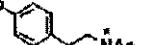
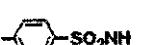
N - [2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキシアミドを用いて、実施例 6 b に従って目的物を合成した。収率 62%。融点 147 - 149。 (エタノール - ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.95 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.72 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.27 (3H, s), 4.17 (1H, s), 4.28 (2H, s), 5.97 (1H, s), 6.01 (1H, s), 6.40-7.18 (8H, m), 10.2 (1H, br s)。

上記実施例で得られた化合物の化学構造式を以下に示す。

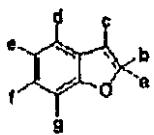
【0226】

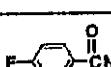
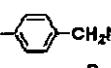
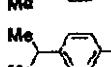
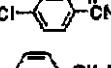
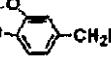
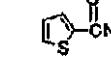
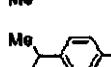
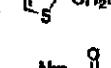
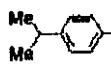
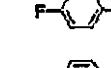
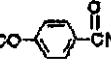
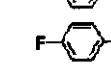
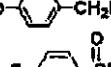
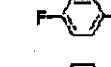
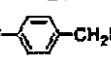
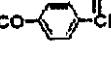
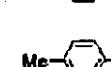
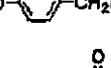
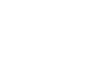
【表5】

実施例番号	a	b	c	d	e	f	g	—	10
									—
1b	Me	Me		Me		Me	Me	—	
2b	Me	Me		Me		Me	Me	—	
3b	Me	Me		Me		Me	Me	—	
4b	Me	Me		Me		Me	Me	—	
5b	Me	Me		Me		Me	Me	—	
6b	Me	Me		Me		Me	Me	—	
7b	Me	Me		Me		Me	Me	—	20
8b	Me	Me		Me		Me	Me	—	
9b	Me	Me		Me		Me	Me	—	
10b	Me	Me		Me		Me	Me	—	
11b	Me	Me		Me		Me	Me	—	
12b	Me	Me		Me		Me	Me	—	30
13b	Me	Me		Me		Me	Me	—	
14b	Me	Me		Me		Me	Me	—	
15b	Me	Me		Me		Me	Me	—	
16b	Me	Me		Me		Me	Me	—	
17b	Me	Me		Me		Me	Me	—	40

【0227】

【表6】



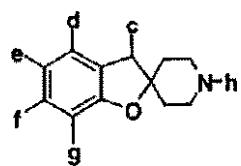
実験例番号	a	b	c	d	e	f	g	—	—
18b	Me	Me		Me		Me	Me	—	10
19b	Me	Me		Me		Me	Me	—	
20b	Me	Me		Me		Me	Me	—	
21b	Me	Me		Me		Me	Me	—	
22b	Me	Me		Me		Me	Me	—	
23b	Me	Me		Me		Me	Me	—	20
24b	Me	Me		Me		Me	Me	—	
25b	Me	Me		Me		Me	Me	—	
26b	Me	Me		Me		Me	Me	—	
27b	Me	Me		Me		Me	Me	—	
28b	Me	Me		Me		Me	Me	—	
29b	Me	Me		Me		Me	Me	—	30
30b	Me	Me		Me		Me	Me	—	
31b	Me	Me		Me		Me	Me	—	
32b	Me	Me		Me		Me	Me	—	
33b	Me	Me		Me		Me	Me	—	
34b	Me	Me		Me		Me	Me	—	40

