

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-307440  
(P2004-307440A)

(43) 公開日 平成16年11月4日(2004.11.4)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 229/36</b>	C O 7 C 229/36	4 C O 3 1
<b>A61K 31/135</b>	A 6 1 K 31/135	4 C O 3 3
<b>A61K 31/136</b>	A 6 1 K 31/136	4 C O 5 6
<b>A61K 31/4184</b>	A 6 1 K 31/4184	4 C O 7 1
<b>A61K 31/423</b>	A 6 1 K 31/423	4 C O 7 2
審査請求 未請求 請求項の数 12 O L		(全 52 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-106727 (P2003-106727)	(71) 出願人	000001395 杏林製薬株式会社 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地
(22) 出願日	平成15年4月10日 (2003. 4. 10)	(74) 代理人	100067541 弁理士 岸田 正行
		(74) 代理人	100108361 弁理士 小花 弘路
		(74) 代理人	100087398 弁理士 水野 勝文
		(74) 代理人	100103506 弁理士 高野 弘晋
		(72) 発明者	河野 靖志 栃木県小山市西城南5-30-8
		(72) 発明者	安藤 尚基 群馬県邑楽郡板倉町朝日野4-7-12 最終頁に続く

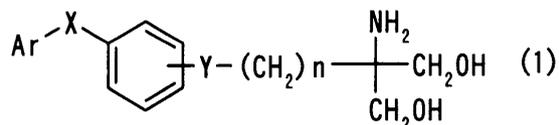
(54) 【発明の名称】 2-アミノ-1, 3-プロパンジオール誘導体とその付加塩

(57) 【要約】

【課題】優れた免疫抑制作用を有し、かつ副作用の少ない2-アミノ-1, 3-プロパンジオール誘導体を提供すること。

【解決手段】一般式(1)

【化1】



で表されるアミノジオール誘導体(具体例: 2-アミノ-2-[3-[4-(ベンゾチアゾール-2-イルアミノ)フェニル]プロピル]-1,3-プロパンジオール)。

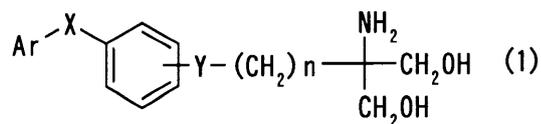
【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式 ( 1 )

## 【化 1】



[ 式中、Ar は置換基を有しても良いフェニル基、置換基を有しても良いベンゾチアゾール基、置換基を有しても良いチアゾール基、ベンゾオキサゾール基、ナフチル基、置換基を有しても良いベンズイミダゾール基、置換基を有しても良いピリミジル基、キノリニル基、イソキノリニル基、置換基を有しても良いチエノピリミジル基又はチアゾロピリジニル基を示し、

X は、NR<sub>1</sub> ( R<sub>1</sub> は水素原子あるいは炭素数 1 ~ 4 の低級アルキル基を示す )、CH<sub>2</sub>NH、NHCH<sub>2</sub>、CONH、NHCO、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- ( m は 0 または 1 を示す ) 又は CO を示し、

Y は炭素原子又は酸素原子を示し、

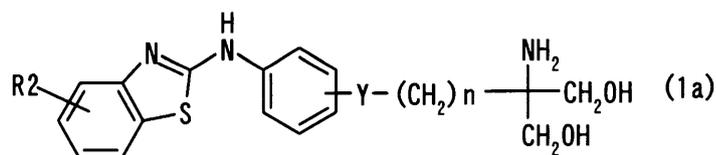
n は 0 ~ 3 の整数を示す。 ]

で表されることを特徴とする 2 - アミノ 1 , 3 プロパンジオール誘導体及び薬理的に許容しうる塩並びにその水和物。

## 【請求項 2】

前記一般式 ( 1 ) で表される化合物が、一般式 ( 1 a )

## 【化 2】



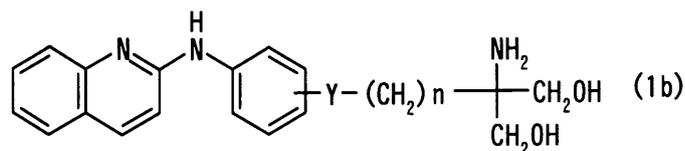
[ 式中、R<sub>2</sub> は水素原子、炭素数 1 ~ 4 の低級アルキル基、トリフルオロメチル基、炭素数 1 ~ 7 の低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、炭素数 1 ~ 7 の低級アルコキシメチル基又は置換基を有しても良いベンジルオキシ基を示し、Y 及び n は前記定義に同じ ]

で表される化合物であることを特徴とする請求項 1 に記載の 2 - アミノ 1 , 3 プロパンジオール誘導体及び薬理的に許容しうる塩並びにその水和物。

## 【請求項 3】

前記一般式 ( 1 ) で表される化合物が、一般式 ( 1 b )

## 【化 3】



[ 式中、Y 及び n は前記定義に同じ ]

で表される化合物であることを特徴とする請求項 1 に記載の 2 - アミノ 1 , 3 プロパンジオール誘導体及び薬理的に許容しうる塩並びにその水和物。

## 【請求項 4】

一般式 ( 1 ) で示される化合物が

1 ) 2 - アミノ 2 [ 3 [ 4 ( ベンゾチアゾール - 2 イルアミノ ) フェニル ] プロピル ] 1 , 3 プロパンジオール、

10

20

30

40

50

- 2) 2-アミノ-2-[3-[4-(キノリン-2-イルアミノ)フェニル]プロピル]  
1,3-プロパンジオール、  
3) 2-アミノ-2-[3-[4-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニルアミノ)  
フェニル]プロピル]-1,3-プロパンジオール、  
4) 2-アミノ-2-(3-[4-[4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル  
アミノ]フェニル]プロピル)-1,3-プロパンジオール、  
5) 2-アミノ-2-[3-[4-(5-ヘプチルオキシメチルベンゾチアゾール-2  
イルアミノ)フェニル]プロピル]-1,3-プロパンジオール

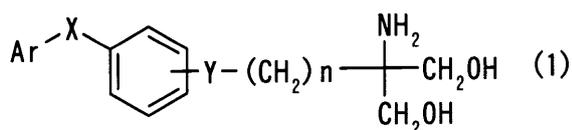
又は

- 6) 2-アミノ-2-[2-[4-(ベンゾチアゾール-2-イルアミノ)フェニル]  
エチル]-1,3-プロパンジオールである請求項1記載の2-アミノ-1,3-プロパ  
ンジオール誘導体及び薬理的に許容しうる塩並びにその水和物。

【請求項5】

一般式(1)

【化4】



[式中、Arは置換基を有しても良いフェニル基、置換基を有しても良いベンゾチアゾール  
基、置換基を有しても良いチアゾール基、ベンゾオキサゾール基、ナフチル基、置換基  
を有しても良いベンズイミダゾール基、置換基を有しても良いピリミジル基、キノリニル  
基、イソキノリニル基、置換基を有しても良いチエノピリミジル基又はチアゾロピリジニ  
ル基を示し、

Xは、NR<sub>1</sub>(R<sub>1</sub>は水素原子あるいは炭素数1~4の低級アルキル基を示す)、CH<sub>2</sub>  
NH、NHCH<sub>2</sub>、CONH、NHCO、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(mは0又は1を示す)又は  
COを示し、

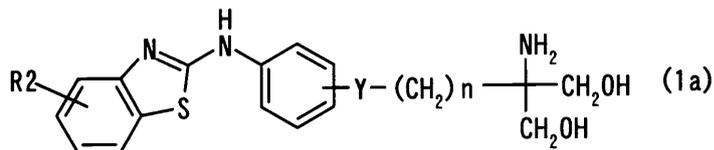
Yは炭素原子又は酸素原子を示し、

nは0~3の整数を示す]で表されることを特徴とする2-アミノ-1,3-プロパンジ  
オール誘導体及び薬理的に許容しうる塩並びにその水和物の少なくとも一種類以上を有  
効成分とする免疫抑制剤。

【請求項6】

前記一般式(1)で表される化合物が、一般式(1a)

【化5】



[式中、R<sub>2</sub>は水素原子、炭素数1~4の低級アルキル基、トリフルオロメチル基、炭素  
数1~7の低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、メトキシメチル基又は置換基を有しても良  
いベンジルオキシ基を示し、Y及びnは前記定義に同じ]で表される2-アミノ-1,3  
-プロパンジオール誘導体及び薬理的に許容しうる塩並びにその水和物の少なくとも一  
種類以上を有効成分とすることを特徴とする請求項5に記載の免疫抑制剤。

【請求項7】

前記一般式(1)で表される化合物が、一般式(1b)

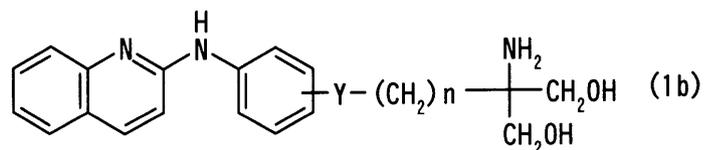
10

20

30

40

## 【化 6】



[ 式中、Y 及び n は前記定義に同じ ]

で表される 2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオール誘導体及び薬理的に許容しうる塩並びにその水和物の少なくとも一種以上を有効成分とすることを特徴とする請求項 5 に記載の免疫抑制剤。 10

## 【請求項 8】

前記免疫抑制剤が、自己免疫疾患の予防又は治療薬であることを特徴とする請求項 5 ないし請求項 7 のいずれか 1 項に記載の免疫抑制剤。

## 【請求項 9】

前記免疫抑制剤が、関節リウマチの予防又は治療薬であることを特徴とする請求項 5 ないし請求項 7 のいずれか 1 項に記載の免疫抑制剤。

## 【請求項 10】

前記免疫抑制剤が、乾癬又はアトピー性皮膚炎の予防または治療薬であることを特徴とする請求項 5 ないし請求項 7 のいずれか 1 項に記載の免疫抑制剤。 20

## 【請求項 11】

前記免疫抑制剤が、気管支喘息または花粉症の予防または治療薬であることを特徴とする請求項 5 ないし請求項 7 のいずれか 1 項に記載の免疫抑制剤。

## 【請求項 12】

前記免疫抑制剤が、臓器移植及び骨髄移植における拒絶反応の予防または治療薬であることを特徴とする請求項 5 ないし請求項 7 のいずれか 1 項に記載の免疫抑制剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、免疫抑制剤として有用な 2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオール誘導体とその付加塩並びにその水和物に関する。 30

## 【0002】

## 【従来技術】

【特許文献 1】W O 9 4 / 0 8 9 4 3 号パンフレット

【特許文献 2】特開平 9 - 2 5 7 9 6 0 2 号公報

【特許文献 3】W O 0 2 / 0 6 2 6 8 号パンフレット

【特許文献 4】特開平 2 0 0 2 - 5 3 5 7 5 号公報

【特許文献 5】特開平 2 0 0 2 - 1 6 7 3 8 2 号公報

【特許文献 6】特開平 2 0 0 2 - 3 1 6 9 8 5 号公報

## 【0003】

免疫抑制剤は関節リウマチ、腎炎、変形性関節炎、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患や炎症性腸疾患などの慢性炎症性疾患、喘息、皮膚炎などのアレルギー疾患の治療薬として多方面に利用されている。特に、医療技術の進歩に伴い、組織や臓器等の移植手術が数多く実施されるようになってきた近年の医療現場においては、移植後の拒絶反応をいかにうまくコントロールすることができるかが移植の成否を握っており、この領域においても免疫抑制剤は大変重要な役割を果たしている。 40

## 【0004】

臓器移植においては、アザチオプリンやミコフェノール酸モフェチルに代表される代謝拮抗剤、シクロスポリン A やタクロリムスに代表されるカルシニューリン阻害剤、プレドニゾンに代表される副腎皮質ホルモン剤が用いられている。しかしながら、これらの薬剤 50

は効果が不十分であったり、また腎障害などの重篤な副作用を回避するために薬物の血中濃度モニタリングが必須とされているものもあり、その効果や副作用の点で必ずしも満足のできるものではない。

【0005】

さらに、免疫抑制剤の副作用を軽減し十分な免疫抑制作用を得るために、作用機序の異なる複数の薬剤を使用する多剤併用療法が一般的であり、前述した免疫抑制剤とは異なる作用機序を持つ新しいタイプの薬剤の開発も望まれている。

【0006】

本発明者らはこのような課題を解決するために、2-アミノ-1,3-プロパンジオール誘導体に着目し、新しいタイプの免疫抑制剤の探索を行った。

10

【0007】

免疫抑制剤として2-アミノ-1,3-プロパンジオール誘導体が

【特許文献1】、

【特許文献2】に開示されているが、本発明の特徴であるアミノ基、アミド基及びメチレン鎖などのスペーサーを用い二つの芳香環を連結させた2-アミノ-1,3-プロパンジオール誘導体が優れた免疫抑制効果を示すことは知られていなかった。また、

【特許文献3】、

【特許文献4】、

【特許文献5】、

【特許文献6】に複素環を連結させた2-アミノ-エタノール誘導体が免疫抑制作用を示すことが開示されているが、本出願化合物とは構造を異にするものである。

20

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

本発明が解決しようとする課題は、優れた免疫抑制作用を有し、かつ副作用の少ない2-アミノ-1,3-プロパンジオール誘導体を提供することにある。

【0009】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、代謝拮抗剤やカルシニューリン阻害剤とは作用機序を異にする免疫抑制剤について鋭意研究を重ねた結果、これまでに知られている免疫抑制剤とは構造を異にした新規な2-アミノ-1,3-プロパンジオール誘導体、特にアミノ基、アミド基及びメチレン鎖などのスペーサーを用い二つの芳香環を連結させた2-アミノ-1,3-プロパンジオール誘導体が強力な免疫抑制作用を有することを見出し、本発明を完成した。

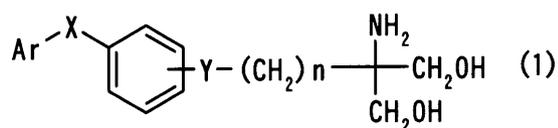
30

【0010】

すなわち本発明は、一般式(1)

【0011】

【化7】



40

【0012】

[式中、Arは置換基を有しても良いフェニル基、置換基を有しても良いベンゾチアゾール基、置換基を有しても良いチアゾール基、ベンゾオキサゾール基、ナフチル基、置換基を有しても良いベンズイミダゾール基、置換基を有しても良いピリミジル基、キノリニル基、イソキノリニル基、置換基を有しても良いチエノピリミジル基又はチアゾロピリジニル基を示し、

Xは、NR<sub>1</sub>(R<sub>1</sub>は水素原子あるいは炭素数1~4の低級アルキル基を示す)、CH<sub>2</sub>NH、NHCH<sub>2</sub>、CONH、NHCO、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(mは0または1を示す)又はCOを示し、

50

Yは炭素原子又は酸素原子を示し、

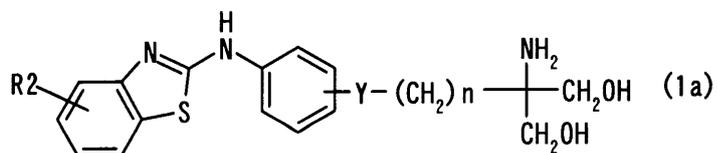
nは0～3の整数を示す。]で表されることを特徴とする2-アミノ-1,3-プロパンジオール誘導体及び薬理的に許容しうる塩並びにその水和物の少なくとも一種類以上を有効成分とする免疫抑制剤である。

【0013】

更に詳しくは、一般式(1a)

【0014】

【化8】



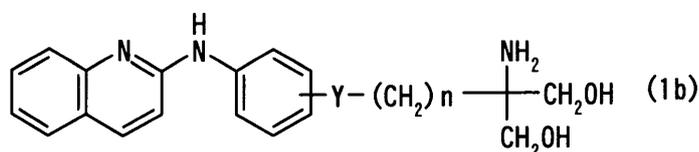
10

【0015】

[式中、R2は水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基、トリフルオロメチル基、炭素数1～7の低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、炭素数1～7の低級アルコキシメチル基又は置換基を有しても良いベンジルオキシ基を示し、Y及びnは前記定義に同じ]で表されることを特徴とする2-アミノ-1,3-プロパンジオール誘導体及び薬理的に許容しうる塩並びにその水和物、及び一般式(1b)

【0016】

【化9】



20

【0017】

[式中、Y及びnは前記定義に同じ]

で表されることを特徴とする請求項1に記載の2-アミノ-1,3-プロパンジオール誘導体及び薬理的に許容しうる塩並びにその水和物の少なくとも一種類以上を有効成分とする免疫抑制剤である。

30

【0018】

本発明における上記一般式(1)、一般式(1a)及び一般式(1b)は新規化合物である。

【0019】

本発明の好ましい化合物として、

1) 2-アミノ-2-[3-[4-(ベンゾチアゾール-2-イルアミノ)フェニル]プロピル]-1,3-プロパンジオール、

2) 2-アミノ-2-[3-[4-(キノリン-2-イルアミノ)フェニル]プロピル]-1,3-プロパンジオール、

40

3) 2-アミノ-2-[3-[4-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニルアミノ)フェニル]プロピル]-1,3-プロパンジオール、

