

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6951406号
(P6951406)

(45) 発行日 令和3年10月20日(2021.10.20)

(24) 登録日 令和3年9月28日(2021.9.28)

(51) Int.Cl.	F I	
C O 7 D 307/93 (2006.01)	C O 7 D 307/93	C S P
A 6 1 K 31/343 (2006.01)	A 6 1 K 31/343	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
C O 7 D 413/04 (2006.01)	C O 7 D 413/04	
C O 7 D 405/04 (2006.01)	C O 7 D 405/04	

請求項の数 25 (全 78 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-230768 (P2019-230768)
 (22) 出願日 令和1年12月20日(2019.12.20)
 (62) 分割の表示 特願2017-500083 (P2017-500083)
 の分割
 原出願日 平成27年7月6日(2015.7.6)
 (65) 公開番号 特開2020-63289 (P2020-63289A)
 (43) 公開日 令和2年4月23日(2020.4.23)
 審査請求日 令和2年1月20日(2020.1.20)
 (31) 優先権主張番号 1456474
 (32) 優先日 平成26年7月4日(2014.7.4)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 フランス (FR)

(73) 特許権者 500033483
 ビエール、ファーブル、メディカマン
 フランス国ブローニュ、ピヤンクール、ブ
 ラス、アベル、ガンズ、45
 (74) 代理人 100091982
 弁理士 永井 浩之
 (74) 代理人 100091487
 弁理士 中村 行孝
 (74) 代理人 100105153
 弁理士 朝倉 悟
 (74) 代理人 100126099
 弁理士 反町 洋
 (74) 代理人 100172557
 弁理士 鈴木 啓靖

最終頁に続く

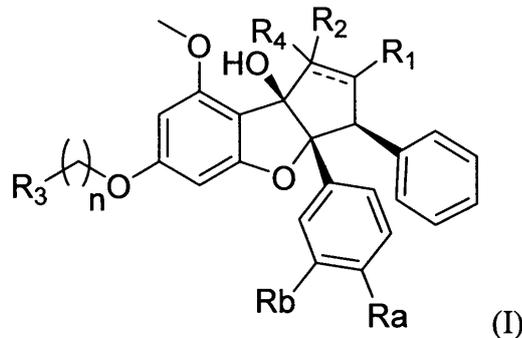
(54) 【発明の名称】 フラバグリン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(I)の化合物:

【化1】



[式中、

-

【化2】

==

は、一重結合を表し、

- n は、1 ~ 10 の間の整数を表し、
- R_1 は、 CO_2R_{10} または $CONH_2$ を表し、
- R_2 は、OH を表し、
- R_3 は、 $CHOHCH_2OH$ 、 CHO 、 N_3 、 $NR_{26}R_{27}$ 、 CO_2R_{28} 、 $CONR_{29}R_{30}$ 、 $NR_{38}COR_{39}$ 、 $(O(CH_2)_mO(CH_2)_p)_r(CH_2)_qR_{31}$ 、 $(NR_{32}(CH_2)_wNR_{33}(CH_2)_x)_y(CH_2)_zR_{34}$ または $ONR_{84}R_{85}$ を表し、
- R_4 は、H を表し、
- R_{10} 、 $R_{26} \sim R_{30}$ 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{38} および R_{39} は、互いに独立に、H または $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、アリール - $(C_1 - C_6)$ アルキル または $(C_1 - C_6)$ アルキル - アリール基を表し、前記基は、非置換であるか、あるいは、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 OR_{35} および $NR_{36}R_{37}$ から選択される 1 以上の基で置換されており、
- R_{31} および R_{34} は、互いに独立に、H、 OR_{35} 、 $NR_{36}R_{37}$ または $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、アリール - $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $ONR_{86}R_{87}$ または $(C_1 - C_6)$ アルキル - アリール基を表し、前記基は、非置換であるか、あるいは、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 OR_{35} および $NR_{36}R_{37}$ から選択される 1 以上の基で置換されており、
- $R_{35} \sim R_{37}$ および $R_{84} \sim R_{87}$ は、互いに独立に、H または $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリールまたはアリール - $(C_1 - C_6)$ アルキル基を表し、
- R_a は、ハロゲン原子、CN または $(C_1 - C_6)$ アルコキシ基を表し、
- R_b は、H または $(C_1 - C_6)$ アルコキシ基を表し、かつ、
- m 、 p 、 r 、 q 、 w 、 x 、 y および z は、互いに独立に、1 ~ 4 の間の整数を表す。

10

]

であって、その鏡像異性体もしくはその鏡像異性体の混合物のうちの 1 つの形態である化合物、またはその薬学上許容可能な塩および / もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

n が 1 ~ 4 の間であることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R_3 が、 $NR_{26}R_{27}$ 、 $CONR_{29}R_{30}$ 、 $(NR_{32}(CH_2)_wNR_{33}(CH_2)_x)_y(CH_2)_zR_{34}$ または $ONR_{84}R_{85}$ を表す、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

30

【請求項 4】

R_3 が、 $NR_{26}R_{27}$ を表す、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R_{10} が、H または $(C_1 - C_6)$ アルキル基を表す、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R_1 および R_2 が、それらが結合されているシクロペンタン環の同じ側に位置していることを特徴とする、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

40

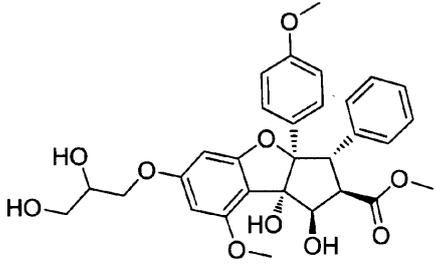
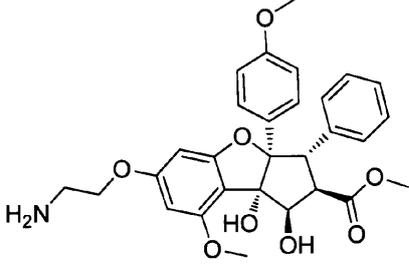
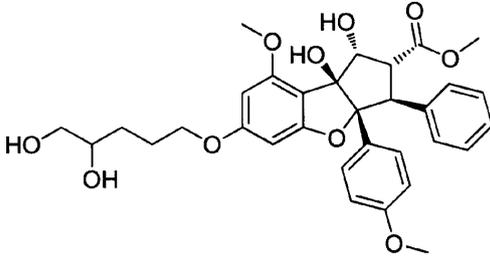
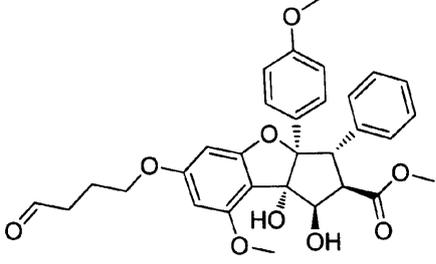
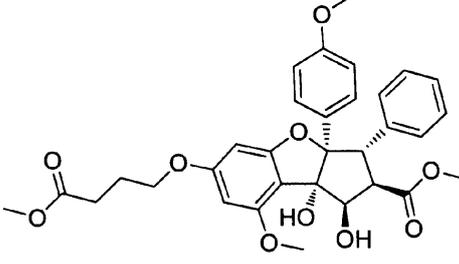
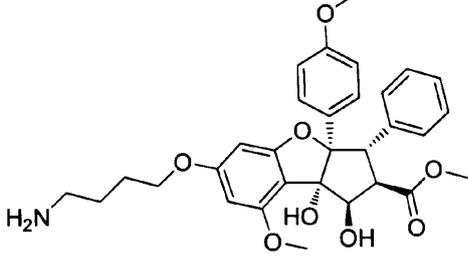
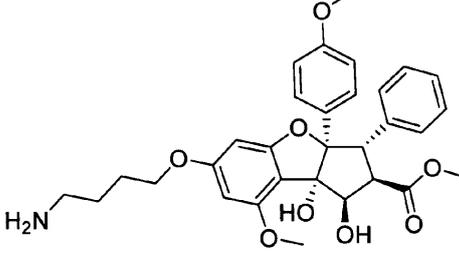
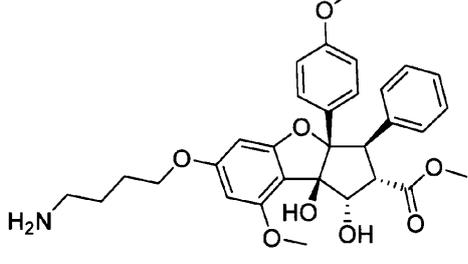
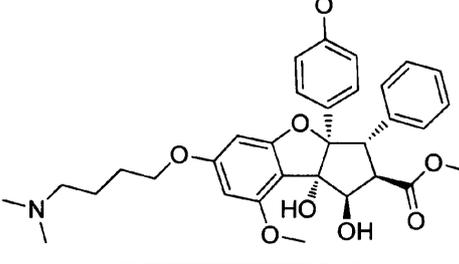
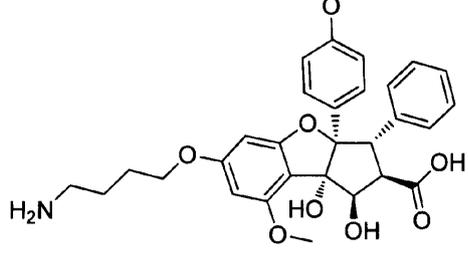
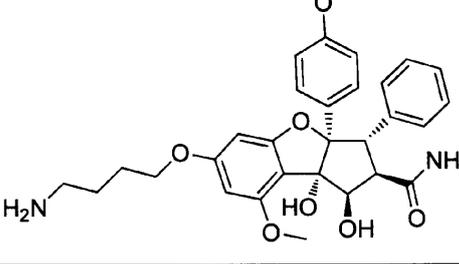
【請求項 7】

R_1 および R_2 が、それらが結合されているシクロペンタン環の同じ側であって、かつ、このシクロペンタン環に結合されている OH、フェニルおよび $m - R_b - p - R_a -$ フェニル基と反対の側に位置していることを特徴とする、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

下記の化合物：

【表 1】

		10
		20
		30
		40
		50
		

であって、その鏡像異性体またはその鏡像異性体の混合物のうちの1つの形態である化合

物、ならびにその薬学上許容可能な塩および/または溶媒和物から選択されることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

癌の治療のための薬物を製造するための、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 10】

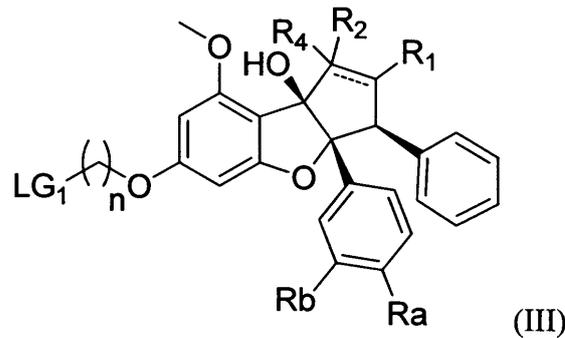
請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の化合物と少なくとも 1 種の薬学上許容可能な賦形剤を含んでなる医薬組成物。

【請求項 11】

$R_3 = N_3$ である請求項 1 に記載の式 (I) の化合物を製造するための方法であって、
下式 (III) :

10

【化 3】



20

(式中、

【化 4】

、 R_a 、 R_b 、 R_1 、 R_2 、 R_4 および n は請求項 1 に定義された通りであり、かつ、 LG_1 は脱離基または活性化ヒドロキシル官能基を表す) の化合物と式 MN_3 (M はアルカリ金属または $SiR'R''$ 基を表し、ここで、 R 、 R' および R'' は互いに独立に ($C_1 - C_6$) アルキルまたはアリアル基を表す) のアジドとの反応を含んでなる、方法。

30

【請求項 12】

$R_3 = NR_{26}R_{27}$ である請求項 1 に記載の式 (I) の化合物を製造するための方法であって、

$R_3 = NH_2$ である式 (I) の化合物を得るための、 $R_3 = N_3$ である式 (I) の化合物のアジド官能基の還元、および、

R_{26} および R_{27} のうち少なくとも 1 つが水素原子を表さない場合には、 $R_3 = NR_{26}R_{27}$ であり、かつ、 R_{26} および R_{27} のうち少なくとも 1 つが水素原子を表さない式 (I) の化合物を得るための、前記還元によって得られた $R_3 = NH_2$ である式 (I) の化合物の NH_2 基の置換

40

を含んでなる、方法。

【請求項 13】

$R_3 = NR_{38}COR_{39}$ である請求項 1 に記載の式 (I) の化合物を製造するための方法であって、

$R_3 = NH_2$ である式 (I) の化合物を得るための、 $R_3 = N_3$ である式 (I) の化合物のアジド官能基の還元、および、

$R_3 = NR_{38}COR_{39}$ である式 (I) の化合物を得るための、前記還元によって得られた $R_3 = NH_2$ である式 (I) の化合物の NH_2 基の置換を含んでなる、方法。

【請求項 14】

50

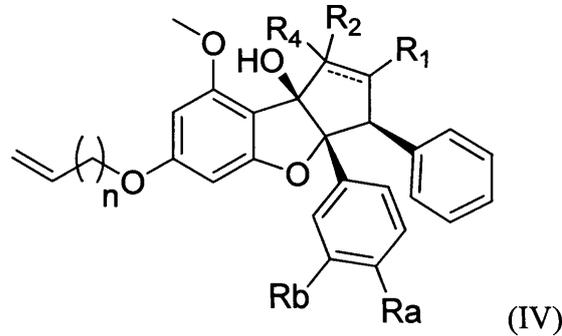
$R_3 = N_3$ である式(I)の化合物が、請求項11に記載の方法によって製造される、請求項12または13に記載の方法。

【請求項15】

$R_3 = \text{CHOHCH}_2\text{OH}$ である請求項1に記載の式(I)の化合物を製造するための方法であって、

下式(IV)：

【化5】



10

(式中、

【化6】

==

20

、 R_a 、 R_b 、 R_1 、 R_2 、 R_4 および n は請求項1に定義される通りである)の化合物のビニル官能基の二水酸化反応を含んでなる、方法。

【請求項16】

$R_3 = \text{CHO}$ である請求項1に記載の式(I)の化合物を製造するための方法であって

$R_3 = \text{CHOHCH}_2\text{OH}$ である式(I)の化合物の CHOHCH_2OH 基の酸化開裂を含んでなる、方法。

【請求項17】

$R_3 = \text{CHOHCH}_2\text{OH}$ である式(I)の化合物が、請求項15に記載の方法によって製造される、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

$R_3 = \text{CO}_2R_{2,8}$ である請求項1に記載の式(I)の化合物を製造するための方法であって、

$R_3 = \text{CO}_2\text{H}$ である式(I)の化合物を得るための、 $R_3 = \text{CHO}$ である式(I)の化合物のアルデヒド官能基の酸化、および、

$R_{2,8} = \text{H}$ の場合には、 $R_3 = \text{CO}_2R_{2,8}$ および $R_{2,8} = \text{H}$ である式(I)の化合物を得るための、前記酸化によって得られた $R_3 = \text{CO}_2\text{H}$ である式(I)の化合物のカルボン酸官能基の置換を含んでなる、方法。

40

【請求項19】

$R_3 = \text{CHO}$ である式(I)の化合物が、請求項16または17に記載の方法によって製造される、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

$R_3 = \text{CONR}_{2,9}R_{3,0}$ である請求項1に記載の式(I)の化合物を製造するための方法であって、

$R_3 = \text{CO}_2R_{2,8}$ である式(I)の化合物と、式 $\text{HNR}_{2,9}R_{3,0}$ のアミンとの反応を含んでなる、方法。

【請求項21】

50

$R_3 = CO_2R_{2.8}$ である式(I)の化合物が、請求項18または19に記載の方法によって製造される、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

$R_3 = (O(CH_2)_mO(CH_2)_p)_r(CH_2)_qR_{3.1}$ である請求項1に記載の式(I)の化合物を製造するための方法であって、

$R_3 = (O(CH_2)_mO(CH_2)_p)_r(CH_2)_qR_{3.1}$ である式(I)の化合物を得るための、 $R_3 = OH$ である式(I)の化合物のヒドロキシル官能基の置換を含んでなる、方法。

【請求項23】

$R_3 = OH$ である式(I)の化合物が、 $R_3 = CHO$ である式(I)の化合物のアルデヒド官能基の還元によって製造される、請求項22に記載の方法。

10

【請求項24】

$R_3 = NR_{2.6}R_{2.7}$ である請求項1に記載の式(I)の化合物を製造するための方法であって、

式 $HNR_{2.6}R_{2.7}$ のアミンの存在下での、 $R_3 = CHO$ である式(I)の化合物のアルデヒド官能基の還元的アミノ化を含んでなる、方法。

【請求項25】

$R_3 = CHO$ である式(I)の化合物が、請求項16または17に記載の方法によって製造される、請求項23または24に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なフラバグリン誘導体、それを製造するための方法、それを含有する医薬組成物および薬物としての、特に癌の治療におけるその使用を目的として有する。

【背景技術】

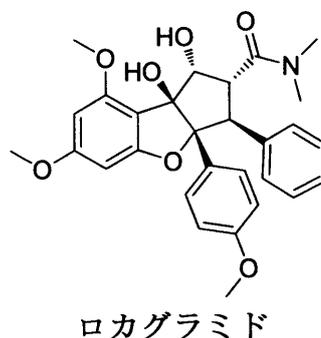
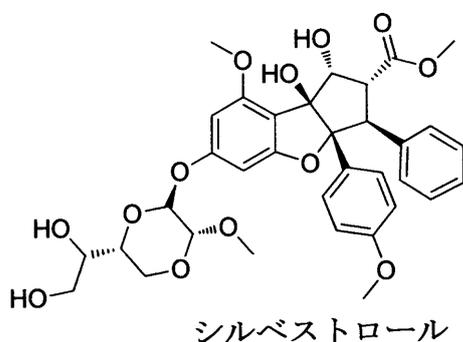
【0002】

フラバグリンは、独特なシクロペンタ[b]ベンゾフラン骨格を含んでなる天然物のファミリーであり、そのメンバーにはシルベストロールおよびロカグラミドが含まれる。

【0003】

【化1】

30



40

【0004】

このファミリーは、特に抗増殖活性を含む多くの生物学的特性を有する(Hausott et al. Int. J. Cancer: 109, 933-940 (2004))。この癌細胞株の増殖を阻害する能力は、シルベストロールなどのこれらのメンバーのうちあるものに関しては、ヘリカーゼ eIF4A の不活性化を介したタンパク質合成の阻害に関連付けられている(Cencic et al. PloS ONE 2009, 4(4): e5223)。これらの特性は、例えば癌などの過増殖性疾患の治療における潜在的適用に関して興味深いものとする。いくつかの試み(Ribeiro et al. Bioorg. Med. Chem. 20 (2012) 1857-1864; Liu et al. J. Med. Chem. 2012, 55, 8859-8878)にも関わらず、これまでのところ、薬物としての使用に至るに十分な能力を示した天然物またはフ

50

ラバグリン誘導体はない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

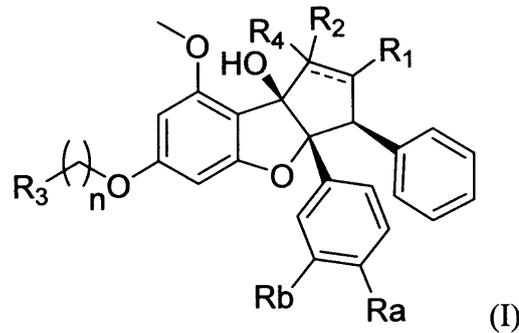
よって、本発明は、特に抗癌治療としての適用に有利な抗増殖活性を有する新規なフラバグリン誘導体に関する。従って、本発明者らは、予期しないことに、シクロペンタ[b]ベンゾフラン骨格の実質的修飾、または一連の修飾がシルベストロールよりも強力で、より高い抗腫瘍活性を有する化合物をもたらすことを示した。

【課題を解決するための手段】

【0006】

よって、本発明は、下記の一般式(I)の化合物：

【化2】



[式中、

【化3】

==

は、一重結合または二重結合を表し、

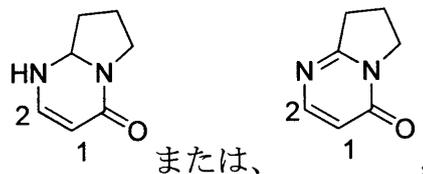
- nは、1~10の間の整数を表し、

- R₁は、CO₂R₁₀、CONH₂、NR₁₁R₁₂、NR₁₃COR₁₄、NR₁₅CONR₁₆R₁₇、NR₁₈CSNR₁₉R₂₀、NR₂₁SO₂R₂₂、NR₂₃CO₂R₂₄または優先的には、場合により置換されていてもよいトリアゾールおよびオキサジアゾールから選択される場合により置換されていてもよいヘテロアリアルを表し、

- R₂は、OHを表し、あるいは

- R₁およびR₂は、それらが担持している炭素原子と一緒に、優先的には、場合により置換されていてもよいピリミジン、ピラゾール、ピラゾロン、オキサゾリン、イソキサゾリン、オキサザロン、オキサザランチオン、モルホリノンおよびオキサゼパン環から選択される、場合により置換されていてもよい複素環を形成し、前記場合により置換されていてもよい複素環は

【化4】



でなく、炭素1は基R₁を担持する炭素原子を示し、かつ、炭素2は基R₂を担持する炭素原子を示し、

- R₃は、H、OR₂₅、CHOHCH₂OH、CHO、N₃、NR₂₆R₂₇、CO

10

20

30

40

50

$z R_{28}$ 、 $CONR_{29}R_{30}$ 、 $NR_{38}COR_{39}$ 、 $(O(CH_2)_mO(CH_2)_p)_r(CH_2)_qR_{31}$ 、 $(NR_{32}(CH_2)_wNR_{33}(CH_2)_x)_y(CH_2)_zR_{34}$ 、 $ONR_{84}R_{85}$ 、場合により置換されていてもよいアリーールまたは場合により置換されていてもよいヘテロアリーールを表し、

- R_4 は、
【化5】

==

が二重結合を表す場合には存在せず、 R_4 は

【化6】

10

==

が一重結合を表す場合にはHまたはOHを表し、

- $R_{10} \sim R_{30}$ 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{38} および R_{39} は、互いに独立に、Hまたは $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリーール、アリーール- $(C_1 - C_6)$ アルキルまたは $(C_1 - C_6)$ アルキル-アリーール基を表し、前記基は $(C_1 - C_6)$ アルキル、 OR_{35} および $NR_{36}R_{37}$ から選択される1以上の基で場合により置換されていてもよく、あるいは

- R_{11} および R_{12} 、または R_{16} および R_{17} 、または R_{19} および R_{20} 、または R_{26} および R_{27} 、または R_{29} および R_{30} は、それらが担持している窒素原子と一緒に場合により置換されていてもよい窒素含有複素環を形成し、

20

- R_{31} および R_{34} は、互いに独立に、H、 OR_{35} 、 $NR_{36}R_{37}$ 、 $ONR_{86}R_{87}$ または $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリーール、アリーール- $(C_1 - C_6)$ アルキル、または $(C_1 - C_6)$ アルキル-アリーール基を表し、前記基は $(C_1 - C_6)$ アルキル、 OR_{35} および $NR_{36}R_{37}$ から選択される1以上の基で場合により置換されていてもよく、

- $R_{35} \sim R_{37}$ および $R_{84} \sim R_{87}$ は、互いに独立に、Hまたは $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリーールまたはアリーール- $(C_1 - C_6)$ アルキル基を表し、 $-Ra$ は、ハロゲン原子(例えば、BrまたはCl)、CNまたは $(C_1 - C_6)$ アルコキシ基(例えば、メトキシ)を表し、

- Rb は、Hまたは $(C_1 - C_6)$ アルコキシ基(例えば、メトキシ)を表し、あるいは

30

- Ra および Rb は一緒に $-OCH_2O-$ 鎖を形成し、かつ、

- m 、 p 、 r 、 q 、 w 、 x 、 y 、 z は、互いに独立に、1~4の間の整数を表し、

ただし、 R_1 が CO_2R_{10} または $CONH_2$ を表し、かつ、 $n = 1$ または 2 の場合には、 R_3 は、 OR_{25} 、 $CHOHCH_2OH$ 、 CHO 、 N_3 、 $NR_{26}R_{27}$ 、 CO_2R_{28} 、 $CONR_{29}R_{30}$ 、 $NR_{38}COR_{39}$ 、 $(O(CH_2)_mO(CH_2)_p)_r(CH_2)_qR_{31}$ 、 $(NR_{32}(CH_2)_wNR_{33}(CH_2)_x)_y(CH_2)_zR_{34}$ または $ONR_{84}R_{85}$ を表し、ここで、 $R_{25} = H$ であって、その鏡像異性体もしくはラセミ混合物などのその鏡像異性体の混合物のうちの1つの形態である化合物、またはその薬学上許容可能な塩および/もしくは溶媒和物を目的として有する。

40

【0007】

好ましくは、 R_1 が CO_2R_{10} または $CONH_2$ を表す場合、 R_3 は OR_{25} 、 $CHOHCH_2OH$ 、 CHO 、 N_3 、 CO_2R_{28} 、 $CONR_{29}R_{30}$ 、 $NR_{38}COR_{39}$ 、 $(O(CH_2)_mO(CH_2)_p)_r(CH_2)_qR_{31}$ 、 $(NR_{32}(CH_2)_wNR_{33}(CH_2)_x)_y(CH_2)_zR_{34}$ または $ONR_{84}R_{85}$ を表し、 $R_{25} = H$ である。

【発明を実施するための形態】

【0008】

本発明において、「薬学上許容可能な」とは、一般に安全、非毒性で、生物学的にもその他の点でも望ましくないものでなく、かつ、獣医学的ならびにヒト薬学的使用に許容可

50

能な医薬組成物の製造において有用なものを意味する。

【0009】

化合物の「薬学上許容可能な塩および/または溶媒和物」とは、本明細書に定義されるように薬学上許容可能であり、かつ、親化合物の所望の薬理活性を有する塩および/または溶媒和物を意味する。

【0010】

薬学上許容可能な塩としては、特に、

(1) 塩酸、臭化水素酸、リン酸、および硫酸などの薬学上許容可能な無機酸を伴って形成される；または酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、コハク酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ステアリン酸、および乳酸などの薬学上許容可能な有機酸を伴って形成される薬学上許容可能な酸付加塩、ならびに

(2) 親化合物中に存在する酸プロトンが金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオンまたはアルミニウムイオンにより置換されているか；またはリシン、およびアルギニンなどの薬学上許容可能な有機塩基が；またはナトリウム、水酸化カリウム、および水酸化カルシウムなどの薬学上許容可能な無機塩基が配位している場合に形成される薬学上許容可能な塩基付加塩が含まれる。

【0011】

これらの塩は、従来の化学法に従って、塩基性または酸性官能基と対応する酸または塩基を含有する本発明による化合物から製造され得る。

【0012】

本発明による化合物の薬学的使用に許容可能な溶媒和物には、本発明による化合物を製造するための方法の最終工程中に1または複数の反応溶媒とともに形成されるものなどの従来の溶媒和物が含まれる。例として、水とともに（通常、水和物と呼ばれる）またはエタノールとともに形成される溶媒和物が挙げられる。

【0013】

「鏡像異性体」とは、互いに重ね合わせることでできない鏡像である化合物を意味する。

【0014】

等量の、反対のキラリティーの2つの個々の鏡像異性型を含有する混合物は「ラセミ混合物」と呼ばれる。

【0015】

「(C₁ - C₆)アルキル」とは、本発明の意味の範囲内で、1~6個の炭素原子を含んでなる飽和、直鎖または分岐型炭化水素鎖を意味する。例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチルまたはヘキシル基が挙げられる。

【0016】

「(C₁ - C₆)アルコキシ」基とは、本発明の意味の範囲内で、酸素原子を介してその分子の残部に連結されている上記で定義される(C₁ - C₆)アルキル基を意味する。例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシまたはtert-ブトキシ基が挙げられる。それは特にメトキシ基である。

【0017】

「アリール」とは、本発明の意味の範囲内で、好ましくは6~10個の炭素原子を含んでなり、かつ、1または2個の縮合環を含んでなり得る芳香族炭化水素基を意味する。例として、フェニルまたはナフチルが挙げられる。有利には、それはフェニルである。