【0228】

【表7】

実施例番号	a	b	c	d	e	f	g	=		
									10	20
35b	Me	Me	Me- 	Me	F-  -CH ₂ NH	Me	Me	=		
36b	Me	Me	Me- 	Me	H ₃ COOC-  -CNH	Me	Me	=		
37b	Me	Me	Me- 	Me	HOOC-  -CNH	Me	Me	=		
38b	Me	-		Me	H ₃ CO-  -CH ₂ NH	Me	Me	=		
39b	Me	-		Me	F-  -CNH	Me	Me	=		
40b	Me	-		Me	F-  -CH ₂ NH	Me	Me	=		
41b	Me	-	Me- 	Me	 -CNH	Me	Me	=		
42b	Me	-	Me- 	Me	 -CH ₂ NH	Me	Me	=		
43b	Me	-	Me- 	Me	H ₃ CO-  -CNH	Me	Me	=		
44b	Me	-	Me- 	Me	H ₃ CO-  -NH	Me	Me	=		
45b	Me	-	Me- 	Me	H ₃ CO-  -CH ₂ NH	Me	Me	=		
46b	Me	-	Me-	Me	F- -CNH	Me	Me	=		
47b	Me	-	Me-	Me	F- -CH ₂ NH	Me	Me	=		
48b	Me	-	F-	Me	H ₃ CO- -CNH	Me	Me	=		
49b	Me	-	F-	Me	H ₃ CO- -CH ₂ NH	Me	Me	=		
50b	Me	-	F-	Me	F- -CNH	Me	Me	=		
51b	Me	-	F-	Me	F- -CH ₂ NH	Me	Me	=		

【表 8】



実施例番号	c	d	e	f	g	h	10
52b		Me		Me	Me	Me	
53b		Me		Me	Me	Me	
54b		Me		Me	Me	Me	
55b		Me		Me	Me	Me	20
56b		Me		Me	Me	Me	
57b		Me		Me	Me	Me	

【0230】

【表9】

実験例番号	a	b	c	d	e	f	g	—	蛍光性	
58b	Me	Me		Me		Me	Me	—	—	10
59b	Me	Me		Me		Me	Me	—	—	
60b	Me	Me		Me		Me	Me	—	+	
61b	Me	Me		Me		Me	Me	—	+	
62b	Me	Me		Me		Me	Me	—	—	
63b	Me	Me		Me		Me	Me	—	—	
54b	Me	Me		Me		Me	Me	—	—	20
65b	Me	Me		Me		Me	Me	—	—	
66b	Me	Me		Me		Me	Me	—	—	
67b	Me	Me		Me		Me	Me	—	—	

【0231】

製剤例1b

【表10】

(1) 実施例19bで得られた化合物	5.0 m g	30
(2) ラクトース	3.4 m g	
(3) トウモロコシ澱粉	10.6 m g	
(4) トウモロコシ澱粉(のり状)	5 m g	
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4 m g	
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	2.0 m g	
計	12.0 m g	

常法に従い上記(1)ないし(6)を混合し、打錠機により打錠し、錠剤を製造する。

【0232】

40

実験例1b

ヒト・ニューロblastoma SK-N-SH細胞におけるPI-3キナーゼ阻害剤LY-294002に対する細胞保護作用

(実験材料及び実験方法)

a) 実験材料

ヒト・ニューロblastoma SK-N-SH細胞はアメリカン・タイプ・セルカルチャーナー(ATCC)より購入した。D M E M / F - 1 2 培地及びカルウム・マグネシウム不含リン酸生理食塩水(P B S (-))は日研生物医学研究所(株)より、N 2 添加物及びE D T A 溶液はギブコ B R L 社より、牛胎児血清(F C S)及びペニシリン(5 0 0 0 U / m L)ストレプトマイシン(5 m g / m L)混液はバイオホワイタッカー社より、アラマ