4) 2-アミノ-2-(3-[4-[4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イルアミノ]フェニル]プロピル)-1,3-プロパンジオール、

5) 2-アミノ-2-[3-[4-(5-ヘプチルオキシメチルベンゾチアゾール-2-イルアミノ)フェニル]プロピル]-1,3-プロパンジオール

又は

6) 2-アミノ-2-[2-[4-(ベンゾチアゾール-2-イルアミノ)フェニル]エチル]-1,3-プロパンジオールである請求項1に記載の2-アミノ-1,3-プロパンジオール誘導体及び薬理的に許容しうる塩並びにその水和物を挙げることができる。

50

【0020】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0021】

本発明における一般式(1)で表される化合物の薬理的に許容される塩には、塩酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩のような酸付加塩が挙げられる。

【0022】

また、本発明の一般式(1)において、「置換基を有しても良いフェニル基」、「置換基を有しても良いベンゾチアゾール基」、「置換基を有しても良いチアゾール基」、「置換基を有しても良いピリミジル基」、「置換基を有しても良いチエノピリミジル基」、「置換基を有しても良いベンズイミダゾール基」とは、芳香環上の任意の位置にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1~4の低級アルキル基、炭素数1~7の低級アルコキシ基、炭素数1~7の低級アルコキシメチル基、水酸基、置換基を有しても良いベンジル基、ジメチルアミノ基を有するものが挙げられる。「炭素数1~4の低級アルキル基」とは、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチルなどの直鎖もしくは分岐した炭素数1~4の炭化水素が挙げられる。「炭素数1~7の低級アルコキシ基」、「炭素数1~7の低級アルコキシメチル基」などの「低級アルキル基」とは、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルなどの直鎖もしくは分岐した炭素数1~7の炭化水素が挙げられる。「置換基を有しても良いベンジル基」とは、ベンゼン環上の任意の位置にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、トリフルオロメチル基を有するものが挙げられる。

10

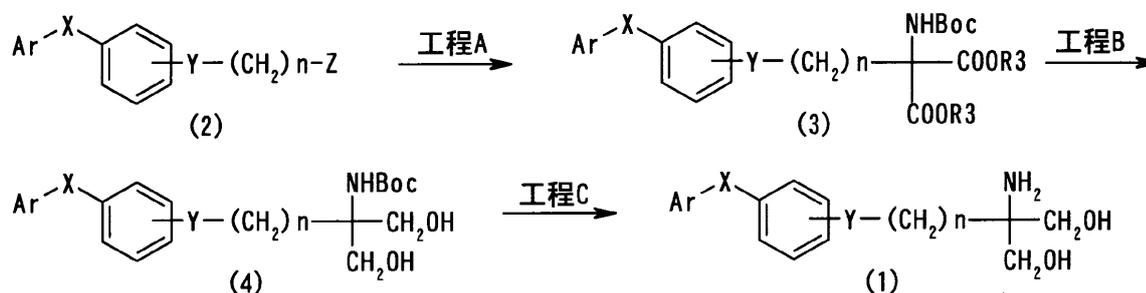
20

【0023】

本発明によれば、上記一般式(1)で表される化合物は例えば以下に示すような経路により製造することができる。

【0024】

【化10】

合成経路1

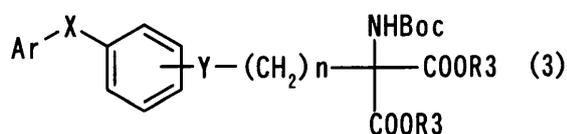
30

【0025】

合成経路1で一般式(3)

【0026】

【化11】



40

【0027】

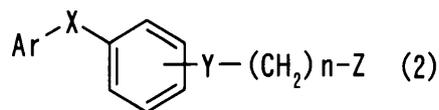
[式中、R3は炭素数1~4の低級アルキル基を、Bocはt-ブトキシカルボニル基を

50

示し、Ar、X、Yおよびnは前述の通り]で表される化合物は、一般式(2)

【0028】

【化12】

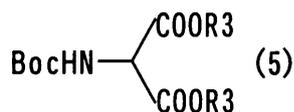


【0029】

[式中、Zは塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し、Ar、X、Y及びnは前述の通り]で表される化合物と一般式(5)

【0030】

【化13】



【0031】

[式中、R<sub>3</sub>及びBocは前述の通り]で表される化合物を塩基存在下作用させることによって製造することができる(工程A)。

【0032】

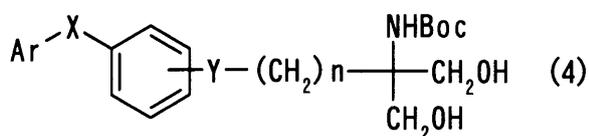
反応はメタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、テトラヒドロフラン(THF)などを反応溶媒として用い、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシドなどの無機塩基の存在下、反応温度としては0~加熱還流下にて、好適には80~100にて行うことができる。

【0033】

合成経路1で一般式(4)

【0034】

【化14】



【0035】

[式中、Ar、X、Y、Boc及びnは前述の通り]で表される化合物は、一般式(3)で表される化合物を還元することによって製造することができる(工程B)。

【0036】

反応は、ボラン(BH<sub>3</sub>)や9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン(9-BBN)のようなアルキルボラン誘導体、ジイソプロピルアルミニウムヒドリド(iBu<sub>2</sub>AlH)、水素化ホウ素ナトリウム(NaBH<sub>4</sub>)、水素化アルミニウムリチウム(LiAlH<sub>4</sub>)等の金属水素錯化合物、好ましくは水素化ホウ素リチウム(LiBH<sub>4</sub>)を用い、反応溶媒としてはTHFやエタノール、メタノールなどを用い、反応温度は-78~加熱還流下、好適には常温下にて行うことができる。

【0037】

合成経路1で一般式(1)

【0038】

【化15】

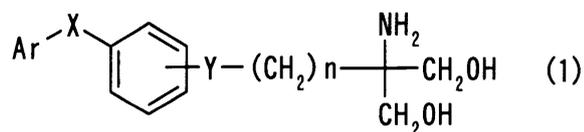
10

20

30

40

50



【 0 0 3 9 】

[ 式中、Ar、X、Y 及び n は前述の通り ] で表される化合物は、一般式 ( 4 ) で表される化合物を酸分解することによって製造することができる ( 工程 C )。

【 0 0 4 0 】

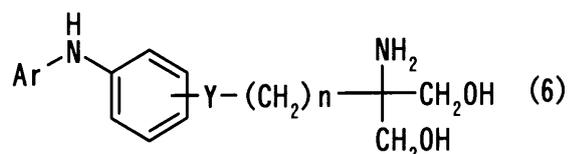
反応は、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸又は有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は 0 ~ 常温下に行うことができる。

【 0 0 4 1 】

一般式 ( 1 ) の化合物のうち X が NH である化合物、すなわち一般式 ( 6 )

【 0 0 4 2 】

【 化 1 6 】



20

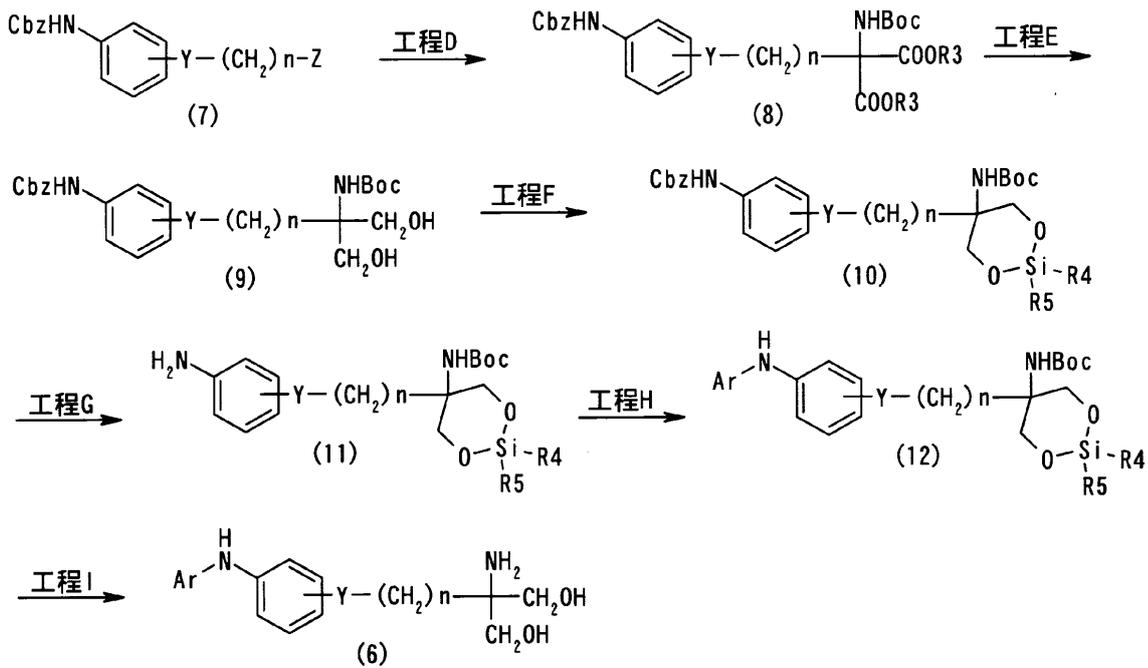
【 0 0 4 3 】

[ 式中、Ar、Y 及び n は前述の通り ] で表される化合物は下記の合成経路 2 - 1 あるいは 2 - 2 によっても製造することができる。

【 0 0 4 4 】

【 化 1 7 】

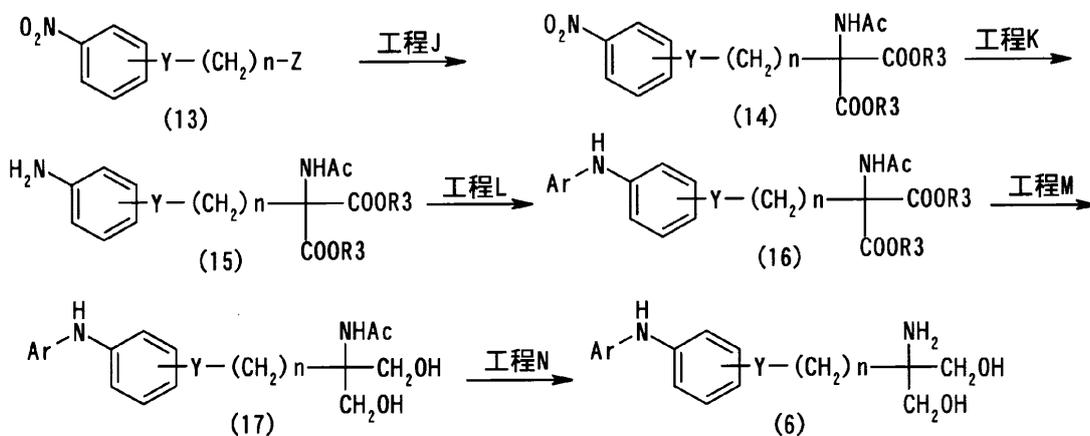
## 合成経路 2-1



10

20

## 合成経路 2-2



30

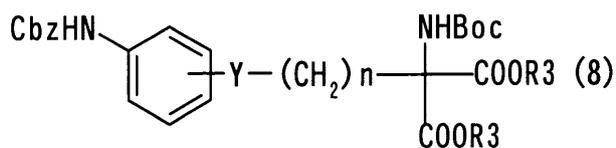
40

【 0 0 4 5 】

合成経路 2 - 1 で一般式 ( 8 )

【 0 0 4 6 】

【 化 1 8 】

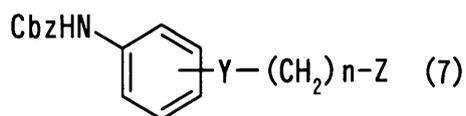


【 0 0 4 7 】

[ 式中、Cbz はベンジルオキシカルボニル基を示し、R3、Y、Boc 及び n は前述の通り ] で表される化合物は、一般式 ( 7 )

【 0 0 4 8 】

【 化 1 9 】



【0049】

[式中、Zは塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子を示し、Y、Cbz及びnは前述の通り]で表される化合物と一般式(5)で表される化合物を塩基存在下作用させることによって製造することができる(工程D)。

【0050】

反応はメタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシドなどの無機塩基の存在下、反応温度としては0～加熱還流下にて、好適には80～100にて行うことができる。

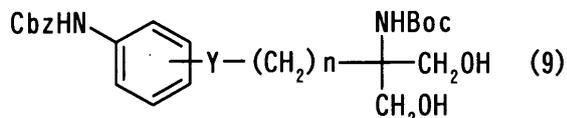
10

【0051】

合成経路2-1で一般式(9)

【0052】

【化20】



20

【0053】

[式中、Y、Cbz、Boc及びnは前述の通り]で表される化合物は、上記一般式(8)で表される化合物を還元することによって製造することができる(工程E)。

【0054】

反応は、 $\text{BH}_3$ や9-BBNのようなアルキルボラン誘導体、 $i\text{Bu}_2\text{AlH}$ 、 $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{LiAlH}_4$ 等の金属水素錯化合物、好ましくは $\text{LiBH}_4$ を用い、反応溶媒としてはTHFやエタノール、メタノールなどを用い、反応温度は-78～加熱還流下、好適には常温下にて行うことができる。

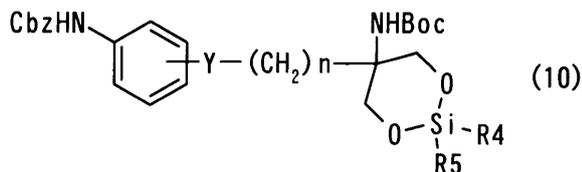
30

【0055】

合成経路2-1で一般式(10)

【0056】

【化21】



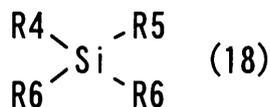
40

【0057】

[式中、R4、R5は同一または異なって炭素数1～4の低級アルキル基を示し、Y、Boc、Cbz、及びnは前述の通り]で表される化合物は、一般式(9)で表される化合物に一般式(18)

【0058】

【化22】



【0059】

[式中、R6は塩素原子又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示し、R4、R5は前述の通り]で表される化合物を作用させることによって製造することができる(工程F)。

【0060】

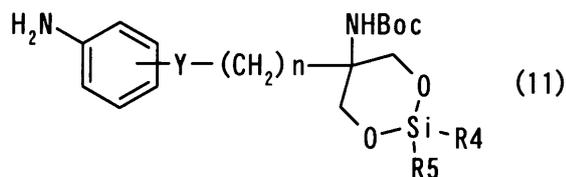
反応は、トリエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、イミダゾールのような有機塩基の存在下、反応溶媒としてはDMF、THF、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリルを用い、反応温度は0~100にて行うことができる。

【0061】

合成経路2-1で一般式(11)

【0062】

【化23】



20

【0063】

[式中、R4、R5、Y、Boc及びnは前述の通り]で表される化合物は、一般式(10)を接触還元することによって製造することができる(工程G)。

【0064】

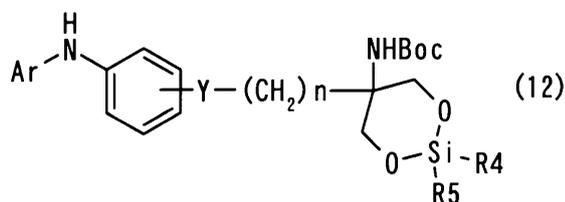
反応は、パラジウム炭素、ラネーニッケル、酸化白金等の金属触媒存在下、反応溶媒としては、メタノール、エタノール、DMF等を用い、反応温度は0~80にて水素ガス気流下行うことができる。

【0065】

合成経路2-1で一般式(12)

【0066】

【化24】



40

【0067】

[式中、Ar、R4、R5、Y、Boc及びnは前述の通り]で表される化合物は、一般式(11)で表される化合物に一般式(19)

$$\text{Ar}-\text{Z} \quad (19)$$

[式中、Ar、Zは前述の通り]で表される化合物、あるいは一般式(20)

$$\text{Ar}-\text{B}(\text{OH})_2 \quad (20)$$

を作用させることによって製造することができる(工程H)。

【0068】

一般式(11)で表される化合物と一般式(19)で表される化合物との反応は、ピリジニウムパラトルエンスルホン酸等の酸触媒存在下、無溶媒あるいはDMF、N,N-ジメ

50

チルイミダゾリジノンを用い、反応溶媒として用い、反応温度は常温～160にて行うことができる。

【0069】

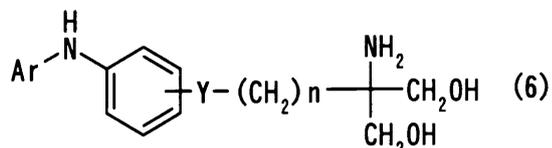
また、一般式(20)で表される化合物との反応は、無水酢酸銅(II)を用い、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基存在下、塩化メチレン、クロロホルム等を反応溶媒に用い、反応温度は0～常温にて行うことができる。

