

明 細 書

発明の名称：

ジフェニルスルフィド誘導体及びそれらを有効成分とする医薬

技術分野

[0001] 本発明は、医薬として有用な新規ジフェニルスルフィド誘導体若しくはその塩又はそれらの水和物、並びにそれらを有効成分とするスフィンゴシンー１ーリン酸３（Ｓ１Ｐ３）レセプターアンタゴニスト及び医薬に関する。

背景技術

[0002] スフィンゴシンー１ーリン酸（Ｓ１Ｐ）は、スフィンゴシン代謝における中間代謝物にすぎないとみなされていた。しかし、細胞増殖促進作用や細胞運動機能の制御作用を有することが報告されるに至り、アポトーシス作用、細胞形態調節作用、血管収縮などの多彩な生理作用を発揮する新しい脂質メディエーターであることが明らかとなってきた（非特許文献１、非特許文献２）。

[0003] このＳ１Ｐは細胞内セカンドメッセンジャーとしての作用と、細胞間メディエーターとしての二つの作用を併せ持つ。特に細胞間メディエーターとしてのＳ１Ｐの作用に関する研究が活発に行なわれており、細胞膜表面上に存在する複数のＧ蛋白質共役型受容体（Endothelial Differentiation Gene, EDG）を介して情報伝達が行なわれていることが報告されている（非特許文献１、非特許文献３）。現在Ｓ１Ｐ受容体にはEdg-1、Edg-3、Edg-5、Edg-6及びEdg-8の５つのサブタイプが知られており、各々Ｓ１Ｐ_１、Ｓ１Ｐ_３、Ｓ１Ｐ_２、Ｓ１Ｐ_４、Ｓ１Ｐ_５とも呼ばれている。

[0004] これらＳ１Ｐ受容体に対する様々な研究から、この受容体へのアゴニスト活性あるいはアンタゴニスト活性を示す、いわゆるＳ１Ｐ受容体調節剤が多岐にわたる疾患に対し有効性を発揮するとの報告が行なわれるようになった。特許文献２及び非特許文献４～７には、Ｓ１Ｐ_３アンタゴニストが気道収縮、気

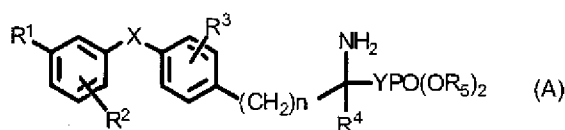
管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺気腫、気管狭窄症、びまん性汎細気管支炎、感染、結合組織病もしくは移植に伴う気管支炎、びまん性誤腫性肺脈管筋腫症、成人呼吸促進症候群（ARDS）、間質性肺炎、肺癌、過敏性肺臓炎、特発性間質性肺炎、肺線維症、敗血症またはインフルエンザウイルスもしくはRSウイルス感染に基づくサイトカインストームの治療または予防薬として有効であることが報告されている。

[0005] また、特許文献3～6は、S1P3アンタゴニストが動脈硬化症、血管内膜肥厚、固形腫瘍、糖尿病性網膜症、関節リウマチ、心不全、虚血性再灌流障害、くも膜下出血後の脳血管スパズム、冠血管スパズムを原因とする狭心症もしくは心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓症、ARDSなどの肺浮腫を原因とする肺疾患、心不整脈、眼疾患、眼高血圧症、緑内障、緑内障性網膜症、視神経症または黄斑変性症などにも有効であることを示している。

[0006] また、現在敗血症治療薬として有効性が示されている医薬に活性化プロテインC製剤（rhAPC）があるが、rhAPCは副作用として出血リスクを伴うことから、これら副作用を示さない新規敗血症治療又は予防薬の開発が望まれている。非特許文献5、7は、S1P3ノックアウトマウスを用いた解析から、敗血症による多臓器不全にS1P3受容体が関与していることが報告されており、S1P3アンタゴニストが敗血症の治療又は予防薬として有効であることが示唆されている。また、S1P1アンタゴニストは血管壁透過性を亢進させ、肺水腫を起こすことが報告されている（非特許文献8）。よって、新規敗血症治療又は予防薬が高い安全性を得るには、当該治療または予防薬がS1P1アンタゴニスト作用の弱い、好ましくはS1P1アンタゴニスト作用を示す、更に好ましくはS1P1受容体に作用を示さないことが望まれている。

[0007] S1P受容体調節剤として、例えば特許文献1記載の一般式（A）
[0008]

[化1]



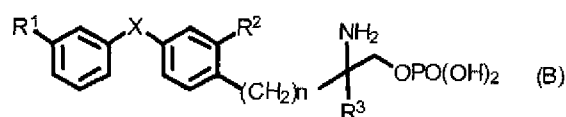
[0009] [式 (A) 中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン置換しても良い炭素数 1～4 の低級アルキル基、ヒドロキシ基、フェニル基、アラルキル基、炭素数 1～4 の低級アルコキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、置換基を有しても良いアラルキルオキシ基、置換基を有しても良いフェノキシ基、シクロヘキシルメチルオキシ基、置換基を有しても良いアラルキルオキシ基、ピリジルメチルオキシ基、シンナミルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、フェノキシメチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、炭素数 1～4 の低級アルキルチオ基、炭素数 1～4 の低級アルキルスルフィニル基、炭素数 1～4 の低級アルキルスルホニル基、ベンジルチオ基、アセチル基、ニトロ基、シアノ基を示し、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン置換しても良い炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 1～4 の低級アルコキシ基、アラルキル基、アラルキルオキシ基を示し、 R^3 は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 1～4 の低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル基、炭素数 1～4 の低級アルコキシメチル基、炭素数 1～4 の低級アルキルチオ基を示し、 R^4 は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 1～4 の低級アルコキシメチル基、炭素数 1～4 の低級アルキルチオメチル基、ヒドロキシメチル基、フェニル基、アラルキル基を示し、 R^5 は水素原子、炭素数 1～4 の低級アルキル基を示し、 X は O 、 S 、 SO 、 SO_2 を示し、 Y は $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CF}=\text{CF}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CFH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_2-$ を示す]

[0010] で表される化合物が知られている。しかしながら、フェニル基に水酸基が置換したジフェニルスルフィド骨格を有する 2-アミノリン酸モノエステル誘

導体及び3-アミノホスホン酸誘導体は特許文献1に含まれていない。また、このような構造を有する2-アミノリン酸モノエステル誘導体及び3-アミノホスホン酸誘導体が優れたS1P3レセプターアンタゴニスト作用を示すことも知られていない。

[0011] また、S1P受容体調節剤として特許文献6には一般式(B)

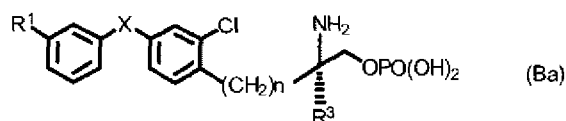
[0012] [化2]



[0013] [式(B)中、R¹は塩素原子、炭素数1～3の直鎖状アルキル基又はトリフルオロメチル基を、R²はフッ素原子又は塩素原子を、R³は炭素数1～3の直鎖状アルキル基を、Xは酸素原子又は硫黄原子を、nは2又は3の整数を示す]

[0014] で表される化合物が知られている。また、前記一般式(B)で表される化合物のうち、一般式(Ba)

[0015] [化3]



[0016] [式(Ba)中、R¹、R³、X及びnは前記定義に同じ]

[0017] で表される光学活性な化合物が、S1P3アゴニスト作用が弱く、S1P1及び/又はS1P4に対して優れたアゴニスト作用を有することが報告されている。しかしながら、一般式(Ba)で表される光学活性な化合物とは逆の不斉中心を有している化合物は知られていない。また、このような光学活性な化合物が優れたS1P3レセプターアンタゴニスト作用を示すことも知られていない。

[0018] 特許文献1：WO 04 074 297号パンフレット

特許文献2：WO 03 020 313号パンフレット

特許文献3：特開2005-247691号公報

特許文献4：WO07043568号パンフレット

特許文献5：WO06063033号パンフレット

特許文献6：WO08018427号パンフレット

非特許文献1：Y. Takuma et al., Mol. Cell. Endocrinol., 177, 3(2001).

非特許文献2：Y. Igarashi, Ann. N.Y. Acad. Sci., 845, 19(1998).

非特許文献3：H. Okazaki et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 190, 1104(1993).

非特許文献4：Y. Gonet. al., Proc Natl Acad Sci U S A. 102(26), 9270(2005).