【0018】

「ヘテロアリール」とは、本発明の意味の範囲内で、1以上の、特に、1または2個の縮合炭化水素環を含んでなり、そこで1以上、有利には1~4個、いっそうより有利には1または2個の炭素原子が、硫黄、窒素および酸素原子から選択されるヘテロ原子でそれ

10

20

30

40

50

ぞれ置換されている芳香族基を意味する。例示的ヘテロアリアル基としては、フリル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルおよびインジル基が挙げられる。

【0019】

「複素環」とは、本発明の意味の範囲内で、1または2個の縮合環を含んでなり、そこで1以上、有利には1~4個、いっそうより有利には1または2個の炭素原子が、酸素、窒素および硫黄から選択されるヘテロ原子でそれぞれ置換されている飽和、不飽和または芳香族炭化水素基を意味する。有利には、この複素環は5~10個の炭素原子およびヘテロ原子を含んでなる。例として、フラン、ピロール、チオフェン、チアゾール、トリアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソキサゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラゾロン、オキサゾリン、イソキサゾリン、オキサザランオン、オキサザランチオン、モルホリノン、オキサゼパン、キナゾリン、キノリン、キノキサリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドリン、インドリジン、ベンゾチアゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾピラン、ベンズオキサゾール、ベンゾ[1,3]ジオキサゾール、ベンズイソキサゾール、ベンズイミダゾール、クロマン、クロメン、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソキサゾール、イソキノリン、ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、フロ[2,3-c]ピリジン、2,3-ジヒドロ-1H-インデン、[1,3]ジオキソロ[4,5-c]ピリジン、ピロロ[1,2-c]ピリミジン、ピロロ[1,2-a]ピリミジン、テトラヒドロナフタレンおよびベンゾ[b][1,4]オキサジン環が挙げられる。

【0020】

「窒素含有複素環」とは、本発明の意味の範囲内で、少なくとも1個の窒素原子を含んでなり、好ましくは飽和型の上記で定義される複素環を意味する。それは特に、場合により窒素原子に加えて、好ましくは酸素および窒素から選択される別のヘテロ原子を含んでなる5または6員を有する環であり得る。それは特に、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンまたはピロリジン基である。

【0021】

「アリアル-(C₁-C₆)アルキル」は、本発明の意味の範囲内で、上記で定義されるアルキル基を介してその分子の残部に連結され、かつ、1~6個、有利には1~4個、好ましくは1または2個の炭素原子を含んでなる、上記で定義されるアリアル基を意味する。それは特に、ベンジルまたはフェネチル基である。

【0022】

「(C₁-C₆)アルキル-アリアル」とは、本発明の意味の範囲内で、上記で定義されるアリアル基を介してその分子の残部に連結されている、上記で定義される(C₁-C₆)アルキル基を意味する。例として、トリル基(CH₃Ph)が挙げられる。

【0023】

「場合により置換されていてもよい」とは、本発明の意味の範囲内で、対象とする基が、特に、ハロゲン原子、SO₂、CN、NO₂、OR₉₅、SR₉₆、NR₉₇R₉₈、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキル-アリアル、アリアル-(C₁-C₆)アルキル、複素環またはアリアル基[ここで、R₉₅~R₉₈は、互いに独立に、Hまたは(C₁-C₆)アルキル、アリアル、アリアル-(C₁-C₆)アルキルもしくは(C₁-C₆)アルキル-アリアル基を表し、前記基は(C₁-C₆)アルキル、OR₉₉およびNR₁₀₀R₁₀₁から選択される1以上の基で場合により置換されていてもよく、R₉₉~R₁₀₁は互いに独立にHまたは(C₁-C₆)アルキル基を表し、あるいはR₉₇およびR₉₈は、それらが担持している窒素原子と一緒に、場合により置換されていてもよい窒素含有複素環を形成している]から選択され得る1以上の置換基場合により置換されていてもよいことを意味する。

【0024】

10

20

30

40

50

好ましくは、 $R_{95} \sim R_{98}$ は、互いに独立に、Hまたは($C_1 - C_6$)アルキル、アリール、アリール-($C_1 - C_6$)アルキルもしくは($C_1 - C_6$)アルキル-アリール基、好ましくは、Hまたは($C_1 - C_6$)アルキル基を表し、あるいは R_{97} および R_{98} は、それらが担持している窒素原子と一緒に、($C_1 - C_6$)アルキル基で場合により置換されていてもよい窒素含有複素環を形成し、前記複素環は、特に、場合により、窒素原子に加えて、酸素および窒素から選択される別のヘテロ原子を含んでなる5または6員を有する複素環、例えば、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンまたはピロリジン基である。

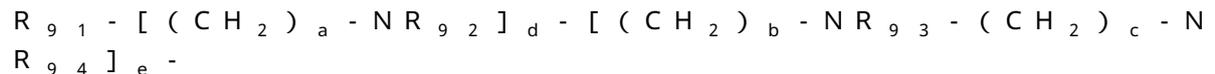
【0025】

「ハロゲン原子」とは、本発明の意味の範囲内で、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子を意味する。それは特に、塩素または臭素原子である。

10

【0026】

「ポリアミン」は、本発明の意味の範囲内で、4~15個の炭素原子を含んでなり、これらの炭素原子のうち少なくとも2個が窒素原子で置換され、2個の窒素原子は隣接位に位置し得ない直鎖炭化水素鎖を意味する。前記ポリアミンは特に、下式：



を有してよく、ここで、a、bおよびcは互いに独立に1~5の間の整数を表し、かつ、dおよびeはそれぞれ0、1または2を表すが同時に0を表すことはなく、かつ、dは、e=0の場合には1を表し、かつ、 $R_{91} \sim R_{94}$ は、Hまたは($C_1 - C_6$)アルキル、アリール、($C_1 - C_6$)アルキル-アリールもしくはアリール-($C_1 - C_6$)アルキル基を表す。

20

【0027】

有利には、nは1~4の間である。

【0028】

特定の実施形態によれば、 $R_a = (C_1 - C_6)$ アルコキシ、例えばOMeであり、かつ、 $R_b = H$ である。

【0029】

特に有価なクラスの化合物は、

-

30

【化7】

==

が一重結合を表し、

- R_1 が CO_2R_{10} または $CONH_2$ 、特に CO_2R_{10} を表し、- R_3 が OR_{25} 、 $CHOHCH_2OH$ 、 CHO 、 N_3 、 $NR_{26}R_{27}$ 、 CO_2R_{28} 、 $CONR_{29}R_{30}$ 、 $NR_{38}COR_{39}$ 、 $(O(CH_2)_mO(CH_2)_p)_r(CH_2)_qR_{31}$ 、 $(NR_{32}(CH_2)_wNR_{33}(CH_2)_x)_y(CH_2)_zR_{34}$ 、 $ONR_{84}R_{85}$ 、場合により置換されていてもよいアリールまたは場合により置換されていてもよいヘテロアリール、特に、 OR_{25} 、 $CHOHCH_2OH$ 、 CHO 、 N_3 、 CO_2R_{28} 、 $CONR_{29}R_{30}$ 、 $NR_{38}COR_{39}$ 、 $(O(CH_2)_mO(CH_2)_p)_r(CH_2)_qR_{31}$ 、 $(NR_{32}(CH_2)_wNR_{33}(CH_2)_x)_y(CH_2)_zR_{34}$ 、 $ONR_{84}R_{85}$ 、場合により置換されていてもよいアリールまたは場合により置換されていてもよいヘテロアリールを表し、かつ

40

- R_4 がHを表す、

式(I)の化合物に相当する。

【0030】

この場合、 R_{10} は、有利にはHまたはメチルなどの($C_1 - C_6$)アルキル基を表す。

50

【0031】

好ましくは、 R_3 は、 OR_{25} 、 $CHOHCH_2OH$ 、 CHO 、 N_3 、 $NR_{26}R_{27}$ 、 CO_2R_{28} 、 $CONR_{29}R_{30}$ 、 $NR_{38}COR_{39}$ 、 $(O(CH_2)_mO(CH_2)_p)_r(CH_2)_qR_{31}$ 、 $(NR_{32}(CH_2)_wNR_{33}(CH_2)_x)_y(CH_2)_zR_{34}$ または $ONR_{84}R_{85}$; 特に、 OR_{25} 、 $CHOHCH_2OH$ 、 CHO 、 N_3 、 $NR_{26}R_{27}$ 、 CO_2R_{28} 、 $CONR_{29}R_{30}$ 、 $(NR_{32}(CH_2)_wNR_{33}(CH_2)_x)_y(CH_2)_zR_{34}$ または $ONR_{84}R_{85}$; 有利には、 $NR_{26}R_{27}$ 、 $CONR_{29}R_{30}$ 、 $(NR_{32}(CH_2)_wNR_{33}(CH_2)_x)_y(CH_2)_zR_{34}$ または $ONR_{84}R_{85}$ を表し、ここで、 $R_{25} \sim R_{34}$ 、 R_{38} 、 R_{39} 、 R_{84} および R_{85} は上記で定義される通りであり、特に、 R_{25} は上記で定義される通りであり、有利には、 H または $(C_1 - C_6)$ アルキル基、特に H を表し、

R_{26} および R_{27} は、 H または $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、アリール- $(C_1 - C_6)$ アルキルもしくは $(C_1 - C_6)$ アルキル-アリール基、好ましくは、 H または $(C_1 - C_6)$ アルキル基を表し、あるいは R_{26} および R_{27} は、それらが担持している窒素原子と一緒に、 $(C_1 - C_6)$ アルキル基で場合により置換されていてもよい窒素含有複素環を形成し、前記複素環は、特に、窒素原子に加えて、酸素および窒素から選択される別のヘテロ原子を場合により含んでなってもよい5または6員を有する複素環、例えば、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンまたはピロリジン基であり、

特に、 R_{26} および R_{27} は、それらが担持している窒素原子と一緒に、 $(C_1 - C_6)$ アルキル基で場合により置換されていてもよい窒素含有複素環を形成し、前記複素環は、特に、窒素原子に加えて、酸素および窒素から選択される別のヘテロ原子を場合により含んでなってもよい5または6員を有する複素環、例えば、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンまたはピロリジン基であり、

R_{28} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{38} および R_{39} は、互いに独立に、 H または $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、アリール- $(C_1 - C_6)$ アルキルもしくは $(C_1 - C_6)$ アルキル-アリール基、好ましくは、 H または $(C_1 - C_6)$ アルキル基を表し、 R_{29} および R_{30} は、 H または $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、アリール- $(C_1 - C_6)$ アルキルもしくは $(C_1 - C_6)$ アルキル-アリール基、好ましくは、 H または $(C_1 - C_6)$ アルキル基を表し、あるいは R_{29} および R_{30} は、それらが担持している窒素原子と一緒に、 $(C_1 - C_6)$ アルキル基で場合により置換されていてもよい窒素含有複素環を形成し、前記複素環は、特に、窒素原子に加えて、酸素および窒素から選択される別のヘテロ原子を場合により含んでなってもよい5または6員を有する複素環、例えば、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンまたはピロリジン基であり、かつ

R_{31} は、 H 、 OR_{35} 、 $NR_{36}R_{37}$ 、 $ONR_{86}R_{87}$ または $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、アリール- $(C_1 - C_6)$ アルキルまたは $(C_1 - C_6)$ アルキル-アリール基、好ましくは、 H 、 OR_{35} または $(C_1 - C_6)$ アルキル基を表し、 R_{34} は、 H 、 OR_{35} 、 $NR_{36}R_{37}$ 、 $ONR_{86}R_{87}$ または $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、アリール- $(C_1 - C_6)$ アルキルまたは $(C_1 - C_6)$ アルキル-アリール基、好ましくは、 H 、 $NR_{36}R_{37}$ または $(C_1 - C_6)$ アルキル基を表し、かつ

$R_{35} \sim R_{37}$ および $R_{84} \sim R_{87}$ は上記で定義され、有利には、 H または $(C_1 - C_6)$ アルキル基を表す。

【0032】

R_3 は、有利には、 OR_{25} 、 $CHOHCH_2OH$ 、 CHO 、 N_3 、 CO_2R_{28} 、 $CONR_{29}R_{30}$ 、 $NR_{38}COR_{39}$ 、 $(O(CH_2)_mO(CH_2)_p)_r(CH_2)_qR_{31}$ 、 $(NR_{32}(CH_2)_wNR_{33}(CH_2)_x)_y(CH_2)_zR_{34}$ または $ONR_{84}R_{85}$; 特に、 OR_{25} 、 $CHOHCH_2OH$ 、 CHO 、 N_3 、 CO_2R_{28} 、 $CONR_{29}R_{30}$ 、 $(NR_{32}(CH_2)_wNR_{33}(CH_2)_x)_y(CH_2)_zR_{34}$ または $ONR_{84}R_{85}$; 有利には、 $CONR_{29}R_{30}$ 、 $(NR_{32}(CH_2)_wNR_{33}(CH_2)_x)_y(CH_2)_zR_{34}$ または $ONR_{84}R_{85}$ も表し得、こ

10

20

30

40

50

ここで、 $R_{25} \sim R_{34}$ 、 R_{38} 、 R_{39} 、 R_{84} および R_{85} は上記で定義される通りであり、特に、

- R_{25} は上記で定義される通りであり、有利には、Hまたは($C_1 - C_6$)アルキル基、特に、Hを表し、

- R_{28} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{38} および R_{39} は、互いに独立に、Hまたは($C_1 - C_6$)アルキル、アリール、アリール-($C_1 - C_6$)アルキルもしくは($C_1 - C_6$)アルキル-アリール基、好ましくは、Hまたは($C_1 - C_6$)アルキル基を表し、
- R_{29} および R_{30} は、Hまたは($C_1 - C_6$)アルキル、アリール、アリール-($C_1 - C_6$)アルキルもしくは($C_1 - C_6$)アルキル-アリール基、好ましくは、Hまたは($C_1 - C_6$)アルキル基を表し、あるいは R_{29} および R_{30} は、それらが担持している窒素原子と一緒に、($C_1 - C_6$)アルキル基で場合により置換されていてもよい窒素含有複素環を形成し、前記複素環は、特に、窒素原子に加えて、酸素および窒素から選択される別のヘテロ原子を場合により含んでなってもよい5または6員を有する複素環、例えば、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンまたはピロリジン基であり、かつ

- R_{31} は、H、 OR_{35} 、 $NR_{36}R_{37}$ 、 $ONR_{86}R_{87}$ または($C_1 - C_6$)アルキル、アリール、アリール-($C_1 - C_6$)アルキルもしくは($C_1 - C_6$)アルキル-アリール基、好ましくは、H、 OR_{35} または($C_1 - C_6$)アルキル基を表し、

- R_{34} は、H、 OR_{35} 、 $NR_{36}R_{37}$ 、 $ONR_{86}R_{87}$ または($C_1 - C_6$)アルキル、アリール、アリール-($C_1 - C_6$)アルキルもしくは($C_1 - C_6$)アルキル-アリール基、好ましくは、H、 $NR_{36}R_{37}$ または($C_1 - C_6$)アルキル基を表し、かつ

- $R_{35} \sim R_{37}$ および $R_{84} \sim R_{87}$ は上記で定義される通りであり、有利には、Hまたは($C_1 - C_6$)アルキル基を表す。

【0033】

別の特に有価なクラスの化合物は、

【化8】

==

が一重結合を表し、

- R_1 が $NR_{11}R_{12}$ 、 $NR_{13}COR_{14}$ 、 $NR_{15}CONR_{16}R_{17}$ 、 $NR_{18}CSNR_{19}R_{20}$ または $NR_{21}SO_2R_{22}$ を表し、かつ R_4 が H を表す式(I)の化合物に相当する。

【0034】

好ましくは、 R_3 は上記で定義される通りであり、好ましくは、 R_3 は H を表す。

【0035】

$R_{11} \sim R_{22}$ は上記で定義される通りであり、好ましくは、 $R_{11} \sim R_{22}$ は、互いに独立に、H、または($C_1 - C_6$)アルキル、 OR_{35} および $NR_{36}R_{37}$ から選択される、好ましくは、 OR_{35} および $NR_{36}R_{37}$ から選択される1以上の基、例えば $NR_{36}R_{37}$ で場合により置換されていてもよい($C_1 - C_6$)アルキル基を表し、あるいは

R_{11} および R_{12} 、または R_{16} および R_{17} 、または R_{19} および R_{20} は、それらが担持している窒素原子と一緒に、($C_1 - C_6$)アルキル基で場合により置換されていてもよい窒素含有複素環を形成し、前記複素環は、特に、窒素原子に加えて、酸素および窒素から選択される別のヘテロ原子を場合により含んでなってもよい5または6員を有する複素環、例えば、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンまたはピロリジン基である。

【0036】

好ましくは、 $R_{11} \sim R_{22}$ は、互いに独立に、 H 、または($C_1 - C_6$)アルキル、 OR_{35} および $NR_{36}R_{37}$ から選択される、好ましくは、 OR_{35} および NR

10

20

30

40

50

$R_{3,6}$ から選択される 1 以上の基、例えば、 $NR_{3,6}$ $R_{3,7}$ で場合により置換されていてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル基を表す。

【0037】

別の特に有価なクラスの化合物は、

-

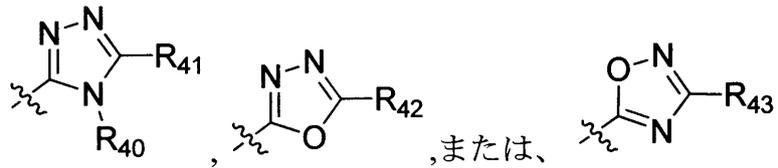
【化9】

==

が一重結合を表し、

- R_1 が

【化10】



を表し、

- R_4 が H を表し、

- R_{40} が H または ($C_1 - C_6$) アルキル、アリールもしくはアリール - ($C_1 - C_6$) アルキル基、特に、H または ($C_1 - C_6$) アルキル基、有利には、H を表し、-

$R_{41} \sim R_{43}$ が互いに独立に H または ($C_1 - C_6$) アルキル、アリール、アリール - ($C_1 - C_6$) アルキル、 OR_{44} 、 SR_{45} もしくは $NR_{46}R_{47}$ 基、特に、H または

($C_1 - C_6$) アルキル、 OR_{44} 、 SR_{45} もしくは $NR_{46}R_{47}$ 基、特に、($C_1 - C_6$) アルキル、 OR_{44} 、 SR_{45} または $NR_{46}R_{47}$ 基を表し、-

$R_{44} \sim R_{47}$ が互いに独立に H または ($C_1 - C_6$) アルキル、アリールもしくはアリール - ($C_1 - C_6$) アルキル基を表し、前記基は、($C_1 - C_6$) アルキル、 OR_{48} 、 NR_{49}

R_{50} およびポリアミンから選択される、特に、($C_1 - C_6$) アルキル、 OR_{48} および NR_{49}

R_{50} から選択される、特に、 OR_{48} および NR_{49} R_{50} から選択される 1 以上の基、例えば、 NR_{49} R_{50} で場合により置換されていてもよく、あるいは

- R_{46} および R_{47} が、それらが担持している窒素原子と一緒に ($C_1 - C_6$) アルキル基で場合により置換されていてもよい窒素含有複素環を形成し、かつ

- $R_{48} \sim R_{50}$ が互いに独立に H または ($C_1 - C_6$) アルキル、アリールもしくはアリール - ($C_1 - C_6$) アルキル基を表す

式 (I) の化合物に相当する。

【0038】

窒素含有複素環は、有利には、窒素原子に加えて、酸素および窒素から選択される別のヘテロ原子を場合により含んでなってもよい 5 または 6 員を有する複素環、例えば、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンまたはピロリジン基である。

【0039】

好ましくは、 $R_{44} \sim R_{47}$ は、互いに独立に、H、または ($C_1 - C_6$) アルキル、 OR_{48} 、 NR_{49} R_{50} およびポリアミンから選択される、特に、($C_1 - C_6$) アルキル、 OR_{48} および NR_{49} R_{50} から選択される、特に、 OR_{48} および NR_{49} R_{50} から選択される 1 以上の基、例えば、 NR_{49} R_{50} で場合により置換されていてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル基を表す。

【0040】

有利には、 R_3 は、H、 OR_{25} 、 $CHOHCH_2OH$ 、 CHO 、 N_3 、 $NR_{26}R_{27}$ 、 CO_2R_{28} 、 $CONR_{29}R_{30}$ 、 $NR_{38}COR_{39}$ 、 $(O(CH_2)_mO(C$

50

$H_2)_p)_r(C_2H_2)_qR_{31}$ 、 $(NR_{32}(C_2H_2)_wNR_{33}(C_2H_2)_x)_y(C_2H_2)_zR_{34}$ または $ONR_{84}R_{85}$; 特に、H、 OR_{25} 、 $CHOHCH_2OH$ 、 CHO 、 N_3 、 $NR_{26}R_{27}$ 、 CO_2R_{28} 、 $CONR_{29}R_{30}$ または $(NR_{32}(C_2H_2)_wNR_{33}(C_2H_2)_x)_y(C_2H_2)_zR_{34}$ を表し、ここで、 $R_{25} \sim R_{34}$ 、 R_{38} 、 R_{39} 、 R_{84} および R_{85} は上記で定義される通りであり、特に、 $-R_{25}$ は、H または $(C_1 - C_6)$ アルキル基、特に、H を表し、 $-R_{26}$ および R_{27} は、H または $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、アリール- $(C_1 - C_6)$ アルキルもしくは $(C_1 - C_6)$ アルキル-アリール基、好ましくは、H または $(C_1 - C_6)$ アルキル基を表し、あるいは R_{26} および R_{27} は、それらが担持している窒素原子と一緒に、 $(C_1 - C_6)$ アルキル基で場合により置換されていてもよい窒素含有複素環を形成し、前記複素環は、特に、窒素原子に加えて、酸素および窒素から選択される別のヘテロ原子を場合により含んでなってもよい5または6員を有する複素環、例えば、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンまたはピロリジン基であり、

10

$-R_{28}$ 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{38} および R_{39} は、互いに独立に、H または $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、アリール- $(C_1 - C_6)$ アルキルもしくは $(C_1 - C_6)$ アルキル-アリール基、好ましくは、H または $(C_1 - C_6)$ アルキル基を表し、 $-R_{29}$ および R_{30} は、H または $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、アリール- $(C_1 - C_6)$ アルキルもしくは $(C_1 - C_6)$ アルキル-アリール基、好ましくは、H または $(C_1 - C_6)$ アルキル基を表し、あるいは R_{29} および R_{30} は、それらが担持している窒素原子と一緒に、 $(C_1 - C_6)$ アルキル基で場合により置換されていてもよい窒素含有複素環を形成し、前記複素環は、特に、窒素原子に加えて、酸素および窒素から選択される別のヘテロ原子を場合により含んでなってもよい5または6員を有する複素環、例えば、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンまたはピロリジン基であり、かつ

20

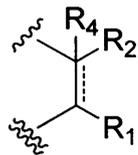
$-R_{31}$ は、H、 OR_{35} 、 $NR_{36}R_{37}$ 、 $ONR_{86}R_{87}$ または $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、アリール- $(C_1 - C_6)$ アルキルもしくは $(C_1 - C_6)$ アルキル-アリール基、好ましくは、H、 OR_{35} または $(C_1 - C_6)$ アルキル基を表し、 $-R_{34}$ は、H、 OR_{35} 、 $NR_{36}R_{37}$ 、 $ONR_{86}R_{87}$ または $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、アリール- $(C_1 - C_6)$ アルキルもしくは $(C_1 - C_6)$ アルキル-アリール基、好ましくは、H、 $NR_{36}R_{37}$ または $(C_1 - C_6)$ アルキル基を表し、かつ

30

$-R_{35} \sim R_{37}$ および $R_{84} \sim R_{87}$ は上記で定義される通りであり、有利には、H または $(C_1 - C_6)$ アルキル基を表す。

【0041】

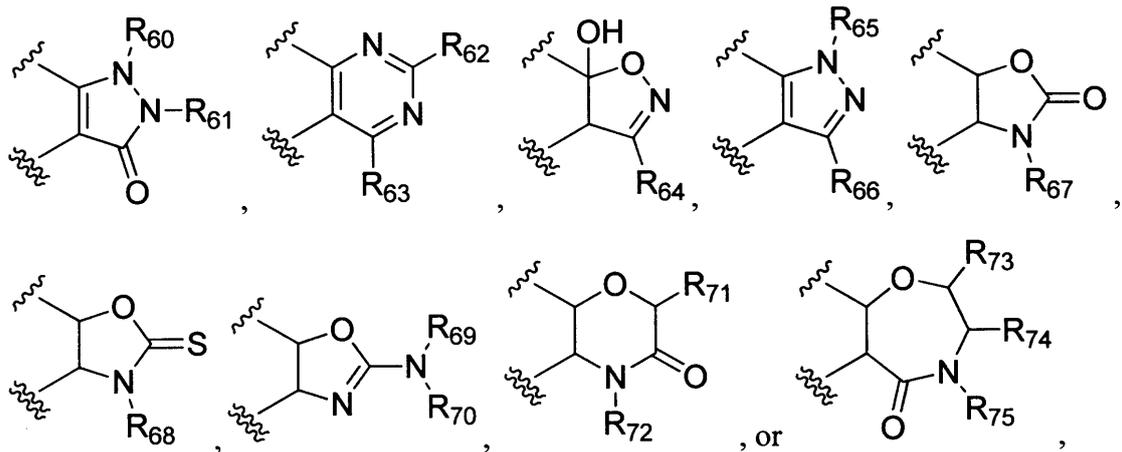
別の特に有価なクラスの化合物は、部分【化11】



40

が

【化12】



を表し、

- R_{60} 、 R_{61} 、 R_{65} 、 R_{67} 、 R_{68} 、 R_{72} および R_{75} は、互いに独立に、
Hまたは($C_1 - C_6$)アルキル、アリールもしくはアリール-($C_1 - C_6$)アルキル
基、特に、Hまたは($C_1 - C_6$)アルキル基、好ましくは、Hを表し、- R_{69} およ
び R_{70} は、互いに独立に、Hまたは($C_1 - C_6$)アルキル、アリールもしくはアリー
ル-($C_1 - C_6$)アルキル基を表し、あるいはそれらが担持している窒素原子と一緒に、
($C_1 - C_6$)アルキル基で場合により置換されていてもよい窒素含有複素環を形成し、

20

- R_{62} 、 R_{63} 、 R_{64} 、 R_{66} 、 R_{71} 、 R_{73} および R_{74} は、互いに独立に、
Hまたは($C_1 - C_6$)アルキル、アリール、アリール-($C_1 - C_6$)アルキル、OR
 R_{76} 、SR R_{77} もしくはNR R_{78} R R_{79} 基を表し、かつ- $R_{76} \sim R_{79}$ は、互いに独
立に、Hまたは($C_1 - C_6$)アルキル、アリール、アリール-($C_1 - C_6$)アルキル
もしくはCN基を表し、あるいは- R_{78} および R_{79} は、それらが担持している窒素
原子と一緒に、($C_1 - C_6$)アルキル基で場合により置換されていてもよい窒素含有複
素環を形成している

30

式(I)の化合物に相当する。

【0042】

窒素含有複素環は、有利には、窒素原子に加えて、酸素および窒素から選択される別の
ヘテロ原子を場合により含んでなってもよい5または6員を有する複素環、例えば、ピペ
リジン、ピペラジン、モルホリンまたはピロリジン基である。

【0043】

好ましくは、 R_{69} および R_{70} は、互いに独立に、Hまたは($C_1 - C_6$)アルキル
、アリールもしくはアリール-($C_1 - C_6$)アルキル基、特に、Hまたは($C_1 - C_6$
)アルキル基、特に、Hを表す。

【0044】

有利には、 R_{62} 、 R_{63} 、 R_{64} および R_{66} を表し、互いに独立に、Hまたは($C_1 - C_6$)
アルキル、OR R_{76} 、SR R_{77} もしくはNR R_{78} R R_{79} 基、特に、OR R_{76} 、
SR R_{77} またはNR R_{78} R R_{79} 基を表す。