【0070】

合成経路2-1で一般式(6)

【0071】

【化25】



10

【0072】

[式中、Ar、Y及びnは前述の通り]で表される化合物は、一般式(12)で表される化合物を脱シリル化後に酸分解することによって製造することができる(工程I)。

【0073】

反応は、THF、DMF、1,4-ジオキサン等を反応溶媒として用い、フッ化カリウム、フッ化セシウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド等を0～常温下に作用させた後、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチル等の有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は0～常温下に行うことができる。

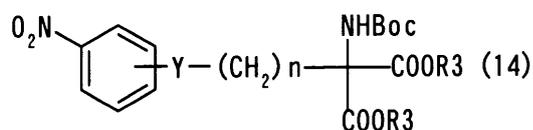
20

【0074】

合成経路2-2で一般式(14)

【0075】

【化26】



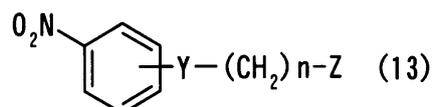
30

【0076】

[式中、R<sub>3</sub>、Y、Bocおよびnは前述の通り]で表される化合物は、一般式(13)

【0077】

【化27】



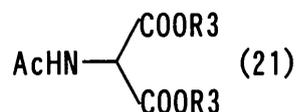
40

【0078】

[式中、Y、Z及びnは前述の通り]で表される化合物と一般式(21)

【0079】

【化28】



【0080】

[式中、Acはアセチル基を示し、R3は前述の通り]で表される化合物を塩基存在下作用させることによって製造することができる(工程J)。

【0081】

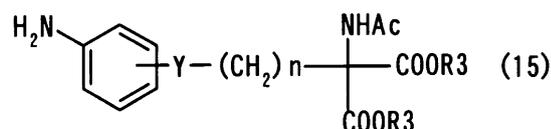
反応はメタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシドなどの無機塩基の存在下、反応温度としては0~加熱還流下にて、好適には80~100にて行うことができる。

【0082】

反応経路2-2で一般式(15)

【0083】

【化29】



20

【0084】

[式中、R3、Y、Ac及びnは前述の通り]で表される化合物は、一般式(14)を還元することによって製造することができる(工程K)。

【0085】

反応は、パラジウム炭素、ラネーニッケル、酸化白金等の金属触媒存在下、反応溶媒としては、メタノール、エタノール、DMF等を用い、反応温度は0~80にて水素ガス気流下行うことができる。

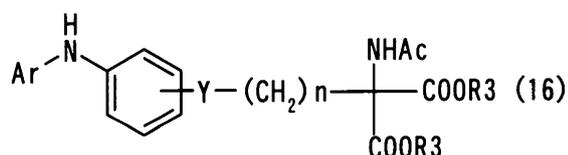
【0086】

反応経路2-2で一般式(16)

30

【0087】

【化30】



【0088】

[式中、Ar、R3、Y、Ac及びnは前述の通り]で表される化合物は、一般式(15)で表される化合物に一般式(19)で表される化合物、あるいは一般式(20)で表される化合物を作用させることによって製造することができる(工程L)。

【0089】

一般式(15)で表される化合物と一般式(19)で表される化合物との反応は、ピリジニウムパラトルエンスルホン酸等の酸触媒存在下、無溶媒あるいはDMF、N,N-ジメチルイミダゾリジンを反応溶媒として用い、反応温度は常温~160にて行うことができる。

【0090】

また、一般式(20)で表される化合物との反応は、無水酢酸銅(II)を用い、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基存在下、塩化メチレン、クロロホルム等を反応溶媒に用い、反応温度は0~常温にて行うことができる。

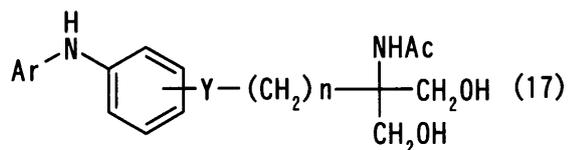
50

【0091】

合成経路 2 - 2 で一般式 (17)

【0092】

【化31】



【0093】

[式中、Ar、Y、Ac及びnは前述の通り]で表される化合物は、一般式(16)で表される化合物を還元することによって製造することができる(工程M)。

10

【0094】

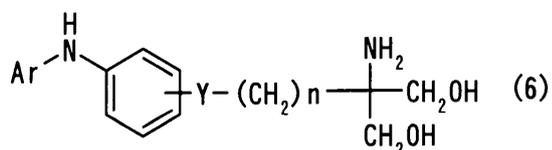
反応は、 $\text{BH}_3$  や 9-BBNのようなアルキルボラン誘導体、 $\text{iBu}_2\text{AlH}$ 、 $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{LiAlH}_4$ 等の金属水素錯化合物、好ましくは $\text{LiBH}_4$ を用い、反応溶媒としてはTHFやエタノール、メタノールなどを用い、反応温度は $-78 \sim$ 加熱還流下、好適には常温下にて行うことができる。

【0095】

合成経路 2 - 2 で一般式 (6)

【0096】

【化32】



20

【0097】

[式中、Ar、Y及びnは前述の通り]で表される化合物は、一般式(17)で表される化合物をアルカリ加水分解することによって製造することができる(工程N)。

【0098】

反応は、溶媒として水、メタノール、エタノール、THF、DMFを用い、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等のアルカリ存在下で、反応温度としては $0 \sim 100$ で行うことができる。

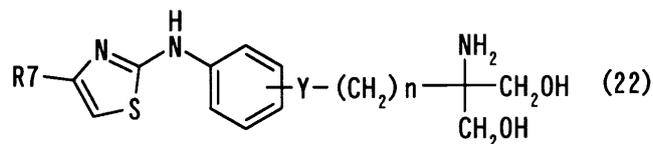
30

【0099】

一般式(1)の化合物のうちArが4-置換チアゾールでXがNHである化合物、すなわち一般式(22)

【0100】

【化33】



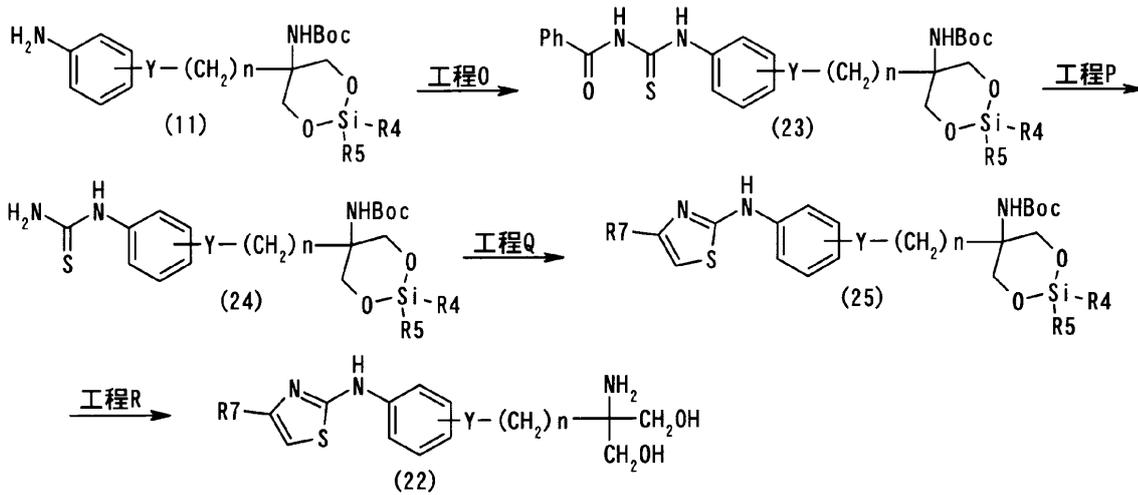
40

【0101】

[式中、R7は炭素数1~4の低級アルキル基又は置換されていても良いフェニル基を示し、Y及びnは前述の通り]で表される化合物は、下記の合成経路3-1によっても製造することができる。

【0102】

【化34】



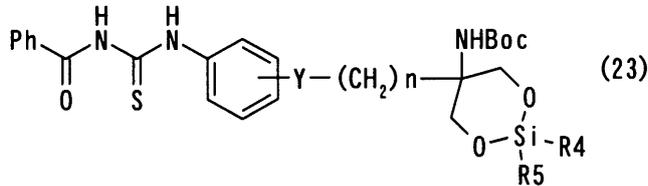
10

【 0 1 0 3 】

合成経路 3 - 1 で一般式 ( 2 3 )

【 0 1 0 4 】

【 化 3 5 】



20

【 0 1 0 5 】

[ 式中、R 4、R 5、Y、B o c 及び n は前述の通り ] で表される化合物は、前述一般式 ( 1 1 ) で表される化合物に、ベンゾイルイソチオシアネートを作用させることによって製造することができる ( 工程 O )。

【 0 1 0 6 】

反応は、アセトン、塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン等を反応溶媒に使い、反応温度としては 0 ~ 常温下にて行うことができる。

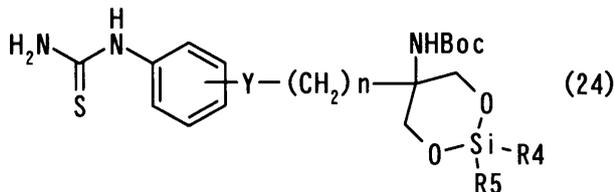
30

【 0 1 0 7 】

合成経路 3 - 1 で一般式 ( 2 4 )

【 0 1 0 8 】

【 化 3 6 】



40

【 0 1 0 9 】

[ 式中、R 4、R 5、Y、B o c 及び n は前述の通り ] で表される化合物は、一般式 ( 2 3 ) で表される化合物を塩基で分解することによって製造することができる ( 工程 P )。

【 0 1 1 0 】

反応は、アンモニア、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水、メタノール、エタノール、T H F 等の溶液中で、反応温度としては 0 ~ 加熱還流下にて行うことができる。

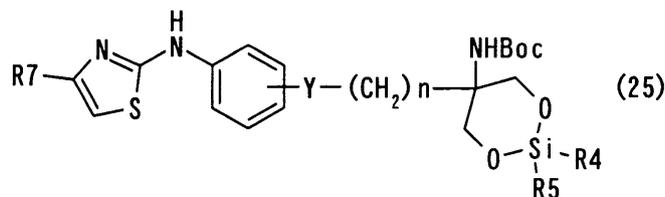
【 0 1 1 1 】

合成経路 3 - 1 で一般式 ( 2 5 )

【 0 1 1 2 】

50

【化37】

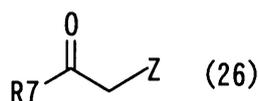


【0113】

[式中、R4、R5、R7、Y、Boc及びnは前述の通り]で表される化合物は、一般式(24)で表される化合物に一般式(26)

【0114】

【化38】



【0115】

[式中、R7及びZは前述の通り]で表される化合物を作用させることにより製造することができる(工程Q)。

20

【0116】

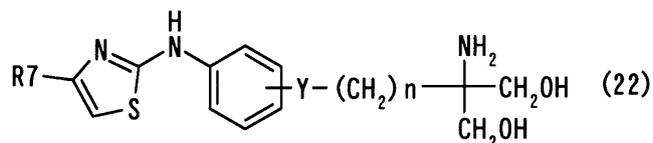
反応は、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム等の脱水剤存在下、反応溶媒としてはアセトン、THF等を用い、反応温度としては常温～加熱還流下にて行うことができる。

【0117】

合成経路3-1で一般式(22)

【0118】

【化39】



30

【0119】

[式中、R7、Y及びnは前述の通り]で表される化合物は、一般式(25)で表される化合物を脱シリル化後に酸分解することによって製造することができる(工程R)。

【0120】

反応は、THF、DMF、1,4-ジオキサン等を反応溶媒として用い、フッ化カリウム、フッ化セシウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド等を0～常温下に作用させた後、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチル等の有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は0～常温下にて行うことができる。

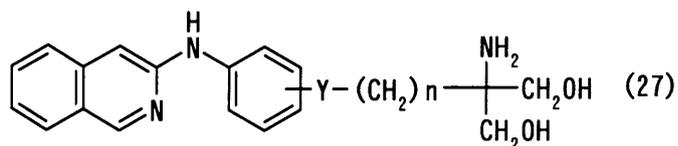
40

【0121】

一般式(1)の化合物のうちArがイソキノリンでXがNHである化合物、すなわち一般式(27)

【0122】

【化40】



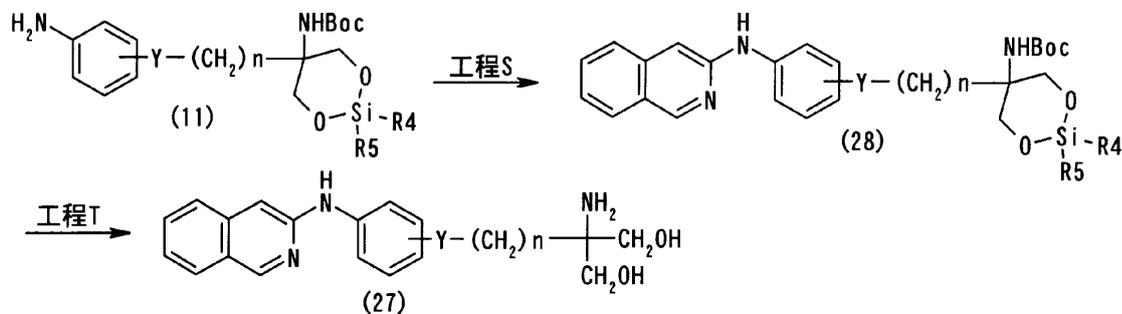
【 0 1 2 3 】

[ 式中、Y 及び n は前述の通り ] で表される化合物は下記の合成経路 3 - 2 によっても製造することができる。

【 0 1 2 4 】

【 化 4 1 】

10



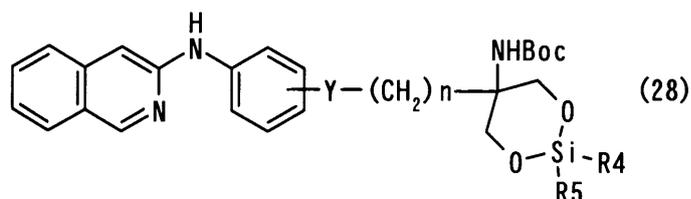
20

【 0 1 2 5 】

合成経路 3 - 2 で一般式 ( 2 8 )

【 0 1 2 6 】

【 化 4 2 】



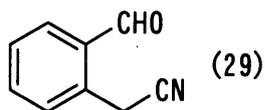
30

【 0 1 2 7 】

[ 式中、R 4、R 5、Y、B o c 及び n は前述の通り ] で表される化合物は、一般式 ( 1 1 ) で表される化合物に下記に示す化合物 ( 2 9 ) を反応させることによって製造することができる ( 工程 S )。

【 0 1 2 8 】

【 化 4 3 】



40

【 0 1 2 9 】

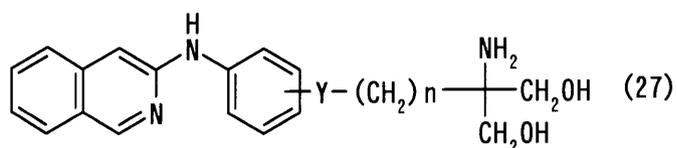
化合物 ( 2 9 ) との反応は、触媒量のトリフルオロ酢酸存在下、反応溶媒としてメタノール、エタノール等を用い、反応温度は常温 ~ 加熱還流下にて行うことができる。

【 0 1 3 0 】

合成経路 3 - 2 で一般式 ( 2 7 )

【 0 1 3 1 】

【 化 4 4 】



【0132】

[式中、R7、Y及びnは前述の通り]で表される化合物は、一般式(28)で表される化合物を脱シリル化後に酸分解することによって製造することができる(工程T)。

【0133】

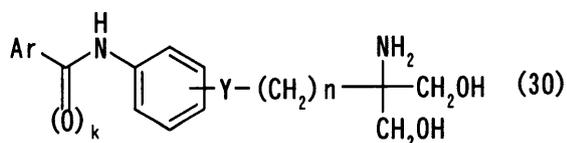
反応は、THF、DMF、1,4-ジオキサン等を反応溶媒として用い、フッ化カリウム、フッ化セシウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド等を0~常温下に作用させた後、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチル等の有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は0~常温下に行うことができる。

【0134】

一般式(1)でXがCH<sub>2</sub>NHあるいはCONHである化合物、すなわち一般式(30)