非特許文献5：F. Nissen et al., Nature, 452, 654(2008)

非特許文献6：D. Christina et al., Am. J. Pathol., 170(1), 281(2007)

非特許文献7：F. Nissen et al., Blood, 113(12), 2859(2009)

非特許文献8：M. G. Sanna et al., Nature Chemical biology, 2, 434(2006)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0019] 本発明が解決しようとする課題は、優れたS1P3アンタゴニスト活性を有するジフェニルスルフィド誘導体を提供することにある。

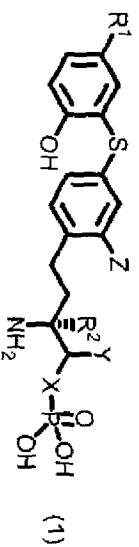
課題を解決するための手段

- [0020] 本発明者らは、S1P3アンタゴニストについて鋭意研究を重ねた結果、新規なジフェニルスルフィド誘導体が優れたS1P3アンタゴニスト作用を有することを見出し、本発明を完成した。

- [0021] 即ち、第1発明は
一般式（1）

- [0022]

[化4]

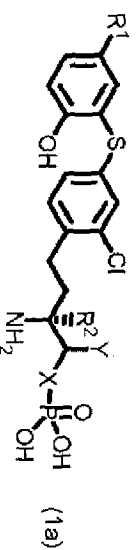


[0023] [式 (1) 中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数6～10のアリール基、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルコキシ基、置換基を有していてもよいベンジルオキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアシル基、シアノ基又はカルボキシ基を示し、R²は置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数2～6のアルケニル基を示し、Xは1又は2のフッ素原子で置換されていてもよいメチレン基又は酸素原子を示し、Yは水素原子又は置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基を示し、Zはハロゲン原子を示す]

[0024] で表されるジフェニルスルフィド誘導体若しくは薬理的に許容されるその塩又はそれらの水和物に関する。

また、第2発明は、前記一般式 (1) で表される化合物が、一般式 (1a)

[0025] [化5]

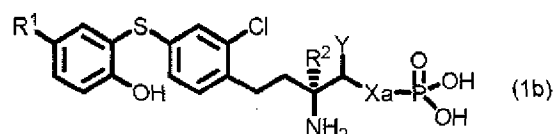


[0026] [式 (1a) 中、R¹、R²、X、Yは前述の通り]

[0027] で表される第1発明記載のジフェニルスルフィド誘導体若しくは薬理的に許容されるその塩又はそれらの水和物に関する。

また、第3発明は、前記一般式(1)で表される化合物が、一般式(1b)

[0028] [化6]

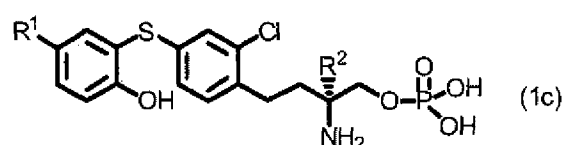


[0029] [式(1b)中、Xaは酸素原子又は-CH₂-を示し、R¹、R²、Yは前述の通り]

[0030] で表される第1発明記載のジフェニルスルフィド誘導体若しくは薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物に関する。

また、第4発明は、前記一般式(1)で表される化合物が、一般式(1c)

[0031] [化7]



[0032] [式(1c)中、R¹及びR²は前述の通り]

[0033] で表される第1発明記載のジフェニルスルフィド誘導体若しくは薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物に関する。

また、第5発明は、前記R¹がトリフルオロメチル基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数3～6のシクロアルキル基、炭素数6～10のアリール基又はベンジルオキシ基である第4発明記載のジフェニルスルフィド誘導体若しくは薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物に関する。

また、第6発明は、前記一般式(1)で示される化合物が、

(S)-2-アミノ-4-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-5-トリフルオロメチルフェニルチオ)フェニル]-2-プロピルブチルリン酸モノエス

テル、

(R) - 2 - アリル - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニルチオ) フェニル] ブチルリン酸モノエステル、

(S) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニルチオ) フェニル] - 2 - メチルブチルリン酸モノエステル、

(S) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニルチオ) フェニル] - 2 - メチルブチルリン酸モノエステル、

(S) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (5 - シクロプロピル - 2 - ヒドロキシフェニルチオ) フェニル] - 2 - メチルブチルリン酸モノエステル、

(S) - 2 - アミノ - 4 - [4 - (5 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - メチルブチルリン酸モノエステル、

(S) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - プロピルフェニルチオ) フェニル] - 2 - プロピルブチルリン酸モノエステル、

(S) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニルチオ) フェニル] - 2 - プロピルブチルリン酸モノエステル、

(S) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (5 - シクロプロピル - 2 - ヒドロキシフェニルチオ) フェニル] - 2 - プロピルブチルリン酸モノエステル

、

(S) - 2 - アミノ - 4 - [4 - (5 - t-ブチル - 2 - ヒドロキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - プロピルブチルリン酸モノエステル、

(S) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ビフェニルチオ) フェニル] - 2 - プロピルブチルリン酸モノエステル、又は

(S) - 2 - アミノ - 4 - [4 - (5 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - プロピルブチルリン酸モノエステル

である第1発明記載のジフェニルスルフィド誘導体、若しくは薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物に関する。

また、第7発明は、前記一般式(1)で示される化合物が、

(一) -2-アミノ-4-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-5-トリフルオロメチルフェニルチオ)フェニル]-2-プロピルブチルリン酸モノエステル、

(一) -2-アリル-2-アミノ-4-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-5-トリフルオロメチルフェニルチオ)フェニル]ブチルリン酸モノエステル、

(一) -2-アミノ-4-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-5-トリフルオロメチルフェニルチオ)フェニル]-2-メチルブチルリン酸モノエステル、

(一) -2-アミノ-4-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-5-イソプロピルフェニルチオ)フェニル]-2-メチルブチルリン酸モノエステル、

(一) -2-アミノ-4-[2-クロロ-4-(5-シクロプロピル-2-ヒドロキシフェニルチオ)フェニル]-2-メチルブチルリン酸モノエステル、

(一) -2-アミノ-4-[4-(5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルブチルリン酸モノエステル、

(一) -2-アミノ-4-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-5-プロピルフェニルチオ)フェニル]-2-プロピルブチルリン酸モノエステル、

(一) -2-アミノ-4-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-5-イソプロピルフェニルチオ)フェニル]-2-プロピルブチルリン酸モノエステル、

(一) -2-アミノ-4-[2-クロロ-4-(5-シクロプロピル-2-ヒドロキシフェニルチオ)フェニル]-2-プロピルブチルリン酸モノエステル

、

(一) -2-アミノ-4-[4-(5-t-ブチル-2-ヒドロキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-プロピルブチルリン酸モノエステル、

(一) -2-アミノ-4-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-5-ビフェニルチオ)フェニル]-2-プロピルブチルリン酸モノエステル、又は

(一) -2-アミノ-4-[4-(5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシフェ

ニルチオ) -2-クロロフェニル]-2-プロピルチルリン酸モノエステルである第1発明記載のジフェニルアルコイド誘導体若しくは薬理的に許容されるその塩又はそれらの水和物に関する。

また、第8の発明は、第1～第7発明のうち何れか1つに記載のジフェニルアルコイド誘導体若しくは薬理的に許容されるその塩又はそれらの水和物を有効成分とするスライコジン-1-リン酸3(S1P3)レセプターアゴニスト作用に基づく医薬、に関する。

また、第9発明は、気道収縮、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肺気腫、気管狭窄症、びまん性汎細気管支炎、感染、結合組織病もしくは移植に伴う気管支炎、びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症、成人呼吸促進症候群(ARDS)、間質性肺炎、肺癌、過敏性肺臓炎、特発性間質性肺炎、肺線維症、敗血症またはインフルエンザウイルスもしくはRSウイルス感染に基づくサイトカインストームの治療又は予防薬である第8発明記載の医薬に関する。

また、第10発明は、動脈硬化症、血管内膜肥厚、固形腫瘍、糖尿病性網膜症、関節リウマチ、心不全、虚血性再灌流障害、くも膜下出血後の脳血管スパズム、冠血管スパズムを原因とする狭心症または心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓症、肺浮腫を原因とする肺疾患、心不整脈、眼疾患、眼高血圧症、緑内障、緑内障性網膜症、視神経症または黄斑変性症の治療薬である第8発明記載の医薬に関する。

また、第11発明は、敗血症の治療又は予防薬である第8発明記載の医薬に関する。

また、第12発明は、第1～第7発明のうち何れか1つに記載のジフェニルアルコイド誘導体若しくは薬理的に許容されるその塩又はそれらの水和物及び薬理的に許容されうる担体を含有する医薬組成物、に関する。