40

【0045】

有利には、 R_{71} 、 R_{73} および R_{74} を表し、互いに独立に、Hまたは($C_1 - C_6$)
)アルキル、アリールもしくはアリール-($C_1 - C_6$)アルキル基、特に、Hまたは($C_1 - C_6$)
アルキル基、特に、Hを表す。

【0046】

$R_{76} \sim R_{79}$ は、特に、互いに独立に、($C_1 - C_6$)アルキル、アリール、アリー
ル-($C_1 - C_6$)アルキルまたはCN基、特に、($C_1 - C_6$)アルキル、アリールま

50

たはアリール - (C₁ - C₆) アルキル基を表す。

【0047】

特定の実施形態によれば、

【化13】

==

が一重結合を表す場合に、R₁ および R₂ は、それらが結合されているシクロペンタン環の同じ側の、好ましくは、それらもまたこのシクロペンタン環に結合されているOH、フェニルおよび m - R b - p - R a - フェニル基と反対の側に位置している。

【0048】

有利には、R₃ は、H、OR₂₅、CHOHCH₂OH、CHO、N₃、NR₂₆R₂₇、CO₂R₂₈、CONR₂₉R₃₀、NR₃₈COR₃₉、(O(CH₂)_mO(CH₂)_p)_r(CH₂)_qR₃₁、または(NR₃₂(CH₂)_wNR₃₃(CH₂)_x)_y(CH₂)_zR₃₄ または ONR₈₄R₈₅ ; 特に、H、OR₂₅、CHOHCH₂OH、CHO、N₃、NR₂₆R₂₇、CO₂R₂₈、CONR₂₉R₃₀ または (NR₃₂(CH₂)_wNR₃₃(CH₂)_x)_y(CH₂)_zR₃₄ を表し、ここで、R₂₅ ~ R₃₄、R₃₈、R₃₉、R₈₄ および R₈₅ は上記で定義される通りであり、特に、
- R₂₅ は、H または (C₁ - C₆) アルキル基、特に、H を表し、
- R₂₆ および R₂₇ は、H または (C₁ - C₆) アルキル、アリール、アリール - (C₁ - C₆) アルキルもしくは (C₁ - C₆) アルキル - アリール基、好ましくは、H または (C₁ - C₆)
(C₁ - C₆) アルキル基を表し、あるいは R₂₆ および R₂₇ は、それらが担持している窒素原子と一緒に、(C₁ - C₆) アルキル基で場合により置換されていてもよい窒素含有複素環を形成し、前記複素環は、特に、窒素原子に加えて、酸素および窒素から選択される別のヘテロ原子を場合により含んでなってもよい5または6員を有する複素環、例えば、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンまたはピロリジン基であり、

- R₂₈、R₃₂、R₃₃、R₃₈ および R₃₉ は、互いに独立に、H または (C₁ - C₆) アルキル、アリール、アリール - (C₁ - C₆) アルキルもしくは (C₁ - C₆) アルキル - アリール基、好ましくは、H または (C₁ - C₆) アルキル基を表し、
- R₂₉ および R₃₀ は、H または (C₁ - C₆) アルキル、アリール、アリール - (C₁ - C₆) アルキルもしくは (C₁ - C₆) アルキル - アリール基、好ましくは、H または (C₁ - C₆)
(C₁ - C₆) アルキル基を表し、あるいは R₂₉ および R₃₀ は、それらが担持している窒素原子と一緒に、(C₁ - C₆) アルキル基で場合により置換されていてもよい窒素含有複素環(nitrogen-containing heterocycle)を形成し、前記複素環は、特に、窒素原子に加えて、酸素および窒素から選択される別のヘテロ原子を場合により含んでなってもよい5または6員を有する複素環、例えば、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンまたはピロリジン基であり、かつ

- R₃₁ は、H、OR₃₅、NR₃₆R₃₇、ONR₈₆R₈₇ または (C₁ - C₆) アルキル、アリール、アリール - (C₁ - C₆) アルキルもしくは (C₁ - C₆) アルキル - アリール基、好ましくは、H、OR₃₅ または (C₁ - C₆) アルキル基を表し、
- R₃₄ は、H、OR₃₅、NR₃₆R₃₇、ONR₈₆R₈₇ または (C₁ - C₆) アルキル、アリール、アリール - (C₁ - C₆) アルキルもしくは (C₁ - C₆) アルキル - アリール基、好ましくは、H、NR₃₆R₃₇ または (C₁ - C₆) アルキル基を表し、かつ

- R₃₅ ~ R₃₇ および R₈₄ ~ R₈₇ は上記で定義される通りであり、有利には、H または (C₁ - C₆) アルキル基を表す。

【0049】

本発明の化合物は、以下に例示される化合物 1 ~ 55 であって、その鏡像異性体もしくはラセミ混合物などのその鏡像異性体の混合物のうちの1つの形態、およびその薬学上許容可能な塩および/または溶媒和物から選択され得る。

【0050】

10

20

30

40

50

本発明はまた、薬物として使用するための、特に、癌の治療を意図した上記で定義される式 (I) の化合物を目的として有する。

【 0 0 5 1 】

本発明はまた、特に癌の治療を意図した薬物の製造のための上記で定義される式 (I) の化合物の使用に関する。

【 0 0 5 2 】

本発明はまた、癌を治療するための方法であって、それを必要とするヒトに有効用量の上記で定義される式 (I) の化合物を投与することを含んでなる方法に関する。

【 0 0 5 3 】

癌は、より詳しくは、この場合、結腸癌、乳癌、腎臓癌、肝臓癌、膵臓癌、前立腺癌、
10 膠芽腫、非小細胞肺癌、神経芽腫、炎症性筋線維芽細胞腫瘍、びまん性大 B 細胞リンパ腫
または未分化大細胞リンパ腫であり得る。

【 0 0 5 4 】

本発明はまた、上記で定義される少なくとも 1 種の式 (I) の化合物と少なくとも 1 種の薬学上許容可能な賦形剤を含んでなる医薬組成物に関する。

【 0 0 5 5 】

本発明による医薬組成物は、特に、経口投与用または注射による投与用に処方されてよく、前記組成物はヒトを含む哺乳動物に意図される。

【 0 0 5 6 】

有効成分は、従来の医薬担体と混合された単位投与形で動物またはヒトに投与され得る
20 。有効成分としての本発明の化合物は、1日1回の単回用量で与える、またはその日に数
用量、例えば、等量で1日2回投与する 0 . 0 1 m g ~ 1 0 0 0 m g の間の用量で使用され
得る。1日当たりの投与用量は有利には 5 m g ~ 5 0 0 m g の間、いっそうより有利に
は 1 0 m g ~ 2 0 0 m g の間である。これらの範囲を超える用量を使用する必要がある場
合もあり、それは当業者には自明であろう。

【 0 0 5 7 】

本発明による医薬組成物は、抗癌薬などの少なくとも 1 つの他の有効成分をさらに含んでなり得る。

【 0 0 5 8 】

本発明はまた、同時、個別または逐次使用のための組合せ製剤としての、
30

(i) 上記で定義される少なくとも 1 種の式 (I) の化合物と、

(i i) 抗癌薬などの少なくとも 1 種の他の有効成分

を含んでなる医薬組成物を目的として有する。

【 0 0 5 9 】

本発明はまた、薬物として使用するための、特に、癌の治療を意図した上記で定義される医薬組成物に関する。

【 0 0 6 0 】

本発明はまた、癌を治療するための方法であって、それを必要とするヒトに有効量の上記で定義される医薬組成物を投与することを含んでなる方法に関する。

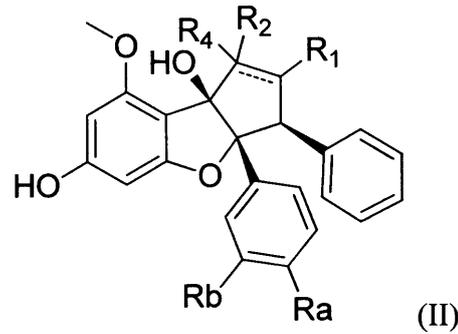
【 0 0 6 1 】

本発明はまた、本発明による式 (I) の化合物を製造するための方法を目的として有する。
40

【 0 0 6 2 】

$R_3 = H$ である本発明による式 (I) の化合物を製造するための第 1 の方法は、下式 (I I) :

【化14】



10

(式中、 R_a 、 R_b 、 R_1 、 R_2 および R_4 は上記で定義される通り)の化合物を光延条件下で、 n が上記で定義される通りである式 $H-(CH_2)_nOH$ のアルコールと反応させることを含んでなる。

【0063】

このような反応は、DEAD(アゾジカルボン酸ジエチル)またはDMEAD(ビス(2-メトキシエチル)アゾジカルボキシレート)および PPh_3 の存在下で行える。

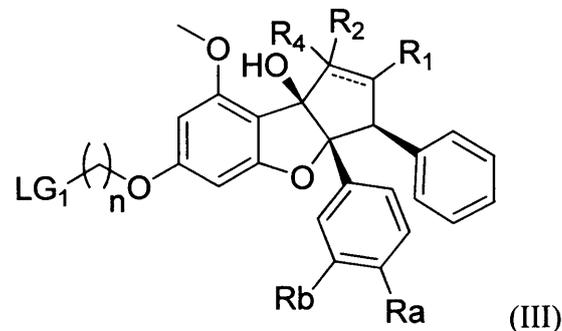
【0064】

$R_3 = N_3$ 、 $NR_{38}COR_{39}$ または $NR_{26}R_{27}$ である本発明による式(I)の化合物を製造するための第2の方法は、

20

(a1) $R_3 = N_3$ である式(I)の化合物を得るための、下式(III)：

【化15】



30

(式中、 R_a 、 R_b 、 R_1 、 R_2 、 R_4 および n は上記で定義された通りであり、かつ、 LG_1 はハロゲン原子または活性化ヒドロキシル官能基などの脱離基を表す)の化合物と式 MN_3 (M はアルカリ金属または $SiRR'R''$ 基を表し、ここで、 R 、 R' および R'' は互いに独立に (C_1-C_6) アルキルまたはアリール基を表す)のアジドとの反応、(b1) $R_3 = NH_2$ である式(I)の化合物を得るための、場合により工程(a1)に従って得られた、 $R_3 = N_3$ である式(I)の化合物のアジド官能基の還元、(c1) $R_3 = NR_{38}COR_{39}$ または $NR_{26}R_{27}$ であり、かつ、 R_{26} および R_{27} のうち少なくとも1つが水素原子を表さない式(I)の化合物を得るための、場合により工程(b1)に従って得られた、 $R_3 = NH_2$ の式(I)の化合物の置換を含んでなる。

40

【0065】

工程(a1)：

「脱離基」とは、本発明の意味の範囲内で、求核置換反応の際に求核試薬で容易に置換され得る化学基を意味し、前記求核試薬は本場合ではアジドである。このような脱離基は、より詳しくは、塩素などのハロゲン原子またはスルホネートなどの臭素原子であり得る。スルホネートは特に $-OSO_2-R_{90}$ 基であってよく、ここで、 R_{90} は (C_1-C_6) アルキル、アリール、アリール- (C_1-C_6) アルキルまたは (C_1-C_6) アルキル-アリール基を表し、前記基はフッ素原子などの1以上のハロゲン原子で場合により

50

置換されていてもよい。スルホネートは特にメシレート($-OS(O_2)-CH_3$)、トリフレート($-OS(O)_2-CF_3$)またはトシレート($-OS(O)_2-(p-Me-C_6H_4)$)であり得る。

【0066】

脱離基はまた、例えば、DPPA(ジフェニルホスフィンアジド)およびDBU(1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン)の存在下で活性化されたアルコール(OH)官能基であってもよい。

【0067】

アルカリ金属は、特に、Na、KまたはLiであり得る。

【0068】

R、R'およびR''はそれぞれ、特に、互いに独立に、メチルまたはフェニル基、特に、メチルを表す。

【0069】

Mは、特に、NaまたはSiMe₃を表す。

【0070】

工程(b1):

アジド還元工程は、特に、水素の存在下で行える。パラジウム炭素などの水素化触媒が使用され得る。

【0071】

工程(c1):

R₃ = NR₂₆R₂₇である場合、アミン官能基の置換は、当業者に周知の方法、特に、R₂₆LG₄および/またはR₂₇LG₅(ここで、LG₄およびLG₅はそれぞれ互いに独立に脱離基を表す)の存在下での求核置換反応により行える。このような反応は有利には、塩基の存在下で行われる。R₂₆およびR₂₇が水素原子を表さない場合には、基R₂₆およびR₂₇を連続的に導入するために2回の連続反応を行えばよい。

【0072】

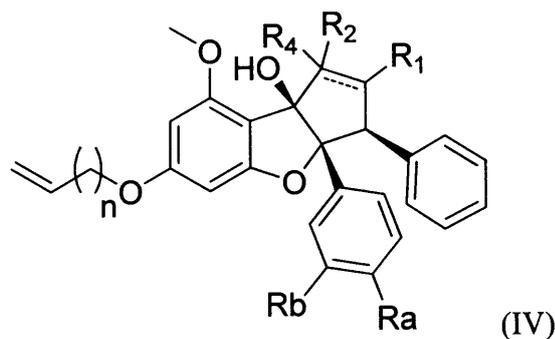
NR₃₈COR₃₉の場合、この工程は、当業者に周知の方法、例えば、ペプチドカップリングまたは式R₃₉COCl塩化アシルの使用により行える。

【0073】

R₃ = CHOHCH₂OH、CHO、CO₂R₂₈、CONR₂₉R₃₀、OR₂₅、(O(CH₂)_mO(CH₂)_p)_r(CH₂)_qR₃₁、NR₂₆R₂₇または(NR₃₂(CH₂)_wNR₃₃(CH₂)_x)_y(CH₂)_zR₃₄である本発明による式(I)の化合物を製造するための第3の方法は、

(a2) R₃ = CHOHCH₂OHである式(I)の化合物を得るための、下式(IV):

【化16】



(式中、Ra、Rb、R₁、R₂、R₄およびnは請求項1に定義される通り)の化合物のビニル官能基の二水酸化反応、

(b2) R₃ = CHOである式(I)の化合物を得るための、場合により工程(a2)に

10

20

30

40

50

従って得られた、 $R_3 = \text{CHOHCH}_2\text{OH}$ である式(I)の化合物の CHOHCH_2OH 基の酸化開裂、

(c2) $R_3 = \text{CO}_2\text{H}$ である式(I)の化合物を得るための、場合により工程(b2)に従って得られた、 $R_3 = \text{CHO}$ である式(I)の化合物のアルデヒド官能基の酸化、

(d2) $R_3 = \text{CO}_2\text{R}_{28}$ および R_{28}H である式(I)の化合物を得るための、場合により工程(c2)に従って得られた、 $R_3 = \text{CO}_2\text{H}$ である式(I)の化合物のカルボン酸官能基の置換、

(e2) $R_3 = \text{CONR}_{29}\text{R}_{30}$ である式(I)の化合物を得るための、場合により工程(b2)または(c2)に従って得られた、 $R_3 = \text{CO}_2\text{R}_{28}$ である式(I)の化合物と式 $\text{HNR}_{29}\text{R}_{30}$ のアミンとの反応、

(f2) $R_3 = \text{OH}$ である式(I)の化合物を得るための、場合により工程(b2)に従って得られた、 $R_3 = \text{CHO}$ である式(I)の化合物のアルデヒド官能基の還元、

(g2) $R_3 = \text{OR}_{25}$ または $(\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2)_p)_r(\text{CH}_2)_q\text{R}_{31}$ 、 $\text{NR}_{26}\text{R}_{27}$ であり、 R_{25}H である式(I)の化合物を得るための、場合により工程(f2)に従って得られた、 $R_3 = \text{OH}$ である式(I)の化合物のヒドロキシル官能基の置換、

(h2) $R_3 = \text{NR}_{26}\text{R}_{27}$ である式(I)の化合物を得るための、式 $\text{HNR}_{26}\text{R}_{27}$ のアミンの存在下での、場合により工程(b2)に従って得られた、 $R_3 = \text{CHO}$ である式(I)の化合物のアルデヒド官能基の還元的アミノ化を含んでなる。

【0074】

工程(a2)：

このような反応は、特に、 OsO_4 および NMO (4-メチルモルホリンN-オキシド)の存在下で行える。

【0075】

工程(b2)：

この反応は、特に、 NaIO_4 の存在下で行える。

【0076】

工程(c2)：

酸化条件は当業者に周知である。

【0077】

工程(d2)または(g2)：

このような反応は、当業者に周知の求核置換条件下で行える。カルボン酸官能基は、まず、特に、塩化アシルまたは無水型中で活性化させ得る。同様に、アルコール官能基は例えば、ハロゲン原子またはスルホネートなどの脱離基に変換させ得る。

【0078】

工程(e2)：

このような反応は、特に塩化アシルまたは無水型中でのカルボン酸官能基の活性化の後の求核置換により行える。

【0079】

工程(f2)：

還元条件は当業者に周知である。 NaBH_4 が特に還元剤として使用され得る。

【0080】

工程(h2)：

還元的アミノ化条件は当業者に周知である。このような反応は、還元剤としての NaBH_3OAc の存在下で行える。

【0081】

R_1 が

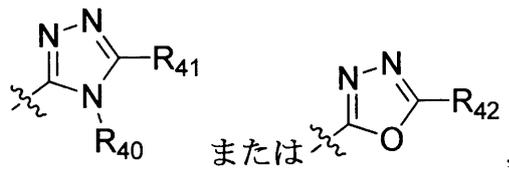
10

20

30

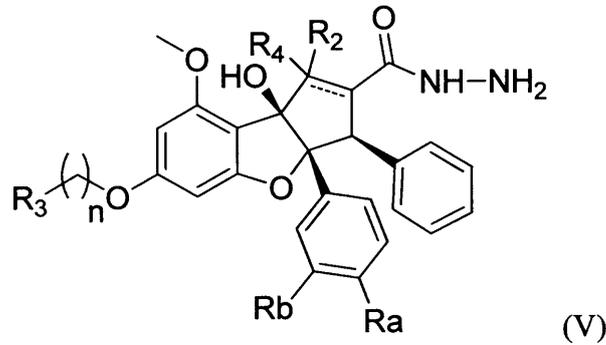
40

【化17】



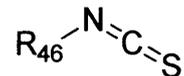
を表す本発明による式 (I) の化合物を製造するための第 4 の方法は、下式 (V) :

【化18】



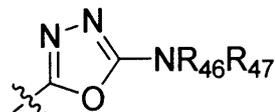
(式中、R a、R b、R₂、R₃、R₄ および n は上記で定義される通り) の化合物を
(1) 式 H a l - C N (式中、H a l は B r などのハロゲン原子、または式

【化19】



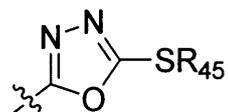
のイソチオシアネートを表す) のシアノゲンと、特に N a H C O₃ などの塩基の存在下で
反応させ、場合により次いで 1 以上の置換工程を行って、R₁ が

【化20】



を表す式 (I) の化合物を得ること、あるいは
(2) N a O H または K O H などの塩基の存在下で二硫化炭素 (C S₂) と反応させ、場
合により次いで 1 以上の置換工程を行って、R₁ が

【化21】



を表す式 (I) の化合物を得ること、あるいは
(3) トリエチルアミンなどの塩基の存在下でカルボニルジイミダゾールと反応させ、場
合により次いで 1 以上の置換工程を行って、R₁ が

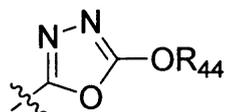
10

20

30

40

【化22】

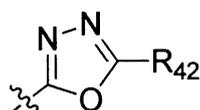


を表す式 (I) の化合物を得ること、あるいは

(4) 式 $R_{42}COOH$ (式中、 R_{42} は $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリールまたはアリール - $(C_1 - C_6)$ アルキル基を表す) のカルボン酸と、 $POCl_3$ の存在下で反応させて、 R_1 が

10

【化23】

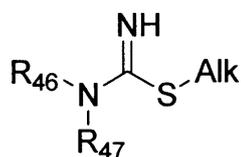


を表す式 (I) の化合物を得ること、あるいは

(5) $NaOH$ または KOH などの塩基の存在下で式

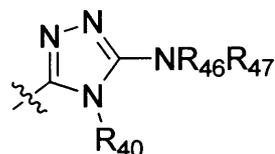
【化24】

20



(式中、 Alk は、 $(C_1 - C_6)$ アルキル基を表す) のイソチオ尿素と反応させ、場合により次いで 1 以上の置換工程を行って、 R_1 が

【化25】

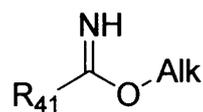


30

を表す式 (I) の化合物を得ること、あるいは

(6) トリエチルアミンなどの塩基の存在下で式

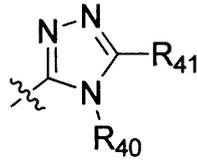
【化26】



40

(式中、 R_{41} は $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリールまたはアリール - $(C_1 - C_6)$ アルキル基を表し、かつ、 Alk は $(C_1 - C_6)$ アルキル基を表す) のイミデートと反応させ、場合により次いで 1 以上の置換工程を行って、 R_1 が

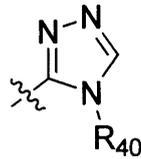
【化 27】



を表す式 (I) の化合物を得ること、あるいは
 (7) オルトギ酸トリエチルと反応させ、場合により次いで 1 以上の置換工程を行って、
 R_1 が

10

【化 28】



を表す式 (I) の化合物を得ること
 を含んでなる。

【0082】

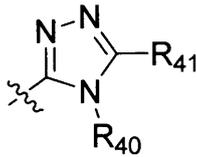
20

これらの種々の反応の反応条件は当業者に周知であり、一般に、以下の実験の節に例示
 される。同じことが置換反応にも当てはまる。

【0083】

R_1 が、 $R_{41} = H$ である

【化 29】



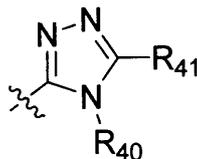
30

を表す場合、本発明による式 (I) の化合物は、 $R_1 = CONH_2$ である式 (I) の化合
 物をジメチル酢酸ジメチルホルムアミドと反応させた後、得られた生成物をヒドラジンと
 反応させることにより製造され得る。

【0084】

R_1 が、 $R_{41} = OR_{44}$ である

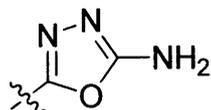
【化 30】



40

を表す本発明による式 (I) の化合物は、 $R_1 =$

【化 31】

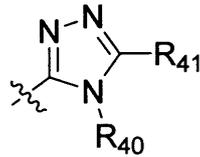


50

である式 (I) の化合物を KOH およびアルコール R_4-OH の存在下で反応させてアミノ - オキサジアゾールを転位することにより製造され得る。

【 0 0 8 5 】

R_1 が、 $R_{41} = SR_{45}$ である
【 化 3 2 】

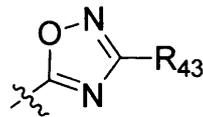


10

を表す本発明による式 (I) の化合物は、 $R_1 = COOH$ である式 (I) の化合物をチオセミカルバジドと反応させることにより製造され得る。

【 0 0 8 6 】

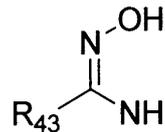
R_1 が
【 化 3 3 】



20

を表す本発明による式 (I) の化合物を製造するための第 5 の方法は、 $R_1 = CO_2R_{10}$ であり、かつ、 R_{10} が ($C_1 - C_6$) アルキル基を表す式 (I) の化合物を、 K_2CO_3 などの塩基の存在下で式

【 化 3 4 】

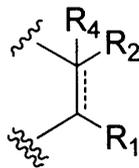


30

のヒドロキシ - イミドアミドと反応させることを含んでなる。

【 0 0 8 7 】

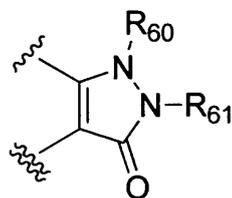
このような反応の反応条件は、本特許出願に例示される。
【 化 3 5 】



40

が

【 化 3 6 】



を表す本発明による式 (I) の化合物を製造するための第 6 の方法は、

50

【化37】

==

が二重結合を表し、 $R_1 = CO_2R_{10}$ 、 $R_2 = OH$ 、 $R_4 = H$ かつ $R_{10} = (C_1 - C_6)$ アルキルである式(I)の化合物を式 $H_2N - NH_2$ のヒドラジンと反応させ、場合により次いで1以上の置換工程を行うことを含んでなる。

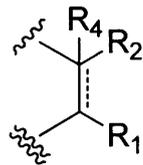
【0088】

ヒドラジンとのこのようなカップリング反応の反応条件は、本特許出願に例示される。当業者はまた置換反応をどのように行うかを知っている。

10

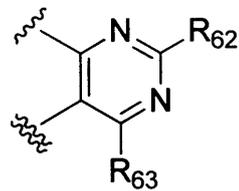
【0089】

【化38】



が

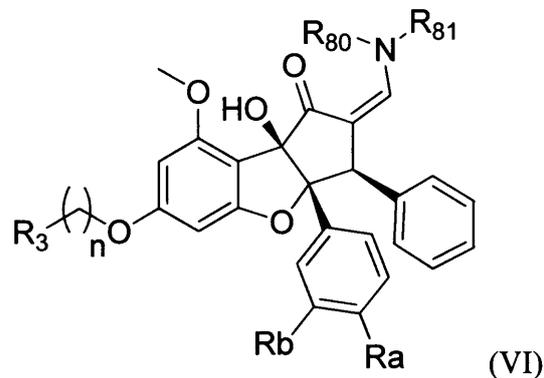
【化39】



20

を表す本発明による式(I)の化合物を製造するための第7の方法は、下式(VI)：

【化40】

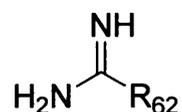


30

40

(式中、 R_a 、 R_b 、 R_3 および n は上記で定義される通りであり、かつ、 R_{80} および R_{81} は互いに独立に $(C_1 - C_6)$ アルキル基を表す)の化合物を式

【化41】



のグアニジン誘導体と反応させることを含んでなる。

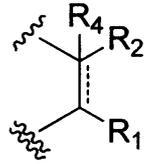
50

【 0 0 9 0 】

グアニジン誘導体とのこのようなカップリング反応の反応条件は、本特許出願に例示される。

【 0 0 9 1 】

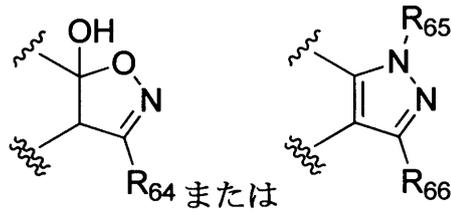
【 化 4 2 】



10

が

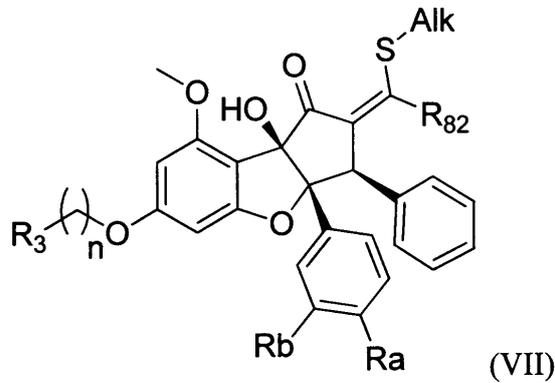
【 化 4 3 】



20

を表す本発明による式 (I) の化合物を製造するための第 8 の方法は、下式 (V I I) :

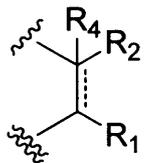
【 化 4 4 】



30

(式中、R_a、R_b、R₃ および n は上記で定義される通りであり、Alk は (C₁ - C₆) アルキル基を表し、かつ、R₈₂ は R₆₄ または R₆₆ を表す) の化合物を (1) トリエチルアミンなどの塩基の存在下で式 H O - N H₂ のヒドロキシルアミンと反応させて、

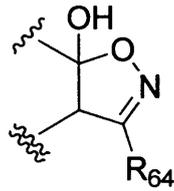
【 化 4 5 】



40

が

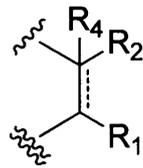
【化 4 6】



を表す式 (I) の化合物を得ること、あるいは
 (2) 式 $H_2N - NH_2$ のヒドラジンと反応させ、場合により次いで 1 以上の置換工程
 を行って、