【0135】

【化45】

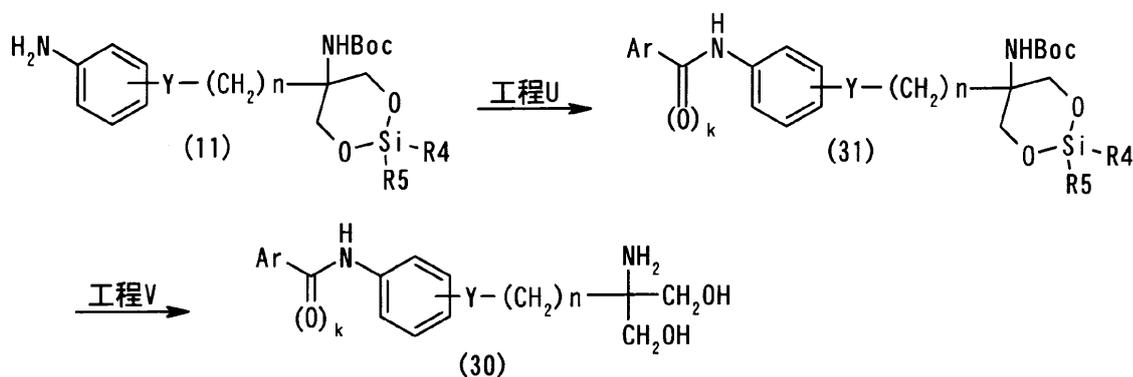


【0136】

[式中、kは0又は1を示し、Ar、Y及びnは前述の通り]で表される化合物は、下記に示す合成経路4によっても製造できる。

【0137】

【化46】

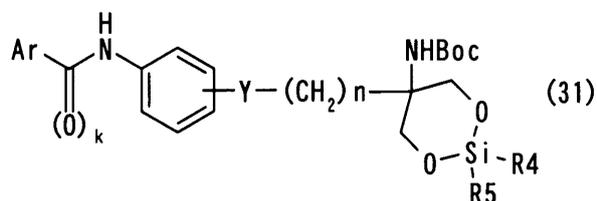


【0138】

合成経路4で一般式(31)

【0139】

【化47】



10

20

30

40

50

## 【0140】

[式中、Ar、R4、R5、Y、Boc、k及びnは前述の通り]で表される化合物は、前述一般式(11)で表される化合物に一般式(32)

## 【0141】

ArCHO (32)

[式中、Arは前述の通り]で表される化合物、あるいは一般式(33)

## 【0142】

ArCOCl (33)

[式中、Arは前述の通り]で表される化合物、あるいは一般式(34)

## 【0143】

ArCOOH (34)

[式中、Arは前述の通り]で表される化合物を作用させることにより製造することができる(工程U)。

## 【0144】

一般式(11)で表される化合物と一般式(32)で表される化合物との反応は、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、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを用い、反応溶媒としてはTHFやエタノール、メタノールなどを用い、反応温度は0～加熱還流下にて行うことができる。

## 【0145】

一般式(33)で表される化合物との反応は、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下、反応溶媒としては塩化メチレン、DMF、THF等を用い、反応温度としては0～常温下にて行うことができる。

## 【0146】

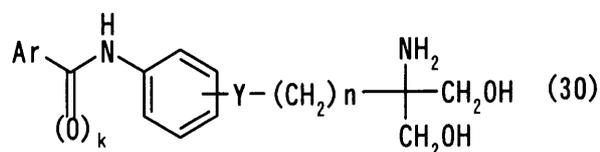
一般式(34)で表される化合物との反応は、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N-エチル-N'-3ジメチルアミノプロピルカルボジイミド(EDC、WSC)等の脱水縮合剤を用い、反応溶媒として塩化メチレン、DMF、THF等を用い、反応温度としては0～常温下にて行うことができる。

## 【0147】

合成経路4で一般式(30)

## 【0148】

## 【化48】



## 【0149】

[式中、Ar、Y、k及びnは、前述の通り]で表される化合物は、一般式(31)で表される化合物を脱シリル化後に酸分解することによって製造することができる(工程V)。

## 【0150】

反応は、THF、DMF、1,4-ジオキサン等を反応溶媒として用い、フッ化カリウム、フッ化セシウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド等を0～常温下に作用させた後、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチル等の有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は0～常温下に行うことができる。

## 【0151】

一般式(1)でXがNHCOである化合物、すなわち一般式(35)

## 【0152】

10

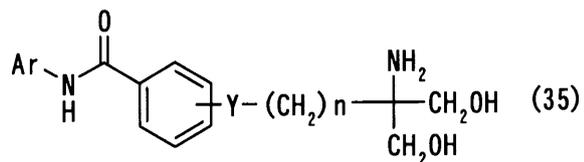
20

30

40

50

【化49】



【0153】

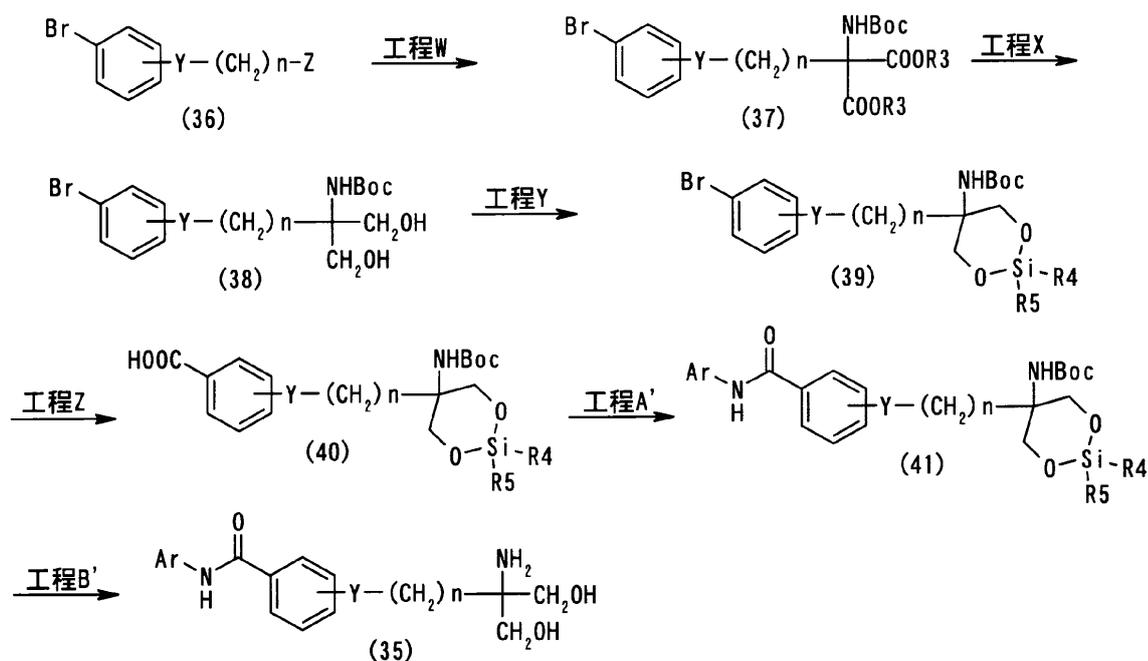
[式中、Ar、Y及びnは前述の通り]で表される化合物は、下記に示す合成経路5によって合成することができる。

10

【0154】

【化50】

合成経路5



20

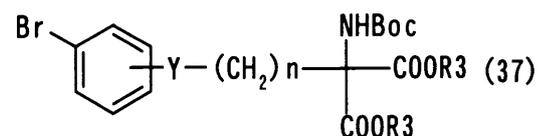
30

【0155】

合成経路5で一般式(37)

【0156】

【化51】



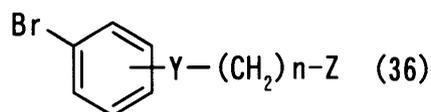
40

【0157】

[式中、R3、Y、Boc及びnは前述の通り]で表される化合物は、一般式(36)

【0158】

【化52】



【0159】

[式中、Y、Z及びnは前述の通り]で表される化合物と一般式(5)で表される化合物を塩基存在下作用させることによって製造することができる(工程W)。

反応はメタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシドなどの無機塩基の存在下、反応温度としては0~加熱還流下にて、好適には80~100にて行うことができる。

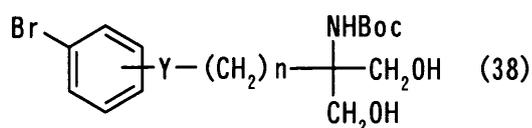
10

【0160】

合成経路5で一般式(38)

【0161】

【化53】



20

【0162】

[式中、Y、Boc及びnは前述の通り]で表される化合物は、一般式(37)で表される化合物を還元することによって製造することができる(工程X)。

【0163】

反応は、 $\text{BH}_3$ や9-BBNのようなアルキルボラン誘導体、 $i\text{Bu}_2\text{AlH}$ 、 $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{LiAlH}_4$ 等の金属水素錯化合物、好ましくは $\text{LiBH}_4$ を用い、反応溶媒としてはTHFやエタノール、メタノールなどを用い、反応温度は-78~加熱還流下、好適には常温下にて行うことができる。

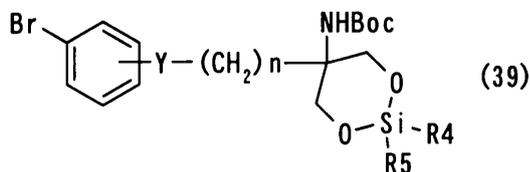
【0164】

合成経路5で一般式(39)

30

【0165】

【化54】



【0166】

[式中、R4、R5、Y、Boc及びnは前述の通り]で表される化合物は、一般式(38)で表される化合物に一般式(18)で表される化合物を作用させることによって製造することができる(工程Y)。

40

【0167】

反応は、トリエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、イミダゾールのような有機塩基の存在下、反応溶媒としてはDMF、THF、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリルを用い、反応温度は0~100にて行うことができる。

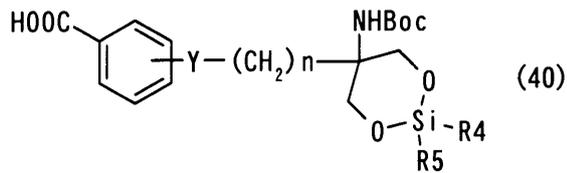
【0168】

合成経路5で一般式(40)

【0169】

50

## 【化55】



## 【0170】

[式中、R4、R5、Y、Boc及びnは前述の通り]で表される化合物は、一般式(39)で表される化合物をメタル化後、炭酸ガスを作用させることによって製造することができる(工程Z)。

## 【0171】

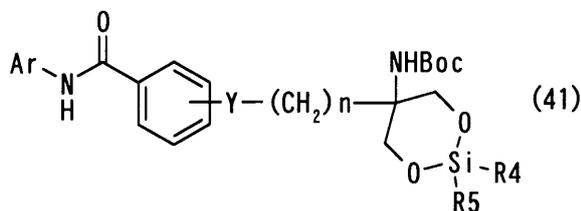
反応は、反応溶媒としてTHF、ジエチルエーテル等を用い、反応温度として-78~常温下にてノルマルブチリチウム等のアルキルリチウムや金属マグネシウムを用いメタル化後、炭酸ガスを作用させることにより製造することができる。

## 【0172】

合成経路5で一般式(41)

## 【0173】

## 【化56】



## 【0174】

[式中、Ar、R4、R5、Y、Boc及びnは前述の通り]で表される化合物は、一般式(40)で表される化合物に一般式(42)



[式中、Arは前述の通り]で表される化合物を作用させることによって製造することができる(工程A')。

## 【0175】

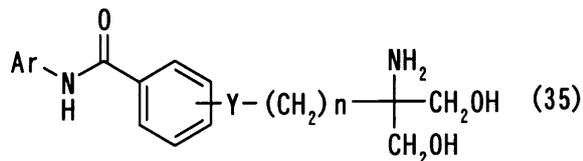
反応は、DCC、EDC等の脱水縮合剤を用い、反応溶媒として塩化メチレン、DMF、THF等を用い、場合によってはDMA Pを加え、反応温度としては0~常温下にて行うことができる。

## 【0176】

合成経路5で一般式(35)

## 【0177】

## 【化57】



## 【0178】

[式中、Ar、Y及びnは前述の通り]で表される化合物は、一般式(41)で表される化合物を脱シリル化後に酸分解することによって製造することができる(工程B')。

## 【0179】

10

20

30

40

50

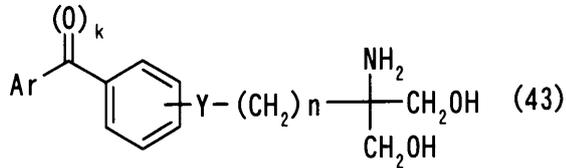
反応は、THF、DMF、1,4-ジオキサン等を反応溶媒として用い、フッ化カリウム、フッ化セシウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド等を0～常温下に作用させた後、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチル等の有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は0～常温下に行うことができる。

【0180】

一般式(1)で、XがCOまたはCH<sub>2</sub>である化合物、すなわち一般式(43)

【0181】

【化58】



10

【0182】

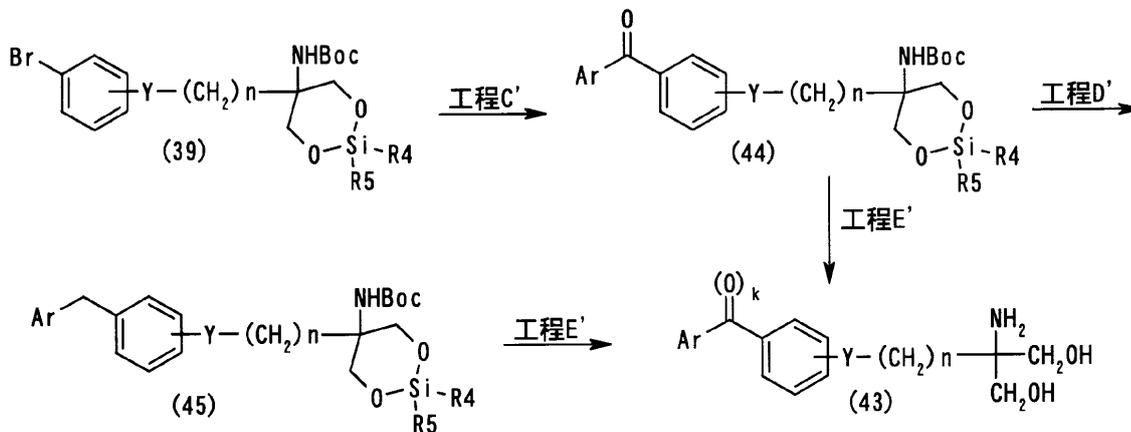
[式中、Ar、Y、k及びnは前述の通り]で表される化合物は、下記に示す合成経路6によっても製造することができる。

【0183】

【化59】

20

### 合成経路6



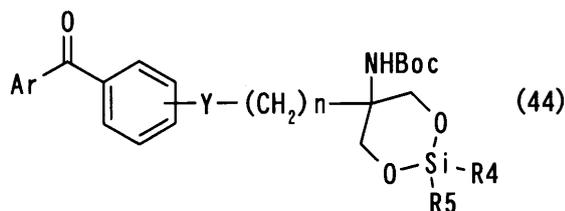
30

【0184】

合成経路6で一般式(44)

【0185】

【化60】



40

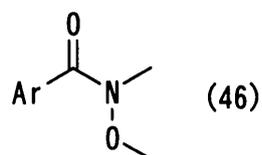
【0186】

[式中、Ar、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、Y、Boc及びnは前述の通り]で表される化合物は、一般式(39)で表される化合物をメタル化後、一般式(46)

【0187】

【化61】

50



【0188】

[式中、Arは前述の通り]で表される化合物を作用させることによって製造することができる(工程C')。

【0189】

反応は、反応溶媒としてTHF、ジエチルエーテル等を用い、反応温度として-78 ~ 常温下にてノルマルブチルリチウム等のアルキルリチウムや金属マグネシウム等を用いメタル化後、一般式(46)で表される化合物を作用させることにより製造することができる。

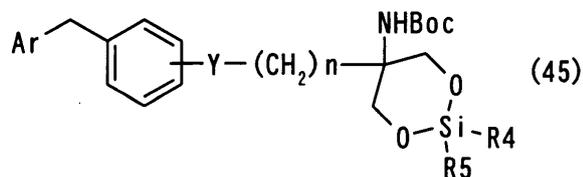
10

【0190】

合成経路6で一般式(45)

【0191】

【化62】



20

【0192】

[式中、Ar、R4、R5、Y、Boc及びnは前述の通り]で表される化合物は、一般式(44)で表される化合物を還元することによって製造できる(工程D')。

【0193】

反応は、パラジウム炭素、ラネーニッケル、酸化白金等の金属触媒存在下、塩酸、酢酸等の酸を加え、反応溶媒としては、メタノール、エタノール等を用い、反応温度は0 ~ 80にて水素ガス気流下行うことができる。