また、第13発明は、S1P3レセプターアゴニスト作用に基づく医薬の製造における、第1～第7発明のうち何れか1つに記載のジフェニルアルコイド誘導体若しくは薬理的に許容されるその塩又はそれらの水和物の

使用に関する。

また、第14発明は、S1P3レセプターアゴニスト作用に基づく医薬が、気道収縮、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺気腫、気管狭窄症、びまん性汎細気管支炎、感染、結合組織病もしくは移植に伴う気管支炎、びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症、成人呼吸促進症候群（ARDS）、間質性肺炎、肺癌、過敏性肺臓炎、特発性間質性肺炎、敗血症、またはインフルエンザウイルスもしくはRSウイルス感染に基づくサイトカインシームの治療又は予防薬である第13発明記載の使用に関する。

また、第15発明は、S1P3レセプターアゴニスト作用に基づく医薬が、動脈硬化症、血管内膜肥厚、固形腫瘍、糖尿病性網膜症、関節リウマチ、心不全、虚血性再灌流障害、くも膜下出血後の脳血管スパズム、冠血管スパズムを原因とする狭心症または心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓症、肺浮腫を原因とする肺疾患、心不整脈、眼疾患、眼高血圧症、緑内障、緑内障性網膜症、視神経症または黄斑変性症の治療薬である第13発明記載の使用に関する。

また、第16発明は、S1P3レセプターアゴニスト作用に基づく医薬が、敗血症の治療又は予防薬である第13発明記載の使用に関する。

また、第17発明は、S1P3レセプターアゴニスト作用の誘発における使用のための、第1～第7発明のうち何れか1つに記載のジフェニルスルフィド誘導体若しくは薬理的に許容されるその塩又はそれらの水和物に関する。

また、第18発明は、気道収縮、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺気腫、気管狭窄症、びまん性汎細気管支炎、感染、結合組織病もしくは移植に伴う気管支炎、びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症、成人呼吸促進症候群（ARDS）、間質性肺炎、肺癌、過敏性肺臓炎、特発性間質性肺炎、肺線維症、敗血症またはインフルエンザウイルスもしくはRSウイルス感染に基づくサイトカインシームの治療又は予防における使用のための第1～第7発明のうち何れか1つに記載のジフェニルスルフィド誘導体若しくは薬

理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物に関する。

また、第 19 発明は、動脈硬化症、血管内膜肥厚、固形腫瘍、糖尿病性網膜症、関節リウマチ、心不全、虚血性再灌流障害、くも膜下出血後の脳血管スパズム、冠血管スパズムを原因とする狭心症または心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓症、肺浮腫を原因とする肺疾患、心不整脈、眼疾患、眼高血圧症、緑内障、緑内障性網膜症、視神経症または黄斑変性症の治療における使用のための第 1～第 7 発明のうち何れか 1 つに記載のジフェニルスルフィド誘導体若しくは薬理的に許容されるその塩又はそれらの水和物に関する。

また、第 20 発明は、敗血症の治療又は予防における使用のための第 1～第 7 発明のうち何れか 1 つに記載のジフェニルスルフィド誘導体若しくは薬理的に許容されるその塩又はそれらの水和物に関する。

また、第 21 発明は、対象において S1P3 レセプターアンタゴニスト作用を誘発するための、第 1～第 7 発明のうち何れか 1 つに記載のジフェニルスルフィド誘導体若しくは薬理的に許容されるその塩又はそれらの水和物の使用に関する。

また、第 22 発明は、対象において S1P3 レセプターアンタゴニスト作用を誘発する方法であって、有効量の第 1～第 7 発明のうち何れか 1 つに記載のジフェニルスルフィド誘導体若しくは薬理的に許容されるその塩又はそれらの水和物をその必要がある対象に投与方法に関する。

発明の効果

- [0034] 本発明により優れた S1P3 アンタゴニスト作用を有するジフェニルスルフィド誘導体の提供が可能となった。本発明化合物は、敗血症、気道収縮、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺気腫、気管狭窄症、びまん性汎細気管支炎、感染、結合組織病もしくは移植を原因とする気管支炎、びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症、成人呼吸促迫症候群（ARDS）、間質性肺炎、肺癌、過敏性肺臓炎、特発性間質性肺炎、肺線維症、インフルエンザウイルス・もしくは RS ウイルス感染を原因とするサイトカインストーム（過剰産生）、動脈硬化症、血管内膜肥厚、固形腫瘍、糖尿病性網膜症、関節リウマ

チ、心不全、虚血性再灌流障害、くも膜下出血後の脳血管スパズム、冠血管スパズムを原因とする狭心症または心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓症、ARDSなどの肺浮腫を原因とする肺疾患、心不整脈、眼疾患、眼高血圧症、緑内障、緑内障性網膜症、視神経症または黄班変性症の予防または治療に有用である。

発明を実施するための形態

[0035] 本発明における「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を表す。また、「炭素数1～6のアルキル基」としては、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、*n*-ペンチル基若しくは*n*-ヘキシル基などの直鎖又は*i*-プロピル基若しくは*t*-ブチル基などの分岐した炭素数1～6の炭化水素基が挙げられる。また、「炭素数3～6のシクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基が挙げられる。また、「炭素数6～10のアリール基」としては、例えばフェニル基やナフチル基が挙げられる。また、「炭素数1～4のアルコキシ基」としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-プロポキシ基又は*t*-ブトキシ基などが挙げられる。また、「炭素数2～6のアルケニル基」としては、例えばアリル基が挙げられる。また、「炭素数1～4のアシル基」としては、例えばアセチル基が挙げられる。また、「1又は2のフッ素原子で置換されていてもよいメチレン基」とは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHF}-$ 又は $-\text{CF}_2-$ を表す。

[0036] また、「炭素数1～6のアルキル基」、「炭素数3～6のシクロアルキル基」、「炭素数6～10のアリール基」、「炭素数1～4のアルコキシ基」、「ベンジルオキシ基」、「炭素数1～4のアシル基」及び「炭素数2～6のアルケニル基」は、置換基を有していてもよい。当該「置換基」としては、例えばハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数3～6のシクロアルキル基、炭素数6～10のアリール基、炭素数

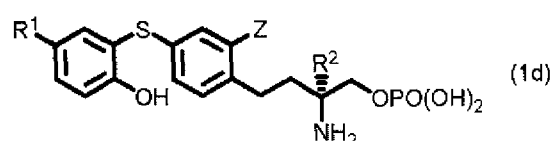
1～4のアルコキシ基、ベンジルオキシ基、炭素数1～4のアシル基、シアノ基、炭素数2～6のアルケニル基、水酸基、ニトロ基又はアミノ基などが挙げられる。

[0037] また、本発明において優れたS1P3アンタゴニスト作用を得る目的から、R¹はトリフルオロメチル基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数3～6のシクロアルキル基、炭素数6～10のアリール基又はベンジルオキシ基が好ましい。更に好ましくは、R¹は、トリフルオロメチル基、ベンジルオキシ基、n-プロピル基、i-プロピル基、t-ブチル基、シクロプロピル基又はフェニル基である。更に好ましくは、R¹は、トリフルオロメチル基、t-ブチル基又はフェニル基である。また、R²は炭素数1～6のアルキル基又は炭素数2～6のアルケニル基が好ましい。更に好ましくは、R²は、メチル基、n-プロピル基又はアリル基である。高い安全性を得る目的から、更に好ましくは、R²は、n-プロピル基である。また、R²の立体配置は、一般式(1a)で示される立体配置であることが好ましい。また、Xはメチレン基又は酸素原子が好ましく、更に好ましくは酸素原子である。また、Zは塩素原子が好ましい。

[0038] また、本発明における薬理学的に許容される塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩、クエン酸塩若しくは酒石酸塩のような酸付加塩又はナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩若しくはアルミニウム塩などのアルカリ付加塩が挙げられる。

[0039] 本発明によれば、一般式(1)で表せる化合物のうち、Xが酸素原子及びYが水素原子である化合物、即ち一般式(1d)

[0040] [化8]

