

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4068802号
(P4068802)

(45) 発行日 平成20年3月26日(2008.3.26)

(24) 登録日 平成20年1月18日(2008.1.18)

(51) Int.Cl.		F I
C07C 317/24	(2006.01)	C O 7 C 317/24
A61K 31/122	(2006.01)	A 6 1 K 31/122
A61K 31/341	(2006.01)	A 6 1 K 31/341
A61K 31/381	(2006.01)	A 6 1 K 31/381
A61K 31/404	(2006.01)	A 6 1 K 31/404

請求項の数 1 (全 155 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-366579 (P2000-366579)	(73) 特許権者	305042057
(22) 出願日	平成12年12月1日(2000.12.1)		メルク フロスト カナダ リミテッド
(62) 分割の表示	特願平9-515371の分割		カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ
原出願日	平成8年10月9日(1996.10.9)		・3・エル・1、カークランド、トランス
(65) 公開番号	特開2001-199954 (P2001-199954A)		ーカナダ・ハイウエイ・16711
(43) 公開日	平成13年7月24日(2001.7.24)	(74) 代理人	100062007
審査請求日	平成15年9月17日(2003.9.17)		弁理士 川口 義雄
(31) 優先権主張番号	60/005, 371	(74) 代理人	100114188
(32) 優先日	平成7年10月13日(1995.10.13)		弁理士 小野 誠
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100119253
(31) 優先権主張番号	9602939.2		弁理士 金山 賢教
(32) 優先日	平成8年2月13日(1996.2.13)	(74) 代理人	100103920
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 大崎 勝真
(31) 優先権主張番号	60/011, 637	(74) 代理人	100124855
(32) 優先日	平成8年2月14日(1996.2.14)		弁理士 坪倉 道明
(33) 優先権主張国	米国 (US)		最終頁に続く

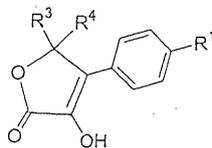
(54) 【発明の名称】 COX-2インヒビターとしての(メチルスルホニル)フェニル-2-(5H)-フラノン類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

次式の化合物又はその薬物的に許容される塩。

【化1】



[式中、

R¹ は、SO₂CH₃であり、

R³ は、水素、C₁₋₆アルキル、又はC₁₋₆フルオロアルキルであり、

R⁴ は、水素、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルコキシ、又は-OHである。]

【発明の詳細な説明】

【0001】

関連特許出願データ

本件PCT出願は、優先権として、1995年10月13日付けで出願した米国特許出願第60/005,371号及び1996年2月14日付けで出願した米国特許出願第60/011637号を主張する。本件PCT出願はまた、優先権として、1996年2月13日付けで出願した英国特許出願第9602939.2号及び1996年3月18日付けで出

願した英国特許出願第 9 6 0 5 6 4 5 . 2 号を主張する。

【 0 0 0 2 】

発明の背景

本発明は、シクロオキシゲナーゼ仲介疾患の治療方法及びそのための或る種の薬物組成物に関する。

【 0 0 0 3 】

非ステロイド性抗炎症薬は、それらの抗炎症性、鎮痛及び解熱活性の大部分を発揮し、シクロオキシゲナーゼとしても知られている、プロスタグランジン G / H シンターゼの阻害によりホルモン誘導子宮収縮及び或る種のガン増殖を阻害する。最初は、シクロオキシゲナーゼの一つの形のみが知られており、これは最初にウシ精小胞で同定されたようなシクロオキシゲナーゼ - 1 (COX - 1) 又は構成酵素に対応した。更に最近、シクロオキシゲナーゼの第二誘導形であるシクロオキシゲナーゼ - 2 (COX - 2) についての遺伝子が、最初にニワトリ、マウス及びヒト起源からクローン化され、配列決定されそしてキャラクタリゼーションされた。この酵素は、ヒツジ、マウス及びヒトを含む種々の起源からクローン化され、配列決定されそしてキャラクタリゼーションされた COX - 1 とは全く異なる。シクロオキシゲナーゼの第二形である COX - 2 は、ミトゲン、エンドトキシン、ホルモン、サイトカイン及び成長因子を含む多数の試薬によって、急速に且つ容易に誘導し得る。プロスタグランジンは生理学的役割と病理学的役割との両方を有するので、本発明者等は、構成酵素である COX - 1 は大部分、プロスタグランジンの内因性基礎遊離 (basal release) の原因であり、それで、胃腸完全性 (integrity) 及び腎臓血流の維持のようなその生理学的機能に於いて重要であると結論付けた。反対に、本発明者等は、誘導形である COX - 2 は主として、酵素の急速な誘導が炎症性剤、ホルモン、成長因子及びサイトカインのような試薬にตอบสนองして生じる、プロスタグランジンの病理学的効果の原因であると結論付けた。それで、COX - 2 の選択的インヒビターは、従来非ステロイド性抗炎症薬に対して類似の抗炎症性、解熱性及び鎮痛性を有し、更に、ホルモン誘導子宮収縮を阻害し、潜在的な制ガン効果を有するであろうが、機序ベースの副作用の幾つかを誘発するための減少した能力を有するであろう。特に、このような化合物は、胃腸毒性のための低下した潜在能力、腎副作用のための低下した潜在能力、出血時間への減少した影響及び多分アスピリン感受性喘息被検者に於ける喘息発作を誘発するための減少した能力を有するはずである。

【 0 0 0 4 】

更に、このような化合物はまた、収縮性プロスタノイドの合成を防止することによって、プロスタノイド誘発平滑筋収縮も阻害するであろうし、それゆえ月経困難症、早期分娩、喘息及び好酸球関連疾患の治療で使用されるものであろう。これはまた、アルツハイマー病の治療で、特に閉経後の女性に於ける骨損失を減少させるために (即ち、骨粗鬆症の治療) 及び緑内障の治療のために使用されるものであろう。

【 0 0 0 5 】

シクロオキシゲナーゼ - 2 インヒビターの潜在的有用性の概略の説明は、John Vane による論文、Nature、367 巻、215 ~ 216 頁、1994 年及び Drug News and Perspectives、7 巻、501 ~ 512 頁、1994 年に於ける論文に記載されている。

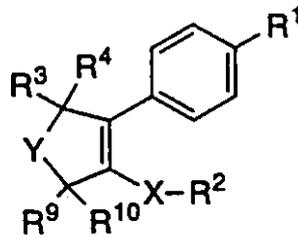
【 0 0 0 6 】

発明の要約

本発明は、式 I の新規な化合物並びにシクロオキシゲナーゼ - 2 仲介疾患の治療が必要な患者に、非毒性の治療的に有効量の式 I の化合物を投薬することからなるシクロオキシゲナーゼ - 2 仲介疾患の治療方法を包含する。

【 0 0 0 7 】

【 化 3 】



I

10

【0008】

本発明はまた、式Iの化合物からなるシクロオキシゲナーゼ - 2 仲介疾患の治療のための或る種の薬物組成物を包含する。

【0009】

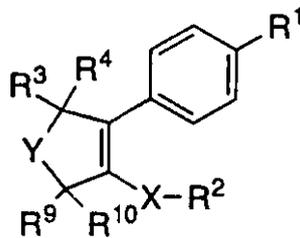
発明の詳細な説明

本発明は、式Iの新規な化合物又はその薬物的に許容される塩並びにシクロオキシゲナーゼ - 2 仲介疾患の治療が必要な患者に、非毒性の治療的に有効量の式Iの化合物又はその薬物的に許容される塩を投薬することからなるシクロオキシゲナーゼ - 2 仲介疾患の治療方法を包含する。

20

【0010】

【化4】



I

30

【0011】

式Iに於いて、

Xは、

- (a) CH₂、
- (b) CHOH、
- (c) CO、
- (d) O、
- (e) S、及び
- (f) N(R¹⁵)

からなる群から選択され、但し、R³及びR⁴が

- (1) 共に水素、
- (2) 共にC₁₋₁₀アルキル又は
- (3) それらが結合している炭素と一緒に結合して、3、4、5、6又は7個の原子の飽和単環式炭素環を形成する

以外であるとき、XはCO、O、S又はN(R¹⁵)から選択される、

Yは、

- (a) C(R¹¹)(R¹²)、
- (b) CO、

40

50

(c) O、及び

(d) S

からなる群から選択され、

R¹ は、

- (a) SO₂CH₃、
- (b) SO₂NR¹⁶R¹⁷、
- (c) SO₂NHC(O)CF₃、
- (d) S(O)(NH)NH₂、
- (e) S(O)(NH)NHC(O)CF₃、
- (f) P(O)(CH₃)NH₂、及び
- (g) P(O)(CH₃)₂

10

からなる群から選択され、

R² は、

- (a) C₁₋₁₀ アルキル、
- (b) モノ -、ジ - 又はトリ - 置換フェニル又はナフチル (但し、置換基は、
- (1) 水素、
- (2) ハロ、
- (3) C₁₋₁₀ アルコキシ、
- (4) C₁₋₁₀ アルキルチオ、
- (5) CN、
- (6) C₁₋₆ フルオロアルキル、
- (7) C₁₋₁₀ アルキル、
- (8) N₃、
- (9) -CO₂H、
- (10) -CO₂-C₁₋₁₀ アルキル、
- (11) -C(R⁵)(R⁶)-OH、
- (12) -C(R⁵)(R⁶)-O-C₁₋₄ アルキル、
- (13) -C₁₋₆ アルキル-CO₂-R⁵、
- (14) ベンジルオキシ、
- (15) -O-(C₁₋₆ アルキル)-CO₂R⁵、及び
- (16) -O-(C₁₋₆ アルキル)-NR⁵R⁶

20

からなる群から選択される)、

(c) モノ -、ジ - 又はトリ - 置換ヘテロアリール (但し、ヘテロアリールは、5個の原子の単環式芳香族環であり、該環は、S、O若しくはNである1個のヘテロ原子及び任意に1、2若しくは3個の追加のN原子を有するか又はヘテロアリールは、6個の原子の単環式環であり、該環は、Nである1個のヘテロ原子及び任意に1、2若しくは3個の追加のN原子を有し、置換基は、

- (1) 水素、
- (2) ハロ、
- (3) C₁₋₁₀ アルキル、
- (4) C₁₋₁₀ アルコキシ、
- (5) C₁₋₁₀ アルキルチオ、
- (6) CN、
- (7) CF₃、
- (8) N₃、
- (9) -C(R⁵)(R⁶)-OH、
- (10) -C(R⁵)(R⁶)-O-C₁₋₁₀ アルキル、及び
- (11) C₁₋₆ フルオロアルキル

40

からなる群から選択される)、

(d) モノ - 又はジ - 置換ベンゾ複素環 (但し、複素環は、O、S又はNから独立に選択

50

された1個又は2個のヘテロ原子を含有してよい5、6又は7員環であり、これにはカルボニル基又はスルホニル基が含有されてよく、置換基は、

- (1) 水素、
- (2) ハロ、
- (3) C_{1-10} アルキル、
- (4) C_{1-10} アルコキシ、
- (5) C_{1-10} アルキルチオ、
- (6) CN、
- (7) CF_3 、
- (8) N_3 、
- (9) $-C(R^5)(R^6)-OH$ 、
- (10) $-C(R^5)(R^6)-O-C_{1-10}$ アルキル、及び
- (11) C_{1-6} フルオロアルキル

からなる群から選択される)、

(e) O、S又はNから選択された1個又は2個のヘテロ原子を含有し、そして任意にカルボニル基又はスルホニル基を含有する、5、6又は7員のヘテロシクロアルキル基、

(f) モノ-又はジ-置換ベンゾ炭素環(但し、炭素環は、任意にカルボニル基を含有する5、6又は7員環であり、置換基は、

- (1) 水素、
- (2) ハロ、
- (3) C_{1-10} アルキル、
- (4) C_{1-10} アルコキシ、
- (5) C_{1-10} アルキルチオ、
- (6) CN、
- (7) CF_3 、
- (8) N_3 、
- (9) $-C(R^5)(R^6)-OH$ 、
- (10) $-C(R^5)(R^6)-O-C_{1-10}$ アルキル、及び
- (11) C_{1-6} フルオロアルキル

からなる群から選択される)、

(g) O、S又はNから独立に選択される2~5個のヘテロ原子を含有する、8、9又は10員のモノ-又はジ-置換二環式ヘテロアリール(但し、各環は少なくとも1個のヘテロ原子を含有し、置換基は、

- (1) 水素、
- (2) ハロ、
- (3) C_{1-10} アルキル、
- (4) C_{1-10} アルコキシ、
- (5) C_{1-10} アルキルチオ、
- (6) CN、
- (7) CF_3 、
- (8) N_3 、
- (9) $-C(R^5)(R^6)-OH$ 、
- (10) $-C(R^5)(R^6)-O-C_{1-10}$ アルキル、及び
- (11) C_{1-6} フルオロアルキル

からなる群から選択される)、

からなる群から選択され、

R^3 は、水素、 C_{1-10} アルキル、 CH_2OR^7 、CN、 CH_2CN 、 C_{1-6} フルオロアルキル、F、 $CON(R^7)_2$ 、モノ-若しくはジ-置換フェニル、モノ-若しくはジ-置換ベンジル、モノ-若しくはジ-置換ヘテロアリール又はモノ-若しくはジ-置換ヘテロアリールメチル(但し、置換基は、

10

20

30

40

50

- (1) 水素、
 (2) ハロ、
 (3) C_{1-6} アルキル、
 (4) C_{1-6} アルコキシ、
 (5) C_{1-6} アルキルチオ、
 (6) CN、
 (7) CF_3 、
 (8) N_3 、
 (9) $-C(R^5)(R^6)-OH$ 、
 (10) $-C(R^5)(R^6)-O-C_{1-4}$ アルキル、及び 10
 (11) C_{1-6} フルオロアルキル
 からなる群から選択される)であり、
 R^4 は、
 (a) 水素、
 (b) C_{1-10} アルキル、
 (c) C_{1-10} アルコキシ、
 (d) C_{1-10} アルキルチオ、
 (e) $-OH$ 、
 (f) $-OCOR^7$ 、
 (g) $-SH$ 、 20
 (h) $-SCOR^7$ 、
 (i) $-OCO_2R^8$ 、
 (j) $-SCO_2R^8$ 、
 (k) $OCON(R^7)_2$ 、
 (l) $SCON(R^7)_2$ 、及び
 (m) C_{1-6} フルオロアルキル
 であるか又は R^3 と R^4 とは、それらが結合している炭素と一緒に、3、4、5、6又は
 7個の原子の飽和単環式炭素環を形成し、
 R^5 及び R^6 は、それぞれ独立に、
 (a) 水素、及び 30
 (b) C_{1-10} アルキル
 からなる群から選択されるか又は R^5 と R^6 とは、それらが結合している原子と一緒に、
 3、4、5、6又は7個の原子の飽和単環式環を形成し、
 各 R^7 は独立に、
 (a) 水素、
 (b) C_{1-6} アルキル、
 (c) フェニル又はモノ置換フェニル(但し、置換基は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6}
 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、CN又は CF_3 であってよい)、及び
 (d) ベンジル又はモノ置換ベンジル(但し、置換基は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6}
 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、CN又は CF_3 であってよい) 40
 からなる群から選択されるか又は2個の R^7 基は、それらが結合している窒素と一緒に、
 任意に追加のO、S若しくは NR^5 を含有する、5、6若しくは7個の原子の飽和単環式
 環を形成し、
 各 R^8 は独立に、
 (a) C_{1-6} アルキル、
 (b) フェニル又はモノ置換フェニル(但し、置換基は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6}
 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、CN又は CF_3 であってよい)、及び
 (c) ベンジル又はモノ置換ベンジル(但し、置換基は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6}
 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、CN又は CF_3 であってよい)
 からなる群から選択され、 50

R^9 及び R^{10} は、独立に、

(a) 水素、及び

(b) C_{1-7} アルキル

からなる群から選択されるか又は R^9 と R^{10} とは、それらが結合している炭素原子と一緒に、カルボニル又はチオカルボニル基を形成し、

R^{11} 及び R^{12} は、独立に、

(a) 水素、

(b) モノ - 若しくはジ - 置換フェニル、モノ - 若しくはジ - 置換ベンジル、モノ - 若しくはジ - 置換ヘテロアリール又はモノ - 若しくはジ - 置換ヘテロアリールメチル (但し、置換基は、

10

(1) 水素、

(2) フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨード、

(3) C_{1-6} アルキル、

(4) C_{1-6} アルコキシ、

(5) C_{1-6} アルキルチオ、

(6) CN、

(7) CF_3 、

(8) N_3 、

(9) $-C(R^{13})(R^{14})-OH$ 、

(10) $-C(R^{13})(R^{14})-O-C_{1-4}$ アルキル、及び

20

(11) C_{1-6} フルオロアルキル

からなる群から選択される)、又は

(c) C_{1-7} アルキル、 CH_2OR^7 、CN、 CH_2CN 、

C_{1-6} フルオロアルキル、 $CON(R^7)_2$ 、F 若しくは OR^7

であるか又は R^{11} と R^{12} とは、それらが結合している炭素と一緒に、3、4、5、6 若しくは7個の原子の飽和単環式炭素環を形成し、

R^{13} 及び R^{14} は、独立に、

(a) 水素、及び

(b) C_{1-7} アルキル

からなる群から選択されるか又は R^{13} と R^{14} とは、それらが結合している炭素と一緒に、カルボニル、 $-C(=S)-$ 又は3、4、5、6 若しくは7個の原子の飽和単環式炭素環を形成し、

30

R^{15} は、

(a) 水素、

(b) C_{1-10} アルキル、

(c) モノ -、ジ - 又はトリ - 置換フェニル又はナフチル (但し、置換基は、

(1) 水素、

(2) ハロ、

(3) C_{1-10} アルコキシ、

(4) C_{1-10} アルキルチオ、

40

(5) CN、

(6) C_{1-6} フルオロアルキル、

(7) C_{1-10} アルキル、

(8) N_3 、

(9) $-CO_2H$ 、

(10) $-CO_2-C_{1-10}$ アルキル、

(11) $-C(R^5)(R^6)-OH$ 、

(12) $-C(R^5)(R^6)-O-C_{1-4}$ アルキル、及び

(13) $-C_{1-6}$ アルキル $-CO_2-R^5$ 、

(14) ベンジルオキシ、

50

(15) - O - (C₁₋₆ アルキル) - CO₂ R⁵、及び
 (16) - O - (C₁₋₆ アルキル) - NR⁵ R⁶

からなる群から選択される)、

(d) モノ -、ジ - 又はトリ - 置換ヘテロアリアル、但し、ヘテロアリアルは、5個の原子の単環式芳香族環であり、該環は、S、O若しくはNである1個のヘテロ原子及び任意に1、2若しくは3個の追加のN原子を有するか又はヘテロアリアルは、6個の原子の単環式環であり、該環は、Nである1個のヘテロ原子及び任意に1、2若しくは3個の追加のN原子を有し、置換基は、

(1) 水素、

(2) ハロ、

(3) C₁₋₁₀ アルキル、

(4) C₁₋₁₀ アルコキシ、

(5) C₁₋₁₀ アルキルチオ、

(6) CN、

(7) CF₃、

(8) N₃、

(9) - C(R⁵)(R⁶) - OH、

(10) - C(R⁵)(R⁶) - O - C₁₋₁₀ アルキル、及び

(11) C₁₋₆ フルオロアルキル

からなる群から選択される)、

(e) モノ - 又はジ - 置換ベンゾ複素環 (但し、複素環は、O、S又はNから独立に選択された1個又は2個のヘテロ原子を含有してよい5、6又は7員環であり、これにはカルボニル基又はスルホニル基が含有されてよく、置換基は、

(1) 水素、

(2) ハロ、

(3) C₁₋₁₀ アルキル、

(4) C₁₋₁₀ アルコキシ、

(5) C₁₋₁₀ アルキルチオ、

(6) CN、

(7) CF₃、

(8) N₃、

(9) - C(R⁵)(R⁶) - OH、

(10) - C(R⁵)(R⁶) - O - C₁₋₁₀ アルキル、及び

(11) C₁₋₆ フルオロアルキル

からなる群から選択される)、

(f) O、S又はNから選択された1個又は2個のヘテロ原子を含有し、そして任意にカルボニル基又はスルホニル基を含有する、5、6又は7員のヘテロシクロアルキル基、

(g) モノ - 又はジ - 置換ベンゾ炭素環 (但し、炭素環は、任意にカルボニル基を含有する5、6又は7員環であり、置換基は、

(1) 水素、

(2) ハロ、

(3) C₁₋₁₀ アルキル、

(4) C₁₋₁₀ アルコキシ、

(5) C₁₋₁₀ アルキルチオ、

(6) CN、

(7) CF₃、

(8) N₃、

(9) - C(R⁵)(R⁶) - OH、

(10) - C(R⁵)(R⁶) - O - C₁₋₄ アルキル、及び

(11) C₁₋₆ フルオロアルキル

10

20

30

40

50

からなる群から選択される)、

からなる群から選択され、

R^{16} 及び R^{17} は、独立に、

(a) 水素、

(b) C_{1-10} アルキル、

(c) C_{1-10} アルカン酸、

(d) C_{1-10} アルキルアミン、

(e) フェニル又はモノ置換フェニル(但し、置換基は、ハロ、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{1-10} アルキルチオ、 C_{1-10} アルカン酸、 C_{1-10} アルキルアミン、CN、 CO_2H 又は CF_3 である)、及び

(f) ベンジル又はモノ置換ベンジル(但し、置換基は、ハロ、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{1-10} アルキルチオ、 C_{1-10} アルカン酸、 C_{1-10} アルキルアミン、CN、 $COOH$ 又は CF_3 である)

からなる群から選択されるか又は R^{16} 及び R^{17} は、それらが結合している窒素と一緒に、任意に追加のO、S若しくは NR^5 を含有する、5、6若しくは7個の原子の飽和単環式環を形成する。

【0012】

この態様の中で、

R^9 及び R^{10} が、それらが結合している炭素原子と一緒に、カルボニルを形成する化合物の属が存在する。

【0013】

この属の中で、

XがOであり、

YがOであり、

R^1 が、

(a) SO_2CH_3 、

(b) $S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、及び

(c) $S(O)(NH)NH_2$

からなる群から選択され、

R^2 が、

モノ -、ジ - 又はトリ - 置換フェニル又はナフチル(但し、置換基は、

(1) 水素、

(2) ハロ、

(3) C_{1-4} アルコキシ、

(4) C_{1-4} アルキルチオ、

(5) CN、

(6) C_{1-3} フルオロアルキル、

(7) C_{1-4} アルキル、

(8) $-CO_2H$ 、

(9) $-CO_2-C_{1-10}$ アルキル、

(10) $-C(R^5)(R^6)-OH$

からなる群から選択される)

からなる群から選択され、

R^3 が、水素、 C_{1-6} アルキル、 CH_2OR^7 、CN、 CH_2CN 、 C_{1-4} フルオロアルキル、F、 $CON(R^7)_2$ 、モノ - 若しくはジ - 置換フェニル、モノ - 若しくはジ - 置換ベンジル、モノ - 若しくはジ - 置換ヘテロアリール又はモノ - 若しくはジ - 置換ヘテロアリールメチル(但し、置換基は、

(1) 水素、

(2) ハロ、

(3) C_{1-4} アルキル、

10

20

30

40

50

(4) C_{1-4} アルコキシ、
 (5) C_{1-4} アルキルチオ、
 (6) CN、
 (7) CF_3 、
 (8) $-C(R^5)(R^6)-OH$ 、
 からなる群から選択される)であり、そして
 R^4 が、

(a) 水素、
 (b) C_{1-6} アルキル、
 (c) C_{1-6} アルコキシ、
 (d) C_{1-6} アルキルチオ、
 (e) $-OH$ 、
 (f) $-OCOR^7$ 、
 (g) $-SCOR^7$ 、
 (h) $-OCO_2R^8$ 、及び
 (j) $-SCO_2R^8$ 、

であるか又は R^3 と R^4 とは、それらが結合している炭素と一緒に、3、4、5、6又は7個の原子の飽和単環式炭素環を形成し、

R^5 及び R^6 は、それぞれ独立に、

(a) 水素、及び
 (b) C_{1-6} アルキル

からなる群から選択されるか又は R^5 と R^6 とは、それらが結合している原子と一緒に、3、4、5、6又は7個の原子の飽和単環式環を形成し、
 各 R^7 は独立に、

(a) 水素、
 (b) C_{1-4} アルキル、
 (c) フェニル又はモノ置換フェニル(但し、置換基は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、CN又は CF_3 であってよい)、及び
 (d) ベンジル又はモノ置換ベンジル(但し、置換基は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、CN又は CF_3 であってよい)

からなる群から選択され、

各 R^8 は独立に、

(a) C_{1-4} アルキル、
 (b) フェニル又はモノ置換フェニル(但し、置換基は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、CN又は CF_3 であってよい)、及び
 (c) ベンジル又はモノ置換ベンジル(但し、置換基は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、CN又は CF_3 であってよい)

からなる群から選択され、

R^9 及び R^{10} は、それらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成し、 R^{16} 及び R^{17} は、独立に、

(a) 水素、
 (b) C_{1-6} アルキル、
 (c) C_{1-6} アルカン酸、
 (d) C_{1-6} アルキルアミン、
 (e) フェニル又はモノ置換フェニル(但し、置換基は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルカン酸、 C_{1-6} アルキルアミン、CN、 CO_2H 又は CF_3 である)、及び
 (f) ベンジル又はモノ置換ベンジル(但し、置換基は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルカン酸、 C_{1-6} アルキルアミン、CN、 CO_2H 又は CF_3 である)

10

20

30

40

50

からなる群から選択される、
化合物の網が存在する。

【0014】

この網の中で、
XがOであり、
YがOであり、
R¹が、

(a) SO₂CH₃、及び

(b) SO₂NR¹⁶R¹⁷

からなる群から選択され、

R²が、

モノ - 又はジ - 置換フェニル又はナフチル (但し、置換基は、

(1) 水素、

(2) 山口、

(5) CN、

(6) CF₃、及び

(7) C₁₋₄ アルキル

からなる群から選択される)

からなる群から選択され、

R³が、水素又はC₁₋₃ アルキルであり、

R⁴が、水素又はC₁₋₃ アルキルであり、

R⁹及びR¹⁰が、それらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成する、
化合物の垂網が存在する。水素に等しいR¹⁶及びR¹⁷が好ましい。

【0015】

この垂網の中で、

XがOであり、

YがOであり、

R¹が、

(a) SO₂CH₃、及び

(b) SO₂NR¹⁶R¹⁷

からなる群から選択され、

R²が、

モノ - 又はジ - 置換フェニル又はナフチル (但し、置換基は、

(1) 水素、

(2) 山口、

(5) CN、

(6) CF₃、及び

(7) C₁₋₄ アルキル

からなる群から選択される)

からなる群から選択され、

R³が、メチル又はエチルであり、

R⁴が、メチル又はエチルであり、そして

R⁹及びR¹⁰が、それらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成する、
化合物の群が存在する。

【0016】

上記の態様の中で、

Xが、

(a) CH₂、及び

(b) O

からなる群から選択され、

10

20

30

40

50

Y が、

(a) CH_2 、及び

(b) O

からなる群から選択され、

R^1 が、

(a) SO_2CH_3 、

(b) $\text{SO}_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、及び

(c) $\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{NH}_2$

からなる群から選択され、

R^2 が、

(a) モノ -、ジ - 又はトリ - 置換ヘテロアリアル (但し、ヘテロアリアルは、5 個の原子の単環式芳香族環であり、該環は、S、O 若しくは N である 1 個のヘテロ原子及び任意に 1、2 若しくは 3 個の追加の N 原子を有するか又はヘテロアリアルは、6 個の原子の単環式環であり、該環は、N である 1 個のヘテロ原子及び任意に 1、2 若しくは 3 個の追加の N 原子を有し、置換基は、

(1) 水素、

(2) ハロ、

(3) C_{1-6} アルキル、

(4) C_{1-6} アルコキシ、

(5) C_{1-6} アルキルチオ、

(6) CN、

(7) CF_3 、

(8) $-\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)-\text{OH}$

からなる群から選択される)、

(b) モノ - 又はジ - 置換ベンゾ複素環 (但し、複素環は、O、S 又は N から独立に選択された 1 個又は 2 個のヘテロ原子を含有してよい 5、6 又は 7 員環であり、これにはカルボニル基又はスルホニル基が含有されてよく、置換基は、

(1) 水素、

(2) ハロ、

(3) C_{1-6} アルキル、

(4) C_{1-6} アルコキシ、

(5) C_{1-10} アルキルチオ、

(6) CN、

(7) CF_3 、

(8) $-\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)-\text{OH}$ 、

からなる群から選択される)、

(c) O、S 又は N から選択された 1 個又は 2 個のヘテロ原子を含有し、そして任意にカルボニル基又はスルホニル基を含有する、5、6 又は 7 員のヘテロシクロアルキル基、

(d) モノ - 又はジ - 置換ベンゾ炭素環 (但し、炭素環は、任意にカルボニル基を含有する 5、6 又は 7 員環であり、置換基は、

(1) 水素、

(2) ハロ、

(3) C_{1-6} アルキル、

(4) C_{1-6} アルコキシ、

(5) C_{1-6} アルキルチオ、

(6) CN、

(7) CF_3 、

(8) $-\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)-\text{OH}$ 、

からなる群から選択される)、及び

(e) O、S 又は N から独立に選択される 2、3、4 又は 5 個のヘテロ原子を含有する、

10

20

30

40

50

8、9又は10員のモノ-又はジ-置換二環式ヘテロアリール(但し、各環は少なくとも1個のヘテロ原子を含有し、置換基は、

- (1) 水素、
- (2) ハロ、
- (3) C_{1-6} アルキル、
- (4) C_{1-6} アルコキシ、
- (5) C_{1-6} アルキルチオ、
- (6) CN、
- (7) CF_3 、
- (8) $-C(R^5)(R^6)-OH$ 、

10

からなる群から選択される)、
からなる群から選択され、

R^3 が、水素、 C_{1-6} アルキル、 CH_2OR^7 、CN、 CH_2CN 、 C_{1-3} フルオロアルキル、F、 $CON(R^7)_2$ 、モノ-若しくはジ-置換フェニル、モノ-若しくはジ-置換ベンジル、モノ-若しくはジ-置換ヘテロアリール又はモノ-若しくはジ-置換ヘテロアリールメチル(但し、置換基は、

- (1) 水素、
- (2) ハロ、
- (3) C_{1-4} アルキル、
- (4) C_{1-4} アルコキシ、
- (5) C_{1-4} アルキルチオ、
- (6) CN、
- (7) CF_3 、
- (8) $-C(R^5)(R^6)-OH$ 、

20

からなる群から選択される)であり、
 R^4 が、

- (a) 水素、
- (b) C_{1-4} アルキル、
- (c) C_{1-4} アルコキシ、
- (d) C_{1-4} アルキルチオ、
- (e) $-OH$ 、
- (f) $-OCOR^7$ 、
- (g) $-SCOR^7$ 、
- (h) $-OCO_2R^8$ 、及び
- (i) $-SCO_2R^8$ 、

30

であるか又は R^3 と R^4 とは、それらが結合している炭素と一緒に、3、4、5、6又は7個の原子の飽和単環式炭素環を形成し、

R^5 及び R^6 が、それぞれ独立に、

- (a) 水素、及び
- (b) C_{1-4} アルキル

40

からなる群から選択されるか又は R^5 と R^6 とは、それらが結合している原子と一緒に、3、4、5、6又は7個の原子の飽和単環式環を形成し、

各 R^7 が独立に、

- (a) 水素、
- (b) C_{1-4} アルキル、
- (c) フェニル又はモノ置換フェニル(但し、置換基は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、CN又は CF_3 であってよい)、及び
- (d) ベンジル又はモノ置換ベンジル(但し、置換基は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、CN又は CF_3 であってよい)

からなる群から選択され、

50

各 R⁸ が独立に、

- (a) C₁₋₄ アルキル、
- (b) フェニル又はモノ置換フェニル（但し、置換基は、ハロ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、CN又はCF₃であってよい）、及び
- (c) ベンジル又はモノ置換ベンジル（但し、置換基は、ハロ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、CN又はCF₃であってよい）

からなる群から選択され、

R⁹ 及び R¹⁰ が、それらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成し、R¹⁶ 及び R¹⁷ が、独立に、

- (a) 水素、
- (b) C₁₋₆ アルキル、
- (c) C₁₋₆ アルカン酸、
- (d) C₁₋₆ アルキルアミン、
- (e) フェニル又はモノ置換フェニル（但し、置換基は、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルキルチオ、C₁₋₆ アルカン酸、C₁₋₆ アルキルアミン、CN、CO₂H又はCF₃である）、及び
- (f) ベンジル又はモノ置換ベンジル（但し、置換基は、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルキルチオ、C₁₋₆ アルカン酸、C₁₋₆ アルキルアミン、CN、CO₂H又はCF₃である）

からなる群から選択される、

化合物の他の属が存在する。

【0017】

この属の中で、

R² が、モノ - 又はジ - 置換ヘテロアリール（但し、ヘテロアリールは、

- (1) フラニル、
- (2) ジアジニル、
- (3) イミダゾリル、
- (4) イソオキサゾリル、
- (5) イソチアゾリル、
- (6) オキサジアゾリル、
- (7) オキサゾリル、
- (8) ピラゾリル、
- (9) ピリジル、
- (10) ピロリル、
- (11) テトラジニル、
- (12) テトラゾリル、
- (13) チアジアゾリル、
- (14) チアゾリル、
- (15) チエニル、
- (16) トリアジニル、又は
- (17) トリアゾリル

からなる群から選択され、置換基は

- (1) 水素、
- (2) ハロ、
- (3) C₁₋₄ アルキル、
- (4) C₁₋₄ アルコキシ、
- (5) C₁₋₄ アルキルチオ、
- (6) CN、及び
- (7) CF₃

からなる群から選択される)

10

20

30

40

50

である化合物の網が存在する。

【0018】

この網の中で、

XがOであり、

YがOであり、

R¹が、

(a) SO₂CH₃、及び

(b) SO₂NH₂

からなる群から選択され、

R²が、

モノ - 又はジ - 置換ヘテロアリール (但し、ヘテロアリールは、

(1) フラニル、

(2) ジアジニル、

(3) イミダゾリル、

(4) オキサジアゾリル、

(5) ピラゾリル、

(6) ピリジル、

(7) ピロリル、

(8) チアゾリル、及び

(9) チエニル、

からなる群から選択され、置換基は

(1) 水素、

(2) ハロ、

(3) メチル、

(4) メトキシ、及び

(5) CF₃

からなる群から選択される)

であり、

R³が、水素、C₁-₆アルキル、CH₂OR⁷、CN、CH₂CN、C₁-₄フルオロ

アルキル、F、モノ - 若しくはジ - 置換フェニル、モノ - 若しくはジ - 置換ベンジル、モノ

ノ - 若しくはジ - 置換ヘテロアリール又はモノ - 若しくはジ - 置換ヘテロアリールメチル

(但し、置換基は、

(1) 水素、

(2) ハロ、

(3) C₁-₃アルキル、

(4) C₁-₃アルコキシ、

(5) C₁-₃アルキルチオ、

(6) CN、及び

(7) CF₃、

からなる群から選択される)であり、

R⁴が、

(a) 水素、

(b) C₁-₃アルキル、

(c) C₁-₃アルコキシ、

(d) C₁-₃アルキルチオ、及び

(e) -OH、

であり、

R⁹及びR¹⁰が、それらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成する、

化合物の垂網が存在する。

【0019】

10

20

30

40

50

この亜網の中で、

XがOであり、

YがOであり、

R¹が、

(a) SO₂CH₃、及び

(b) SO₂NH₂

からなる群から選択され、

R²が、モノ - 又はジ - 置換ヘテロアリール (但し、ヘテロアリールは、

(1) フラニル、

(2) ジアジニル、

(3) イミダゾリル、

(4) オキサジアゾリル、

(5) ピラゾリル、

(6) ピリジル、

(7) チアゾリル、

(8) チエニル、

からなる群から選択され、置換基は

(1) 水素、

(2) Cl 又は F、

(3) メチル、

(4) メトキシ、及び

(5) CF₃

からなる群から選択される)

であり、

R³が、水素又はC₁₋₃アルキルであり、

R⁴が、水素又はC₁₋₃アルキルであり、

R⁹及びR¹⁰が、それらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成する、化合物の群が存在する。

【0020】

上記の態様の中で、

Xが、

(a) CH₂、及び

(b) O

からなる群から選択され、

Yが、

(a) CH₂、及び

(b) O

からなる群から選択され、

R¹が、

(a) SO₂CH₃、

(b) SO₂NR¹⁶R¹⁷、及び

(c) S(O)(NH)NH₂

からなる群から選択され、

R²が、C₁₋₆アルキルであり、

R³が、水素、C₁₋₆アルキル、CH₂OR⁷、CN、CH₂CN、C₁₋₄フルオロ

アルキル、F、CON(R⁷)₂、モノ - 若しくはジ - 置換フェニル、モノ - 若しくはジ -

置換ベンジル、モノ - 若しくはジ - 置換ヘテロアリール又はモノ - 若しくはジ - 置換ヘ

テロアリールメチル (但し、置換基は、

(1) 水素、

(2) ハロ、

10

20

30

40

50

- (3) C₁₋₄ アルキル、
 (4) C₁₋₄ アルコキシ、
 (5) C₁₋₄ アルキルチオ、
 (6) CN、
 (7) CF₃、
 (8) -C(R⁵)(R⁶)-OH、
 からなる群から選択される)であり、
 R⁴が、
 (a) 水素、
 (b) C₁₋₆ アルキル、
 (c) C₁₋₆ アルコキシ、
 (d) C₁₋₆ アルキルチオ、
 (e) -OH、
 (f) -OCOR⁷、
 (g) -SCOR⁷、
 (h) -OCO₂R⁸、及び
 (i) -SCO₂R⁸、
 であるか又はR³とR⁴とは、それらが結合している炭素と一緒に、3、4、5、6又は7個の原子の飽和単環式炭素環を形成し、
 R⁵及びR⁶が、それぞれ独立に、
 (a) 水素、及び
 (b) C₁₋₆ アルキル
 からなる群から選択されるか又はR⁵とR⁶とは、それらが結合している原子と一緒に、3、4、5、6又は7個の原子の飽和単環式環を形成し、
 各R⁷が独立に、
 (a) 水素、
 (b) C₁₋₄ アルキル、
 (c) フェニル又はモノ置換フェニル(但し、置換基は、ハロ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、CN又はCF₃であってよい)、及び
 (d) ベンジル又はモノ置換ベンジル(但し、置換基は、ハロ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、CN又はCF₃であってよい)
 からなる群から選択され、
 各R⁸が独立に、
 (a) C₁₋₄ アルキル、
 (b) フェニル又はモノ置換フェニル(但し、置換基は、ハロ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、CN又はCF₃であってよい)、及び
 (c) ベンジル又はモノ置換ベンジル(但し、置換基は、ハロ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、CN又はCF₃であってよい)
 からなる群から選択され、
 R⁹及びR¹⁰が、それらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成し、R¹⁶及びR¹⁷が、独立に、
 (a) 水素、
 (b) C₁₋₆ アルキル、
 (c) C₁₋₆ アルカン酸、
 (d) C₁₋₆ アルキルアミン、
 (e) フェニル又はモノ置換フェニル(但し、置換基は、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルキルチオ、C₁₋₆ アルカン酸、C₁₋₆ アルキルアミン、CN、CO₂H又はCF₃である)、及び
 (f) ベンジル又はモノ置換ベンジル(但し、置換基は、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルキルチオ、C₁₋₆ アルカン酸、C₁₋₆ アルキルアミン

10

20

30

40

50

、CN、CO₂H又はCF₃である)
 からなる群から選択される、
 化合物の他の属が存在する。

【0021】

この属の中で、

XがOであり、

YがOであり、

R¹が、

(a) SO₂CH₃、

(b) SO₂NR¹⁶R¹⁷、及び

(c) S(O)(NH)NH₂

からなる群から選択され、

R²が、C₁₋₄アルキルであり、

R³が、水素、C₁₋₆アルキル、CH₂OR⁷、CN、CH₂CN、C₁₋₄フルオロアルキル、F、CON(R⁷)₂、モノ-若しくはジ-置換フェニル、モノ-若しくはジ-置換ベンジル、モノ-若しくはジ-置換ヘテロアリール又はモノ-若しくはジ-置換ヘテロアリールメチル(但し、置換基は、

(1)水素、

(2)ハロ、

(3)C₁₋₄アルキル、

(4)C₁₋₄アルコキシ、

(5)C₁₋₄アルキルチオ、

(6)CN、

(7)CF₃、

(8)-C(R⁵)(R⁶)-OH、

からなる群から選択される)であり、

R⁴が、

(a)水素、

(b)C₁₋₆アルキル、

(c)C₁₋₆アルコキシ、

(d)C₁₋₆アルキルチオ、

(e)-OH、

(f)-OCOR⁷、

(g)-SCOR⁷、

(h)-OCO₂R⁸、及び

(i)-SCO₂R⁸、

であるか又はR³とR⁴とは、それらが結合している炭素と一緒に、3、4、5、6又は7個の原子の飽和単環式炭素環を形成し、

R⁵及びR⁶が、それぞれ独立に、

(a)水素、及び

(b)C₁₋₆アルキル

からなる群から選択されるか又はR⁵とR⁶とは、それらが結合している原子と一緒に、3、4、5、6又は7個の原子の飽和単環式環を形成し、

各R⁷が独立に、

(a)水素、

(b)C₁₋₄アルキル、

(c)フェニル又はモノ置換フェニル(但し、置換基は、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、CN又はCF₃であってよい)、及び

(d)ベンジル又はモノ置換ベンジル(但し、置換基は、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、CN又はCF₃であってよい)

10

20

30

40

50

からなる群から選択され、

各 R^8 が独立に、

- (a) C_{1-4} アルキル、
- (b) フェニル又はモノ置換フェニル（但し、置換基は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、CN又は CF_3 であってよい）、及び
- (c) ベンジル又はモノ置換ベンジル（但し、置換基は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、CN又は CF_3 であってよい）

からなる群から選択され、

R^9 及び R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成し、 R^{16} 及び R^{17} が、独立に、

- (a) 水素、
- (b) C_{1-6} アルキル、
- (c) C_{1-6} アルカン酸、
- (d) C_{1-6} アルキルアミン、
- (e) フェニル又はモノ置換フェニル（但し、置換基は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルカン酸、 C_{1-6} アルキルアミン、CN、COOH又は CF_3 である）、及び
- (f) ベンジル又はモノ置換ベンジル（但し、置換基は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルカン酸、 C_{1-6} アルキルアミン、CN、COOH又は CF_3 である）

からなる群から選択される、

化合物の亜属が存在する。

【0022】

この亜属の中で、

XがOであり、

YがOであり、

R^1 が、

- (a) SO_2CH_3 、及び
- (b) $SO_2NR^{16}R^{17}$

からなる群から選択され、

R^2 が、プロピル又はブチルであり、

R^3 が、水素、 C_{1-6} アルキル、 CH_2OR^7 、CN、 CH_2CN 、 C_{1-4} フルオロアルキル、F、モノ-若しくはジ-置換フェニル、モノ-若しくはジ-置換ベンジル、モノ-若しくはジ-置換ヘテロアリール又はモノ-若しくはジ-置換ヘテロアリールメチル（但し、置換基は、

- (1) 水素、
- (2) ハロ、
- (3) C_{1-3} アルキル、
- (4) C_{1-3} アルコキシ、
- (5) C_{1-3} アルキルチオ、
- (6) CN、及び
- (7) CF_3 、

からなる群から選択される)であり、

R^4 が、

- (a) 水素、
- (b) C_{1-3} アルキル、
- (c) C_{1-3} アルコキシ、
- (d) C_{1-3} アルキルチオ、及び
- (e) -OH、

であり、

10

20

30

40

50

R^9 及び R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成する、化合物の網が存在する。

【0023】

この網の中で、

XがOであり、

YがOであり、

R^1 が、

(a) SO_2CH_3 、及び

(b) $SO_2NR^{16}R^{17}$

からなる群から選択され、

R^2 が、プロピル又はブチルであり、

R^3 が、水素又は C_{1-3} アルキルであり、

R^4 が、水素又は C_{1-3} アルキルであり、

R^9 及び R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成する、化合物の垂網が存在する。

【0024】

この垂網の中で、

XがOであり、

YがOであり、

R^1 が、

(a) SO_2CH_3 、及び

(b) $SO_2NR^{16}R^{17}$

からなる群から選択され、

R^2 が、イソプロピルであり、

R^3 が、メチル又はエチルであり、

R^4 が、メチル又はエチルであり、そして

R^9 及び R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成する、化合物の群が存在する。

【0025】

本明細書の目的のために、 R^2 、 R^3 又は R^{15} に於けるようなヘテロアリアルには、これらに限定されるものではないが、任意にモノ - 又はジ - 置換された、

(1) フラニル、

(2) ジアジニル、

(3) イミダゾリル、

(4) イソオキサゾリル、

(5) イソチアゾリル、

(6) オキサジアゾリル、

(7) オキサゾリル、

(8) ピラゾリル、

(9) ピリジル、

(10) ピロリル、

(11) テトラジニル、

(12) テトラゾリル、

(13) チアジアゾリル、

(14) チアゾリル、

(15) チエニル、

(16) トリアジニル、又は

(17) トリアゾリル

が含まれる。

【0026】

10

20

30

40

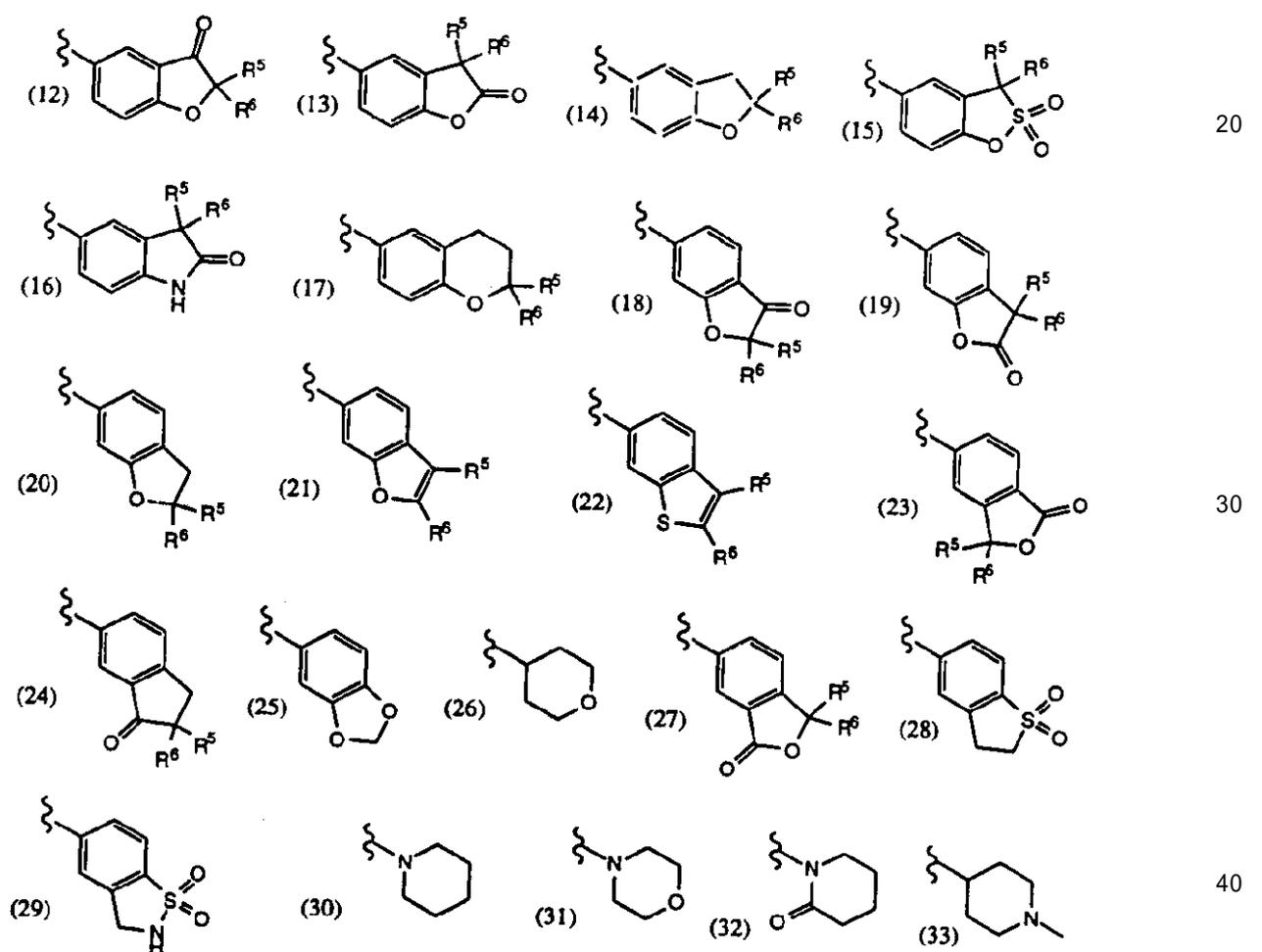
50

同様に、本明細書の目的のために、 R^2 又は R^{15} に於けるようなヘテロシクロアルキル又はベンゾ炭素環又はベンゾ複素環のような環式基には、これらに限定されるものではないが、任意にモノ - 又はジ - 置換された、