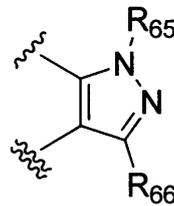
10

【化 4 7】



が

【化 4 8】



20

を表す式 (I) の化合物を得ること
 を含んでなる。

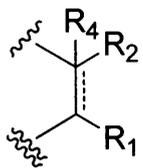
【 0 0 9 2】

これらのカップリング反応の反応条件は、特許出願に例示される。当業者はまた置換反
 応をどのように行うかを知っている。

30

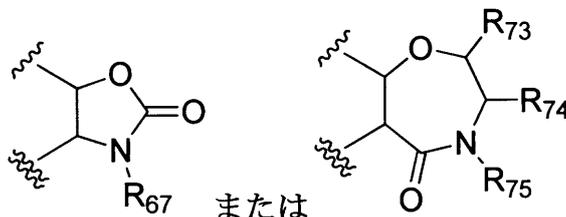
【 0 0 9 3】

【化 4 9】



が

【化 5 0】



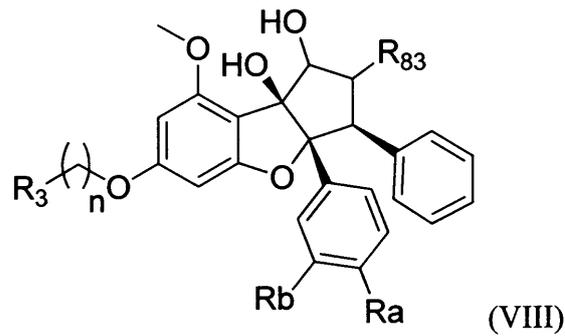
40

を表す本発明による式 (I) の化合物を製造するための第 9 の方法は、場合により活性化

50

形態の下式 (VIII) :

【化 5 1】

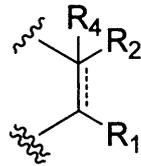


10

(式中、Ra、Rb、R₃およびnは上記で定義される通りであり、かつ、R₈₃はCO₂H基を表す)の化合物を

(1) クルチウス転位条件下でアジドと反応させ、場合により次いで1以上の置換工程を行って、

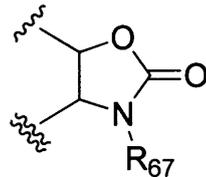
【化 5 2】



20

が

【化 5 3】

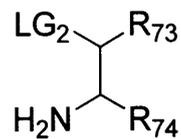


30

を表す式(I)の化合物を得ること、あるいは

(2) ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)などの塩基の存在下で式

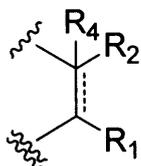
【化 5 4】



(式中、LG₂はハロゲンなどの脱離基を表す)のアミンと反応させ、場合により次いで1以上の置換工程を行い、

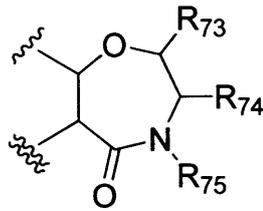
40

【化 5 5】



が

【化56】



を表す式(I)の化合物を得ることを含んでなる。

10

【0094】

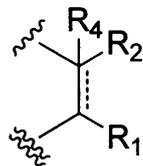
工程(1)のクルチウス転位は、当業者に周知の反応である。それは特に、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)、およびトリエチルアミンなどの塩基の存在下で行える。化合物(VIII)はより詳しくは基 $R_{83} = COOH$ を担持する。

【0095】

工程(2)および任意選択のそれに続く置換反応の反応条件は、当業者に周知である。

【0096】

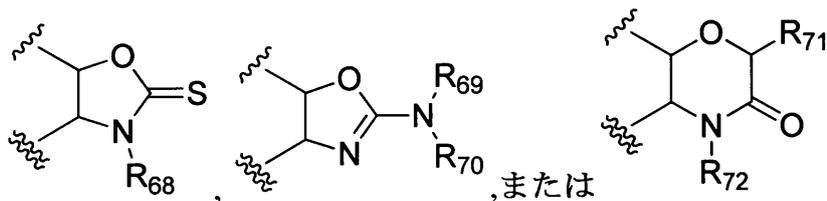
【化57】



20

が

【化58】



30

を表す式(I)の化合物を製造するための第10の方法は、

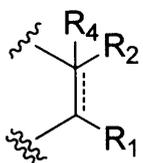
【化59】



が一重結合を表し、 $R_1 = NH_2$ 、 $R_2 = OH$ および $R_4 = H$ である式(I)の化合物を(1)炭酸ナトリウムなどの塩基の存在下で二硫化炭素(CS_2)と反応させ、場合により次いで1以上の置換工程を行って、

40

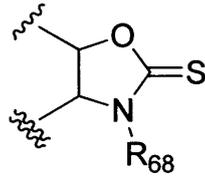
【化60】



が

50

【化 6 1】

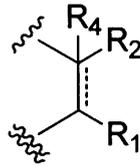


を表す式 (I) の化合物を得ること、あるいは

(2) NaHCO_3 などの塩基の存在下で式 $\text{Hal}-\text{CN}$ (式中、 Hal は Br などのハロゲン原子を表す) のシアノゲンと反応させ、場合により次いで 1 以上の置換工程を行っ

10

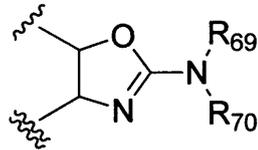
【化 6 2】



が

【化 6 3】

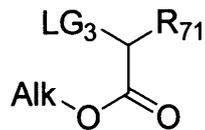
20



を表す式 (I) の化合物を得ること、あるいは

(3) NaH などの塩基の存在下で式

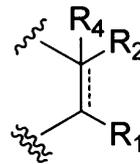
【化 6 4】



30

(式中、 Alk は ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) アルキル基を表し、かつ、 LG_3 は Cl などのハロゲン原子などの脱離基を表す) のエステルを反応させ、場合により 1 以上の置換工程を行って

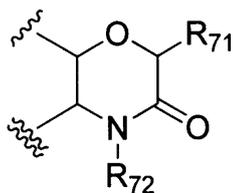
【化 6 5】



40

が

【化 6 6】



を表す式 (I) の化合物を得ることを含んでなる。

10

【 0 0 9 7 】

これらの工程および任意選択のそれに続く置換反応の反応条件は、当業者に周知である。

【 0 0 9 8 】

式 (I I) ~ (V I I I) の化合物は、従来技術または本特許出願に記載される方法により製造され得る。

【 0 0 9 9 】

上述の方法のうち1つのより得られる式 (I) の化合物は、例えば、抽出、溶媒蒸発または沈澱および濾過などの当業者に周知の方法により、反応媒体から分離され得る。

【 0 1 0 0 】

20

本化合物はまた、必要であれば、化合物が結晶性であれば再結晶化による、蒸留、シリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは高速液体クロマトグラフィー (H P L C) によるなどの当業者に周知の技術により精製され得る。

【 0 1 0 1 】

以下の実施例は本発明を説明するが、その範囲を限定しない。

【実施例】

【 0 1 0 2 】

1 - 本発明による化合物の合成

以下の実施例では下記の略号を使用する。

E S : エレクトロスプレー

30

H P L C : 高速液体クロマトグラフィー

H R M S : 高分解能質量スペクトル

L C M S : 質量分析連結液体クロマトグラフィー

N M R : 核磁気共鳴

R T : 室温

【 0 1 0 3 】

本発明による化合物の名称は A u t o n o m により割り当てた。

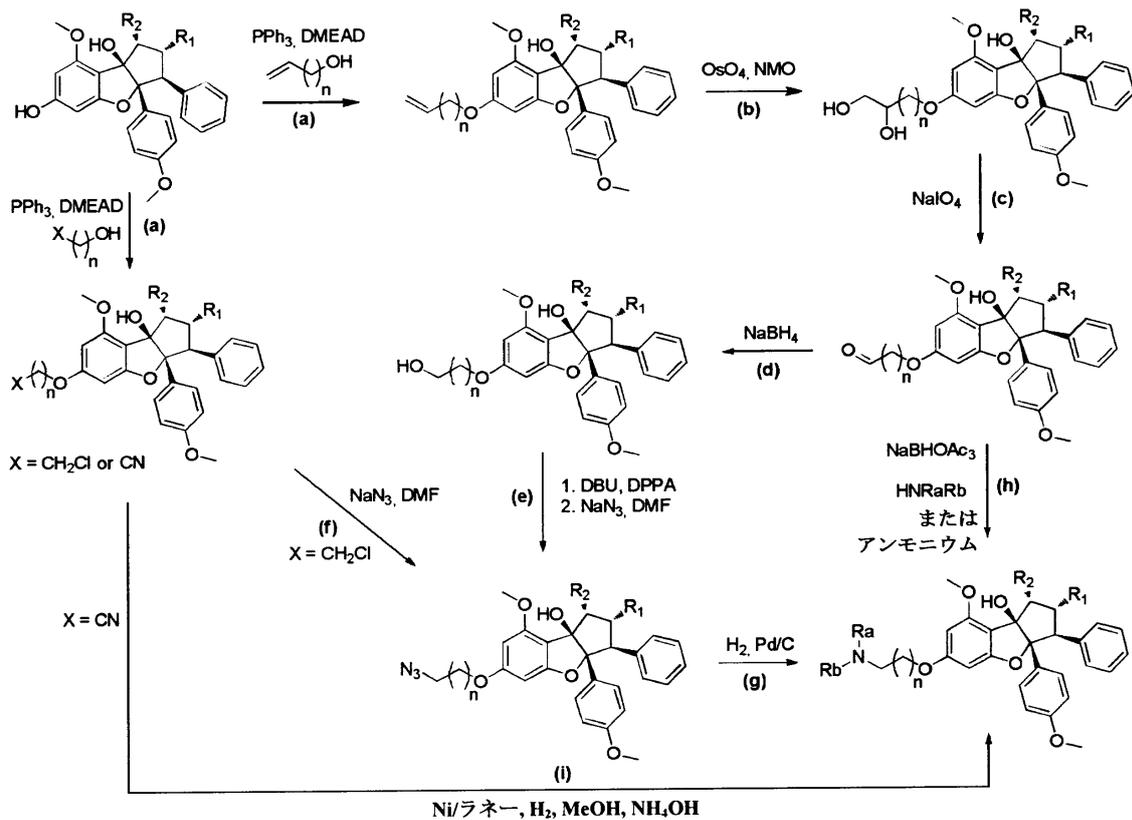
【 0 1 0 4 】

1 . 1 . R ₁ = C O ₂ M e 、 C O ₂ H または C O N H ₂ および R ₂ = O H である化合物

本発明による化合物は、下記の反応図に従って合成することができる。

40

【化67】



10

20

【0105】

(a) フェノールの置換反応のための手順 (例 $R_1 = \text{CO}_2\text{Me}$, $R_2 = \text{OH}$, $n = 3$ 、アルコール = 4-クロロ-1-ブタノール): 1リットルの丸底フラスコ内で、200 mLのトルエンに1, 6, 8b-トリヒドロキシ-8-メトキシ-3a-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-2, 3, 3a, 8b-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[*b*]ベンゾフラン-2-カルボン酸 *rac*-(1*R*, 2*R*, 3*S*, 3*aR*, 8*bS*)-メチル ($R_1 = \text{CO}_2\text{Me}$, $R_2 = \text{OH}$, 10.25 g, 21.42 mmol) を溶かした後、4-クロロ-1-ブタノール (12.57 mL, 107 mmol) および PPh_3 (28.1 g, 107 mmol) を加える。0 で、窒素下、155 mLのトルエンに溶かしたアゾジカルボン酸ビス(2-メトキシエチル) (DMEAD, 8.1 g, 120 mmol) を滴下する。0 で10分間、次いで、室温で4.5時間攪拌する。少量の水を加えた後、酢酸エチルで2回抽出し、 $\text{H}_2\text{O}/\text{NaCl}$ で1回洗浄し、次いで、有機相を MgSO_4 で乾燥させ、濾過した後に減圧下で蒸発させる。得られる橙色の油状物をジエチルエーテルに取ると白色沈澱が生じ、この白色沈澱を濾去し、濾液を蒸発させる。残渣を、溶出剤として80:20から50:50へのシクロヘキサン/AcOEt混合物を用い、シリカゲルで精製する。

30

40

【0106】

(b) 二水酸化反応のための手順 (例 $R_1 = \text{CO}_2\text{Me}$, $R_2 = \text{OH}$, $n = 3$): アルゴン雰囲気下、テトラヒドロフラン (THF, 17 mL) 中、(1*R*, 2*R*, 3*S*, 3*aR*, 8*bS*)-1, 8b-ジヒドロキシ-8-メトキシ-3a-(4-メトキシフェニル)-6-(ペンタ-4-エン-1-イルオキシ)-3-フェニル-2, 3, 3a, 8b-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[*b*]ベンゾフラン-2-カルボン酸 *rac*-メチル (1.4 g, 2.56 mmol) の溶液に、水 (2.5 mL) に溶かした4-メチルモルホリンN-オキシド-水和物 (NMO, 0.535 g, 3.84 mmol)、次いで、オスミウム酸 (3.24 mL, 0.512 mmol) を加える。室温で1時間、激しく磁気攪拌する。飽和 NaHSO_3 溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出し、有機相を Na_2S

50

O₄で乾燥させ、濾過し、その後、蒸発させる。残渣を、溶出剤として95 : 5から80 : 20へのCH₂Cl₂ / MeOH混合物を用い、シリカゲルで精製する。

【0107】

(c) 酸化開裂反応の手順(例 R₁ = CO₂Me、R₂ = OH、n = 3) : THF (1.5 mL) および水 (1.5 mL) 中、(1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 6 - ((4, 5 - ジヒドロキシペンチル) オキシ) - 1, 8b - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 rac - メチル (102 mg、0.176 mmol) の溶液に、0 で過ヨウ素酸ナトリウム (39 mg、1.05 当量) を加えた後、この混合物を室温に戻し、3時間、磁気攪拌する。水およびジクロロメタン (DCM) を加え、ジクロロメタンで3回、次いで、酢酸エチルで抽出する。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、その後、蒸発させる。この粗生成物をそれ以上精製せずに使用する。

10

【0108】

(d) アルデヒド還元反応のための手順(例 R₁ = CO₂Me、R₂ = OH、n = 3) : 丸底フラスコに、メタノール (50 mL) に溶かした (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 1, 8b - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (4 - オキソプトキシ) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 rac - メチル (2.66 g、4.85 mmol) を導入し、NaBH₄ (0.275 g、7.27 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌する。飽和NH₄Cl溶液 (75 mL) を加えた後、濃縮物を酢酸エチルで3回抽出する。有機相を合わせ、NaClで洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣を、溶出剤としてDCMから80 : 20 DCM / MeOHを用い、シリカゲルで精製する。

20

【0109】

(e) アルコールからアジドを合成するための手順(例 R₁ = CO₂Me、R₂ = OH、n = 3) : (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 1, 8b - ジヒドロキシ - 6 - (4 - ヒドロキシプトキシ) - 8 - メトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 rac - メチル (1 g、1.816 mmol) を含有する丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (8 mL) を加える。温度を0 に下げ、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA、0.866 mL、4.00 mmol) および1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデク - 7 - エン (DBU、0.706 mL、4.72 mmol) を加える。室温に戻し、1時間、磁気攪拌する。次に、粗生成物を蒸発させ、ジメチルホルムアミド (DMF、20 mL) で希釈し、アジ化ナトリウム (0.354 g、5.44 mmol) を加え、混合物を5時間110 に加熱する。減圧下でDMFを蒸発させ、残渣を、溶出剤として100 : 0から85 : 15へのCH₂Cl₂ / AcOEt混合物を用い、シリカゲルで精製する。

30

【0110】

(f) 塩素化化合物からアジドを合成するための手順(例 R₁ = CO₂Me、R₂ = OH、n = 3) : (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 6 - (4 - クロロプトキシ) - 1, 8b - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 rac - メチル (3.6 g、6.34 mmol) を含有する丸底フラスコにDMF (35 mL) を導入し、アジ化ナトリウム (0.825 g、12.69 mmol) を加え、この混合物を5時間110 で加熱する。減圧下でDMFを蒸発させ、残渣を、溶出剤として100 : 0から85 : 15へのCH₂Cl₂ / AcOEtを用い、シリカゲルで精製する。

40

【0111】

(g) アジド還元手順(例 R₁ = CO₂Me、R₂ = OH、n = 3) : 500 mLの

50

丸底フラスコ内で、6 - (4 - アジドブトキシ) - 1, 8 b - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3 a, 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 rac - (1 R, 2 R, 3 S, 3 a R, 8 b S) - メチル (3.65 g、6.34 mmol) をエタノール (68 mL) およびテトラヒドロフラン (68.0 mL) に溶かす。窒素下でパージした後、窒素下でパラジウム炭素 (1.350 g、1.268 mmol) を加える。反応混合物を水素雰囲気下に置き、室温で3時間攪拌する。エタノールおよびTHFを用い、パラジウムをダイカライト (登録商標) ケーク上で濾過し、濾液を減圧下で蒸発させる。得られた残渣を、溶出剤として30 : 70 シクロヘキサン / AcOEt、次いで、90 : 9 : 1 CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH (メタノール中7N) 混合物を用い、シリカゲルで精製する。

10

【0112】

(h) 還元的アミノ化手順 (例 R₁ = CO₂Me、R₂ = OH、n = 3) : 丸底フラスコに、1, 2 - ジクロロエタン (2 mL) およびメタノール (0.5 mL) に溶かした (1 R, 2 R, 3 S, 3 a R, 8 b S) - 1, 8 b - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (4 - オキソブトキシ) - 3 - フェニル - 2, 3, 3 a, 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 rac - メチル (0.050 g、0.091 mmol) を導入し、酢酸アンモニウム (5当量)、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.0当量) を加え、室温で18時間攪拌する。飽和NaHCO₃溶液を添加した後、DCMで希釈し、DCMで2回抽出し、次いで、有機相を合わせ、飽和NaCl溶液で洗浄し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣を、溶出剤として90 : 10 DCM / MeOH混合物を用い、シリカゲルで精製する。

20

【0113】

(i) ニトリル還元手順 (例 R₁ = CO₂Me、R₂ = OH、n = 3) : 水素化反応器内で、ラネーニッケル (100 mg、0.852 mmol)、rac - (1 R, 2 R, 3 S, 3 a R, 8 b S) - メチル - 6 - (3 - シアノプロポキシ) - 1, 8 b - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3 a, 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボキシレート (100 mg、0.183 mmol) およびMeOH中7N NH₄OH (5 mL) および少量のMeOH (= 使用した器具をすすぐ) を混合する。この混合物を水素雰囲気下に置き、室温で18時間攪拌する。0.45 μmアクロディスク (登録商標) で濾過した後、メタノールでよくすすぎ、蒸発させると白色固体が得られる (m = 101 mg、定量的収量)。

30

【0114】

これらの種々の手順により得られた化合物を以下に特徴付ける。

【0115】

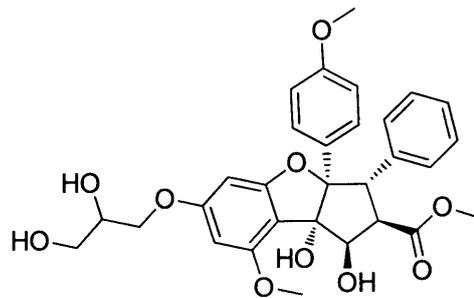
化合物 1

6 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 1, 8 b - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3 a, 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 rac - (1 R, 2 R, 3 S, 3 a R, 8 b S) - メチル

40

【0116】

【化68】



10

【0117】

白色固体、30.1 mg (31%) ; 1, 6, 8b - トリヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 rac - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - メチルから、アルコールとしてプロプ - 2 - エン - 1 - オールを用いるフェノール置換手順、次いで、二水酸化手順に従って得られる。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, ppm): 7.10 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.06 (m, 3H), 6.87 (m, 2H), 6.67 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 6.29 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.02 (d, 1H, $J=6.5\text{Hz}$), 4.30 (d, 1H, $J=14.1\text{Hz}$), 4.11 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.90 (dd, 1H, $J=6.6\text{Hz}$, 14.1Hz), 3.84 (dd, 1H, $J=3.6\text{Hz}$, 11.7Hz), 3.78 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.64 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 534.93 $[\text{M}-\text{OH}]^+$; LCMS (ES-, m/z): 596.83 $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$.

20

【0118】

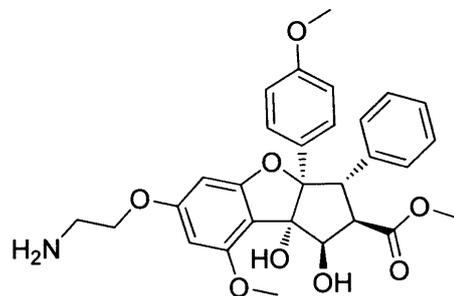
化合物 2

6 - (2 - アミノエトキシ) - 1, 8b - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 rac - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - メチル

【0119】

【化69】

30



【0120】

白色固体、16 mg (66%) ; 1, 6, 8b - トリヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 rac - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - メチルから、アルコールとして2 - クロロエタン - 1 - オールを用いるフェノール置換手順、次いで、アジド合成および還元手順に従って得られる。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, ppm): 7.12 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.05 (m, 3H), 6.83 (m, 2H), 6.67 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 6.20 (d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 6.10 (d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 5.02 (d, 1H, $J=6.7\text{Hz}$), 4.26 (d, 1H, $J=14.1\text{Hz}$), 3.84 (m, 6H), 3.71 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.87 (m, 2H); LCMS (ES+, m/z): 503.97 $[\text{M}-\text{OH}]^+$; LCMS (ES-, m/z): 565.87 $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$.

40

50

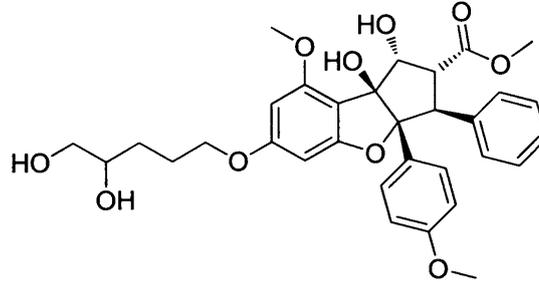
【 0 1 2 1 】

化合物 3

6 - ((4 , 5 - ジヒドロキシペンチル) オキシ) - 1 , 8 b - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 r a c - (1 R , 2 R , 3 S , 3 a R , 8 b S) - メチル

【 0 1 2 2 】

【 化 7 0 】



10

白色固体、1, 6, 8 b - トリヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 r a c - (1 R , 2 R , 3 S , 3 a R , 8 b S) - メチル から、アルコールとしてペント - 4 - エン - 1 - オールを用いるフェノール置換手順、次いで、二水酸化手順に従って得られる。

20

【 0 1 2 3 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, , ppm): 7.05 (m, 5H), 6.84 (m, 2H), 6.63 (m, 2H), 6.23 (d, 1H, $J=1.4\text{Hz}$), 6.09 (d, 1H, $J=1.4\text{Hz}$), 4.99 (d, 1H, $J=6.7\text{Hz}$), 4.25 (d, 1H, $J=4.1\text{Hz}$), 3.96 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.51 (dd, 1H, $J=2.8\text{Hz}$, 11.2Hz), 3.32 (dd, 1H, $J=7.6\text{Hz}$, 11.2Hz), 1.84 (m, 2H), 1.51 (m, 2H); LCMS (ES+, m/z): 563.0 $[\text{M}-\text{OH}]^+$; LCMS (ES-, m/z): 625.0 $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$.

【 0 1 2 4 】

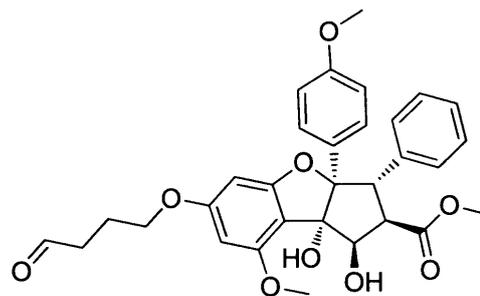
化合物 4

1 , 8 b - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (4 - オキソブトキシ) - 3 - フェニル - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 r a c - (1 R , 2 R , 3 S , 3 a R , 8 b S) - メチル

30

【 0 1 2 5 】

【 化 7 1 】



40

【 0 1 2 6 】

白色固体；化合物 3 から、酸化開裂手順に従って得られる。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, , ppm): 9.80 (s, 1H), 7.06 (m, 5H), 6.85 (m, 2H), 6.64 (m, 2H), 6.23 (d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 6.08 (d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 5.00 (d, 1H, $J=6.7\text{Hz}$), 4.