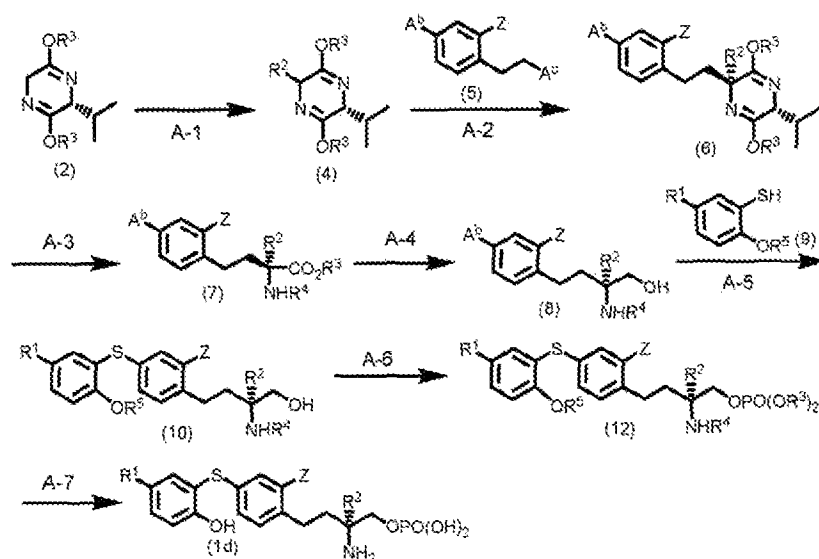


[0041] [式(1d)中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数6～10のアリール基、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルコキシ基、置換基を有していてもよいベンジルオキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアシル基、シアノ基又はカルボキシル基を示し、 R^2 は置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数2～6のアルケニル基を示し、 Z はハロゲン原子を示す]

[0042] で表される化合物(ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く)は、例えば以下に示すような合成経路Aにより製造することができる。

<合成経路A>

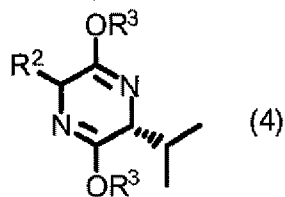
[0043] [化9]



[0044] 合成経路Aで一般式(4)

[0045]

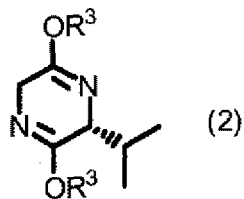
[化10]



[0046] [式（４）中、 R^3 は置換基を有していてもよい炭素数１～６のアルキル基を示し、 R^2 は前述の通り]

[0047] で表される光学活性な化合物は、一般式（２）

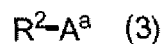
[0048] [化11]



[0049] [式（２）中、 R^3 は前述の通り]

[0050] で表される光学活性な化合物と一般式（３）

[0051] [化12]



[0052] [式（３）中、 A^a はハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基などの一般的な脱離基を示し、 R^2 は前述の通り]

[0053] で表される化合物とを塩基の存在下に作用させることによって製造することができる（工程Ａ－１）。

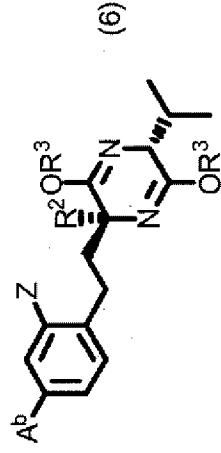
具体的には、まず、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン又はジエチ

ルエーテルなどの反応溶媒中で、 -78°C で、一般式（２）で表される化合物を塩基を用いて処理する。その後、生じた一般式（２）で表される化合物のアニオンに一般式（３）で表される化合物を -78°C で作用させ、続いて徐々に常温まで昇温させて一般式（４）で表される化合物を得る。当該反応における塩基は、 n -ブチルリチウム又はリチウムジイソプロピルアミドなど、好ましくは n -ブチルリチウムを用いることができる。

なお、本明細書において、常温とは、日本薬局方にて定義されている $15 \sim 25^{\circ}\text{C}$ を意味する。

合成経路 A で一般式（６）

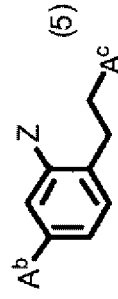
[0054] [化13]



[0055] [式（６）中、 A^b はハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基などの一般的な脱離基を示し、 R^2 、 R^3 及び Z は前述の通り]

[0056] で表される光学活性な化合物は、一般式（４）で表される光学活性な化合物と一般式（５）

[0057] [化14]



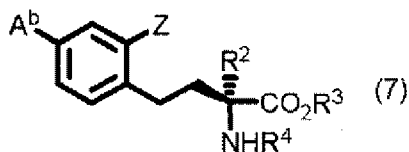
[0058] [式（５）中、 A^c はハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基などの一般的な脱離基を示し、 A^b 及び Z は前述の通り]

[0059] で表される化合物とを塩基の存在下で作用させることによって製造することができる（工程 A-2）。

具体的には、まず、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテルなどの反応溶媒中で、 -78°C で、一般式（4）で表される化合物を塩基を用いて処理する。その後、生じた一般式（4）で表される化合物のアニオンに一般式（5）で表される化合物を -78°C で作用させ、続いて徐々に常温まで昇温させて一般式（6）で表される化合物を得る。当該反応における塩基は、*n*-ブチルリチウム又はリチウムジイソプロピルアミドなど、好ましくは*n*-ブチルリチウムを用いることができる。

合成経路 A で一般式（7）

[0060] [化15]



[0061] [式（7）中、 R^4 は一般的なアミノ基の保護基を示し、 A^b 、 R^2 、 R^3 及び Z は前述の通り]

[0062] で表される化合物は、一般式（6）で表される化合物を酸加水分解した後に、一般的な保護試薬によってアミノ基を保護することによって製造することができる。式中の R^4 はアミノ基を保護するものであれば特に限定されないが、例えばアセチル基などのアシル基又は*t*-ブトキシカルボニル若しくはベンジルオキシカルボニルなどのカルバメートを用いることが出来る（工程 A-3）。

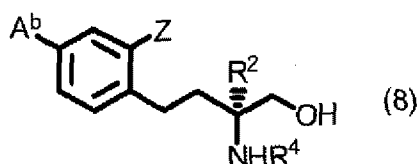
具体的には、まず、無機酸又は有機酸中、あるいは無機酸又は有機酸と有機溶媒との混合溶液中、一般式（6）で表される化合物について常温で酸加水分解を行う。このとき、無機酸は、塩酸若しくは臭化水素酸などを用いることができる。また、有機酸は、トリフルオロメタンスルホン酸などを用い

ることができる。また、有機溶媒は、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン又は酢酸エチルなどを用いることができる。このうち、好ましくは塩酸含有1, 4-ジオキサン溶液を用いて酸加水分解を行うことが好ましい。

次に、塩基で中和しアミノエステル体を得た後に、溶媒中で、当該アミノエステル体と酸塩化物又は酸無水物とを、0℃～常温で反応させ、一般式（7）で表される化合物を得る。このとき、溶媒は、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール又はアセトニトリルなどを用いることができる。また、酸塩化物は、塩化アセチル若しくは塩化ベンジルオキシカルボニルなどを用いることができる。また、酸無水物は、無水酢酸若しくはジ-tert-ブチルジカルボナートなどを用いることができる。このうち、ジ-tert-ブチルジカルボナートを用いて反応を行わせることが好ましい。

合成経路Aで一般式（8）

[0063] [化16]



[0064] [式（8）中、A^b、R²、R⁴及びZは前述の通り]

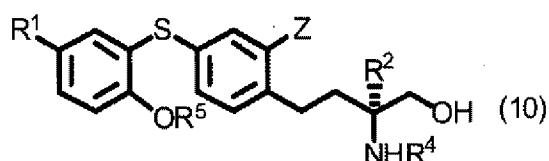
[0065] で表される化合物は、一般式（7）で表される化合物を還元することによって製造することができる（工程A-4）。

例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、エタノール又はメタノールなどの反応溶媒中で、還元剤を用いて一般式（7）で表される化合物を0℃～加熱還流の温度、好ましくは常温で還元する。還元剤は、ボラン若

しくは9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン（9-BBN）のようなアルキルボラン誘導体、又はジイソブチルアルミニウムヒドリド（ $(i\text{Bu})_2\text{AlH}$ ）、水素化ホウ素ナトリウム（ NaBH_4 ）、水素化ホウ素リチウム（ LiBH_4 ）若しくは水素化アルミニウムリチウム（ LiAlH_4 ）などの金属水素錯化合物を用いることができる。好ましくは、還元剤は、水素化ホウ素リチウムである。

合成経路Aで一般式（10）

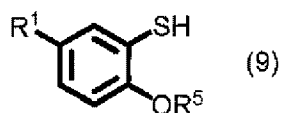
[0066] [化17]



[0067] [式（10）中、 R^5 は水素原子又はフェノール性水酸基の一般的な保護基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び Z は前述の通り]