- (1) テトラヒドロチオピラニル、
- (2) チオモルホリニル、
- (3) ピロリジニル、
- (4) ヘキサヒドロアゼピニル、
- (5) インダニル、
- (6) テトラリニル、
- (7) インドリル、
- (8) ベンゾフラニル、
- (9) ベンゾチエニル、
- (10) ベンズイミダゾリル、
- (11) ベンゾチアゾリル、

【0027】

【化5】



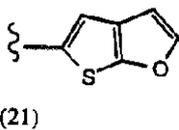
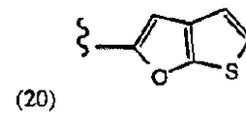
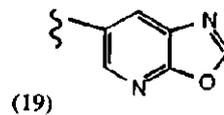
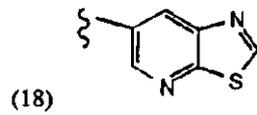
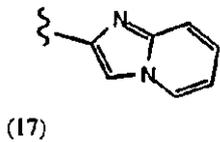
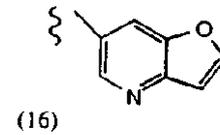
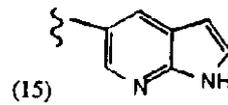
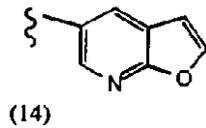
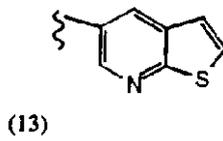
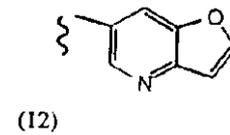
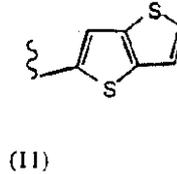
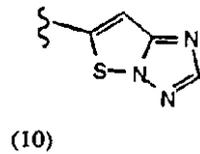
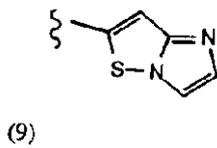
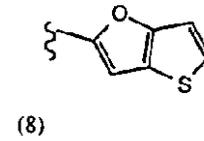
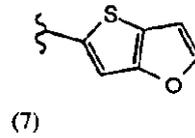
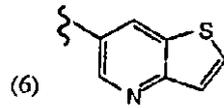
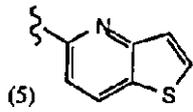
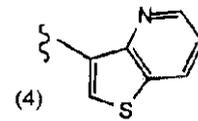
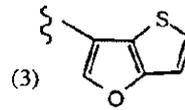
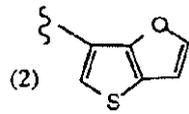
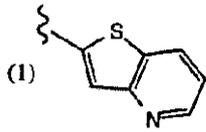
が含まれる。

【0028】

同様に、本明細書の目的のために、 R^2 に於けるような二環式ヘテロアリールには、これらに限定されるものではないが、任意にモノ - 又はジ - 置換された、

【0029】

【化6】



が含まれる。

【0030】

一つの好ましい属は、 R^9 及び R^{10} が、それらが結合している炭素原子と一緒に、カルボニルを形成する（即ち、 R^9 及び R^{10} は一緒に二重結合したOを形成する）式Iの化合物に指向している。

【0031】

他の好ましい属は、YがOである式Iの化合物に指向している。

【0032】

他の好ましい属は、XがOである式Iの化合物に指向している。

【0033】

他の好ましい属は、 R^9 及び R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成し、

YがOであり、そして

XがOである

式Iの化合物に指向している。

【0034】

他の好ましい属は、

R^2 が、モノ -、ジ - 又はトリ - 置換フェニル（但し、置換基は、

(a) 水素、

(b) ハロ、

(c) CN、

10

20

30

40

50

(d) CF_3 、及び
 (e) C_{1-4} アルキル
 からなる群から選択される)
 である、式 I の化合物に指向している。

【0035】

他の好ましい属は、
 R^2 が、モノ -、ジ - 又はトリ - 置換ピリジル (但し、置換基は、
 (a) 水素、
 (b) 八口、
 (c) C_{1-4} アルキル、
 (d) C_{1-4} アルコキシ、
 (e) C_{1-4} アルキルチオ、
 (f) CN、及び
 (g) CF_3
 からなる群から選択される)
 である、式 I の化合物に指向している。

10

【0036】

他の好ましい属は、
 R^9 及び R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成し、Y が O で
 あり、
 X が O であり、そして
 R^2 が、モノ -、ジ - 又はトリ - 置換フェニル (但し、置換基は、

20

(a) 水素、
 (b) 八口、
 (c) CN、
 (d) CF_3 、及び
 (e) C_{1-4} アルキル
 からなる群から選択される)
 である、式 I の化合物に指向している。

【0037】

他の好ましい属は、
 R^9 及び R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成し、Y が O で
 あり、
 X が O であり、そして
 R^2 が、モノ -、ジ - 又はトリ - 置換ピリジル (但し、置換基は、

30

(a) 水素、
 (b) 八口、
 (c) C_{1-4} アルキル、
 (d) C_{1-4} アルコキシ、
 (e) C_{1-4} アルキルチオ、
 (f) CN、及び
 (g) CF_3
 からなる群から選択される)
 である、式 I の化合物に指向している。

40

【0038】

他の好ましい属は、
 R^2 が、モノ - 又はジ - 置換された、フェニル、ナフチル、ヘテロアリール、ベンゾ複素
 環、ベンゾ炭素環又は二環式ヘテロアリール (但し、置換基は、
 (a) 水素、
 (b) 八口、

50

- (d) C_{1 - 4} アルキル、
 (e) C_{1 - 4} アルコキシ、
 (f) C_{1 - 4} アルキルチオ、
 (g) CN、及び
 (h) CF₃

からなる群から選択される)

である、式 I の化合物に指向している。

【 0 0 3 9 】

他の好ましい属は、

R⁹ 及び R¹⁰ が、それらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成し、そして Y が CH₂ である、式 I の化合物に指向している。

10

【 0 0 4 0 】

他の好ましい属は、

R³ が、水素又は C_{1 - 10} アルキル、特にプロピル若しくはブチルである、式 I の化合物に指向している。

【 0 0 4 1 】

他の好ましい属は、

R³ が、置換ピリジン、特に 3 - ピリジンである、式 I の化合物に指向している。

【 0 0 4 2 】

他の好ましい属は、R¹ が、メチルスルホニルである、式 I の化合物に指向している。

20

【 0 0 4 3 】

他の好ましい属は、R¹⁶ 及び R¹⁷ が、それぞれ水素である、式 I の化合物に指向している。

【 0 0 4 4 】

他の面に於いて、本発明はまた、非毒性の治療的に有効量の式 I の化合物及び薬物的に許容される坦体からなる、非ステロイド性抗炎症薬での治療を受けやすい炎症性疾患を治療するための薬物組成物を包含する。

【 0 0 4 5 】

他の面に於いて、本発明はまた、非毒性の治療的に有効量の式 I の化合物及び薬物的に許容される坦体からなる、COX - 1 よりはむしろ COX - 2 を選択的に阻害する活性薬剤によって有利に治療されるシクロオキシゲナーゼ仲介疾患を治療するための薬物組成物を包含する。

30

【 0 0 4 6 】

他の面に於いて、本発明はまた、非ステロイド性抗炎症薬での治療を受けやすい炎症性疾患の治療方法であって、このような治療が必要である患者に、非毒性の治療的に有効量の式 I の化合物及び薬物的に許容される坦体を投薬することからなる方法を包含する。

【 0 0 4 7 】

他の面に於いて、本発明はまた、COX - 1 よりはむしろ COX - 2 を選択的に阻害する活性薬剤によって有利に治療されるシクロオキシゲナーゼ仲介疾患の治療方法であって、このような治療が必要である患者に、非毒性の治療的に有効量の式 I の化合物を投薬することからなる方法を包含する。

40

【 0 0 4 8 】

他の面に於いて、本発明はまた、非ステロイド性抗炎症薬での治療を受けやすい炎症性疾患の治療のための医薬の製造に於いて、式 I の化合物又は薬物組成物を使用することを包含する。

【 0 0 4 9 】

本発明は、本明細書に開示された実施例の化合物並びに表 I の化合物によって例示される。

【 0 0 5 0 】

50

1) 定義

下記の略語は、示された意味を有する。

A A = アラキドン酸

A c = アセチル

A I B N = 2, 2 - アゾビスイソブチロニトリル

B n = ベンジル

C H O = チャイニーズハムスター卵巣

C M C = 1 - シクロヘキシル - 3 - (2 - モルホリノエチル) カルボジイミドメト - p - トルエンスルホナート

C O X = シクロオキシゲナーゼ

10

D B U = ジアザピシクロ [5 . 4 . 0] ウンデク - 7 - エン

D M A P = 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン

D M F = N, N - ジメチルホルムアミド

D M S O = ジメチルスルホキシド

E t₃ N = トリエチルアミン

H B S S = ハンクス平衡塩類溶液

H E P E S = N - [2 - ヒドロキシエチル] ピペラジン - N¹ - [2 - エタンスルホン酸]

H W B = ヒト全血

I P A = イソプロピルアルコール

20

K H M D S = カリウム ヘキサメチルジシラザン

L D A = リチウム ジイソプロピルアミド

L P S = リポ多糖

m C P B A = メタクロロ過安息香酸

M M P P = マグネシウム モノペルオキシフタレート

M s = メタンスルホニル = メシル

M s 0 = メタンスルホナート = メシラート

N B S = N - プロモスクシンイミド

N C S = N - クロロスクシンイミド

N I S = N - ヨードスクシンイミド

30

N S A I D = 非ステロイド性抗炎症薬

O D C B = o - ジクロロベンゼン

O x o n e (登録商標) ペルオキシモノ硫酸カリウム

P C C = クロロクロム酸ピリジニウム

P D C = ニクロム酸ピリジニウム

r . t . = 室温

r a c . = ラセミ

T f = トリフルオロメタンスルホニル = トリフリル

T F A A = トリフルオロ酢酸無水物

T f 0 = トリフルオロメタンスルホナート = トリフラート

40

T H F = テトラヒドロフラン

T L C = 薄層クロマトグラフィ

T M P D = N, N, N', N' - テトラメチル - p - フェニレンジアミン

T s = p - トルエンスルホニル = トシル

T s 0 = p - トルエンスルホナート = トシラート

T z = 1 H (又は 2 H) - テトラゾール - 5 - イル

S O₂ M e = メチルスルホン (また、S O₂ C H₃)

S O₂ N H₂ = スルホンアミド

アルキル基略語

M e = メチル

50

E t = エチル
 n - P r = ノルマルプロピル
 i - P r = イソプロピル
 n - B u = ノルマルブチル
 i - B u = イソブチル
 s - B u = 第二級ブチル
 t - B u = 第三級ブチル
 c - P r = シクロプロピル
 c - B u = シクロブチル
 c - P e n = シクロペンチル
 c - H e x = シクロヘキシル

10

用量略語

b i d = b i s i n d i e = 一日2回
 q u i d = q u a t e r i n d i e = 一日4回
 i d = t e r i n d i e = 一日3回

本明細書の目的のために、「アルキル」は、記載した数の炭素原子を含む、直鎖、分枝鎖及び環式構造並びにこれらの組合せを意味する。アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、s-及びt-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、エイコシル、3,7-ジエチル-2,2-ジメチル-4-プロピルノニル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロドデシルメチル、2-エチル-1-ビスクロ[4.4.0]デシル等々が含まれる。

20

【0051】

本明細書の目的のために、「フルオロアルキル」は、1個又は2個以上の水素がフッ素によって置換されているアルキル基を意味する。例は、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $c-Pr-F_5$ 、 $c-Hex-F_{11}$ 等々である。

【0052】

本明細書の目的のために、「アルコキシ」は、直鎖、分枝鎖又は環式構造の、記載した数の炭素原子のアルコキシ基を意味する。アルコキシ基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシ等々が含まれる。

30

【0053】

本明細書の目的のために、「アルキルチオ」は、直鎖、分枝鎖又は環式構造の、記載した数の炭素原子のアルキルチオ基を意味する。アルキルチオ基の例には、メチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、シクロヘプチルチオ等々が含まれる。実例として、プロピルチオ基は $-SCH_2CH_2CH_3$ を示す。

【0054】

本発明の明細書の目的のために、「ハロ」は、F、Cl、Br又はIを意味する。

【0055】

本発明を例示すると、下記のものを含む実施例がある。

(1) 3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-5,5-ジメチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-5H-フラン-2-オン、

(2) 3-(3-フルオロフェノキシ)-5,5-ジメチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-5H-フラン-2-オン、

(3) 3-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-5,5-ジメチル-4-(メチルスルホニル)フェニル)-5H-フラン-2-オン、

(4) 3-フェノキシ-5,5-ジメチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-5H-フラン-2-オン、

(5) 3-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5,5-ジメチル-4-(4-(メチル

50

- スルホニル)フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン、
 (6) 3 - (4 - クロロフェノキシ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン、
 (7) 3 - (3 , 4 - ジクロロフェノキシ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン、
 (8) 3 - (4 - フルオロフェノキシ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン、
 (9) 3 - (4 - フルオロフェニルチオ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン、
 (10) 3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニルチオ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン、 10
 (11) 3 - フェニルチオ - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン、
 (12) 3 - (N - フェニルアミノ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン、
 (13) 3 - (N - メチル - N - フェニルアミノ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン、
 (14) 3 - シクロヘキシルオキシ - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン、
 (15) 3 - フェニルチオ - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン、 20
 (16) 3 - ベンジル - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン、
 (17) 3 - (3 , 4 - ジフルオロフェニルヒドロキシメチル) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン、
 (18) 3 - (3 , 4 - ジフルオロベンゾイル) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン、
 (19) 3 - ベンゾイル - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン、
 (20) 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 3 - フェノキシ - 1 - オキサスピロ [4 . 4] ノン - 3 - エン - 2 - オン、 30
 (21) 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 3 - フェニルチオ - 1 - オキサスピロ [4 . 4] ノン - 3 - エン - 2 - オン、
 (22) 4 - (2 - オキソ - 3 - フェニルチオ - 1 - オキサスピロ [4 . 4] ノン - 3 - エン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド、
 (23) 3 - (4 - フルオロベンジル) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン、
 (24) 3 - (3 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 5 - メトキシ - 5 - メチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン、
 (25) 3 - (5 - クロロ - 2 - ピリジルオキシ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン、 40
 (26) 3 - (2 - ピリジルオキシ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン、
 (27) 3 - (6 - メチル - 2 - ピリジルオキシ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン、
 (28) 3 - (3 - イソキノリンオキシ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン、
 (29) 3 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 2 - フェノキシシクロペント - 2 - エノン、及び
 (30) 3 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 2 - (3 , 4 - ジフルオロフェノ

キ) シシクロペント - 2 - エノン。

【 0 0 5 6 】

本発明を更に例示すると、

(a) 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - (5 - プロモピリジン - 2 - イルオキシ) - 5 H - フラン - 2 - オン、及び

(b) 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - (2 - プロボキシ) - 5 H - フラン - 2 - オン、又は

その薬物的に許容される塩がある。

【 0 0 5 7 】

実施例 1 ~ 2 0 5 を参照されたい。

【 0 0 5 8 】

本明細書に記載された化合物の幾つかには、1個以上の非対称中心が含まれており、そうしてジアステレオマー及び光学異性体を生じさせる。本発明は、このような可能性のあるジアステレオマー及びそれらのラセミ体並びに分割された鏡像異性体的に純粹の形及び薬物的に許容されるそれらの塩を包含すると意味される。

【 0 0 5 9 】

本明細書に記載された化合物の幾つかには、オレフィン性二重結合が含まれ、他の方法で特定しない限り、E幾何異性体及びZ幾何異性体の両方を含むと意味される。

【 0 0 6 0 】

第二の態様に於いて、本発明は、薬物的に許容される坦体及び非毒性の治療的に有効量の、前記のような式 I の化合物からなる、シクロオキシゲナーゼを阻害するため及び本明細書に開示されたようなシクロオキシゲナーゼ仲介疾患を治療するための薬物組成物を包含する。

【 0 0 6 1 】

この態様の範囲内で、本発明は、薬物的に許容される坦体及び非毒性の治療的に有効量の、前記のような式 I の化合物からなる、シクロオキシゲナーゼ - 2 を阻害するため及び本明細書に開示されたようなシクロオキシゲナーゼ - 2 仲介疾患を治療するための薬物組成物を包含する。

【 0 0 6 2 】

第三の態様に於いて、本発明は、シクロオキシゲナーゼを阻害し、そして本明細書に開示されたような、COX - 1 よりはむしろCOX - 2 を選択的に阻害する活性薬剤によって有利に治療されるシクロオキシゲナーゼ仲介疾患を治療する方法であって、このような治療が必要である患者に、非毒性の治療的に有効量の、本明細書に開示されたような式 I の化合物を投薬することからなる方法を包含する。

【 0 0 6 3 】

本発明の薬物組成物は、活性成分として式 I の化合物又はその薬物的に許容される塩からなり、また、薬物的に許容される坦体及び任意に他の治療成分を含有してもよい。用語「薬物的に許容される塩」は、薬物的に許容される非毒性の、無機塩基及び有機塩基を含む塩基から製造された塩を指す。無機塩基から誘導される塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン塩、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛等々が含まれる。アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム及びナトリウム塩が特に好ましい。薬物的に許容される有機非毒性塩基から誘導される塩には、第一級、第二級及び第三級アミン類、天然に存在する置換アミン類を含む置換アミン類、環式アミン類、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N - ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン等々並びに塩基性イオン交

10

20

30

40

50

換樹脂の塩が含まれる。

【0064】

下記の治療方法の説明に於いて、式Iの化合物に対する参照は、薬物的に許容される塩も含むことが意味されることが理解されるであろう。

【0065】

式Iの化合物は、リウマチ熱、インフルエンザ又はその他のウイルス性感染に伴う症状、感冒、下背及び首の痛み、月経困難症、頭痛、歯痛、捻挫及び挫傷、筋炎、神経痛、滑膜炎、慢性関節リウマチ、変形性関節症（変形性関節炎）、痛風及び強直性脊椎炎を含む関節炎、滑液包炎、熱傷、外科手術及び歯科処置に続く外傷を含む、種々の状態の痛み、熱及び炎症の軽減のために有用である。更に、このような化合物は、細胞悪性トランスフォーメーション及び転移腫瘍増殖を阻害することができ、それゆえガンの治療で使用することができる。化合物Iはまた、糖尿病性網膜症及び腫瘍脈管形成で生じるかもしれないようなシクロオキシゲナーゼ仲介増殖性疾患の治療及び/又は予防で使用されるものである。

10

【0066】

化合物Iはまた、収縮性プロスタノイドの合成を阻害することによって、プロスタノイド誘発平滑筋収縮も阻害するであろうし、それゆえ月経困難症、早期分娩、喘息及び好酸球関連疾患の治療で使用されるものである。これはまた、アルツハイマー病の治療で、骨損失を予防するために（即ち、骨粗鬆症の治療）及び緑内障の治療のために使用されるものである。

20

【0067】

その高いシクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）活性及び/又はシクロオキシゲナーゼ-1（COX-1）を越えるシクロオキシゲナーゼ-2についてのその特異性によって、化合物Iは、特に従来の非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）が、消化性潰瘍、胃炎、限局性腸炎、潰瘍性大腸炎、憩室炎を有する患者又は胃腸病変の再発経歴を有する患者；GI出血、低プロトロンビン血症、血友病又はその他の出血問題のような貧血を含む凝固疾患；腎臓疾患；手術又は抗凝固薬を服用する前のものに於けるように禁忌指示されているかもしれない場合に、このような非ステロイド性抗炎症薬の代替物として有用になるであろう。

30

【0068】

同様に、化合物Iは、従来のNSAIDが現在、他の薬剤又は成分と共に共投薬されている製剤に於いて従来のNSAIDのための部分的な又は完全な置換物として有用であろう。それで、別の面で、本発明は、非毒性の治療的に有効量の前記定義したような式Iの化合物と、アセトミノフェン（acetaminophen）又はフェナセチンを含む他の痛み軽減剤；カフェインを含む増強剤；H₂-拮抗薬、水酸化アルミニウム又は水酸化マグネシウム、シメチコン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、プソイドフェドリン（pseudoephedrin）、オキシメタゾリン、エフィネフリン（ephedrine）、ナファゾリン、キシロメタゾリン（xylometazoline）、プロピルヘキセドリン又はレボデソキシエフェドリン（levodexoxyephedrine）を含むうっ血除去薬；コデイン、ヒドロコドン、カラミフェン、カルベタペンタン又はデキストラメトルファン（dextromethorphan）を含む鎮咳剤；ミソプロストール、エンプロスチル、リオプロスチル（rioprostil）、オルノプロストール（ornoprostol）又はロザプロストール（rosaprostol）を含むプロスタグランジン；利尿薬；鎮静又は非鎮静抗ヒスタミンのような1種以上の成分とからなる、上記のようなシクロオキシゲナーゼ-2仲介疾患を治療するための薬物組成物を包含する。更に、本発明は、シクロオキシゲナーゼ仲介疾患の治療が必要である患者に、任意に、直ぐ上に列挙したような成分の1種又は2種以上と共に共投薬される、非毒性の治療的に有効量の式Iの化合物を投薬することからなる、シクロオキシゲナーゼ仲介疾患の治療方法を包含する。

40

【0069】

50

これらのシクロオキシゲナーゼ仲介疾患の全ての治療のために、化合物Iは、従来の非毒性の薬物的に許容される担体、添加剤及び賦形剤を含有する、用量単位配合物で、経口的に、局所的に、非経口的に、吸入スプレーにより又は直腸的に投薬することができる。本明細書で使用するとき用語「非経口」には、皮下注射、静脈内、筋内、胸骨内注射又は注入法が含まれる。マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、イヌ、ネコ等々のような温血動物の治療に加えて、本発明の化合物はヒトの治療で有効である。

【0070】

前記のように、定義されたシクロオキシゲナーゼ-2仲介疾患の治療のための薬物組成物には、任意に1種以上の上に列挙したような成分が含有されていてよい。

【0071】

この活性成分を含有する薬物組成物は、例えば、錠剤、トローチ、薬用ドロップ、水性若しくは油性懸濁液、分散性粉末若しくは顆粒、乳剤、硬質若しくは軟質カプセル又はシロップ若しくはエリキシル剤のような経口使用に適した形態であってよい。経口使用に意図された組成物は、薬物組成物の製造のために当該技術分野で公知のいずれの方法でも製造することができ、このような組成物には、薬物的に優雅で口に合う製剤を与えるために、甘味剤、矯味・矯臭剤、着色剤及び保存剤からなる群から選択された1種以上の試薬を含有させることができる。錠剤には、錠剤の製造に適した非毒性の薬物的に許容される賦形剤との混合物で活性成分が含有されている。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムのような不活性希釈剤；顆粒化及び崩壊剤、例えば、コーンスターチ又はアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン又はアラビアゴム並びに滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクであってよい。錠剤はコーティングしなくてもよく又は胃腸管内の崩壊及び吸収を遅らせて、それにより長期間に亘って持続した作用を与えるために、錠剤を公知の方法によってコーティングしてもよい。例えば、グリセリンモノステアレート又はグリセリンジステアレートのような時間遅延物質を使用することができる。これらはまた、米国特許第4,256,108号、同第4,166,452号及び同第4,265,874号に記載されている方法によってコーティングして、調節放出のための浸透治療錠剤を形成することもできる。

【0072】

経口使用のための配合物はまた、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム若しくはカオリンと混合されている硬質ゼラチンカプセルとして、又は活性成分が水又はプロピレングリコール、PEG及びエタノールのような混和性溶媒又は油媒体、例えば、ピーナッツ油、液体パラフィン若しくはオリーブ油と混合されている軟質ゼラチンカプセルとして提供されてもよい。

【0073】

水性懸濁液には、水性懸濁液の製造用に適している賦形剤との混合物で活性成分が含有されている。このような賦形剤は、懸濁剤、例えば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-プロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガントゴム及びアラビアゴムであり、分散剤又は湿潤剤は、天然に生じるホスファチド、例えばレシチン又はアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えばポリオキシエチレンステアレート若しくはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール若しくはエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレート若しくはエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えばポリエチレンソルビタンモノオレートであってよい。水性懸濁液にはまた、1種以上の保存剤、例えばp-ヒドロキシ安息香酸エチル又はp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピル、1種以上の着色剤、1種以上の矯味・矯臭剤及び1種以上の甘味剤、例えばショ糖、サッカリン又はアスパルテムが含有されていてもよい。

【0074】

油性懸濁液は、活性成分を植物油、例えばピーナツ油、オリーブ油、ゴマ油若しくはヤシ油中に又は液体パラフィンのような鉱物油中に懸濁させることによって配合することができる。油性懸濁液には、濃稠化剤、例えば、蜜ろう、硬質パラフィン又はセチルアルコールが含有されていてもよい。口に合う経口製剤を与えるために、前記のもののような甘味剤及び矯味・矯臭剤を添加することができる。これらの組成物はアスコルビン酸のような酸化防止剤を添加することによって保存することができる。

【0075】

水を添加することによる水性懸濁液の製剤のために適した分散性粉末及び顆粒は、分散又は湿潤剤、懸濁剤及び1種以上の保存剤との混合物で活性成分を与える。適当な分散又は湿潤剤及び懸濁剤は、既に前に記載したものによって例示される。追加の賦形剤、例えば、甘味剤、矯味・矯臭剤及び着色剤が存在していてもよい。

10

【0076】

本発明の薬物組成物はまた、水中油型乳剤の形態であってもよい。油相は植物油、例えばオリーブ油若しくはピーナツ油又は鉱油、例えば液体パラフィン又はこれらの混合物であってもよい。適当な乳化剤は、天然に生じるホスファチド、例えば大豆、レシチン並びに脂肪酸とヘキシトール無水物とから誘導されるエステル又は部分エステル、例えばソルビタンモノオレアート及びこの部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートであってもよい。乳剤にはまた、甘味剤及び矯味・矯臭剤が含まれていてもよい。

【0077】

シロップ及びエリキシル剤は、甘味剤、例えば、グリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール又はショ糖と配合することができる。このような配合物にはまた、粘滑薬、保存剤並びに矯味・矯臭及び着色剤が含有されていてもよい。この薬物組成物は滅菌注射用水性又は油性懸濁液の形態であってもよい。この懸濁液は、前記した適当な分散又は湿潤剤及び懸濁剤を使用する公知の技術により調合することができる。この滅菌注射用製剤はまた、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液のような、非毒性の非経口的に許容できる希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液又は懸濁液であってもよい。中でも、使用することができる許容できる賦形剤及び溶媒は水、リンゲル液及び生理食塩液である。エタノール、プロピレングリコール又はポリエチレングリコールのような共溶媒を使用することもできる。更に、滅菌固定油が溶媒又は懸濁媒体として従来から使用されている。この目的のために、合成モノ-又はジグリセリドを含むどのような穏和な固定油も使用することができる。更に、オレイン酸のような脂肪酸が注射用製剤に於ける用途を見出す。

20

30

【0078】

化合物Iはまた、イヌの直腸投薬用の坐剤の形態で投薬することができる。これらの組成物は、薬物を、通常温度では固体であるが直腸温度では液体であり、それで直腸内で溶解して薬物を放出する、適当な非刺激性の賦形剤と混合することによって製剤することができる。このような物質はカカオバター及びポリエチレングリコールである。

【0079】

局所使用のために、式Iの化合物を含有するクリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、溶液又は懸濁液等が使用される。(この適用の目的のために、局所適用には口内洗浄剤及び含そう剤が含まれるであろう)。局所配合物は一般的に、薬物坦体、共溶媒、乳化剤、透過増強剤、保存系及び皮膚緩和薬からなる。

40

【0080】

前記の状態の治療に於いて、1日当たり、約0.01mg~約140mg/体重kg又はその代わりに1日当たり患者当たり約0.5mg~約7gのオーダーの用量レベルが有用である。例えば、炎症は、1日当たり体重1キログラム当たり約0.01~50mgの化合物又はその代わりに1日当たり患者当たり約0.5mg~約3.5gの投薬によって有効に治療することができる。

【0081】

1回の用量形を作るために坦体物質と一緒にすることができる活性成分の量は、治療され

50

る宿主及び投薬の特別の様式に依存して変わるであろう。例えば、ヒトの経口投薬のために意図される配合物には、全組成物の約5から約95パーセントまで変わり得る適当で便利な量の担体と共に配合される0.5mg~5gの活性薬剤が含有されていてよい。用量単位形には一般的に、約1mg~約500mg、典型的に25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg又は1000mgの活性成分が含有されるであろう。

【0082】

しかしながら、全ての特別の患者のための特定の用量レベルは、年齢、体重、一般的健康、性、食事、投薬の時間、投薬の経路、排泄の速度、医薬の組合せ及び治療を受けている特別の疾患の酷度を含む種々の要因に依存するであろうことが理解されるであろう。

10

【0083】

本発明の化合物は下記の方法によって調製することができる。

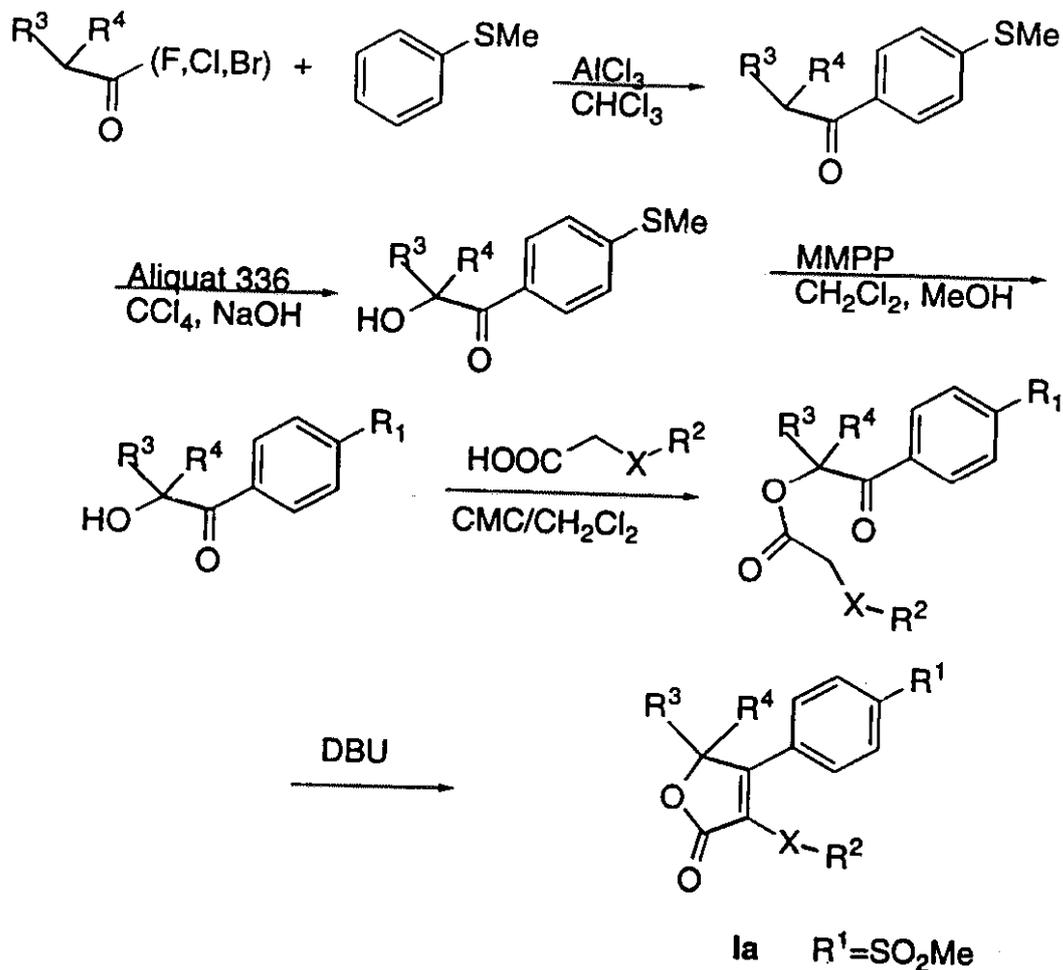
方法A

適当に置換された酸ハロゲン化物を、クロロホルムのような溶媒中で、塩化アルミニウムのようなルイス酸の存在下で、チオアニソールと反応させてケトンを生成させ、次いでこれを、Aliquat 336のような相関移動剤を含有する四塩化炭素のような溶媒中で、水酸化ナトリウム水溶液のような塩基で加水分解させる。次いで、CH₂Cl₂/MeOHのような溶媒中で、MMPPのような酸化剤で処理してスルホンを生成させ、これをCH₂Cl₂のような溶媒中で、CMC及びDMA Pのようなエステル化剤の存在下で、適当に置換された酢酸と反応させ、次いで、DBUで処理して、ラクトンIaを生成させる。

20

【0084】

【化7】



30

40

50

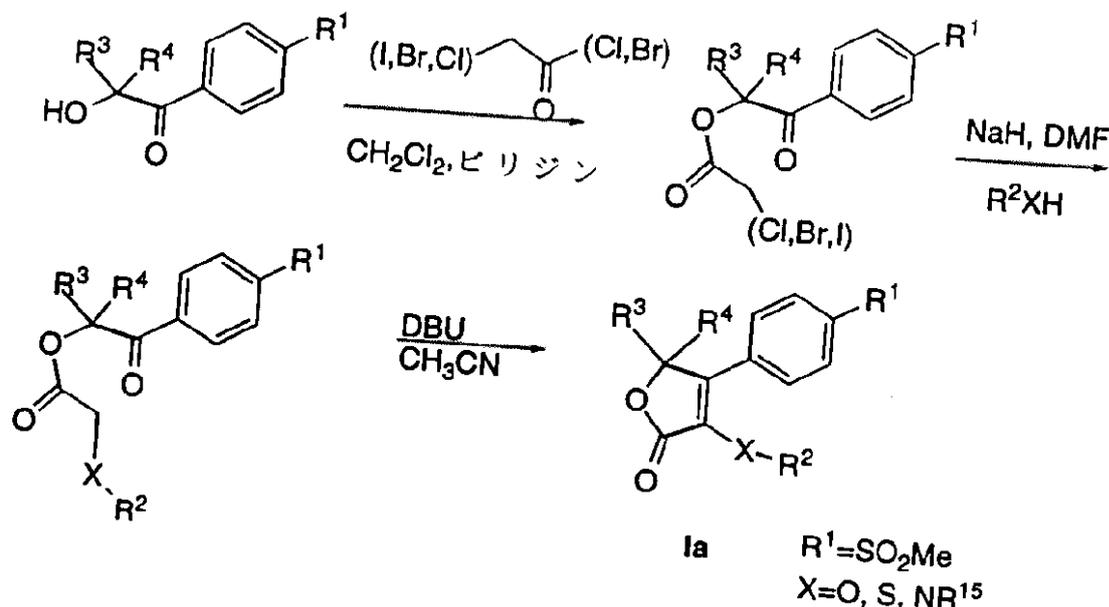
【 0 0 8 5 】

方法 B

適当に置換されたヒドロキシケトンを、ジクロロメタンのような溶媒中で、ピリジンのような塩基の存在下で、適当に置換された酸ハロゲン化物でアシル化する。次いで、得られたエステルを、水素化ナトリウムのような塩基を含有する DMF のような溶媒中で、適当に置換された求核剤 $R^2 XH$ と反応させ、次いで、アセトニトリルのような溶媒中で DBU で処理して、ラクトン I a を生成させる。

【 0 0 8 6 】

【 化 8 】



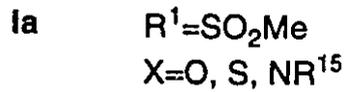
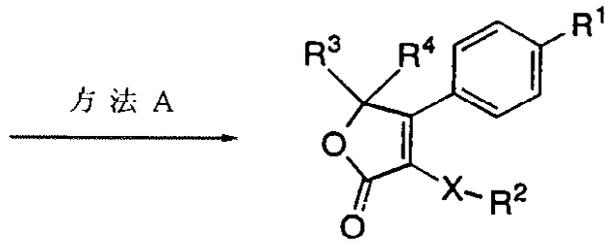
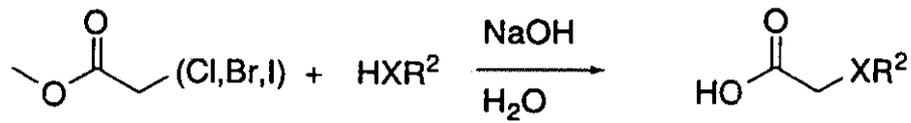
【 0 0 8 7 】

方法 C

酢酸のハロエステルを、水酸化ナトリウムを含有する水中で、適当に置換された求核剤と結合させて、適当に置換された酢酸を得、次いで、これを方法 A に於けるようにして反応させて、ラクトン I a を生成させる。

【 0 0 8 8 】

【 化 9 】



10

【0089】

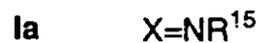
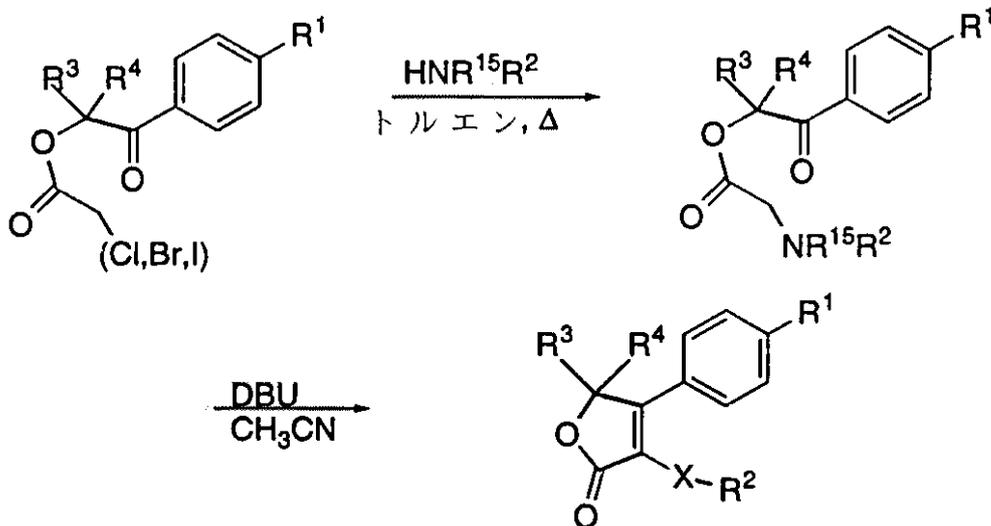
方法 D

ハロエステルを、トルエンのような溶媒中で、適当に置換されたアミン $\text{R}^2 \text{R}^{15} \text{NH}$ と反応させて中間体を得、次いで、これをアセトニトリルのような溶媒中で DBU と反応させて、ラクトン Ia を生成させる。

20

【0090】

【化10】



30

【0091】

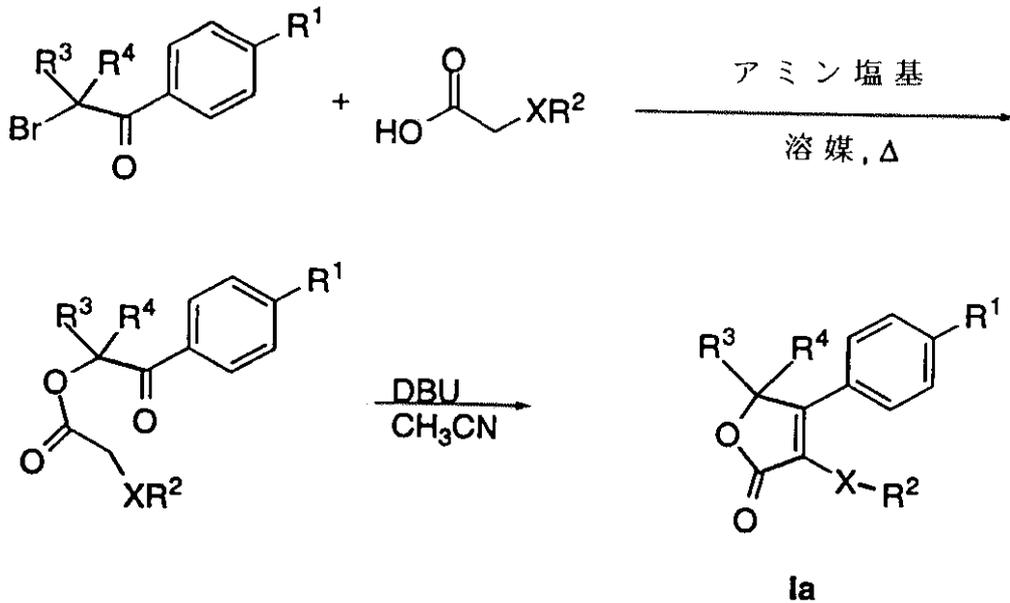
方法 E

適当に置換されたプロモケトンを、エタノール又はアセトニトリルのような溶媒中で、ジイソプロピルエチルアミン又はトリエチルアミンのような塩基の存在下で、適当に置換された酸と反応させて、エステルを生成させ、次いで、これをアセトニトリルのような溶媒中で DBU で処理して、ラクトン Ia を生成させる。

40

【0092】

【化11】



10

【0093】

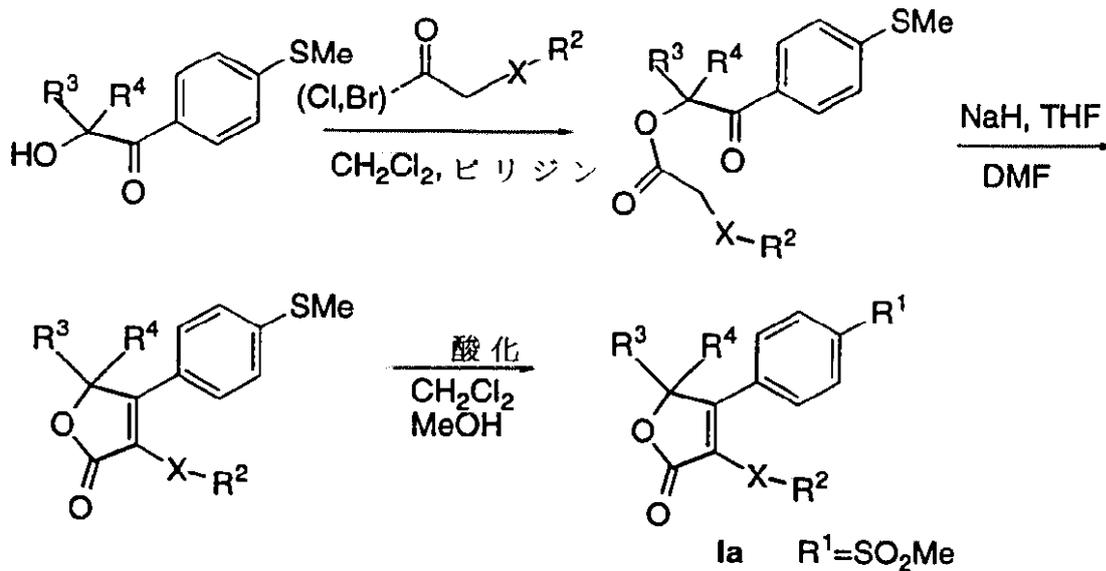
方法F

適当に置換されたヒドロキシケトンを、ピリジンのような塩基を含有するジクロロメタンのような溶媒中で、適当に置換された酸ハロゲン化物と反応させて、エステルを生成させ、次いでこれを、THFとDMFとの混合物中の水素化ナトリウムを使用して環化して、ラクトンを生成させる。次いで、このラクトンを、ジクロロメタン及び/又はメタノールのような溶媒中の、MMPP、mCPBA又はOXONE（登録商標）のような酸化剤で酸化して、ラクトンIaを生成させる。

20

【0094】

【化12】



30

40

【0095】

方法G

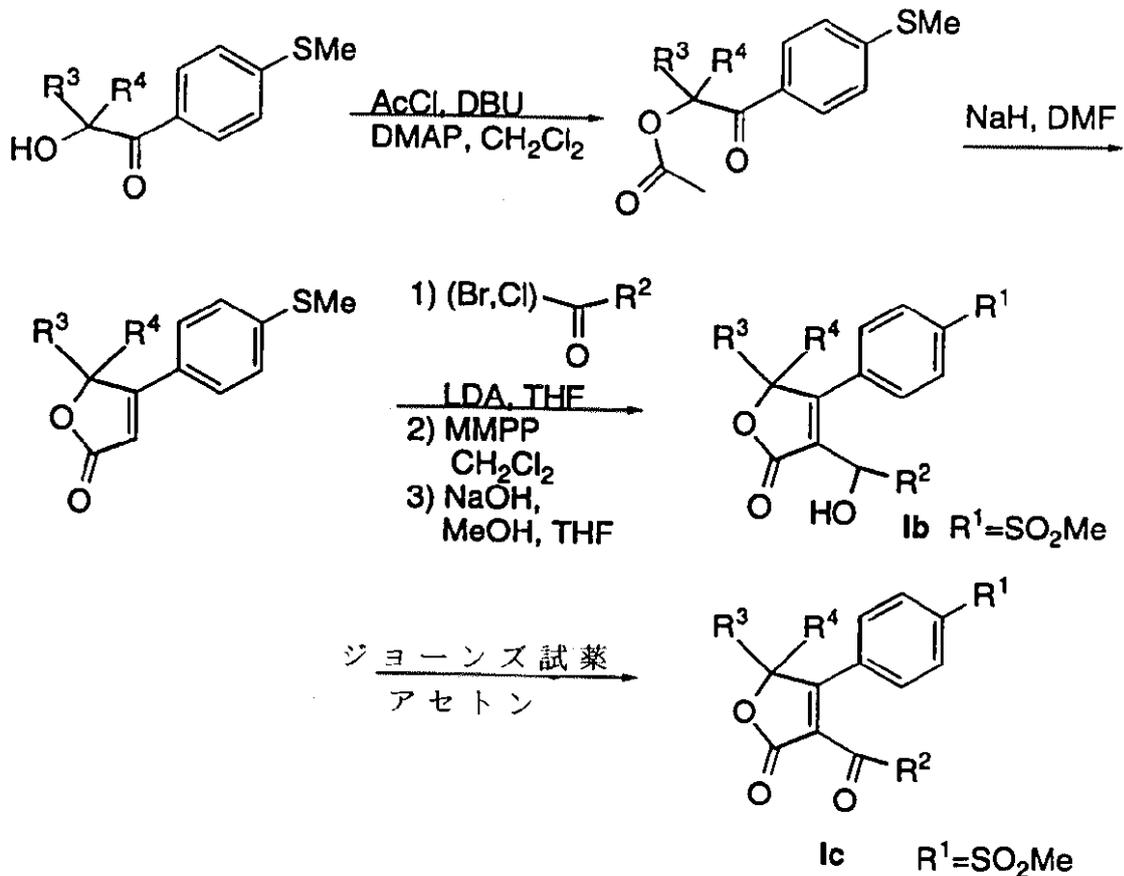
適当に置換されたヒドロキシケトンに、DBU及びDMAPのような塩基を含有するジクロロメタンのような溶媒中で、アセチルプロミド又はクロリドでアシル化する。更に、DMFのような溶媒中の水素化ナトリウムのような塩基で処理することによって、環化を起こさせて、5-員のラクトンを生成させる。このラクトンを、THFのような溶媒中のLDAのような塩基及び適当に置換された酸ハロゲン化物で処理し、次いでCH₂Cl₂/

50

MeOHのような溶媒中でMMPPのような試薬により酸化し、そしてMeOH/THFのような溶媒中でNaOHのような塩基により加水分解して、アルコールIbを得、次いでこれを、アセトンのような溶媒中のジョーンズ試薬のような試薬により、ラクトンIcまで酸化する（最初に生成したケトンは、この反応で還元され、そしてアシル化され、それゆえ、ケトンIcを得るために加水分解及び再酸化を必要とする）。その代わりに、酸ハロゲン化物の代わりに求電子剤としてアルデヒド R^2CHO を使用することによって、アルコールIbを得ることができる。