50

27 (d, 1H, J=14.1Hz), 3.99 (t, 2H, J=6.1Hz), 3.87 (dd, 1H, J=6.7Hz, 14.1Hz), 3.84 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.64 (dd, 2H, J=6.7Hz, 7.2Hz), 2.10 (m, 2H); LCMS (ES+, m/z): 530.98 [M-OH]⁺; LCMS (ES-, m/z): 592.97 [M+HCOO]⁻。

【0127】

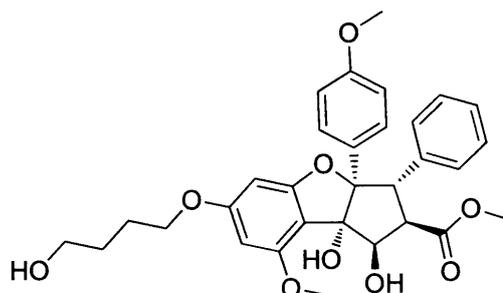
化合物 5

1, 8b - ジヒドロキシ - 6 - (4 - ヒドロキシブトキシ) - 8 - メトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 rac - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - メチル

10

【0128】

【化72】



20

【0129】

白色泡沫、1.72 g (64%) ; 化合物 4 から、還元手順に従って得られる。

¹H NMR (DMSO-D₆, 400MHz, ppm): 7.02 (m, 5H), 6.87 (d, 1H, J=7.4Hz), 6.58 (d, 2H, J=8.7Hz), 6.26 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.02 (d, 1H, J=5.0Hz), 4.68 (t, 1H, J=5.0Hz), 4.47 (t, 1H, J=5.0Hz), 4.13 (d, 1H, J=14.0Hz), 4.00 (t, 2H, J=6.5Hz), 3.91 (dd, 1H, J=5.0Hz, 14.0Hz), 3.73 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.58 (m, 2H); LCMS (ES+, m/z): 532.97 [M-OH]⁺; LCMS (ES-, m/z): 594.99 [M+HCOO]⁻。

【0130】

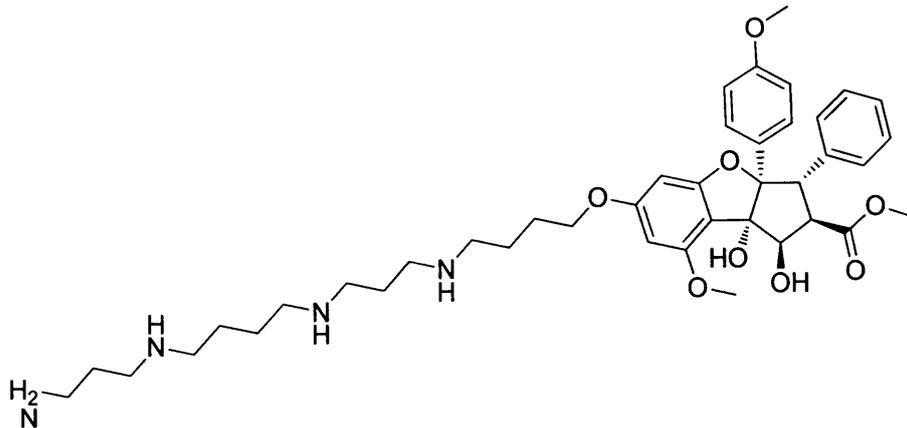
30

化合物 6

6 - (4 - ((3 - ((4 - ((3 - アミノプロピル) アミノ) ブチル) アミノ) プロピル) アミノ) ブトキシ) - 1, 8b - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 rac - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - メチル塩酸塩

【0131】

【化73】



10

【0132】

白色固体、20 mg (66%) ; 化合物4から、アミンとして(4-(3-アミノプロピル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピルカルバミン酸tert-ブチルを用いる還元的アミノ化手順に従って得られる。最終脱保護は[J. Org. Chem. 2006, 71, 9045-9050]に記載されている条件に従って行う。

20

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz, d, ppm): 7.03 (m, 5H), 6.87 (m, 2H), 6.59 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.12 (d, 1H, $J=14.4\text{Hz}$), 4.05 (m, 2H), 3.94 (dd, 1H, $J=14.4\text{Hz}$, 5.8Hz), 3.73 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.16 (m, 5H), 2.94 (m, 7H), 2.03-1.58 (m, 11H); HRMS: $\text{C}_{41}\text{H}_{59}\text{N}_4\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理論値735.4327 実測値735.4335。

【0133】

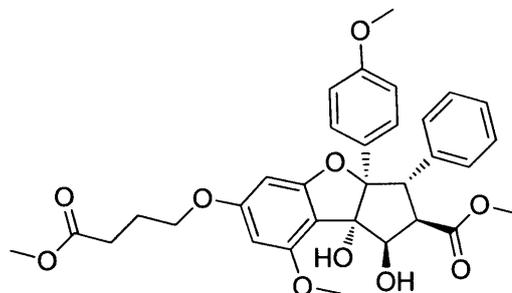
化合物7

1, 8b - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - (4 - メトキシ - 4 - オキソプロキシ) - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ[b]ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 rac - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - メチル

30

【0134】

【化74】



40

【0135】

白色固体、3.8 mg (7%) ; 化合物4から、次のように酸化を行うことにより得られる: アセトン(0.1 M)中、化合物4(1当量)および2-メチル-2-ブテン(4.5当量)の混合物に、水中 NaH_2PO_4 (3当量、0.5 M)の溶液、次いで、亜塩素酸ナトリウム(3当量)を加え、この反応混合物を18時間激しく攪拌する。この混合物を水および酢酸エチルで希釈し、水相のpHを、 HCl (1 N)を加えることにより6に調整し、次いで、有機相を抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し

50

、カルボン酸を白色泡沫の形態で得る。この化合物をメタノールおよびトルエンの 1 : 1 混合物 (0 . 0 5 M) に溶かした後、トリメチルシリルジアゾメタンを加え (4 当量) 、この反応混合物を室温で 1 8 時間攪拌する。次に、溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルで精製する。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm): 7.12 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.08 (m, 3H), 6.89 (m, 2H), 6.70 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 6.28 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 6.14 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 5.04 (d, 1H, $J=6.7\text{Hz}$), 4.32 (d, 1H, $J=14.1\text{Hz}$), 4.06 (t, 2H, $J=6.0\text{Hz}$), 3.92 (dd, 1H, $J=6.7\text{Hz}$, 14.1Hz), 3.89 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.57 (m, 2H), 2.16 (m, 2H); LCMS (ES+, m/z): 561.0 [M-OH] $^+$; LCMS (ES-, m/z): 622.9 [M+HCOO] $^-$ 。

10

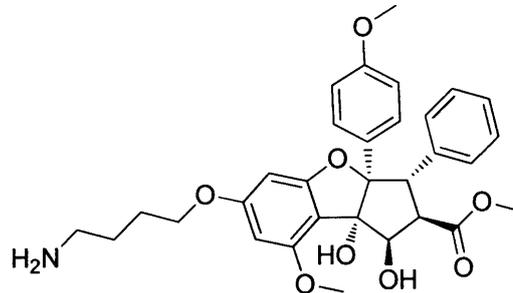
【 0 1 3 6 】

化合物 8

6 - (4 - アミノプロキシ) - 1 , 8 b - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 r a c - (1 R , 2 R , 3 S , 3 a R , 8 b S) - メチル

【 0 1 3 7 】

【 化 7 5 】



20

【 0 1 3 8 】

白色固体、45 mg (7 %) ; 化合物 5 から、アジド合成、次いで、アジド還元手順に従って得られ、この化合物はまた、1, 6, 8 b - トリヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 r a c - (1 R , 2 R , 3 S , 3 a R , 8 b S) - メチルから、アルコールとして 4 - クロロブタン - 1 - オールを用いるフェノール置換手順、次いで、アジド合成および還元手順に従って得てもよい。この化合物はまた、1, 6, 8 b - トリヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 r a c - (1 R , 2 R , 3 S , 3 a R , 8 b S) - メチルから、4 - ヒドロキシブタンニトリルを用いるフェノール置換手順、次いで、ニトリル還元手順に従って得てもよい。

30

40

^1H NMR (DMSO-D_6 , 400MHz, ppm): 7.02 (m, 5H), 6.87 (m, 2H), 6.59 (d, 2H, $J=8.9\text{Hz}$), 6.26 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 6.10 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 5.07 (bs, 1H), 5.01 (d, 1H, $J=4.4\text{Hz}$), 4.68 (m, 1H), 4.14 (d, 1H, $J=14.1\text{Hz}$), 3.99 (t, 2H, $J=6.5\text{Hz}$), 3.91 (dd, 5.7Hz, 14.1Hz), 3.73 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.60 (t, 2H, $J=6.5\text{Hz}$), 1.74 (m, 2H), 1.50 (m, 2H); LCMS (ES+, m/z): 550.0 [M+H] $^+$; LCMS (ES-, m/z): 593.98 [M+HCOO] $^-$ 。

【 0 1 3 9 】

化合物 5 0

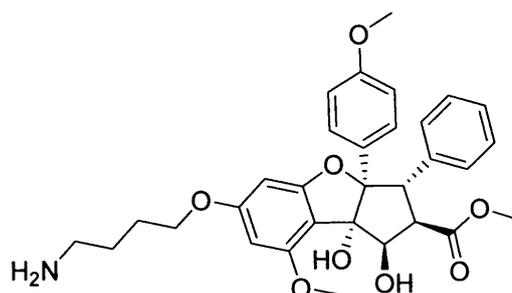
(1 R , 2 R , 3 S , 3 a R , 8 b S) - 6 - (4 - アミノプロキシ) - 1 , 8 b - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 , 3 , 3

50

a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸メチル

【 0 1 4 0 】

【 化 7 6 】



10

【 0 1 4 1 】

ページの固体、化合物 8 から、溶出剤として 50 : 50 : 0 . 05 ヘプタン / エタノール / BUA (ブチルアミン) 混合物を用い、キラルパック (登録商標) IC 4 . 6 x 250 mm DAICEL カラムカラムを用いる HPLC によりキラル分離により得られる。

化合物 8 と同一の NMR および質量 ; e . e . 93 % ; [α]_D²⁰ = - 54 . 0 ° (c 0 . 43 MeOH) 。

20

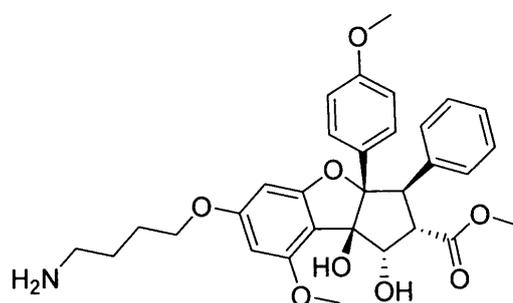
【 0 1 4 2 】

化合物 5 1

(1 S , 2 S , 3 R , 3 a S , 8 b R) - 6 - (4 - アミノブトキシ) - 1 , 8 b - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸メチル

【 0 1 4 3 】

【 化 7 7 】



30

【 0 1 4 4 】

ページの固体、化合物 8 から、溶出剤として 50 : 50 : 0 . 05 ヘプタン / エタノール / BUA 混合物を用い、キラルパック (登録商標) IC 4 . 6 x 250 mm DAICEL カラムを用いる HPLC によるキラル分離により得られる。

と同一の NMR および質量 ; e . e . 99 % ; [α]_D²⁰ = + 61 . 5 ° 化合物 8 (c 0 . 47 MeOH) 。

40

【 0 1 4 5 】

化合物 5 2

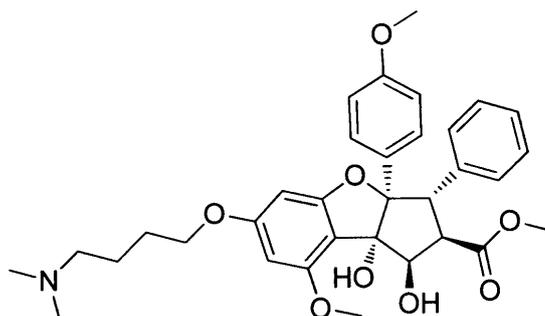
(1 R , 2 R , 3 S , 3 a R , 8 b S) - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) ブトキシ) - 1 , 8 b - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カ

50

ルボン酸 rac - メチル

【 0 1 4 6 】

【 化 7 8 】



10

【 0 1 4 7 】

白色固体、 $m = 40.5 \text{ mg}$ (38%) ; 塩素化合物から、以下の手順に従って得られる : 丸剤機で、DMF (1.5 mL) 中、6 - (4 - クロロプトキシ) - 1, 8 b - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3 a, 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 rac - (1 R, 2 R, 3 S, 3 a R, 8 b S) - メチル (100 mg、0.176 mmol) を混合し、次いで、水中 40% ジメチルアミン (501 μL 、3.95 mmol) を加える。1 時間 90 に加熱する。蒸発乾固させる。黄色油状物が得られる。溶出剤として 90 : 10 CH_2Cl_2 / MeOH 混合物を用い、シリカゲルで精製する。

20

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz, d, ppm): 7.01 (m, 5H), 6.86 (m, 2H), 6.58 (m, 2H), 6.28 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.045 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.96 (m, 2H), 2.64 (s, 6H), 1.76 (m, 4H); LCMS (ES+, m/z): 578.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$; LCMS (ES-, m/z): 622.01 $[\text{M}+\text{HCOO}^-]^-$ 。

【 0 1 4 8 】

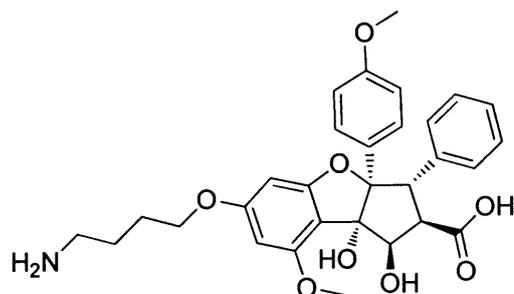
化合物 5 3

rac - (1 R, 2 R, 3 S, 3 a R, 8 b S) - 6 - (4 - アミノプトキシ) - 1, 8 b - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3 a, 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸

30

【 0 1 4 9 】

【 化 7 9 】



40

【 0 1 5 0 】

白色固体、366 mg (88%) ; 化合物 8 から得られる : 20 mL フラスコ内で、化合物 8 (500 mg、0.774 mmol) および K_2CO_3 (535 mg、3.87 mmol) をメタノール (5.00 mL) および水 (5 mL) に溶かす。70 で 4.5 時間攪拌し、室温に戻した後、粗生成物を蒸発させ、その後、残渣を、溶出剤として 50 : 50 : 4 CH_2Cl_2 / MeOH / 水混合物を用い、シリカで精製する。

50

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz, d, ppm): 7.02 (m, 5H), 6.89 (m, 2H), 6.58 (m, 2H), 6.28 (m, 1H), 6.07 (m, 1H), 4.98 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 1.74 (m, 4H); LCMS (ES+, m/z): 535.97 [M+H] $^+$; LCMS (ES-, m/z): 533.87 [M-H] $^-$.

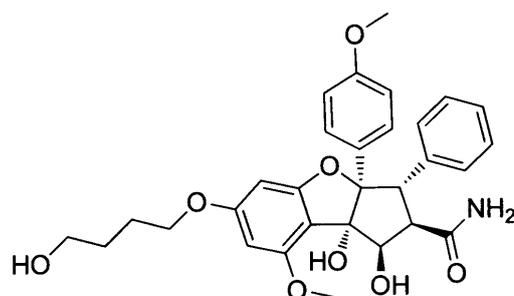
【0151】

化合物 5 4

rac - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 1, 8b - ジヒドロキシ - 6 - (4 - ヒドロキシブトキシ) - 8 - メトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド

【0152】

【化80】



【0153】

白色固体、475 mg (99%) ; 化合物 5 から、ヒドラジド合成手順 (上記参照) に従って得られ、次に、得られたヒドラジド (490 mg, 0.890 mmol) を、それを DMF (3 mL) および水 (3 mL) 中、ラネーニッケル (313 mg, 2.67 mmol) の懸濁液に加えることにより還元する。得られた混合物を 1.5 時間 100 に加熱する。室温に戻した後、ニッケルを濾過 (AcOEt, CH_2Cl_2 、MeOH) により除去し、濾液を減圧下で濃縮する。残渣を、溶出剤として 90 : 10 CH_2Cl_2 / MeOH 混合物を用い、シリカゲルで精製する。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz, d, ppm): 7.66 (s, 1H), 6.99 (m, 8H), 6.58 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.64 (d, 1H, J=3.2Hz), 4.54 (m, 1H), 4.69 (t, 1H, J=5.3Hz), 4.14 (d, 1H, J=14.0Hz), 3.99 (m, 1H), 3.78 (dd, 1H, J=5.3Hz, 14.0Hz), 3.72 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.46 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.57 (m, 2H); LCMS (ES+, m/z): 536.03 [M+H] $^+$.

【0154】

化合物 5 5

rac - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 6 - (4 - アミノブトキシ) - 1, 8b - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド

【0155】

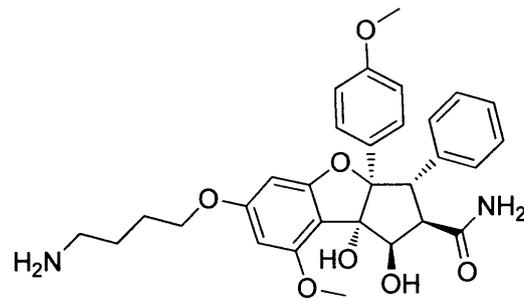
10

20

30

40

【化 8 1】



10

【 0 1 5 6 】

白色固体、105 mg (42%) : 化合物 54 から、アルコールからアジドを合成するための手順、次いで、アジド還元手順に従って得られる。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz, d, ppm): 8.42 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.97 (m, 3H), 6.59 (d, 2H, $J=8.9\text{Hz}$), 6.27 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 6.09 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 4.92 (bs, 1H), 4.66 (bs, 1H), 4.56 (d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$), 4.15 (d, 1H, $J=14.3\text{Hz}$), 4.01 (t, 2H, $J=6.0\text{Hz}$), 3.80 (dd, 1H, $J=6.0\text{Hz}$, 14.3Hz), 3.73 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.82 (t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.77 (m, 2H), 1.68 (m, 2H); LCMS (ES+, m/z): 535.02 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; LCMS (ES-, m/z): 579.02 [$\text{M}+\text{HCOO}^-$] $^-$ 。

20

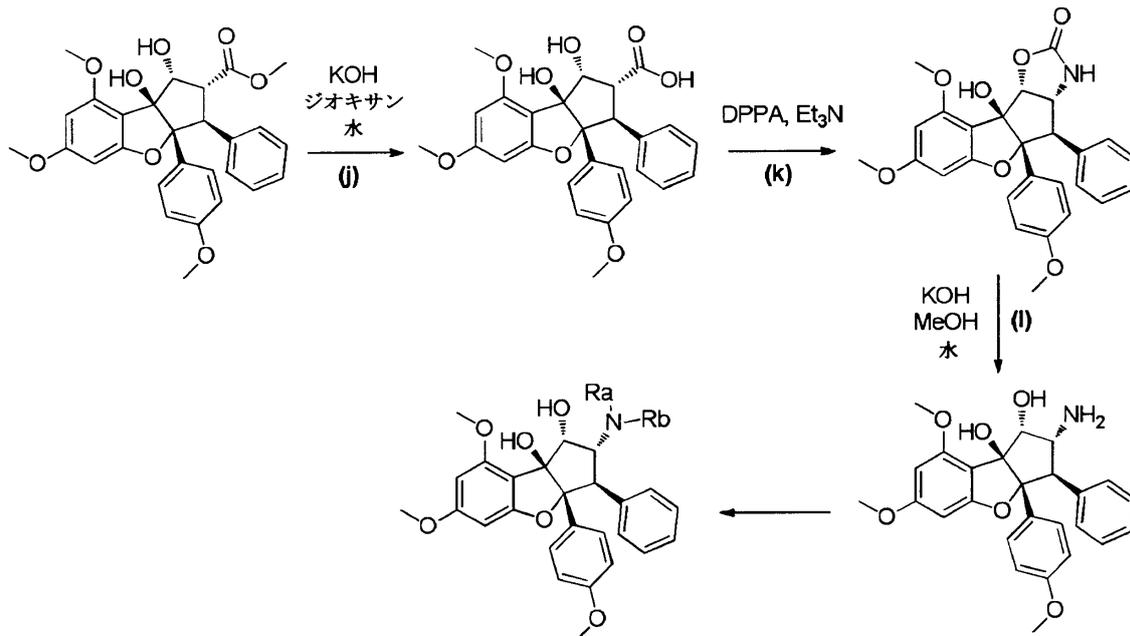
【 0 1 5 7 】

1. 2. $\text{R}_1 = \text{NR}'\text{R}''$ および $\text{R}_2 = \text{OH}$ である化合物

本発明による化合物は、下記の反応図に従って合成することができる。

【 0 1 5 8 】

【化 8 2】



30

40

【 0 1 5 9 】

(j) 鹼化手順: 250 mL の丸底フラスコに、24 mL の 1, 4 - ジオキサン中、1, 8 b - ジヒドロキシ - 6, 8 - ジメトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3 a, 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 rac - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - メチル (1.93 g, 3.92 mmol) を導入する。水 (3 mL) 中、水酸化カリウム (0.930 g, 16.58 mmol) の溶液を調製し、0 で反応混合物に加える。室温に戻し、60 で 4

50

時間攪拌する。この混合物の温度を 0 に下げた後、水 (5 mL) を加え、この混合物を 1 N HCl 溶液で pH が 5 に達するまで酸性化する。生成物を酢酸エチルで抽出する (2 回)。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、混合物を濃縮する。酸が定量的収量で得られる。

【0160】

(k) クルチウス転位手順： 丸剤機内、窒素下で、10 mL のトルエン中、カルボン酸 (200 mg、0.418 mmol) を導入する。室温でジフェニルホスホリルアジド (162 μL 、0.752 mmol)、次いで、トリエチルアミン (58.1 μL 、0.418 mmol) を加える。80 で 7 時間攪拌した後、室温で一晩攪拌する。トルエンを濃縮する。固体を水に取った後、酢酸エチルですすぐ。この固体は純粋でない。固体をメタノールに取り、音波処理を施し、濾過する。白色固体が回収される。生成物が沈澱しなければ、残渣をシリカゲルで精製する。

10

【0161】

(l) オキサゾリジノン加水分解手順： 丸底フラスコに、6 mL のメタノール中、rac - (3aR, 4R, 4aR, 9bS, 9cR) - 9b - ヒドロキシ - 7, 9 - ジメトキシ - 4a - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニル - 3, 3a, 4, 4a, 9b, 9c - ヘキサヒドロ - 2H - ベンゾフロ [3', 2' : 3, 4] シクロペント [1, 2 - d] オキサゾール - 2 - オン (1.45 g、3.05 mmol) を導入する。水 (3 mL) に溶かした室温の KOH (1.027 g、18.30 mmol) を加える。この混合物は不均質である (懸濁白色固体)。反応混合物を 75 で 72 時間攪拌する。メタノールを蒸発させた後、飽和 NH_4Cl 溶液で pH を 8 に調整する。褐色固体がなお懸濁している。それを濾過し、それを水、次いで、ジエチルエーテルですすぎ、最終的に、それを真空中で乾燥させると、アミンは 93% 収率で得られる。

20

【0162】

これらの種々の手順により得られた化合物を以下に特徴付ける。

【0163】

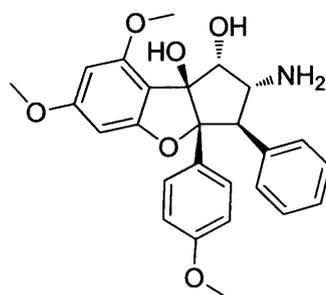
化合物 9

rac - (1R, 2R, 3R, 3aR, 8bS) - 2 - アミノ - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペント [b] ベンゾフラン - 1, 8b - ジオール

30

【0164】

【化 83】



40

【0165】

白色固体、44 mg (93%) ; 化合物 40 から、オキサゾリジノン加水分解手順に従って得られる。

¹H NMR (DMSO- D_6 , 400MHz, , ppm): 7.04 (m, 7H), 6.58 (d, 2H, J=8.8Hz), 6.21 (d, 1H, J=1.8Hz), 6.08 (d, 1H, J=1.8Hz), 4.82 (s, 1H), 4.16 (d, 1H J=4.7Hz), 4.02 (dd, 1H, J=4.7Hz, 13.0Hz), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (d, 1H J=13.0Hz); LCMS (ES+, m/z): 450.0 [M+H]⁺; LCMS (ES-, m/z): 493.9 [M+HCOO]⁻。

【0166】

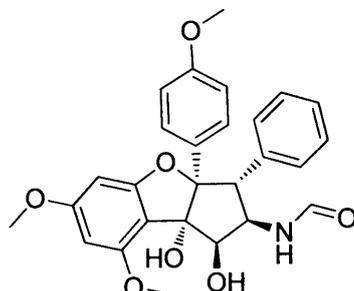
50

化合物 10

r a c - N - ((1 R , 2 R , 3 R , 3 a R , 8 b S) - 1 , 8 b - ジヒドロキシ - 6 , 8 - ジメトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - イル) ホルムアミド

【 0 1 6 7 】

【 化 8 4 】



10

【 0 1 6 8 】

淡黄色固体、134 mg (84%) ; 化合物 9 から、次のようにして得られる : 丸底フラスコに、窒素下、1 mL の THF 中、*r a c* - (1 R , 2 R , 3 R , 3 a R , 8 b S) - 2 - アミノ - 6 , 8 - ジメトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1 , 8 b - ジオール (50 mg 、 0 . 111 mmol) を導入し、ギ酸エチル (135 μL 、 1 . 669 mmol) を加え、酢酸を滴下する。還流下で 18 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、得られた固体をエタノールに取る。固体を沈澱させ、それを濾過し、それをエタノールですすぐ。真空下で乾燥させた後、淡黄色固体を回収する。

20

¹H NMR (DMSO-*D*₆, 400MHz, , ppm): 8.00 (d, 1H, J=9.4Hz), 7.96 (d, 1H, J=1.4Hz), 7.01 (m, 7H), 6.60 (d, 2H, J=6.6Hz), 6.25 (d, 1H, J=1.9Hz), 6.10 (d, 1H, J=1.9Hz), 5.19 (m, 1H), 5.10 (d, 1H, J=4.9Hz), 5.04 (s, 1H), 4.27 (t, 1H, J=4.9Hz), 3.93 (d, 1H, J=13.9Hz), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.60 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 460.0 [M-OH]⁺; LCMS (ES-, m/z): 522.1 [M+HCOO]⁻。

30

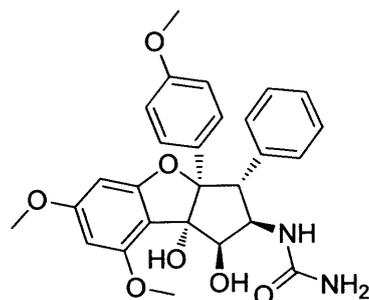
【 0 1 6 9 】

化合物 11

r a c - 1 - ((1 R , 2 R , 3 R , 3 a R , 8 b S) - 1 , 8 b - ジヒドロキシ - 6 , 8 - ジメトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - イル) 尿素

【 0 1 7 0 】

【 化 8 5 】



40

【 0 1 7 1 】

白色固体、22 mg (50%) ; 化合物 9 から、次のようにして得られる : 丸底フラスコに、窒素下、ジクロロメタンとプロパン - 2 - オールの混合物中、*r a c* - (1 R , 2 R , 3 R , 3 a R , 8 b S) - 2 - アミノ - 6 , 8 - ジメトキシ - 3 a - (4 - メトキ

50

シフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1, 8b - ジオール (40 mg、0.089 mmol) を導入する。室温で、イソシアン酸トリメチルシリル (9.04 μ L、0.067 mmol) を加える。この混合物は透明である。室温で4時間攪拌する。濃縮乾固し、固体を最小容量のエタノールに取り、懸濁固体を濾過する。乾燥後、白色固体を回収する。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz, ppm): 7.03 (m, 7H), 6.59 (d, 2H, J=8.8Hz), 6.24 (d, 1H, J=1.7Hz), 6.09 (d, 1H, J=1.7Hz), 5.83 (d, 1H, J=9.5Hz), 5.53 (s, 2H), 5.04 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 492.9 [M+H] $^+$; LCMS (ES-, m/z): 536.9 [M+HCOO] $^-$ 。

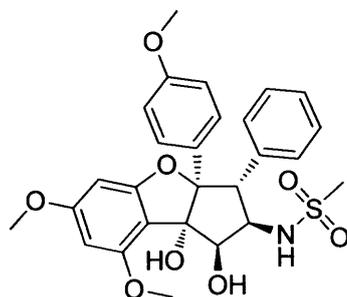
【0172】

化合物12

rac - N - ((1R, 2R, 3R, 3aR, 8bS) - 1, 8b - ジヒドロキシ - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - イル) メタンスルホンアミド

【0173】

【化86】



【0174】

淡黄色固体、1.8 mg (3%); 化合物9から、次のようにして得られる: 丸底フラスコに、窒素下、1.05 mLのジクロロメタン中、rac - ((1R, 2R, 3R, 3aR, 8bS) - 2 - アミノ - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1, 8b - ジオール (50 mg、0.111 mmol) を導入し、0 で、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (DIEA、29.1 μ L、0.167 mmol) および塩化メタンスルホニル (10.33 μ L、0.133 mmol) の混合物を加える。室温で2時間攪拌する。3 mLの1N HClを加える。次に、有機相を抽出し、それをMgSO₄で乾燥させ、濾過し、混合物を濃縮する。残渣を、溶出剤として100:0から90:10へのDCM/AcOEt混合物を用い、シリカで精製する。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz, ppm): 7.04 (m, 8H), 6.62 (m, 2H), 6.25 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.00 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 509.9 [M-OH] $^+$; LCMS (ES-, m/z): 525.9 [M-H] $^-$ 。

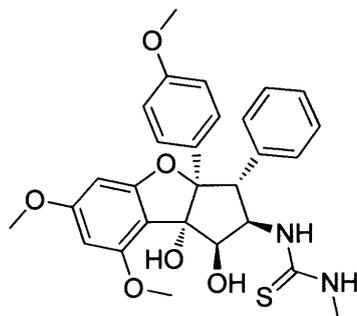
【0175】

化合物13

rac - 1 - ((1R, 2R, 3R, 3aR, 8bS) - 1, 8b - ジヒドロキシ - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - イル) - 3 - メチルチオ尿素

【0176】

【化 8 7】



10

【 0 1 7 7】

ページュの固体、33 mg (58%) ; 化合物 9 から、次のようにして得られる : 丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (2 mL) に溶かした rac - (1 R, 2 R, 3 R, 3 a R, 8 b S) - 2 - アミノ - 6, 8 - ジメトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3 a, 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1, 8 b - ジオール (50 mg、0.111 mmol) に導入する。イソチオシアナトメタン (9.76 mg、0.133 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌する。反応混合物を濃縮した後、ジエチルエーテルを加える。沈澱が見られる。固体を濾過し、それをジエチルエーテルですすぐ。

20

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz, d, ppm): 7.06 (m, 9H), 6.25 (m, 1H), 6.09 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.53 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 522.97 [M+H] $^+$; LCMS (ES-, m/z): 521.0 [M-H] $^-$ 。