[0068] で表される化合物（ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く）は、一般式（8）で表される化合物と一般式（9）

[0069] [化18]



[0070] [式（9）中、 R^1 及び R^5 は前述の通り]

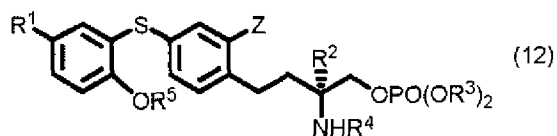
[0071] で表される化合物（ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く）とを反応させることによって製造することができる。フェノール性水酸基の一般的な保護基はフェノール性水酸基を保護するものであれば特に限定されないが、例えばメチル基、ベンジル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、アセチル基若しくは*t*-ブトキシカルボニル基を用いることが出来る（工程A-5）。

例えば、当該反応は、トルエン、N，N－ジメチルホルムアミド、1，4－ジオキサン、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテルなどの反応溶媒中で、無機塩基又は有機塩基存在下で、触媒を用いて常温～加熱還流の温度で行うことができる。無機塩基は、炭酸ナトリウム若しくはカリウム *t*－ブトキシドなどを用いることができる。また、有機塩基は、ジイソプロピエチルアミンなどを用いることができる。また、触媒は、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）又は酢酸パラジウム（II）などのパラジウム化合物、好ましくはトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）を用いることができる。

また4，5－ビス（ジフェニルホスフィノ）－9，9－ジメチルキサンテン、ビス〔2－（ジフェニルホスフィノ）フェニル〕エーテル、1，1’－ビス（ジ*t*－ブチルホスフィノ）フェロセンなどのホスフィン化合物を反応促進剤として反応溶媒中に加えることもできる。

合成経路Aで一般式（12）

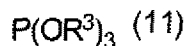
[0072] [化19]



[0073] [式（12）中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びZは前述の通り]

[0074] で表される化合物（ただし、R¹がカルボキシル基の化合物は除く）は、一般式（10）で表される化合物（ただし、R¹がカルボキシル基の化合物は除く）と一般式（11）

[0075] [化20]



[0076] [式 (11) 中、 R^3 は前述の通り]

[0077] で表される化合物とを反応させることによって製造することができる (工程 A-6)。

例えば、当該反応は、四臭化炭素及びピリジンの存在下において、無溶媒もしくは塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテルなどを溶媒として用い、 0°C ～常温で行うことができる。

合成経路 A で一般式 (1d) で表される化合物 (ただし、 R^1 がカルボキシ基の化合物は除く) は一般式 (12) で表される化合物 (ただし、 R^1 がカルボキシ基の化合物は除く) を酸加水分解又はトリメチルシリルブロミド若しくはトリメチルシリルヨーゾドなどの求核試薬で処理することによって製造することができる (工程 A-7)。

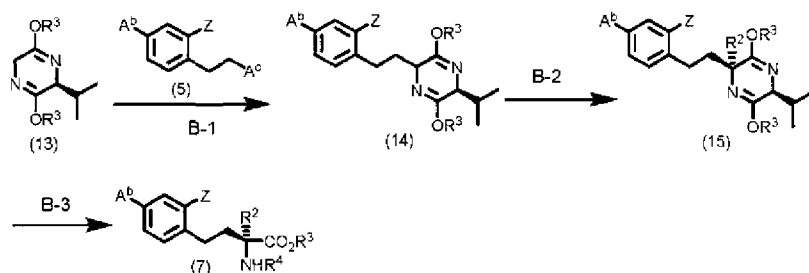
酸加水分解反応の場合、塩酸又は臭化水素酸などの無機酸中、あるいはメタノール又はエタノールなどの有機溶媒と無機酸との混合溶液中、加熱還流の温度で行うことができる。また、求核試薬を用いた処理は、好ましい反応溶媒としてアセトニトリル又は塩化メチレンなどを用い、 0°C ～常温でトリメチルシリルブロミド又はトリメチルシリルヨーゾドを作用させるようにしてもよい。あるいは、求核試薬を用いた処理は、トリメチルシリルクロリドと臭化ナトリウム又はトリメチルシリルクロリドとヨウ化ナトリウムを組み合わせることで行うことができる。

合成経路 A で一般式 (7) で表される化合物は、例えば以下に示すような合成経路 B により製造することもできる。

<合成経路 B>

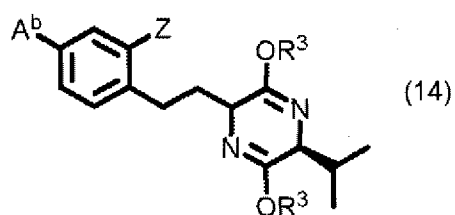
[0078]

[化21]



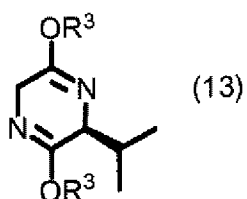
[0079] 合成経路Bで一般式(14)

[0080] [化22]

[0081] [式(14)中、A^b、R³及びZは前述の通り]

[0082] で表される光学活性な化合物は、一般式(13)

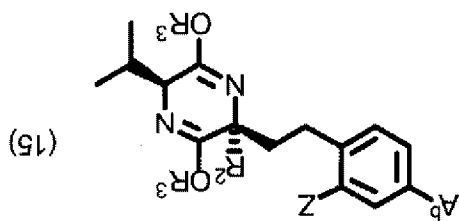
[0083] [化23]

[0084] [式(13)中、R³は前述の通り]

[0085] で表される光学活性な化合物と一般式(5)で表される化合物とを用いて工程A-2と同様の方法によって製造することができる(工程B-1)。

合成経路Bで一般式(15)

[0086] [化24]

[0087] [式 (15) 中、 A^b 、 R^2 、 R^3 及び Z は前述の通り]

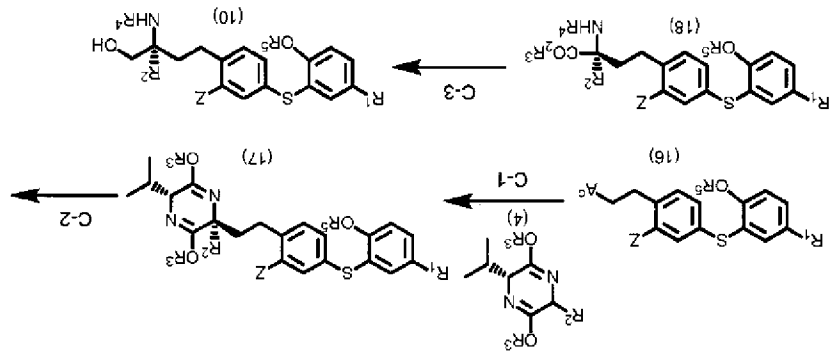
[0088] で表される光学活性な化合物は、一般式 (14) で表される光学活性な化合物と一般式 (3) で表される化合物とを用いて工程A-1と同様の方法によって製造することができる (工程B-2)。

合成経路Bで一般式 (7) で表される化合物は、一般式 (15) で表される化合物を用いて工程A-3と同様の方法によって製造することができる (工程B-3)。

合成経路Aで一般式 (10) で表される化合物 (ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く) は、例えば以下に示すような合成経路Cにより製造することもできる。

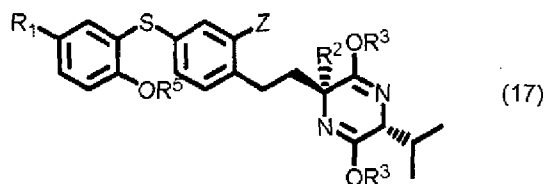
<合成経路C>

[0089] [化25]



[0090] 合成経路Cで一般式(17)

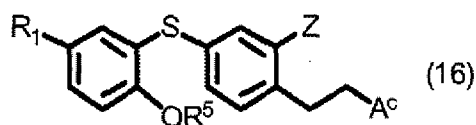
[0091] [化26]



[0092] [式(17)中、R¹、R²、R³、R⁵及びZは前述の通り]

[0093] で表される光学活性な化合物(ただし、R¹がカルボキシル基の化合物は除く)は、一般式(4)で表される光学活性な化合物と一般式(16)

[0094] [化27]

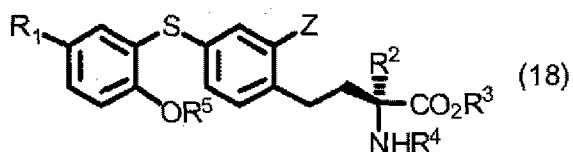


[0095] [式(16)中、R¹、R⁵、Ac及びZは前述の通り]