【0096】

【化13】



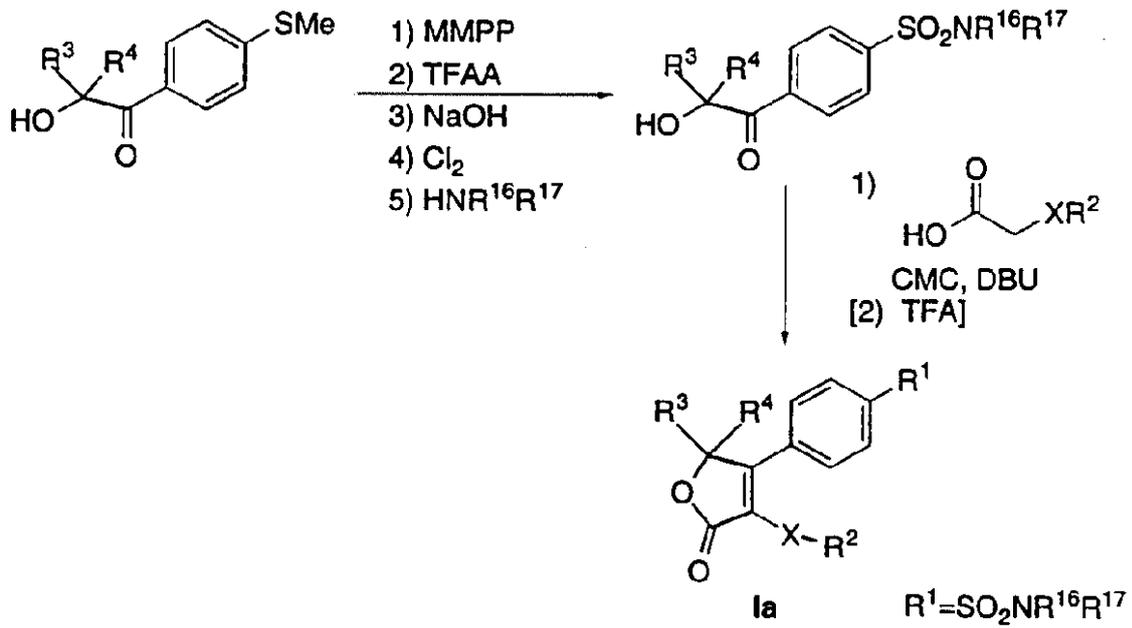
【0097】

方法H

適当に置換されたメチルスルフィドを、ジクロロメタン及びメタノールのような溶媒中でMMPPのような試薬によってスルホキシドまで酸化し、次いでトリフルオロ酢酸無水物で、次いで水酸化ナトリウム水溶液で処理する。更に、酢酸水溶液中の Cl_2 により処理し、次いでアミンによって処理して、中間体であるスルホンアミドを生成させる。次いで、このスルホンアミドを、CMCのような試薬の存在下で適当に置換された酸でエステル化し、DBUのような塩基で更に処理して、ラクトンを生成させる。アミン基が酸によって保護されてる場合には、ジクロロメタンのような溶媒中でトリフルオロ酢酸のような酸による酸置換活性基処理によって、化合物Iaを生成させる。

【0098】

【化14】



10

【 0 0 9 9 】

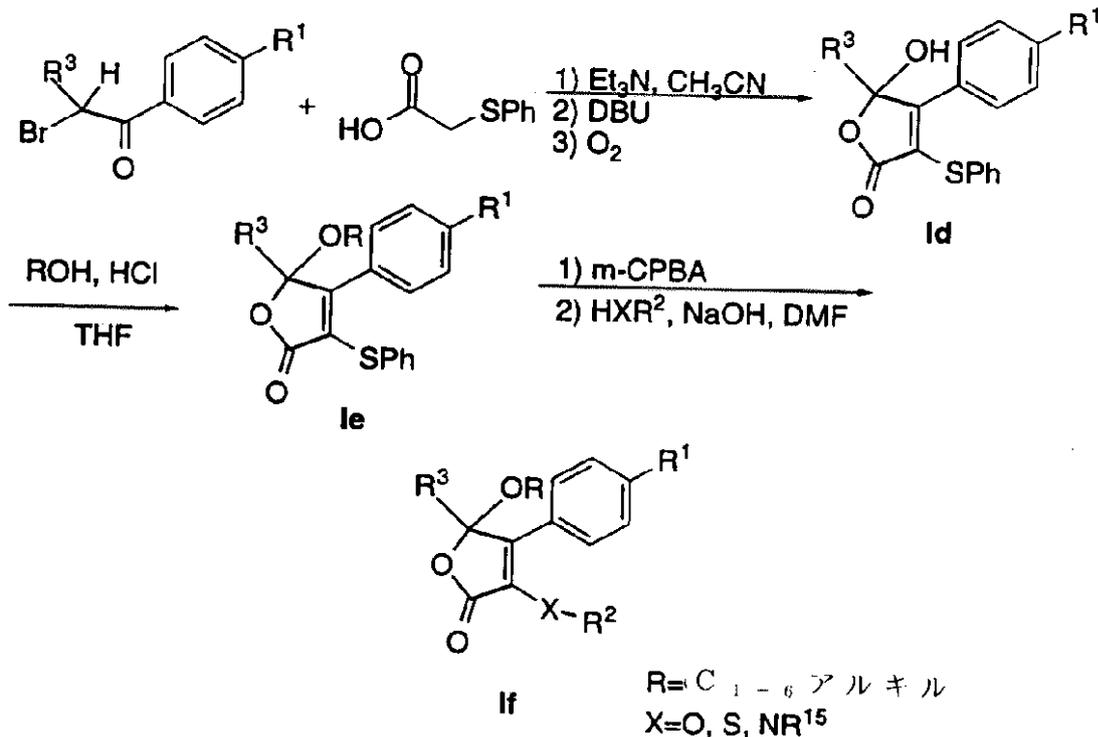
方法 I

適当に置換されたプロモケトン、Et₃Nのような塩基を含有するアセトニトリルのような溶媒中で、適当に置換された酸と反応させる。DBU及び次いでO₂による処理によって、ヒドロキシ化合物 Id が得られる。このヒドロキシを、HClのような酸を含有するTHFのような溶媒中で、アルコールでエーテル化することによって、Ieを得る。m-CPBAのような試薬によって、スルフィドをスルホンに酸化し、次いで、このスルホンを適当に置換された求核剤によって置換することによって、化合物 If を得る。

20

【 0 1 0 0 】

【 化 1 5 】



30

40

【 0 1 0 1 】

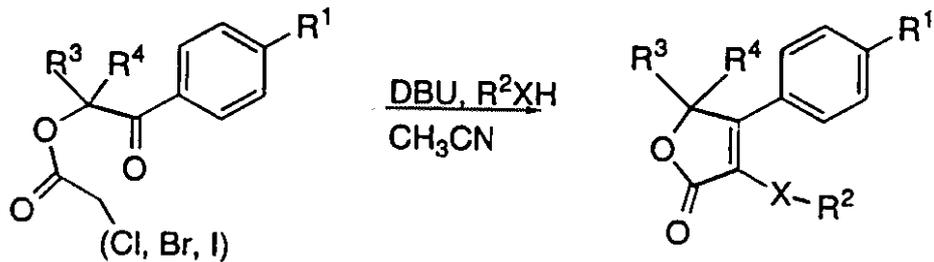
方法 J

50

適当に置換された求核剤を、DBUのような塩基を含有するアセトニトリルのような溶媒中で、適当に置換されたハロアセテートと反応させて、化合物I aを生成させる。

【0102】

【化16】



10

Ia X=O, S, NR¹⁵

【0103】

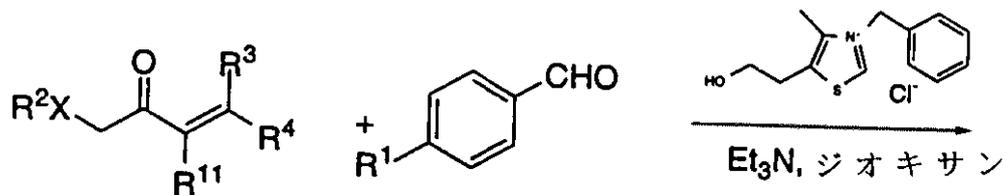
方法K

適当に置換されたビニルケトンと、1,4-ジオキサンのような溶媒中でトリエチルアミンのような塩基の存在下で、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリドのような触媒で適当に置換されたベンズアルデヒドと結合させて、ジケトンを生産させる。このジケトンをDBUのような塩基によってメタノールのような溶媒中で環化させて、最終生成物I gにする。R¹ = SO₂Meであるとき、出発物質はp-メチルチオベンズアルデヒドであってもよく、メチルチオ基は、最後の工程でMMP P、mCPBA又はOXONE（登録商標）を使用して、SO₂Meにまで酸化される。

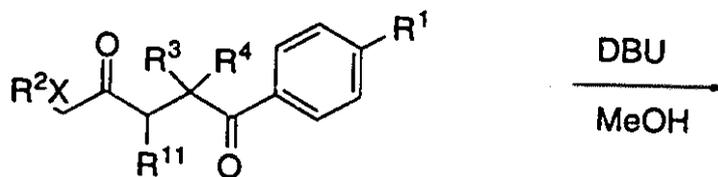
20

【0104】

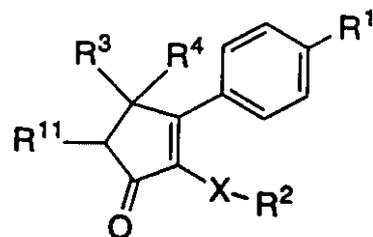
【化17】



30



40



Ig

【0105】

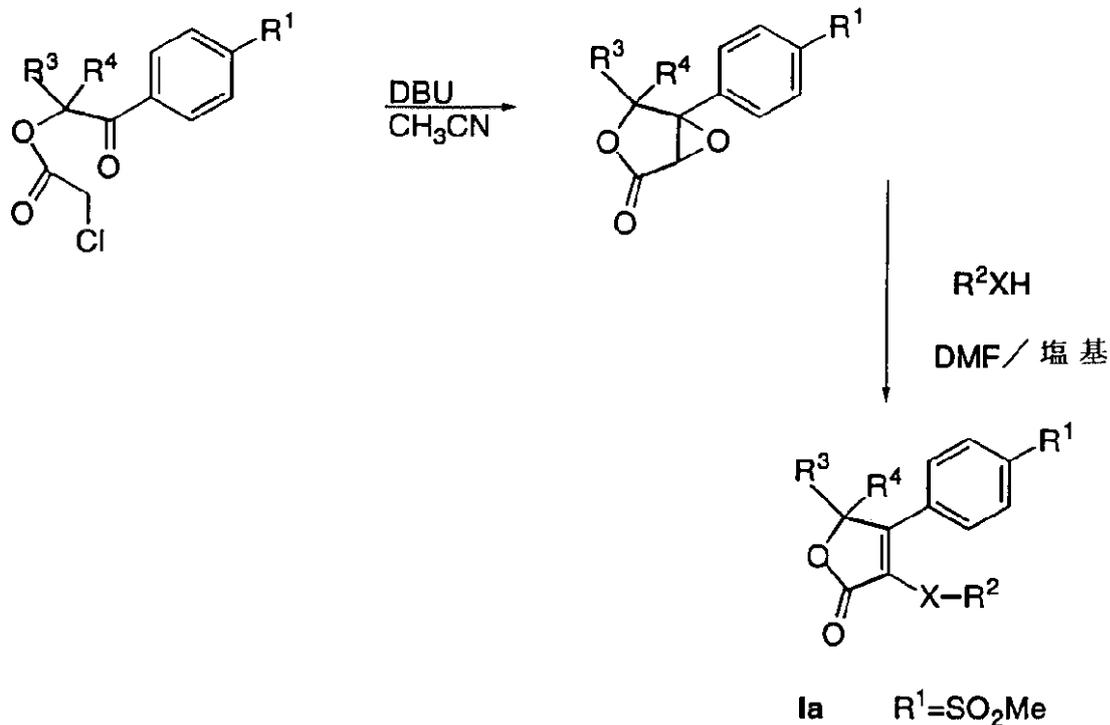
方法L

50

適当に置換されたハロゲン化物を、アセトニトリルのような溶媒中で、DBUのような塩基と反応させて、エポキシドを生成し、次いでこれを、DMFのような溶媒及び塩基中で適当に置換された求核剤と反応させて、ラクトンI aを生成させる。

【0106】

【化18】



【0107】

方法M

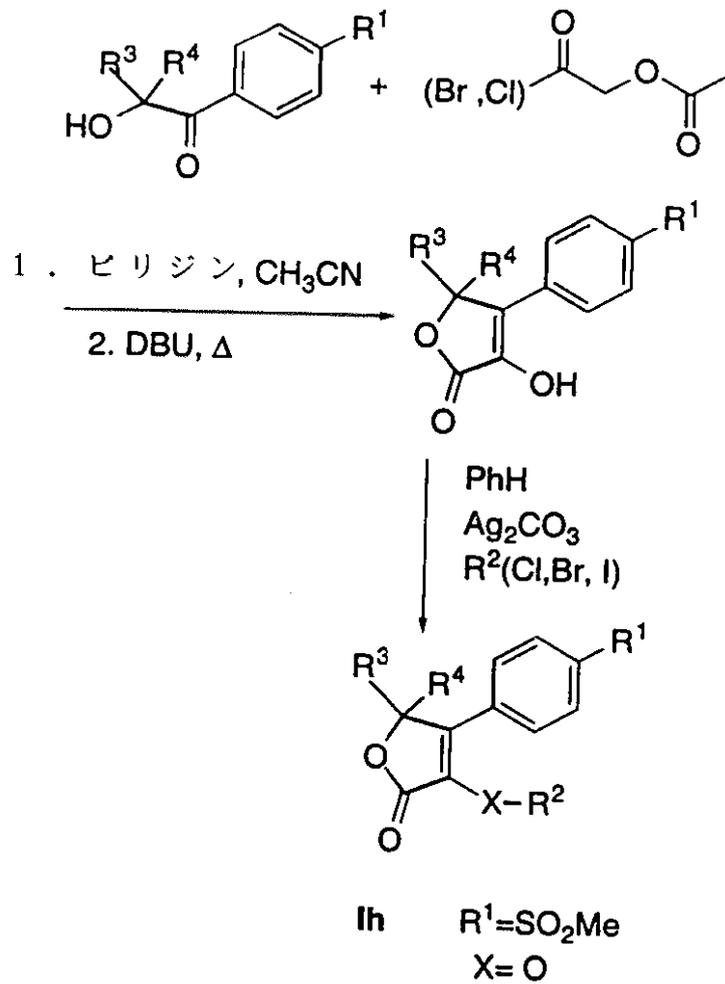
適当に置換された酸ハロゲン化物を、アセトニトリルのような溶媒中で、ピリジンのような塩基の存在下で、適当に置換されたヒドロキシケトンと反応させ、更に、DBUのような塩基で処理することによって、ヒドロキシラクトンを得る。このヒドロキシラクトン

30

を、 Ag_2CO_3 のような試薬を含有するベンゼンのような溶媒中で、適当に置換されたハロゲン化物と反応させて、ラクトンI hを生成させる。

【0108】

【化19】



10

20

【0109】

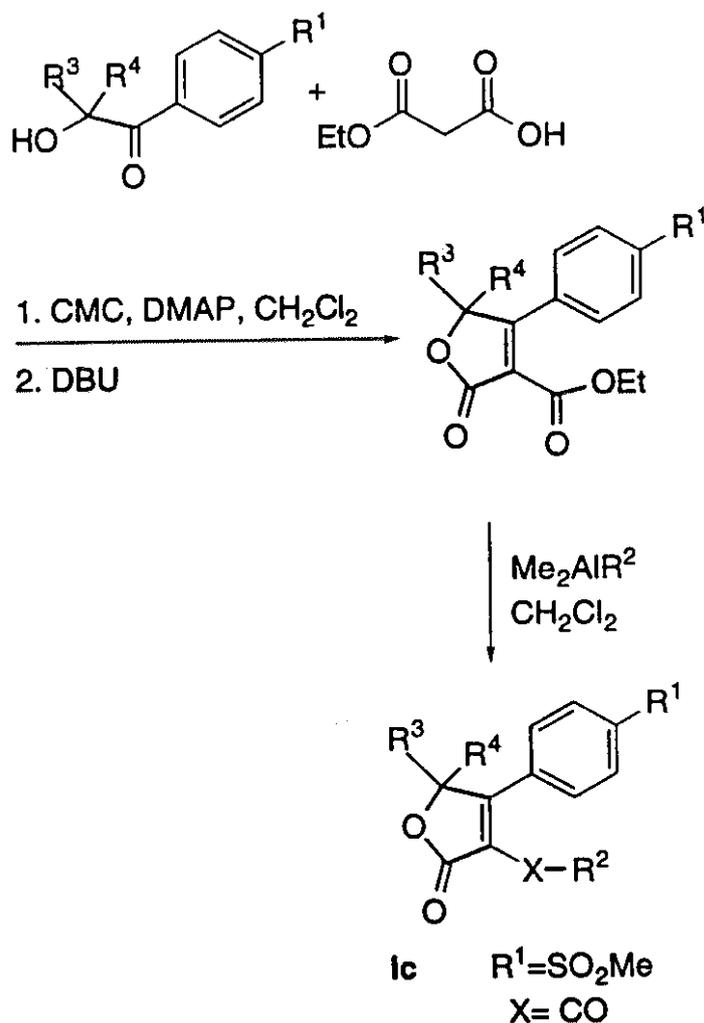
方法N

適当に置換されたヒドロキシケトンを、CH₂Cl₂のような溶媒中で、DMAPの存在下で、CMCのようなエステル化剤と共に適当に置換されたカルボン酸と反応させ、次いで、DBUのような塩基で処理することによって、ラクトンエステルを生成させる。次いで、このラクトンエステルを、ピペリジンとトリメチルアルミニウムとで生成されるもののような試薬と反応させて、ラクトンIcを生成させる。

30

【0110】

【化20】



10

20

【0111】

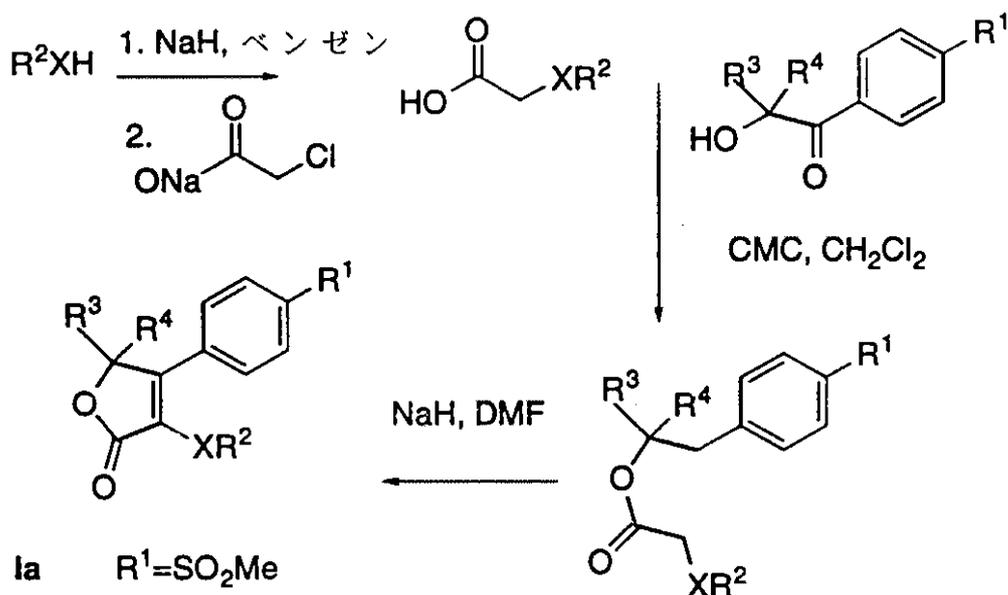
方法O

ペンタン-3-オールのような適当に置換された求核剤を、ベンゼンのような溶媒中で水素化ナトリウムのような塩基で処理し、次いで、クロロ酢酸ナトリウムのような求電子剤と反応させて、酸を生成させる。次いで、この酸を、ジクロロメタンのような溶媒中でCMCのようなエステル化剤と共に適当に置換されたヒドロキシケトンと反応させてエステルを得、これを、DMFのような溶媒中で水素化ナトリウムのような塩基で処理して環化させて、ラクトンIaを生成させる。

30

【0112】

【化21】



10

【 0 1 1 3 】

方法 P

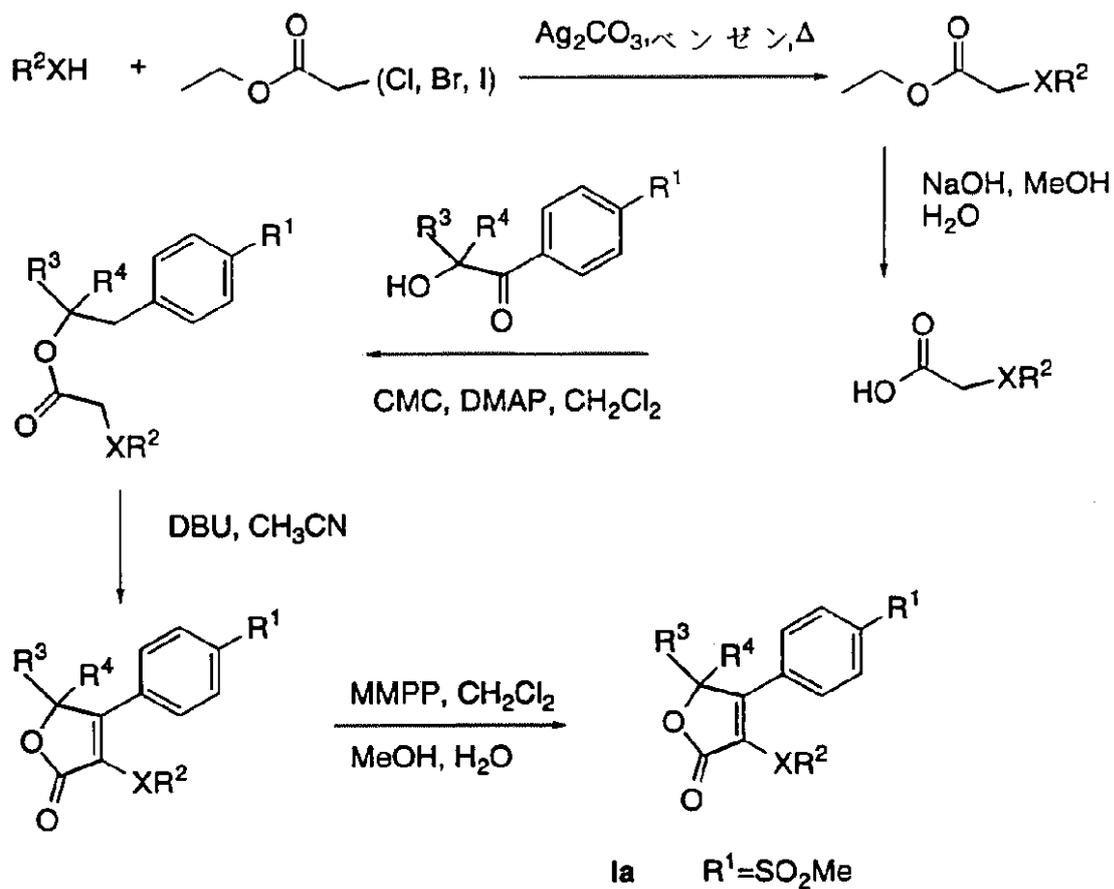
適当に置換された求核剤を、 Ag_2CO_3 のような試薬を含有するベンゼンのような溶媒中で、適当に置換された八口酢酸アルカリ塩（例えば、ナトリウム）と反応させて、エステルを得、次いでこれを、水及びメタノールのような溶媒中で NaOH のような試薬で加水分解して、酸を得る。次いで、この酸を、ジクロロメタンのような溶媒中で、 CMC 及び DMA P のような試薬と共に適当に置換されたヒドロキシケトンでエステル化して、エステルを得、次いでこれを、 CH_3CN のような溶媒中で DBU のような塩基で環化させて、ラクトンを生成させる。次いでこのスルフィドを、 CH_2Cl_2 、 MeOH 及び水のような溶媒中で、 MMP P のような試薬で酸化して、ラクトン **Ia** を生成させる。

20

【 0 1 1 4 】

【 化 2 2 】

30



10

20

【0115】

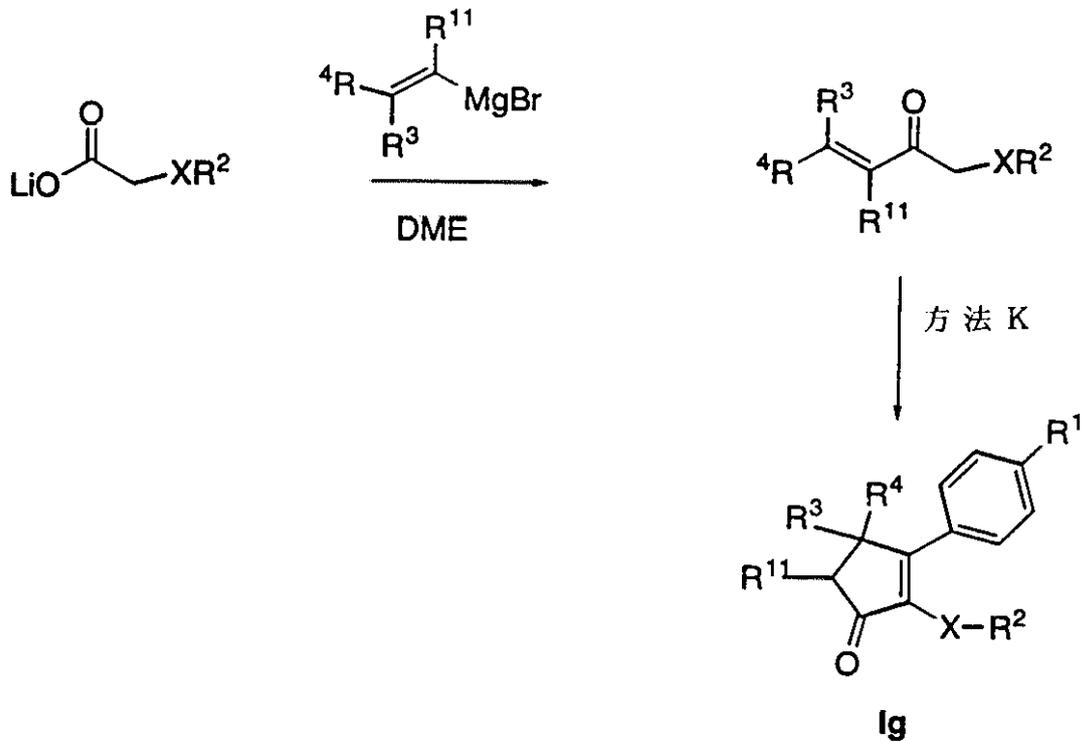
方法Q

適当に置換された酢酸塩を、DMEのような溶媒中で、ビニルマグネシウムブロミドのような求核剤と反応させて、ケトンを生成させ、次いでこれを、方法Kに於けるようにして反応させて、シクロペントンI gを生成させる。

【0116】

【化23】

30



【 0 1 1 7 】

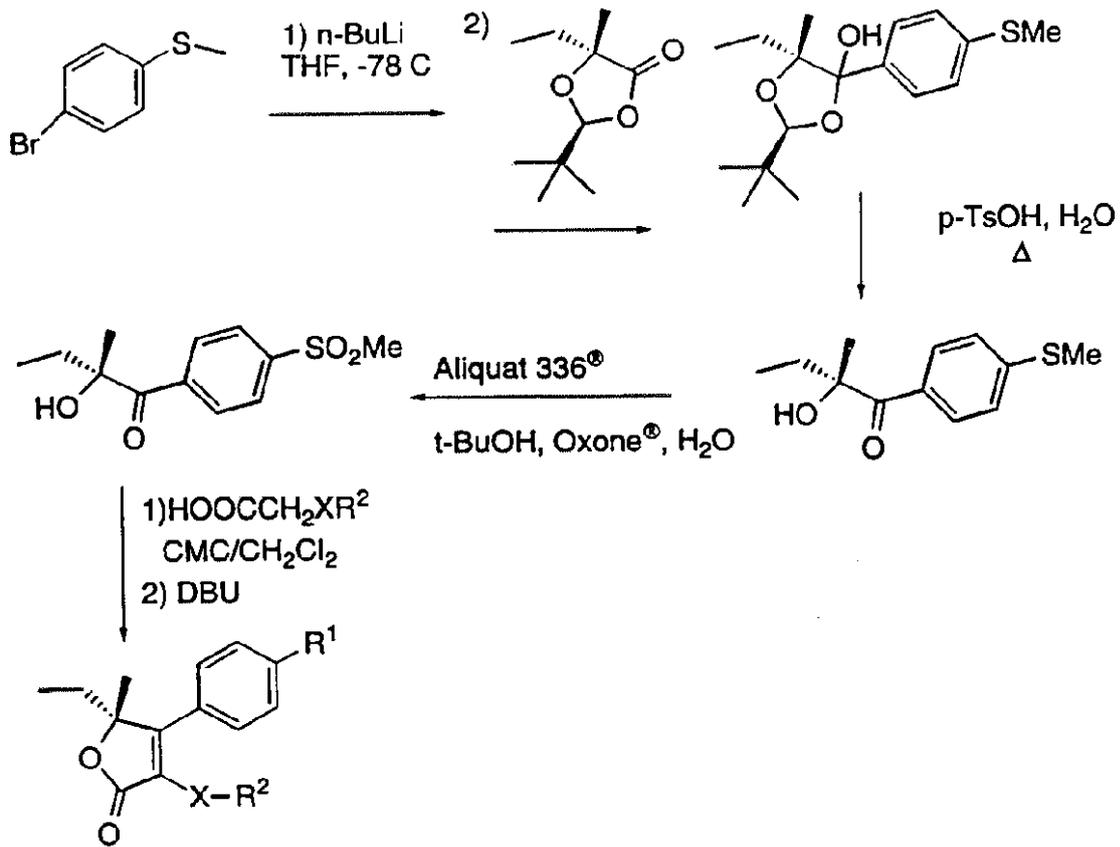
方法 R

4 - プロモチオアニソールを、THFのような溶媒中でn - BuLiのような塩基と反応させて、対応するリチウム試薬を生成させ、次いでこれを、適当に置換されたラクトンと反応させて (Tetrahedron、1984年、40巻、1313頁)、ヘミケタールを得る。次いでこのアセタールを、水のような溶媒中でp - TsOHのような酸性物質で開裂させて、ヒドロキシケトンを得る。次いで、このスルフィドを、t - BuOH及び水のような溶媒中で、Aliquat 336 (登録商標)のような相関移動剤の存在下で、Oxone (登録商標)のような試薬で酸化させて、スルホンを得る。次いでヒドロキシケトン

30

【 0 1 1 8 】

【 化 2 4 】



10

20

【0119】

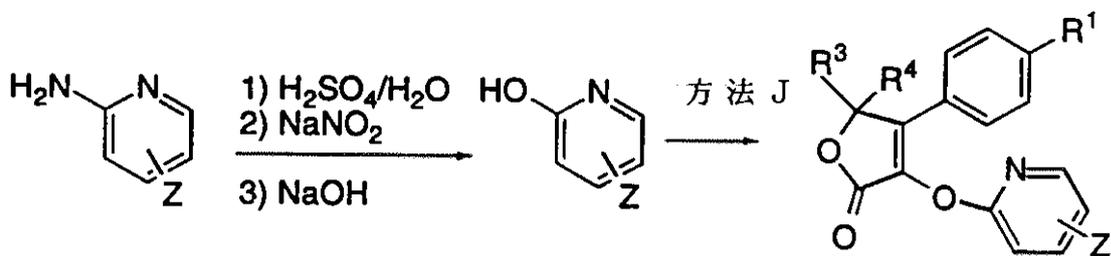
方法 S

適当に置換されたアミノピリジンを、水中の H_2SO_4 のような酸中で、 NaNO_2 でジアゾ化し、次いで NaOH で中和して、ヒドロキシピリジンを生成させ、これを方法 J に従って反応させる。

30

【0120】

【化25】



40

【0121】

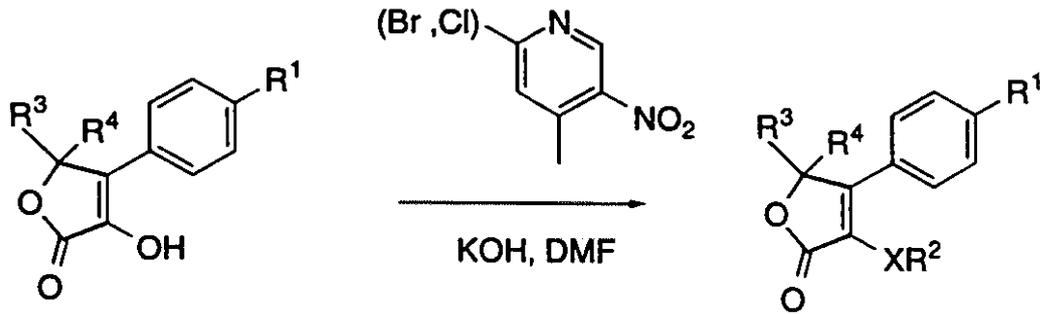
方法 T

適当に置換されたヒドロキシラクトンを、DMF のような溶媒中で、 KOH のような塩基で処理し、次いで適当に置換されたハロピリジンで処理して、ラクトン II i を生成させる。

【0122】

50

【化26】



10

ii $R^1 = \text{SO}_2\text{Me}$
 $R^2 = \text{ピリジン}$
 $X = \text{O}$

【0123】

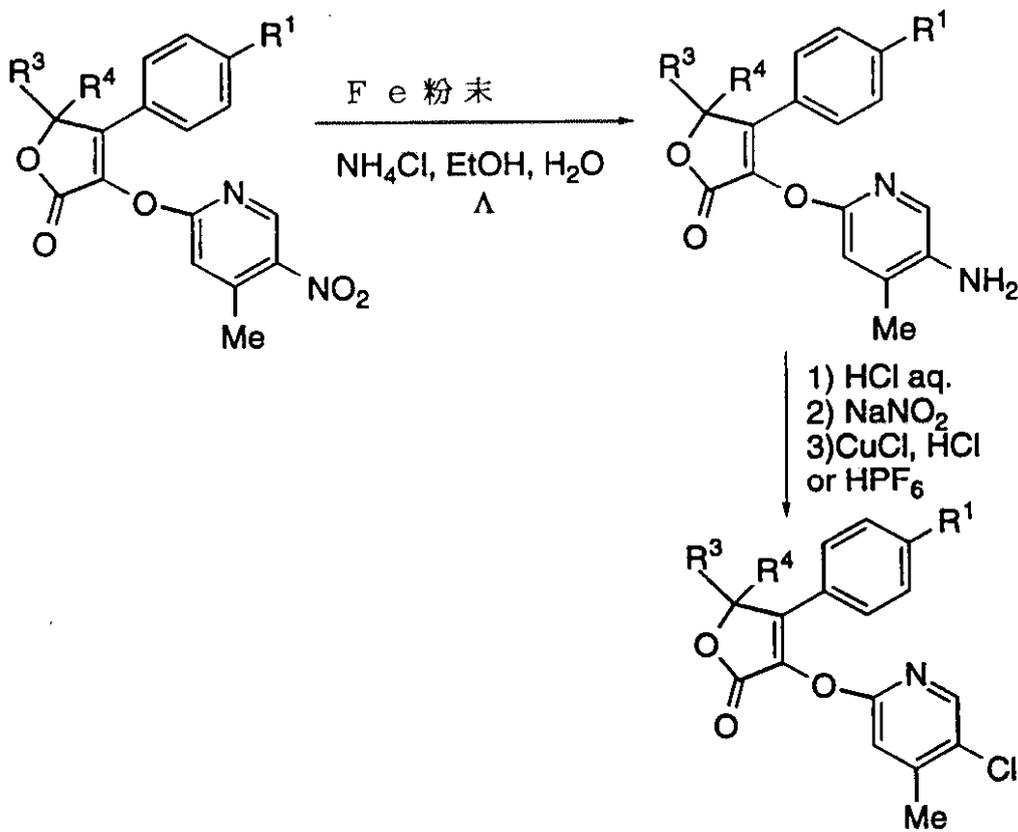
方法U

適当に置換されたニトロピリジンを、エタノール及び水のような溶媒中で、Fe（粉末）及びNH₄Clのような試薬で還元して、アミノピリジンを得、これをHCl水溶液中でNaNO₂でジアゾ化し、このジアゾニウム塩を、HCl中のCuClのような銅塩で分解して、ラクトンIiを得る。

20

【0124】

【化27】



30

40

ii $R^1 = \text{SO}_2\text{Me}$
 $R^2 = \text{ピリジン}$

【0125】

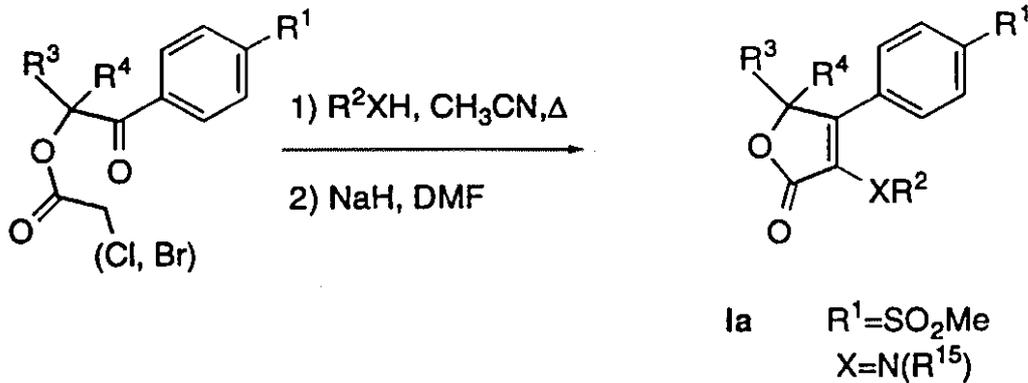
50

方法 W

適当に置換された八口酢酸エステルを、 CH_3CN のような溶媒中で、適当な第二級アミン ($\text{R}^2(\text{R}^{15})\text{NH}$) と反応させ、更に DMF のような溶媒中で NaH のような塩基で処理して、ラクトン Ia を生成させる。

【0126】

【化28】



10

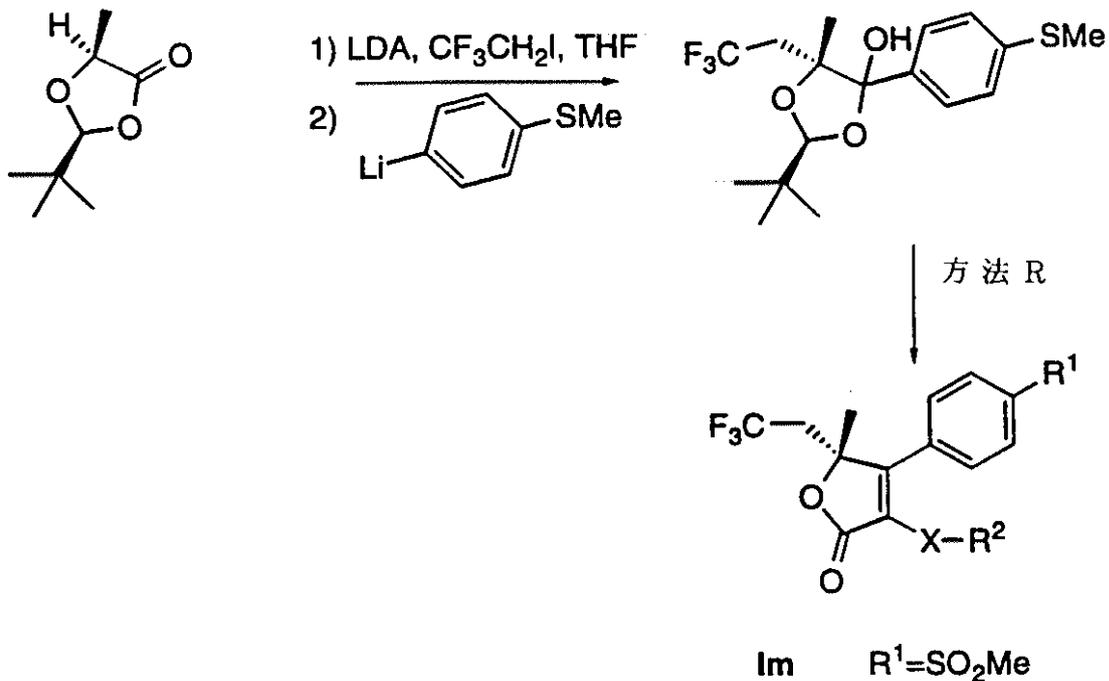
【0127】

方法 X

適当に置換されたラクトン (Tetrahedron、1984年、40巻、1313頁) を、LDA のような塩基で処理し、そして 2,2,2-トリフルオロエタンと反応させる。更に、4-プロモチオアニソールのリチウム塩で処理して、所望のヘミケタールを得、次いでこれを、方法 R に於けるようにして反応させて、所望のラクトン Im を得る。

【0128】

【化29】



30

40

【0129】

方法 Y

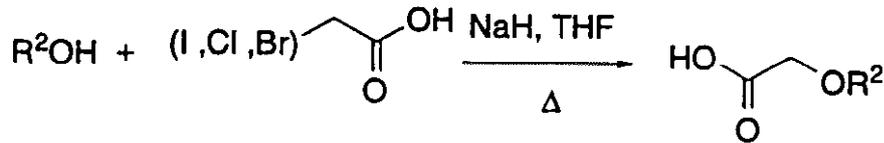
適当に置換されたアルコールを、THF のような溶媒中の NaH のような塩基と共に、プロモ酢酸のような適当な八口酸と反応させて、酸エーテルを生成させ、次いでこれを、C

50

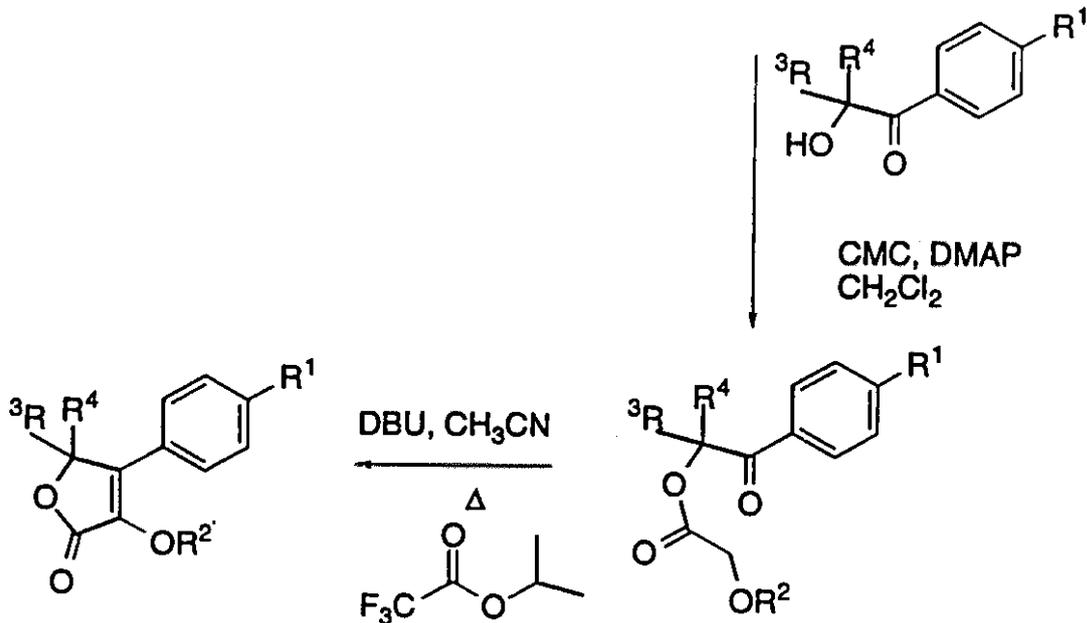
H₂Cl₂のような溶媒中で、CMC及びDMAPのような試薬と共に適当に置換されたヒドロキシケトンでエステル化して、ケトエステルを得る。次いでこのケトエステルを、CH₃CNのような溶媒中で、DBUのような塩基及びトリフルオロ酢酸イソプロピルのような脱水試薬の存在下で環化させて、ラクトンI aを生成させる。

【0130】

【化30】



10



20

Ih R¹=SO₂Me

30

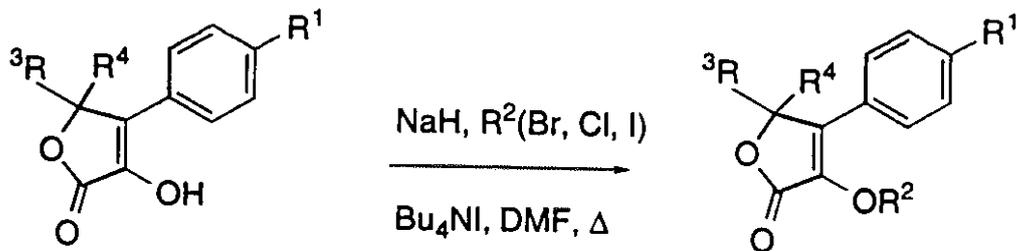
【0131】

方法 Z

適当に置換されたヒドロキシラクトンを、DMFのような溶媒中で、Bu₄NIのような試薬と共に、NaHのような塩基の存在下で、適当なハロゲン化物と反応させて、ラクトンI hを生成させる。

【0132】

【化31】



40

Ih R¹=SO₂Me

【0133】

方法 A - 1

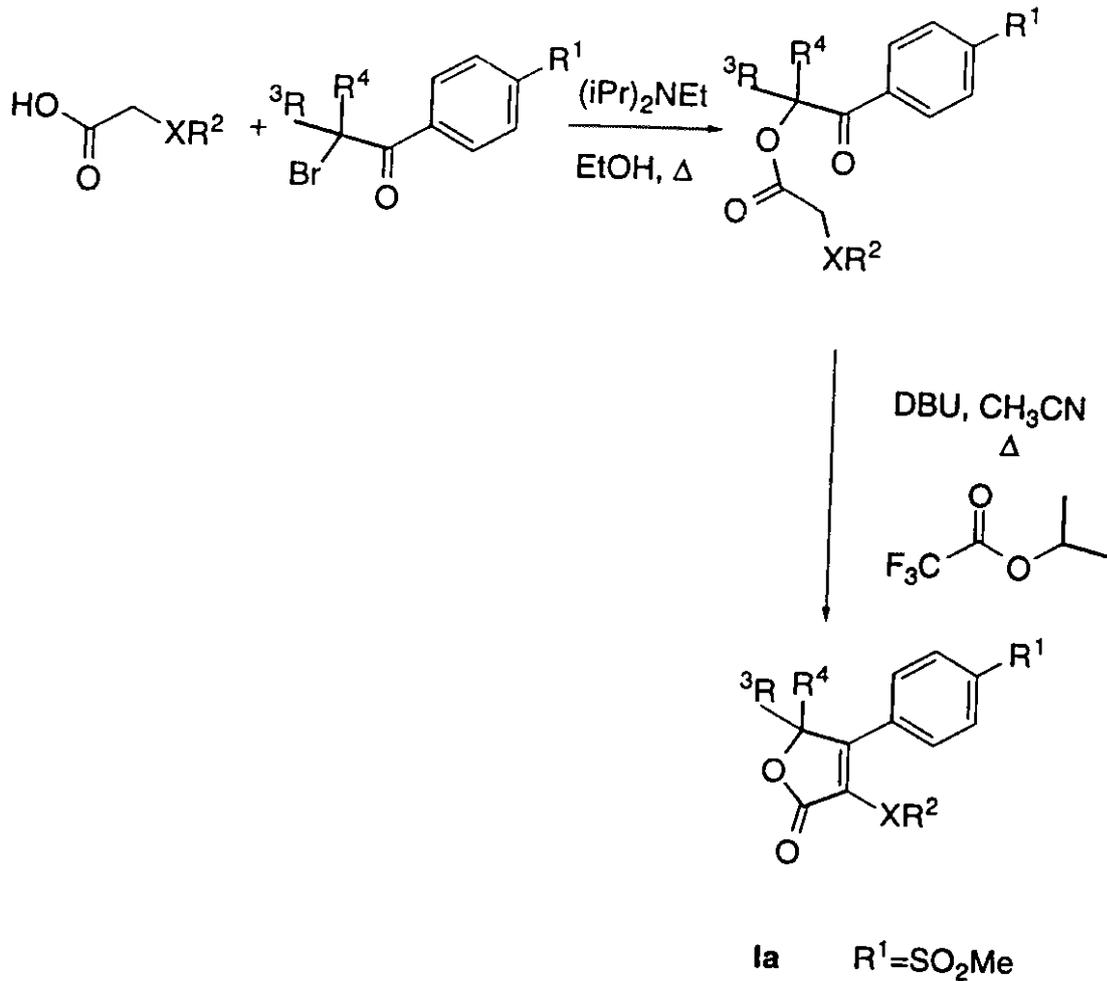
適当に置換されたカルボン酸を、EtOHのような溶媒中で、(iPr)₂NEtのような塩基の存在下で、適当に置換されたハロケトンでエステル化させ、更に、CH₃CNの