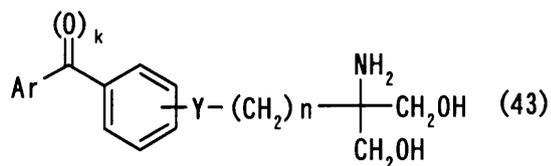
30

【0194】

合成経路6で一般式(43)

【0195】

【化63】



40

【0196】

[式中、Ar、Y、k及びnは前述の通り]で表される化合物は、一般式(44)及び(45)で表される化合物を脱シリル化後に酸分解することによって製造することができる(工程E')。

【0197】

反応は、THF、DMF、1,4-ジオキサン、水等を反応溶媒として用い、フッ化カリウム、フッ化セシウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド等を0 ~ 加熱還流下に作用させた後、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の無機酸

50

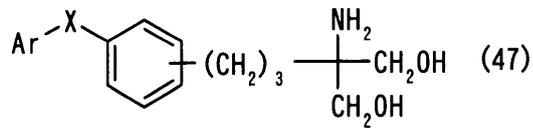
または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチル等の有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は0 ~ 常温下に行うことができる。

【0198】

一般式(1)で、YがCH<sub>2</sub>で、nが2である化合物、すなわち一般式(47)

【0199】

【化64】



10

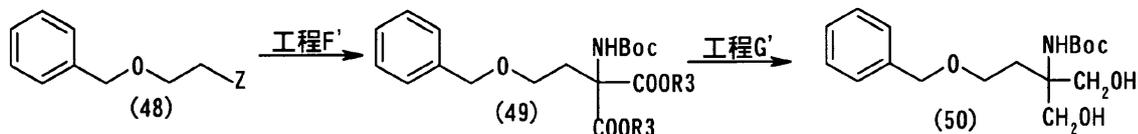
【0200】

[式中、Ar、Y、k及びnは前述の通り]で表される化合物は、下記に示す合成経路7によっても製造することができる。

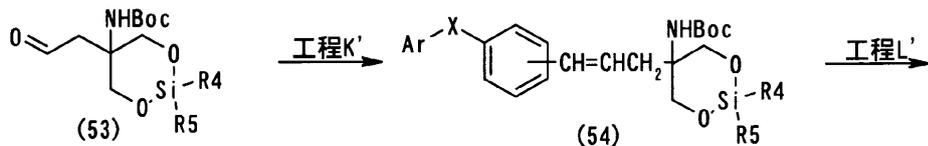
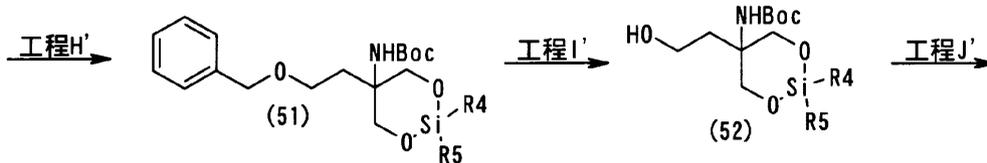
【0201】

【化65】

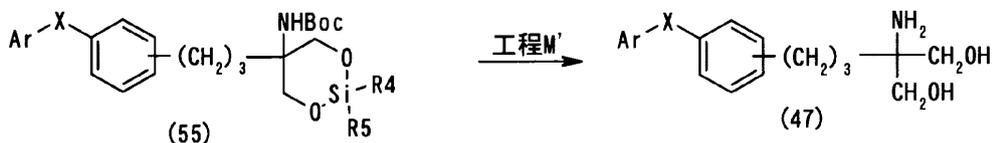
### 合成経路7



20



30

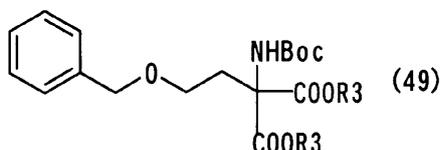


【0202】

合成経路7で一般式(49)

【0203】

【化66】



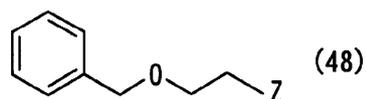
【0204】

[式中、R<sub>3</sub>及びBocは前述の通り]で表される化合物は、一般式(48)

【0205】

50

## 【化67】



## 【0206】

[式中、Zは前述の通り]で表される化合物と一般式(5)で表される化合物を塩基存在下作用させることによって製造することができる(工程F')。

## 【0207】

反応はメタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシドなどの無機塩基の存在下、反応温度としては0~加熱還流下にて、好適には80~100にて行うことができる。

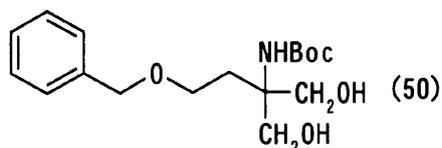
10

## 【0208】

合成経路7で一般式(50)

## 【0209】

## 【化68】



20

## 【0210】

[式中、Y、Cbz、Boc及びnは前述の通り]で表される化合物は、一般式(49)で表される化合物を還元することによって製造することができる(工程G')。

## 【0211】

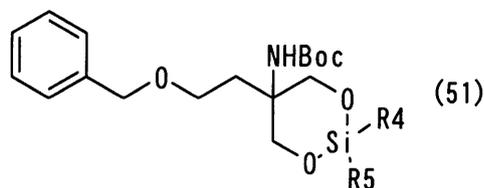
反応は、 $BH_3$  や9-BBNのようなアルキルボラン誘導体、 $iBu_2AlH$ 、 $NaBH_4$ 、 $LiAlH_4$ 等の金属水素錯化合物、好ましくは $LiBH_4$ を用い、反応溶媒としてはTHFやエタノール、メタノールなどを用い、反応温度は-78~加熱還流下、好適

30

には常温下にて行うことができる  
合成経路7で一般式(51)

## 【0212】

## 【化69】



40

## 【0213】

[式中、R4、R5及びBocは前述の通り]で表される化合物は、一般式(50)で表される化合物に一般式(18)で表される化合物を作用させることによって製造することができる(工程H')。

## 【0214】

反応は、トリエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、イミダゾールのような有機塩基の存在下、反応溶媒としてはDMF、THF、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリルを用い、反応温度は0~100にて行うことができる。

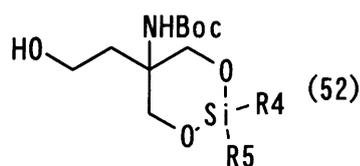
## 【0215】

合成経路7で一般式(52)

50

【 0 2 1 6 】

【 化 7 0 】



【 0 2 1 7 】

[ 式中、R 4、R 5 及び B o c は前述の通り ] で表される化合物は、一般式 ( 5 1 ) で表される化合物を接触還元することによって製造することができる ( 工程 I ' )。 10

【 0 2 1 8 】

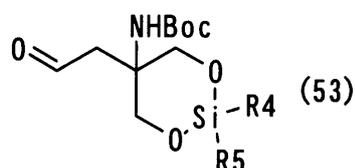
反応は、パラジウム炭素、ラネーニッケル、酸化白金等の金属触媒存在下、反応溶媒としては、メタノール、エタノール、DMF等を用い、反応温度は0 ~ 80 にて水素ガス気流下行うことができる。

【 0 2 1 9 】

合成経路7で一般式 ( 5 3 )

【 0 2 2 0 】

【 化 7 1 】



20

【 0 2 2 1 】

[ 式中、R 4、R 5 及び B o c は前述の通り ] で表される化合物は、一般式 ( 5 2 ) で表される化合物を酸化することによって製造することができる ( 工程 J ' )。

【 0 2 2 2 】

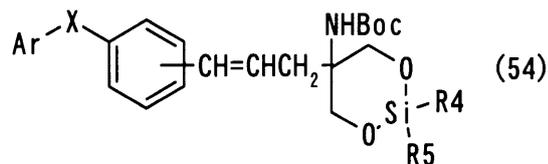
反応は、酸化剤としてクロロクロム酸ピリジウム ( P C C )、活性二酸化マンガン、テトラプロピルアンモニウム過ルテニウム酸塩 ( T P A P ) 等を用い、あるいは触媒量の T P A P 等と4 - メチルモルホリン N - オキシド等の再酸化剤を用い、反応溶媒として塩化メチレン、DMF等を用い、反応温度は0 ~ 常温にて行うことができる。 30

【 0 2 2 3 】

反応経路7で一般式 ( 5 4 )

【 0 2 2 4 】

【 化 7 2 】



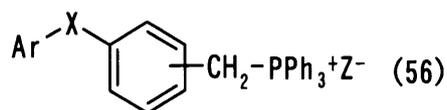
40

【 0 2 2 5 】

[ 式中、A r、R 4、R 5、X 及び B o c は前述の通り ] で表される化合物は、一般式 ( 5 3 ) で表される化合物に一般式 ( 5 6 )

【 0 2 2 6 】

【 化 7 3 】



【0227】

[式中、Ar、X及びZは前述の通り]で表される化合物を作用させることによって製造することができる(工程K')。

【0228】

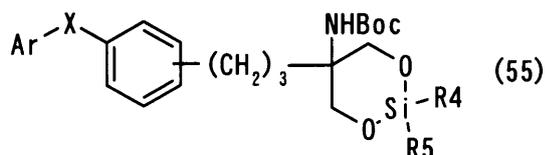
反応は、水素化ナトリウム、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシド、アルキルリチウム等の塩基存在下、反応溶媒としてTHF、1,4-ジオキサン、DMF、DMSO等を用い、反応温度として78~常温にて行うことができる。

【0229】

反応経路7で一般式(55)

【0230】

【化74】



20

【0231】

[式中、Ar、R4、R5、X及びBocは前述の通り]で表される化合物は、一般式(54)で表される化合物を還元することによって製造することができる(工程L')。

【0232】

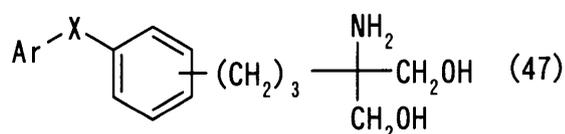
反応は、パラジウム炭素、ラネーニッケル、酸化白金等の金属触媒存在下、反応溶媒としては、メタノール、エタノール、DMF等を用い、反応温度は0~80にて水素ガス気流下行うことができる。

【0233】

反応経路7で一般式(47)

【0234】

【化75】



30

【0235】

[式中、Ar及びXは前述の通り]で表される化合物は、一般式(55)で表される化合物を脱シリル化後に酸分解することによって製造することができる(工程M')。

【0236】

反応は、THF、DMF、1,4-ジオキサン、水等を反応溶媒として用い、フッ化カリウム、フッ化セシウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド等を0~加熱還流下に作用させた後、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチル等の有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は0~常温下に行うことができる。

40

【0237】

【実施例】

50

次に本発明を具体例によって説明するが、これらの例によって本発明が限定されるものではない。

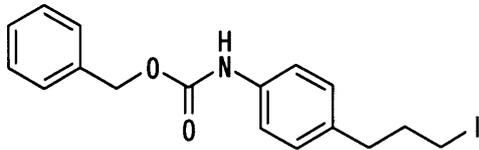
【0238】

<参考例1>

3 - (4 - ベンジルオキシカルボニルアミノフェニル) ジヒドロシナミルヨージド

【0239】

【化76】



10

【0240】

3 - (4 - ベンジルオキシカルボニルアミノフェニル) ジヒドロけい皮酸エチル (18 g) を THF に溶解し、氷冷攪拌下  $LiBH_4$  (5.99 g) 及びエタノール (50 mL) を加え、同温にて30分、更に常温にて8時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチ後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧濃縮し、無色の粉末晶を得た。

【0241】

これを THF に溶解し、イミダゾール (7.49 g) 及びトリフェニルホスフィン (27.5 g) を加えた。氷冷後、ヨウ素 (27.9 g) を加え、同温にて30分攪拌した。10%チオ硫酸ナトリウム水溶液にてクエンチ後、酢酸エチルにて抽出し、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残さ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 ~ 5 : 1) にて精製し、目的物 (17.9 g) を無色粉末晶として得た。

20

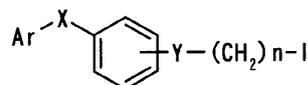
<参考例2~13>

参考例1と同様な方法によって各種エステルから表1に記載の化合物を合成した。

【0242】

【表1】

表1



30

参考例	Ar	X	m-, p-	Y	n	参考例	Ar	X	m-, p-	Y	n
2		NH	p-	CH <sub>2</sub>	1	8		NEt	p-	CH <sub>2</sub>	2
3		NH	p-	CH <sub>2</sub>	2	9		-	p-	CH <sub>2</sub>	2
4		NH	p-	CH <sub>2</sub>	3	10		-	p-	CH <sub>2</sub>	2
5		NH	p-	O	2	11		NH	p-	CH <sub>2</sub>	2
6		NH	m-	CH <sub>2</sub>	2	12	-	Br	p-	CH <sub>2</sub>	2
7		NHCH <sub>2</sub>	p-	CH <sub>2</sub>	2	13	-	H	p-	CH <sub>2</sub> O	2

40

【0243】

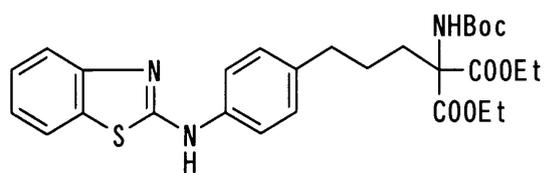
<実施例1>

2 [3 [4 (ベンゾチアゾール - 2 イルアミノ) フェニル] プロピル] 2 t  
 ブトキシカルボニルアミノマロン酸ジエチル

50

【0244】

【化77】



【0245】

アルゴン気流下、2 t ブトキシカルボニルアミノマロン酸ジエチル (2.46 g) のエタノール (20 mL) 溶液に、常温にてナトリウム - t ブトキシド (857 mg) を加えた。65 にて30分攪拌後、参考例3の化合物 (1.76 g) のTHF (20 mL) 溶液を加えた。その後、4時間加熱還流し、放冷後溶媒を留去した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残さ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) にて精製し、目的物 (2.07 g) を淡黄色アモルファス状物として得た。

10

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.23 (6H, t, J = 7.3 Hz), 1.43 (9H, br s), 1.45 - 1.54 (2H, m), 2.34 (2H, br), 2.64 (2H, t, J = 7.8 Hz), 5.95 (1H, br s), 7.13 - 7.19 (3H, m), 7.34 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.60 - 7.63 (2H, m) .

20

【0246】

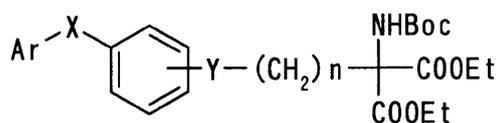
&lt;実施例2 ~ 13&gt;

参考例1、2、4 ~ 13の化合物を用い、実施例1と同様な方法によって表2に記載の化合物を合成した。

【0247】

【表2】

表2



実施例	Ar	X	<i>m</i> -, <i>p</i> -	Y	n	収率 (%)	性状
2		NH	<i>p</i> -	CH <sub>2</sub>	1	61	淡黄色アモルファス
3		NH	<i>p</i> -	CH <sub>2</sub>	3	-	無色油状
4		NH	<i>p</i> -	0	2	57	淡黄色アモルファス
5		NH	<i>m</i> -	CH <sub>2</sub>	2	74	無色油状
6		NHCH <sub>2</sub>	<i>p</i> -	CH <sub>2</sub>	2	77	無色アモルファス
7		NEt	<i>p</i> -	CH <sub>2</sub>	2	46	無色油状
8		-	<i>p</i> -	CH <sub>2</sub>	2	-	無色油状
9		-	<i>p</i> -	CH <sub>2</sub>	2	53	淡黄色油状
10		NH	<i>p</i> -	CH <sub>2</sub>	2	16	淡黄色アモルファス
11		NH	<i>p</i> -	CH <sub>2</sub>	2	96	無色油状
12	-	Br	<i>p</i> -	CH <sub>2</sub>	2	94	無色油状
13	-	H	<i>p</i> -	CH <sub>2</sub> 0	2	86	無色油状

10

20

30

40

50

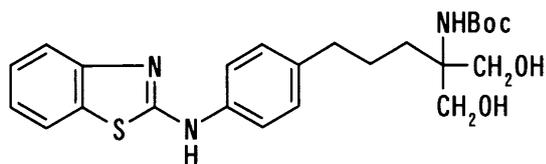
【0248】

&lt; 実施例 14 &gt;

2 [3 [4 (ベンゾチアゾール - 2 - イルアミノ)フェニル]プロピル] 2 t  
 ブトキシカルボニルアミノ 1, 3 プロパンジオール

【0249】

【化78】



【0250】

水素化アルミニウムリチウム (436 mg) を THF (20 mL) に懸濁し、78 攪拌下、実施例 1 の化合物 (2.07 g) の THF (20 mL) 溶液を滴下した。反応温度を徐々に常温に戻し、更に 5 時間攪拌した。氷冷後、水でクエンチし、2 mol/L 水酸

化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、析出した不溶物をセライトを用い濾去した。不溶物を酢酸エチルでよく洗浄した後、有機層を合せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残さ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 = 1 : 1) で精製し、目的物 (726 mg) を淡黄色粉末晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.44 (9H, s), 1.56 - 1.62 (4H, m), 2.62 (2H, t,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ), 3.39 (2H, br s), 3.58 (2H, d,  $J = 11.7\text{ Hz}$ ), 3.83 (2H, d,  $J = 11.7\text{ Hz}$ ), 4.90 (1H, br s), 7.16 (1H, t,  $J = 7.8\text{ Hz}$ ), 7.19 (2H, d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ ), 7.32 - 7.37 (1H, m), 7.41 (2H, d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ ), 7.63 (2H, d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ ).