[0096] で表される化合物(ただし、R¹がカルボキシル基の化合物は除く)とを用いて工程A-2と同様の方法によって製造することができる(工程C-1)。

合成経路Cで一般式(18)

[0097] [化28]



[0098] [式(18)中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びZは前述の通り]

[0099] で表される化合物(ただし、R¹がカルボキシル基の化合物は除く)は、一般

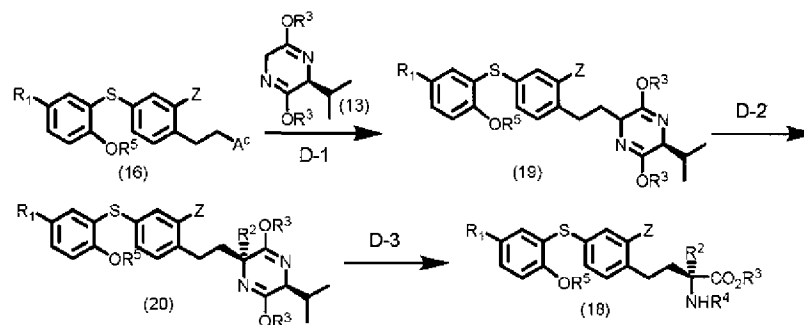
式（１７）で表される化合物（ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く）を用いて工程Ａ－３と同様の方法によって製造することができる（工程Ｃ－２）。

合成経路Ｃで一般式（１０）で表される化合物（ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く）は、一般式（１８）で表される化合物（ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く）を用いて工程Ａ－４と同様の方法によって製造することができる（工程Ｃ－３）。

合成経路Ｃで一般式（１８）で表される化合物（ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く）は、例えば以下に示すような合成経路Ｄにより製造することもできる。

<合成経路Ｄ>

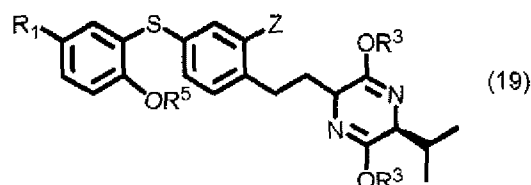
[0100] [化29]



[0101] 合成経路Ｄで一般式（１９）

[0102]

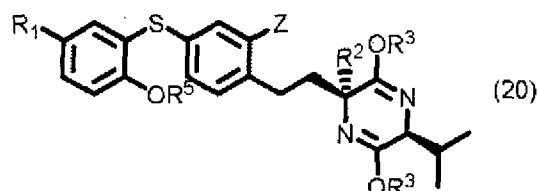
[化30]

[0103] [式 (19) 中、 R^1 、 R^3 、 R^5 及び Z は前述の通り]

[0104] で表される光学活性な化合物（ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く）は、一般式 (13) で表される光学活性な化合物と一般式 (16) で表される化合物（ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く）とを用いて工程 A-2 と同様の方法によって製造することができる（工程 D-1）。

合成経路 D で一般式 (20)

[0105] [化31]

[0106] [式 (20) 中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 及び Z は前述の通り]

[0107] で表される光学活性な化合物（ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く）は、一般式 (19) で表される光学活性な化合物（ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く）と一般式 (3) で表される化合物とを用いて工程 A-1 と同様の方法によって製造することができる（工程 D-2）。

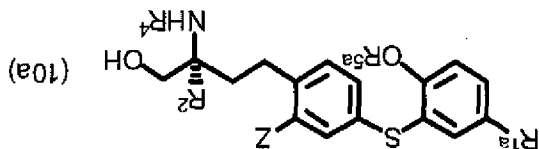
合成経路 D で一般式 (18) で表される化合物（ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く）は、一般式 (20) で表される化合物（ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く）を用いて工程 A-3 と同様の方法によって

製造することができる（工程D-3）。

合成経路Aで一般式（10）で表せる化合物のうち、R¹がシアノ基又はアセチル基であり、R⁵がフェニールの一般的な保護基である化合物、即ち一般

式（10a）

[0108] [化32]

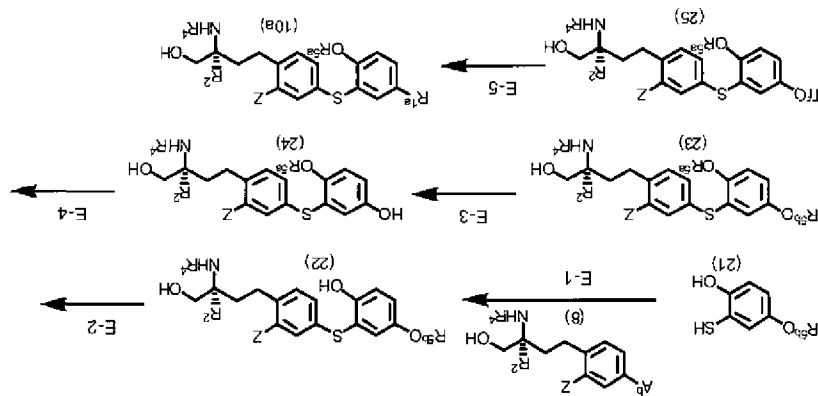


[0109] [式（10a）中、R^{1a}はアセチル基又はシアノ基を示し、R^{5a}はフェニル性水酸基の一般的な保護基を示し、R²、R⁴及びZは前述の通り]

[0110] で表される化合物は、例えば以下に示すような合成経路Eにより製造することができ。R^{5a}はフェニル性水酸基を保護するものであれば特に限定されないが、例えばメチル基、ベンジル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピランニル基、tert-ブチルメチルシリル基、アセチル基又はtert-ブトキシカルボニル基を用いることができる。

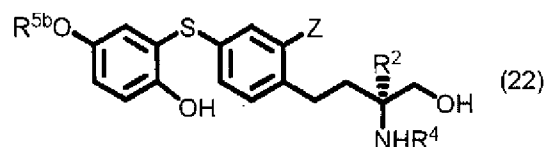
<合成経路E>

[0111] [化33]



[0112] 合成経路Eで一般式（22）

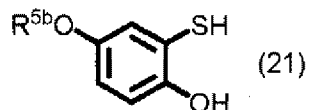
[0113] [化34]



[0114] [式（22）中、R^{5b}はフェノール性水酸基の一般的な保護基を示し、R²、R⁴及びZは前述の通り]

[0115] で表される光学活性な化合物は、一般式（8）で表される光学活性な化合物と一般式（21）

[0116] [化35]



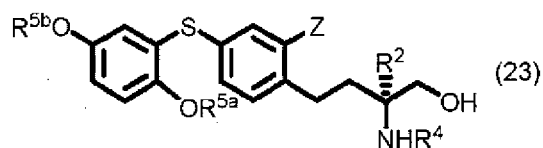
[0117] [式（21）中、R^{5b}は前述の通り]

[0118] で表される化合物とを用いて工程A-5と同様の方法によって製造することができる。R^{5b}はフェノール性水酸基を保護するものであれば特に限定されない。例えばメチル基、ベンジル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、t-ブチルジメチルシリル基、アセチル基又はt-ブトキシカルボニル基を用いることができる（工程E-1）。

合成経路Eで一般式（23）

[0119]

[化36]

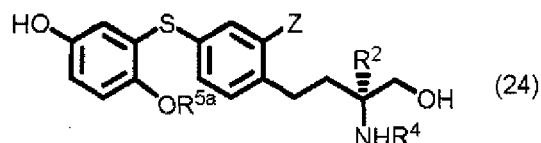
[0120] [式(23)中、 R^2 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 及びZは前述の通り]

[0121] で表される化合物は、一般式(22)で表される化合物のフェノール性水酸基を保護することによって製造することができる(工程E-2)。

当該反応は、通常のフェノール性水酸基の保護に用いられる手法であれば特に限定されない。例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン又はクロロホルムなどの溶媒中で、無機塩基又は有機塩基の存在下、一般式(22)で表される化合物に塩化物又は酸塩化物を反応させることで行うことができる。無機塩基は、炭酸カリウムなどを用いることができる。また、有機塩基は、トリエチルアミン若しくはジイソプロピルエチルアミンなどを用いることができる。また、塩化物は、メトキシメチルクロリド、t-ブチルジメチルシリルクロリド若しくはベンジルクロリドなどを用いることができる。また、酸塩化物は、塩化アセチルなどを用いることができる。このうち、メトキシメチルクロリドを用いてフェノール性水酸基の保護を行うことが好ましい。また、当該反応は、0℃～常温で反応させることで行うことができる。

合成経路Eで一般式(24)

[0122] [化37]