50

ような溶媒中で、DBUのような塩基及び2,2,2-トリフルオロ酢酸イソプロピルのような試薬で処理して、ラクトンI aを生成させる。

【0134】

【化32】



10

20

30

【0135】

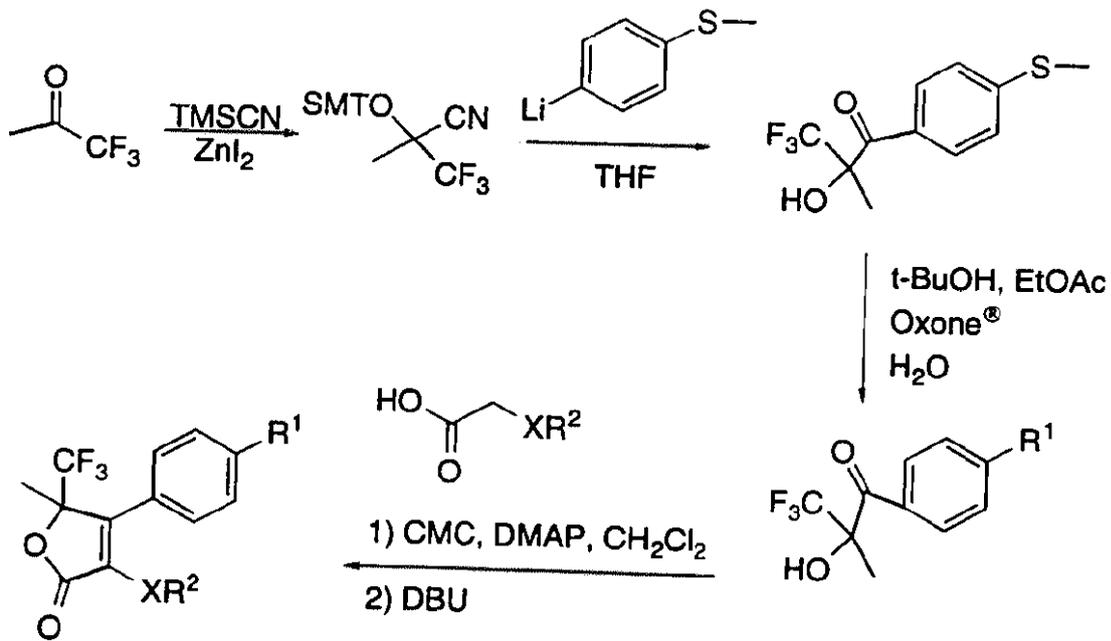
方法 B - 1

適当に置換されたケトンをも、 ZnI_2 のようなルイス酸の存在下で、 TMSCN のような試薬と反応させ、更にチオアニソールの金属塩で処理し、次いで加水分解することによって、ヒドロキシケトンを生成させた。 $t\text{-BuOH}$ 、 EtOAc 及び水のような溶媒中で、 Oxone （登録商標）のような酸化剤によってスルフィドを酸化して、スルホンを得る。 CH_2Cl_2 のような溶媒中で、 CMC 及び DMAP のような試薬により、アルコールと適当に置換された酢酸とをエステル化させ、次いで DBU のような塩基で処理することによって、ラクトンI nを得る。

【0136】

【化33】

40



10

20

In $\text{R}^1 = \text{SO}_2\text{Me}$

【0137】

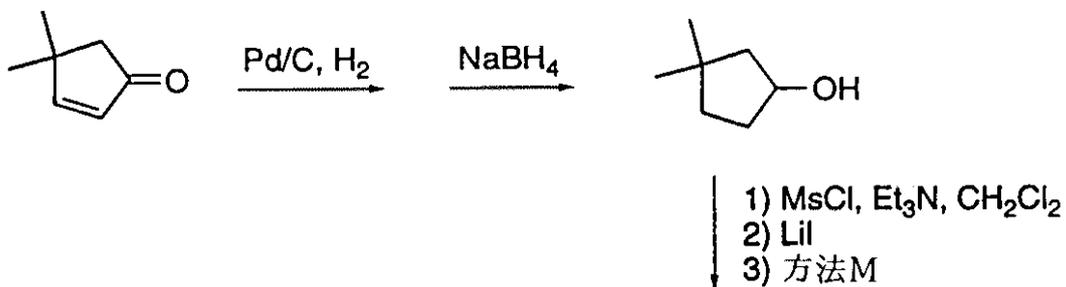
方法C - 1

適当に置換されたエノンに、活性炭上のパラジウムのような触媒を含有する酢酸エチルのような溶媒中で、水素によって還元して、アルコールを得る。このアルコールを、塩化メチレンのような溶媒中で、メタンスルホニルクロリド及びトリエチルアミンのような試薬で処理することによって離脱基に変え、次いでヨウ化リチウムのような試薬を含有するアセトンのような溶媒中で処理することによって化合物を得、次いでこれを方法Mに於けるようにして反応させて、ラクトンI jを生成させた。

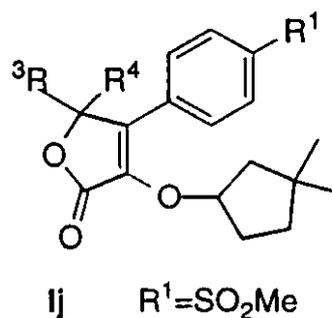
30

【0138】

【化34】



40



50

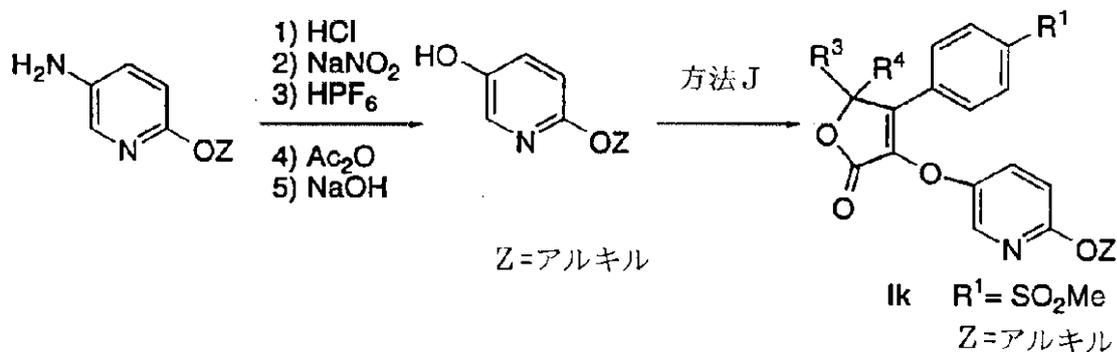
【 0 1 3 9 】

方法 D - 1

5 - アミノ - 2 - アルコキシピリジンを、対応するジアゾニウム塩に転化させ、そして 100 ~ 110 で無水酢酸と共に加熱する。次いで、対応する 5 - アセトキシ - 2 - アルコキシピリジンを、水酸化ナトリウムで加水分解して、5 - ヒドロキシ - 2 - アルコキシピリジンを得、これを方法 J によって反応させる。

【 0 1 4 0 】

【 化 3 5 】



10

【 0 1 4 1 】

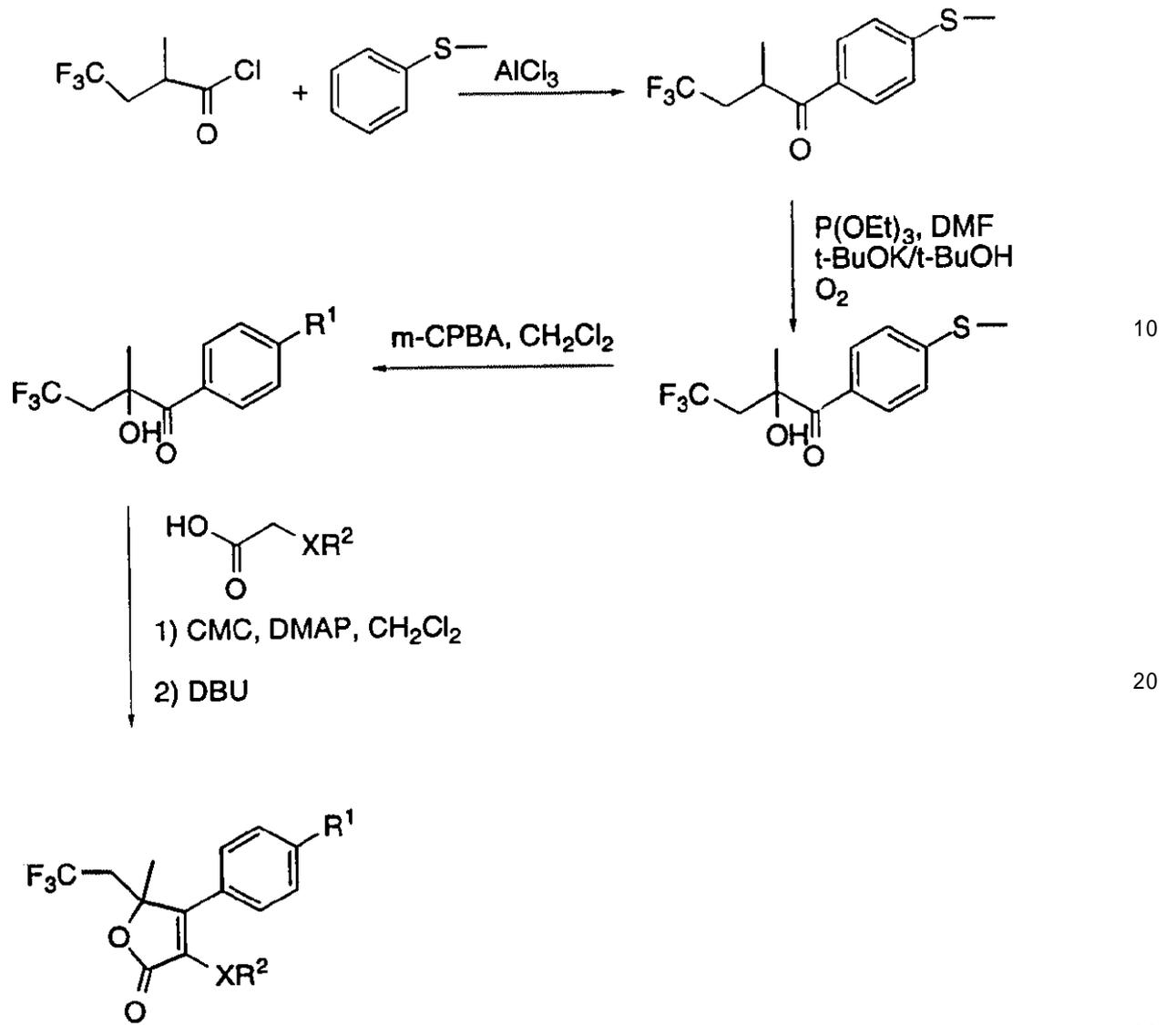
方法 E - 1

2 (RS) - 2 - メチル - 4, 4, 4 - トリフルオロプロチリルクロリド (英国特許第 2238790 - A 号) を、AlCl₃ のようなルイス酸の存在下でチオアニソールと反応させる。次いでこのケトンに、カリウム t - ブトキシド及び亜リン酸トリエチルの存在下で空気によってヒドロキシル化し、次いでスルフィドを m - CPBA で酸化してスルホンにする。次いで、ヒドロキシケトンに、CH₂Cl₂ のような溶媒中で、CMC 及び DMA P の存在下で、適当に置換された酸によってエステル化して中間体エステルを得、これを DBU のような塩基で環化させて、ラクトン I o を得る。

【 0 1 4 2 】

【 化 3 6 】

20



10 $R^1 = \text{SO}_2\text{Me}$

【0143】

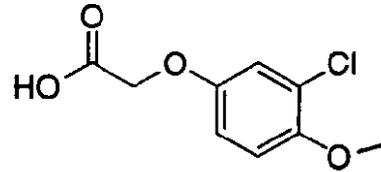
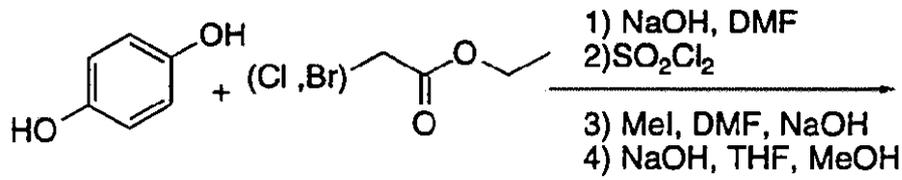
方法 F - 1

ヒドロキノン、ハロ置換アセテートと反応させ、塩化スルフリルで塩素化し、塩基の存在下でヨードメタンでメチル化し、次いで水酸化ナトリウムで加水分解して、置換フェノキシ酢酸を得、これを方法 A によって反応させて、ラクトン I a を生成させる。

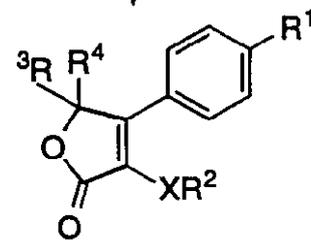
【0144】

【化 37】

40



Method A

Ia R¹=SO₂Me

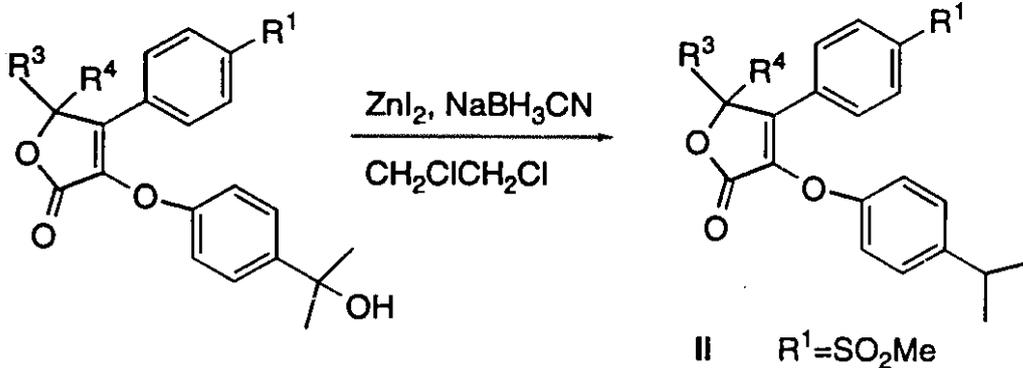
【 0 1 4 5 】

方法 G - 1

適当に置換された 3 - (4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル) エチルフェノキシ) - 5 H - フラン - 2 - オンを、ZnI₂ の存在下で NaBH₃CN で還元して、ラクトン II を得る。

【 0 1 4 6 】

【 化 3 8 】



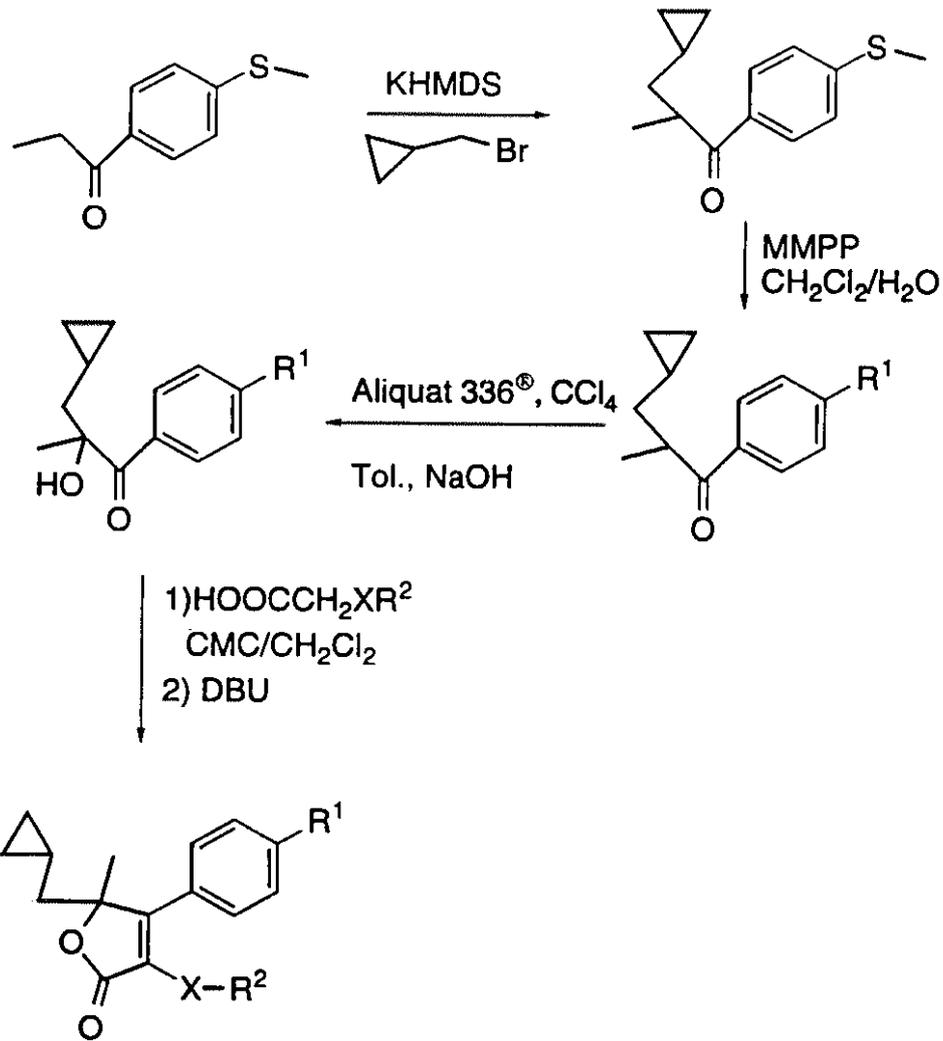
【 0 1 4 7 】

方法 H - 1

適当に置換されたアルキル (4 - チオメチル) フェニルケトン を、KHMD S のような塩基を使用してプロモメチルシクロプロパンでアルキル化する。このメチルスルフィドを、MMP で酸化して対応するスルホンにし、トルエン中で Aliquat 336 (登録商標) のような相関移動触媒の存在下で、NaOH 及び CCl₄ によってヒドロキシル化する。次いでヒドロキシルケトン を、CH₂Cl₂ のような溶媒中で CMC 及び DMAP の存在下で、適当に置換された酸でエステル化して中間体エステルを得、これを DBU のような塩基で環化させて、ラクトン Ip を得る。

【 0 1 4 8 】

【化39】



10

20

30

【0149】

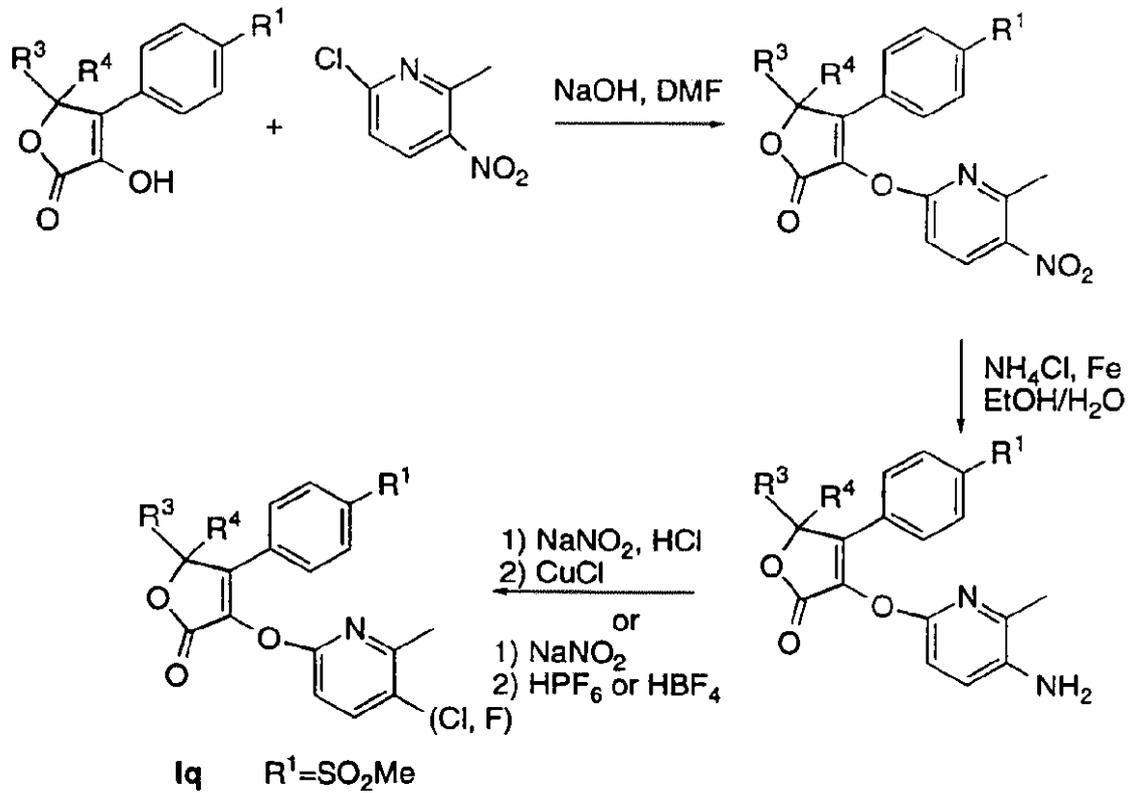
方法I-1

適当に置換されたヒドロキシラクトンを、DMF中で NaOH のような塩基の存在下で、100~110で、適当に置換されたニトロピリジンと反応させる。次いで、結合生成物のニトロ基を、エタノール及び水のような溶媒中で、 Fe (粉末)及び NH_4Cl で還元する。このアミノ基をジアゾ化し、得られたジアゾニウム塩を、 CuCl 又は CuBr のような適当な銅塩の存在下で分解して、ラクトンIqを得る。その代わりに、ジアゾニウム塩を HBF_4 又は HPF_6 で処理して、加熱した後フルオロ置換ラクトンピリジンIqを得る。

40

【0150】

【化40】



10

20

【 0 1 5 1 】

方法 J - 1

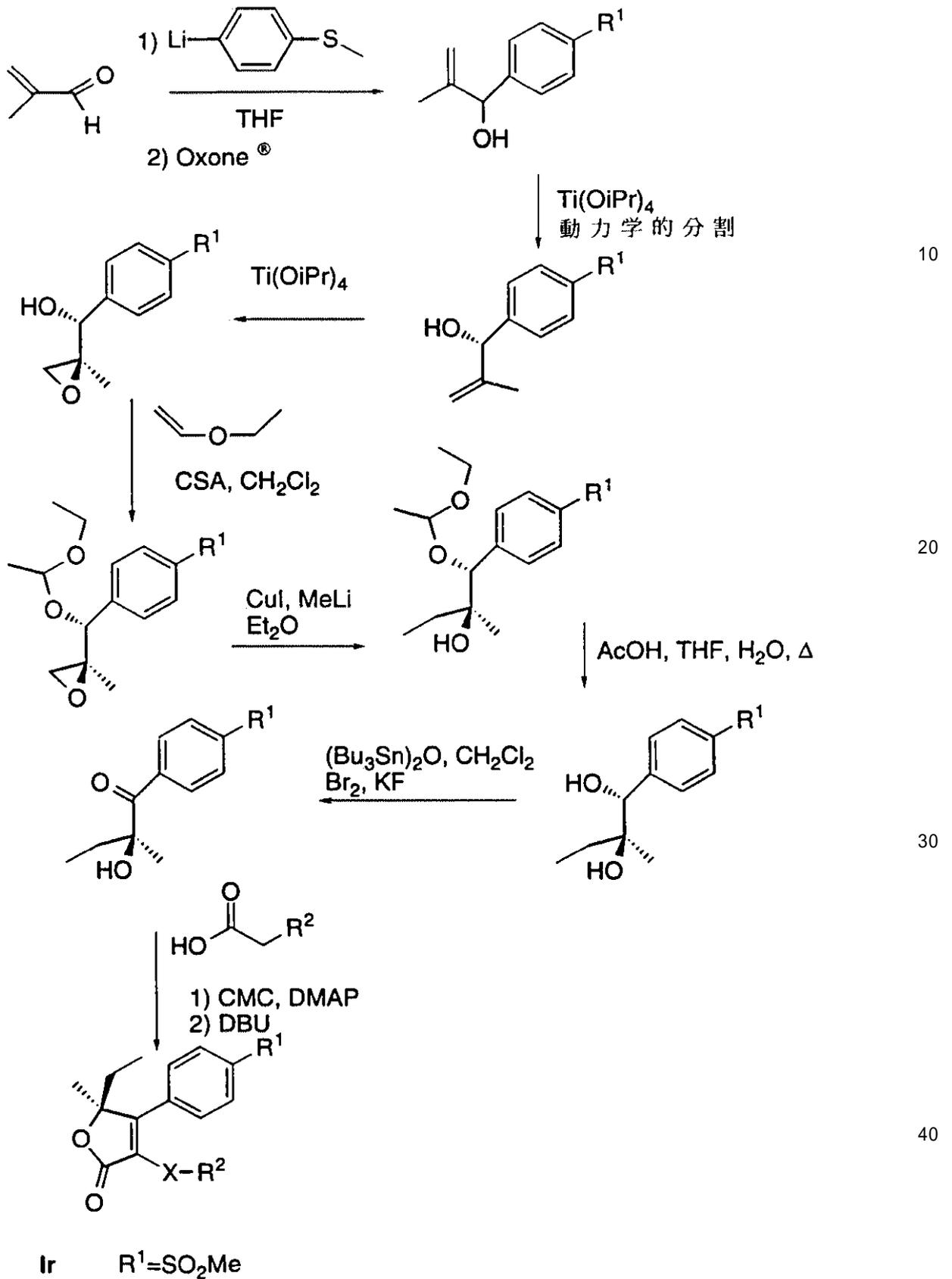
4 - プロモチオアニソール及び n - BuLi から - 72 で製造したリチウム試薬を、メタクロレインと反応させ、得られた生成物を Oxone (登録商標) のような酸化剤で酸化して、メチルスルホンにする。(+) - 酒石酸ジイソプロピル及び t - ブチルヒドロペルオキシドを使用するシャープレス (Sharpless) エポキシ化反応による動力学的分割により、(S) - アリルアルコールを得、これを (-) - 酒石酸ジイソプロピル及び t - ブチルヒドロペルオキシドによってエポキシ化する。このエポキシアルコールの

アルコールを、エトキシエチルエーテルとして保護し、エポキシドをジメチルキュプラート (dimethyl cuprate) (メチルリチウム及びヨウ化銅 (I) から) と反応させる。次いで、このエトキシエチルエーテルを開裂させ、得られたジオールを $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$ で処理し、 Br_2 で酸化して、(S) - アルコールを得る。次いで、ヒドロキシケトンを、 CH_2Cl_2 のような溶媒中で CMC 及び DMA P の存在下で、適当に置換された酸でエステル化して中間体エステルを得、これを DBU のような塩基で環化させて、ラクトン Ir を得る。

30

【 0 1 5 2 】

【 化 4 1 】



【 0 1 5 3 】

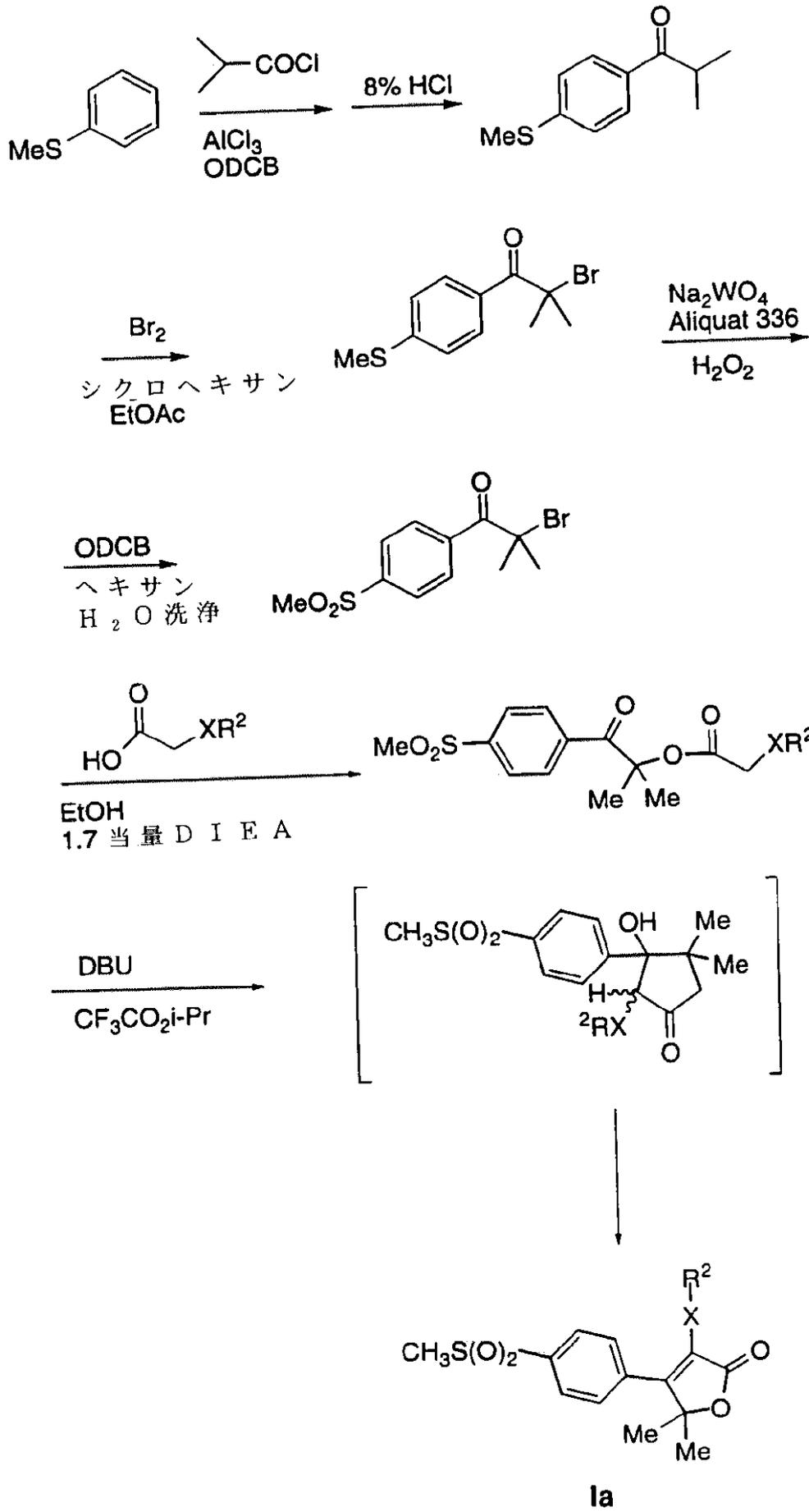
方法 K - 1

4 - プロモチオアニソールを、*o* - ジクロロベンゼン (ODCB) 中で塩化アルミニウムの存在下で、塩化イソブチリルと反応させる。得られたケトンをもプロム化し、Aliquat 336 の存在下で Na_2WO_4 及び H_2O_2 で酸化して、プロモケトンメチルスルホ

ンにする。次いでこのプロモケトン、D I E Aの存在下で適当なアルコキシ又はアリーロキシ酢酸と反応させ、エステル中間体を環化させ、トリフルオロ酢酸イソプロピルの存在下でD B Uで脱水して、ラクトンI aを得る。

【 0 1 5 4 】

【 化 4 2 】



10

20

30

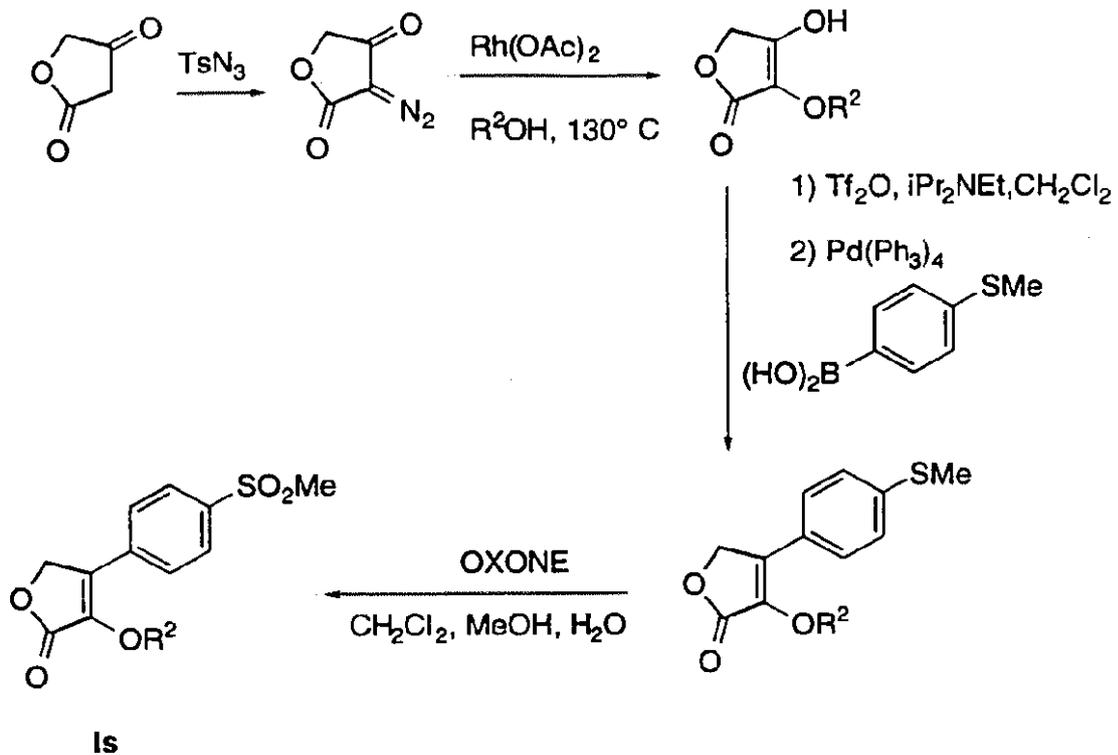
40

方法 L - 1

テトロン酸を、トシルアジドで α -ジアゾケトン誘導体に転化する（同様の製造について、Stachel 他、Liebigs Ann. Chem. 1994 年、129 頁を参照）。このジアゾ化合物を、酢酸ロジウムの存在下で適当に置換されたアルコールと反応させて（Stachel 他、Liebigs Ann. Chem. 1994 年、129 頁を参照）、エーテルを得る。この化合物を、トリフルック無水物（triflic anhydride）で処理し、次いで 4-メチルチオフェニルボロン酸（boronic acid）とスズキ型カップリング反応させる（Wong 他、Tetrahedron Lett. 1993 年、8237 頁）。次いでスルフィドを、OXONE（登録商標）で酸化して、Is を得る。

【0156】

【化43】



【0157】

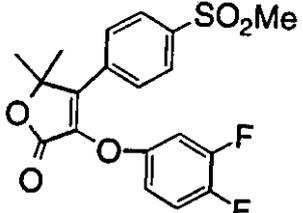
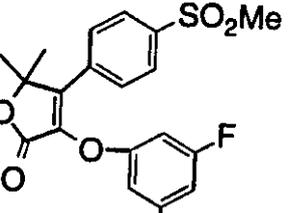
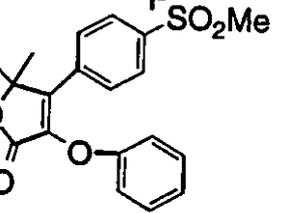
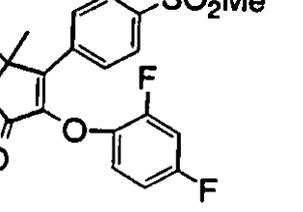
代表的化合物

表 1 は、本発明の新規な化合物を示す。

【0158】

【表 1】

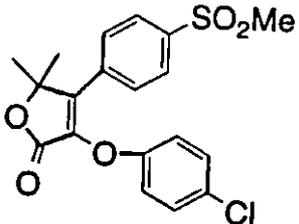
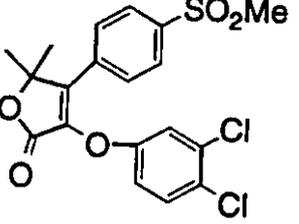
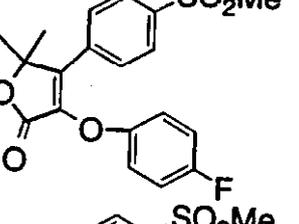
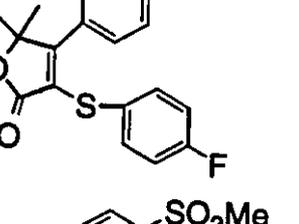
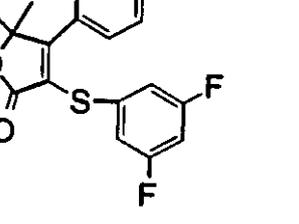
表 1

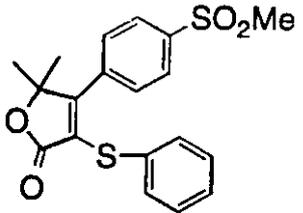
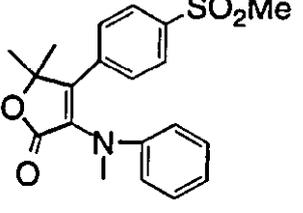
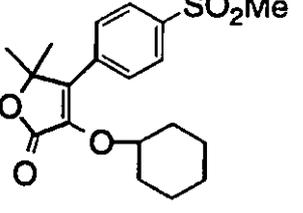
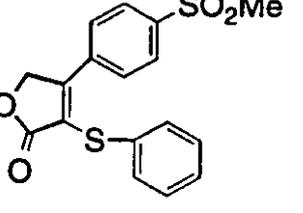
実施例	方法	
	1	A
	2	A
	3	A
	4	F
	5	B

10

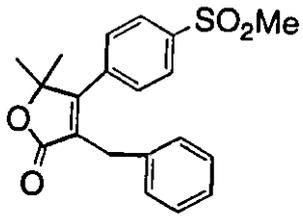
20

30

	実施例	方法	
	6	A	
	7	A	10
	8	A	20
	9	A	
	10	C	30

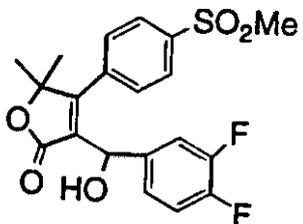
	実施例	方法	
	11	A	
	12	D	10
	13	D	20
	14	E	
	15	E	30

実施例 方法



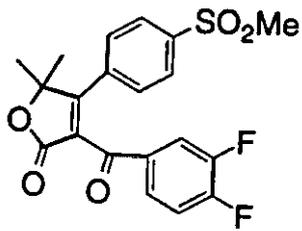
16

F



17

G



18

G



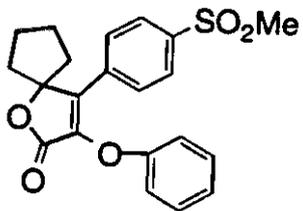
19a

G



19b

G



20

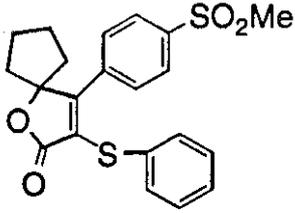
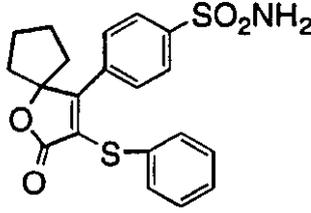
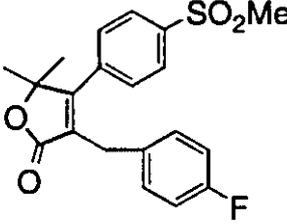
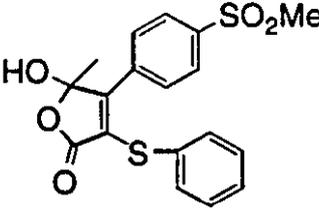
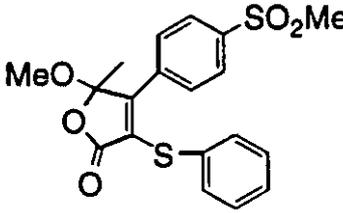
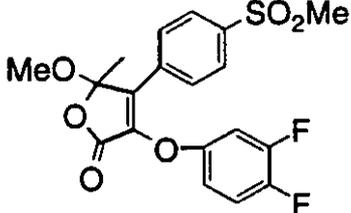
A

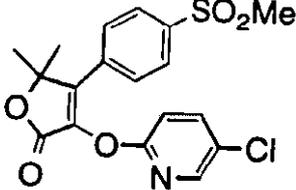
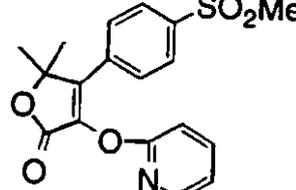
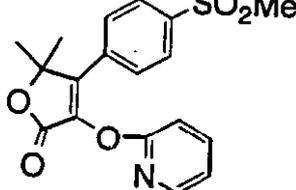
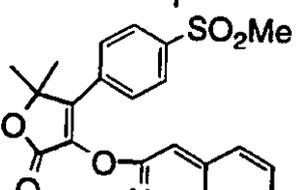
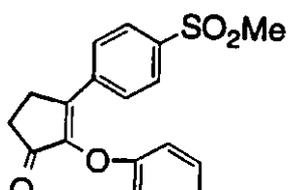
10

20

30

40

	实施例	方法	
	21	A	
	22	H	10
	23	F	20
	24a	I	
	24b	I	30
	24c	I	

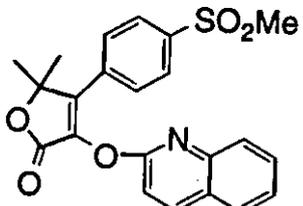
	実施例	方法	
	25	J	
	26	J	10
	27	J	20
	28	J	
	29	K	30

実施例 方法



30

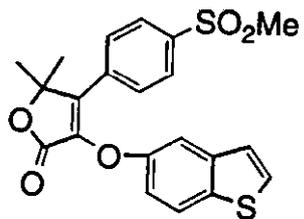
Q



31

J

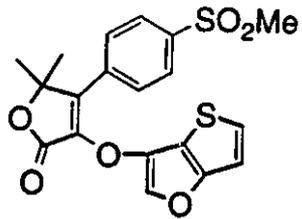
10



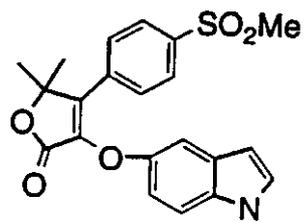
32

J

20

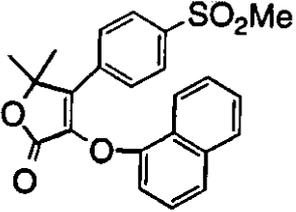
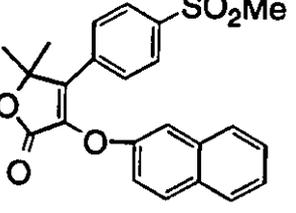
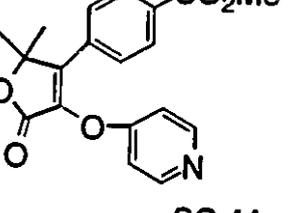
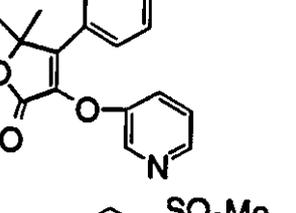
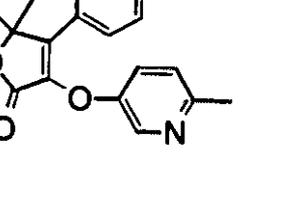


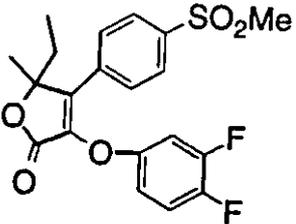
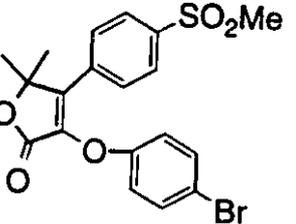
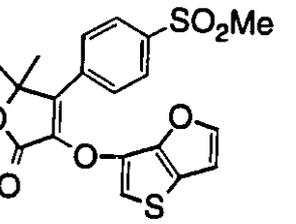
33

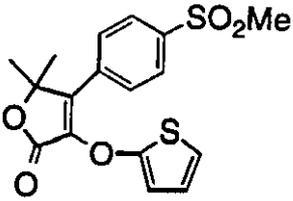
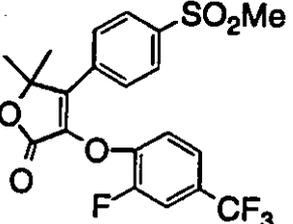
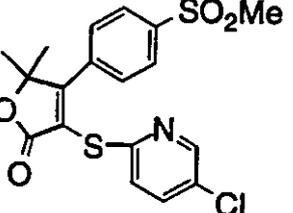
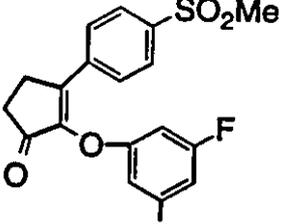


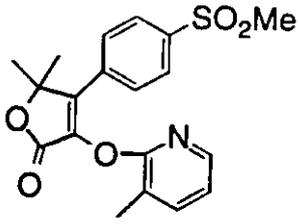
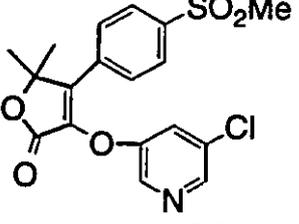
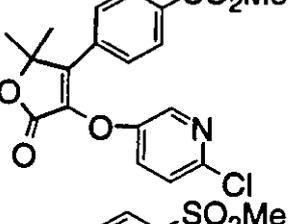
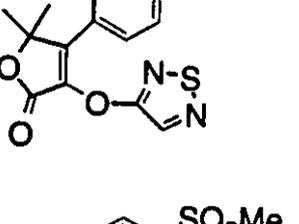
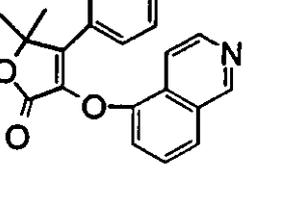
34

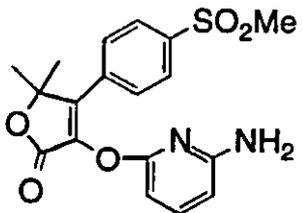
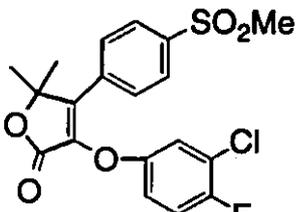
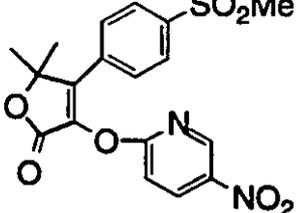
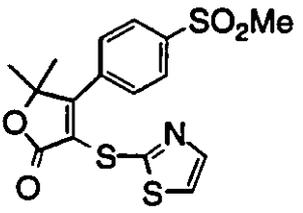
30

実施例	方法	
	35	
	36	10
	37	J 20
	38	J
	39	J 30

	实施例	方法
	40	
	41	10
	42	20

実施例	方法	
	43	
	44	J 10
	45	J 20
	46	K
	47	J 30

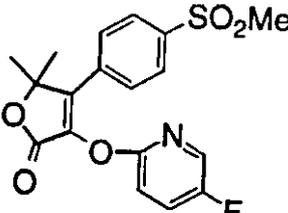
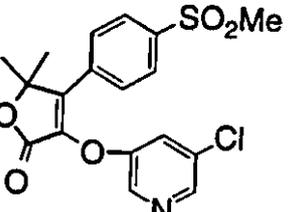
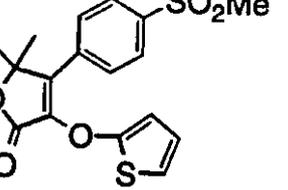
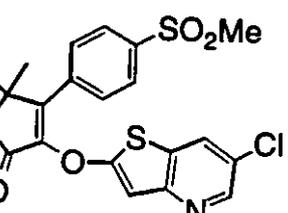
実施例	方法		
	48	S	
	49	J	10
	50	J	20
	51	J	
	52	J	30

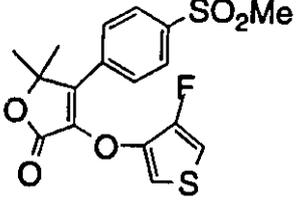
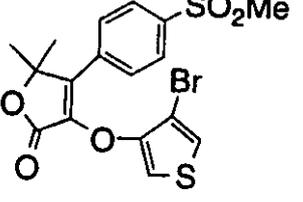
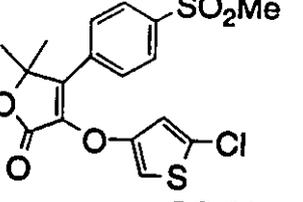
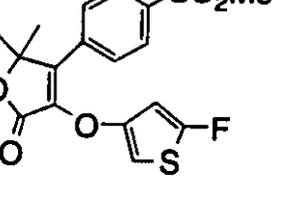
实施例	方法	
	53	J
	54	J
	55	J
	56	J
	57	J