【0251】

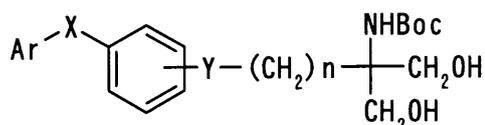
<実施例 15 ~ 26>

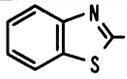
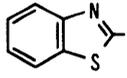
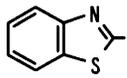
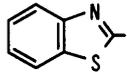
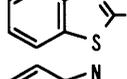
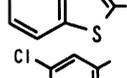
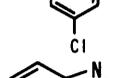
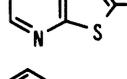
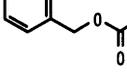
実施例 2 ~ 13 の化合物を用い、実施例 14 と同様な方法によって表 3 に記載の化合物を合成した。

【0252】

【表 3】

表3



実施例	Ar	X	<i>m</i> -, <i>p</i> -	Y	n	収率 (%)	性状
15		NH	<i>p</i> -	CH <sub>2</sub>	1	43	無色粉末
16		NH	<i>p</i> -	CH <sub>2</sub>	3	53*	無色アモルファス
17		NH	<i>p</i> -	0	2	-	褐色油状
18		NH	<i>m</i> -	CH <sub>2</sub>	2	73	無色油状
19		NHCH <sub>2</sub>	<i>p</i> -	CH <sub>2</sub>	2	44	無色アモルファス
20		NEt	<i>p</i> -	CH <sub>2</sub>	2	43	無色油状
21		-	<i>p</i> -	CH <sub>2</sub>	2	73*	無色油状
22		-	<i>p</i> -	CH <sub>2</sub>	2	53	無色アモルファス
23		NH	<i>p</i> -	CH <sub>2</sub>	2	69	淡褐色アモルファス
24		NH	<i>p</i> -	CH <sub>2</sub>	2	99	無色アモルファス
25	-	Br	<i>p</i> -	CH <sub>2</sub>	2	88	無色粉末
26	-	H	<i>p</i> -	CH <sub>2</sub> O	2	-	無色油状

\*前工程からのトータル収率

【0253】

10

20

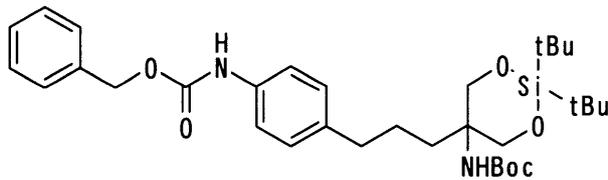
30

40

50

< 実施例 27 >

5 [3 [4 (ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]プロピル] 5 t  
 ブトキシカルボニルアミノ - 2, 2 ジ - t ブチル - 1, 3, 2 ジオキサシラン  
 【0254】  
 【化79】



10

【0255】

実施例 24 の化合物 (20 g) 及び 2, 6 ルチジン (15.3 mL) の DMF (500 mL) 溶液に、0 にてジ - t ブチルシリルピストリフルオロメタンスルホネート (15.9 mL) の塩化メチレン (100 mL) 溶液をゆっくりと加えた。0 にて 2 時間攪拌後、反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を希塩酸、水 (2 回)、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残さ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 = 7 : 1) で精製し、目的物 (14.5 g) を無色アモルファス状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.04 (9H, s), 1.06 (9H, s), 1.42 (9H, s), 1.53 (4H, br s), 2.54 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.88 (2H, d, J = 11.2 Hz), 4.21 (2H, d, J = 11.2 Hz), 4.90 (1H, br s), 5.19 (2H, s), 6.59 (1H, br s), 7.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.26 - 7.42 (7H, m).

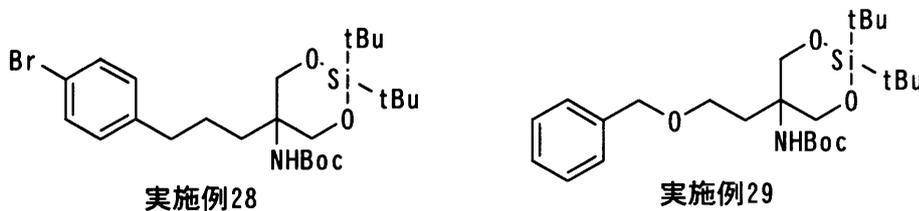
【0256】

< 実施例 28、29 >

5 [3 (4 ブロモフェニル)プロピル] 5 t ブトキシカルボニルアミノ - 2, 2 ジ - t ブチル - 1, 3, 2 ジオキサシラン及び 5 (2 ベンジルオキシエチル) 5 t ブトキシカルボニルアミノ - 2, 2 ジ - t ブチル - 1, 3, 2 ジオキサシラン

【0257】

【化80】



実施例28

実施例29

【0258】

実施例 25、26 の化合物を用い実施例 27 と同様の方法によって、実施例 28 の化合物を無色粉末晶 (収率 77%) として、実施例 29 の化合物を無色油状物 (収率 49%、前工程から 2 ステップ収率) としてそれぞれ合成した。

【0259】

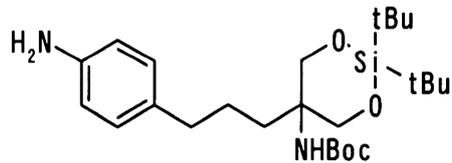
< 実施例 30 >

5 [3 (4 アミノフェニル)プロピル] 5 t ブトキシカルボニルアミノ - 2, 2 ジ - t ブチル - 1, 3, 2 ジオキサシラン

【0260】

【化81】

40



## 【0261】

実施例27の化合物(14.5g)のエタノール(200mL)溶液に10%パラジウム炭(1.5g)を加え、水素ガス気流下(常圧)、常温で5時間攪拌した。触媒をセライトを用い濾去し、濾液を減圧濃縮した。残さ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5:1~3:1)で精製し、目的物(9.55g)を無色粉末晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.04(9H, s), 1.06(9H, s), 1.43(9H, s), 1.47-1.56(4H, m), 2.46(2H, t, J=7.3Hz), 3.56(2H, br s), 3.88(2H, d, J=11.2Hz), 4.22(2H, d, J=11.2Hz), 4.89(1H, br s), 6.62(2H, d, J=8.3Hz), 6.93(2H, d, J=8.3Hz)

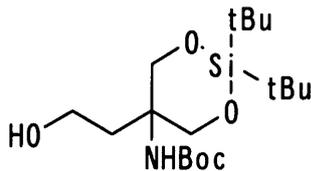
## 【0262】

<実施例31>

5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,2-ジ-tert-ブチル-5-(2-ヒドロキシエチル)-1,3,2-ジオキサシラン

## 【0263】

【化82】



## 【0264】

実施例29の化合物を用い、実施例30と同様の方法によって合成した(無色油状、収率quant.)。

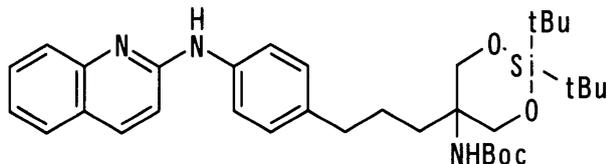
## 【0265】

<実施例32>

5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,2-ジ-tert-ブチル-5-[3-[4-(キノリン-2-イルアミノ)フェニル]プロピル]-1,3,2-ジオキサシラン

## 【0266】

【化83】



## 【0267】

実施例30の化合物(80mg)、2-クロロキノリン(35mg)のN,N-ジメチルイミダゾリジノン(2mL)溶液を100で7.5時間攪拌した。放冷後重曹水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水(5回)、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー

ー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）で精製し、目的物（31mg）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.05 (9H, s), 1.07 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.59 (4H, br), 2.58 (2H, t,  $J = 6.8\text{ Hz}$ ), 3.90 (2H, d,  $J = 11.2\text{ Hz}$ ), 4.24 (2H, d,  $J = 11.2\text{ Hz}$ ), 4.92 (1H, br), 6.78 (1H, br), 6.96 (1H, d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ), 7.14 (2H, d,  $J = 8.5\text{ Hz}$ ), 7.28 (1H, t,  $J = 8.0\text{ Hz}$ ), 7.45 (2H, d,  $J = 8.5\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, t,  $J = 8.0\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ).

【0268】

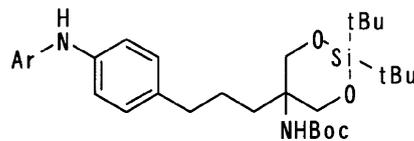
<実施例33～48>

実施例30の化合物と様々なヘテロ環のクロル体を用い、上記実施例32と同様な方法によって表4に記載の化合物を合成した。

【0269】

【表4】

表4



実施例	Ar	収率(%)	性状	実施例	Ar	収率(%)	性状
33		36	淡黄色 アモルファス	41		40	淡褐色 アモルファス
34		19	淡褐色油状	42		43	淡褐色 アモルファス
35		56	無色油状	43		32	無色 アモルファス
36		85	無色粉末	44		-	褐色油状
37		96	無色粉末	45		23	淡褐色 アモルファス
38		33	淡褐色 アモルファ	46		43	無色油状
39		35	淡褐色 アモルファ	47		46	淡褐色 アモルファス
40		38	淡褐色 アモルファス	48		-	無色粉末

【0270】

<実施例49>

5 t ブトキシカルボニルアミノ - 2, 2 ジ - t ブチル - 5 [ 3 [ 4 ( 3 ,  
5 ジクロロフェニルアミノ ) フェニル ] プロピル ] 1, 3, 2 ジオキサシラン

【0271】

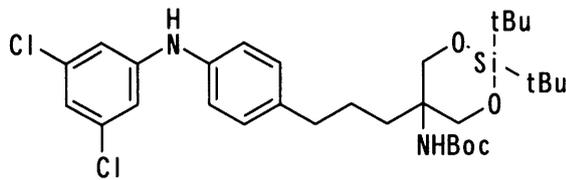
【化84】

10

20

30

40



## 【0272】

実施例30の化合物(300mg)、3,5-ジクロロフェニルホウ酸(246mg)及び無水酢酸銅(II)(117mg)の塩化メチレン(3mL)溶液にトリエチルアミン(0.18mL)を加え、常温で20時間攪拌した。反応溶媒をそのまま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=9:1)で精製し、目的物(240mg)を黄色アモルファス状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.05 (9H, s), 1.07 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.57 (4H, br s), 2.55 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.90 (2H, d,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 4.23 (2H, d,  $J=10.3\text{Hz}$ ), 4.92 (1H, br s), 5.68 (1H, br s), 6.79-6.81 (3H, m), 7.02 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.11 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ).

## 【0273】

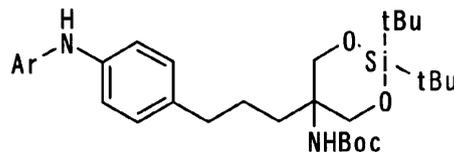
<実施例50~68>

実施例30の化合物と様々なフェニルホウ酸誘導体を用い、実施例49と同様な方法によって表5に記載の化合物を得た。

## 【0274】

【表5】

表5



実施例	Ar	収率(%)	性状	実施例	Ar	収率(%)	性状
50	3-F-Ph	33	淡褐色油状	60	3-MeO-Ph	68	黄色油状
51	4-F-Ph	61	黄色粉末	61	4-MeO-Ph	66	淡褐色粉末
52	3-Cl-Ph	35	淡褐色アモルファス	62	3-NO <sub>2</sub> -Ph	-	黄色粉末
53	4-Cl-Ph	62	黄色粉末	63	3-NHAc-Ph	-	褐色粉末
54	3-Br-Ph	63	黄色アモルファス	64	3,4-F-Ph	78	黄色アモルファス
55	4-Br-Ph	78	淡褐色粉末	65	3,5-F-Ph	81	黄色粉末
56	4-Et-Ph	76	淡黄色油状	66	3,4-MeO-Ph	53	褐色アモルファス
57	3-iPr-Ph	81	黄色油状	67	3,5-CF <sub>3</sub> -Ph	81	黄色アモルファス
58	3-Ph-Ph	81	無色アモルファス	68	2-Naphtyl	69	褐色油状
59	4-Ph-Ph	56	淡黄色アモルファス				

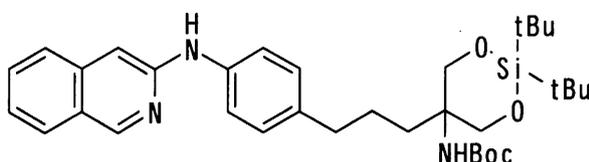
## 【0275】

<実施例69>

5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,2-ジ-tert-ブチル-5-[3-[4-(イソキノリン-3-イルアミノ)フェニル]プロピル]-1,3,2-ジオキサシラン

## 【0276】

【化85】



## 【0277】

2 アセトニトリルベンズアルデヒド (145 mg) のエタノール (5 mL) 溶液に、実施例 30 の化合物 (465 mg) 及びトリフルオロ酢酸 (2 滴) を加え、20 時間加熱還流した。放冷後、溶媒を減圧留去し、残さ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 = 9 : 1 ~ 7 : 1) で精製し、目的物 (615 mg) を黄色粉末晶として得た。

FABMS [M + H]<sup>+</sup> ; 592

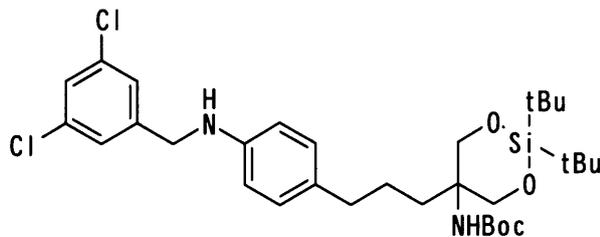
## 【0278】

<実施例 70>

5 t-ブトキシカルボニルアミノ-2,2-ジ-t-ブチル-5-[3-[4-(3,5-ジクロロベンジルアミノ)フェニル]プロピル] 1,3,2-ジオキサシラン

## 【0279】

## 【化 86】



20

## 【0280】

実施例 30 の化合物 (200 mg) 及び 3,5-ジクロロベンズアルデヒド (75.3 mg) の塩化メチレン (10 mL) 溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (146 mg) 及び酢酸 (2 滴) を加え、常温で終夜攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和重曹水、水、飽和食塩水の順に洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残さ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 = 7 : 1) で精製し、目的物 (195 mg) を淡黄色アモルファス状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.04 (9H, s), 1.06 (9H, s), 1.42 (9H, s), 1.43 - 1.56 (4H, m), 2.46 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.88 (2H, d, J = 11.2 Hz), 4.04 (1H, br s), 4.22 (2H, d, J = 11.7 Hz), 4.28 (2H, s), 4.89 (1H, br s), 6.51 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.26 (3H, s).