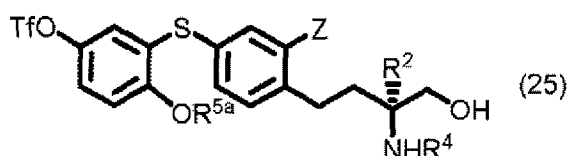
[0123] [式 (24) 中、 R^2 、 R^4 、 R^{5a} 及び Z は前述の通り]

[0124] で表される化合物は、一般式 (23) で表される化合物の R^{5b} を除去することによって製造することができる (工程E-3)。

反応は、フェノール性水酸基の保護基の除去に通常に用いられ、かつ、 R^{5a} が除去されない手法であれば特に限定されない。例えば R^{5b} が t -ブチルジメチルシリル基などのシリル系保護基の場合を想定する。この場合、当該脱保護反応は、テトラブチルアンモニウムフロリド又はフッ化水素-ピリジンなどのフッ素化合物、好ましくはテトラブチルアンモニウムフロリドを用い、テトラヒドロフラン、アセトニトリル又は塩化メチレンなどの反応溶媒中で行うことができる。また、当該脱保護反応は、 0°C ～加熱還流の温度、好ましくは 0°C で行うことができる。

合成経路Eで一般式 (25)

[0125] [化38]



[0126] [式 (25) 中、 R^2 、 R^4 、 R^{5a} 及び Z は前述の通り]

[0127] で表される化合物は、一般式 (24) で表される化合物に N -フェニルトリフルオロメタンスルホンイミドを作用させることによって製造することができる (工程E-4)。

例えば、当該反応は、塩化メチレン、クロロホルム又はトルエンなどの溶媒を用い、ピリジン又はトリエチルアミンなどの有機塩基存在下、 N -フェニルトリフルオロメタンスルホンイミドを 0°C ～ 80°C で、好ましくは常温で作用させることを行うことができる。

[0128] 合成経路Eで一般式 (10a) で表される化合物は、一般式 (25) で表

される化合物に対して、シアン化亜鉛を用いる公知の方法（例えばSynth. Commun., 25, 3255-3261 (1995)）、又はHeck反応を用いる公知の方法（例えばJ. Org., Chem., 55, 3654-3655 (1990)）などに従い製造することができる（工程E-5）。

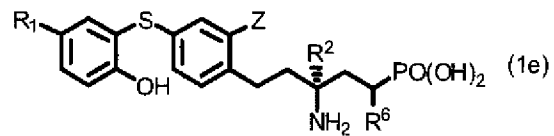
例えばR^{1a}がシアノ基の場合を想定する。この場合、当該反応は、シアン化亜鉛存在下、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン又はテトラヒドロフランなどの反応溶媒中で、触媒を用い、常温～加熱還流の温度で行うことができる。触媒は、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)又はトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)などのパラジウム化合物、好ましくはテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)を用いることができる。また、反応溶媒中に、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン又は1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)-プロパンなどのホスフィン化合物を反応促進剤として加えることもできる。

また、例えばR^{1a}がアセチル基の場合を想定する。この場合、当該反応は、有機塩基存在下、触媒と反応促進剤を用い、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン又はテトラヒドロフランなどの溶媒中で、ブチルビニルエーテルを作用させることで行うことができる。有機塩基は、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンなどを用いることができる。また、触媒は、酢酸パラジウム(II)を用いることができる。また、反応促進剤は、1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)-プロパンを用いることができる。また、反応は、常温～加熱還流の温度で行うことができる。

一般式(1)で表される化合物のうち、Xが-CH₂-又は-CHF-、及びYが水素原子である化合物、即ち一般式(1e)

[0129]

[化39]

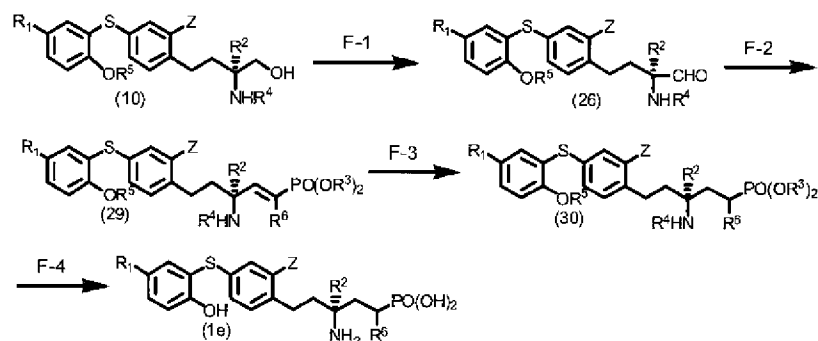


[0130] [式(1e)中、 R^6 は水素原子又はフッ素原子を示し、 R^1 、 R^2 及び Z は前述の通り]

[0131] で表される化合物(ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く)は、例えば以下に示すような合成経路Fにより製造することができる。

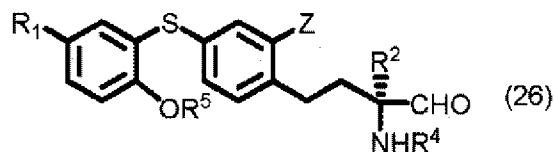
<合成経路F>

[0132] [化40]



合成経路Fで一般式(26)

[0133] [化41]



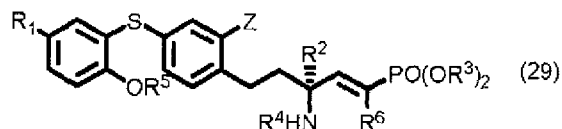
[0134] [式(26)中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 及び Z は前述の通り]

[0135] で表される化合物（ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く）は、一般式（10）で表される化合物（ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く）を酸化することによって製造することができる（工程F-1）。

当該反応は、一般に用いられるアルコールのアルデヒドへの酸化手法を用いることができる。例えば、クロロクロム酸ピリジニウム若しくはニクロム酸ピリジニウムなどの酸化クロム-ピリジン錯体、酸化クロム、炭酸銀若しくは二酸化マンガンなどの金属酸化剤を用いた酸化処理が挙げられる。又は、塩化オキザリル、無水トリフルオロ酢酸、無水酢酸、ジシクロヘキシルカルボジイミド、三酸化硫黄-ピリジン錯体などの各種ジメチルスルホキシド活性化剤を用いたジメチルスルホキシド酸化も挙げられる。

合成経路Fで一般式（29）

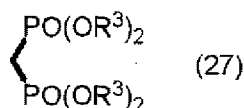
[0136] [化42]



[式（29）中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及びZは前述の通り]

[0137] で表される化合物（ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く）は、例えば、一般式（26）で表される化合物（ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く）と一般式（27）

[0138] [化43]

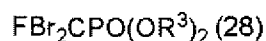


[0139] [式（27）中、 R^3 は前述の通り]

[0140] で表される化合物とを、反応溶媒中で、塩基存在下で反応させることによっ

て製造することができる。また、一般式（２９）で表される化合物（ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く）は、一般式（２６）で表される化合物（ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く）と一般式（２８）

[0141] [化44]



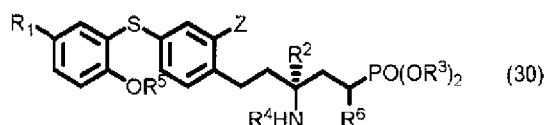
[0142] [式（２８）中、 R^3 は前述の通り]

[0143] で表される化合物とを、反応溶媒中で、クロロトリメチルシラン及び塩基存在下で反応させることによって製造することもできる（工程Ｆ－２）。

当該反応における塩基は、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシド又は n －ブチルリチウムなど、好ましくは n －ブチルリチウムを用いることができる。また、反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル又は１，４－ジオキサンなどを用いることができる。また、反応温度は、 -78°C ～常温とすることができる。

合成経路Ｆで一般式（３０）

[0144] [化45]



[0145] [式（３０）中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び Z は前述の通り]

[0146] で表される化合物（ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く）は、一般式（２９）で表される化合物（ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く）を還元することによって製造することができる（工程Ｆ－３）。

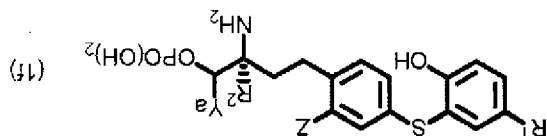
例えば、当該反応は、接触還元触媒の存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、 N ， N －ジメチルホルムアミド又は酢酸エチルなどの

溶媒中で、常圧～加圧の水素圧下において常温で行うことができる。接触還元触媒は、パラジウム炭素、白金炭素、酸化白金、ロジウム炭素又はルテニウム炭素などを用いることができる。