10

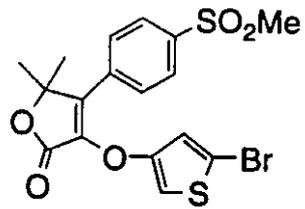
20

30

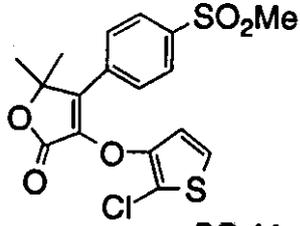
実施例	方法
 58	J
 59	10
 60	20
 61	
 62	30

实施例	方法	
	68	
	69	10
	70	20
	71	
	72	30

実施例 方法

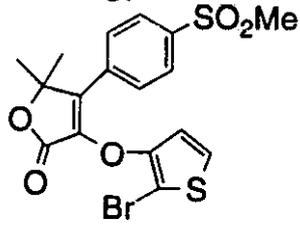


73



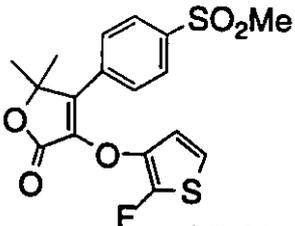
74

10

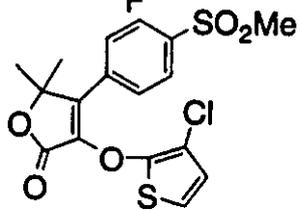


75

20

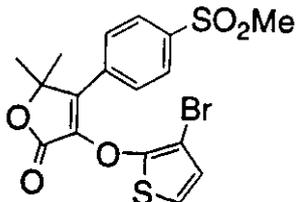
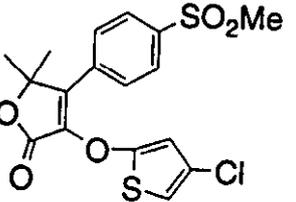
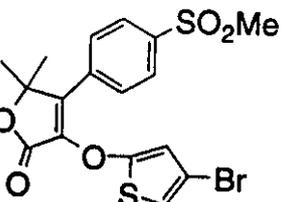


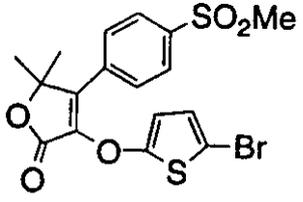
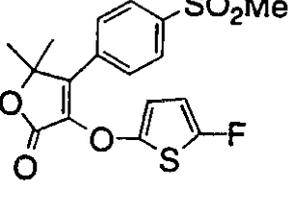
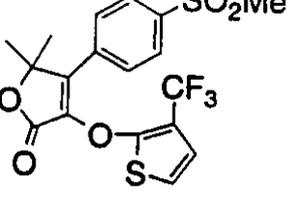
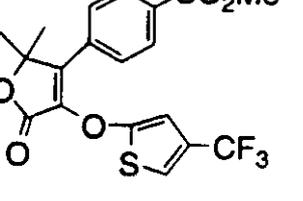
76



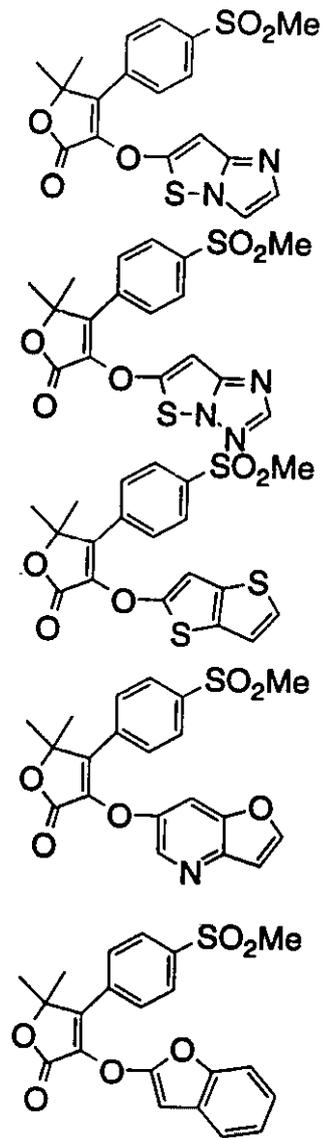
77

30

	实施例	方法
	78	
	79	10
	80	20
	81	
	82	30

	实施例	方法
	83	
	84	10
	85	20
	86	
	87	30

实施例 方法



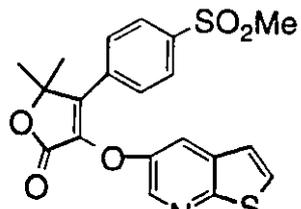
10

20

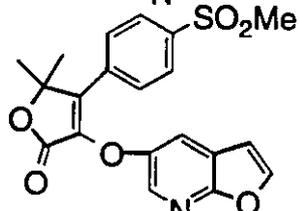
30

実施例

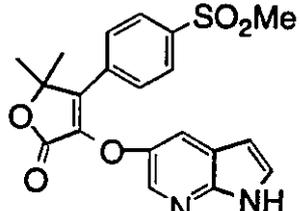
方法



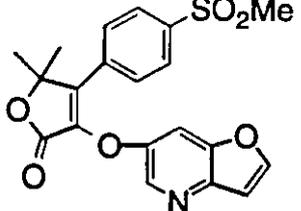
98



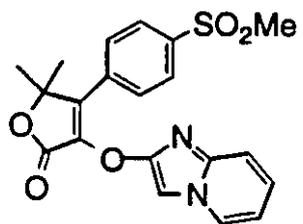
99



100



101

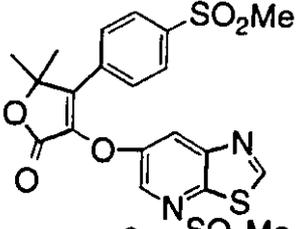
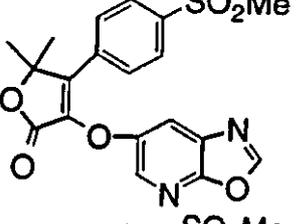
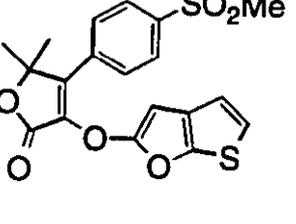
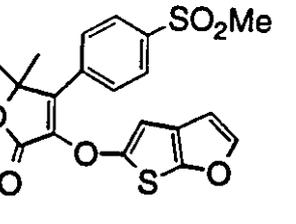
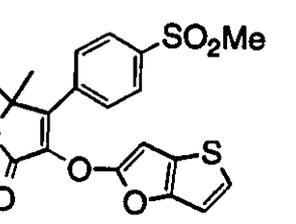
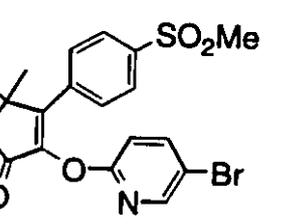
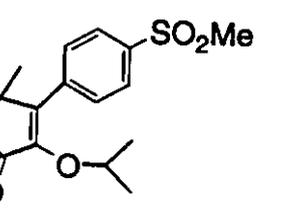


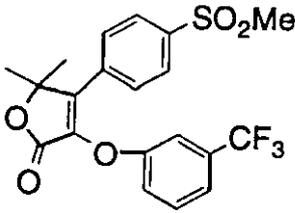
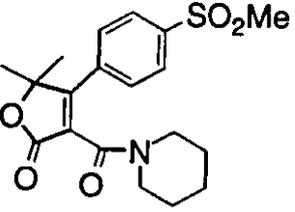
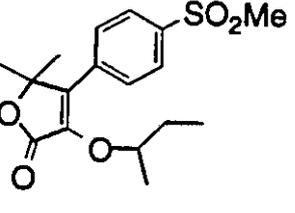
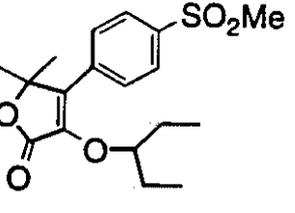
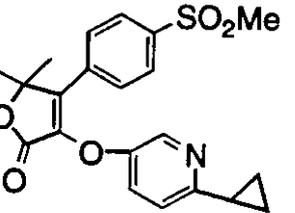
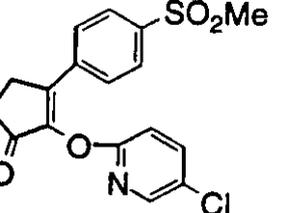
102

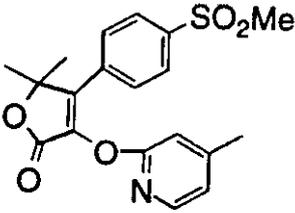
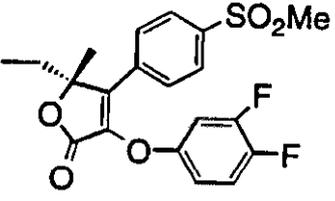
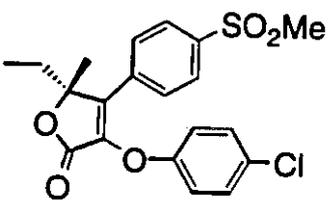
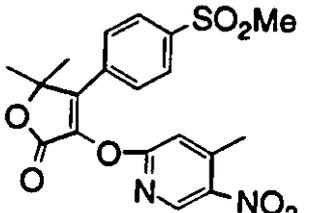
10

20

30

	103		
	104		10
	105		
	106		20
	107		30
	108	L	
	109	M または K-1	40

	実施例	方法	
	110	J	
	111	N	10
	112	M	20
	113	O	
	114		30
	115	K	40

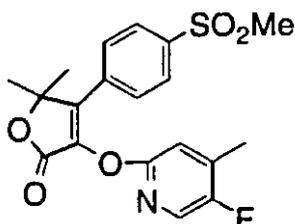
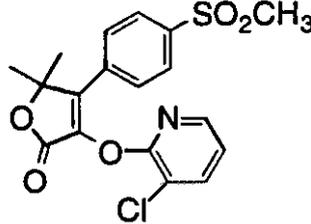
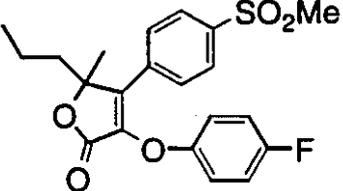
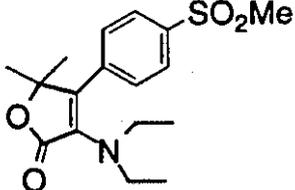
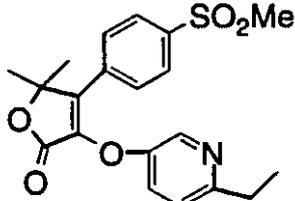
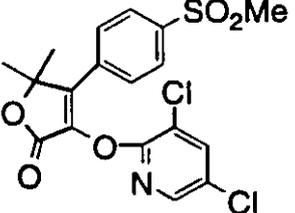
実施例	方法	
	116	J
	117	R
	118	R
	119	J
	120	T
	121	U

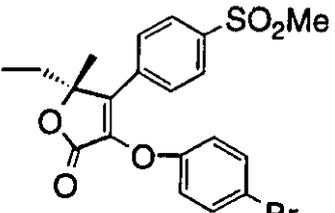
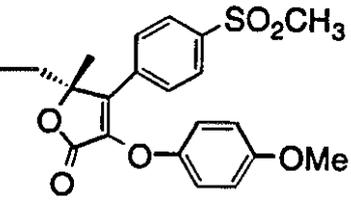
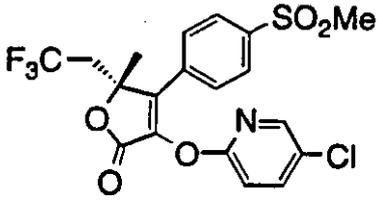
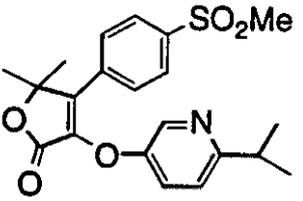
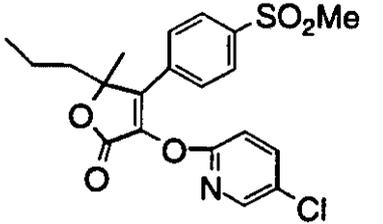
10

20

30

40

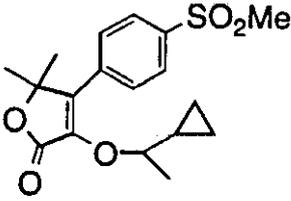
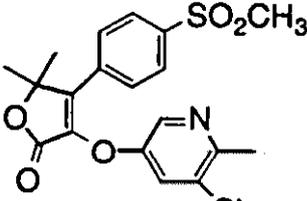
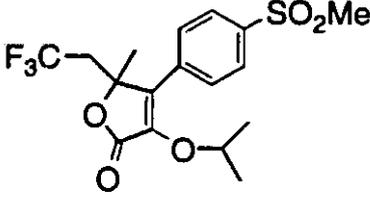
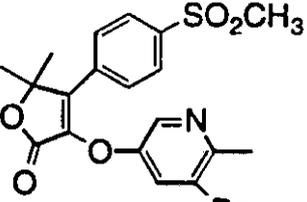
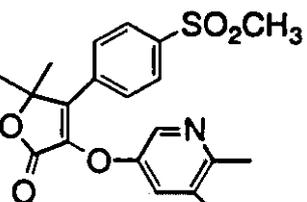
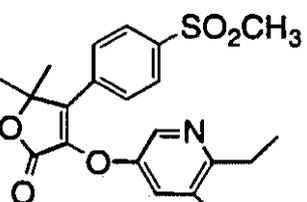
実施例	方法	
	122	U
	123	T+U
	124	J
	125	W
	126	30
	127	J

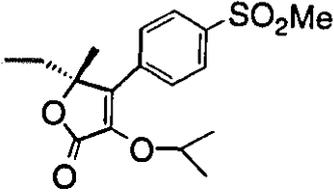
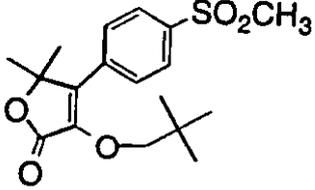
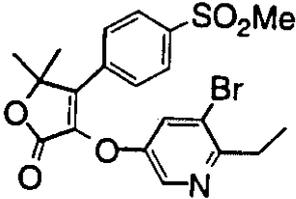
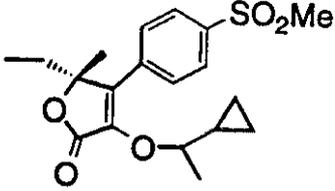
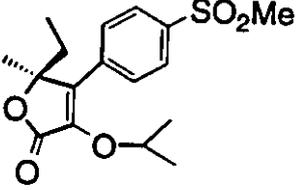
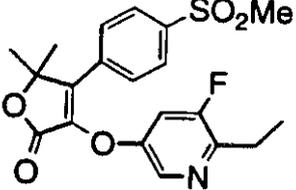
実施例	方法	
	128	R
	129	J
	130	X+R
	131	
	132	
	133	J

10

20

30

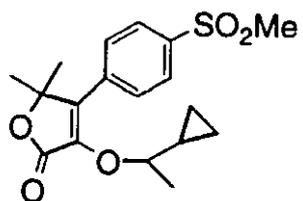
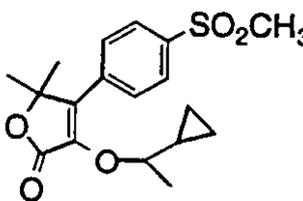
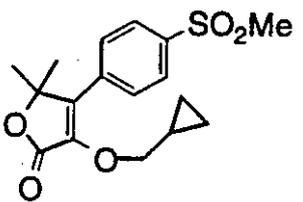
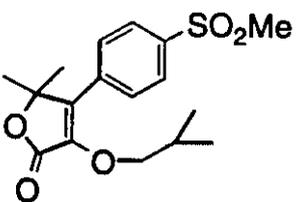
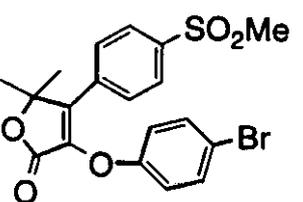
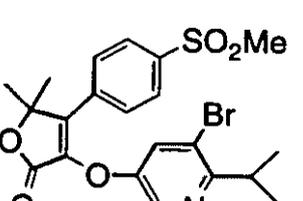
	実施例	方法	
	134	Y	
	135		10
	136	M	20
	137		
	138		30
	139		40

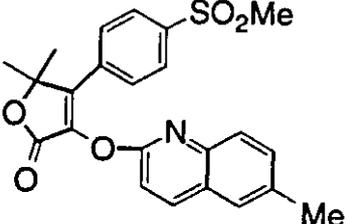
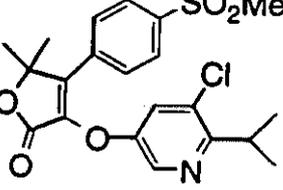
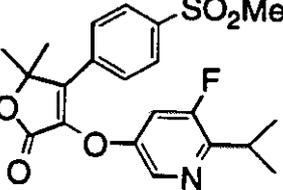
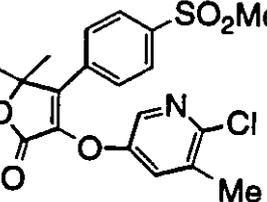
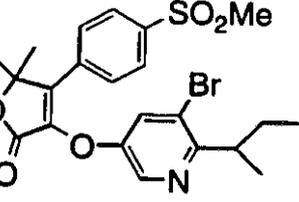
実施例	方法	
	140	M
	141	Z
	142	
	143	Y
	144	J-1
	145	

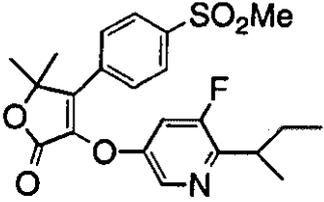
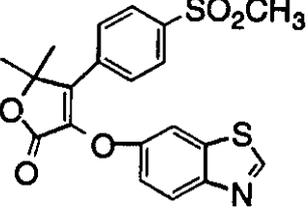
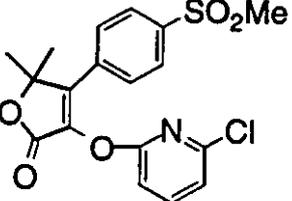
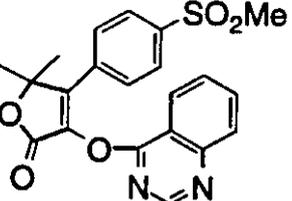
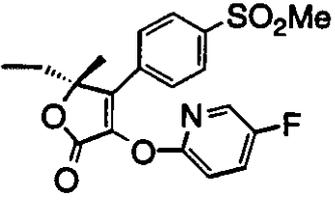
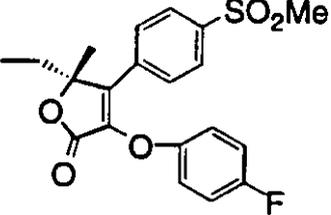
10

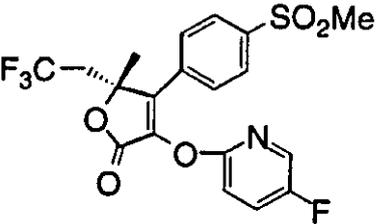
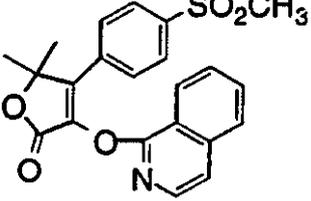
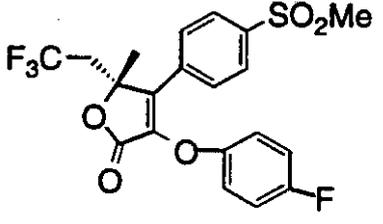
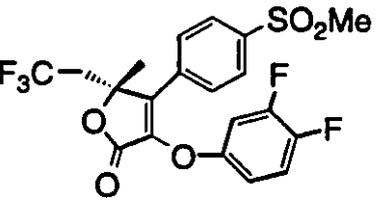
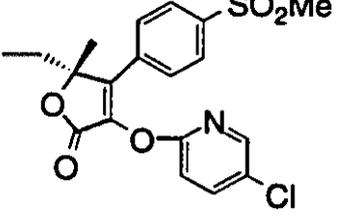
20

30

実施例	方法	
	146	Y
		10
	147	Y
		20
	148	Z
		20
	149	Z
		30
	150	A
		30
	151	
		40

实施例	方法	
	152	
	153	10
	154	20
	155	
	156	30
	157	

実施例	方法
 158	
 159	J 10
 160	J 20
 161	J
 162	J 30
 163	A

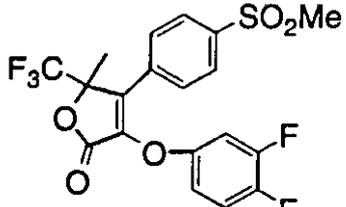
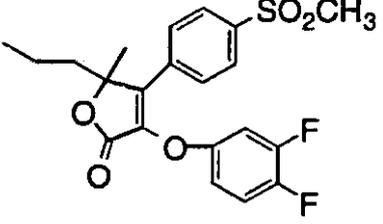
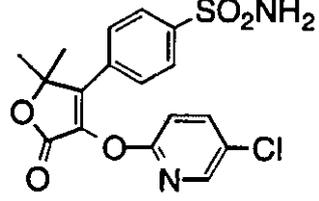
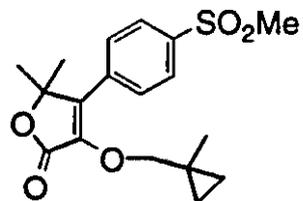
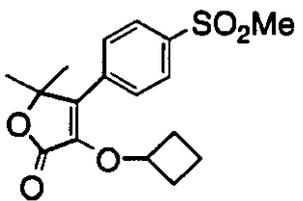
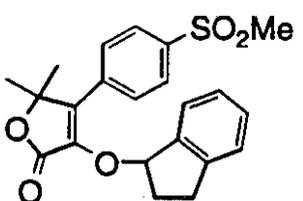
实施例	方法	
	164	J
	165	J
	166	A
	167	B
	168	X+J
	169	A

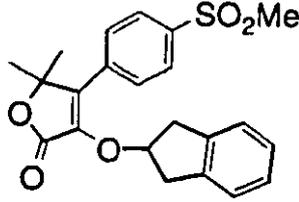
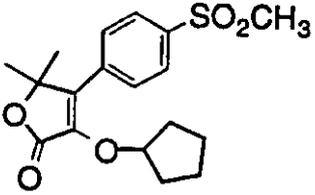
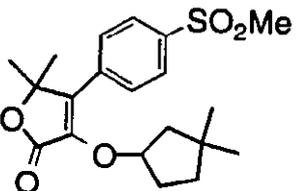
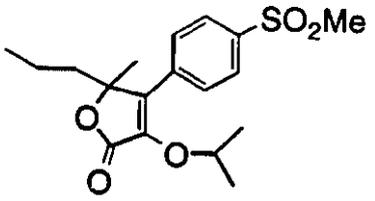
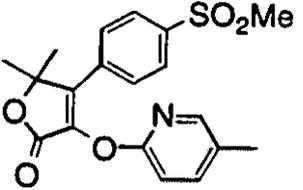
10

20

30

40

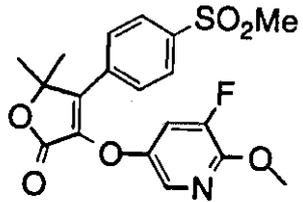
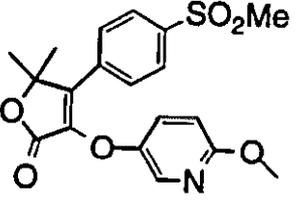
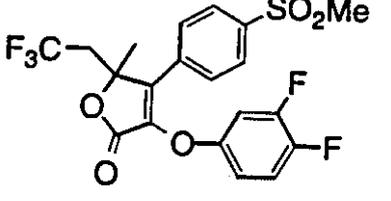
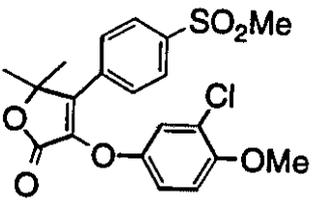
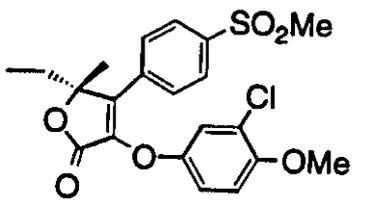
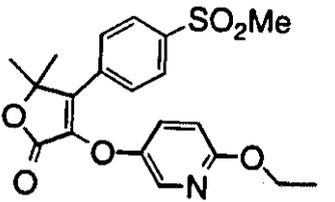
实施例	方法	
 170	B-1	
 171	A	10
 172		20
 173		
 174	E	30
 175	E	

实施例	方法	
	176	E
	177	M
	178	C-1
	179	A
	180	D-1
	181	J

10

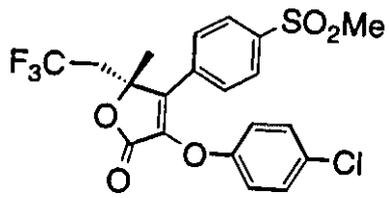
20

30

实施例	方法		
	182		
	183	10	
	184	E-1	20
	185	F-1+A	
	186	F-1+A	30
	187		

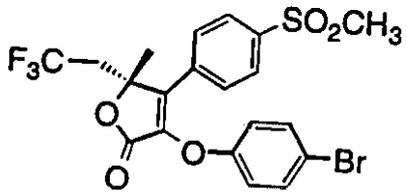
实施例

方法



188

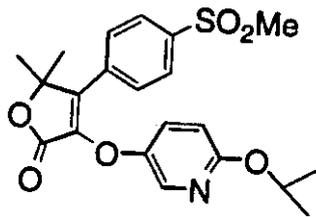
R



189

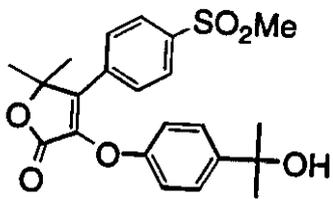
R

10

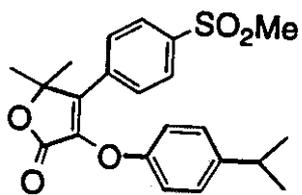


190

20

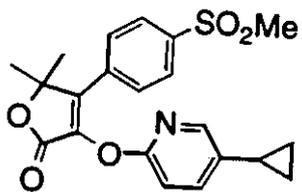


191

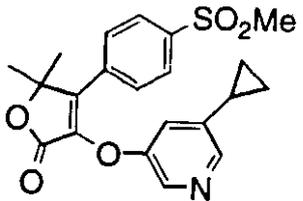
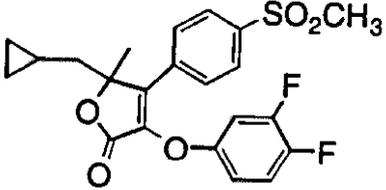
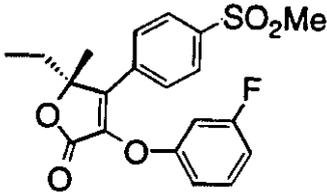
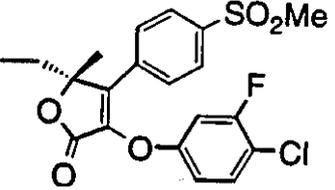
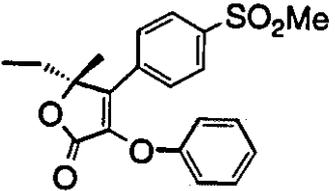
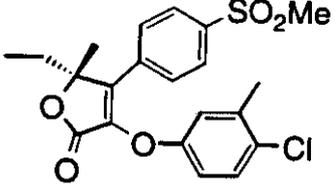


192

30



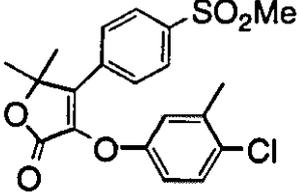
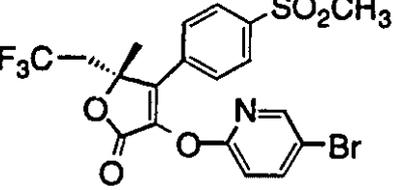
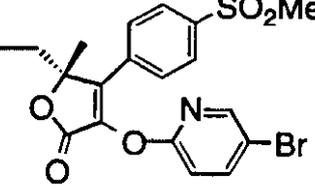
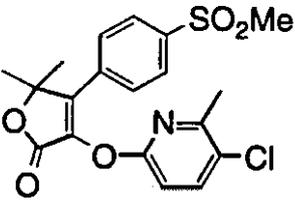
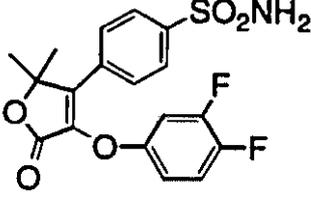
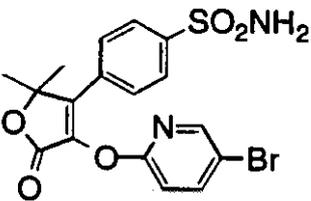
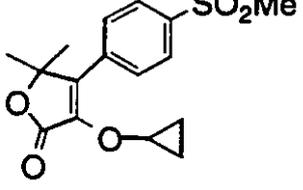
193

実施例	方法	
	194	
	195	H-1
	196	J
	197	J
	198	J
	199	J

10

20

30

	実施例	方法	
	200	L	
	201	J	10
	202	L	
	203	I-1	20
	204		30
	205		
	206		40

pCDNAIIIで安定にトランスフェクションした、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞系を、このアッセイに使用する。これらの細胞系を、それぞれCHO[hCOX-1]及びCHO[hCOX-2]と呼ぶ。シクロオキシゲナーゼアッセイのために、懸濁培養からのCHO[hCOX-1]細胞及び附着培養のトリプシン処理によって調製したCHO[hCOX-2]細胞を、遠心分離(300×g、10分間)によって収得し、15mM HEPESを含有するHBSS、pH7.4中で一回洗浄し、HBSS、15mM HEPES、pH7.4中に、 1.5×10^6 細胞/mLの細胞濃度で再懸濁させる。試験する薬物を、DMSO中に、最高試験薬物濃度の66.7倍にまで溶解する。化合物は典型的に、最高薬物濃度の、DMSO中の系列3倍系列希釈を使用して複製物の8種の濃度で試験する。細胞(200µL中 0.3×10^6 細胞)を、試験薬物又はDMSOビヒクル3µLと共に、15分間37℃で予備インキュベーションする。過酸化物無しAA(CHO[hCOX-1]及びCHO[hCOX-2]アッセイについて、それぞれ5.5µM及び110µM AA)を、エタノール中の濃厚AA溶液を、15mM HEPESを含有するHBSS、pH7.4中に10倍希釈することによって調製する。次いで、細胞を、薬物の存在下又は不存在下で、AA/HBSS溶液で攻撃させて、CHO[hCOX-1]アッセイに於いて0.5µM AAの最終濃度及びCHO[hCOX-2]アッセイに於いて10µM AAの最終濃度を得る。反応は、10µLの1N HClを添加し、続いて20µLの0.5N NaOHで中和することによって停止させる。試料を、300×gで4℃で10分間遠心分離し、清澄にした上澄み液のアリコートをして、PGE₂のための酵素結合イムノアッセイ(相関PGE₂酵素免疫検定キット、Assay Designs, Inc.)を使用するPGE₂レベルの決定のために、適当に希釈する。試験化合物の不存在下でのシクロオキシゲナーゼ活性は、エタノールビヒクルでモック攻撃された(mock-challenged)細胞に於けるPGE₂レベルに対する、アラキドン酸で攻撃された細胞のPGE₂レベルに於ける差異として決定される。試験化合物によるPGE₂合成の阻害は、正の対照試料中の活性に対する、薬物の存在下での活性のパーセントとして計算される。

【0163】

U937細胞ミクロソームからのCOX-1活性のアッセイ

U937細胞を、500×gで5分間の遠心分離によってペレット化し、リン酸塩緩衝食塩水で1度洗浄し、そして再ペレット化する。細胞を、0.1M Tris-HCl、pH7.4、10mM EDTA、2µg/mLロイペプチン、2µg/mLダイズトリプシンインヒビター、2µg/mLアプロチニン及び1mMフェニルメチルスルホニルフルオリドからなる、均質化緩衝液中に再懸濁させる。この細胞懸濁液を10秒間4回音波処理し、10,000×gで10分間4℃で遠心分離する。上澄み液を、100,000×gで1時間4℃で遠心分離する。100,000×gミクロソームペレットを、0.1M Tris-HCl、pH7.4、10mM EDTA中に、約7mgプロテイン/mLまで再懸濁させ、-80℃で貯蔵する。

【0164】

ミクロソーム製剤を、使用の直前に溶かし、短い音波処理に付し、次いで、10mM EDTA、0.5mMフェノール、1mM還元したグルタチオン及び1µMヘマチンを含む0.1M Tris-HCl緩衝液、pH7.4中に、125µg/mLのタンパク質濃度まで希釈する。アッセイは、250µLの最終体積で複製物で実施する。最初に、DMSOビヒクル又はDMSO中の薬物5µLを、96深穴ポリプロピレンタイタープレートの上セル中で、20µLの、10mM EDTAを含有する0.1M Tris-HCl緩衝液、pH7.4に添加する。次いで、ミクロソーム製剤200µLを添加し、15分間室温で予備インキュベーションし、その後0.1M Tris-HCl及び10mM EDTA、pH7.4中の1Mアラキドン酸25µLを添加する。試料を40分間室温でインキュベーションし、25µLの1N HClを添加することによって反応を停止させる。試料を、25µLの1N NaOHで中和し、その後、放射免疫検定(Dupont-NEN又はAmershamアッセイキット)によってPGE₂含有量の定量を行

う。シクロオキシゲナーゼ活性は、アラキドン酸の存在下でインキュベーションした試料とエタノールピヒクルの存在下でインキュベーションした試料とに於ける PGE₂ レベルの差異として定義される。

【0165】

精製したヒトCOX-2の活性のアッセイ

この酵素活性は、COX-2によるPGH₂へのPGG₂の還元の中の、N,N,N',N'-テトラメチル-p-フェニレンジアミン(TMPD)の酸化に基づく色素アッセイを使用して測定する(Copeland他、(1994年)、Proc.Natl.Acad.Sci.91巻、11202~11206頁)。

【0166】

組換えヒトCOX-2を、従来記載された(Percival他、(1994年)、Arch.Biochem.Biophys.15巻、111~118頁)ようにSf9細胞から精製する。このアッセイ混合物(180μL)には、DMSO中に、100mMのリン酸ナトリウム、pH6.5、2mMのgenapol X-100、1μMのヘマチン、1mg/mLのゼラチン、80~100単位の精製酵素(酵素の1単位は、610nmで0.001/分のOD変化を起こさせるために必要な酵素の量として定義される)及び4μLの試験化合物が含有されている。この混合物を室温(22℃)で15分間予備インキュベーションし、その後、アッセイ緩衝液(酵素又はヘマチンを含有しない)中の1mMのアラキドン酸(AA)及び1mMのTMPDの音波処理した溶液を20μL添加することによって、酵素反応を開始する。酵素活性は、反応の最初の36秒間のTMPD酸化の初期速度を推定することによって測定される。酸化の非特異速度が、酵素の不存在下で観察され(0.007~0.0100 OD/分)、阻害%を計算する前に差し引かれる。IC₅₀値は、対数投与量対阻害%プロットの4パラメーター最少自乗法非直線回帰分析から誘導される。

【0167】

ヒト全血アッセイ

原理的説明

ヒト全血は、選択的COX-2インヒビターのような抗炎症性化合物の生化学的効能の研究のために適しているタンパク質及び細胞富化環境を提供する。研究は、正常なヒト血液にはCOX-2酵素が含有されていないことを示した。これは、COX-2インヒビターが、正常な血液中のPGE₂産生への影響を有していないことと一致している。これらのインヒビターは、COX-2を誘導するLPSと共にヒト全血をインキュベーションした後でのみ活性である。このアッセイは、PGE₂産生への選択的COX-2インヒビターの阻害効果を評価するために使用することができる。その上、全血中の血小板には、多量のCOX-1酵素が含まれている。血液凝固の直後に、血小板はトロンピン仲介機構によって活性化される。この反応は、COX-1の活性化を介してトロンボキサンB₂(Tx B₂)の産生になる。それで、血液凝固後のTx B₂レベルへの試験化合物の影響を試験することができ、COX-1活性のための指数として使用することができる。それゆえ、試験化合物による選択率の程度は、同じアッセイに於いて、LPS誘導後のPGE₂のレベル(COX-2)及び血液凝固後のTx B₂のレベル(COX-1)を測定することによって決定することができる。

【0168】

方法

A. COX-2(LPS誘導PGE₂産生)

新しい血液を、男性及び女性のボランティアの両方から、静脈穿刺によってヘパリン化したチューブ内に採集する。被検者は明らかな炎症状態を有さず、血液採集の前少なくとも7日間どのようなNSAIDも摂取していなかった。ブランク(PGE₂の基準レベル)として使用するために、2mLの血液アリコートから血漿を直ちに得る。残りの血液を、LPS(100μg/mL最終濃度、Sigma Chem.、E.coliから#L-2630、0.1%B SA(燐酸塩緩衝食塩水)中に希釈)と共に、5分間室温でインキ

10

20

30

40

50

ュベーションする。500 μ Lの血液のアリコート、2 μ Lのビヒクル(DMSO)又は2 μ Lの試験化合物と共に、10 nMから30 μ Mまで変化させた最終濃度で、24時間37 でインキュベーションする。このインキュベーションが終わって、血液を12,000 \times gで5分間遠心分離して、血漿を得る。100 μ Lの血漿のアリコートを、タンパク質沈殿のために400 μ Lのメタノールと混合する。上澄み液を得、製造業者の手順に従ってPGE₂をそのメチルオキシメート(methyl oximate)誘導体に転換した後、放射免疫検定キット(Amersham、RPA#530)を使用して、PGE₂についてアッセイする。

【0169】

B. COX-1 (凝固誘導TxB₂産生)

新しい血液を、抗凝固薬を含有しないバキュテイナー(vacuainer)の中に採集する。500 μ Lのアリコートを、直ちに、10 nMから30 μ Mまで変化させた最終濃度で、2 μ LのDMSO又は試験化合物を予め装入した、ケイ素化したミクロ遠心分離チューブに移す。チューブを渦状にし、37 で1時間インキュベーションして、血液を凝固させる。インキュベーションが終わって、遠心分離(5分間12,000 \times g)により血清を得る。100 μ Lの血清のアリコートを、タンパク質沈殿のためにメタノール400 μ Lと混合する。上澄み液を得、製造業者の取扱説明書に従って酵素免疫検定キット(Cayman、#519031)を使用してTxB₂についてアッセイする。

【0170】

ラット足浮腫アッセイ

プロトコル

雄スプレーグ-ドーリー(Sprague-Dawley)ラット(150~200g)を一晩絶食させ、口からビヒクル(1%メトセル又は5%Tween80)又は試験化合物を与える。1時間後、永久マーカ―を使用して、1本の後足の足首より上のレベルに線を引き、モニターする足の領域を規定する。水置換の原理に基づく体積測定計(Ugo-Basile、イタリー)を使用して、足体積(V₀)を測定する。次いで、この動物に、25ゲージ針を有するインシュリン注射器を使用して、足の中に食塩水中の1%カラゲナン溶液(FMC Corp.、Maine)50 μ L(即ち、足当たり500 μ gのカラゲナン)を、足底下から注射する。3時間後、足体積(V₃)を測定し、足体積の増加(V₃-V₀)を計算する。この動物を、CO₂窒息及び切れ目を入れた胃損傷の不存在又は存在によって犠牲にする。データを、ビヒクル対照値と比較し、阻害パーセントを計算する。観察者の偏りを除去するために、全ての処理群をコード化する。

【0171】

ラットに於けるNSAID誘導胃疾患

原理的説明

一般的なNSAIDの主な副作用は、ヒトに胃損傷を作るその能力である。この作用は、胃腸管内でのCOX-1の阻害によって起こされると信じられている。ラットは、NSAIDの作用に対して特に敏感である。実際、現在一般的なNSAIDの胃腸副作用を評価するために、過去に於いてラットが一般的に使用されている。現在のアッセイに於いては、NSAID誘導胃腸損傷は、⁵¹Cr標識赤血球を全身注射した後の糞便の⁵¹Cr排泄を測定することによって観察されている。糞便の⁵¹Cr排泄は、動物及びヒトに於ける胃腸完全性を検出するための十分に確立された感受性的方法である。

【0172】

方法

雄スプレーグ-ドーリーラット(150~200g)に、経口で試験化合物を、一度に(急性投薬)又は5日間一日2回(慢性投薬)で投薬する。最後の用量を投薬した直後に、ラットに、ドナーラットからの⁵¹Cr標識赤血球0.5mLを尾静脈から注射する。これらの動物を、随意に食物及び水を入れた代謝ケージの中に個々に入れる。糞便を48時間採集し、⁵¹Cr糞便排泄を、全注射用量のパーセントとして計算する。⁵¹Cr標識赤血球は、下記の手順を使用して調製する。10mLの血液を、ドナーラットから大静脈

10

20

30

40

50

を介してヘパリン化したチューブ内に採集する。血漿を遠心分離によって除去し、等体積のHBSを補給する。この赤血球を400Ciの ^{51}Cr クロム酸ナトリウムと共に、30分間37°Cでインキュベーションする。インキュベーションが終わって、赤血球を20mLのHBSで2回洗浄して、遊離の ^{51}Cr クロム酸ナトリウムを除去する。この赤血球を最終的に10mLのHBS中に再構成し、この溶液0.5mL(約20Ci)をラット当たり注射する。

【0173】

リスザルに於けるタンパク質喪失胃疾患

原理的説明

タンパク質喪失胃疾患(GI管内の循環細胞及び血漿タンパク質の出現として証明される)は、標準的非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)に対する顕著で用量制限する逆応答である。これは、 ^{51}Cr 溶液の静脈内投薬によって定量的に評価される。この同位体イオンは、細胞及び血清グロビン並びに細胞小胞体にどん欲に結合することができる。それゆえ、同位体を投与して24時間後に採集した糞便中に現れる放射能活性の測定によって、タンパク質喪失胃疾患の感受性で定量的な指数が得られる。

10

【0174】

方法

雄リスザル(0.8~1.4kg)の群を、 H_2O ビヒクル中の1%メトセル若しくは5%Tween80(3mL/kg、一日2回)又は5日間1~100mg/kg、一日2回の用量での試験化合物で、胃管による栄養補給により処理する。最後の薬物/ビヒクル投薬の1時間後に、静脈内 ^{51}Cr (1mL/kgの燐酸塩緩衝食塩水(PBS)中の5Ci/kg)を投与し、代謝ケージ内で24時間糞便を採集し、排泄された ^{51}Cr についてガンマカウントによって評価する。静脈血液を、最後の薬物投与の1時間及び8時間後にサンプリングし、薬物の血漿濃度をRP-HPLCによって測定する。

20

【0175】

代表的生物学的データ

本発明の化合物は、シクロオキシゲナーゼ-2のインヒビターであり、それで前記に列挙したようなシクロオキシゲナーゼ-2仲介疾患の治療で有用である。シクロオキシゲナーゼに対するこの化合物の活性は、下記に示す代表的結果に見ることができる。このアッセイに於いて、阻害は、アラキドン酸、シクロオキシゲナーゼ-1又はシクロオキシゲナーゼ-2及び推定上のインヒビターの存在下で合成されたプロスタグランジン E_2 (PGE_2)の量を測定することによって決定される。

30

【0176】

IC_{50} 値は、 PGE_2 合成を、阻害されない対照に比較したとき得られるものの50%まで戻すために必要な、推定上のインヒビターの濃度を表わす。

【0177】

生物学的アッセイのあるものについての結果を、表II、III及びIVに示す。

【0178】

【表2】

40

表 2

実施例

ラット足浮腫

ED₅₀ (mg/kg)

1 0.14

2 2.4

6 7.65

25 0.74

10

【0179】

【表3】

20

表 3

実施例	COX-2 (IC50)			COX-1 (IC50)		
	TMPD	CHO	HWB	U937	CHO	HWB
	uM	uM	uM	uM	uM	uM
1	1.1	0.02	0.063		>50	
2	0.2	0.02	0.074		>50	
3	1.0	0.04	0.18		>50	
4	0.62	0.01	0.04		>50	
5	3.3	0.02	0.04			
6	2.0	0.01	0.02			
7	1.4	0.009				
8	4.6	0.02	<0.41			
9	0.5	0.19	0.90			
10	4.9		18.6			
11	0.6	0.09	1.53		>50	
12	14.7	3.52	4.5			
13	64.4	0.118	2.65			
14	10.8	0.1	<0.04		>50	
15	0.22	0.81	>30		>50	
16	1.8		2.6			
17	>100		.30			
18	5.51		>30			
19b	16.9	0.57	0.84		>50	
20	0.44	0.03	0.23		4.68	
21	0.47	0.23	1.04			
22	0.2		9.66			
23	1.33	.5	1.53		>50	
24c	3.0	0.03	<0.41			
25	4.7	0.02	<0.41		24	
26	35	0.12	0.12		>100	
27	14	0.41	2.3		>100	
29	3.6	0.015	1.0			

【 0 1 8 0 】

【 表 4 】

表 4

実施例	COX-2(IC ₅₀ , μM)			COX-1 (IC ₅₀ , μM)	ラット足浮腫 ED ₅₀ (mg/kg)
	TMPD	CHO	HWB	CHO	
32	2.0	0.02	0.08		
37	>100	0.27	1.0	>50	-
38	41	0.49	0.52	>50	-
39	3.3	0.92	0.08		
45	11	>5	1.8		-
48	33	0.04	0.08		-
49	7.8	0.2	0.61		-
51	>100	0.67	0.26		-
53	47	>5	3.0		-
55	43	1.8	1.2		-
56		>5	4.8		-
57	54	2.0	23		-
58	6.4	0.04	0.08	>50	0.32
108	3.7	0.02	0.03	>50	0.68
109	11	0.04	0.4	>50	0.8
110	11	>5	3.0		-
111	>100	>5	15		
112	28	0.03	0.04		8.0
113	8.7	0.03	<0.41		-
115	2.2	0.18	0.9		-
116	15	0.34	<0.41		-
117	0.95	0.02	0.02		1.0
118	2.2	0.008	0.05		1.4
119	>100	0.47	<0.41		-

10

20

30

40

実施例	COX-2(IC ₅₀ , μM)			COX-1 (IC ₅₀ , μM)	ラット足浮腫 ED ₅₀ (mg/kg)
	TMPD	CHO	HWB	CHO	
120	42		4.5		-
121	1.6	0.09	0.45		10
122	4.6	0.15	0.38		1.2
123	11	0.09	<0.41		-
124	6.3	0.03	<0.41		-
125	>100	>5			
127	5.8	0.04	0.04		-
128	1.7	0.01	<0.41		5.0
129	5.4	0.15	<0.41		-
130	7.9	0.03	<0.41		-
133	7.1	0.04	<0.41		-
134		0.04	0.08		0.9
136			1.3		
137		0.55	5.2		-
140		0.12	0.54		4.6
141		0.03	<0.41		-
143	3.1		<0.41		-
144	2.9		<0.41		-
146			0.10		-
147			0.11		-
148		0.01	0.14		1.2
149	5.6	0.02	0.07		0.9
150	2.1	0.01	0.02		-
31	7.5	0.37	0.66		-
50	24	0.09	0.24		-

10

20

30

40

実施例	COX-2(IC ₅₀ , μM)			COX-1 (IC ₅₀ , μM)	ラット足浮腫 ED ₅₀ (mg/kg)
	TMPD	CHO	HWB	CHO	
159	25	0.07	0.26		-
160	3.20	0.35	3.6		-
161	>100	2.9	1.7		-
162	8.0	0.06	0.62		-
163	6.6	0.02	0.09		0.64
164	>100	0.20	0.55		2.0
165	>100	2.0	4.5		-
166	6.5	0.05	0.28		4.9
167		0.11	0.21		6.4
168	3.0	0.05	1.1	29	1.0
169	4.0	0.05	<0.41		4.6
170		0.33	2.0		-
171			0.46		-
173			<0.41		-
174	5.8	0.02	<0.41		1.6
175	9.5	0.05	2.3		-
176	2.2	0.03	0.08		-
177	6.5	0.04	<0.41		-
178		0.04	<0.41		-
179			2.7		-
180			0.41		
181			<0.41		-
184		0.04	<0.41		-
185		0.39	2.2		-

10

20

30

40

実施例	COX-2(IC ₅₀ , μM)			COX-1 (IC ₅₀ , μM)	ラット足浮腫 ED ₅₀ (mg/kg)
	TMPD	CHO	HWB	CHO	
186		1.4	6.5		-
188		0.02	0.09		-
189		0.05	0.28		-
191		0.98	4.3		-
192		0.02	<0.41		-
195		0.02	<0.41		-
196		0.04	0.48		-
197		0.02	<0.41		-
198		0.06	0.17		-
199		0.11	0.87		-
200		0.16	0.13		-
201	14	0.07	0.18		2.7
202	13	0.04	<0.41		5.4
203		0.17	0.94		