## 【0281】

<実施例 71、72>

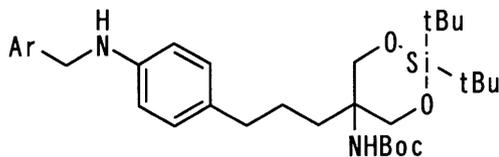
実施例 30 の化合物と 3,5-ビストリフルオロメチルベンズアルデヒド及び 2-ホルミルベンゾチアゾールを用い、実施例 70 と同様な方法によって表 6 に記載の化合物を合成した。

## 【0282】

## 【表 6】

40

表6



実施例	Ar	収率(%)	性状
71	3,5-CF <sub>3</sub> -Ph	74	無色油状
72		52	淡褐色アモルファス

10

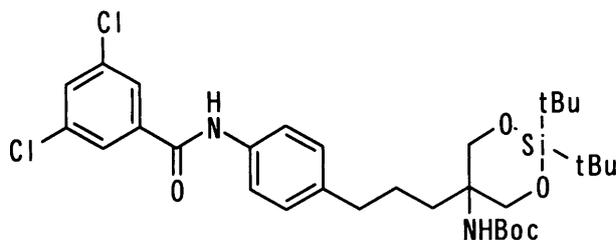
【0283】

&lt;実施例73&gt;

5 t-ブトキシカルボニルアミノ-2,2-ジ-tert-ブチル-5-[3-[4-(3,5-ジクロロベンゾイルアミノ)フェニル]プロピル]-1,3,2-ジオキサシラン

【0284】

【化87】



20

【0285】

3,5-ジクロロ安息香酸(49.3mg)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(39.5mg)のDMF(2mL)溶液に、実施例30の化合物(100mg)及びN-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩(WSC-HCl)(61.9mg)を加え、常温で2時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水(2回)、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウム

30

で乾燥後、溶媒を減圧留去し、目的物(135mg)を淡褐色粉末晶として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.05(9H, s), 1.06(9H, s), 1.43(9H, s), 1.58(4H, br s), 2.57(2H, br s), 3.88(2H, d, J=11.2Hz), 4.22(2H, d, J=11.2Hz), 4.92(1H, br s), 7.16(2H, d, J=8.3Hz), 7.51(2H, d, J=8.3Hz), 7.53(1H, t, J=2.0Hz), 7.68(1H, br s), 7.73(2H, d, J=2.0Hz)。

【0286】

&lt;実施例74、75&gt;

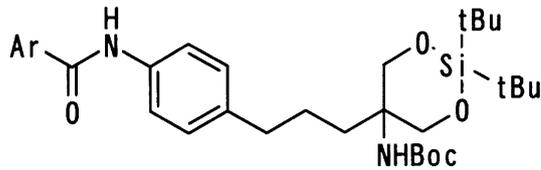
実施例30の化合物とキノリン-2-カルボン酸及びベンゾチアゾール-2-カルボン酸を用い、実施例73と同様の方法で表7に記載の化合物を合成した。

40

【0287】

【表7】

表7



実施例	Ar	収率(%)	性状
74		quant.	無色粉末
75		quant.	淡褐色粉末

10

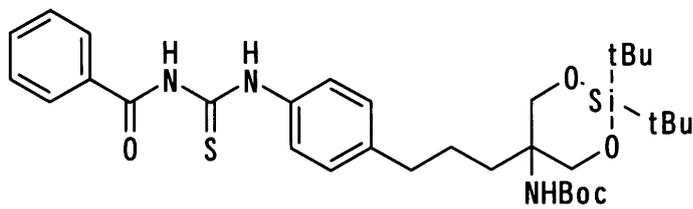
【0288】

&lt;実施例76&gt;

5 [3 [4 (3 ベンゾイルチオウレイド)フェニル]プロピル] 5 t プトキシカルボニルアミノ - 2, 2 ジ - t ブチル - 1, 3, 2 ジオキサシラン

【0289】

【化88】



20

【0290】

ベンゾイルチオイソシアネート (326 mg) のアセトン (10 mL) 溶液に氷冷攪拌下、実施例30の化合物 (929 mg) のアセトン (5 mL) 溶液を10分間かけてゆっくりと滴下した。0 で1時間攪拌後、溶媒を留去した。残さを少量の酢酸エチルで溶解後、多量のヘキサンを加え目的物を析出させた。析出晶を濾取後乾燥し、目的物 (1.14 g) を無色粉末晶として得た。

30

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.05 (9H, s), 1.07 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.57 (4H, br s), 2.60 (2H, br s), 3.90 (2H, d, J = 11.2 Hz), 4.23 (2H, d, J = 11.2 Hz), 4.92 (1H, br s), 7.20 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.90 (2H, d, J = 7.3 Hz), 9.07 (1H, br s), 12.53 (1H, br s).

【0291】

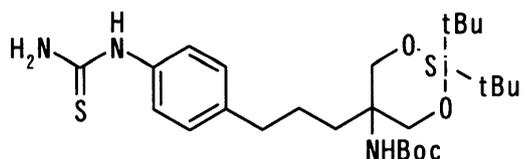
&lt;実施例77&gt;

5 t プトキシカルボニルアミノ - 2, 2 ジ - t ブチル - 5 [3 (4 チオウレイドフェニル)プロピル] 1, 3, 2 ジオキサシラン

【0292】

【化89】

40



## 【0293】

実施例76の化合物(500mg)のTHF(2mL)溶液に氷冷下、飽和アンモニアエタノール溶液(8mL)を加え、常温下、封管中で16時間撈拌した。溶媒を減圧留去し、残さ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2：1～1：1)で精製し、目的物(410mg)を無色アモルファス状物として得た。 10

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.04(9H, s), 1.06(9H, s), 1.41(9H, s), 1.54(2H, br s), 1.62(2H, br s), 2.59(2H, br s), 3.89(2H, d, J=11.2Hz), 4.19(2H, d, J=11.2Hz), 4.92(1H, br s), 6.04(2H, br s), 7.14(2H, d, J=8.3), 7.21(2H, d, J=8.3Hz), 7.83(1H, br s).

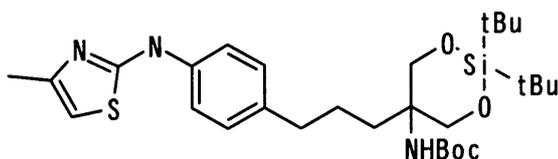
## 【0294】

<実施例78>

5 t-ブトキシカルボニルアミノ-2,2ジ-t-ブチル-5-[3-[4-(4-メチルチアゾール-2-イルアミノ)フェニル]プロピル]-1,3,2ジオキサシラン 20

## 【0295】

【化90】



30

## 【0296】

無水硫酸マグネシウム(500mg)のアセトン(10mL)懸濁液にクロロアセトン(62.3μL)を加えた。加熱還流下、実施例77の化合物(410mg)のアセトン(5mL)溶液を滴下し、2時間加熱還流した。その後、クロロアセトン(62.3μL)を加え、更に5時間加熱還流した。放冷後、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残さ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=5：1～4：1)で精製し、目的物(107mg)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.04(9H, s), 1.06(9H, s), 1.43(9H, s), 1.55(2H, br s), 1.70(2H, br s), 2.29(3H, s), 2.55(2H, t, J=6.8Hz), 3.89(2H, d, J=11.2Hz), 4.22(2H, d, J=11.2Hz), 4.91(1H, br s), 6.16(1H, d, J=1.0Hz), 7.11(2H, d, J=8.3Hz), 7.21(2H, d, J=8.3Hz). 40

## 【0297】

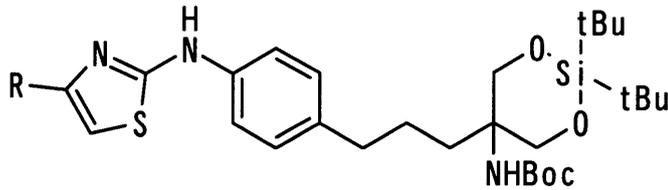
<実施例79、80>

実施例77の化合物と4-フルオロフェナシルブロミド及び4-クロロフェナシルブロミドを用い、実施例78と同様な方法で表8に記載の化合物を合成した。

## 【0298】

【表8】

表8



実施例	R	収率(%)	性状
79	4-F-Ph	83	黄色アモルファス
80	4-Cl-Ph	43	黄色粉末

10

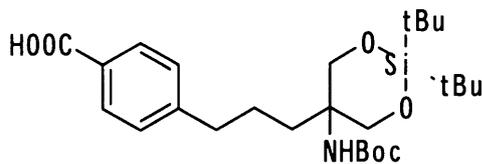
【0299】

&lt;実施例81&gt;

4-[3-(5-t-ブトキシカルボニルアミノ-2,2-ジ-t-ブチル [1,3,2]ジオキサシリナン-5-イル)プロピル]安息香酸

【0300】

【化91】



20

【0301】

アルゴン気流下、実施例28の化合物(529mg)のジエチルエーテル(5mL)溶液に、-78℃下でn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6mol/L, 1.25mL)を滴下し、-78℃で15分更に0℃で30分撹拌した。反応液を再び-78℃に冷却後、炭酸ガスをバブリングさせながら徐々に常温まで昇温させた。希塩酸で中和後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残さ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=2:1~1:1)で精製し、目的物(200mg)を無色粉末晶として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.04 (9H, s), 1.06 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.58 (4H, br s), 2.65 (2H, br s), 3.88 (2H, d,  $J = 11.2\text{ Hz}$ ), 4.22 (2H, d,  $J = 11.2\text{ Hz}$ ), 4.94 (1H, br s), 7.24 (2H, d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ ), 8.01 (2H, d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ ).

【0302】

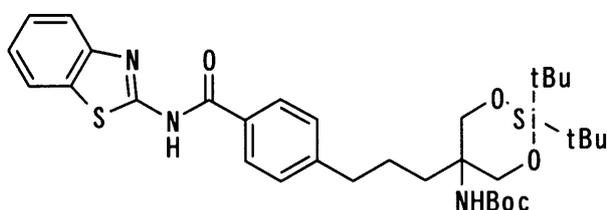
&lt;実施例82&gt;

5-[3-[4-(ベンゾチアゾール-2-イルアミノカルボニル)フェニル]プロピル]-5-t-ブトキシカルボニルアミノ-2,2-ジ-t-ブチル-1,3,2-ジオキサシラン

40

【0303】

【化92】



50

## 【0304】

実施例81の化合物(200mg)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(62.0mg)のDMF(3mL)溶液に、2-アミノベンゾチアゾール(91.3mg)及びN-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩(WSC HCl)(117mg)を加え、常温で2時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水(2回)、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残さ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)で精製し、目的物(160mg)を無色粉末晶として得た。

FABMS [M+H]<sup>+</sup>; 626.

## 【0305】

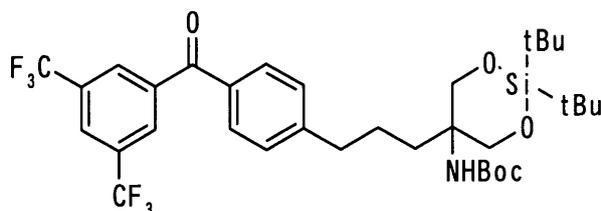
10

<実施例83>

5-[3-[4-(3,5-ビストリフルオロメチルベンゾイル)フェニル]プロピル]5-t-ブトキシカルボニルアミノ-2,2-ジ-t-ブチル-1,3,2-ジオキサシラン

## 【0306】

【化93】



20

## 【0307】

アルゴン気流下、実施例28の化合物(530mg)のジエチルエーテル(10mL)溶液に、-78℃攪拌下、n-ブチルリチウム(1.30mL:1.52mol/Lヘキサン溶液)をゆっくりと加えた。0℃までゆっくりと昇温し、同温にて30分攪拌した。再び-78℃に冷却後、N-メトキシ-N-メチル-3,5-ビストリフルオロメチルベンズアミド(300mg)のジエチルエーテル(3mL)溶液を加えた。THF(5mL)を加え、ゆっくりと0℃まで昇温し、同温にて1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残さ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)で精製し、目的物(220mg)を無色アモルファス状物として得た。

30

FABMS [M+H]<sup>+</sup>; 690.

## 【0308】

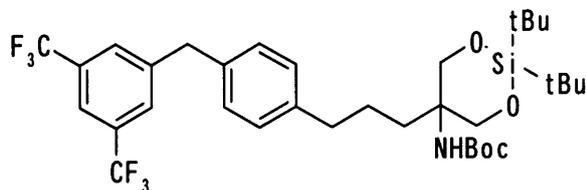
<実施例84>

5-[3-[4-(3,5-ビストリフルオロメチルベンジル)フェニル]プロピル]5-t-ブトキシカルボニルアミノ-2,2-ジ-t-ブチル-1,3,2-ジオキサシラン

40

## 【0309】

【化94】



## 【0310】

50

実施例 83 の化合物 ( 280 mg ) のエタノール ( 10 mL ) 溶液に、10%パラジウム炭素 ( 60 mg ) 及び酢酸 ( 数滴 ) を加え、水素ガス ( 常圧 ) 気流下、常温にて5時間攪拌した。セライトを用い不溶物を濾去し、濾液に少量のトリエチルアミンを加え、減圧濃縮した。残さ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 ) にて精製し、目的物 ( 166 mg ) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 1.05 ( 9 H, s ), 1.06 ( 9 H, s ), 1.42 ( 9 H, s ), 1.52 - 1.60 ( 4 H, br ), 2.56 ( 2 H, t,  $J = 6.0\text{ Hz}$  ), 3.89 ( 2 H, d,  $J = 11.0\text{ Hz}$  ), 4.03 ( 2 H, s ), 4.22 ( 2 H, d,  $J = 11.0\text{ Hz}$  ), 4.91 ( 1 H, br s ), 7.07 ( 2 H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$  ), 7.11 ( 2 H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$  ), 7.62 ( 2 H, s ), 7.72 ( 1 H, s )

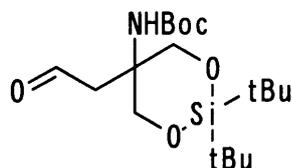
【 0311 】

< 実施例 85 >

5 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 2, 2 - ジ - t - ブチル - 5 - ( 2 - オキソエチル ) - 1, 3, 2 - ジオキサシラン

【 0312 】

【 化 95 】



【 0313 】

実施例 31 の化合物 ( 200 mg ) 及び 4 - メチルモルホリン N - オキシド ( 92 mg ) の塩化メチレン ( 1 mL ) 溶液に、モレキュラーシーブス 4A ( 270 mg ) 及びテトラプロピルアンモニウム過ルテニウム酸塩 ( 10 mg ) を加え、常温にて2時間攪拌した。反応液をそのまま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 = 4 : 1 ) で精製し、目的物 ( 144 mg ) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 1.06 ( 9 H, s ), 1.09 ( 9 H, s ), 1.43 ( 9 H, s ), 2.70 ( 2 H, br ), 4.05 ( 2 H, d,  $J = 11.2\text{ Hz}$  ), 4.29 ( 2 H, d,  $J = 11.2\text{ Hz}$  ), 5.19 ( 1 H, br s ), 9.75 ( 1 H, t,  $J = 2.0\text{ Hz}$  ) .

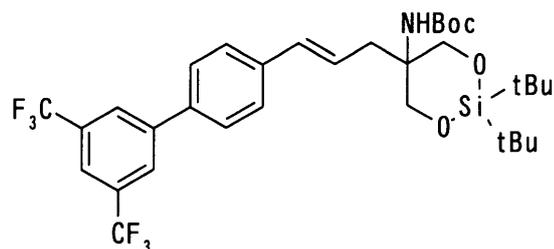
【 0314 】

< 実施例 86 >

5 - [ 3 - ( 3', 5' - ビストリフルオロメチルビフェニル 4 - イル ) アリル ] - 5 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 2, 2 - ジ - t - ブチル - 1, 3, 2 - ジオキサシラン

【 0315 】

【 化 96 】



【 0316 】

10

20

30

40

50

(3,5-ビストリフルオロメチルピフェニル 4-イルメチル)トリフェニルホスホニウムブロミド(250 mg)のTHF(5 mL)懸濁液に、氷冷攪拌下ナトリウム t-ブトキシド(35 mg)を加えた。常温下で1時間攪拌後、氷冷攪拌下実施例85の化合物(144 mg)のTHF(2 mL)溶液を加え、常温下で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンのみ~ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、目的物(139 mg)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.04 (9H, s), 1.06 (9H, s), 1.44 (9H, s), 2.68 (2H, d,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 3.89 (2H, d,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 4.26 (2H, d,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 5.02 (1H, br s), 5.74-5.81 (1H, m), 6.59 (1H, d,  $J=11.7\text{ Hz}$ ), 7.37 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.59 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 8.02 (2H, s).

【0317】

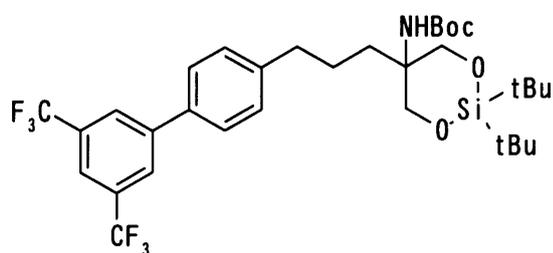
<実施例87>

5-[3-(3',5'-ビストリフルオロメチルピフェニル 4-イル)プロピル]-5-t-ブトキシカルボニルアミノ 2,2-ジ-t-ブチル 1,3,2 ジオキサシラン

【0318】

20

【化97】



【0319】

30

実施例86の化合物(139 mg)のエタノール(10 mL)溶液に10%パラジウム炭素を加え、水素ガス(常圧)気流下、常温にて2時間攪拌した。セライトを用い触媒を濾去し、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみ)で精製し、目的物(146 mg)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.05 (9H, s), 1.06 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.50-1.62 (4H, br), 2.65 (2H, br s), 3.90 (2H, d,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 4.23 (2H, d,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 4.93 (1H, br s), 7.28 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.52 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, br s), 7.99 (1H, br s).