50

アーブル-^{T M} 試薬は和光純薬工業(株)より、培養フラスコはファルコン社より、96穴コラーゲンコート・マルチプレートはイワキガラス社より、LY-294002はアレキシス社よりそれぞれ購入した。他の試薬は市販の特級品を用いた。

b) 実験方法

(1) SK-N-SH細胞の培養

SK-N-SH細胞は5%FCS、0.5%N2、10mM HEPES及び1%ペニシリン(5000U/mL)ストレプトマイシン(5mg/mL)混液を含むDMEM/F-12培地を用い、10%二酸化炭素/90%空気混合ガス下にて炭酸ガス恒温器で継代培養を行った。サブコンフルエント状態まで培養したのち、2.5mM EDTAを含むPBS(ー)溶液で剥離した細胞を 1.0×10^4 個/100 μ L/ウエルの割合で96穴コラーゲンコート・マルチプレートに播種、その後24時間培養したものを細胞毒性試験に使用した。

(2) LY-294002誘発神経細胞毒性に対する保護作用

上述のようにして96穴コラーゲンコート・マルチプレートで培養したSK-N-SH細胞の培養液80 μ Lを除去し、終濃度30 μ MのLY-294002と終濃度1.0 μ Mになるように調製した化合物を40 μ Lずつ同時添加し細胞毒性試験を開始した。なお化合物はジメチルスルホキシドで10mMの濃度に調製したものを使用し、LY-294002はジメチルスルホキシドで100mMの濃度に調製したものを使い希釈して使用した。

(3) 細胞生存活性の評価

細胞毒性試験を開始した1日後に生存している神経細胞の生存活性はアラマーブル-^{T M} 試薬の細胞による還元活性を指標に測定した。細胞培養液の20 μ Lを除去し20 μ Lのアラマーブル-^{T M} 試薬を添加し、4時間に還元されるアラマーブル-^{T M} 試薬をプレートリーダー(WAKO SPECTRAMAX 250マイクロプレートリーダー)にて比色定量(測定波長570nm、参照波長600nm)した。細胞保護作用は下記の式により算出した。

$$\text{化合物の細胞保護活性} = (A - B) / (C - B) \times 100 (\%)$$

A: 化合物+LY-294002添加群の生存活性

B: LY-294002添加群の生存活性

C: コントロールの生存活性

(結果)

化合物1用量につき最低4ウエルを用い、化合物の細胞保護活性を求めた。結果を下表に示す。

【表11】

実施例化合物	細胞保護活性 (%)
20b	12.6
22b	12.8
24b	16.4
45b	20.6
52b	16.4

以上の結果より、化合物(Ib)は、神経栄養因子と同様にPI-3キナーゼの阻害剤で神経変性を惹起するLY-294002による細胞毒性に対して保護作用を有し、神経変性を抑制することがわかる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/343	(2006.01) A 6 1 K 31/343
A 6 1 K	31/36	(2006.01) A 6 1 K 31/36
A 6 1 K	31/381	(2006.01) A 6 1 K 31/381
A 6 1 K	31/443	(2006.01) A 6 1 K 31/443
C 0 7 D	407/12	(2006.01) C 0 7 D 407/12
C 0 7 D	409/12	(2006.01) C 0 7 D 409/12
C 0 7 D	405/12	(2006.01) C 0 7 D 405/12
A 6 1 K	31/438	(2006.01) A 6 1 K 31/438
C 0 7 D	491/107	(2006.01) C 0 7 D 491/107

(72)発明者 加藤 浩紀
兵庫県神戸市垂水区小束山1丁目2番地11号棟303号
(72)発明者 大倉 政宏
大阪府池田市渋谷2丁目6番3-A号
(72)発明者 濑藤 正記
大阪府吹田市津雲台5-18 D73-302

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 特開平05-140142 (JP, A)
OHKAWA,S. et al , 5-aminocoumarans: dual inhibitors of lipid peroxidation and dopamine release with protective effects against central nervous system trauma and ischemia , J Med Chem , 1997年 , Vol.40, No.4 , p.559-73

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 3 0 9 / 0 0 - 3 1 5 / 0 0
C 0 7 D 4 0 1 / 0 0 - 4 2 1 / 1 4
C 0 7 D 4 8 7 / 0 0 - 4 9 1 / 2 2
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)