【0181】

本発明を、下記の限定されない実施例によって示す。実施例に於いて、他に記載しない限り、下記の通りである。

【0182】

(i) 全ての操作は、室温又は环境温度、即ち、18～25 の範囲内の温度で行った。

【0183】

(ii) 溶媒の蒸発は、減圧(600～4000パスカル、4.5～30mmHg)下で、60 以下の浴温で、回転蒸発器を使用して行った。

【0184】

(iii) 反応の経過は、薄層クロマトグラフィー(TLC)によって追跡し、反応時間は例証のみのために示す。

【0185】

(iv) 融点は補正せず、d' は分解を示す。示した融点は、記載したようにして調製した物質について得られたものであり、多形は、幾つかの調製で、異なった融点を有する物質が単離する結果になり得る。

【0186】

(v) 全ての最終生成物の構造及び純度は、下記の方法、即ち、TLC、質量分析法、核磁気共鳴(NMR)分析法又は微量分析データの少なくとも一つによって保証された。

【0187】

(vi) 収率は例証のみのために示す。

【0188】

(vii) 示したとき、NMRデータは、記載した溶媒を使用して300MHz又は400MHzで決定した、内部標準としてのテトラメチルシラン(TMS)に対する100万分の部(ppm)で示される、主診断プロトンについてのデルタ()値の形式である。

10

20

30

40

50

信号形状について使用される一般的な略号は、s . 一重項 ; d . 二重項 ; t . 三重項 ; m . 多重項 ; br . ブロード等々である。更に、「Ar」は芳香族信号を示す。

【0189】

(v i i i) 化学記号はそれらの通常の意味を有する。下記の略号も使用した。v (体積)、w (重量)、b . p . (沸点)、M . P . (融点)、L (リットル)、m L (ミリリットル)、g (グラム)、m g (ミリグラム)、m o l (モル)、m m o l (ミリモル)、e q (当量)。

【0190】

実施例 1

3 - (3 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

10

工程 1 : 2 - メチル - 1 - (4 - (メチルチオ) フェニル) - プロパン - 1 - オン

- 10 に冷却したクロロホルム (1 . 0 L) 中の塩化アルミニウム (136 g、1 . 02 m o l) の懸濁液に、イソブチリルクロリド (115 mL、1 . 10 m o l) を滴下により添加した。次いで、チオアニソール (100 mL、0 . 85 m o l) を滴下により添加した。添加が完結して、反応を室温で 1 . 5 時間進めた。反応物を 10 に冷却し、水 (750 mL) を添加することによってクエンチした。有機相を分離し、水 (2 × 500 mL)、飽和 Na H C O ₃ 溶液 (2 × 500 mL)、食塩水 (1 × 500 mL) で洗浄し、次いで Na ₂ S O ₄ で乾燥した。真空中で濃縮した後、得られた粗製生成物を、高真空下で 30 分間放置して結晶化させて、褐色固体として標題化合物を得た。

20

【0191】

工程 2 : 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - (4 - (メチルチオ) フェニル) プロパン - 1 - オン

トルエン (43 mL) 中の、2 - メチル - 1 - (4 - (メチルチオ) フェニル) プロパン - 1 - オン (28 . 5 g、147 mm o l、工程 1)、A l i q u a t 336 (11 . 0 mL、24 mm o l) 及び四塩化炭素 (21 mL、218 mm o l) の溶液に、水酸化ナトリウム (12 . 9 g、ペレット、322 mm o l) を添加した。反応物を 15 で 2 時間、次いで室温で 16 時間攪拌した。反応物を水 (100 mL)、食塩水 (100 mL) 及び E t O A c (300 mL) で希釈した。水相を 1 N H C l で酸性にし、E t O A c (100 mL) で抽出した。一緒にした有機層を Na ₂ S O ₄ で乾燥し、濃縮した。粗製生成物を、ヘキサン中の 15 % E t O A c で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、濃厚なシロップとして標題化合物を得た。

30

【0192】

工程 3 : 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) プロパン - 1 - オン

t - ブタノール (500 mL) 及び C H ₂ C l ₂ (500 mL) 中の 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - (4 - (メチルチオ) フェニル) プロパン - 1 - オン (45 . 0 g、214 mm o l、工程 2) の冷 (4) 溶液に、水 (1 . 4 L) 中の O X O N E ^T M (194 g、316 mm o l) の溶液を添加した。得られた懸濁液を室温で 18 時間攪拌した。反応物を E t O A c (400 mL) で希釈し、層を分離した。水層を E t O A c (2 × 250 mL) で抽出した。一緒にした有機層を Na ₂ S O ₄ で乾燥し、真空中で濃縮した。粗製生成物をジエチルエーテル (250 mL) に溶解し、ヘキサン (150 mL) を添加し、生成物を 2 時間強く振った (s w i s h e d)。濾過によって生成物を捕集し、黄色固体として標題化合物を得た。

40

【0193】

工程 4 : 3 - (3 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

ジクロロメタン (12 mL) 中の、3 , 4 - ジフルオロフェノキシ酢酸 (0 . 51 g、2 . 73 mm o l)、2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) プロパン - 1 - オン (0 . 5 g、2 . 1 mm o l、工程 3)、C M C (1 . 13 g

50

、2.73 mmol) 及びDMAP (15 mg、0.10 mmol) の溶液を、室温にまで18時間攪拌した。次いで、DBU (0.63 mL、4.2 mmol) を添加し、反応混合物を3時間還流させた。室温に冷却した後、混合物を酢酸エチルで抽出し、引き続いて水、1N HCl 及び食塩水で洗浄した。有機層をMgSO₄ で乾燥し、濾過し、そして溶媒を真空下で蒸発させた。残渣を、酢酸エチル及びヘキサンの混合物中で粉碎し、固体として標題化合物を得た。M.P.: 93~95。

¹H NMR (CD₃COCD₃) 1.77 (6H, s), 3.15 (3H, s), 6.93 - 6.97 (1H, m), 7.12 - 7.29 (2H, m), 7.92 (2H, d), 8.04 (2H, d)。

分析、C₁₉H₁₆F₂O₅S についての計算値: C, 57.86; H, 4.09; 実測値: C, 57.77; H, 4.28。

10

【0194】

実施例 2

3 - (3 - フルオロフェノキシ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 1 について記載した手順に従って、3 - フルオロフェノキシ酢酸から標題化合物を調製した。M.P.: 136~138。

¹H NMR (CD₃COCD₃) 1.79 (6H, s), 3.15 (3H, s), 6.85 - 6.94 (3H, M), 7.31 - 7.86 (1H, m), 7.93 (2H, d), 8.03 (2H, d)。

20

【0195】

実施例 3

3 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 1 について記載した手順に従って、3, 5 - ジフルオロフェノキシ酢酸から標題化合物を調製した。M.P.: 159~161。

¹H NMR (CD₃COCD₃) 1.80 (6H, s), 3.17 (3H, s), 6.78 - 6.84 (3H, m), 7.96 (2H, d), 8.06 (2H, d)。

分析、C₁₉H₁₆F₂O₅S についての計算値: C, 57.86; H, 4.09; 実測値: C, 57.66; H, 4.30。

30

【0196】

実施例 4

3 - フェノキシ - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

工程 1: 3 - フェノキシ - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルチオ) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 1、工程 4 について記載した手順に従って、フェノキシ酢酸及び2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - (4 - (メチルチオ) フェニル) プロパン - 1 - オン (実施例 1、工程 4) から標題化合物を調製した。

40

¹H NMR (CD₃COCD₃) 1.79 (6H, s), 2.51 (3H, s), 7.03 - 7.10 (3H, m), 7.30 - 7.37 (4H, m), 7.72 (2H, d)。

【0197】

工程 2: 3 - フェノキシ - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

工程 1 で得られた化合物 (150 mg、0.46 mmol) を、ジクロロメタン (5 mL) 中で、3 - クロロペルオキシ安息香酸 (250 mg、1.38 mmol) と共に18時間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、そして溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をEt₂O中

50

で粉碎して、標題化合物を得た。M.P. : 135 ~ 136。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) 1.78 (6H, s), 3.14 (3H, s), 7.05 - 7.08 (3H, m), 7.28 - 7.30 (2H, m), 7.92 (2H, d), 8.01 (2H, d)。

分析、 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}$ についての計算値 : C, 63.67; H, 5.06; S, 8.95;

実測値 : C, 64.02; H, 5.10; S, 8.84。

【0198】

実施例 5

3 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5H - フラン - 2 - オン

10

工程 1 : 2 - プロモ酢酸, 2 - メチル - 1 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル)プロパン - 1 - オンエステル

ジクロロメタン (100 mL) 中の 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル)プロパン - 1 - オン (4.0 g、16.5 mmol、実施例 1、工程 3) の 0 溶液に、ピリジン (23.5 mL、291 mmol) 及びプロモアセチルプロミド (24.9 mL、285.3 mmol) を少しずつ 2 時間かけて添加した。反応混合物を室温にまで加温し、更に 1 時間攪拌した。この混合物をジクロロメタンで希釈し、1 N HCl、食塩水で洗浄し、綿を通して濾過し、そして溶媒を真空下で蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー (40% EtOAc / Hex) によって精製して、標題化合物 3.50 g を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) 1.75 (6H, s), 3.20 (3H, s), 4.00 (2H, s), 8.05 (2H, m), 8.25 (2H, m)。

【0199】

工程 2 : 2 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ)酢酸 2 - メチル - 1 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル)プロパン - 1 - オン - 2 - イルエステル

水素化ナトリウム、60%分散液 (66 mg、1.66 mmol) をヘキサンで濯ぎ、7 mL の DMF 中に再懸濁させ、0 まで冷却した。この懸濁液に、2, 4 - ジフルオロフェノール (170 μL 、1.79 mmol) を添加した。0 で 5 分後に、2 - プロモ酢酸 2 - メチル - 1 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル)プロパン - 1 - オンエステル (工程 1) (233 mg、1.79 mmol) を添加し、反応混合物を 30 分間攪拌した。ジクロロメタンを添加し、混合物を 1 N HCl で洗浄し、有機溶媒を真空下で蒸発させた。残渣を 25% EtOAc / Et₂O 中に溶解し、1 N NaOH、水 (2x)、食塩水で洗浄し、そして MgSO₄ で乾燥した。濾過し、真空下で溶媒を蒸発させた後、470 mg の標題化合物を得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) 1.75 (6H, s), 3.20 (3H, s), 4.80 (2H, s), 6.60 (1H, m), 6.75 (1H, m), 7.00 (1H, m), 8.05 (2H, m), 8.20 (2H, m)。

【0200】

工程 3 : 3 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5H - フラン - 2 - オン

40

アセトニトリル (7 mL) 中の 2 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ)酢酸 2 - メチル - 1 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル)プロパン - 1 - オン - 2 - イルエステル (工程 2) (470 mg、1.14 mmol) の溶液に、DBU (187 μL 、1.25 mmol) を添加し、得られた溶液を 50 で 20 分間加熱した。室温にまで冷却した後、ジクロロメタンを添加し、混合物を 1 N HCl、食塩水で洗浄し、綿上で濾過し、そして溶媒を真空下で蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、次いで、EtOAc / Et₂O 中で強く振って、標題化合物 122 mg を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) 1.70 (6H, s), 3.15 (3H, s), 6.90 (1H, m), 7.10 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.85 (2H, m),

50

m), 8.00 (2H, m)。

【0201】

実施例 6

3 - (4 - クロロフェノキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5H - フラン - 2 - オン

実施例 1 について記載した手順に従って、4 - クロロフェノキシ酢酸から標題化合物を調製した。M.P. : 113 ~ 114 。

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 1.77 (6H, s), 3.15 (3H, s), 7.11 (2H, d), 7.31 (2H, d), 7.91 (2H, d), 8.04 (2H, d)。

10

【0202】

実施例 7

3 - (3, 4 - ジクロロフェノキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5H - フラン - 2 - オン

実施例 1 について記載した手順に従って、3, 4 - ジクロロフェノキシ酢酸から標題化合物を調製した。M.P. : 144 ~ 145 。

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 1.78 (6H, s), 3.15 (3H, s), 7.12 - 7.15 (1H, m), 7.35 - 7.36 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.92 (2H, d), 8.04 (2H, d)。

20

【0203】

実施例 8

3 - (4 - フルオロフェノキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5H - フラン - 2 - オン

実施例 1 について記載した手順に従って、4 - フルオロフェノキシ酢酸から標題化合物を調製した。

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 1.76 (6H, s), 3.14 (3H, s), 7.02 - 7.13 (4H, m), 7.91 (2H, d), 8.01 (2H, d)。

【0204】

実施例 9

3 - (4 - フルオロフェニルチオ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5H - フラン - 2 - オン

実施例 1 について記載した手順に従って、4 - フルオロフェニルチオ酢酸から標題化合物を調製した。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 1.55 (6H, s), 3.08 (3H, s), 6.85 (2H, m), 7.26 (2H, m), 7.35 (2H, d), 7.94 (2H, d)。

【0205】

実施例 10

3 - (3, 5 - ジフルオロフェニルチオ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5H - フラン - 2 - オン

メタノール (20 mL) 中の、3, 5 - ジフルオロチオフェノール (1.0 g) 及びプロモ酢酸メチル (1.2 g) の混合物に、NaOH の溶液 (3 mL の水中に 10 N の 0.69 mL) 2 mL を添加し、混合物を 1 時間攪拌し、次いで 10 N NaOH 2 mL を添加し、混合物を更に 1 時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、残渣を水に入れ、Et₂O で洗浄し、次いで 1 N HCl で酸性にし、エーテルで抽出した。エーテル抽出物を水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、溶媒を真空下で蒸発させて、3, 5 - ジフルオロフェニルチオ酢酸 850 mg を得た。この酸を、工程 1 に於けるようにして反応させて、標題化合物を得た。

40

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 1.60 (6H, s), 3.10 (3H, s), 6.60 - 6.80 (3H, m), 7.45 (2H, d), 8.00 (2H, d)。

【0206】

50

実施例 1 13 - フェニルチオ - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 1 について記載した手順に従って、フェニルチオ酢酸から標題化合物を調製した。
M . P . : 9 8 ~ 1 1 4 。

^1H NMR (CD_3COCD_3) 1 . 6 1 (6 H , s) , 3 . 1 6 (3 H , s) , 7 . 2 1 - 7 . 3 0 (5 H , m) , 7 . 6 1 (2 H , d) , 7 . 9 6 (2 H , d) 。

分析、 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}_2$ についての計算値 : C , 6 0 . 9 4 ; H , 4 . 8 4 ; S , 1 7 . 1 2 ;

実測値 : C , 6 1 . 0 1 ; H , 4 . 9 0 ; S , 1 6 . 9 4 。

【 0 2 0 7 】

実施例 1 23 - (N - フェニルアミノ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン工程 1 : 2 - フェニルアミノ酢酸 2 - メチル - 1 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル)プロパン - 1 - オンエステル

アニリンを使用した以外は、実施例 1 3、工程 1 に記載した手順に従って、標題化合物を得た。

^1H NMR (CD_3COCD_3) 1 . 7 0 (6 H , s) , 3 . 1 5 (3 H , s) , 3 . 9 5 (2 H , b r s) , 5 . 1 5 (1 H , b r s) , 6 . 4 0 (2 H , m) , 6 . 5 5 (1 H , m) , 7 . 0 0 (2 H , m) , 8 . 0 0 (2 H , m) , 8 . 2 5 (2 H , m) 。

【 0 2 0 8 】

工程 2 : 3 - N - フェニルアミノ - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

2 - フェニルアミノ酢酸 2 - メチル - 1 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル)プロパン - 1 - オンエステルを使用した以外は、実施例 1 3、工程 2 に記載した手順に従って、標題化合物を得た。

^1H NMR (CD_3COCD_3) 1 . 6 5 (6 H , s) , 3 . 0 5 (3 H , s) , 6 . 7 0 (3 H , m) , 6 . 9 5 (2 H , m) , 7 . 2 5 (1 H , b r s) , 7 . 5 0 (2 H , m) , 7 . 7 5 (2 H , m) 。

【 0 2 0 9 】

実施例 1 33 - (N - メチル - N - フェニルアミノ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン工程 1 : 2 - (N - フェニル - N - メチルアミノ) 酢酸 2 - メチル - 1 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル)プロパン - 1 - オンエステル

トルエン (2 . 5 m L) 中の、2 - ブロモ酢酸 2 - メチル - 1 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル)プロパン - 1 - オンエステル (実施例 5、工程 1) (1 . 0 g、2 . 7 5 m m o l) の溶液に、N - メチルアニリン (3 . 0 m L、2 7 . 5 m m o l) を添加し、得られた溶液を 1 1 5 で 1 6 時間加熱した。室温にまで冷却した後、反応混合物を食塩水で洗浄し、綿を通して濾過した。シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 8 5 0 m g を得た。

【 0 2 1 0 】

工程 2 : 3 - (N - メチル - N - フェニルアミノ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

アセトニトリル (3 m L) 中の、2 - (N - フェニル - N - メチルアミノ) 酢酸 2 - メチル - 1 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル)プロパン - 1 - オンエステル (7 0 0 m g、1 . 8 0 m m o l) の溶液に、DBU (2 . 7 m L、1 8 . 0 m m o l) を添加し、得られた溶液を 6 0 で 1 時間加熱した。室温にまで冷却した後、ジクロロメタンを添

10

20

30

40

50

加し、混合物を1N HCl、食塩水で洗浄し、綿を通して濾過し、溶媒を真空下で蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、次いでEtOAc/Hex中で強く振って、標題化合物266mgを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 1.70(6H, s), 3.05(3H, s), 3.15(3H, s), 6.70(1H, m), 6.80(2H, m), 7.10(2H, m), 7.65(2H, m), 7.90(2H, m)。

【0211】

実施例14

3-シクロヘキシルオキシ-5,5-ジメチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-5H-フラン-2-オン

工程1: 2-プロモ-2-メチル-1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロパン-1-オン

酢酸エチル(1.2L)及びシクロヘキサン(1.7L)中の、2-メチル-1-(4-(メチルチオ)フェニル)-プロパン-1-オン(実施例1、工程1)(417.94g)の溶液に、臭素(110mL)を少しずつ添加した。10分間攪拌した後、混合物を水、飽和重炭酸ナトリウム及び食塩水で洗浄した。次いで、この混合物に、タングステン酸ナトリウム(6.7g)、Aliquat 336(25g)及び水(200mL)を添加した。次いで、混合物を50℃まで加熱し、過酸化水素(30%、600mL)をゆっくり添加した。次いで、酢酸エチル及び水をこの混合物に添加し、有機層を分離し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、標題化合物を結晶化させ、濾過により捕集した。

【0212】

工程2: 2-シクロヘキシルオキシ酢酸 2-メチル-1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロパン-1-オンエステル

エタノール30mL中の、2-シクロヘキシルオキシ酢酸(1.74g、11mmol)、2-プロモ-2-メチル-1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロパン-1-オン(3.05g、10mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(2.20g、17mmol)の溶液を、15時間還流させた。溶媒を蒸発させ、残渣を水に溶解させ、EtOAcで抽出し、5% HCl、飽和重炭酸ナトリウム、食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を真空下で蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物3.0gを得た。

【0213】

工程3: 3-シクロヘキシルオキシ-5,5-ジメチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-5H-フラン-2-オン

アセトニトリル5mL中の、前記の工程からのエステル(492mg、1.29mmol)及びDBU(1mL)の溶液を、15時間還流下に加熱した。冷却した溶液に、5% HClを添加し、混合物をEtOAcで抽出し、塩化アンモニウムの飽和溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を真空下で蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。M.P.: 143~144。

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 1.20-1.35(3H, m), 1.40-1.50(3H, m), 1.66(6H, s), 1.60-1.70(2H, m), 1.85-1.95(2H, m), 3.20(3H, s), 4.85(1H, m), 8.00-8.10(4H, m)。

分析、C₁₉H₂₄O₅Sについての計算値: C, 62.62; H, 6.64;

実測値: C, 62.28; H, 6.57。

実施例15

3-フェニルチオ-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-5H-フラン-2-オン

0で、トリエチルアミン(335μL)を、アセトニトリル5mL中のチオフェノキシ酢酸(161mg)及び2-プロモ-1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)エタノ

ン(272 mg、WO9500501、実施例9、工程1)の溶液に添加し、この混合物を0で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を-20まで冷却し、DBU(265 μL)を添加した。この混合物を30分間-20で攪拌し、1N HClを添加することによってクエンチした。生成物をEtOAcで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィーによって部分的に精製した。不純な生成物を、EtOAc/ヘキサンから再結晶させて、固体として標題化合物を得た。

¹H NMR(CDC1₃) 3.10(3H, s), 5.25(2H, s), 7.24-7.38(5H, m), 7.93(2H, d), 8.03(2H, d)。

分析、C₁₇H₁₄O₄S₂についての計算値：C, 58.94；H, 4.07；

実測値：C, 58.88；H, 4.18。

10

【0214】

実施例16

3-ベンジル-5,5-ジメチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-5H-フラン-2-オン

工程1：3-フェニルプロパン酸 2-メチル-1-(4-(メチルチオ)フェニル)プロパン-1-オン-2-イルエステル

ジクロロメタン(20 mL)中の、2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(メチルチオ)フェニル)プロパン-1-オン(1.05 g、実施例1、工程2)の-30の溶液に、ジクロロメタン(10 mL)中の3-フェニルプロピオニルクロリド(1.68 g)、続いてピリジン(791 mg)を添加し、混合物を25までゆっくり加温させ、12時間攪拌した。酢酸エチルをこの混合物に添加し、それを1N HCl、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を真空下で蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物1.36 gを得た。

20

¹H NMR(CD₃COCD₃) 1.65(6H, s), 2.50(3H, s), 2.55-2.65(2H, t), 2.75-2.85(2H, t), 7.10-7.40(7H, m), 7.90-8.00(2H, d)。

【0215】

工程2：3-ベンジル-5,5-ジメチル-4-(4-(メチルチオ)フェニル)-5H-フラン-2-オン

DMF(10 mL)及びTHF(2 mL)中の、前記の工程からのエステル(1.14 g)の0の溶液に、水素化ナトリウム(80%分散液120 mg)を添加し、混合物を25で2時間攪拌した。次いで、これを氷を含む1N HClに注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、そして溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物596 mgを得た。

30

¹H NMR(CD₃COCD₃) 1.50(6H, s), 2.55(3H, s), 3.50(2H, s), 7.05-7.30(7H, m), 7.35-7.40(2H, d)。

【0216】

工程3：3-ベンジル-5,5-ジメチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-5H-フラン-2-オン

40

ジクロロメタン(10 mL)及びメタノール(5 mL)中の、前記の工程からのラクトン(596 mg)の0の溶液に、MMPP(2×590 mg)を分配して添加し、混合物を25までゆっくり加温した。2時間後、25で混合物をジクロロメタンと水との間に分配し、有機層を食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、そして溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をエーテル中で強く振って、標題化合物530 mgを得た。

分析、C₂₀H₂₀O₄Sについての計算値：C, 67.40；H, 5.65；

実測値：C, 67.28；H, 5.78。

【0217】

実施例17

50

3 - (3, 4 - ジフルオロフェニルヒドロキシメチル) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

求電子剤として3, 4 - ジフルオロベンズアルデヒドを使用した以外は、実施例19の工程1、2及び3と同様の手順を使用して、標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 1.45 (6H, s), 3.15 (3H, s), 5.00 (1H, bs), 5.50 (1H, bs), 6.45 - 6.55 (2H, d), 7.00 - 7.30 (3H, m), 7.95 - 8.05 (2H, d)。

【0218】

実施例18

3 - (3, 4 - ジフルオロベンゾイル) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

10

実施例19の工程4と同様の手順を使用し、実施例17で得られた化合物を使用して、標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 1.75 (6H, s), 3.10 (3H, s), 7.35 - 7.45 (1H, m), 7.65 - 7.75 (2H, d), 7.75 - 7.90 (2H, m), 7.95 - 8.05 (2H, d)。

【0219】

実施例19

3 - ベンゾイル - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

20

工程1：酢酸 2 - メチル - 1 - (4 - メチルチオフェニル)プロパン - 1 - オン - 2 - イルエステル

ジクロロメタン(850 mL)中の、2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - (4 - (メチルチオ)フェニル)プロパン - 1 - オン(150 g、実施例1、工程2)、DBU(217 g)及びDMA P(7 g)の0 の溶液に、塩化アセチル(112.2 g)を滴下により添加し、混合物を25 で6時間攪拌した。更にDBU(32.5 g)を添加し、混合物を更に16時間攪拌した。反応混合物を2N HCl(800 mL)に注ぎ、有機層を分離し、NaHCO₃の飽和溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、そして溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をEt₂O、次いでヘキサン中の25%酢酸エチル中で強く振り、次いで濾過し、乾燥して、標題化合物74 gを得た。

30

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 1.60 (6H, s), 1.90 (3H, s), 2.55 (3H, s), 7.30 (2H, d), 8.00 (2H, d)。

【0220】

工程2：5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルチオ)フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

DMF(1.2 L)中の、前記の工程のエステル(74 g)の0~5 の溶液に、NaH(9 g、80%分散液)を少しずつ添加し、混合物を3時間攪拌した。NH₄Cl飽和水溶液をゆっくり添加した。次いで、混合物を酢酸エチルと水との間に分配し、有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして溶媒を真空下で蒸発させた。残渣を30%酢酸エチル/ヘキサン中で強く振って、標題化合物(38 g)を得た。

40

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 1.70 (6H, s), 2.55 (3H, s), 6.40 (1H, s), 7.40 (2H, d), 7.70 (2H, d)。

【0221】

工程3：5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 3 - (フェニルヒドロキシメチル) - 5 H - フラン - 2 - オン

THF中の、前記の工程で得られたラクトン(702 mg)の-78 の溶液に、0.67 M LDA(9.25 mL)を添加し、混合物を5分間反応させた。次いで、塩化ベンジル(913 mg)を-78 で添加し、15分後に、混合物を氷を含む1N HClに注いだ。有機物質を酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、そして溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をジクロロメタン(10 mL)及びメタノール

50

(10 mL)中に溶解し、溶液を0℃まで冷却した。MMPP(4.9 g)を添加し、混合物を加熱し、25℃で2時間攪拌した。混合物を、氷を含む水に注ぎ、有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、そして溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、化合物190 mgを得、この化合物をメタノール(2 mL)及びTHF(1 mL)中に溶解し、0℃に冷却し、そして触媒量のNaOHを添加した。混合物を、氷を含む水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、そして溶媒を真空下で蒸発させた。

【0222】

工程4：3-ベンゾイル-5,5-ジメチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-5H-フラン-2-オン

残渣をアセトン(3 mL)に溶解し、ジョーンズ試薬(3 M、150 µL)を添加した。混合物を1時間攪拌し、次いで、氷を含む水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、そして溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をエーテル中で強く振って、標題化合物(123 mg)を得た。

分析、C₂₀H₁₈O₅Sについての計算値：C, 64.85；H, 4.84；

実測値：C, 64.63；H, 5.23。

【0223】

実施例20

4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-3-フェノキシ-1-オキサスピロ[4.4]ノン-3-エン-2-オン

実施例21、工程3からの(1-ヒドロキシシクロペンチル)-(4-(メチルスルホニル)フェニル)メタノン及びフェノキシ酢酸を使用した以外は、実施例1で使用したものと同様の手順を使用して、標題化合物を得た。

¹H NMR(CDC1₃) 1.80-2.30(8H, m), 3.04(3H, s), 6.95-7.35(5H, m), 7.75(2H, d), 7.95(2H, d)。

【0224】

実施例21

4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-3-フェニルチオ-1-オキサスピロ[4.4]ノン-3-エン-2-オン

工程1：シクロペンチル-(4-(メチルチオ)フェニル)メタノン

0.58 mLのCHCl₃中の無水塩化アルミニウム(9.3 g、69.6 mmol)の懸濁液に、シクロペンタンカルボニルクロリド(10.0 g、75.4 mmol)、続いてチオアニソール(7.21 g、58.0 mmol)を滴下により添加した。氷浴を取り除き、混合物を室温で2時間攪拌した。水(200 mL)を冷却しながら添加し、層を分離し、水層をCHCl₃(3×50 mL)で抽出した。一緒にした水層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理(4% EtOAc/ヘキサン)して、標題ケトン11.9 gを得た(93%)。

¹H NMR(CD₃COCD₃) 7.94(d, 2H), 7.36(d, 2H), 3.79(q, 1H), 2.56(s, 3H), 2.00-1.71(m, 4H), 1.70-1.50(m, 4H)。

【0225】

工程2：(1-ヒドロキシシクロペンチル)-(4-(メチルチオ)フェニル)メタノン

4.7 mLのCCl₄及び9.6 mLのトルエン中の、工程1からのケトン(7.2 g、32.7 mmol)の溶液に、Aliquat 336(2.11 g、5.20 mmol)及び粉末にしたNaOH(2.88 g、71.9 mmol)を添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。この褐色の混合物に、5% HCl水溶液100 mLを添加し、EtOAc(4×100 mL)で抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。シリカゲルでのクロマトグラフィー(20% EtOAc/ヘキサン)により、白色ろう状固体として標題化合物5.4 gを得た(70%)。

¹H NMR(CD₃COCD₃) 8.11(d, 2H), 7.31(d, 2H), 4

10

20

30

40

50

. 63 (s, 1H, D₂O洗浄により消失する), 2.56 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 1.89 (m, 4H), 1.71 (m, 2H)。

【0226】

工程3: (1-ヒドロキシシクロペンチル) - (4-(メチルスルホニル)フェニル)メタノン

工程2で得られたスルフィド(56g)を、ジクロロメタン(800mL)及びメタノール(200mL)に溶解し、MMPP(139g)で処理し、3時間攪拌した。有機層をジクロロメタンで希釈し、水及び食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させて、標題化合物を得た。

【0227】

工程4: 4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-3-フェニルチオ-1-オキサスピロ[4.4]ノン-3-エン-2-オン

前記の工程からのヒドロキシケトンを、実施例1、工程4のための手順に於けるようにして、フェニルチオ酢酸と反応させて、標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) 1.70 - 2.05 (8H, m), 3.06 (3H, s), 7.10 - 7.25 (5H, m), 7.35 (2H, d), 7.90 (2H, d)。

【0228】

実施例22

4-(2-オキソ-3-フェニルチオ-1-オキサ-スピロ[4.4]ノン-3-エン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

0のCH₂Cl₂(400mL)及びメタノール(200mL)中の、1-(ヒドロキシシクロペンチル)-(4-メチルチオフェニル)メタノン(52g、実施例21、工程2)の溶液に、MMPP(61g)を少しずつ添加した。3時間攪拌した後、反応混合物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、乾固するまで蒸発させて、スルホキシド中間体を得、これ(7.56g)をTFAA(100.0mL)中に溶解し、3時間還流させた。この混合物を0まで冷却し、10N NaOH(24mL)を滴下により窒素下で添加した。0.5時間激しく攪拌した後、酢酸(100mL)及び水(20mL)を添加した。この混合物を0まで冷却し、塩素ガスを20分間バブリングさせた。過剰の塩素を真空下で除去し、混合物を氷を含む水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和NaHCO₃及び食塩水で洗浄した。有機層を0まで冷却し、t-ブチルアミン(10mL)を添加し、1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、6N HClで中和し、食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、そして溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をエーテル中で強く振った。次いで、このヒドロキシケトン(325mg)を、フェニルチオ酢酸(200mg)を使用して、実施例1、工程4に於けるようにして反応させて、中間体(300mg)を得、これをジクロロメタン(2mL)及びトリフルオロ酢酸(8mL)中で18時間攪拌した。次いで、溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をエタノールから再結晶させて、標題化合物を得た。

¹H NMR (CD₃COCD₃) 1.65 - 2.20 (8H, m), 6.68 (2H, br s), 7.25 (5H, m), 7.55 (2H, d), 7.95 (2H, d)。

【0229】

実施例23

3-(4-フルオロベンジル)-5,5-ジメチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-5H-フラン-2-オン

3-(4-フルオロフェニル)プロピオニルクロリドを使用した以外は、実施例16についてのもと同様の手順を使用して、標題化合物を得た。

¹H NMR (CD₃COCD₃) 1.50 (6H, s), 3.15 (3H, s), 4.45 (2H, s), 7.05 - 7.15 (2H, m), 7.50 - 7.60 (2H, d), 7.85 - 7.95 (2H, m), 7.95 - 8.05 (2H, d)。

【0230】

実施例24

10

20

30

40

50

3 - (3 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 5 - メトキシ - 5 - メチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) - フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

工程 1 : 2 - プロモ - 1 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) プロパン - 1 - オン
 プロピオニルクロリドを使用した以外は、実施例 1、工程 1 で使用したものと同様の手順に従って、1 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) プロパン - 1 - オンを得た。次いで、クロロホルム (2 . 2 L) 中のこの化合物 (1 6 3 . 4 g) の溶液を 0 °C まで冷却し、臭素 (2 0 0 mL の CHCl_3 中の 4 0 mL) 及び濃 HBr (1 0 mL) で処理した。反応混合物を水、飽和重炭酸ナトリウム及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を真空下で蒸発させた。残渣を、酢酸エチル : ヘキサン 1 : 1 中で強く振って、標題化合物 (1 9 1 g) を得た。

【 0 2 3 1 】

工程 2 : 5 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 3 - フェニルチオ - 5 H - フラン - 2 - オン

アセトニトリル (6 0 mL) 中の、2 - プロモ - 1 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) プロパン - 1 - オン (6 . 0 g、2 0 . 6 mmol) 及びチオフェノキシ酢酸 (3 . 8 g、2 2 . 6 mmol) の混合物に、トリエチルアミン (4 . 0 mL、2 8 . 8 mmol) を添加した。この混合物を室温で 3 時間攪拌した。T . L . C . は、残留するプロモケトンを示さず、DBU (4 . 0 mL) を添加した。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、混合物を通して更に 1 時間、空気をバブリングさせた。水で希釈した後、混合物を EtOAc で抽出した。 EtOAc 抽出物を 1 N HCl 水溶液、食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして溶媒を真空下で蒸発させた。残渣を Et_2O 中で強く振って、薄黄色粉末として標題化合物 (6 . 0 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) 1 . 6 8 (3 H , s) , 3 . 1 6 (3 H , s) , 6 . 8 6 (1 H , s) , 7 . 3 5 (5 H , m) , 7 . 7 8 (2 H , d) , 7 . 9 8 (2 H , d) 。

【 0 2 3 2 】

工程 3 : 5 - メトキシ - 5 - メチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 3 - フェニルチオ - 5 H - フラン - 2 - オン

前記の工程からのアルコール (2 . 5 g、6 . 6 mmol) を、メタノール (1 0 0 mL)、THF (2 0 mL) 及び濃 HCl (5 mL) 中に溶解し、7 0 °C で 2 4 時間加熱した。0 °C まで冷却した後、生成した沈殿を濾過し、メタノールで洗浄し、真空下で乾燥して、黄色固体として標題化合物 (2 . 0 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) 1 . 6 5 (3 H , s) , 3 . 1 5 (3 H , s) , 3 . 4 0 (3 H , s) , 7 . 1 8 - 7 . 4 0 (5 H , m) , 7 . 8 8 (2 H , d) , 7 . 9 8 (2 H , d) 。

【 0 2 3 3 】

工程 4 : 3 - (3 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 5 - メトキシ - 5 - メチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

室温のジクロロメタン (1 0 0 mL) 中の、前記の工程で得られた化合物 (2 . 0 g、5 . 1 mmol) の溶液に、mCPBA (4 . 0 g、Aldrich 5 7 - 8 6 %、~ 1 6 mmol) を添加した。この混合物を室温で 3 時間攪拌し、更に mCPBA (2 . 0 g) を添加した。更に 1 時間攪拌した後、混合物を 1 N NaOH 、食塩水で洗浄し、乾燥し、真空下で濃縮して、白色泡 (2 . 0 g) としてジスルホンを得た。DMF 中の 3 , 4 - ジフルオロフェノール (2 . 0 g、1 4 . 9 mmol) の溶液に、1 0 N NaOH (1 mL、1 0 mmol) を添加した。3 0 分後に、DMF 中の上記のジスルホン (2 . 0 g、4 . 7 mmol) の溶液を添加した。この混合物を 8 0 ~ 8 5 °C で 1 . 5 時間加熱した。冷却した後、混合物を水で希釈し、 EtOAc で抽出し、有機抽出物を、1 N NaOH 、1 N HCl 、食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして溶媒を真空下で蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、白色固体 (6 0 0 mg) として標題化合物を得た。

10

20

30

40

50

^1H NMR (CD_3COCD_3) 1.86 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.40 (3H, s), 6.95 - 7.40 (3H, m), 8.08 (2H, d), 8.16 (2H, d)。

【0234】

実施例 25

3 - (5 - クロロ - 2 - ピリジルオキシ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5H - フラン - 2 - オン

CH_3CN (20 mL) 中の、2 - クロロ酢酸 2 - メチル - 1 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル)プロパン - 1 - オンエステル (1.0 g, 3.13 mmol、実施例 5、工程 1 の化合物と同様にして調製した) 及び 5 - クロロ - 2 - ピリジノール (0.41 g, 3.16 mmol) の混合物に、DBU (1.5 mL, 10.0 mmol) を室温で添加した。この混合物を 1 時間攪拌し、次いで 65 ~ 70 で 3 時間加熱した。揮発性溶媒を真空中で除去した。残渣を、シリカゲル上でクロマトグラフィー処理し、ヘキサン : EtOAc (1 : 1) で溶出して、無色の油状残渣を得、これを Et_2O 中で強く振って、白色粉末 (230 mg) として標題化合物を得た。

^1H NMR (CD_3COCD_3) 1.80 (6H, s), 3.20 (3H, s), 7.18 (1H, d), 7.94 (3H, m), 8.06 (2H, d), 8.19 (1H, d)。

【0235】

実施例 26

3 - (2 - ピリジルオキシ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5H - フラン - 2 - オン

実施例 25 について記載した手順に従って、2 - ヒドロキシピリジンから標題化合物を調製した。

^1H NMR (CD_3COCD_3) 1.78 (6H, s), 3.15 (3H, s), 7.00 - 7.20 (2H, m), 7.80 - 8.20 (6H, m)。

【0236】

実施例 27

3 - (6 - メチル - 2 - ピリジルオキシ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5H - フラン - 2 - オン

実施例 25 について記載した手順に従って、2 - ヒドロキシ - 6 - メチルピリジンから標題化合物を調製した。

^1H NMR (CD_3COCD_3) 1.75 (6H, s), 3.14 (3H, s), 6.85 (1H, d), 7.00 (1H, d), 7.70 (1H, t), 7.90 (2H, d), 8.00 (2H, d)。

【0237】

実施例 28

3 - (3 - イソキノリンオキシ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5H - フラン - 2 - オン

実施例 25 について記載した手順に従って、3 - ヒドロキシイソキノリンから標題化合物を調製した。

^1H NMR (CD_3COCD_3) 1.80 (6H, s), 3.14 (3H, s), 7.40 - 8.10 (9H, m), 9.00 (1H, s)。

【0238】

実施例 29

3 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 2 - フェノキシシクロペント - 2 - エノン
工程 1 : 1 - (4 - (メチルチオ)フェニル) - 5 - フェノキシペンタ - 1 , 4 - ジオン

1, 4 - ジオキサン (20 mL) 中に、1 - フェノキシプト - 3 - エン - 2 - オン (1.0 g) (A. G. Schultz, R. D. Lucci, W. Y. Fu, M. H. Berger, J. Erhardt 及び W. K. Hagmann, J. Amer. Chem. S

10

20

30

40

50

oc. 100巻、2150頁(1978年))、4-(メチルチオ)ベンズアルデヒド(0.62g)及びトリエチルアミン(0.343mL)を含有する混合物に、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド(110mg)を添加した。100で4時間攪拌した後、反応混合物をEtOAcで抽出し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、そして溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、油として標題化合物140mgを得た。

【0239】

工程2: 3-(4-(メチルチオ)フェニル)-2-フェノキシシクロペント-2-エノン

メタノール(80mL)中の、工程1のジケトン(120mg)に、DBU(0.1mL)を添加した。得られた混合物を60で18時間加熱した。次いで、メタノールを蒸発させ、粗製混合物に塩化アンモニウム飽和水溶液を添加し、次いでこの混合物をEtOAcで抽出し、有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、そして溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、標題化合物を得た。

【0240】

工程3: (4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-フェノキシシクロペント-2-エノン

ジクロロメタン(4.5mL)及びメタノール(2.4mL)中の、工程2で得た化合物(60mg)に、水(1mL)中のOxone(登録商標)(450mg)を添加し、反応混合物を1時間攪拌した。水をこの混合物に添加し、次いで、ジクロロメタンで抽出し、有機層を一緒にして、MgSO₄で乾燥し、濾過し、そして溶媒を真空下で蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製することによって、標題化合物を得た。

¹H NMR(CD₃COCD₃) 2.65(2H, t), 3.15(3H, s), 3.20(2H, t), 7.05-7.35(5H, m), 8.10(4H, m)。

【0241】

実施例30

2-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)-シクロペント-2-エノン

工程1: 3,4-ジフルオロフェノキシメチルビニルケトン

DME(20mL)中の、3,4-ジフルオロフェノキシ酢酸(5.00g、25.7mmol)リチウム塩の懸濁液に、ビニルマグネシウムブロミド(38mmol)の1M THF溶液を添加した。18時間後に、得られた透明な溶液を、1N HCl(67mL)に注いだ。次いで、水相をEt₂Oで抽出した。エーテル相を、H₂O、1M K₂CO₃次いでH₂Oで洗浄した。MgSO₄で乾燥し、蒸発させた後、橙色油を得、次の工程にそのまま使用した。

工程2: 2-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)シクロペント-2-エノン

前の工程で得られた化合物を使用した以外は、実施例29に記載した手順に従って、標題化合物を得た。

¹H NMR(CD₃COCD₃) 2.60(2H, t), 3.15(3H, s), 3.20(2H, t), 6.90(1H, m), 7.15(1H, m), 7.25(1H, Q), 8.10(4H, 2d)。

【0242】

実施例32

3-(5-ベンゾチオフェニルオキシ)-5,5-ジメチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-5H-フラン-2-オン

実施例25について記載した手順に従って、5-ヒドロキシベンゾチオフェンから標題化合物を調製した。

10

20

30

40

50

M . P . : 1 5 0 ~ 1 5 2 。 ^1H NMR (CD_3COCD_3) 1 . 7 8 (6 H , s) , 3 . 0 8 (3 H , s) , 7 . 1 7 (1 H , dd) , 7 . 3 2 (1 H , d) , 7 . 5 6 (1 H , d) , 7 . 6 8 (1 H , d) , 7 . 9 2 - 7 . 9 9 (5 H , m) 。

【 0 2 4 3 】

実施例 3 7

5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル - フェニル) - 3 - (ピリジン - 4 - イ
ルオキシ) - 5 H - フラン - 2 - オン

DMF (5 mL) 中の 2 - クロロ酢酸 2 - メチル - 1 - (4 - (メチルスルホニル) フェ
ニル) プロパン - 1 - オンエステル (3 1 8 mg 、 1 mmol) の室温の溶液に、 4 -
ピリドン (3 8 0 mg 、 4 . 0 mmol) 続いて DBU (6 2 3 mg 、 4 . 1 mmol)
を添加し、この混合物を、 1 6 時間で室温にまでゆっくり加温し、次いで 1 ~ 2 時間 6 0
~ 7 0 まで加温した。この混合物を室温に冷却し、氷を含む希 NH_4Cl 及び EtOAc
に注ぎ、有機層を分離し、水層を EtOAc で更に抽出した。一緒にした有機層を食塩
水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして溶媒を真空中で除去した。残渣をシリカゲル
クロマトグラフィー (1 / 1 、アセトン/トルエン) によって精製して、標題化合物を得
た。

^1H NMR (CD_3COCD_3) 1 . 8 (6 H , s) , 3 . 1 5 (3 H , s) , 7
. 0 5 - 7 . 1 5 (2 H , m) , 7 . 9 - 8 . 1 (4 H , AB) , 8 . 4 - 8 . 5 (2 H
, m) 。

【 0 2 4 4 】

実施例 3 8

5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル - フェニル) - 3 - (ピリジン - 3 - イ
ルオキシ) - 5 H - フラン - 2 - オン

DMF (5 mL) 中の 2 - クロロ酢酸 2 - メチル - 1 - (4 - (メチルスルホニル) フェ
ニル) プロパン - 1 - オンエステル (3 1 8 mg 、 1 mmol) の室温の溶液に、 3 -
ヒドロキシピリジン (9 5 mg 、 1 mmol) 続いて DBU (6 2 3 mg 、 4 . 1 mmol)
を添加し、この混合物を、 1 6 時間で室温にまでゆっくり加温し、次いで 1 ~ 2 時間
6 0 ~ 7 0 まで加温した。この混合物を室温にまで冷却し、氷を含む希 NH_4Cl 及び
EtOAc に注ぎ、有機層を分離し、水層を EtOAc で更に抽出した。一緒にした有機
層を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして溶媒を真空中で除去した。残渣をシリ
カゲルクロマトグラフィー (1 / 1 、アセトン/トルエン) によって精製して、標題化
合物を得た。

分析、 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$ についての計算値 : C , 6 0 . 1 6 ; H , 4 . 7 7 ; N , 3
. 9 0 ;

実測値 : C , 6 0 . 0 1 ; H , 4 . 8 1 ; N , 3 . 9 0 。

【 0 2 4 5 】

実施例 3 9

3 - (2 - メチル - 5 - ピリジルオキシ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスル
ホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 2 5 について記載した手順に従って、 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリジンを使用
して標題化合物を調製した。M . P . : 1 6 8 ~ 1 6 9 。

^1H NMR (CD_3COCD_3) 1 . 7 7 (6 H , s) , 2 . 4 1 (3 H , s) , 3
. 1 5 (3 H , s) , 7 . 1 4 (1 H , d) , 7 . 3 7 (1 H , dd) , 7 . 9 3 (2 H
, d) , 8 . 0 3 (2 H , d) , 8 . 2 5 (1 H , d) 。

【 0 2 4 6 】

実施例 4 4

3 (2 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル) フェノキシ - 4 - (4 - メチルスルホニル
) フェニル) - 5 , 5 - ジメチル - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 2 5 について記載した手順に従って、 2 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェ
ノールから標題化合物を調製した。M . P . : 1 9 2 ~ 1 9 4 。

^1H NMR (CD_3COCD_3) δ 1.78 (6H, s), 3.16 (3H, s), 7.49 (2H, m), 7.64 (1H, d, $J = 11.6\text{ Hz}$), 7.95 (2H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$), 8.05 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$).

分析、 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{O}_5\text{S}$ についての計算値: C, 54.06; H, 3.63;

実測値: C, 54.09; H, 3.72.

【0247】

実施例 45

3 - (5 - クロロ - 2 - ピリジルチオ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 25 について記載した手順に従って、5 - クロロ - 2 - メルカプトピリジンから標題化合物を調製した。 10

^1H NMR (CD_3COCD_3) δ 1.70 (6H, s), 3.20 (3H, s), 7.38 (1H, d), 7.72 (3H, m), 8.06 (2H, d), 8.42 (1H, m).

【0248】

実施例 46

2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - シクロペント - 2 - エノン

1 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) ブト - 3 - エン - 2 - オンを使用した以外は、実施例 29 について記載した同様のプロトコルを使用して、標題化合物を得た。 20

^1H NMR (CD_3COCD_3) δ 2.60 (2H, t), 3.15 (3H, s), 3.20 (2H, t), 6.60 - 6.85 (3H, m), 8.10 (4H, 2d).

【0249】

実施例 47

3 - (2 - ピリミジンオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 25 について記載した手順に従って、2 - ヒドロキシピリミジン塩酸塩から標題化合物を調製した。

^1H NMR (CD_3COCD_3) δ 1.78 (6H, s), 3.18 (3H, s), 7.34 (1H, t), 7.40 (2H, d), 8.06 (2H, d), 8.68 (2H, d). 30

【0250】

実施例 48

3 - (3 - メチル - 2 - ピリジルオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン

工程 1: 2 - ヒドロキシ - 3 - メチルピリジン

0 の 10% H_2SO_4 水溶液 (90 mL) に、2 - アミノ - 3 - メチルピリジン (6.0 g、56 mmol) を添加した。この混合物を 0 で 30 分間攪拌し、4 N NaNO_2 水溶液 (13 mL) を 15 分間かけて滴下により添加した。この混合物を更に攪拌し、1 時間かけて室温にまで加温した。次いで、10 N NaOH 水溶液を添加することによって、pH を 6 ~ 7 に調節した。次いで、全体の混合物を CHCl_3 で抽出し、 H_2O で洗浄し、乾燥し (無水 MgSO_4)、真空中で濃縮した。粗製物質を Et_2O と共に強く振って、白色固体として標題化合物 (2.5 g、42%) を得た。 40

^1H NMR (CD_3COCD_3) δ 2.02 (3H, s), 6.10 (1H, m), 7.30 (2H, m).