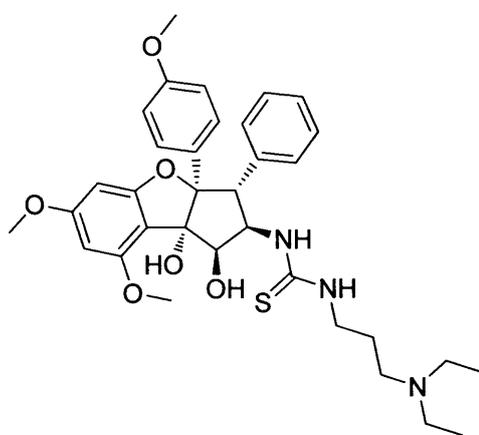
【 0 1 7 8】

化合物 1 4

rac - 1 - (3 - (ジエチルアミノ)プロピル) - 3 - ((1 R, 2 R, 3 R, 3 a R, 8 b S) - 1, 8 b - ジヒドロキシ - 6, 8 - ジメトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3 a, 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - イル) チオ尿素

【 0 1 7 9】

【化 8 8】



40

【 0 1 8 0】

褐色固体、3.9 mg (5%) ; 化合物 9 から、イソチオシアナトメタンの代わりに N, N - ジエチル - 3 - イソチオシアナトプロパン - 1 - アミンを用い、化合物 1 3 を合成するためのものと同じ手順に従って得られる。

LCMS (ES+, m/z): 622.1 [M+H] $^+$; LCMS (ES-, m/z): 620.0 [M-H] $^-$ 。

【 0 1 8 1】

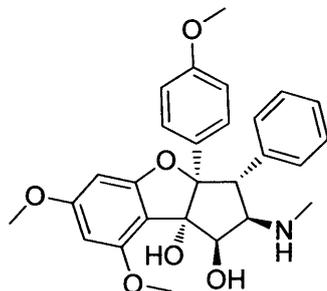
50

化合物 15

rac - (1 R , 2 R , 3 R , 3 a R , 8 b S) - 6 , 8 - ジメトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 3 a - テトラヒドロ - 8 b H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1 , 8 b - ジオール

【 0 1 8 2 】

【 化 8 9 】



10

【 0 1 8 3 】

褐色固体、3 mg (7 %) ; 化合物 4 0 から、次のようにして得られる： 丸底フラスコに、窒素下、1 mL の THF 中、rac - (3 a R , 4 R , 4 a R , 9 b S , 9 c R) - 9 b - ヒドロキシ - 7 , 9 - ジメトキシ - 4 a - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニル - 3 , 3 a , 4 , 4 a , 9 b , 9 c - ヘキサヒドロ - 2 H - ベンゾフロ [3 ' , 2 ' : 3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - d] オキサゾール - 2 - オン (4 3 . 4 mg 、 0 . 0 9 1 mmol) を導入し、0 で、水素化リチウムアルミニウム (1 5 . 3 1 μ L 、 0 . 3 6 5 mmol) を加え、3 時間 8 0 で加熱する。0 で 3 0 μ L の水を加える。室温で 5 分間攪拌する。次に、3 0 μ L の 1 0 % NaOH、次いで、1 0 0 μ L の水を加える。室温で 5 分間攪拌する。ダイカライト (登録商標) で濾過し、THF および酢酸エチルですすぎ、濾液を濃縮する。残渣を、溶出剤として 1 0 0 : 0 から 8 0 : 2 0 への DCM / MeOH 混合物を用い、シリカゲルで精製する。

20

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz, d, ppm): 7.14 (m, 2H), 7.05 (m, 3H), 6.93 (m, 2H), 6.63 (m, 2H), 6.23 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 4.65 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 2.46 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 464.0 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; LCMS (ES-, m/z): 507.9 [$\text{M}+\text{HCOO}^-$]⁻。

30

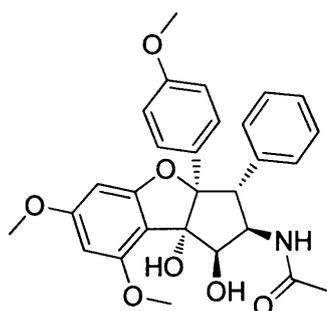
【 0 1 8 4 】

化合物 16

rac - N - ((1 R , 2 R , 3 R , 3 a R , 8 b S) - 1 , 8 b - ジヒドロキシ - 6 , 8 - ジメトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - イル) アセトアミド

【 0 1 8 5 】

【 化 9 0 】



40

【 0 1 8 6 】

ページの固体、1 2 mg (2 3 %) ; 化合物 9 から、次のようにして得られる： 丸

50

底フラスコに、テトラヒドロフラン (500 μ L) に溶かした rac - (1R, 2R, 3R, 3aR, 8bS) - 2 - アミノ - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1, 8b - ジオール (50 mg, 0.111 mmol) を導入する。0 に冷却し、DIEA (38.9 μ L, 0.222 mmol) および塩化アセチル (8.73 mg, 0.111 mmol) を加えた後、室温に戻し、4時間攪拌する。水および酢酸エチルを加え、有機相を合わせ、飽和 NaCl 溶液、次いで、水で洗浄し、有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮する。粗生成物をジエチルエーテル中で摩砕し、固体を濾過する。

LCMS (ES+, m/z): 491.9 [M+H]⁺; LCMS (ES-, m/z): 535.9 [M+HCOO]⁻。

10

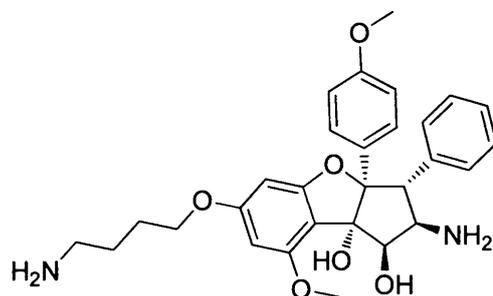
【0187】

化合物 17

rac - (1R, 2R, 3R, 3aR, 8bS) - 2 - アミノ - 6 - (4 - アミノブトキシ) - 8 - メトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1, 8b - ジオール、di - ギ酸塩

【0188】

【化91】



20

【0189】

白色固体、1.2 mg (3%) ; 化合物 43 から、アジド還元、次いで、オキサゾリジノン加水分解手順に従って得られる。

30

¹H NMR (CD₃OD, 400MHz, ppm): 8.51 (bs, 2H), 7.12 (m, 5H), 6.90 (m, 2H), 6.68 (m, 2H, J=8.7Hz), 6.28 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.74 (d, 1H, J=5.9Hz), 4.39 (dd, 1H, J=5.9Hz, 13.7Hz), 4.06 (m, 2H), 3.89 (d, 1H, J=13.7Hz), 3.87 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 1.88 (m, 4H); LCMS (ES+, m/z): 506.89 [M+H]⁺; LCMS (ES-, m/z): 550.84 [M+HCOO]⁻。

【0190】

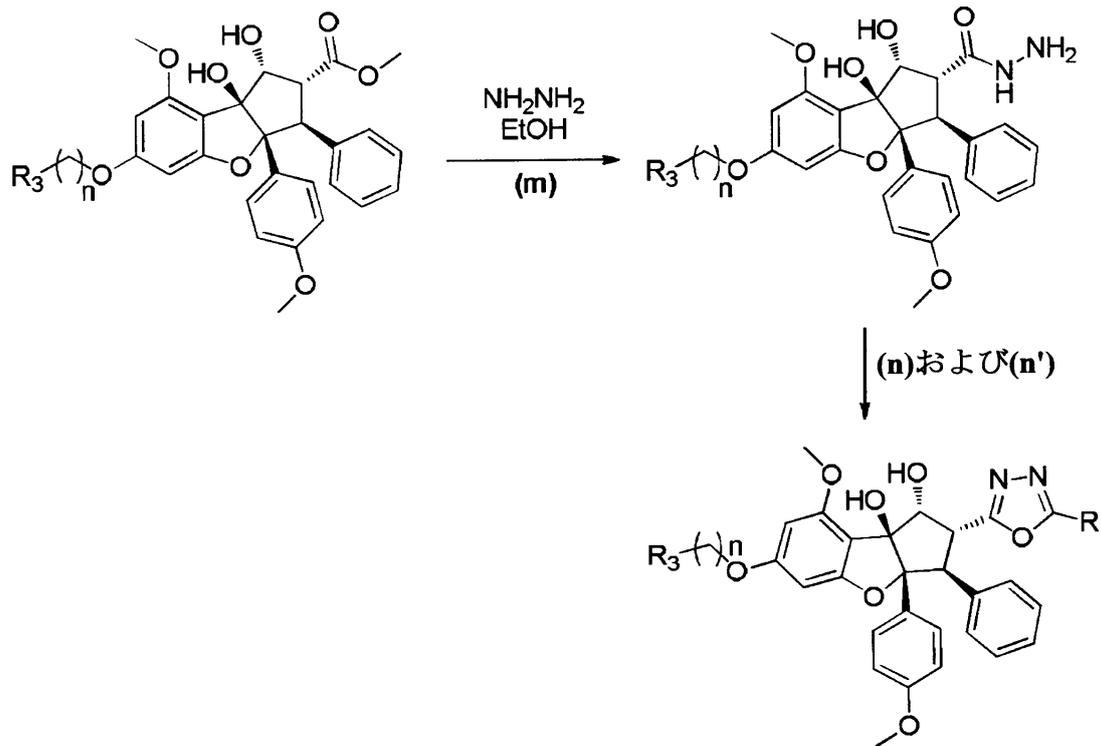
1.3. R₁ = 複素環および R₂ = OH である化合物

本発明による化合物は、下記の反応図に従って合成することができる。

【0191】

40

【化92】



10

20

【0192】

(m) ヒドラジドを合成するための手順 (例 $n = 1$ 、 $R_3 = H$) : 密閉試験管に、7 mLのエタノール中、1, 8b - ジヒドロキシ - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 *rac* - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - メチル (2 g、4.06 mmol) を導入する。0 で、ヒドラジン水和物 (1.275 mL、40.6 mmol) を加えた後、80 で24時間攪拌する。この混合物を濃縮乾固した後、固体をエタノールに取る。固体を濾過し、それを冷エタノールですすいだ後、それを乾燥させる。

30

【0193】

(n) オキサジアゾールを合成するための手順 (例 $n = 1$ 、 $R_3 = H$ 、 $R = NH_2$) : 丸底フラスコに、700 μ Lの1, 4 - ジオキササン中、*rac* - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 1, 8b - ジヒドロキシ - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2カルボヒドラジド (200 mg、0.406 mmol) を導入する。室温で $NaHCO_3$ (34.1 mg、0.406 mmol) および水 (70 μ L) を加える。0 で、臭化シアノゲン (162 μ L、0.487 mmol) を加えた後、室温で5時間とする。この混合物を濃縮した後、水を加え、音波処理を施し、固体を懸濁させる。固体を酢酸エチルに溶かす。有機相を抽出し、それを飽和 $NaHCO_3$ 溶液で洗浄する。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、濃縮する。残渣を、溶出剤として100 : 0から95 : 5へのDCM / MeOHを用い、シリカゲルで精製する。

40

【0194】

(n') 置換アミノ - オキサジアゾールを合成するための手順 (例 $n = 1$ 、 $R_3 = H$ 、 $R = NHMe$) : テトラヒドロフラン (1.5 mL) 中、*rac* - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 1, 8b - ジヒドロキシ - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボヒドラジド (40 mg、0.081 mmol) の溶液に、0 で、イソチオシアナトメタン (7.54 mg、0.103 mmol)、次いで、

50

1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (15.57 mg、0.081 mmol) を加える。この混合物を 80 で 18 時間攪拌する。この反応混合物を濃縮し、得られた残渣を、溶出剤として 100 : 0 から 97 : 3 への DCM / MeOH 混合物を用い、シリカゲルで精製する。

【0195】

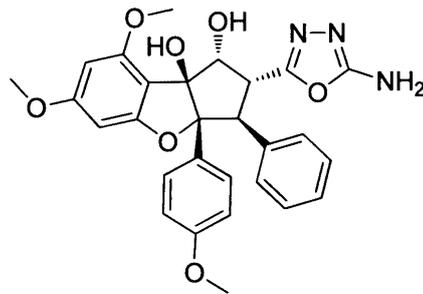
化合物 18

rac - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 2 - (5 - アミノ - 1, 3, 4 - oxaziazol - 2 - イル) - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1, 8b - ジオール

10

【0196】

【化93】



20

【0197】

白色固体、99 mg (47%) ; 化合物 rac - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 1, 8b - ジヒドロキシ - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボヒドラジドから、オキサジアゾールを合成するための手順に従って得られる。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz, , ppm): 7.02 (m, 5H), 6.86 (m, 2H), 6.73 (s, 2H), 6.60 (d, 2H, $J=8.9\text{Hz}$), 6.28 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.11 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 5.16 (s, 1H), 4.99 (d, 1H, $J=4.4\text{Hz}$), 4.61 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.60 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 518.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; LCMS (ES-, m/z): 516.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

30

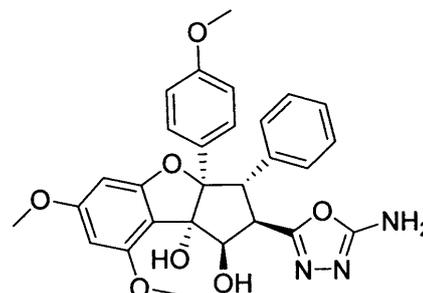
【0198】

化合物 19

(1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 2 - (5 - アミノ - 1, 3, 4 - oxaziazol - 2 - イル) - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1, 8b - ジオール

【0199】

【化94】



40

【0200】

50

白色固体、205 mg (41%) ; 化合物18から、キラルパック (登録商標) IC 4.6 x 250 mm DAICELカラムおよび溶出剤として80:10:10:0.05ヘプタン/エタノール/メタノール/ジエチルアミン混合物を用い、HPLCでのキラル分離により得られる。

LCMS (ES+, m/z): 518.0 [M+H]⁺; LCMS (ES-, m/z): 516.0 [M-H]⁻e.e. 96.7%; [α]_D²⁰ = -27.7 (c 0.59 MeOH)

【0201】

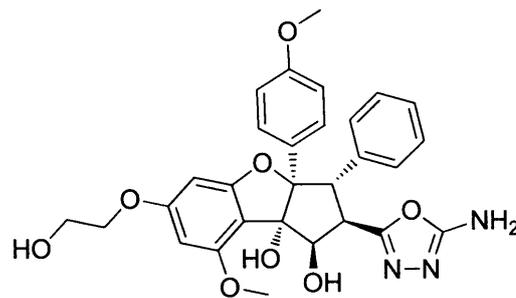
化合物20

rac - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 2 - (5 - アミノ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 8 - メトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1, 8b - ジオール

10

【0202】

【化95】



20

【0203】

白色固体、51 mg (51%) ; 化合物 (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 1, 6, 8b - トリヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 rac - メチルから、プロブ - 2 - エン - 1 - オールによるフェノールの置換、ヒドラジドの合成、オキサジアゾールの形成、二水酸化、酸化開裂および最終的にアルデヒドの還元のための手順に従って得られる。

30

¹H NMR (DMSO-D₆, 400MHz, ppm): 7.03 (m, 5H), 6.87 (m, 2H), 6.74 (s, 2H), 6.61 (d, 2H, J=8.8Hz), 6.28 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.01 (d, 1H, J=4.4 Hz), 4.88 (t, 1H, J=5.5Hz), 4.61 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.73 (m, 2H+3H), 3.61 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 548 [M+H]⁺; LCMS (ES-, m/z): 592 [M+HCOO]⁻.

【0204】

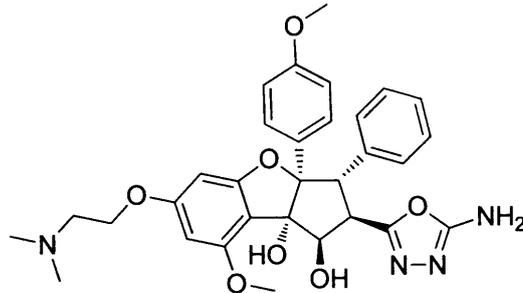
化合物21

rac - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 2 - (5 - アミノ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 6 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 8 - メトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1, 8b - ジオール

40

【0205】

【化96】



10

【0206】

白色固体；化合物（1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS）- 1, 6, 8b - トリヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 rac - メチルから、プロブ - 2 - エン - 1 - オールによるフェノールの置換、ヒドラジドの合成、オキサジアゾールの形成、二水酸化、酸化開裂および最終的にジメチルアミンを用いた還元的アミノ化のための手順に従って得られる。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz, ppm): 7.03 (m, 5H), 6.87 (m, 2H), 6.74 (s, 2H), 6.61 (d, 2H, $J=8.9\text{Hz}$), 6.29 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.00 (d, 1H, $J=4.3\text{Hz}$), 4.61 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.63 (m, 2H), 2.23 (s, 6H); LCMS (ES+, m/z): 575.01 $[\text{M}+\text{H}]^+$; LCMS (ES-, m/z): 572.94 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

20

【0207】

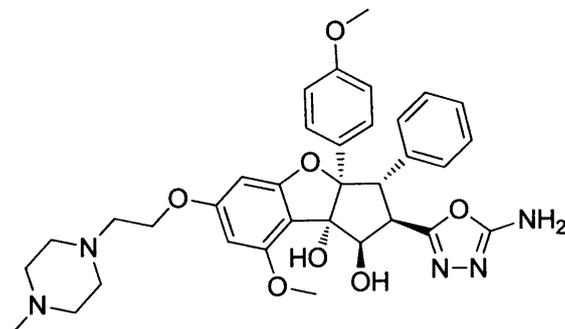
化合物 22

rac - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 2 - (5 - アミノ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 8 - メトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)エトキシ) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1, 8b - ジオール

【0208】

【化97】

30



【0209】

白色固体、56 mg (24%)；化合物（1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS）- 1, 6, 8b - トリヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 rac - メチルから、プロブ - 2 - エン - 1 - オールによるフェノールの置換、ヒドラジドの合成、オキサジアゾールの形成、二水酸化、酸化開裂および最終的に 1 - メチルピペラジンをを用いた還元的アミノ化の手順に従って得られる。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz, ppm): 7.03 (m, 5H), 6.87 (m, 2H), 6.74 (s, 2H), 6.61 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.50 (m, 8H), 2.16 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 630.07 $[\text{M}+\text{H}]^+$; LCMS (ES-, m/z): 674.00 $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$.

40

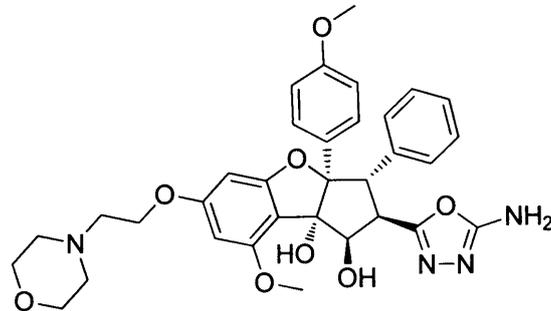
【0210】

化合物23

rac - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 2 - (5 - アミノ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 8 - メトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (2 - モルホリノエトキシ) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1, 8b - ジオール

【0211】

【化98】



10

【0212】

白色固体、60mg (26%) ; 化合物 (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 1, 6, 8b - トリヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 rac - メチルから、プロブ - 2 - エン - 1 - オールによるフェノールの置換、ヒドラジドの合成、オキサジアゾールの形成、二水酸化、酸化開裂および最終的にモルホリンを用いた還元的アミノ化のための手順に従って得られる。

20

¹H NMR (DMSO-D₆, 400MHz, d, ppm): 7.03 (m, 5H), 6.87 (m, 2H), 6.74 (s, 2H), 6.61 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.60 (m, 7H), 2.70 (m, 4H), 2.50 (m, 4H); LCMS (ES+, m/z): 616.98 [M+H]⁺; LCMS (ES-, m/z): 660.87 [M+HCOO]⁻.

【0213】

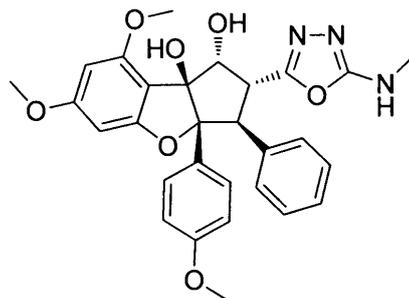
化合物24

rac - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (5 - (メチルアミノ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1, 8b - ジオール

30

【0214】

【化99】



40

【0215】

白色固体、100mg (30%) ; 上記の rac - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 1, 8b - ジヒドロキシ - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル)

50

- 3 - フェニル - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボヒドラジドから、イソチオシアナトメタンを用いて置換アミノ - オキサジアゾールを合成するための手順を適用することにより得られる。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz, , ppm): 7.14 (q, 1H, $J=5.0\text{Hz}$), 7.03 (m, 5H), 6.87 (m, 2H), 6.61 (d, 2H, $J=8.9\text{Hz}$), 6.29 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.12 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 5.17 (s, 1H), 5.01 (d, 1H, $J=4.3\text{Hz}$), 4.61 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.66 (d, 3H, $J=5.0\text{Hz}$); LCMS (ES+, m/z): 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$; LCMS (ES-, m/z): 576 $[\text{M}+\text{HCOO}^-]$ 。

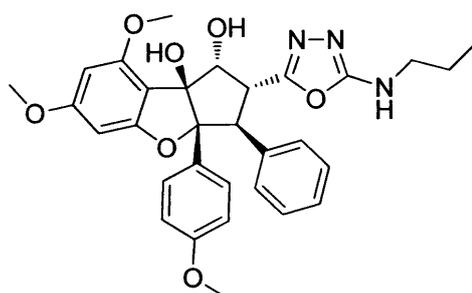
【 0 2 1 6 】

化合物 2 5

rac - (1 R , 2 R , 3 S , 3 a R , 8 b S) - 6 , 8 - ジメトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 - (5 - (プロピルアミノ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1 , 8 b - ジオール

【 0 2 1 7 】

【 化 1 0 0 】



【 0 2 1 8 】

白色固体、63 mg (37%) ; 上記の rac - (1 R , 2 R , 3 S , 3 a R , 8 b S) - 1 , 8 b - ジヒドロキシ - 6 , 8 - ジメトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボヒドラジドから、1 - イソチオシアナトプロパンを用いて置換アミノ - オキサジアゾールを合成するための手順を適用することにより得られる。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz, , ppm): 7.25 (t, 1H, $J=5.8\text{Hz}$), 7.03 (m, 5H), 6.87 (m, 2H), 6.61 (d, 2H, $J=8.9\text{Hz}$), 6.29 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 6.12 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 5.17 (bs, 1H), 5.01 (bs, 1H), 4.62 (bs, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.98 (m, 2H), 1.43 (hex., 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 0.8 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$); LCMS (ES+, m/z): 560.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; LCMS (ES-, m/z): 604.1 $[\text{M}+\text{HCOO}^-]$ 。

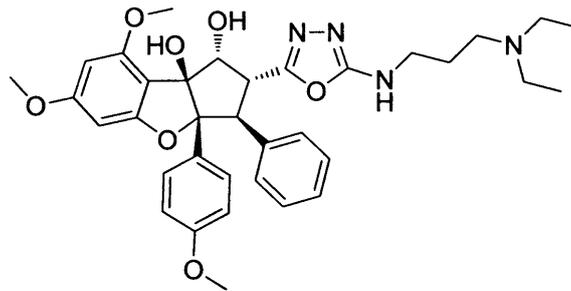
【 0 2 1 9 】

化合物 2 6

rac - (1 R , 2 R , 3 S , 3 a R , 8 b S) - 2 - (5 - ((3 - (ジエチルアミノ) プロピル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 6 , 8 - ジメトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1 , 8 b - ジオール

【 0 2 2 0 】

【化101】



10

【0221】

ベージュの固体、2.8 mg (5%) ; 上記の *rac* - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 1, 8b - ジヒドロキシ - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボヒドラジドから、N, N - ジエチル - 3 - イソチオシアナトプロパン - 1 - アミンを用いて置換アミノ - オキサジアゾールを合成するための手順を適用することにより得られる。

LCMS (ES+, m/z): 631.1 [M+H]⁺; LCMS (ES-, m/z): 663.1 [M+HCOO]⁻。

【0222】

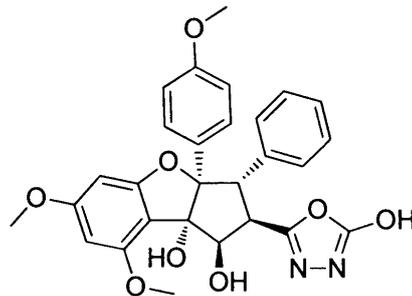
20

化合物 27

rac - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 2 - (5 - ヒドロキシ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1, 8b - ジオール

【0223】

【化102】



30

【0224】

白色固体、82 mg (65%) ; 化合物 *rac* - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 1, 8b - ジヒドロキシ - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボヒドラジドから、次のようにして得られる： 丸底フラスコに、窒素下、0.4 mL のテトラヒドロフラン中、*rac* - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 1, 8b - ジヒドロキシ - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボヒドラジド (40 mg, 0.081 mmol)、次いで、Et₃N (23.66 μL, 0.170 mmol) を導入する。室温で、1, 1' - カルボニルジイミダゾール (16.33 mg, 0.101 mmol) を加える。室温で18時間攪拌する。この混合物を酢酸エチルで希釈する。1N HCl 溶液、次いで、飽和 NaCl 溶液で洗浄する。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮する。白色固体が回収される。

40

¹H NMR (DMSO-D₆, 400MHz, ppm): 11.92 (s, 1H), 7.00 (m, 7H), 6.59 (d, 2H, J=8

50

.9Hz), 6.28 (d, 1H, J=1.9Hz), 6.11 (d, 1H, J=1.9Hz), 5.17 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.60 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 501.0 [M-OH]⁺; LCMS (ES-, m/z): 517.0 [M-H]⁻。

【0225】

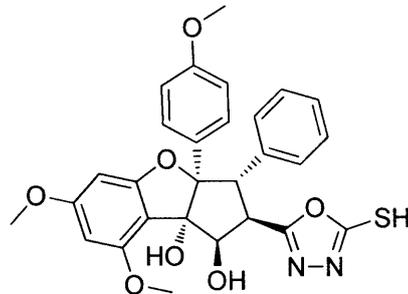
化合物28

rac - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 2 - (5 - メルカプト - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1, 8b - ジオール

【0226】

【化103】

10



20

【0227】

白色固体、26 mg (49%) ; 化合物 rac - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 1, 8b - ジヒドロキシ - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボヒドラジドから、次のようにして得られる：丸底フラスコに、エタノール (1 mL) 中、rac - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 1, 8b - ジヒドロキシ - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボヒドラジド (50 mg, 0.102 mmol) を導入する。KOH (17.09 mg, 0.305 mmol) および CS₂ (12.24 μL, 0.203 mmol) を加え、1時間90 で加熱する。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルおよび水に取る。水相に飽和 NaHCO₃ 溶液を加え、酢酸エチルで再び抽出する。有機相を合わせ、それらを飽和 NaCl 溶液で洗浄した後、それらを Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮する。残渣を、溶出剤として 98 : 2 DCM / MeOH 混合物を用い、シリカゲルで精製する。

30

¹H NMR (DMSO-D₆, 400MHz, , ppm): 14.19 (s, 1H), 7.01 (m, 7H), 6.59 (d, 2H, J=9.0Hz), 6.28 (d, 1H, J=1.9Hz), 6.11 (d, 1H, J=1.9Hz), 5.26 (d, 1H, J=4.6Hz), 5.22 (s, 1H), 4.67 (t, 1H, J=4.6Hz), 4.43 (dd, 1H, J=4.6Hz, 14.1Hz), 4.25 (d, 1H, J=14.1Hz), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.60 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 535.0 [M+H]⁺; LCMS (ES-, m/z): 532.9 [M-H]⁻。

【0228】

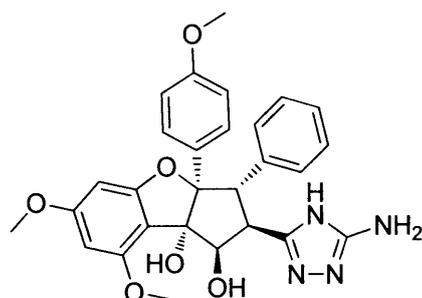
化合物29

rac - (1R, 2S, 3S, 3aR, 8bS) - 2 - (5 - アミノ - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1, 8b - ジオール