40

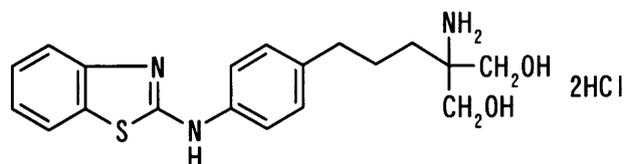
【0320】

<実施例88>

2-アミノ 2-[3-[4-(ベンゾチアゾール-2-イルアミノ)フェニル]プロピル] 1,3-プロパンジオール・二塩酸塩

【0321】

【化98】



## 【0322】

実施例14の化合物(100mg)をエタノール(3mL)と酢酸エチル(1mL)の混合溶媒に溶解させ、氷冷撹拌下、3mol/L塩酸含有酢酸エチル(2mL)を加えた。常温で20時間撹拌後、酢酸エチル(50mL)で希釈した。析出晶を濾取後、乾燥し、

10

目的物(60.1mg)を無色粉末晶(吸湿性大)として得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.57(4H, br s), 2.54(2H, br s), 3.44(2H, d,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 3.47(2H, d,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 7.13-7.17(1H, m), 7.20(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.29-7.34(1H, m), 7.57(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.69(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.73(3H, br s), 7.79(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 10.57(2H, br s).

FABMS [M+H] $^+$ ; 358.

## 【0323】

<実施例89~97>

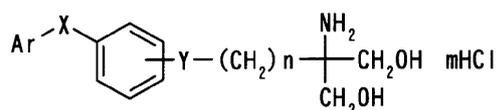
20

実施例15~23の化合物を用い、実施例88と同様な方法で表9に記載の化合物を合成した。

## 【0324】

## 【表9】

表9



実施例	Ar	X	<i>m</i> -, <i>p</i> -	Y	n	収率(%)	性状	FABMS [M+H] $^+$	融点(°C)
89		NH	<i>p</i> -	CH <sub>2</sub>	1	81	無色粉末	344	
90		NH	<i>p</i> -	CH <sub>2</sub>	3	24	無色アモルファス	372	
91		NH	<i>p</i> -	0	2	23*	無色粉末	360	
92		NH	<i>m</i> -	CH <sub>2</sub>	2	79	無色粉末	358	
93		NHCH <sub>2</sub>	<i>p</i> -	CH <sub>2</sub>	2	97	無色アモルファス	372	
94		NEt	<i>p</i> -	CH <sub>2</sub>	2	78	無色油状	389	
95		-	<i>p</i> -	CH <sub>2</sub>	2	74	淡黄色粉末	342 (EI [M $^+$ ])	
96		-	<i>p</i> -	CH <sub>2</sub>	2	quant.	黄色アモルファス	354	
97		NH	<i>p</i> -	CH <sub>2</sub>	2	78	黄色粉末	359	148-150

30

40

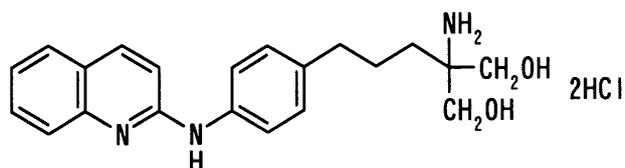
\*前工程からのトータル収率

## 【0325】

50

< 実施例 98 >

2 - アミノ 2 [ 3 [ 4 (キノリン - 2 イルアミノ ) フェニル ] プロピル ] 1  
 , 3 プロパンジオール・二塩酸塩  
 【 0 3 2 6 】  
 【 化 9 9 】



10

【 0 3 2 7 】

実施例 32 の化合物 ( 30 mg ) の THF ( 1 mL ) 溶液に 1 M テトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド THF 溶液 ( 1 mL ) を加え、常温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残さ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 = 1 : 1 ) で精製し、淡黄色の油状物を得た。これをエタノール ( 2 mL ) 、酢酸エチル ( 2 mL ) に溶解し、3 mol / L 塩酸含有酢酸エチル ( 2 mL ) を加え、常温で 5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、目的物 ( 8 mg ) を黄色アモルファス状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz , DMSO -  $d_6$  ) 1 . 45 ( 2 H , br m ) , 1 . 59 ( 2 H , br m ) , 2 . 53 ( 2 H , br ) , 3 . 43 ( 4 H , br ) , 4 . 91

( 1 H , br ) , 7 . 03 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 8 \text{ Hz}$  ) , 7 . 15 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 5 \text{ Hz}$  ) , 7 . 27 ( 1 H , t ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  ) , 7 . 56 ( 1 H , t ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  ) , 7 . 64 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  ) , 7 . 70 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  ) , 7 . 88 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 5 \text{ Hz}$  ) , 8 . 02 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 8 \text{ Hz}$  ) , 9 . 34 ( 1 H , s ) .

FABMS [ M + H ]  $^+$  ; 352 .

融点 128 - 130 .

30

【 0 3 2 8 】

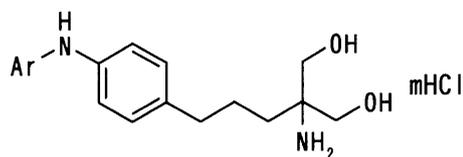
< 実施例 99 ~ 148 >

実施例 33 ~ 75、78 ~ 80、82 ~ 84 及び 87 を用い、実施例 98 と同様な方法によって表 10、11 に記載の化合物を合成した。

【 0 3 2 9 】

【 表 10 】

表10



実施例	Ar	収率(%)	性状	FABMS [M+H] <sup>+</sup>	融点(°C)
99		quant.	黄色アモルファス	303	
100		quant.	黄色アモルファス	371	
101		86	淡褐色アモルファス	342	
102		58	淡黄色アモルファス	341	
103		74	無色粉末	355	158-160
104		88	淡黄色アモルファス	372	
105		73	淡褐色アモルファス	372	
106		72	淡褐色アモルファス	426	
107		90	淡黄色アモルファス	402	
108		74	淡黄色アモルファス	486	
109		quant.	淡黄色アモルファス	372	
110		31*	褐色アモルファス	374	
111		86	淡黄色アモルファス	388	
112		74	無色アモルファス	472	
113		68	淡褐色アモルファス	600	
114		quant. *	無色アモルファス	402	
115		63	黄色アモルファス	322	
116		81	淡黄色粉末	402	141-143
117		77	淡黄色粉末	418	205(decomp.)

\*前工程からのトータル収率

【 0 3 3 0 】

【 表 1 1 】

10

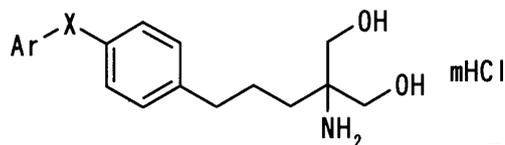
20

30

40

50

表11



実施例	Ar	X	収率(%)	性状	FABMS [M+H] <sup>+</sup>	融点(°C)
118	3-F-Ph	NH	73	褐色アモルファス	319	
119	4-F-Ph	NH	99	淡褐色アモルファス	319	
120	3-Cl-Ph	NH	76	淡褐色アモルファス	335	
121	4-Cl-Ph	NH	75	緑色アモルファス	335	
122	3-Br-Ph	NH	79	淡褐色アモルファス	379	
123	4-Br-Ph	NH	87	淡褐色アモルファス	379	
124	4-Et-Ph	NH	87	褐色アモルファス	329	
125	3-iPr-Ph	NH	86	黄色油状	343	
126	3-Ph-Ph	NH	91	淡黄色油状	377	
127	4-Ph-Ph	NH	89	淡褐色アモルファス	377	
128	3-MeO-Ph	NH	89	淡褐色アモルファス	331	
129	4-MeO-Ph	NH	85	淡褐色アモルファス	331	
130	3-NO <sub>2</sub> -Ph	NH	26*	黄色アモルファス	346	
131	3-NH <sub>2</sub> -Ph	NH	44*	褐色アモルファス	316	
132	3,4-F-Ph	NH	90	淡褐色アモルファス	337	
133	3,5-F-Ph	NH	81	淡褐色アモルファス	337	
134	3,5-Cl-Ph	NH	75	淡褐色アモルファス	369	
135	3,4-MeO-Ph	NH	67	淡黄色アモルファス	361	
136	3,5-CF <sub>3</sub> -Ph	NH	84	淡褐色アモルファス	437	
137	2-Naphtyl	NH	64	淡緑色アモルファス	351	
138		NH	91	黄色アモルファス	352	
139		CH <sub>2</sub> NH	quant.	褐色アモルファス	372	
140	3,5-F-Ph	CH <sub>2</sub> NH	95	無色粉末	351	140-142
141	3,5-Cl-Ph	CH <sub>2</sub> NH	67	淡黄色アモルファス	383	
142		CONH	50	淡褐色アモルファス	386	
143		CONH	85	黄色粉末	380	179-181
144	3,5-Cl-Ph	CONH	75	無色粉末	397	250(decomp.)
145		NHCO	57	無色粉末	386	148-150
146**	3,5-CF <sub>3</sub> -Ph	CO	90	褐色油状	450	
147	3,5-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub>	17	淡緑色アモルファス	436	
148	3,5-CF <sub>3</sub> -Ph	-	77	淡黄色粉末	422	

\*前工程からのトータル収率、\*\*トリフルオロ酢酸塩

10

20

30

40

50

## 【0331】

次に本発明化合物について、有用性を裏付ける成績を実験例によって示す。

## 【0332】

&lt;実験例1&gt; マウス宿主対移植片拒絶反応に対する被験化合物の抑制作用

トランスプランテーション(Transplantation)、第55巻、第3号、第578-591頁、1993年、に記載の方法を参考にして行った。BALB/c系雄性マウス8~11週齢(日本クレア)から脾臓を採取した。脾臓は、リン酸緩衝生理食塩水(PBS(-)、日水製薬)またはRPMI-1640培地(ギブコ)中に取り出し、ステンレス・メッシュを通過させることにより、または、スライドガラス2枚ですり潰しセルストレーナー(70ミクロン、ファルコン)を通過させることにより脾細胞浮遊液にし

た。この脾細胞浮遊液を遠心して上清を除去した後、塩化アンモニウム - トリス等張緩衝液を加えて赤血球を溶血させた。PBS (-) または RPMI - 1640 培地で3回遠心洗浄した後、RPMI - 1640 培地に浮遊した。これに最終濃度が  $25 \mu\text{g}/\text{mL}$  となるようにマイトマイシンC (協和醗酵) を加え、 $37^\circ\text{C}$ 、 $5\% \text{CO}_2$  下で30分間培養した。PBS (-) または RPMI - 1640 培地で3回遠心洗浄した後、RPMI - 1640 培地に  $2.5 \times 10^8$  個/mL となるように浮遊し、これを刺激細胞浮遊液とした。刺激細胞浮遊液  $20 \mu\text{L}$  ( $5 \times 10^6$  個/匹) を、27G 針およびマイクロシリンジ (ハミルトン) を用いて C3H/HeN 系雄性マウス8週齢 (日本クレア) の右後肢足蹠部皮下に注射した。正常対照群には、RPMI - 1640 培地のみを注射した。4日後に、右膝下リンパ節を摘出し、メトラー AT 201 型電子天秤 (メトラー・トレド) を用いて重量を測定した。被験化合物は、刺激細胞注射日から3日後まで、1日1回、計4回、連日腹腔内投与した。対照群には、被験化合物の調製に用いたものと同じ組成の溶媒を投与した。表12に示す。なお、抑制率は下記の計算式を用いて算出した。

10

【0333】

【数1】

$$\text{抑制率}(\%) = \frac{(\text{陽性対照群の右膝下リンパ節重量}) - (\text{被験化合物群の右膝下リンパ節重量})}{(\text{陽性対照群の右膝下リンパ節重量}) - (\text{正常対照群の右膝下リンパ節重量})} \times 100$$

【0334】

20

【表12】

実施例番号	投与量(mg/kg)	抑制率(%)
88	30	64
108	30	75
117	30	50
134	30	52
136	30	61

30

【0335】

< 実験例2 > マウス遅延型過敏反応に対する被験化合物の抑制作用  
メソッフ・イン・エンザイモロジー (Methods in Enzymology)、第300巻、第345 - 363頁、1999年に記載の方法を参考にして行った。1% (v/v) となるように1-フルオロ-2,4-ジニトロベンゼン (DNFB、ナカライテスク) をアセトン:オリブ油 (4:1) 混合液に溶解した。1% DNFB 溶液を BALB/c 系雄性マウス (日本クレア) 8または9週齢の左右後肢足蹠部に  $10 \mu\text{L}$  ずつ塗布して抗原感作を行った。正常対照群には、アセトン:オリブ油 (4:1) 混合液のみを塗布した。この抗原感作を2日連続して行い、これを0日目および1日目とした。5日目に同抗原を耳にチャレンジして遅延型過敏反応を惹起した。まず、抗原チャレンジ前の左右耳厚をダイヤルシクネスゲージ G (0.01 - 10 mm、尾崎製作所) を用いて測定した。次に、被験化合物を腹腔内投与した。対照群には被験化合物の調製に用いたものと同じ組成の溶媒を投与した。30分後、アセトン:オリブ油 (4:1) 混合液に溶解した 0.2% (v/v) DNFB 溶液を左右耳の表裏に  $10 \mu\text{L}$  ずつ塗布 ( $20 \text{mL}/\text{耳塗布}$ ) し、抗原チャレンジを行った。左耳には、溶媒のみをチャレンジした。24時間後に左右の耳厚を測定し、耳厚増加量を求めた。左右耳の耳厚増加量の平均を各個体のデータとした。結果を表13に示す。なお、抑制率は下記の計算式を用いて算出した。

40

【0336】

【数2】

50

$$\text{抑制率(\%)} = \frac{(\text{陽性対照群の耳厚増加量}) - (\text{被験化合物群の耳厚増加量})}{(\text{陽性対照群の耳厚増加量}) - (\text{正常対照群の耳厚増加量})} \times 100$$

【 0 3 3 7 】

【 表 1 3 】

実施例番号	投与量 (mg/kg)	抑制率 (%)
88	100	81
98	3	75

10

【 0 3 3 8 】

以上のように、一般式 ( 1 ) で表される本発明化合物は動物実験モデルにおいてその有効性が確認された。

【 0 3 3 9 】

【 発明の効果 】

上述のように、本発明は、新規な 2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオール誘導体、特にアミノ基、アミド基及びメチレン鎖などのスペーサーを用い二つの芳香環を連結させた 2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオール誘導体が強力な免疫抑制作用を有することを見出したものである。このような免疫抑制作用を有する化合物は、臓器移植および骨髄移植における拒絶反応の予防または治療薬、自己免疫疾患の予防または治療薬、関節リウマチの予防または治療薬、乾癬またはアトピー性皮膚炎の予防または治療薬及び気管支喘息または花粉症の予防または治療薬として有用である。

20

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/426	A 6 1 K 31/426	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/428	A 6 1 K 31/428	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/437	A 6 1 K 31/437	4 H 0 0 6
A 6 1 K 31/47	A 6 1 K 31/47	4 H 0 4 9
A 6 1 K 31/505	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/519	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/02	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 27/14	A 6 1 P 27/14	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/00	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 37/08	A 6 1 P 37/08	
C 0 7 C 215/28	C 0 7 C 215/28	
C 0 7 C 229/38	C 0 7 C 229/38	
C 0 7 C 271/28	C 0 7 C 271/28	
C 0 7 D 215/38	C 0 7 D 215/38	
C 0 7 D 235/30	C 0 7 D 235/30	A
C 0 7 D 239/42	C 0 7 D 239/42	Z
C 0 7 D 263/58	C 0 7 D 263/58	
C 0 7 D 277/20	C 0 7 D 277/82	
C 0 7 D 277/42	C 0 7 D 495/04	1 0 5 Z
C 0 7 D 277/82	C 0 7 D 513/04	3 4 3
C 0 7 D 495/04	C 0 7 F 7/18	S
C 0 7 D 513/04	C 0 7 F 7/18	T
C 0 7 F 7/18	C 0 7 F 7/18	U
	C 0 7 D 277/42	

(72)発明者 澤田 孝之  
埼玉県さいたま市大宮区大成町3 - 5 1 0 - 5

(72)発明者 栗山 和彦  
栃木県小山市乙女1 - 7 - 1 6

(72)発明者 岩浪 哲  
茨城県猿島郡総和町大堤1 2 3 - 2

Fターム(参考) 4C031 JA02

4C033 AD09 AD13 AE13  
4C056 AA01 AB01 AC02 AD03 AE03 CA25 CC01 CD01  
4C071 AA01 BB01 CC02 CG21 EE13 FF05 HH18 HH19 JJ01 LL01  
4C072 AA01 BB02 CC02 CC16 EE13 FF07 GG08 HH01 UU01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC39 BC42 BC70 BC82 BC84 CB26  
CB27 MA66 NA14 ZA59 ZA89 ZA96 ZB08 ZB13 ZB15  
4C206 AA01 AA02 AA03 FA08 FA10 FA31 MA04 MA86 NA14 ZA59  
ZA89 ZA96 ZB08 ZB13 ZB15  
4H006 AA01 AA03 AB22 BJ50 BM30 BM72 BM73 BT12 BU32 RA36  
4H049 VN01 VP01 VQ87 VR22 VR42 VW01