【0251】

工程 2: 3 - (3 - メチル - 2 - ピリジルオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 25 について記載した手順に従って、2 - ヒドロキシ - 3 - メチルピリジンから標題化合物を調製した。 50

^1H NMR (CD_3COCD_3) 1.78 (6H, s), 2.30 (3H, s), 3.14 (3H, s), 7.05 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.95 (3H, m), 8.02 (2H, d)。

【0252】

実施例 4 9

3 - (3 - クロロ - 5 - ピリジルオキシ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 2 5 について記載した手順に従って、2 - クロロ - 5 - ヒドロキシピリジンを使用して標題化合物を調製した。M . P . : 176 ~ 177 。

^1H NMR (CD_3COCD_3) 1.79 (6H, s), 3.16 (3H, s), 7.70 (1H, m), 7.96 (2H, d), 8.05 (2H, d), 8.33 (1H, d), 8.40 (1H, d)。

【0253】

実施例 5 1

3 - (3 - (1 , 2 , 5 - チアジアゾリル) オキシ) - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 , 5 - ジメチル - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 2 5 についての手順に従って、3 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 5 - チアジアゾールから標題化合物を調製した。M . P . : 127 ~ 129 。

^1H NMR (CD_3COCD_3) 1.78 (6H, s), 3.16 (3H, s), 7.92 (2H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 8.06 (2H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 8.49 (1H, s)。

分析、 $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ についての計算値：C, 49.17; H, 3.85; N, 7.65;

実測値：C, 49.01; H, 3.84; N, 7.37。

【0254】

実施例 5 2

3 - (5 - イソキノリンオキシ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 2 5 について記載した手順に従って、5 - ヒドロキシイソキノリンから標題化合物を調製した。

^1H NMR (CD_3COCD_3) d 1.80 (6H, s), 3.10 (3H, s), 7.38 (1H, d), 7.55 (1H, t), 7.85 (1H, d), 7.95 (4H, m), 8.04 (1H, d), 8.58 (1H, d), 9.30 (1H, s)。

【0255】

実施例 5 3

3 - (6 - アミノ - 2 - ピリジルオキシ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 2 5 について記載した手順に従って、2 - ヒドロキシ - 6 - アミノピリジンから標題化合物を調製した。

M . P . : 165 ~ 166 。

^1H NMR (CD_3COCD_3) 1.74 (6H, s), 3.14 (3H, s), 5.52 (2H, s, br), 6.17 (1H, d), 6.24 (1H, d), 7.41 (1H, t), 7.90 (2H, d), 8.02 (2H, d)。

【0256】

実施例 5 4

3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ) フェノキシ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 , 5 - ジメチル - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 2 5 についての手順に従って、3 - クロロ - 4 - フルオロフェノールから標題化合物を調製した。M . P . : 130 ~ 132 。

^1H NMR (CD_3COCD_3) 1.76 (6H, s), 3.14 (3H, s), 7

10

20

30

40

50

. 10 (1H, m), 7.24 (1H, t, J = 9 Hz), 7.30 (1H, m), 7.92 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.03 (2H, d, J = 8.5 Hz)。

【0257】

実施例 55

3 - (6 - キノリンオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5H - フラン - 2 - オン

実施例 25 について記載した手順に従って、6 - ヒドロキシキノリンを使用して標題化合物を調製した。M.P. : 171 ~ 172 。

¹H NMR (CD₃COCD₃) 1.82 (6H, s), 3.08 (3H, s), 7.46 (1H, m), 7.53 - 7.60 (3H, m), 7.95 - 8.01 (5H, m), 8.23 (1H, m), 8.80 (1H, m)。

10

【0258】

実施例 56

3 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジルオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5H - フラン - 2 - オン

実施例 25 について記載した手順に従って、2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロピリジンから標題化合物を調製した。

¹H NMR (CD₃COCD₃) 1.80 (6H, s), 3.18 (3H, s), 7.38 (1H, d), 7.92 (2H, d), 8.05 (2H, d), 8.66 (1H, m), 9.05 (1H, m)。

20

【0259】

実施例 57

3 - (2 - チアゾリルチオ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5H - フラン - 2 - オン

実施例 25 について記載した手順に従って、2 - メルカプトチアゾールを使用して標題化合物を調製した。M.P. : 174 ~ 176 。

¹H NMR (CD₃COCD₃) 1.67 (6H, s), 3.19 (3H, s), 7.59 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.74 (2H, d), 8.07 (2H, d)。

30

【0260】

実施例 58

3 - (3 - フルオロ - 5 - ピリジルオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5H - フラン - 2 - オン

実施例 25 について記載した手順に従って、5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシピリジンを使用して標題化合物を調製した。M.P. : 157 ~ 159 。

¹H NMR (CD₃COCD₃) 1.76 (6H, s), 3.16 (3H, s), 7.16 (1H, m), 7.74 (1H, m), 7.92 (2H, d), 8.03 (2H, d), 8.07 (1H, m)。

【0261】

実施例 109a

5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 3 - (2 - プロポキシ) - 5H - フラン - 2 - オン

工程 1 : 5, 5 - ジメチル - 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5H - フラン - 2 - オン

CH₃CN (350 mL) 中の、実施例 1、工程 3 のアルコール (29.5 g、122 mmol) の 0 の溶液に、ピリジン (25 mL) 及びアセトキシアセチルクロリド (25 g、183 mmol) を添加した。室温で 7 時間後に、DBU (31 mL) を反応混合物に添加した。80 で 1 時間後に、DBU の第二の部分 (35 mL) を添加した。反応混合物を 80 で 18 時間保持した。この反応混合物を室温にまで冷却させた。混合物を 100 mL の濃 HCl を含有する氷 - 水 (2.5 L) に注いだ。褐色の固体を捕集し、熱ア

40

50

セトニトリルに溶解し、シリカの栓を通して濾過した。溶媒を蒸発させ、得られた固体を EtOAc 中で強く振って、標題化合物 (21.2 g、62%) を得た。

【0262】

工程 2 : 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 3 - (2 - プロポキシ) - 5 H - フラン - 2 - オン

ベンゼン (350 mL) 中の、工程 1 のアルコール (18.16 g、64.4 mmol) の懸濁液に、過剰の 2 - ヨードプロパン (19.3 mL) 及び Ag_2CO_3 (53.3 g、1.06 mmol) を添加した。18 時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、濾液を熱 EtOAc で洗浄した。蒸発させた後、粗製化合物をフラッシュクロマトグラフィー (35% ~ 40% EtOAc / ヘキサン、続いて 5% の CH_2Cl_2 を添加) によって精製して、標題化合物 19 g を得た。

1H NMR (CD_3COCD_3) 1.25 (6H, d), 1.70 (6H, s), 3.20 (3H, s), 5.20 (1H, 七重項), 8.05 (4H, s)。

【0263】

実施例 109b

5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - (2 - プロポキシ) - 5 H - フラン - 2 - オン

工程 1 : 5, 5 - ジメチル - 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

CH_3CN (180 mL) 中の、実施例 1、工程 3 のアルコール (14.0 g、57.8 mmol) の 0 の溶液に、ピリジン (10.0 mL) 及びアセトキシアセチルクロリド (12.7 g、93.0 mmol) を添加し、室温で 7 時間後に、DBU (15.0 mL) を反応混合物に添加した。80 で 1 時間後に、DBU の第二の部分 (20.0 mL) を添加した。この反応混合物を 80 で 18 時間保持した。反応混合物を室温にまで冷却させた。混合物を、EtOAc (500 mL) 及び H_2O (500 mL) で希釈し、6N HCl で酸性にした。食塩水 (100 mL) を添加した後、水相を EtOAc で 2 回抽出した。有機相を蒸発させて、褐色の残渣を得た。この固体に、 CH_2Cl_2 - トルエンの 2 : 1 混合物 (150 mL) を添加した。固体を濾過し、 CH_2Cl_2 - トルエンで洗浄して、標題化合物 7.0 g を得た。

【0264】

工程 2 : 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 3 - (2 - プロポキシ) - 5 H - フラン - 2 - オン

ベンゼン (5.0 mL) 中の、工程 1 のアルコール (100 mg、0.354 mmol) の懸濁液に、過剰の 2 - ヨードプロパン (105 mL) 及び Ag_2CO_3 (294 mg、1.06 mmol) を添加した。45 で 18 時間後に、反応混合物をセライト上で濾過し、 CH_2Cl_2 で洗浄した。蒸発させた後、粗製化合物をフラッシュクロマトグラフィー (35% ~ 40% EtOAc) によって精製して、標題化合物 70 mg を得た。

1H NMR (CD_3COCD_3) 1.25 (6H, d), 1.70 (6H, s), 3.20 (3H, s), 5.20 (1H, 七重項), 8.05 (4H, s)。

【0265】

実施例 110

3 - (3 - トリフルオロメチル) フェノキシ - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5, 5 - ジメチル - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 25 について記載した手順に従って、3 - トリフルオロメチルフェノールから標題化合物を調製した。

1H NMR (CD_3COCD_3) 1.79 (6H, s), 3.14 (3H, s), 7.41 (3H, m), 7.55 (1H, m), 7.95 (2H, dd, $J = 2, 6.6$ Hz), 8.03 (2H, dd, $J = 2, 6.7$ Hz)。

分析、 $C_{20}H_{17}F_3O_5S$ についての計算値 : C, 56.34 ; H, 4.02 ;

実測値 : C, 56.21 ; H, 4.01。

10

20

30

40

50

【0266】

実施例111

5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 3 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

工程1: 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 2 - オキシ - 2, 5 - ジヒドロフラン - 3 - カルボン酸エチルエステル

2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) プロパン - 1 - オン (2 . 87 g、11 . 8 mmol)、マロン酸水素エチル (2 . 02 g、15 . 3 mmol)、CMC (6 . 51 g、15 . 4 mmol) 及びDMAP (0 . 35 g、2 . 8 mmol) の混合物を、 CH_2Cl_2 100 mL に溶解した。この混合物を室温で14時間攪拌し、次いでDBU (4 mL、27 mmol) を添加し、1時間攪拌し、次いで CH_2Cl_2 と1M HCl との間に分配した。有機層を食塩水で洗浄し、綿を通して濾過し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (90% エーテル / Hex) によって精製して、標題化合物 2 . 50 g を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) 8 . 09 (2 H, m), 7 . 68 (2 H, m), 4 . 05 (2 H, q), 3 . 16 (3 H, s), 1 . 58 (6 H, s), 0 . 96 (3 H, t)。

【0267】

工程2: 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 3 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

CH_2Cl_2 (5 mL) 中のピペリジン (284 mg、3 . 33 mmol) の室温の溶液に、トリメチルアルミニウム (ヘキサン中 2 M、1 . 7 mL、3 . 4 mmol) を添加した。15分後に、工程1からの生成物 (310 mg、0 . 92 mmol) を一部に添加し、混合物を20時間還流下に加熱した。得られた溶液を冷却し、1M HCl 中に注いだ (ガス発生)。有機層を食塩水で洗浄し、綿を通して濾過し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (80% EtOAc / Hex) によって精製して、標題化合物 175 mg を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) 8 . 08 (2 H, m), 7 . 80 (2 H, m), 3 . 49 (2 H, m), 3 . 35 (2 H, m), 3 . 17 (3 H, s), 1 . 65 (6 H, s), 1 . 55 (2 H, m), 1 . 40 (4 H, m)。

【0268】

実施例112

5, 5 - ジメチル - 3 - (2 - ブトキシ) - 4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

工程1: 5, 5 - ジメチル - 3 - (2 - ブトキシ) - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン

ベンゼン (20 . 0 mL) 中の、実施例109、工程1のアルコール (300 mg、1 . 06 mmol) の懸濁液に、2 - ヨードブタン (300 μL) 及び Ag_2CO_3 (400 mg、3 . 27 mmol) を添加した。45 で4時間後に、反応混合物をセライト上で濾過し、 CH_2Cl_2 で洗浄した。蒸発させた後、粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 35% EtOAc) によって精製して、白色固体として標題化合物 150 mg を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) 0 . 09 (3 H, t), 1 . 20 (3 H, d), 1 . 65 (6 H, s), 3 . 20 (3 H, s), 5 . 00 (1 H, m), 8 . 00 (4 H, s)。

【0269】

実施例113

5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - (3 - ペントキシ) - 5 H - フラン - 2 - オン

工程1: ペンチル - 3 - オキシ酢酸

ベンゼン (200 mL) 中の 3 - ペンタノール (17.6 g、200 mmol) の溶液に、NaH (6.0 g、400 mmol) を添加した。室温で 1 時間後に、クロロ酢酸ナトリウム塩 (25.6 g、200 mmol) を前記の混合物に添加した。還流下に 2 時間後に、反応混合物を H₂O 中に注ぎ、HCl で酸性にした。この混合物を CH₂Cl₂ で抽出し、MgSO₄ で乾燥し、ケイ酸上で濾過した (ヘキサン中 30% EtOAc)。溶媒を蒸発させた後、蒸留によって標題化合物を精製した (5.0 g)。

【0270】

工程 2 : ペンチル - 3 - オキシ酢酸 2 - メチル - 1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) プロパン - 1 - オン - イルエステル

実施例 1、工程 3 について記載したと同様のプロトコルを使用して、標題化合物を得た。

【0271】

工程 3 : 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - (3 - ペンチルオキシ) - 5 H - フラン - 2 - オン

DMF (2.5 mL) 中の、工程 2 のエステル (500 mg、1.35 mmol) の溶液に、NaH (50 mg、1.6 mmol) を添加した。反応混合物を穏やかに加熱して、橙色混合物を得た。標準的な抽出作業手順 (EtOAc) の後で、粗製混合物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 35% EtOAc) によって精製して、Et₂O / ヘキサン中で濾過することによって標題化合物 115 mg を得た。

¹H NMR (CD₃COCD₃) 0.85 (6H, t), 1.60 (4H, m), 3.20 (3H, s), 4.90 (1H, 五重項), 8.05 (4H, s)。

【0272】

実施例 115

2 - (5 - クロロ - 2 - ピリジンオキシ) - 3 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - シクロペント - 2 - エノン

1 - (5 - クロロピリジル - 2 - オキシ) ブト - 3 - エン - 2 - オンを使用した以外は、実施例 29 について記載した同様のプロトコルを使用して、標題化合物を得た。

¹H NMR (CD₃COCD₃) 2.50 (2H, t), 2.80 (3H, s), 3.10 (2H, t), 7.10 (1H, d), 7.30 (2H, d), 7.80 (2H, d), 7.85 (1H, dd), 8.05 (1H, d)。

【0273】

実施例 116

3 - (4 - メチル - 2 - ピリジルオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 25 について記載した手順に従って、2 - ヒドロキシ - 4 - メチルピリジンから標題化合物を調製した。

¹H NMR (CD₃COCD₃) 1.76 (6H, s), 2.36 (3H, s), 3.15 (3H, s), 6.90 (1H, s), 6.98 (1H, d), 7.89 (2H, d), 7.98 (1H, d), 8.02 (2H, d)。

【0274】

実施例 117

(5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 5 - エチル - 5 - メチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン

工程 1 : 2 - (S) - t - ブチル - 5 - (R) - エチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 4 - (4 - (メチルチオ) フェニル) - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - オン

- 72 の無水 THF 300 mL 中の、4 - プロモチオアニソール (27.3 g、134 mmol) の溶液に、ヘキサン中の 2.5 M n-BuLi (54 mL、135 mmol) を、内部温度を -55 より低く維持するような速度で添加し、混合物を -72 で 1 時間撹拌した。THF 50 mL 中の 2 - (S) - t - ブチル - 5 - (R) - エチル - 5 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - オン (16.8 g、90 mmol、Tetrahedron、1984 年、40 巻、1313 頁) の溶液を、滴下により添加し、混合物を -

10

20

30

40

50

72 で15分間攪拌した。次いで、酢酸(13 mL)をゆっくり添加し、混合物を-72 で更に10分間攪拌した。反応物を-72 で2.5% NH₄OAc水溶液でクエンチし、室温にまで加温させた。標題生成物を*i*-PrOAc中に抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、EtOAc/ヘキサン2.5及び5%で、シリカ上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、白色固体22.4 g(80%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 2ジアステレオ異性体1.8:1の混合物) δ 0.58, 1.52, 1.68及び2.05(2H, 4m), 0.70及び1.36(3H, 2s), 0.73及び0.98(3H, 2T), 1.00(9H, 2s), 2.47(3H, 2s), 2.47及び2.57(1H, 2s)H), 4.80及び5.00(1H, 2s), 7.20(2H, 2d), 7.45(2H, 2d)。

【0275】

工程2: 2-(R)-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(メチルチオ)フェニル)-1-ブタン

工程1の生成物(32.0 g, 103 mmol)、*p*-トルエンスルホン酸(900 mg)及び水35 mLの混合物を、1時間還流まで加熱した。標題化合物を、EtOAc 200 mL中に抽出し、この溶液を次の工程でそのまま使用した。

【0276】

工程3: 2-(R)-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1-ブタン-1-オン

氷浴(反応物の温度を25 より低く維持するため)中のEtOAc 200 mL中の、工程2の生成物に、*t*-BuOH 100 mL、Aliquat 336(登録商標) 2.3 g及び水450 mL中のOxone(登録商標)(238 mmol KHSO₅) 73.1 gの溶液を添加し、この混合物を室温で一晩攪拌した。次いでこれを、10N NaOHで中和した。標題化合物を*i*-PrOAc中に抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、EtOAc/トルエン20及び40%で、シリカ上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、無色油23.8 gを得た。キラルシフト試薬Eu(hfc)₃でのNMR実験によって、94%を越えるエナンチオマー過剰率が示された。[α]_D²⁵ = -11.2°(c = 0.8, CHCl₃)。

¹H NMR(CDCl₃) δ 0.87(3H, t), 1.57(3H, s), 1.93(2H, m), 3.07(3H, s), 3.53(1H, s), 8.00(2H, d), 8.13(2H, d)。

【0277】

工程4: (5R)-3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-5-エチル-5-メチル-4-(4-メチルスルホニル)フェニル-5H-フラン-2-オン

実施例1、工程4について記載した手順に従って、3,4-ジフルオロフェノキシ酢酸及び(2R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-メチルスルホニル)フェニル-ブタン-1-オンから標題化合物を調製した。

[α]_D = +9.4°(c = 0.9, アセトン)。

¹H NMR(CD₃COCD₃) δ 0.95(3H, t), 1.80(3H, s), 2.12(2H, q), 3.18(3H, s), 6.95(1H, m), 7.14(1H, m), 7.30(1H, m), 7.95(2H, d), 8.06(2H, d)。

【0278】

実施例118

(5R)-3-(4-クロロフェノキシ)-5-エチル-5-メチル-4-(4-メチルスルホニル)フェニル-5H-フラン-2-オン

実施例117について記載した手順に従って、4-クロロフェノキシ酢酸及び(2R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-メチルスルホニル)フェニル-ブタン-1-オンから、標題化合物を調製した。

¹H NMR(CD₃COCD₃) δ 0.93(3H, t), 1.78(3H, s), 2.12(2H, q), 3.15(3H, s), 7.11(2H, d), 7.35(2H, d)。

10

20

30

40

50

d), 7.92 (2H, d), 8.03 (2H, d)。

【0279】

実施例 119

3 - (2 - メチル - 3 - ピリジルオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 25 について記載した手順に従って、3 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリジンから標題化合物を調製した。

$^1\text{H NMR (CD}_3\text{COCD}_3)$ 1.77 (6H, s), 2.48 (3H, s), 3.14 (3H, s), 7.08 (1H, m), 7.33 (1H, d), 7.93 (2H, d), 8.02 (2H, d), 8.16 (1H, m)。

10

【0280】

実施例 120

3 - (4 - メチル - 5 - ニトロ - 2 - ピリジルオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン

DMF (20 mL) 中の、3 - ヒドロキシ - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン (1.5 g、5.3 mmol、実施例 109、工程 1)、2 - クロロ - 4 - メチル - 5 - ニトロピリジン (1.0 g、5.8 mmol) 及び粉末化 KOH (300 mg、5.4 mmol) の混合物を、100 で 12 時間加熱した。室温にまで冷却した後、混合物を H₂O で希釈し、EtOAc で抽出した。EtOAc 抽出物を、食塩水で洗浄し、乾燥し (無水 MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣を EtOH と共に強く振って、薄黄色固体として標題化合物 (1.7 g、77%) を得た。

20

$^1\text{H NMR (CD}_3\text{COCD}_3)$ 1.80 (6H, s), 2.68 (3H, s), 3.16 (3H, s), 7.20 (1H, s), 7.90 (2H, d), 8.05 (2H, d), 8.85 (1H, s)。

【0281】

実施例 121

3 - (5 - クロロ - 4 - メチル - 2 - ピリジルオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン

工程 1: 3 - (5 - アミノ - 4 - メチル - 2 - ピリジルオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン

30

67% EtOH 水溶液 (45 mL) 中の、3 - (4 - メチル - 5 - ニトロ - 2 - ピリジルオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン (1.4 g、3.3 mmol)、鉄粉末 (1.5 g、27 mmol) 及び NH₄Cl (150 mg) の混合物を、1 時間還流させた。この熱い混合物を、セライトを通して濾過した。揮発性溶媒を真空中で蒸発させた。残渣を水中に懸濁させ、濾過し、真空中で乾燥して、褐色粉末として標題化合物 (1.2 g、94%) を得た。

$^1\text{H NMR (CD}_3\text{COCD}_3)$ 1.72 (6H, s), 2.20 (3H, s), 3.15 (3H, s), 4.42 (2H, brs), 6.75 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.90 (2H, d), 8.00 (2H, d)。

40

【0282】

工程 2: 3 - (5 - クロロ - 4 - メチル - 2 - ピリジルオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン

0 の 6M HCl 水溶液 (3 mL) 中の、3 - (5 - アミノ - 4 - メチル - 2 - ピリジルオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン (600 mg、1.6 mmol) の懸濁液に、4M NaNO₂ 水溶液 (450 mL、1.8 mmol) を滴下により添加した。この溶液は透明になり、次いで沈殿が生成した。30 分間攪拌した後、このジアゾ化混合物を、0 の濃 HCl (2 mL) 中の CuCl (300 mg、3.0 mmol) の溶液に添加し、次いで 70 ~ 80 に 10 分間加熱し、室温にまで冷却し、H₂O で希釈し、真空中で乾燥した。EtOH - アセトン

50

からの再結晶によって、淡黄色固体として標題化合物 (360 mg、57%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) 1.76 (6H, s), 2.40 (3H, s), 3.16 (3H, s), 7.10 (1H, s), 7.90 (2H, d), 8.05 (2H, d), 8.10 (1H, s)。

【0283】

実施例 122

3 - (5 - フルオロ - 4 - メチル - 2 - ピリジルオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン

0 の 6 M HCl 水溶液 (4 mL) 中の、3 - (5 - アミノ - 4 - メチル - 2 - ピリジルオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン (650 mg、1.68 mmol、実施例 121、工程 1) の懸濁液に、4 M NaNO₂ 水溶液 (450 mL、1.8 mmol) を滴下により添加した。0 で 30 分間攪拌した後、60% HPF₆ 水溶液 (2 mL) を添加し、混合物を更に 30 分間攪拌した。沈殿を集め、H₂O で洗浄し、真空下で乾燥して、ジアゾニウム塩 850 mg を得た。

【0284】

次いでこのジアゾニウム塩を、プロパントーチで、化合物が分解し始めるまで加熱した。暗褐色の残渣をアセトンに溶解し、シリカゲル上でのクロマトグラフィー処理及びヘキサン : EtOAc (2 : 3) での溶出して、薄黄色固体として標題化合物 (100 mg、17%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) 1.72 (6H, s), 2.34 (3H, s), 3.16 (3H, s), 7.02 (1H, m), 7.90 (2H, d), 7.94 (1H, s), 8.02 (2H, d)。

【0285】

実施例 123

3 - (3 - クロロ - 2 - ピリジルオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン

工程 1 : 3 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジルオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン

DMF (20 mL) 中の、3 - ヒドロキシ - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン (1.5 g、5.3 mmol)、2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (1.0 g、6.3 mmol) 及び粉末化 KOH (320 mg、5.7 mmol) の混合物を、100 で 12 時間加熱した。室温にまで冷却した後、混合物を H₂O で希釈し、EtOAc で抽出した。EtOAc 抽出物を、食塩水で洗浄し、乾燥し (無水 MgSO₄)、真空中で濃縮した。シリカゲル上でのクロマトグラフィー及びヘキサン : EtOAc (1 : 1) での溶出により、固体残渣を得た。この残渣を EtOH と共に強く振って、標題化合物 1.6 g (73%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) 1.82 (6H, s), 3.18 (3H, s), 7.50 (1H, m), 8.00 (4H, m), 8.50 (1H, m), 8.60 (1H, d)。

【0286】

工程 2 : 3 - (3 - アミノ - 2 - ピリジルオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン

67% EtOH 水溶液 (45 mL) 中の、3 - (4 - メチル - 4 - ニトロ - 2 - ピリジルオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン (1.5 g、3.7 mmol)、鉄粉末 (1.5 g、27 mmol) 及び NH₄Cl (150 mg) の混合物を、1 時間還流させた。この熱い混合物を、セライトを通して濾過した。揮発性溶媒を真空中で蒸発させた。残渣を水中に懸濁させ、濾過し、真空下で乾燥して、褐色粉末として標題化合物 (1.4 g、定量的) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) 1.76 (6H, s), 3.18 (3H, s), 4

10

20

30

40

50

. 88 (2H, brs), 6.86 (1H, m), 7.10 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.98 (4H, m)。

【0287】

工程3: 3-(3-クロロ-2-ピリジルオキシ)-5,5-ジメチル-4-(4-メチルスルホニル)フェニル-5H-フラン-2-オン

0 の6M HCl水溶液(3mL)中の、3-(3-アミノ-2-ピリジルオキシ)-5,5-ジメチル-4-(4-メチルスルホニル)フェニル-5H-フラン-2-オン(700mg、1.7mmol)の懸濁液に、4M NaNO₂水溶液(500mL、2.0mmol)を滴下により添加した。30分間攪拌した後、このジアゾ化混合物を、0 の濃HCl(2mL)中のCuCl(400mg、4.0mmol)の溶液に添加し、次いで70~80 に10分間加熱し、室温にまで冷却し、H₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。シリカゲル上でのクロマトグラフィー及びヘキサン:EtOAc(1:1)での溶出により、固体残渣(100mg)を得た。EtOHからの再結晶により、純粋な標題化合物(90mg、13%)を得た。

¹H NMR(CD₃COCD₃) 1.80(6H, s), 3.16(3H, s), 7.20(1H, m), 7.94(2H, d), 7.98(1H, m), 8.05(2H, d), 8.10(1H, m)。

【0288】

実施例124

3-(4-フルオロフェノキシ)-5-メチル-4-(4-メチルスルホニル)フェニル-5-プロピル-5H-フラン-2-オン

実施例25について記載した手順に従って、2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-メチルスルホニル)フェニル-1-ペンタノン及び4-フルオロフェノールから、標題化合物を調製した。

¹H NMR(CD₃COCD₃) 0.94(3H, t), 1.38(2H, m), 1.78(3H, s), 2.05(2H, m), 3.14(3H, s), 7.08(4H, m), 7.92(2H, d), 8.02(2H, d)。

【0289】

実施例125

3-(ジエチルアミノ)-5,5-ジメチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-5H-フラン-2-オン

工程1: 2-(ジエチルアミノ)酢酸 2-メチル-1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロパン-1-オン-2-イルエステル

アセトニトリル(10mL)中の、2-クロロ酢酸 2-メチル-1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロパン-1-オン-2-イルエステル(2.00g、6.27mmol)の室温の溶液に、ジエチルアミン(1.62mL、15.7mmol)を添加した。得られた溶液を、60 に16時間加熱した。反応混合物を室温にまで冷却し、ジクロロメタンと水との間に分配した。有機相を分離し、食塩水で洗浄し、綿を通して濾過し、そして溶媒を真空下で蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー(80%EtOAc/Hex)によって精製して、標題化合物1.70gを得た。

¹H NMR(CD₃COCD₃) 0.85(6H, t), 1.70(6H, s), 2.37(4H, q), 3.15(3H, s), 3.27(2H, s), 8.00-8.07(2H, m), 8.15-8.22(2H, m)。

【0290】

工程2: 3-(ジエチルアミノ)-5,5-ジメチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-5H-フラン-2-オン

水素化ナトリウム、60%懸濁液(0.478g、11.96mmol)を、ヘキサン中で洗浄し、DMF(5mL)中に懸濁させた。この懸濁液を、DMF(20mL)中の2-(ジエチルアミノ)酢酸 2-メチル-1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロパン-1-オン-2-イルエステル(1.70g、4.78mmol)の0 の溶液に

10

20

30

40

50

添加した。得られた混合物を、室温に15分間加温した。この混合物を酢酸エチルで希釈し、水でクエンチした。有機層を食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、乾固するまで濃縮した。残渣を、エーテル/ヘキサン中で強く振ることによって精製して、濾過して結晶性固体500mgを得た。

1H NMR (CD_3COCD_3) 0.95 (6H, t), 1.45 (6H, s), 3.07 (4H, q), 3.17 (3H, s), 7.65 - 7.70 (2H, m), 7.97 - 8.05 (2H, m)。

【0291】

実施例127

5,5-ジメチル-4-(4-メチルスルホニル-フェニル)-3-(3,5-ジクロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-5H-フラン-2-オン

10

アセトニトリル(15mL)中の、2-クロロ酢酸 2-メチル-1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロパン-1-オンエステル(954mg、3mmol、実施例25)の室温の溶液に、3,5-ジクロロ-2-ピリドン(656mg、4.0mmol)、続いてDBU(2.28g、15mmol)を添加し、混合物を2時間穏やかに還流するまでゆっくり加温した。混合物を25℃に冷却し、揮発物を真空中で除去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(1/1、EtOAc/ヘキサン、次いで100%EtOAc)で精製して、標題化合物を得た。

分析、 $C_{18}H_{15}Cl_2NO_5S$ についての計算値：C, 50.48; H, 3.53; N, 3.27。

20

実測値：C, 50.53; H, 3.49; N, 3.21。

【0292】

実施例128

(5R)-3-(4-ブロモフェノキシ)-5-エチル-5-メチル-4-(4-メチルスルホニル)フェニル-5H-フラン-2-オン

実施例117について記載した手順に従って、4-ブロモフェノキシ酢酸及び(2R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-メチルスルホニル)フェニルブタン-1-オンから、標題化合物を調製した。

1H NMR (CD_3COCD_3) 0.93 (3H, t), 1.78 (3H, s), 2.12 (2H, q), 3.15 (3H, s), 7.05 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.94 (2H, d), 8.05 (2H, d)。

30

【0293】

実施例129

(5R)-3-(4-メトキシフェノキシ)-5-エチル-5-メチル-4-(4-メチルスルホニル)-フェニル-5H-フラン-2-オン

実施例25について記載した手順に従って、(2R)-2-クロロアセトキシ-2-メチル-1-(4-メチルスルホニル)フェニルブタン-1-オン(実施例5、工程1の化合物と同様にして調製した)及び4-メトキシフェノールから、標題化合物を調製した。

1H NMR (CD_3COCD_3) 0.92 (3H, t), 1.75 (3H, s), 2.08 (2H, q), 3.14 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.83 (2H, d), 6.97 (2H, d), 7.89 (2H, d), 7.99 (2H, d)。

40

【0294】

実施例130

(5R)-3-(5-クロロ-2-ピリジルオキシ)-5-メチル-4-(4-メチルスルホニル)フェニル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5H-フラン-2-オン

工程1：2-(S)-t-ブチル-5-(R)-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,3-ジオキサラン-4-オン

-72の、リチウムジイソプロピルアミド(0で、無水THF200mL中で、ジイソプロピルアミン13mLとヘキサン中の1.6M n-BuLi54mLとから調製し

50

た)の溶液に、内部温度を -60 より低く維持するような速度で、2-(s)-t-ブチル-5-(s)-メチル-1,3-ジオキソラン-4-オン(12.95g、81.9mmol、Tetrahedron、1984年、40巻、1313頁)をゆっくり添加し、この混合物を -72 で1時間熟成した。1,1,1-トリフルオロ-2-ヨードエタン(25g、119mmol)を素早く添加し、反応温度が -45 まで上昇し、混合物を -72 で45分間熟成させ、次いで20分間以上かけて -20 まで加温した。次いで、飽和 NH_4Cl 水溶液を添加し、生成物をi-PrOAc中に抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、減圧下で蒸留して、褐色油BP90 / 20mmHg 7.51gを得た。

^1H NMR (CDCl_3 、ジアステレオ異性体3.2:1の混合物) δ 0.97 (9H, 2s), 1.50及び1.54 (3H, 2s), 2.59 (2H, m), 5.22 (1H, 2d)。

【0295】

工程2: 2-(R)-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-4,4,4-トリフルオロ-1-ブタノン

実施例117、工程1、2及び3の手順を使用して、工程1の生成物を標題化合物に転換した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.68 (3H, s), 2.72 (1H, m), 2.98 (1H, m), 3.08 (3H, s), 3.35 (1H, br s, OH), 8.03 (2H, d), 8.14 (1H, d)。

【0296】

工程3: (2R)-2-クロロアセトキシ-2-メチル-1-(4-メチルスルホニル)フェニル-4,4,4-トリフルオロ-ブタン-1-オン

CH_2Cl_2 (50mL)中の、(2R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-メチルスルホニル)フェニル-4,4,4-トリフルオロ-1-ブタノン(5.2g、16.8mmol)、クロロ酢酸(2.0g、21mmol)、CMC(9.5g、22mmol)及びDMAP(100mg)の混合物を、室温で2時間攪拌した。TLCによって、エステル化が完結したことが示された。この混合物を H_2O (2x)で洗浄し、乾燥し(無水 MgSO_4)、真空中で濃縮した。シリカゲル上でのクロマトグラフィー及びヘキサン:EtOAc(1:1)での溶出により、油として標題化合物6.0g(92%)を得た。

^1H NMR (CD_3COCD_3) δ 1.98 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.28 (2H, m), 4.35 (2H, m), 8.08 (2H, d), 8.28 (2H, d)。

【0297】

工程4: (5R)-3-(5-クロロ-2-ピリジルオキシ)-5-メチル-4-(4-メチルスルホニル)フェニル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5H-フラン-2-オン

実施例25について記載した手順に従って、(2R)-2-クロロアセトキシ-2-メチル-1-(4-メチルスルホニル)フェニル-4,4,4-トリフルオロ-ブタン-1-オン及び5-クロロ-2-ピリジノールから、標題化合物を調製した。

^1H NMR (CD_3COCD_3) δ 1.94 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.24 (2H, q), 7.20 (1H, d), 7.95 (1H, m), 7.98 (2H, d), 8.04 (2H, d), 8.16 (1H, m)。

【0298】

実施例133
3-(5-クロロ-2-ピリジルオキシ)-5-メチル-4-(4-メチルスルホニル)フェニル-5-プロピル-5H-フラン-2-オン

実施例25について記載した手順に従って、2-クロロアセトキシ-2-メチル-1-(4-メチルスルホニル)フェニル-1-ペンタノン(実施例1、工程1、2及び3の化合

10

20

30

40

50

物のものと同様の方式で調製した)及び5-クロロ-2-ピリジノールから、標題化合物を調製した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) 0.93 (3H, t), 1.42 (2H, m), 1.76 (3H, s), 2.05 (2H, m), 3.15 (3H, s), 7.16 (1H, d), 7.90 (3H, m), 8.02 (2H, d), 8.16 (1H, m)。

【0299】

実施例134

3-(1-シクロプロピル-エトキシ)-5,5-ジメチル-4-(4-メチルスルホニル)フェニル)-5H-フラン-2-オン

工程1:(1-シクロプロピル-エトキシ)酢酸

0 のTHF(180mL)中のNaH(油中80%)(15.7g、523mmol)の懸濁液に、プロモ酢酸(28.0g、203mmol)及び α -メチルシクロプロパンメタノール(10.0g、116mmol)を添加した。次いで、得られた混合物を70で攪拌した。18時間後に、反応混合物を冷 H_2O に注ぎ、 H_2O 相を Et_2O で1回抽出した。水相をHClで酸性にし、 Et_2O で2回抽出した。エーテル相を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。次いで、粗製油をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中40%EtOAcからヘキサン+AcOH中40%EtOAcへ)により精製して、標題化合物5.0gを得た。

【0300】

工程2:2-(1-シクロプロピルエトキシ)酢酸 2-メチル-1-(4-メチルスルホニル)フェニル)プロパン-1-オン-2-イルエステル

CH_2Cl_2 (100mL)中の、(1-シクロプロピル-エトキシ)酢酸(1.0g、6.90mmol;実施例134、工程1)、2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロパン-1-オン(1.37g、5.76mmol;実施例1、工程3)、CMC(8.90g、20.8mmol)及びDMAP(100mg、0.820mmol)の混合物を、室温で18時間放置した。得られた混合物を、 NH_4OAc (20%)と CH_2Cl_2 との間に分配した。有機相を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。得られた混合物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中35%EtOAc)によって精製して、標題化合物590mgを得た。

【0301】

工程3:3-(1-シクロプロピルエトキシ)-5,5-ジメチル-4-(4-メチルスルホニル)フェニル)-5H-フラン-2-オン

CH_3CN (20mL)中の、2-(1-シクロプロピルエトキシ)酢酸 2-メチル-1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロパン-1-オン-2-イルエステル(590mg、1.60mmol;実施例134、工程2)の溶液に、トリフルオロ酢酸イソプロピル(294mL、2.07mmol)及びDBU(782mg、5.14mmol)を添加した。

70で18時間後、反応混合物を減圧下で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィー(トルエン中30%EtOAc)によって精製して、標題化合物270mgを得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) 0.20-0.50 (5H, m), 0.90 (1H, m), 1.35 (3H, d), 1.65 (6H, s), 3.20 (3H, s), 4.35 (1H, 五重項), 8.10 (4H, m)。

【0302】

実施例136

5-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-3-(2-(プロポキシ)-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5H-フラン-2-オン

2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-メチルスルホニル)フェニル)-4-トリフルオロブタン-1-オンを使用して、実施例109について記載した手順に従って、標題化合物を得た。

【0303】

10

20

30

40

50

工程 2 : 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル - 5 - (2 - トリフルオロエチル) - 5 H - フラン - 2 - オン

$^1\text{H NMR (CD}_3\text{COCD}_3)$ 1.30 (6H, 2d), 1.80 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.15 - 3.40 (2H, m), 5.30 (1H, 五重項), 8.10 (4H, m)。

【0304】

実施例 140

5 (R) - 5 - エチル - 5 - メチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 3 - (2 - プロポキシ) - 5 H - フラン - 2 - オン

(5R) - 5 - エチル - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 4 - (4 - メチルスルホニル)フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン (これは、実施例 109、工程 1 の手順に従って、実施例 117、工程 3 の化合物から調製した) を使用して、実施例 109、工程 2 に記載したようにして、標題化合物を調製した。

$^1\text{H NMR (CD}_3\text{COCD}_3)$ 0.80 (6H, 2d), 1.60 (3H, s), 2.00 (2H, m), 3.15 (3H, s), 5.20 (1H, 五重項), 8.00 (4H, s)。

【0305】

実施例 141

5, 5 - ジメチル - 3 - (2, 2 - ジメチルプロピルオキシ) - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

DMF (6 mL) 中の、5, 5 - ジメチル - 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン (500 mg、1.77 mmol、実施例 109、工程 1) の混合物に、NaH (65 mg、1.2 eq) 及びヨウ化ネオペンチル (585 μL) を添加した。70 で 18 時間後に、反応混合物を EtOAc で希釈した。この混合物を H₂O で洗浄し、有機相を分離し、MgSO₄ で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた油をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、Et₂O で沈殿させた後、白色固体として標題化合物 (124 mg) を得た。

$^1\text{H NMR (CD}_3\text{COCD}_3)$ 0.95 (9H, s), 1.65 (6H, s), 3.15 (3H, s), 4.00 (2H, s), 8.00 (4H, m)。

【0306】

実施例 143

5 (R) - 3 - (1 - シクロプロピル - エトキシ) - 5 - エチル - 5 - メチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

工程 1 : (1 - シクロプロピルエトキシ) 酢酸 2 (R) - メチル - 1 - (4 - メチルスルホニル)フェニル)ブタン - 1 - オン - 2 - イルエステル

(1 - シクロプロピルエトキシ) 酢酸及び実施例 117、工程 3 からの 2 (R) 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル)ブタン - 1 - オンを使用して、実施例 134、工程 2 に記載したようにして、標題化合物を調製した。

【0307】

工程 2 : (5 R) - 3 - (1 - シクロプロピルエトキシ) - 5 - エチル - 5 - メチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 134、工程 3 に記載したようにして、標題化合物を調製した。

$^1\text{H NMR (CD}_3\text{COCD}_3)$ 0.1 - 0.4 (4H, m), 0.75 (2H, m), 1.00 (1H, m), 1.40 (3H, dd), 1.70 (3H, s), 2.05 (2H, m), 3.20 (3H, s), 4.50 (1H, m), 8.05 (m, 4H)。

【0308】

実施例 144

5 (S) - 5 - エチル - 5 - メチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 3 - (2 - プロポキシ) - 5 H - フラン - 2 - オン

工程 1 : (±) 2 - メチル - 1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - プロプ - 2 - エン

10

20

30

40

50

- 1 - オール

- 72 に冷却したTHF (600 mL)中の4-プロモチオアニソール(51 g)の溶液に、n-BuLiの溶液(120 mL、ヘキサン中2.4 M)を、30分間かけて滴下により添加した。この混合物を-78 で2時間攪拌し、次いで、THF(50 mL)中のメタクロレイン(20.3 g)の溶液を、5分間かけて添加した。この反応混合物を20分間かけて-20 まで加温し、次いで、飽和NH₄Cl(200 mL)及びH₂O(200 mL)でクエンチした。生成物を1:1ヘキサン/EtOAc 500 mLで抽出し、MgSO₄で乾燥した。抽出物を濾過し、濃縮して、黄色油として標題化合物(55 g)を得た。

【0309】

10

工程2: (±)-2-メチル-1-(4-メチルスルホニルフェニル)-プロプ-2-エン-1-オール

0 に冷却したMeOH(1 L)中の、工程1からの生成物(55 g、粗製)の溶液に、Oxone(登録商標)(H₂O 700 mL中190 g)の溶液を2時間かけて添加した。この混合物を更に3時間5 で攪拌し、次いで濾過した。濾液を濃縮してMeOHを除去し、残留する水性混合物を2:1 EtOAc/ヘキサン1 Lで抽出した。抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を、3:2ヘキサン/EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、無色の油として標題化合物(22 g)を得た。

【0310】

20

工程3: (S)-2-メチル-1-(4-メチルスルホニルフェニル)-プロプ-2-エン-1-オール

-25 に冷却したCH₂Cl₂(1 L)中の乾燥4A分子ふるい(20 g)及びTi(O₂Pr)₄(24.8 mL)の溶液に、(+)-酒石酸ジイソプロピル(22.4 mL)を滴下により添加した。-25 で30分間攪拌した後、CH₂Cl₂ 500 mL中の(±)-2-メチル-1-(4-メチルスルホニルフェニル)-プロプ-2-エン-1-オール(21 g)の溶液を、滴下により添加し、続いてt-ブチルヒドロペルオキシドの溶液(20 mL、デカン中5 M)を添加した。この反応混合物を-25 で5時間攪拌し、次いで酒石酸の10%水溶液500 mLでクエンチした。1時間攪拌した後、CH₂Cl₂層を分離し、MgSO₄で乾燥し、濃縮した。残渣を、最初に3:1ヘキサン/EtOAcで、続いて1:2ヘキサン/EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として標題化合物(9 g)を得た。

30

【0311】

工程4: (R)-(2-メチルオキシラン-2-イル)-(4-メタンスルホニルフェニル)メタノール

工程3に記載したものと同一手順に従って、4A分子ふるい15 g、CH₂Cl₂ 500 mL、Ti(OiPr)₄ 12.4 mL、(-)-酒石酸ジイソプロピル11.2 mL、デカン中の5 M tBuOOH 20 mL及び工程3からの生成物9.8 gを使用して、標題化合物(7.6 g、白色固体)を得た。

【0312】

40

工程5: (R)-[(1-エトキシ-エトキシ)-(4-メタンスルホニルフェニル)-メチル]-2-メチルオキシラン

0 に冷却した200 mLのCH₂Cl₂中の、工程4からの生成物(7.2 g)及びエチルビニルエーテル(50 mL)の溶液に、ショウノウスルホン酸50 mgを添加した。この反応混合物を室温で20分間攪拌し、次いでEt₃N 1 mLで処理し、濃縮して、粗製標題化合物(9 g)を得た。

【0313】

工程6: (R,S)-1-(1-エトキシ-エトキシ)-2-メチル-1-(4-メチルスルホニルフェニル)-ブタン-2-オール

-40 に冷却したEtO(450 mL)中のCuI(20 g)の懸濁液に、MeLiの

50

溶液 (150 mL、Et₂O 中 1.4 M) を滴下により添加した。-40 で 20 分間攪拌した後、Et₂O 50 mL 中の、工程 7 からの粗製生成物 (9 g) の溶液を添加した。この反応混合物を -40 で 30 分間攪拌し、次いで MeOH 20 mL 及び飽和 NH₄Cl 溶液 300 mL でクエンチした。室温で 1 時間攪拌しながら、この混合物の中に空気をバブリングさせた。次いで得られた混合物を、Et₂O 400 mL で抽出し、Et₂O 抽出物を MgSO₄ で乾燥し、そして濃縮して、粗製の標題化合物 (10 g) を得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

【0314】

工程 7: (R,S)-2-メチル-1-(4-メチルスルホニルフェニル)-ブタン-1,2-ジオール

THF 200 mL、AcOH 50 mL 及び H₂O 50 mL 中の、工程 8 からの粗製生成物 (10 g) の溶液を、50 で 15 時間加熱した。次いで、この混合物を濃縮して粗製標題化合物 (7 g) を得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

【0315】

工程 8: (S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-メチルスルホニルフェニル)-ブタン-1-オン

10 に冷却した CH₂Cl₂ 150 mL 中の、工程 7 からの粗製生成物 (7 g) 及び (Bu₃Sn)₂O (30 mL) の溶液に、Br₂ の溶液 (CH₂Cl₂ 30 mL 中 9.3 g) を添加した。室温で 30 分間攪拌した後、この混合物を KF (500 mL、3 N) 及び Et₂O 500 mL の溶液で希釈した。発生した固体を濾過によって除去し、濾液を分離した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮した。残渣を、1:1 ヘキサン/EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、黄色油として標題化合物 5 g を得た。

¹H NMR (アセトン-d₆) 8.31 (2H, d), 8.00 (2H, d), 4.67 (1H, s), 3.18 (3H, s), 2.00 (1H, m), 1.30 (1H, m), 1.50 (3H, s), 0.90 (3H, t)。

【0316】

工程 9: 5(S)-5-エチル-S-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-3-(2-プロポキシ)-5H-フラン-2-オン

2-プロポキシ酢酸及び 2(S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ブタン-1-オンを使用して、実施例 1、工程 4 に記載したようにして、標題化合物を調製した。

¹H NMR (CD₃COCD₃) 0.80 (3H, t), 1.30 (6H, t), 1.70 (3H, s), 2.10 (2H, m), 3.20 (3H, s), 5.25 (1H, m), 8.05 (4H, m)。

【0317】

実施例 146 及び 147

3-(1-シクロプロピルエトキシ)-5,5-ジメチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-5H-フラン-2-オン (146) 及び 3-(1-シクロプロピルエトキシ)-5,5-ジメチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-5H-フラン-2-オン (147)

実施例 134 のラセミ化合物を、ヘキサン中の 10% イソプロパノールで、HPLC CHIRALPAK AD (ダイセル) カラムで分離した。

【0318】

実施例 148

3-(シクロプロピルメトキシ)-5,5-ジメチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-5H-フラン-2-オン

工程 1: 3-(シクロプロピルメトキシ)-5,5-ジメチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-5H-フラン-2-オン

5,5-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-5H-

10

20

30

40

50

フラン - 2 - オン及び (プロモメチル) シクロプロパンを使用して、実施例 1 4 1 に記載したようにして、標題化合物を調製した。

^1H NMR (CD_3COCD_3) 0.30 (2H, m), 0.55 (2H, m), 1.15 (1H, m), 1.60 (6H, s), 3.20 (3H, s), 4.20 (2H, d), 8.00 (4H, s)。

【0319】

実施例 1 4 9

5, 5 - ジメチル - 3 - (イソプトキシ) - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

5, 5 - ジメチル - 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン及び 1 - プロモ - 2 - メチルプロパンを使用して、実施例 1 4 1 に記載したようにして、標題化合物を調製した。

^1H NMR (CD_3COCD_3) 0.90 (6H, d), 1.65 (6H, d), 1.95 (1H, m), 3.20 (3H, s), 4.10 (2H, d), 8.00 (4H, m)。