【0229】

40

【化104】



10

【0230】

白色固体、1 mg (2%) ; 化合物 *rac* - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 1, 8b - ジヒドロキシ - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボヒドラジドから、次のようにして得られる： 水 (0.6 mL) 中、*rac* - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 1, 8b - ジヒドロキシ - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボヒドラジド (50 mg、0.102 mmol) の溶液に、2 - メチル - イソチオ尿素 (9.15 mg、0.102 mmol)、次いで、0 で水酸化ナトリウム (6.09 mg、0.152 mmol) を加える。この混合物を 75 で 5 時間攪拌する。粗生成物を分取 HPLC により精製する。

20

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz, d, ppm): 7.05 (m, 2H), 6.96 (m, 4H), 6.90 (m, 1H), 6.57 (m, 2H), 6.24 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.60 (bs, 2H), 4.95 (m, 3H), 4.40 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.58 (s, 3H); HRMS: C₂₈H₂₉N₄O₆ [M+H]⁺理論値 517.2082 実測値 517.2060。

【0231】

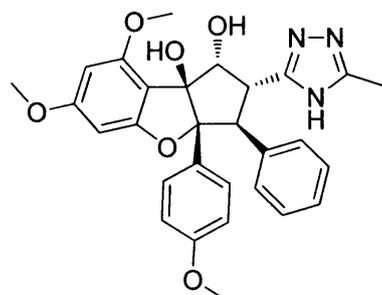
化合物 30

rac - (1R, 2S, 3S, 3aR, 8bS) - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (5 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1, 8b - ジオール

30

【0232】

【化105】



40

【0233】

白色固体、59 mg (37%) ; 化合物 *rac* - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 1, 8b - ジヒドロキシ - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボヒドラジドから、次のようにして得られる： アセトニトリル (16 mL) 中、エチルアセトイミダート塩酸塩 (301 mg、2.436 mmol) の溶液に、

50

トリエチルアミン (849 μ L、6.09 mmol)、次いで、*rac*-(1*R*, 2*R*, 3*S*, 3*aR*, 8*bS*)-1, 8*b*-ジヒドロキシ-6, 8-ジメトキシ-3*a*-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-2, 3, 3*a*, 8*b*-テトラヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*b*]ベンゾフラン-2-カルボヒドラジド (600 mg、1.218 mmol) を加える。この混合物を 90 で 48 時間攪拌する。反応混合物を濃縮し、残渣を、溶出剤として 98 : 2 DCM / MeOH 混合物を用い、シリカゲルで精製する。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz, , ppm): 7.19 (d, 2H, J=8.9Hz), 7.00 (m, 5H), 6.65 (d, 2H, J=8.9Hz), 6.29 (d, 1H, J=1.9Hz), 6.13 (d, 1H, J=1.9Hz), 4.91 (d, 1H, J=5.0Hz), 4.51 (dd, 1H, J=5.0Hz, 14.1Hz), 4.37 (d, 1H, J=14.1Hz), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 2.32 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 516.0 [M+H]⁺; LCMS (ES-, m/z): 513.9 [M-H]⁻。

10

【0234】

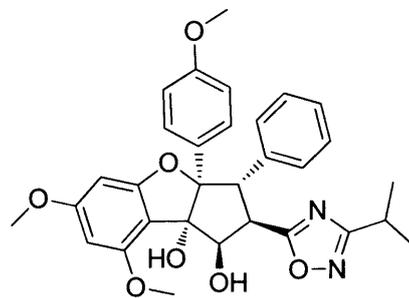
化合物 31

rac-(1*R*, 2*R*, 3*S*, 3*aR*, 8*bS*)-2-(3-イソプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-6, 8-ジメトキシ-3*a*-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-2, 3, 3*a*, 8*b*-テトラヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*b*]ベンゾフラン-1, 8*b*-ジオール

【0235】

【化106】

20



【0236】

白色固体、6.4 mg (11%) ; 化合物 1, 8*b*-ジヒドロキシ-6, 8-ジメトキシ-3*a*-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-2, 3, 3*a*, 8*b*-テトラヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*b*]ベンゾフラン-2-カルボン酸 *rac*-(1*R*, 2*R*, 3*S*, 3*aR*, 8*bS*)-メチルから、次のようにして得られる：丸底フラスコに、窒素下、0.5 mL のトルエン中、1, 8*b*-ジヒドロキシ-6, 8-ジメトキシ-3*a*-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-2, 3, 3*a*, 8*b*-テトラヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*b*]ベンゾフラン-2-カルボン酸 *rac*-(1*R*, 2*R*, 3*S*, 3*aR*, 8*bS*)-メチル (50 mg、0.102 mmol) を導入する。この混合物は透明である。室温で、(Z)-*N*'-ヒドロキシイソブチルイミドアミド (11.41 mg、0.112 mmol)、次いで、K₂CO₃ (15.43 mg、0.112 mmol) を加える。還流下で攪拌する。4 時間後、生じる生成物は極めて少量である。還流下で 18 時間加熱する。この混合物を酢酸エチルで希釈した後、水で洗浄する。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過した後、濃縮する。残渣を、溶出剤として 95 : 5 DCM / MeOH を用い、シリカで精製する。

30

40

¹H NMR (DMSO-D₆, 400MHz, , ppm): 7.11 (d, 2H, J=8.9Hz), 7.01 (m, 3H), 6.86 (m, 2H), 6.61 (d, 2H, J=8.9Hz), 6.30 (d, 1H, J=1.7Hz), 6.11 (d, 1H, J=1.7Hz), 5.24 (s, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.59 (dd, 1H, J=5.1Hz, 14.2Hz), 4.41 (d, 1H, J=14.2Hz), 3.78 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.91 (hept., 1H, J=6.9Hz), 1.15 (d, 6H, J=6.9Hz); LCMS (ES+, m/z): 545.0 [M+H]⁺; LCMS (ES-, m/z): 588.9 [M+HCOO]⁻。

【0237】

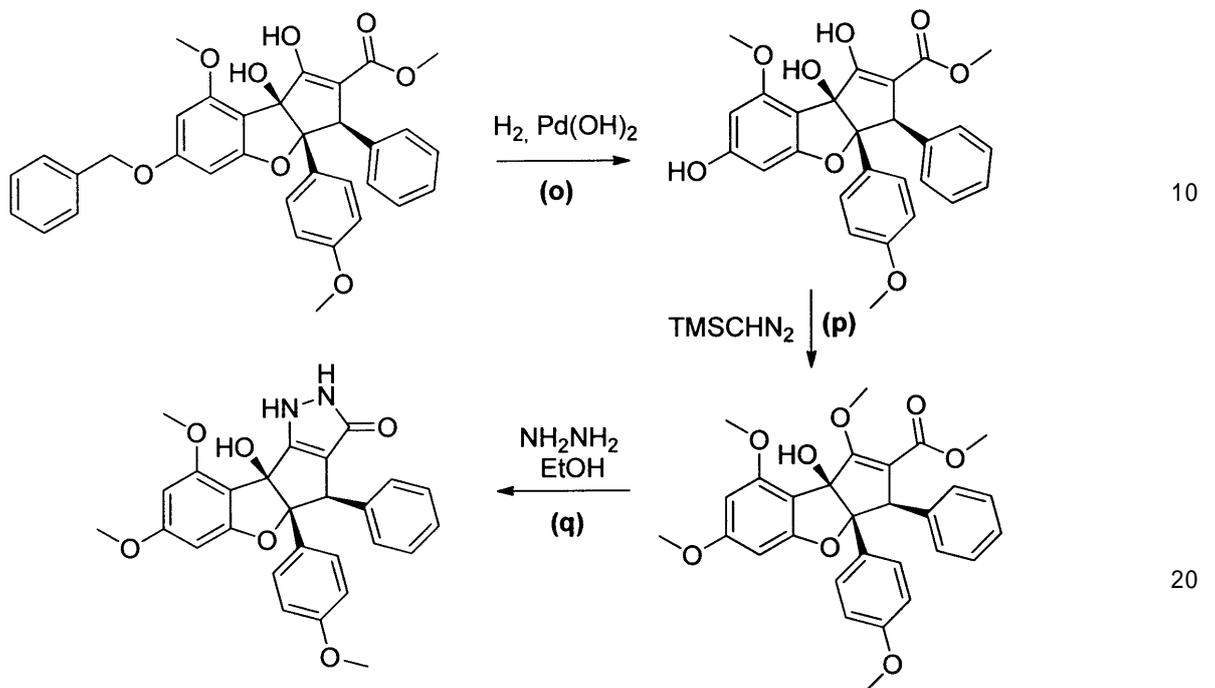
50

1.4.R₁ および R₂ を有し複素環を形成する化合物

本発明による化合物、下記の反応図に従って合成することができる。

【0238】

【化107】



【0239】

(o) フェノールの脱保護のための手順： 窒素で脱気した酢酸エチル（10 mL）中、（3R, 3aR, 8bS）-6-（ベンジルオキシ）-1, 8b-ジヒドロキシ-8-メトキシ-3a-（4-メトキシフェニル）-3-フェニル-3a, 8b-ジヒドロ-3H-シクロペンタ[b]ベンゾフラン-2-カルボン酸rac-メチル（Journal of the American Chemical Society, 2009, 131, 1607-1616に記載のinter-1）（1 g、1.765 mmol）に水酸化パラジウムを加える。次に、この混合物を水素圧（1パール）下、室温で18時間攪拌する。パラジウムをセライト（登録商標）で濾過し、酢酸エチル、次いで、80：20から10：90へのCH₂Cl₂/MeOH混合物ですすぐ。濾液を蒸発させ、得られた残渣（inter-2）をそれ以上精製せずに使用する。

30

【0240】

(p) フェノールのメチル化のための手順： 100 mLのHecKフラスコに、従前に得られた化合物（0.869 g、1.824 mmol）を導入し、溶媒（10 mLのMeOHおよび5 mLのトルエン）を加える。トリメチルシリルジアゾメタン溶液（ヘキサン中2 M）を滴下し、フラスコに栓をし、室温で18時間攪拌する。ジクロロメタンおよびアセトニトリル中に数回取った後、蒸発させると均質な泡沫が得られる。残渣を、溶出剤として100：0から80：20へのDCM/AcOEtを用い、シリカゲルで精製し、（3R, 3aR, 8bS）-8b-ヒドロキシ-1, 6, 8-トリメトキシ-3a-（4-メトキシフェニル）-3-フェニル-3a, 8b-ジヒドロ-3H-シクロペンタ[b]ベンゾフラン-2-カルボン酸rac-メチルが白色固体の形態で得られる（inter-3、540 mg、2工程で58%）。

40

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz, ppm): 7.10 (m, 5H), 6.98 (m, 2H), 6.57 (d, 2H, J=8.9 Hz), 6.22 (d, 1H, J=1.9Hz), 6.06 (d, 1H, J=1.9Hz), 4.51 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.52 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 487.25 [M-OH]⁺; LCMS (ES-, m/z): 549.32 [M+HCOO]⁻。

【0241】

(q) ピラゾロン環を形成するための手順： マグネティックバーを取り付けたマイクロ波フラスコに、従前に得られた化合物(0.250 g、0.496 mmol)、エタノール(4 mL)、次いで、ヒドラジーン水和物(2.070 mL、27.3 mmol)を加える。栓をしたフラスコをマイクロ波装置内に置き、反応混合物に180 で2回の1分加熱サイクルを施す。蒸発乾固の後、固体を最小量のメタノールに取り、固体を濾過し、真空下で乾燥させる。

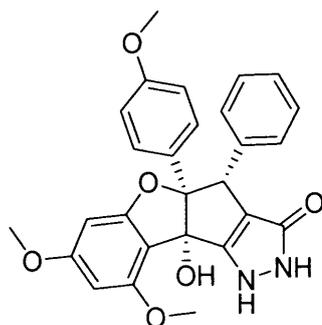
【0242】

化合物32

rac-(4R, 4aR, 9bS)-9b-ヒドロキシ-7,9-ジメトキシ-4a-(4-メトキシフェニル)-4-フェニル-1,2,4,4a-テトラヒドロベンゾフロ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-3(9bH)-オン

【0243】

【化108】



【0244】

ベージュの固体、136 mg (58%) ; 上記の手順に従って得る。

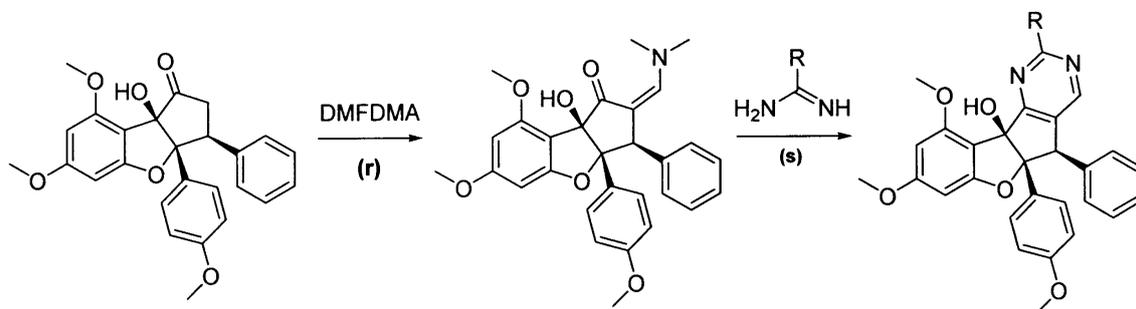
¹H NMR (DMSO-D₆, 400MHz, ppm): 11.73 (bs, 1H), 9.53 (bs, 1H), 7.06 (m, 4H), 6.98 (m, 3H), 6.37 (d, 1H, J=1.9Hz), 6.14 (d, 1H, J=1.9Hz), 5.41 (bs, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.57 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 473.18 [M+H]⁺.

【0245】

本発明による化合物はまた、下記の反応図に従って合成することもできる。

【0246】

【化109】



【0247】

(r) エナミンを形成するための手順： rac-(3R, 3aS, 8bS)-8b-ヒドロキシ-6,8-ジメトキシ-3a-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-2,3,3a,8b-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ベンゾフラン-1-オン(Journal of the American Chemical Society, 2006, 128(24), 7754-7755)およびジメチルホルムアミドジメチルアセタール(DMFDMA、5当量)を60 で5時間、DMF(0.5 M)中で攪拌する。DMFを真空下で蒸発させた後、残渣を採取し、ジクロロメタンとともに3回蒸発させると黄色泡沫が得られる(質量M-H₂Oの副生成物を伴う)。

【0248】

10

20

30

40

50

(s) グアニジンの付加のための手順： 丸底フラスコに、従前に得られた rac - (3 R , 3 a R , 8 b R , Z) - 2 - ((ジメチルアミノ)メチレン) - 8 b - ヒドロキシ - 6 , 8 - ジメトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1 - オン、炭酸カリウム (3 当量) および塩酸グアニジン (2 当量) ならびにエタノール (0 . 2 M) を導入する。 60 で 18 時間、磁気攪拌する。沈澱を濾過した後、水、次いで、エチルエーテルですすぎ、最終的に、それを真空下、 40 で乾燥させる。生成物が沈澱しない場合には、溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルで精製する。

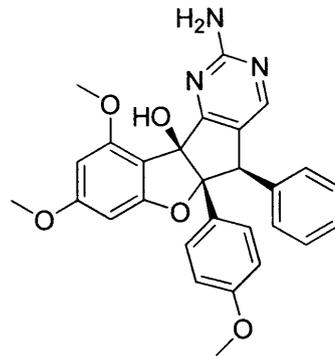
【 0 2 4 9 】

化合物 3 3

rac - (5 a R , 1 0 b S) - 2 - アミノ - 8 , 1 0 - ジメトキシ - 5 a - (4 - メトキシフェニル) - 5 - フェニル - 5 a , 1 0 b - ジヒドロ - 5 H - ベンゾフロ [2 ' , 3 ' : 4 , 5] シクロペンタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 1 0 b - オール

【 0 2 5 0 】

【 化 1 1 0 】



【 0 2 5 1 】

白色固体、 5 4 9 m g (6 3 %) ; 化合物 rac - (3 R , 3 a R , 8 b R , Z) - 2 - ((ジメチルアミノ)メチレン) - 8 b - ヒドロキシ - 6 , 8 - ジメトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1 - オンから、グアニジンを用い、グアニジンを付加するための手順に従って得られる。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz, , ppm): 7.80 (s, 1H), 7.08 (m, 3H), 6.83 (m, 4H), 6.74 (bs, 2H), 6.58 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.59 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 484.18 [M+H] $^+$.

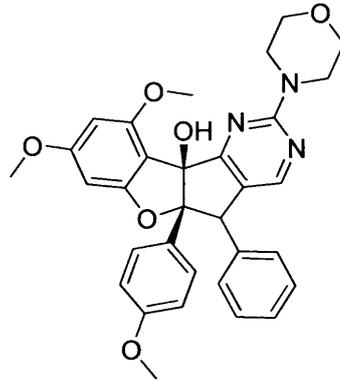
【 0 2 5 2 】

化合物 3 4

rac - (5 a R , 1 0 b S) - 8 , 1 0 - ジメトキシ - 5 a - (4 - メトキシフェニル) - 2 - モルホリノ - 5 - フェニル - 5 a , 1 0 b - ジヒドロ - 5 H - ベンゾフロ [2 ' , 3 ' : 4 , 5] シクロペンタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 1 0 b - オール

【 0 2 5 3 】

【化 1 1 1】



10

【 0 2 5 4】

ページユの固体、9 mg (15%) ; 化合物 *rac* - (3R, 3aR, 8bR, Z) - 2 - ((ジメチルアミノ)メチレン) - 8b - ヒドロキシ - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1 - オンから、モルホリン - 4 - カルボキシイミドアミドを用い、グアニジンをつ加するための手順に従って得られる。

¹H NMR (DMSO-D₆, 400MHz, , ppm): 7.97 (s, 1H), 7.08 (m, 3H), 6.88 (m, 2H), 6.82 (d, 2H, J=8.5Hz), 6.56 (d, 2H, J=8.5Hz), 6.41 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.85 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.58 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 554.07 [M+H]⁺.

20

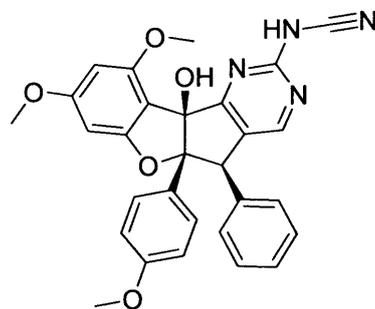
【 0 2 5 5】

化合物 3 5

rac - N - ((5R, 5aR, 10bS) - 10b - ヒドロキシ - 8, 10 - ジメトキシ - 5a - (4 - メトキシフェニル) - 5 - フェニル - 5a, 10b - ジヒドロ - 5H - ベンゾフロ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) シアンアミド

【 0 2 5 6】

【化 1 1 2】



40

【 0 2 5 7】

白色固体、2.4 mg (46%) ; 化合物 *rac* - (3R, 3aR, 8bR, Z) - 2 - ((ジメチルアミノ)メチレン) - 8b - ヒドロキシ - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1 - オンから、シアノ - グアニジンを用い、グアニジンの付加のための手順に従って得られる。

¹H NMR (DMSO-D₆, 400MHz, , ppm): 7.70 (s, 1H), 7.06 (m, 3H), 6.83 (m, 4H), 6.55 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.60 (bs, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.58 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 508.96 [M+H]⁺.

50

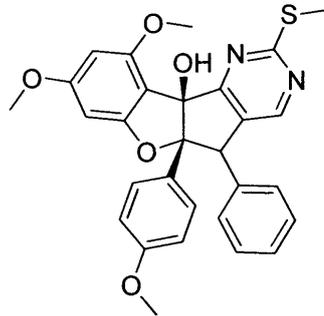
【 0 2 5 8 】

化合物 3 6

rac - (5 a R , 1 0 b S) - 8 , 1 0 - ジメトキシ - 5 a - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルチオ) - 5 - フェニル - 5 a , 1 0 b - ジヒドロ - 5 H - ベンゾフロ [2 ' , 3 ' : 4 , 5] シクロペンタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 1 0 b - オール

【 0 2 5 9 】

【 化 1 1 3 】



10

【 0 2 6 0 】

ページュの固体、18mg(28%)：化合物 rac - (3 R , 3 a R , 8 b R , Z) - 2 - ((ジメチルアミノ) メチレン) - 8 b - ヒドロキシ - 6 , 8 - ジメトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1 - オンから、メチルカルバミミドチオエートを用い、グアニジンの付加のための手順に従って得られる。

20

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz, , ppm): 8.21 (s, 1H), 7.10 (m, 3H), 6.88 (m, 2H), 6.79 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 6.58 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 6.44 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.65 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 514.90 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 2 6 1 】

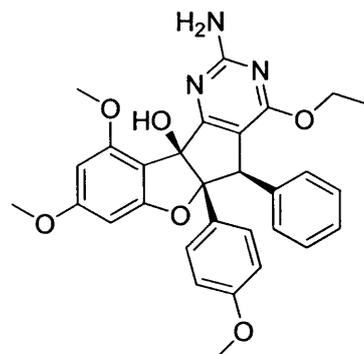
化合物 3 7

rac - (5 R , 5 a R , 1 0 b S) - 2 - アミノ - 4 - エトキシ - 8 , 1 0 - ジメトキシ - 5 a - (4 - メトキシフェニル) - 5 - フェニル - 5 a , 1 0 b - ジヒドロ - 5 H - ベンゾフロ [2 ' , 3 ' : 4 , 5] シクロペンタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 1 0 b - オール

30

【 0 2 6 2 】

【 化 1 1 4 】



40

【 0 2 6 3 】

淡黄色固体、6mg(7%)；rac - (3 R , 3 a R , 8 b R) - 2 - (ビス (メチルチオ) メチレン) - 6 , 8 - ジメトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 8 b ((トリメチルシリル) オキシ) - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H

50

- シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1 - オン (Journal of Organic Chemistry, 1989, 54(1), 77-83に記載) から、グアニジンを用い、グアニジンの付加のための手順に従って得られる。

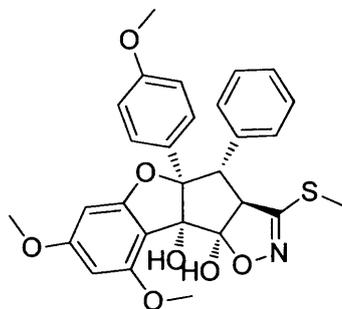
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, , ppm): 7.02 (m, 5H), 6.82 (m, 2H), 6.55 (m, 2H), 6.26 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 6.05 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 5.42 (bs, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.26 (qd, 1H, $J=7.0\text{Hz}$; 10.6Hz), 4.14 (qd, 1H, $J=7.0\text{Hz}$; 10.6Hz), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 1.02 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$); LCMS (ES+, m/z): 528.24 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 0 2 6 4 】

化合物 3 8

【 化 1 1 5 】

10



【 0 2 6 5 】

20

淡黄色固体、1.5 mg (90%) ; rac - (3 R , 3 a R , 8 b R) - 2 - (ビス (メチルチオ) メチレン) - 6 , 8 - ジメトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 8 b ((トリメチルシリル) オキシ) - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1 - オン (Journal of Organic Chemistry, 1989, 54(1), 77-83に記載) から、次のようにして得られる： 丸底フラスコ内で、エタノール (0.5 mL) 中、塩酸ヒドロキシルアミン (11.41 mg、0.164 mmol) およびトリエチルアミン (22.83 μL 、0.164 mmol) を混合し、50 で15分間攪拌した後、rac - (3 R , 3 a R , 8 b R) - 2 - (ビス (メチルチオ) メチレン) - 6 , 8 - ジメトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 8 b ((トリメチルシリル) オキシ) - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1 - オン (20 mg、0.033 mmol) を加え、65 で24時間攪拌する。水および酢酸エチルを加え、酢酸エチルで2回抽出し、 $\text{H}_2\text{O} / \text{NaCl}$ で1回洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過した後、濃縮する。残渣を、溶出剤として90 : 10 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{AcOEt}$ を用い、シリカゲルで精製する。

30

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz, , ppm): 7.09 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.05 (m, 3H), 6.80 (m, 2H), 6.66 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 6.17 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 6.08 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 5.26 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (d, 1H, $J=13.5\text{Hz}$), 3.76 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.37 (d, 1H, $J=13.5\text{Hz}$), 2.35 (s, 1H), 2.24 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 504.0 $[\text{M}-\text{OH}]^+$; LCMS (ES-, m/z): 520.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

【 0 2 6 6 】

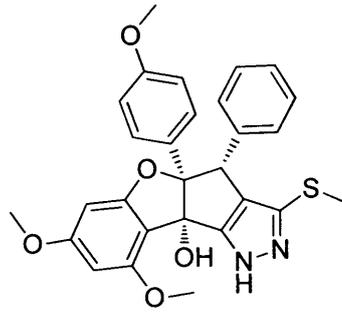
40

化合物 3 9

rac - (4 R , 4 a R , 9 b S) - 7 , 9 - ジメトキシ - 4 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (メチルチオ) - 4 - フェニル - 1 , 4 , 4 a , 9 b - テトラヒドロベンゾフラン [2 ' , 3 ' : 4 , 5] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 9 b - オール

【 0 2 6 7 】

【化 1 1 6】



10

【0 2 6 8】

淡黄色固体、8.8 mg (53%) ; *rac* - (3R, 3aR, 8bR) - 2 - (ビス(メチルチオ)メチレン) - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 8b ((トリメチルシリル) オキシ) - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1 - オン (Journal of Organic Chemistry, 1989, 54(1), 77-83に記載) から、次のようにして得られる：丸底フラスコ内で、エタノール (0.5 mL) 中、*rac* - (3R, 3aR, 8bR) - 2 - (ビス(メチルチオ)メチレン) - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 8b ((トリメチルシリル) オキシ) - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロ

20

ペンタ [b] ベンゾフラン - 1 - オン (20 mg, 0.033 mmol) を混合し、次いで、ヒドラジーン水和物 (17 μ L, 0.164 mmol) を加え、24時間50 $^{\circ}$ C に加熱する。水および酢酸エチルを加え、酢酸エチルで2回抽出し、 $H_2O / NaCl$ で1回洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過した後、蒸発させる。残渣を、溶出剤として40 : 60、次いで、20 : 80 シクロヘキサン / AcOEt を用い、シリカゲルで精製する。

30

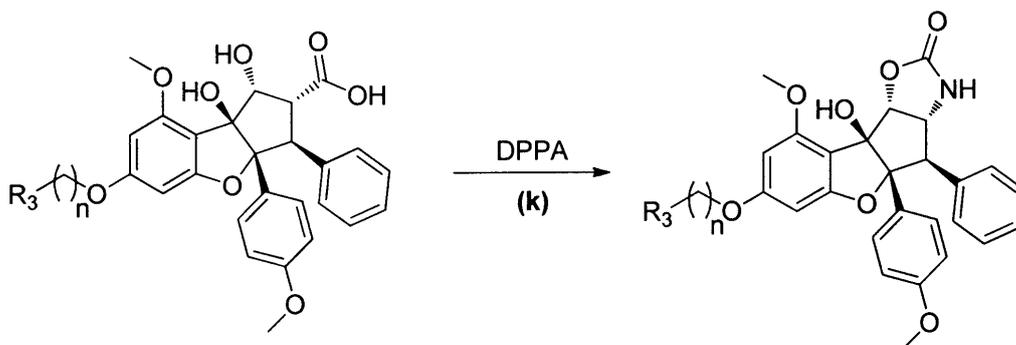
1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz, ppm): 7.01 (m, 7H), 6.50 (d, 2H, $J=8.9$ Hz), 6.22 (d, 1H, $J=1.9$ Hz), 5.99 (d, 1H, $J=1.9$ Hz), 4.49 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 500.9 $[M+H]^+$; LCMS (ES-, m/z): 502.9 $[M-H]^-$ 。

【0 2 6 9】

本発明による化合物は、下記の反応図に従って合成することができる。

【0 2 7 0】

【化 1 1 7】



40

【0 2 7 1】

(k) クルチウス転位手順： $R_3 = H$ および $n = 1$ である例については従前に記載されている。

【0 2 7 2】

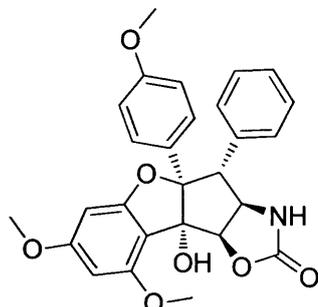
化合物 40

50

rac - (3 a R , 4 R , 4 a R , 9 b S , 9 c R) - 9 b - ヒドロキシ - 7 , 9 - ジメトキシ - 4 a - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニル - 3 , 3 a , 4 , 4 a , 9 b , 9 c - ヘキサヒドロ - 2 H - ベンゾフロ [3 ' , 2 ' : 3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - d] オキサゾール - 2 - オン

【 0 2 7 3 】

【 化 1 1 8 】



10

【 0 2 7 4 】

白色固体、93 mg (47%) ; 化合物 rac - (1 R , 2 R , 3 S , 3 a R , 8 b S) - 1 , 8 b - ジヒドロキシ - 6 , 8 - ジメトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸から、クルチウス転位手順に従って得られる。

20

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz, , ppm): 8.15 (s, 1H), 7.11 (m, 3H), 7.01 (d, 2H, J=8.5Hz), 6.9 (m, 2H), 6.70 (d, 2H, J=8.5Hz), 6.34 (d, 1H, J=1.8Hz), 6.22 (d, 1H, J=1.8Hz), 5.37 (s, 1H), 5.32 (d, 1H, J=8.7Hz), 4.79 (dd, 1H, J=8.7Hz; 10.5Hz), 3.79 (s, 6H), 3.66 (s, 3H), 3.36 (d, 1H, J=10.5Hz); LCMS (ES+, m/z): 457.88 [M-OH] $^+$; LCMS (ES-, m/z): 473.92 [M-H] $^-$, 519.92 [M+HCOO] $^-$.