【0320】

実施例 1 5 0

3 - (4 - プロモフェノキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 1 について記載した手順に従って、プロモフェノキシ酢酸から標題化合物を調製した。

M. P. : 150 ~ 152 。 ^1H NMR (CD_3COCD_3) 1.77 (6H, s), 3.15 (3H, s), 7.07 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.92 (2H, d), 8.02 (2H, d)。

【0321】

実施例 5 3

3 - (6 - アミノ - 2 - ピリジルオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 2 5 について記載した手順に従って、2 - ヒドロキシ - 6 - アミノピリジンから標題化合物を調製した。

M. P. : 165 ~ 166 。 ^1H NMR (CD_3COCD_3) 1.74 (6H, s), 3.14 (3H, s), 5.52 (2H, s, br), 6.17 (1H, d), 6.24 (1H, d), 7.41 (1H, t), 7.90 (2H, d), 8.02 (2H, d)。

【0322】

実施例 3 1

3 - (2 - キノリンオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 2 5 について記載した手順に従って、2 - ヒドロキシキノリンから標題化合物を調製した。M. P. : 141 ~ 142 。

^1H NMR (CD_3COCD_3) 1.83 (6H, s), 3.11 (3H, s), 7.26 (1H, m), 7.52 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.77 (1H, m), 7.93 - 8.02 (5H, m), 8.39 (1H, s)。

【0323】

実施例 5 0

3 - (2 - クロロ - 5 - ピリジルオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 2 5 について記載した手順に従って、2 - クロロ - 5 - ヒドロキシピリジンから標題化合物を調製した。M. P. : 196 ~ 197 。

^1H NMR (CD_3COCD_3) 1.78 (6H, s), 3.16 (3H, s), 7

10

20

30

40

50

. 33 (1H, m), 7.68 (1H, m), 7.94 (2H, d), 8.04 (2H, d), 8.14 (1H, m)。

【0324】

実施例 159

3 - (6 - ベンゾチアゾリルオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5H - フラン - 2 - オン

実施例 25 について記載した手順に従って、6 - ヒドロキシベンゾチアゾールから標題化合物を調製した。M.P.: 212。

¹H NMR (CD₃COCD₃) 1.79 (6H, s), 3.10 (3H, s), 7.34 (1H, s), 7.86 (1H, d), 7.93 - 8.00 (5H, m), 9.15 (1H, s)。

10

【0325】

実施例 160

3 - (6 - クロロ - 2 - ピリジルオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5H - フラン - 2 - オン

実施例 25 について記載した手順に従って、6 - クロロ - 2 - ヒドロキシピリジンから標題化合物を調製した。M.P.: 119 ~ 121。

¹H NMR (CD₃COCD₃) 1.78 (6H, s), 3.15 (3H, s), 7.10 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.89 - 8.06 (5H, m)。

20

【0326】

実施例 161

3 - (4 - キナゾリルオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5H - フラン - 2 - オン

実施例 25 について記載した手順に従って、4 - ヒドロキシキナゾリンから標題化合物を調製した。M.P.: 174 ~ 177。

¹H NMR (CD₃COCD₃) 1.76 (6H, s), 3.12 (3H, s), 7.58 (1H, t), 7.67 (1H, d), 7.76 (2H, d), 7.85 (1H, t), 8.03 (2H, d), 8.16 (1H, d), 8.22 (1H, s)。

【0327】

実施例 162

(5R) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジルオキシ) - 5 - エチル - 5 - メチル - 4 - (4 - メチルスルホニル)フェニル - 5H - フラン - 2 - オン

実施例 25 について記載した手順に従って、(2R) - 2 - クロロアセトキシ - 2 - メチル - 1 - (4 - メチルスルホニル)フェニルブタン - 1 - オン (実施例 117、工程 3 の 2 - (R) 化合物を使用した以外は、実施例 5、工程 1 の化合物と同様にして調製した) 及び 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - ピリジンから標題化合物を調製した。M.S.: (CI, CH₄) m/z 392 (M+H)⁺。

¹H NMR (CD₃COCD₃) 0.95 (3H, t), 1.76 (3H, s), 2.12 (2H, m), 3.15 (3H, s), 7.18 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.91 (2H, d), 8.02 - 8.07 (3H, m)。

40

【0328】

実施例 163

(5R) - 3 - (4 - フルオロフェノキシ) - 5 - エチル - 5 - メチル - 4 - (4 - メチルスルホニル)フェニル - 5H - フラン - 2 - オン

実施例 1、工程 4 に記載した手順に従って、(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - (4 - メチルスルホニル)フェニルブタン - 1 - オン (実施例 117、工程 3) 及び 4 - フルオロフェノキシ酢酸を使用して標題化合物を調製した。M.P.: 96.8 ~ 97.4。

¹H NMR (CD₃COCD₃) 0.92 (3H, t), 1.77 (3H, s), 2.11 (2H, q), 3.14 (3H, s), 7.08 - 7.11 (4H, m), 7.9

50

(2H, d), 8.02 (2H, d)。

【0329】

実施例 164

(5R) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジルオキシ) - 5 - メチル - 4 - (4 - メチル
スルホニル) フェニル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5H - フラン - 2 -
オン

実施例 25 について記載した手順に従って、(2R) - 2 - クロロアセトキシ - 2 - メチ
ル - 1 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 4, 4, 4 - トリフルオロブタン - 1 - オ
ン (実施例 130、工程 3) 及び 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシピリジンから標題化合物
を調製した。

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 1.94 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3
.24 (2H, q), 7.20 (1H, m), 7.75 (1H, m), 7.98 - 8.0
7 (5H, m)。

【0330】

実施例 165

3 - (1 - イソキノリニルオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (メチルスルホニル) フェ
ニル - 5H - フラン - 2 - オン

実施例 25 について記載した手順に従って、1 - ヒドロキシイソキノリンを使用して標題
化合物を調製した。M.P.: 193.5 ~ 194.5。

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 1.75 (6H, s), 3.12 (3H, s), 6
.57 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.50 - 7.76 (5H, m), 8.0
2 (2H, d), 8.24 (1H, d)。

【0331】

実施例 166

(5R) - 3 - (4 - フルオロフェノキシ) - 5 - メチル - 4 - (4 - メチルスルホニル
) フェニル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5H - フラン - 2 - オン

実施例 1、工程 4 に記載した手順に従って、2 - (R) - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 -
(4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 1 - ブタノン (実
施例 130、工程 2) 及び 4 - フルオロフェノキシ酢酸を使用して標題化合物を調製した
。M.P.: 104.7 ~ 107.0。

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 1.94 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3
.27 (2H, m), 7.07 - 7.13 (4H, m), 7.98 - 8.04 (4H, m
)。M.S.: (CI, CH₄) m/z 463 (M+H)⁺。

【0332】

実施例 167

3 - (3 - フルオロ - 2 - ピリジルオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスル
ホニル) フェニル - 5H - フラン - 2 - オン

実施例 5 について記載した手順に従って、3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシピリジンを使用
して標題化合物を調製した。M.P.: 156 ~ 157。

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 1.78 (6H, s), 3.14 (3H, s), 7
.23 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.91 (2H, d), 7.96 (1H,
d), 8.03 (2H, d)。

【0333】

実施例 168

(5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 5 - メチル - 4 - (4 - メチルスル
ホニル) フェニル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5H - フラン - 2 - オン

実施例 25 について記載した手順に従って、(2R) - 2 - クロロアセトキシ - 2 - メチ
ル - 1 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 4, 4, 4 - トリフルオロブタン - 1 - オ
ン (実施例 130、工程 3) 及び 3, 4 - ジフルオロフェノールから標題化合物を調製し
た。

10

20

30

40

50

【0334】

実施例169

(5R) - 3 - (5 - クロロ - 2 - ピリジルオキシ) - 5 - エチル - 5 - メチル - 4 - (4 - メチルスルホニル)フェニル - 5H - フラン - 2 - オン

アセトニトリル24mL中の、2 - (R) - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 1 - ブタノン(800mg、30mmol)、実施例117、工程3の溶液に、クロロ酢酸(383mg)、CMC(1.7g)及びDMAP(20mg)を添加した。次いで、この混合物を室温で4時間攪拌した。次いで、5 - クロロ - 2 - ヒドロキシピリジン(602mg)及びDBU(1.85mL)を添加し、混合物を18時間攪拌した。次いで、水を混合物に添加し、これをCH₂Cl₂で抽出し、次いで1N HCl、食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、そして溶媒を真空下で蒸発させ、シリカゲル、40% EtOAc / ヘキサンでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。M.P. : 191。

¹H NMR (CD₃COCD₃) 0.95 (3H, t), 1.76 (3H, s), 2.11 (2H, m), 3.15 (3H, s), 7.18 (1H, d), 7.89 - 7.93 (3H, m), 8.03 (2H, d), 8.16 (1H, d)。

【0335】

実施例170

3 - (3, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 5 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル)フェニル - 5H - フラン - 2 - オン

工程1 : 2 - トリフルオロメチル - 2 - トリメチルシリルオキシプロピオニトリル

1, 1, 1 - トリフルオロアセトン(8.9mL、0.1mmol)、トリメチルシリルシアニド(13.3mL、0.1mmol)及びヨウ化亜鉛(5mg)の混合物を18時間攪拌して、標題化合物を得た。

工程2 : 2 - ヒドロキシ - 1 - (4 - メチルチオ)フェニル - 2 - トリフルオロメチルプロパノン

- 78 のTHF(200mL)中の4 - プロモチオアニソール(19g、94mmol)の溶液に、1.33M n - ブチルリチウム(71mL、94mmol)を添加した。この混合物を-78で1時間攪拌し、次いで工程1からの化合物10g(47mmol)を添加し、混合物を室温に加温させた。反応混合物を、25% NH₄OAcでクエンチし、EtOAcで抽出し、食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させて、標題化合物9.7gを得た。

【0336】

工程3 : 2 - ヒドロキシ - 1 - (4 - メチルスルホニル)フェニル - 2 - トリフルオロメチルプロパノン

実施例117、工程3に記載した手順に従って、前記の工程からの化合物を使用して、標題化合物を得た。

【0337】

工程4 : 3 - (3, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 5 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル)フェニル - 5H - フラン - 2 - オン

実施例1、工程4に記載した手順に従って、前記の工程で得た化合物を使用して、標題化合物を得た。M.P. : 154.1。

¹H NMR (CD₃COCD₃) 2.06 (3H, s), 3.15 (3H, s), 6.98 (1H, s), 7.7 (1H, m), 7.26 (1H, dd), 7.77 (2H, d), 8.02 (2H, d)。

【0338】

実施例171

3 - (3, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 5 - メチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5 - プロピル - 5H - フラン - 2 - オン

工程1 : 2 - メチル - 1 - (4 - メチルチオフェニル) - ペンタン - 1 - オン

実施例 1、工程 1 について記載した手順に従って、2 - メチルバレリルクロリド及びチオアニソールから、標題化合物を調製した。

【0339】

工程 2 : 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - (4 - メチルチオフェニル) - ペンタン - 1 - オン

実施例 1、工程 2 について記載した手順に従って、工程 1 で得られた生成物から、標題化合物を調製した。

【0340】

工程 3 : (3 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 酢酸 1 - メチル - 1 - (4 - メチルチオベンゾイルブチル) エステル

CH₂Cl₂ 5 mL 中の、3 , 4 - ジフルオロフェノキシ酢酸 (0 . 38 g)、工程 2 からの生成物 (0 . 24 g)、CMC (1 . 0 g) 及び DMAP (100 mg) の溶液を、室温で 15 時間攪拌した。次いで、反応混合物を NaHCO₃ の飽和溶液 (20 mL) で処理し、1 : 1 EtOAc / ヘキサン (100 mL) で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製生成物を得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

【0341】

工程 4 : (3 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 酢酸 1 - メチル - 1 - (4 - メチルスルホニルベンゾイルブチル) エステル

10 : 1 CH₂Cl₂ / MeOH (v / v) 50 mL 中の、工程 3 からの粗製生成物の溶液を、MMPP (1 . 0 g) で処理した。この混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで飽和 NaHCO₃ 溶液 (50 mL) で希釈した。この混合物を EtOAc (50 mL) で抽出し、有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、白色固体として標題化合物を得た。

【0342】

工程 5 : 3 - (3 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 5 - メチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 - プロピル - 5 H - フラン - 2 - オン

CH₃CN (30 mL) 中の、工程 4 からの生成物、CF₃CO₂iPr (0 . 5 mL) 及び DBU (0 . 2 mL) の溶液を、還流まで 30 分間加熱した。次いで、この混合物を室温にまで冷却し、AcOH (1 mL) で処理し、濃縮した。残渣を、2 : 1 EtOAc / ヘキサン (20 mL) 中に溶解し、シリカゲルのパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、残渣を 5 : 1 ヘキサン / EtOAc (10 mL) 中で 15 時間攪拌した。標題化合物を、白色固体 (380 mg) として濾過により単離した。

¹H NMR (アセトン - d₆) 8 . 04 (2 H , d) , 7 . 93 (2 H , d) , 7 . 28 (1 H , m) , 7 . 12 (1 H , m) , 6 . 92 (1 H , m) , 3 . 15 (3 H , s) , 2 . 06 (2 H , m) , 1 . 79 (3 H , s) , 1 . 80 - 1 . 96 (2 H , m) , 0 . 92 (3 H , t) 。

【0343】

実施例 174

3 - シクロブチルオキシ - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニルフェニル - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 14 について記載した手順に従って、シクロブチルオキシ酢酸を使用して、標題化合物を得た。M . P . 111 ~ 112 ; Ms (CI , CH₄) m / z 337 (M + H)⁺ ; 分析、C₁₇H₂₀O₅S についての計算値 : C , 60 . 70 ; H , 5 . 99 ; S , 9 . 53 ; 実測値 : C , 60 . 39 ; H , 6 . 05 ; S , 9 . 60 。

【0344】

実施例 175

3 - (1 - インダニルオキシ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 14 について記載した手順に従って、1 - インダニルオキシ酢酸を使用して、標題

10

20

30

40

50

化合物を得た。M.P. 128 ~ 129 ; MS (CI, CH₄) m/z 398 (M+H)⁺; 及び分析、C₂₂H₂₂O₅S についての計算値: C, 66.31; H, 5.56; S, 8.05; 実測値: C, 66.27; H, 5.47; S, 8.34。

【0345】

実施例 176

3 - (2 - インダニルオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 14 について記載した手順に従って、2 - インダニルオキシ酢酸を使用して、標題化合物を得た。M.P. 142 ~ 143 ; MS (CI, CH₄) m/z 399 (M+H)⁺; 分析、C₂₂H₂₂O₅S についての計算値: C, 66.31; H, 5.56; 実測値: C, 66.50; H, 5.64。

10

【0346】

実施例 177

3 - シクロペンチルオキシ - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 109 について記載した手順に従って、臭化シクロペンチルから、標題化合物を得た。M.P. 121 ~ 122 。

¹H NMR (CD₃COCD₃) 1.55 - 1.85 (8H, m), 1.65 (6H, s), 3.15 (3H, s), 5.43 (1H, m), 7.98 - 8.07 (4H, m)。

20

【0347】

実施例 178

3 - (3, 3 - ジメチルシクロペンチルオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン

工程 1: 3, 3 - ジメチルシクロペンタノール

EtOAc (50 mL) 中の 4, 4 - ジメチル - 2 - シクロペンテン - 1 - オン (1.65 g, 15 mmol) の溶液に、活性炭上のパラジウム (270 mg) を添加した。得られた懸濁液を、水素雰囲気下で 22 時間激しく攪拌した。反応物を CH₂Cl₂ (150 mL) で希釈し、シリカゲルのパッドで濾過し、EtOAc で洗浄した。15 cm の Vigreux カラムを使用し、大気圧下で蒸留することによって、溶媒を除去した。蒸留残渣を、0 に冷却した MeOH (50 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (304 mg, 8 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。反応物を NH₄OAc eq. 25% w/r で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を分離し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (50% Et₂O / ペンタン) により精製して、無色液体として標題化合物 1.14 g を得た。

30

¹H NMR (CD₃COCD₃) 0.94 (3H, s), 1.07 (3H, s), 1.25 - 1.4 (2H, m), 1.55 - 1.63 (2H, m), 1.67 (1H, dd), 1.85 - 1.95 (1H, m), 3.42 (1H, d), 4.27 (1H, m)。

【0348】

工程 2: 3 - ヨード - 1, 1 - ジメチルシクロペンタン

40

ジクロロメタン中の 3, 3 - ジメチルシクロペンタノール (工程 1) (1.14 g, 10 mmol) 及びトリエチルアミン (2.0 mL, 14.3 mmol) の 0 の溶液に、メタンサルホニルクロリド (1.0 mL, 12.9 mmol) を滴下により添加した。反応を 0 で 30 分間進行させ、次いで、これを水で希釈し、CH₂Cl₂ で 2 回抽出した。一緒にした有機層を MgSO₄ で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた残渣をアセトン (50 mL) に溶解し、0 に冷却し、ヨウ化リチウム (6.68, 50 mmol) を添加した。得られた懸濁液を室温で 20 時間攪拌した。溶媒の大部分を真空中で除去し、残渣を EtOAc に入れ、水で 2 回洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮した。この粗製生成物を 40 Et₂O / ペンタンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、無色の油として標題化合物を得た。

50

^1H NMR (CD_3COCD_3) 0.98 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.38 - 1.46 (1H, m), 1.57 - 1.64 (1H, m), 1.93 (1H, dd), 2.06 - 2.16 (2H, m), 2.29 (1H, m), 4.38 (1H, 五重項)。

【0349】

工程3:

実施例109について記載した手順に従って、3-ヨード-1,1-ジメチルシクロペンタン(工程2)から、標題化合物を調製した。M.P.: 99~100。

^1H NMR (CD_3COCD_3) 0.93 (3H, s), 0.99 (3H, s), 1.32 - 1.40 (1H, m), 1.48 - 1.62 (2H, m), 1.65 (6H, s), 1.74 (1H, dd), 1.78 - 1.88 (1H, m), 1.93 - 2.02 (1H, m), 3.17 (3H, s), 5.90 (1H, m), 8.02 (4H, dm)。

10

【0350】

実施例179

3-イソプロポキシ-5-メチル-4-(4-メチルスルホニルフェニル)-5-プロピル-5H-フラン-2-オン

実施例171について記載した手順に従って、イソプロポキシフェニル酢酸から、標題化合物を調製した。M.P.: 95~96。

^1H NMR (CD_3COCD_3) 0.88 (3H, t), 1.12 - 1.32 (2H, m), 1.28 (6H, 2d), 1.67 (3H, s), 2.00 (2H, m), 3.17 (3H, s), 5.22 (1H, 七重項), 8.04 (4H, s)。

20

【0351】

実施例180

3-(2-メトキシ-5-ピリジルオキシ)-5,5-ジメチル-4-(4-メチルスルホニル)フェニル-5H-フラン-2-オン

工程1: 5-ヒドロキシ-2-メトキシピリジン

0の6M HCl水溶液(20mL)に、5-アミノ-2-メトキシピリジン(3.1g、25mmol)を添加し、10分間攪拌し、4M NaNO₂水溶液(7mL、28mmol)を、10分間かけて滴下により添加した。更に30分間攪拌した後、60% H₂PO₄(2mL)を添加し、沈殿が直ちに生成した。この混合物を15分間攪拌し、H₂O(50mL)を添加した。沈殿を集め、H₂O(3x)で洗浄し、真空下で乾燥して、褐色粉末として対応するジアゾニウム塩(6.5g、92%)を得た。

30

【0352】

無水酢酸(25mL)中の上記のジアゾニウム塩を、100~110で1時間加熱した。溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をH₂Oで希釈し、Et₂Oで抽出した。固体残渣を濾過し、エーテル層を分離し、NaHCO₃飽和水溶液、食塩水で洗浄し、乾燥し(無水MgSO₄)、濃縮して、褐色油として5-アセトキシ-2-メトキシピリジン(600mg)を得た。

^1H NMR (CD_3COCD_3) 2.26 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.78 (1H, d), 7.48 (1H, dd), 7.92 (1H, d)。

40

【0353】

MeOH(10mL)中の5-アセトキシ-2-メトキシピリジン(600mg、3.59mmol)の溶液に、1M NaOH水溶液(10mL、10mmol)を添加した。室温で30分間攪拌した後、揮発性溶媒を真空中で除去し、HOAcで酸性にし、CHCl₃(3x)で抽出した。一緒にしたCHCl₃抽出物をH₂Oで洗浄し、乾燥し(無水MgSO₄)、蒸発させて、褐色油として標題化合物(240mg、放置すると固化する)を得た。

^1H NMR (CD_3COCD_3) 3.78 (3H, s), 6.60 (1H, d), 7.20 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 8.20 (1H, br s)。

【0354】

50

工程 2 : 3 - (2 - メトキシ - 5 - ピリジルオキシ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 25 について記載した手順に従って、5 - ヒドロキシ - 2 - メトキシピリジンから、
 標題化合物を調製した。

$^1\text{H NMR (CD}_3\text{COCD}_3)$ 1.75 (6H, s), 3.16 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.66 (1H, d), 7.47 (1H, dd), 7.90 (2H, d), 7.95 (1H, d), 8.04 (2H, d)。

【0355】

実施例 1813 - (5 - メチル - 2 - ピリジルオキシ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン

10

工程 1 : 2 - ヒドロキシ - 5 - メチルピリジン

実施例 48、工程 1 について記載した手順に従って、2 - アミノ - 5 - ピコリンから、
 標題化合物を調製した。

$^1\text{H NMR (CD}_3\text{COCD}_3)$ 2.05 (3H, s), 6.36 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.35 (1H, dd)。

工程 2 : 3 - (5 - メチル - 2 - ピリジルオキシ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 25 について記載した手順に従って、2 - ヒドロキシ - 5 - メチルピリジンから、
 標題化合物を調製した。

20

$^1\text{H NMR (CD}_3\text{COCD}_3)$ 1.75 (6H, s), 2.28, 3.16 (3H, s), 6.98 (1H, d), 7.68 (1H, dd), 7.90 (2H, d), 7.96 (1H, d), 8.04 (2H, d)。

【0356】

実施例 184(5 RS) - 3 - (3 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 5 - メチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 5 H - フラン - 2 - オン工程 1 : 2 (RS) - 2 - メチル - 1 - (4 - (メチルチオ) フェニル) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 1 - ブタノン

30

実施例 1、工程 1 について記載した手順に従って、2 (RS) - 2 - メチル - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - ブチルクロリド (GB 2 2 3 8 7 9 0 - A) 及びチオアニソールから、
 標題化合物を調製した。

$^1\text{H NMR (CD}_3\text{COCD}_3)$ 1.22 (3H, d), 2.30 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.82 (1H, m), 3.88 (1H, m), 7.35 (2H, d), 7.92 (2H, d)。

【0357】

工程 2 : 2 - (RS) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - (4 - (メチルチオ) フェニル) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 1 - ブタノン

- 10 の DMF (250 mL) 中の、2 - (RS) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - (4 - (メチルチオ) フェニル) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 1 - ブタノン (12 g、45.8 mmol) 及び亜リン酸トリエチル (16 mL) に、t - BuOH 中の 1 M t - BuOK (46 mL、46 mmol) を添加し、この混合物を通して 3 時間空気をバブリングさせた。2.5 M HOAc 水溶液 (20 mL) でクエンチした後、混合物を H₂O で希釈し、Et₂O で抽出した。エーテル抽出物を H₂O (2 x)、0.5 M NaOH 水溶液で洗浄し、乾燥し (無水 MgSO₄)、濃縮した。シリカゲル上でのクロマトグラフィー及びヘキサン : EtOAc (4 : 1) での溶出によって、黄色油として標題化合物 (6.0 g、~90% 純度) を得た。

40

$^1\text{H NMR (CD}_3\text{COCD}_3)$ 1.62 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.70 - 3.20 (2H, m), 7.32 (2H, d), 8.15 (2H, d)。

50

【0358】

工程3：2-(RS)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-4,4,4-トリフルオロ-1-ブタノン

CH₃Cl (200 mL) 中の 2-(RS)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(メチルチオ)フェニル)-4,4,4-トリフルオロ-1-ブタノン (6.0 g、21.6 mmol) の溶液に、0 で mCPBA (12 g、Aldrich 27,303-1、57~86%) を添加した。この混合物を1時間かけてゆっくり室温にまで加温し、1 M NaOH 水溶液 (2x)、食塩水で洗浄し、乾燥し (無水 MgSO₄)、濃縮した。シリカゲル上でのクロマトグラフィー及びヘキサン：EtOAc (2:1) での溶出によって、標題化合物 (4.0 g、60%) を得た。

¹H NMR (CD₃COCD₃) 1.66 (3H, s), 2.70-3.20 (2H, m), 3.18 (3H, s), 5.35 (1H, s), 8.04 (2H, d), 8.30 (2H, d)。

【0359】

工程4：(5RS)-3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-5-メチル-4-(4-メチルスルホニル)フェニル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5H-フラン-2-オン

実施例1、工程4について記載した手順に従って、3,4-ジフルオロフェノキシ酢酸及び2-(RS)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-4,4,4-トリフルオロ-1-ブタノンから、標題化合物を調製した。標題化合物のNMRは、実施例168と同じものである。

【0360】

実施例185

3-(3-クロロ-4-メトキシフェノキシ)-5,5-ジメチル-4-(4-メチルスルホニル)フェニル-5H-フラン-2-オン

工程1：3-クロロ-4-メトキシフェノキシ酢酸

DMF (300 mL) 中の、ヒドロキノン (24 g、0.22 mol) 及びプロモ酢酸エチル (24 mL、0.22 mol) の混合物に、10 M NaOH 水溶液 (22 mL、0.22 mol) を添加した。この混合物を0 で1時間攪拌し、H₂Oで希釈し、6 M HCl 水溶液で酸性にし、EtOAcで抽出した。EtOAc抽出物を乾燥し (無水 MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣をEt₂Oと共に強く振って、白色粉末として4-ヒドロキシフェノキシ酢酸エチル (5.8 g) を得た。

【0361】

4-ヒドロキシフェノキシ酢酸エチル (1.5 g、7.6 mmol) を SO₂Cl₂ (1.5 mL) と反応させて、白色粉末として3-クロロ-4-ヒドロキシフェノキシ酢酸エチル (700 mg、~80%純度) を得た。0 の DMF (5 mL) 中の、3-クロロ-4-ヒドロキシフェノキシ酢酸エチル (700 mg、3.0 mmol) 及び MeI (0.280 mL、4.5 mmol) の溶液に、10 M NaOH 水溶液 (0.320 mL、3.2 mmol) を添加した。この混合物を室温で12時間攪拌し、次いでH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出して、3-クロロ-4-メトキシフェノキシ酢酸エチル (700 mg) を得た。

【0362】

上記の3-クロロ-4-メトキシフェノキシ酢酸エチル (700 mg) を、THF-MeOH (30 mL、2:1) 中の1 M NaOH 水溶液で加水分解して、白色粉末として標題化合物を得た。

¹H NMR (CD₃COCD₃) 3.84 (3H, s), 4.70 (2H, s), 6.85-7.10 (3H, m)。

【0363】

工程2：3-(3-クロロ-4-メトキシフェノキシ)-5,5-ジメチル-4-(4-メチルスルホニル)フェニル-5H-フラン-2-オン

実施例 1、工程 4 について記載した手順に従って、3 - クロロ - 4 - メトキシフェノキシ酢酸及び 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - (4 - メチルスルホニル) フェニル) プロパン - 1 - オン (実施例 1、工程 3) から、標題化合物を調製した。

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 1.75 (6 H, s), 3.14 (3 H, s), 3.84 (3 H, s), 6.95 - 7.20 (3 H, m), 7.86 (2 H, d), 8.00 (2 H, d)。

【 0 3 6 4 】

実施例 1 8 6

(5 R) - 3 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェノキシ) - 5 - エチル - 5 - メチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン

10

実施例 1、工程 4 について記載した手順に従って、3 - クロロ - 4 - メトキシフェノキシ酢酸及び (2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - ブタン - 1 - オン (実施例 1 1 7、工程 3) から、標題化合物を調製した。

【 0 3 6 5 】

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 0.94 (3 H, t), 1.76 (3 H, s), 2.10 (2 H, q), 3.15 (3 H, s), 3.85 (3 H, s), 6.95 - 7.20 (3 H, m), 7.90 (2 H, d), 8.00 (2 H, d)。

【 0 3 6 6 】

実施例 1 8 8

(5 R) - 3 - (4 - クロロフェノキシ) - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5 - メチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン

20

実施例 1、工程 4 について記載した手順に従って、4 - クロロフェノキシ酢酸及び (2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 4, 4, 4 - トリフルオロブタン - 1 - オン (実施例 1 3 0、工程 2) から、標題化合物を調製した。

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 1.95 (3 H, s), 3.15 (3 H, s), 3.25 (2 H, m), 7.12 (2 H, d), 7.36 (2 H, d), 8.02 (4 H, m)。

分析、 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{O}_5\text{S}$ についての計算値 : C, 52.13 ; H, 3.50。
実測値 : C, 52.27 ; H, 3.63。

30

【 0 3 6 7 】

実施例 1 8 9

(5 R) - 3 - (4 - ブロモフェノキシ) - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5 - メチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 1、工程 4 について記載した手順に従って、4 - ブロモフェノキシ酢酸及び (2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 4, 4, 4 - トリフルオロブタン - 1 - オン (実施例 1 3 0、工程 2) から、標題化合物を調製した。

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 1.94 (3 H, s), 3.15 (3 H, s), 3.25 (2 H, m), 7.07 (2 H, d), 7.50 (2 H, d), 8.02 (4 H, m)。

40

【 0 3 6 8 】

実施例 1 9 5

5 - シクロプロピルメチル - 3 - (3, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 5 - メチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン

工程 1 : 2 - シクロプロピルメチル - 2 - メチル - 1 - (4 - チオメチル) フェニル - プロパン - 1 - オン

乾燥 THF (15 mL) 中の 1 - (4 - チオメチル) フェニル - プロパン - 1 - オン (900 mg、5 mmol) の冷 (- 78) 溶液に、KHMD S の溶液 (5.5 mmol、11 mL) を添加した。この混合物を室温に 5 分間加温し、次いで 0 まで冷却した。ブ

50

ロモメチルシクロプロパン (810 mg、6 mmol) を添加した。この混合物を室温にまで加温し、20時間攪拌した。NH₄Cl水溶液を添加した。この混合物をEtOAcで抽出し、濃縮した粗製抽出物を、シリカゲルでのクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサンで溶出) により精製して、標題化合物 435 mg (37%) を得た。

【0369】

工程2: 2-シクロプロピルメチル-2-メチル-1-(4-メチルスルホニル)フェニル-プロパン-1-オン

CH₂ClCH₂Cl (10 mL) 及びメタノール (10 mL) の混合物中の、工程1の生成物 (435 mg、1.87 mmol) の溶液に、MMP (2.3 g、3.7 mmol) を2回に分けて添加した。この混合物を室温で6時間攪拌した。H₂Oを添加し、生成物をEtOAcで抽出した。抽出物をH₂O及び食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮して油にした。この粗製油を、シリカゲルでのクロマトグラフィー (30% EtOAc / ヘキサンで溶出) により精製して、標題化合物 363 mg (83%) を得た。

【0370】

工程3: -シクロプロピルメチル-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-メチルスルホニル)フェニル-プロパン-1-オン

工程2の生成物 (310 mg、1.16 mmol)、CCl₄ (268 mg、1.74 mmol)、Aliquat 336 (登録商標) (75 mg、0.185 mmol) 及びトルエン (293 mg、3.19 mmol) の混合物に、粉末化NaOH (102 mg、205.5 mmol) を少しずつ添加した。NH₄Cl水溶液を添加した。この混合物を1N HClで中和し、EtOAcで抽出し、濃縮した粗製抽出物を、シリカゲルでのクロマトグラフィー (30% EtOAc / ヘキサンで溶出) により精製して、標題化合物 124 mg (38%) を得た。

【0371】

工程4: 5-シクロプロピルメチル-3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-5-メチル-4-(4-メチルスルホニル)フェニル-5H-フラン-2-オン

実施例117について記載した手順に従って、工程3の生成物及び3,4-ジフルオロフェノキシ酢酸から、標題化合物を調製した。

¹H NMR (CD₃COCD₃) 0.1 (1H, m), 0.19 (1H, m), 0.42 (1H, m), 0.51 (1H, m), 0.71 (1H, m), 1.82 (3H, s), 1.87 (1H, dd), 2.26 (1H, dd), 3.15 (3H, s), 6.95 (1H, m), 7.14 (1H, m), 7.29 (1H, q), 8.05 (4H, q)。

【0372】

実施例196

(5R)-3-(3-フルオロフェノキシ)-5-エチル-5-メチル-4-(4-メチルスルホニル)フェニル-5H-フラン-2-オン

実施例25について記載した手順に従って、3-フルオロフェノール及び実施例162に於けるようにして調製した(2R)-2-クロロアセトキシ-2-メチル-1-(4-メチルスルホニル)フェニル-ブタン-1-オンから、標題化合物を調製した。

¹H NMR (CD₃COCD₃) 0.93 (3H, t), 1.79 (3H, s), 2.13 (2H, q), 3.15 (3H, s), 6.89 (3H, m), 7.46 (1H, q), 7.93 (2H, d), 8.05 (2H, d)。

実施例197

(5R)-3-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-5-エチル-5-メチル-4-(4-メチルスルホニル)フェニル-5H-フラン-2-オン

実施例25について記載した手順に従って、4-クロロ-3-フルオロフェノキシ酢酸及び(2R)-2-クロロアセトキシ-2-メチル-1-(4-メチルスルホニル)フェニル-ブタン-1-オンから、標題化合物を調製した。

¹H NMR (CD₃COCD₃) 0.94 (3H, t), 1.80 (3H, s), 2

10

20

30

40

50

. 13 (2H, q), 3.15 (3H, s), 6.95 (1H, m), 7.10 (1H, m), 7.48 (1H, t), 7.94 (2H, d), 8.04 (2H, d)。

実施例 198

(5R) - 3 - (3 - フェノキシ) - 5 - エチル - 5 - メチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 25 について記載した手順に従って、フェノール及び実施例 162 に於けるようにして調製した (2R) - 2 - クロロアセトキシ - 2 - メチル - 1 - (4 - メチルスルホニル) フェニルブタン - 1 - オンから、標題化合物を調製した。

¹H NMR (CD₃COCD₃) 0.94 (3H, t), 1.78 (3H, s), 2.15 (2H, q), 3.14 (3H, s), 7.09 (3H, m), 7.33 (2H, m), 7.93 (2H, d), 8.01 (2H, d)。

分析、C₂₀H₂₀O₅S についての計算値：C, 64.50; H, 5.41。

実測値：C, 63.94; H, 5.48。

【0373】

実施例 199

(5R) - 3 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェノキシ) - 5 - エチル - 5 - メチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 25 について記載した手順に従って、4 - クロロ - 3 - メチルフェノール及び実施例 162 に於けるようにして調製した (2R) - 2 - クロロアセトキシ - 2 - メチル - 1 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - ブタン - 1 - オンから、標題化合物を調製した。

¹H NMR (CD₃COCD₃) 0.93 (3H, t), 1.78 (3H, s), 2.12 (2H, q), 2.30 (3H, s), 3.15 (3H, s), 6.91 (1H, dd), 7.04 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.92 (2H, d), 8.02 (2H, d)。

分析、C₂₁H₂₁ClO₅S についての計算値：C, 59.93; H, 5.03。

実測値：C, 59.59; H, 5.02。

【0374】

実施例 200

3 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェノキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル) フェニル - 5 H - フラン - 2 - オン

実施例 108 について記載した手順に従って、4 - クロロ - 3 - メチルフェノキシ酢酸及び 2 - クロロアセトキシ - 2 - メチル - 1 - (4 - メチルスルホニル) フェニル) プロパン - 1 - オンから、標題化合物を調製した。

¹H NMR (CD₃COCD₃) 1.76 (6H, s), 2.79 (3H, s), 3.15 (3H, s), 6.92 (1H, dd), 7.06 (1H, d), 7.28 (2H, d), 7.92 (2H, d), 8.02 (2H, d)。

分析、C₂₁H₁₉ClO₅S についての計算値：C, 59.04; H, 4.71。

実測値：C, 59.18; H, 4.78。

【0375】

実施例 201

(5R) - 3 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジルオキシ) - 4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 5 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5 H - フラン - 2 - オン

工程 1 : (5R) - 4 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3, 6 - ジオキサピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2 - オン

アセトニトリル (15 mL) 中の、実施例 130、工程 3 からのクロロアセタート (1.16 g、3 mmol) の 0 の溶液に、DBU (0.491 mL、3.3 mmol) を添加し、混合物を 25 まで加温した。2 時間後に、混合物を氷を含む 1N HCl 及び酢酸エチルに注ぎ、有機層を分離し、水層を 1 度酢酸エチルで更に抽出した。一緒にした有

10

20

30

40

50

機層を食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、そして溶媒を真空中で除去して、本質的に純粋な標題化合物(0.930 g)を得た。

1H NMR (CD_3COCD_3) 1.60 - 1.70 (3H, 2s), 2.50 - 3.05 (2H, m), 3.13 (3H, s), 4.40 - 4.30 (1H, 2s), 7.95 - 8.05 (4H, 2d)。

【0376】

工程2: (5R) - 3 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジルオキシ) - 4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 5 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5H - フラン - 2 - オン

ジメチルホルムアミド(3 mL)及びイソプロパノール(12 mL)中の、工程1からのエポキシド(0.930 g)の0 の混合物に、5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシピリジン及び1当量の8N KOHから調製し、続いてトルエン及び高真空乾燥で乾固するまで蒸発させた、5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシピリジンのカリウム塩(0.742 g、3.5 mmol)を添加し、この混合物を16時間還流するまでゆっくり加温した。次いで、これを室温にまで冷却し、氷を含む希塩化アンモニウム及び酢酸エチルに注ぎ、有機層を分離し、水層を1度酢酸エチルで更に抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、そして溶媒を真空中で除去して、シリカゲル(10%アセトン/トルエン)で精製した後、標題化合物(0.380 g)を得た。

1H NMR (CD_3COCD_3) 1.90 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.15 - 3.30 (2H, AB), 7.15 (1H, d), 7.95 - 8.10 (5H, m), 8.25 (1H, d)。

【0377】

実施例202

(5R) - 3 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジルオキシ) - 4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 5 - エチル - 5 - メチル - 5H - フラン - 2 - オン

工程1:

アセトニトリル(20 mL)中の、(2R) - クロロ酢酸 2 - メチル - 1 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル)ブタン - 1 - オンエステル(0.896 g、2.7 mmol、実施例162に於けるようにして調製した)及び5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシピリジン(0.560 g、3.2 mmol)の25 の混合物に、DBU(1.5 mL)を添加し、この混合物を2時間70 ~ 80 まで加温した。次いで、揮発物を真空中で除去し、混合物をシリカゲル(10%アセトン/トルエン)で精製して、標題化合物(0.587 g)を得た。

1H NMR (CD_3COCD_3) 0.90 - 1.0 (3H, t), 1.75 (3H, s), 2.00 - 2.15 (2H, m), 3.15 (3H, s), 7.10 - 7.15 (1H, d), 7.85 - 8.05 (4H, 2d), 8.20 - 8.30 (1H, d)。

【0378】

実施例203

3 - (5 - クロロ - 6 - メチル - 2 - ピリジルオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル)フェニル - 5H - フラン - 2 - オン

工程1: 3 - (5 - ニトロ - 6 - メチル - 2 - ピリジルオキシ) - 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルスルホニル)フェニル - 5H - フラン - 2 - オン

DMF(35 mL)中の、実施例109、工程1からのアルコール(2.82 g、10 mmol)、3 - ニトロ - 6 - クロロ - 2 - ピコリン[C.A.70:114970s](2.06 g、12 mmol)及び10N NaOH(1.1 mL)から調製した懸濁液を、8時間105 まで加温した。次いでこれを室温にまで冷却し、氷を含む H_2O 及び酢酸エチルに注いだ。pHを約8に調節し、次いで有機層を分離し、水層を1度酢酸エチルで更に抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、そして溶媒を真空中で除去して、シリカゲル(10%アセトン/トルエン)で精製した後、標題化合物(4.180 g)を得た。

10

20

30

40

50

^1H NMR (CD_3COCD_3) 1.75 (6H, s), 2.70 (3H, s), 3.15 (3H, s), 7.15 - 7.20 (1H, d), 7.85 - 8.05 (4H, 2d), 8.45 - 8.55 (1H, d)。

【0379】

工程2: 3-(5-アミノ-6-メチル-2-ピリジルオキシ)-5,5-ジメチル-4-(4-メチルスルホニル)フェニル-5H-フラン-2-オン

エタノール(50 mL)及び H_2O (20 mL)中の、前記の工程からの化合物(3.19 g、7.6 mmol)、塩化アンモニウム(0.250 g)及び鉄粉末(3 g)の混合物を、1.5時間還流まで加温し、その後、これを熱い間にセライト上で急速に濾過した。この濾液に、水(250 mL)及び酢酸エチルを添加した。有機層を分離し、水層を1度酢酸エチルで更に抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、そして溶媒を真空中で除去して、ジエチルエーテル中で強く振ることによって精製した後に、標題化合物(3.0 g)を得た。

^1H NMR (CD_3COCD_3) 1.75 (6H, s), 2.10 (3H, s), 3.25 (3H, s), 4.75 - 4.85 (2H, bs), 6.65 - 6.70 (1H, d), 7.00 - 7.05 (1H, d), 7.80 - 8.00 (4H, 2d)。

【0380】

工程3: 3-(5-クロロ-6-メチル-2-ピリジルオキシ)-5,5-ジメチル-4-(4-メチルスルホニル)フェニル-5H-フラン-2-オン

H_2O (1 mL)中の亜硝酸ナトリウム(0.152 g、2.2 mmol)を、6N HCl (4 mL)中の前記の工程からの化合物(0.776 g)の0.5 mLの懸濁液に滴下により添加し、この混合物を0.5時間攪拌した。次いで、これを、12N HCl (3 mL)中の CuCl (0.396 g、4 mmol)溶液中に、滴下により移した。反応混合物を80°Cまで約10分間加温し、次いで25°Cに冷却した。この混合物を氷を含む H_2O に注ぎ、pHを約4~5に調節し、次いで酢酸エチルを添加した。有機層を分離し、水層を1度酢酸エチルで更に抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、そして溶媒を真空中で除去して、ジエチルエーテル中で強く振ることによって精製した後に、標題化合物(0.310 g)を得た。

^1H NMR (CD_3COCD_3) 1.75 (6H, s), 2.40 (3H, s), 3.15 (3H, s), 6.90 - 7.00 (1H, d), 7.75 - 7.85 (1H, d), 7.85 - 8.05 (4H, 2d)。

【0381】

実施例207

3-(1-シクロプロピルエトキシ)-4-(4-メチルスルホニル)フェニル-5H-フラン-2-オン

工程1: 3-ジアゾ-2,4-(3H,5H)-フランジオン

0.5 mLの CH_2Cl_2 (250 mL)中のテトロン酸(5.00 g、49.9 mmol)に、 Et_3N (8.3 mL、59.6 mmol)及びトシルアジド(7.37 g、37.4 mmol)を添加した。室温で2時間後に、反応混合物を NH_4OAc (25%)と CH_2Cl_2 との間に分配した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。得られた混合物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中20%から35% EtOAc)によって精製して、白色固体として標題化合物1.4 gを得た。

【0382】

工程2: 3-(1-シクロプロピルエトキシ)-4-ヒドロキシ-2(5H)-フラン-3-ジアゾ-2,4-(3H,5H)-フランジオン

(300 mg、2.38 mmol; 実施例207、工程1)及び4-メチルシクロプロパンメタノール(2.0 mL)の混合物に、酢酸ロジウム(30 mg)を添加した。この混合物を130°Cで18時間加熱した。過剰のアルコールを減圧下で蒸発させ、得られた粗製混合物をフラッシュクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 中10%から20% MeOH)によって精製して、標題化合物50 mgを得た。

10

20

30

40

50

【0383】

工程3：3-(1-シクロプロピルエトキシ)-4-(4-メチルチオ)フェニル)-5H-フラン-2-オン

-20 の CH_2Cl_2 (2.0 mL) 中の、3-(1-シクロプロピルエトキシ)-4-ヒドロキシ-2-(5H)フラノン (50 mg, 0.27 mmol; 実施例207、工程2) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.066 mL, 0.38 mmol) の混合物に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.060 mL, 0.36 mmol) を添加した。-20 で5分間後に、反応混合物を0 に、次いで室温にした。反応混合物を NH_4OAc (25%) と CH_2Cl_2 との間に分配した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。標題化合物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、物質30 mgを得た。

10

【0384】

工程4：3-(1-シクロプロピルエトキシ)-4-(4-メチルスルホニル)フェニル)-5H-フラン-2-オン

CH_2Cl_2 (1.0 mL) 及び MeOH (3.0 mL) 中の、3-(1-シクロプロピルエトキシ)-4-(4-メチルチオ)フェニル)-5H-フラン-2-オン (30 mg, 0.10 mmol; 実施例207、工程3) の混合物に、過剰のOXONE (登録商標) (150 mg) を添加した。TLCが完結を示した後、反応混合物を EtOAc で抽出した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。標題化合物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、物質6 mgを得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) 0.20-0.60 (4H, m), 1.10 (1H, m), 1.45 (3H, d), 3.20 (3H, s), 4.50 (1H, m), 5.30 (2H, s), 8.10 (4H, m)。

【0385】

実施例208

3-(1-シクロプロピルメトキシ)-4-(4-メチルスルホニル)フェニル)-5H-フラン-2-オン

標題化合物を、実施例207に記載したようにして調製した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) 0.40-0.65 (4H, m), 1.30 (1H, m), 3.20 (3H, s), 4.30 (2H, d), 5.30 (2H, s), 8.05 (4H, m)。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)		A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)		A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 31/429 (2006.01)		A 6 1 K 31/429	
A 6 1 K 31/433 (2006.01)		A 6 1 K 31/433	
A 6 1 K 31/4355 (2006.01)		A 6 1 K 31/4355	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)		A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/44 (2006.01)		A 6 1 K 31/44	
A 6 1 K 31/4427 (2006.01)		A 6 1 K 31/4427	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)		A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)		A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 213/64 (2006.01)		C 0 7 D 213/64	
C 0 7 D 307/58 (2006.01)		C 0 7 D 307/58	
C 0 7 D 307/60 (2006.01)		C 0 7 D 307/60	Z
C 0 7 D 307/62 (2006.01)		C 0 7 D 307/62	
C 0 7 D 307/64 (2006.01)		C 0 7 D 307/64	
C 0 7 D 307/66 (2006.01)		C 0 7 D 307/66	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)		C 0 7 D 405/12	
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 417/12 (2006.01)		C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)		C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
C 0 7 D 491/048 (2006.01)		C 0 7 D 471/04	1 0 8 A
C 0 7 D 495/04 (2006.01)		C 0 7 D 491/048	
C 0 7 D 513/04 (2006.01)		C 0 7 D 495/04	1 0 1
		C 0 7 D 513/04	3 2 1
		C 0 7 D 513/04	3 2 5

(31)優先権主張番号 9605645.2

(32)優先日 平成8年3月18日(1996.3.18)

(33)優先権主張国 英国(GB)

- (72)発明者 ミツシエル・ベリー
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ・3・エル・1、カークランド、トランス・カナダ・ハイウエイ・16711
- (72)発明者 ジャック・イグレク・ゴーチエ
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ・3・エル・1、カークランド、トランス・カナダ・ハイウエイ・16711
- (72)発明者 エリク・グリム
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ・3・エル・1、カークランド、トランス・カナダ・ハイウエイ・16711
- (72)発明者 イブ・ルブラン
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ・3・エル・1、カークランド、トランス・カナダ・ハイウエイ・16711
- (72)発明者 チュン・シン・リー
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ・3・エル・1、カークランド、トランス・カナダ・ハ

- イウエイ・16711
(72)発明者 ミツシエル・テリヤン
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ・3・エル・1、カークランド、トランス・カナダ・ハイウエイ・16711
- (72)発明者 キヤメロン・ブラツク
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ・3・エル・1、カークランド、トランス・カナダ・ハイウエイ・16711
- (72)発明者 チユク・クン・ロー
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ・3・エル・1、カークランド、トランス・カナダ・ハイウエイ・16711
- (72)発明者 ペツピブーン・プラシット
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ・3・エル・1、カークランド、トランス・カナダ・ハイウエイ・16711
- (72)発明者 パトリック・ロイ
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ・3・エル・1、カークランド、トランス・カナダ・ハイウエイ・16711

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 国際公開第95/000501(WO, A1)
特表平08-510718(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 317/00
A61K 31/00
C07D 213/00
C07D 307/00
C07D 405/00
C07D 407/00
C07D 409/00
C07D 417/00
C07D 471/00
C07D 491/00
C07D 495/00
C07D 513/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)