【 0 2 7 5 】

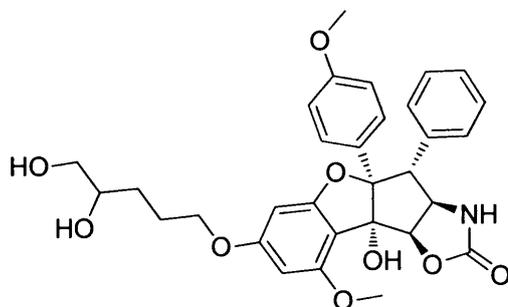
化合物 4 1

rac - (3 a R , 4 R , 4 a R , 9 b S , 9 c R) - 7 - ((4 , 5 - ジヒドロキシペンチル) オキシ) - 9 b - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 4 a - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニル - 3 , 3 a , 4 , 4 a , 9 b , 9 c - ヘキサヒドロ - 2 H - ベンゾフロ [3 ' , 2 ' : 3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - d] オキサゾール - 2 - オン

30

【 0 2 7 6 】

【 化 1 1 9 】



40

【 0 2 7 7 】

白色固体、41 mg (77%) : (1 R , 2 R , 3 S , 3 a R , 8 b S) - 1 , 6 , 8 b - トリヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 rac - メチルから、ペント - 4 - エン - 1 - オールによるフェノールの置換、酸化、クルチウス転位、次いで、二水酸化のための手順に従って得られる。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$, 400MHz, , ppm): 7.14 (m, 3H), 7.05 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 6.74

50

(m, 2H), 6.21 (d, 1H, J=1.9Hz), 6.115 (m, 1H, J=1.9Hz), 5.56 (d, 1H, J=8.1Hz), 5.04 (s, 1H), 4.66 (dd, 1H, J=8.2Hz, 10.8Hz), 4.03 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (dd, 1H, J=3.1Hz, 10.8Hz), 3.63 (d, 1H, J=10.8Hz), 3.49 (dd, 1H, J=7.5Hz, 10.8Hz), 1.92 (m, 2H), 1.66 (m, 2H); LCMS (ES+, m/z): 563.99 [M+H]⁺.

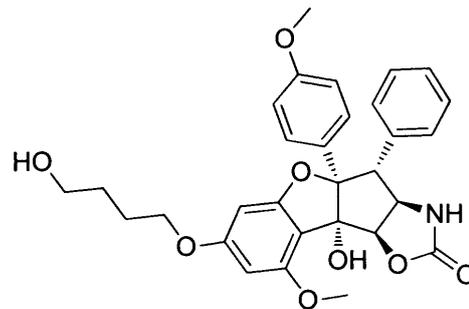
【0278】

化合物42

rac - (3aR, 4R, 4aR, 9bS, 9cR) - 9b - ヒドロキシ - 7 - (4 - ヒドロキシブトキシ) - 9 - メトキシ - 4a - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニル - 3, 3a, 4, 4a, 9b, 9c - ヘキサヒドロ - 2H - ベンゾフロ[3', 2':3, 4]シクロペンタ[1, 2-d]オキサゾール - 2 - オン

【0279】

【化120】



10

20

【0280】

白色固体、249mg (98%) : 化合物41から、酸化開裂手順、次いで、アルデヒド還元手順に従って得られる。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz, ppm): 7.14 (m, 3H), 7.05 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 6.74 (m, 2H), 6.21 (d, 1H, J=1.9Hz), 6.15 (d, 1H, J=1.9Hz), 5.56 (d, 1H, J=8.2Hz), 5.05 (s, 1H), 4.65 (dd, 1H, J=8.3Hz, 10.8Hz), 4.03 (t, 1H, J=6.3Hz), 3.91 (s, 3H), 3.74 (t, 1H, J=6.3Hz), 3.73 (s, 3H), 3.63 (d, 1H, J=10.8Hz), 1.91 (m, 2H), 1.77 (m, 2H); LCMS (ES+, m/z): 534.00 [M+H]⁺.

30

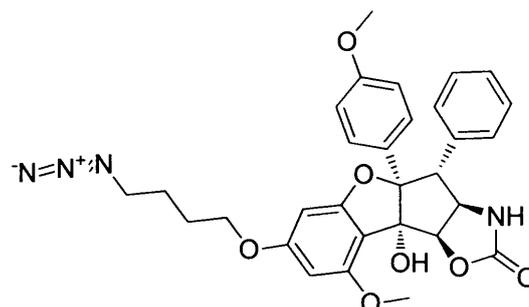
【0281】

化合物43

rac - (3aR, 4R, 4aR, 9bS, 9cR) - 7 - (4 - アジドブトキシ) - 9b - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 4a - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニル - 3, 3a, 4, 4a, 9b, 9c - ヘキサヒドロ - 2H - ベンゾフロ[3', 2':3, 4]シクロペンタ[1, 2-d]オキサゾール - 2 - オン

【0282】

【化121】



40

【0283】

50

ページの固体、104 mg (39%) ; 化合物42から、アルコールからアジドを合成するための手順に従って得られる。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, ppm): 7.14 (m, 3H), 7.05 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 6.74 (m, 2H), 6.20 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 6.15 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 5.56 (d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 5.00 (s, 1H), 4.66 (dd, 1H, $J=8.3\text{Hz}$, 10.8Hz), 4.02 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.40 (t, 1H, $J=6.7\text{Hz}$), 2.01 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.82 (m, 2H); LCMS (ES-, m/z): 556.84 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

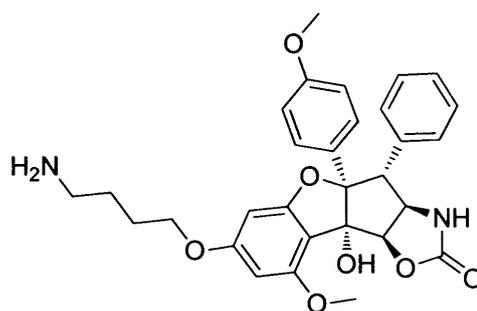
【0284】

化合物44

rac - (3aR, 4R, 4aR, 9bS, 9cR) - 7 - (4 - アミノブトキシ) - 9b - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 4a - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニル - 3, 3a, 4, 4a, 9b, 9c - ヘキサヒドロ - 2H - ベンゾフロ[3', 2': 3, 4]シクロペンタ[1, 2-d]オキサゾール - 2 - オン

【0285】

【化122】



【0286】

ページの固体、26 mg (54%) ; 化合物43から、アジド還元手順に従って得られる。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-\text{D}_6$, 400MHz, ppm): 8.15 (s, 1H), 7.51 (bs, 1H), 7.11 (m, 3H), 7.00 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 6.69 (m, 2H), 6.33 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 6.18 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 5.36 (s, 1H), 5.32 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 4.78 (dd, 1H, $J=8.4\text{Hz}$, 10.4Hz), 4.03 (t, 1H, $J=6.4\text{Hz}$), 3.79 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 2.85 (t, 1H, $J=7.3\text{Hz}$), 1.78 (m, 2H), 1.71 (m, 2H); LCMS (ES+, m/z): 533.01 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

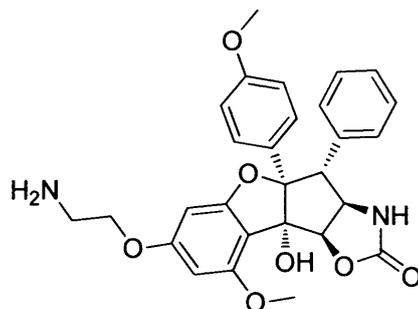
【0287】

化合物45

rac - (3aR, 4R, 4aR, 9bS, 9cR) - 7 - (2 - アミノエトキシ) - 9b - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 4a - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニル - 3, 3a, 4, 4a, 9b, 9c - ヘキサヒドロ - 2H - ベンゾフロ[3', 2': 3, 4]シクロペンタ[1, 2-d]オキサゾール - 2 - オン

【0288】

【化 1 2 3】



10

【 0 2 8 9】

白色固体、332 mg (63%) ; 化合物 (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 1, 6, 8b - トリヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 rac - メチルから、フェノールの置換、鹼化およびクルチウス転位のための手順に従って得られる。最終的に、二水酸化、酸化開裂、アルコールの還元、アジドへの変換、次いで、アジド還元のための手順により目的生成物が得られる。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz, , ppm): 8.14 (s, 1H), 7.11 (m, 3H), 7.00 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 6.69 (m, 2H), 6.32 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 6.21 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 5.37 (bs, 1H), 5.32 (d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 4.78 (dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 10.8Hz), 3.96 (t, 2H, $J=5.6\text{Hz}$), 3.78 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.35 (d, 1H, $J=10.8\text{Hz}$), 2.88 (t, 2H, $J=5.6\text{Hz}$), 1.90 (bs, 2H); LCMS (ES+, m/z): 504.94 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

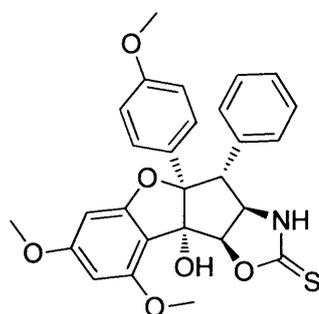
【 0 2 9 0】

化合物 4 6

rac - (3aR, 4R, 4aR, 9bS, 9cR) - 9b - ヒドロキシ - 7, 9 - ジメトキシ - 4a - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニル - 3, 3a, 4, 4a, 9b, 9c - ヘキサヒドロ - 2H - ベンゾフロ [3', 2' : 3, 4] シクロペンタ [1, 2-d] オキサゾール - 2 - チオン

【 0 2 9 1】

【化 1 2 4】



40

【 0 2 9 2】

淡黄色固体、54 mg (33%) ; 化合物 9 から、次のようにして得られる： フラスコに、1 M 炭酸ナトリウム溶液 (667 μL 、0.667 mmol) 中、rac - (1R, 2R, 3R, 3aR, 8bS) - 2 - アミノ - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1, 8b - ジオール (150 mg、0.334 mmol) を導入し、 CS_2 (30.2 μL 、0.501 mmol) を加え、15 分間 110 に加熱する。室温に戻す。沈澱が生じ、濾過し、乾燥させる。生成物は淡黄色固体の形態で得られる。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz, , ppm): 10.45 (bs, 1H), 7.12 (m, 3H), 7.99 (m, 4H), 6

50

.69 (m, 2H), 6.35 (d, 1H, J=1.9Hz), 6.25 (d, 1H, J=1.9Hz), 5.64 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.04 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.39 (d, 1H, J=10.9Hz); LCMS (ES+, m/z): 491.88 [M+H]⁺。

【0293】

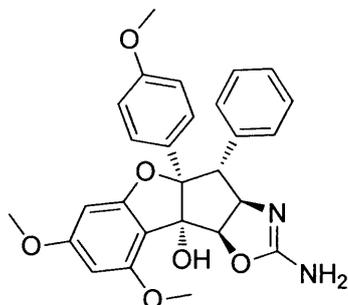
化合物47

rac - (3aR, 4R, 4aR, 9bS, 9cR) - 2 - アミノ - 7, 9 - ジメトキシ - 4a - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニル - 4, 4a, 9b, 9c - テトラヒドロ - 3aH - ベンゾフロ[3', 2': 3, 4]シクロペンタ[1, 2-d]オキサゾール - 9b - オール

【0294】

【化125】

10



20

【0295】

白色固体、12mg (35%) ; 化合物9から、次のようにして得られる： 丸剤機に、窒素下で、1.0mLのエタノール中、rac - (1R, 2R, 3R, 3aR, 8bS) - 2 - アミノ - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ[b]ベンゾフラン - 1, 8b - ジオール (34mg、0.076mmol) を導入し、室温で、臭化シアノゲン (30.3μL、0.091mmol) を加えた後、18時間攪拌する。反応混合物を濃縮した後、飽和NaHCO₃溶液を加える。固体は環濁したままである。それを濾過し、水ですすいだ後、真空下で乾燥させる。生成物を、溶出剤として95 : 5 DCM / MeOH混合物を用い、シリカで精製する。

30

¹H NMR (DMSO-D₆, 400MHz, ppm): 7.05 (m, 7H), 6.69 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.13 (d, 2H, J=8.4Hz), 4.75 (t, 1H, J=10.4Hz), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 475.01 [M+H]⁺。

【0296】

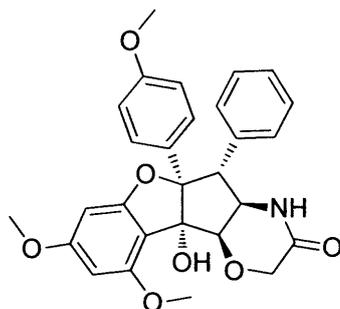
化合物48

rac - (4aR, 5R, 5aR, 10bS, 10cR) - 10b - ヒドロキシ - 8, 10 - ジメトキシ - 5a - (4 - メトキシフェニル) - 5 - フェニル - 4, 4a, 5, 5a, 10b, 10c - ヘキサヒドロベンゾフロ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-b][1, 4]オキサジン - 3 (2H) - オン

【0297】

40

【化126】



10

【0298】

白色固体、1.7 mg (2%) ; 化合物9から、次のようにして得られる： フラスコに、THF (2.5 mL) に溶かした *rac* - (1R, 2R, 3R, 3aR, 8bS) - 2 - アミノ - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 1, 8b - ジオール (69 mg, 0.154 mmol) を導入する。0 に冷却し、油中60% NaH (6.45 mg, 0.161 mmol)、次いで、2 - クロロ酢酸メチル (18.32 mg, 0.169 mmol) を加える。0 で3時間、次いで、30 で3時間攪拌する。飽和 NaHCO₃ 溶液で加水分解し、酢酸エチルで2回抽出し、有機相を合わせ、飽和 NH₄Cl 溶液、次いで、飽和 NaCl 溶液で洗浄する。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮する。残渣を、溶出剤として99:1 DCM/MeOH混合物を用い、シリカゲルで精製する。

20

LCMS (ES-, m/z): 488.1 [M-H]⁻.

【0299】

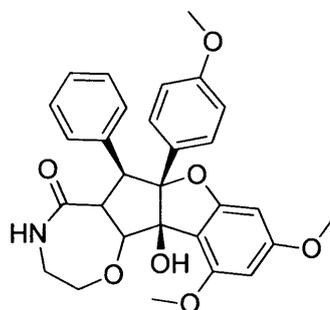
化合物49

rac - (6R, 6aS, 11bR) - 11b - ヒドロキシ - 9, 11 - ジメトキシ - 6a - (4 - メトキシフェニル) - 6 - フェニル - 3, 4, 6, 6a, 11b, 11c - ヘキサヒドロ - 2H - ベンゾフロ [3', 2': 3, 4] シクロペンタ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン - 5 (5aH) - オン

30

【0300】

【化127】



40

【0301】

白色泡沫、6 mg (15%) ; 化合物 *rac* - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 1, 8b - ジヒドロキシ - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸から、次のようにして得られる： フラスコに、DCM (7 mL) に溶かした *rac* - (1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS) - 1, 8b - ジヒドロキシ - 6, 8 - ジメトキシ - 3a - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 (300 mg)

50

g、0.627 mmol)を導入し、ジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタノン(122 mg、0.752 mmol、CDI)を加え、室温で18時間攪拌する。水を加え、デカントする。有機相を回収し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮する。フラスコに、THF(2 mL)中、rac-(1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS)-1, 8b-ジヒドロキシ-6, 8-ジメトキシ-3a-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-2, 3, 3a, 8b-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ベンゾフラン-2-カルボキシル1H-イミダゾール-1-カルボキシル無水物(100 mg、0.175 mmol)を導入する。2-クロロエタンアミン塩酸塩(60.8 mg、0.524 mmol)およびDIEA(183 μL、1.048 mmol)を加え、6時間50 に加熱する。沈澱を濾過した後、濾液を濃縮し、残渣をそのまま使用する。

10

【0302】

フラスコに、THF(1 mL)中、rac-(1R, 2R, 3S, 3aR, 8bS)-N-(2-クロロエチル)-1, 8b-ジヒドロキシ-6, 8-ジメトキシ-3a-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-2, 3, 3a, 8b-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ベンゾフラン-2-カルボキサミド(45 mg、0.083 mmol)を導入する。0 に冷却し、NaH(4.00 mg、0.100 mmol)を加える。室温で30分間攪拌した後、2時間50 に加熱する。水を加え、酢酸エチルで2回抽出し有機相を合わせ、それらをNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮する。残渣を、溶出剤として97.5:2.5 DCM/MeOH混合物を用い、シリカゲルで精製する。

¹H NMR (DMSO-D₆, 400MHz, ppm): 6.99 (m, 5H), 6.88 (d, 2H, J=7.4Hz), 6.58 (d, 2H, J=9.0Hz), 6.27 (d, 1H, J=1.9Hz), 6.10 (d, 1H, J=1.9Hz), 5.76 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.81 (d, 1H, J=4.0Hz), 4.59 (m, 1H), 4.18 (d, 1H, J=14.0Hz), 4.06 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.55 (m, 2H); LCMS (ES+, m/z): 504.30 [M+H]⁺.

20

【0303】

2-本発明による化合物の生物活性

2.1.本発明による化合物の抗増殖活性IC₅₀(M)株の培養および細胞生存率の測定:

結腸癌由来HCT116株(ATCC、CCL-247)を、2 mMのL-グルタミン(Sigma、G7513)、5%ウシ胎仔血清(Sigma、F7524)および抗生物質(Sigma、A59-55)を添加したMEM(イーグルの最小必須培地)中で培養した。細胞傷害活性を決定するためのプロトコールは、細胞を96ウェルプレート(Perkin Elmer、6005668)にウェル当たり1500細胞の密度で播種することからなる。24時間のインキュベーション後、100% DMSO中10 mM原液からの溶媒ジメチルスルホキシド(DMSO)(Sigma、D8418)での連続希釈を用い、試験化合物を各ウェルに適用する。各希釈溶液を播種後24時間の細胞に加える。これらの条件下、最終溶媒濃度は0.1% DMSOである。細胞増殖の読み取りを、ATPLite(商標)キット(Perkin Elmer、6016947)を製造者の推奨に従って用い、製剤の添加の72時間後に行った。増殖結果の分析は、担体溶媒(培養培地、0.1% DMSO)のみを細胞に添加した場合の条件と比較することにより行った。得られた用量-応答曲線を、PRISM 4.03ソフトウェア(Graph Pad Software Inc.)を用いて、または同等の分析方法により分析し、細胞増殖の50%を阻害する各化合物の濃度(EC₅₀)を決定した。

30

40

【0304】

例として、HCT116株(ヒト結腸癌細胞株)で評価した本発明の数種の化合物の細胞傷害特性を表1に報告する。

【0305】

【表 1】

製剤	HCT116 (EC ₅₀)
シルベスト ロール	2.46E-09
47	1.10E-09
50	1.22E-09
42	2.16E-09
40	2.52E-09
46	2.59E-09
8	2.61E-09
15	3.83E-09
2	4.03E-09
41	4.20E-09
52	4.90E-09

表 1. 本発明による化合物およびシルベストロールの EC₅₀ 値。EC₅₀ 値は濃度単位(モル/L)で表す。

【 0 3 0 6 】

2. 2. 本発明による化合物の抗腫瘍活性

SCIDマウス(Harlan, U.K.)においてMDA-MB-231乳癌細胞(ATCC: HTB-26)を用い、皮下異種移植を確立した。動物は、実験動物を用いる実験研究を行う認可を受けた専門スタッフの監督下、実験動物の管理と使用に関する指針(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)(米国学術研究会議(National Research Council)、1996)および欧州指令86/609/EECに従って処理し、事後養生を行った。

【 0 3 0 7 】

実験は総て、仏国および地方条例(Department of Veterinary Services, Haute-Garonne, Toulouse)の下、上記に示すような腫瘍実験における動物の福祉に関するUKCCCR指針(UKCCCR Guidelines for the Welfare of Animals in Experimental Neoplasia)に基づく倫理委員会の指示に従って行った。MDA-MB-231ヒト腫瘍断片の移植は、SCIDマウスの側腹部の皮下に、套管針を用いて行い、腫瘍増殖の試験のために、腫瘍を試験開始前に70~130mm³の中央値体積に到達させる。

【 0 3 0 8 】

処置ケージ内で無作為化した後、阻害剤をq1d5×3処置スキーム(週に5回注射を3週間)に従って静脈投与した。マウスを毎日監視し、体重を測定した。腫瘍をノギスで測定し、下式: 容量 = 0.5(長さ×幅²)を用いて腫瘍体積(mm³)を評価した。各試験群は5個体からなる。処置の有効性は、担体のみを受容した腫瘍(対照)の中央値体積と比較した場合の処置腫瘍の中央値体積の測定値を分析することにより評価した。T/C評価基準は、[(処置群の中央値体積T/対照群の中央値体積C)×100]に相当する。このT/C比はパーセンテージとして表される。最適T/C値は、その試験で得られた最大増殖阻害を表す比に相当する。動物の最初の体重のパーセンテージとして表される体重の最大増加または低下、ならびに薬物関連死のパーセンテージ(すなわち、評価前に死亡した処置動物のパーセンテージ)を用いて化合物の毒性評価を行った。NCI(米国立癌研究所(National Cancer Institute))基準に従えば、用量は、マウスの最初の体重の-20%より大きな体重減少を誘導する場合、または20%より大きい死亡を誘発する場合に毒性と考えられる(Corbett et al. J Exp Ther Oncol 1996, 1:95-108)。得られ

た結果を表 2 に報告する。

【 0 3 0 9 】

【表 2】

化合物	MDA-MB-231				
	処置スキーム	用量 (mg/kg)	死亡 (%)	最適 T/C (%)	活性
シルベストロール	q1d5 x3	1.4	100		毒性
		1	100		毒性
		0.7	40	63	毒性
		0.5	0	83	活性なし
		0.2	0	92	活性なし
2	q1d5 x3	0.2	0	37	活性
24	q1d5 x3	2.8	0	25	活性
30	q1d5 x3	0.7	0	15	活性
46	q1d5 x3	1.4	0	39	活性
19	q1d5 x3	1.3	0	26	活性
18	q1d5 x3	3.5	0	6	活性
		2.5	0	40	活性
21	q1d5 x3	1	0	22	活性
22	q1d5 x3	1.4	0	21	活性

10

20

表 2.本発明による化合物およびシルベストロールの抗癌活性

【 0 3 1 0 】

シルベストロールは、0.7 mg/kg の用量より多いと毒性が高い。この用量より少ないと、シルベストロールは抗腫瘍活性を持たない。これに対して、本発明による化合物は低用量で活性があり、その用量で腫瘍サイズに有意な低減を誘導する。本発明による化合物の投与中に毒性は見られなかった。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 491/048	(2006.01)	C 0 7 D 491/048	
C 0 7 D 498/04	(2006.01)	C 0 7 D 498/04	1 0 1
A 6 1 K 31/4245	(2006.01)	C 0 7 D 498/04	1 1 1
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	C 0 7 D 498/04	1 1 6
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 31/4196	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/4162	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/519	(2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 31/424	(2006.01)	A 6 1 K 31/4162	
A 6 1 K 31/5383	(2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/553	(2006.01)	A 6 1 K 31/424	
		A 6 1 K 31/5383	
		A 6 1 K 31/553	

- (72)発明者 フレデリック、マリオン
フランス国トゥールーズ、リュ、デ、バズ、9
- (72)発明者 エル、バシール、カルーン
フランス国ロケット、リュ、ド、ポーク、42、ピラ、ニユメロ7
- (72)発明者 フレデリック、リービ - ミュラー
フランス国ボルテ - シュル - ガロンヌ、アレ、ジェラルム、ド、ネルバル、10
- (72)発明者 ミシェル、ペレス
フランス国カストル、シュマン、ド、ラ、ピケ、45
- (72)発明者 ジャン - フィリップ、アネロー
フランス国トゥールーズ、プラス、ラスパーイユ、11
- (72)発明者 ローラン、クレアンシエ
フランス国ボルテ - シュル - ガロンヌ、リュ、ジョルジュ、サンド、19

審査官 三木 寛

- (56)参考文献 特表2012-509923(JP,A)
特表2007-538031(JP,A)
特表2012-510964(JP,A)
Angewandte Chemie, International Edition, 2007年, Vol.46, p.7831-7834, Supporting Information S1-S61
Journal of the American Chemical Society, 2014年, Vol.136, p.2659-2664
Journal of Heterocyclic Chemistry, 2014年, Vol.51, p.1430-1434
TAO LIU, SYNTHETIC SILVESTROL ANALOGUES AS POTENT AND SELECTIVE PROTEIN SYNTHESIS INHIBITORS, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 2012年10月25日, VOL:55, NR:20, PAGE(S):8859 - 8878, <http://dx.doi.org/10.1021/jm3011542>
KIM SOYOUNG, POTENTIAL OF CYCLOPENTA[B]BENZOFURANS FROM AGLAIA SPECIES IN CANCER CHEMOTHERAPY, ANTI-CANCER AGENTS IN MEDICINAL CHEMISTRY, NL, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS LTD, 2006年07月, VOL:6, NR:4, PAGE(S):319 - 345, <http://dx.doi.org/10.2174/187152006777698123>
OHSE T, CYCLOPENTABENZOFURAN LIGNAN PROTEIN SYNTHESIS INHIBITORS FROM AGLAIA ODORATA, JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS, 米国, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 1996年, VOL:59, NR:7, PAGE(S):650 - 652, <http://dx.doi.org/10.1021/np960346g>
HAWKINS B C, SIMPLIFIED SILVESTROL ANALOGUES WITH POTENT CYTOTOXIC ACTIVITY, CHEMMEDCH

EMFULL PAPERS , ドイツ , WILEY - VCH VERLAG , 2014年 , VOL:9 , NR:7 , PAGE(S):1556 - 1566 , h
ttp://dx.doi.org/10.1002/cmdc.201400024

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D 3 0 7 / 9 3
C 0 7 D 4 1 3 / 0 4
C 0 7 D 4 0 5 / 0 4
C 0 7 D 4 9 1 / 0 4 8
C 0 7 D 4 9 8 / 0 4
A 6 1 K 3 1 / 3 4 3
A 6 1 K 3 1 / 4 2 4 5
A 6 1 K 3 1 / 4 9 6
A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7
A 6 1 K 3 1 / 4 1 9 6
A 6 1 K 3 1 / 4 1 6 2
A 6 1 K 3 1 / 5 1 9
A 6 1 K 3 1 / 4 2 4
A 6 1 K 3 1 / 5 3 8 3
A 6 1 K 3 1 / 5 5 3
A 6 1 P 3 5 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)