合成経路 F で一般式 (1e) で表される化合物 (ただし、R¹がカルボキシ基の化合物は除く) は、一般式 (30) で表される化合物 (ただし、R¹がカルボキシ基の化合物は除く) を用いて工程 A-7 と同様の方法によって製造することができる (工程 F-4)。

一般式 (1) で表される化合物のうち、X が酸素原子及び Y が炭素数 1 ～ 6 のアルキル基である化合物、即ち一般式 (1f)

[0147] [化46]

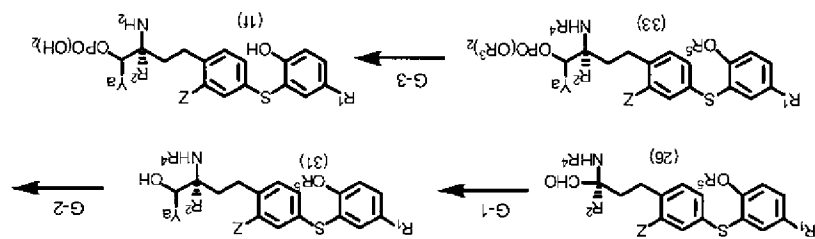


[0148] 式 (1f) 中、Y は置換基を有してもよい炭素数 1 ～ 6 のアルキル基を示し、R¹、R²及び Z は前述の通り]

[0149] である化合物 (ただし、R¹がカルボキシ基の化合物は除く) は、例えば以下に示すような合成経路 G により製造することができる。

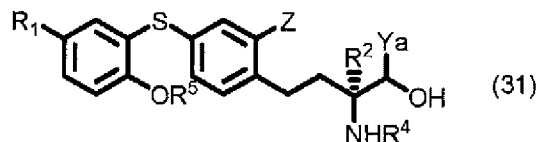
<合成経路 G>

[0150] [化47]



合成経路 G で一般式 (31)

[0151] [化48]



[0152] [式 (31) 中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 Y_a 及び Z は前述の通り]

[0153] で表される化合物(ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く)は一般式 (26) で表される化合物(ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く)と一般式 (32)

[0154] [化49]



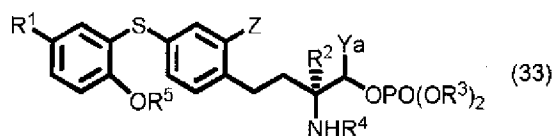
[0155] [式 (32) 中、 M はLi、MgCl、MgBr又はMgIを示し、 Y_a は前述の通り]

で表される化合物とを反応させることによって製造することができる(工程 G-1)。

例えば、当該反応は、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン又はテトラヒドロフランなどの溶媒を用い、 -78°C ~常温で行うことができる。

合成経路 G で一般式 (33)

[0156] [化50]



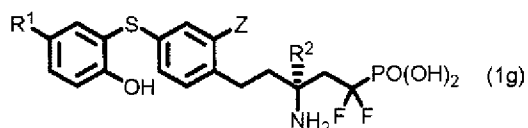
[0157] [式 (33) 中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Y_a 及び Z は前述の通り]

[0158] で表される化合物(ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く)は、一般式(31)で表される化合物(ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く)と一般式(11)で表される化合物とを用いて工程A-6と同様の方法によって製造することができる(工程G-2)。

合成経路Gで一般式(1f)で表される化合物(ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く)は一般式(33)で表される化合物(ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く)を用いて工程A-7と同様の方法によって製造することができる(工程G-3)。

一般式(1)で表される化合物のうち、 X が $-CF_2-$ 及び Y が水素原子である化合物、即ち一般式(1g)

[0159] [化51]



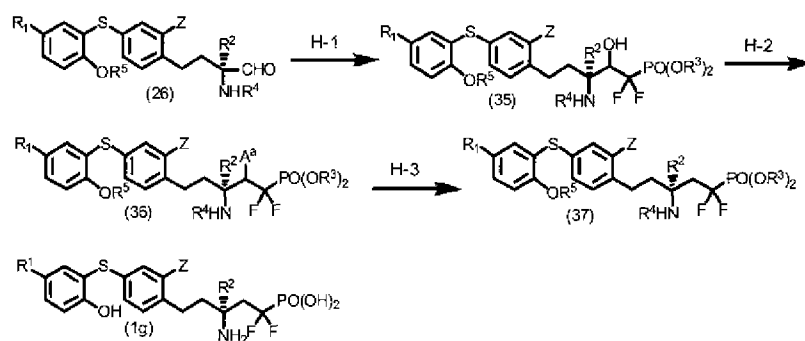
[0160] [式(1g)中、 R^1 、 R^2 及び Z は前述の通り]

[0161] で表される化合物(ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く)は、例えば以下に示すような合成経路Hにより製造することができる。

<合成経路H>

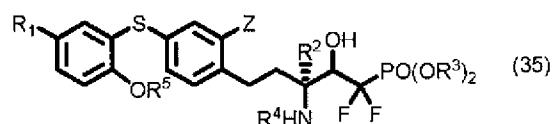
[0162]

[化52]



合成経路Hで一般式 (35)

[0163] [化53]

[0164] [式 (35) 中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びZは前述の通り]

[0165] で表される化合物(ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く)は一般式 (26) で表される化合物(ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く)と一般式 (34)

[0166] [化54]

[0167] [式 (34) 中、 R^3 は前述の通り]

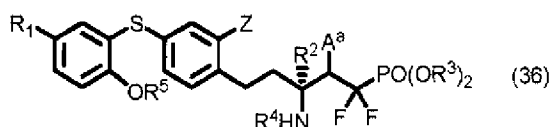
[0168] で表される化合物とを塩基の存在下で作用させることによって製造することができる(工程H-1)。

具体的には、まず、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテルなどの反応溶媒中で、 -78°C で塩基を用いて一般式 (34) で表

される化合物を処理する。その後、生じた一般式（３４）で表される化合物のアニオンに対し、一般式（２６）で表される化合物を -78°C で作用させ、一般式（３５）で表される化合物を得る。塩基は、*n*-ブチルリチウム又はリチウムジイソプロピルアミドなど、好ましくはリチウムジイソプロピルアミドを用いることができる。

合成経路Hで一般式（３６）

[0169] [化55]



[0170] [式（３６）中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A^a 及び Z は前述の通り]

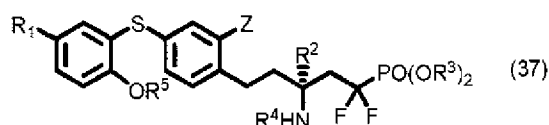
[0171] で表される化合物は、一般式（３５）で表される化合物の水酸基をハロゲン化又はメタンスルホニルオキシ基などの一般的な脱離基に変換することによって製造することができる（工程H-2）。

例えば、当該反応は、塩化メチレン、クロロホルム又はトルエンなどの溶媒中で、有機塩基存在下、スルホン酸塩化物又はスルホン酸無水物を用いて、 0°C ～ 80°C で、好ましくは常温で行うことができる。有機塩基は、ピリジン又はトリエチルアミンなどを用いて行うことができる。また、スルホン酸塩化物は、メタンスルホニルクロライドなどを用いることができる。また、スルホン酸無水物は、メタンスルホン酸無水物などを用いることができる。また、溶媒中に、ヨウ化カリウム又はヨウ化ナトリウム等のハロゲン化アルカリ金属を加えることもできる。

合成経路Hで一般式（３７）

[0172]

[化56]



[0173] [式(37)中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びZは前述の通り]

[0174] で表される化合物(ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く)は一般式(36)で表される化合物(ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く)の脱離基を除去することによって製造することができる(工程H-3)。

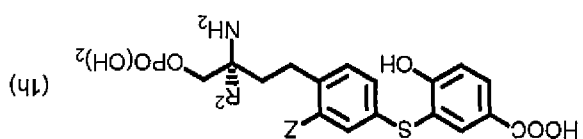
例えば、当該反応は、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルフィド又はN-メチルピロリドンなどの反応溶媒中で、アルキルボラン誘導体又は金属水素錯化合物を用いて0℃～加熱還流の温度で行うことができる。アルキルボラン誘導体は、ボラン若しくは9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン(9-BBN)を用いることができる。また、金属水素錯化合物は、ジイソブチルアルミニウムヒドライド($(iBu)_2AlH$)、水素化ホウ素ナトリウム($NaBH_4$)、水素化ホウ素リチウム($LiBH_4$)若しくは水素化アルミニウムリチウム($LiAlH_4$)などを用いることができる。このうち、水素化ホウ素リチウムを用いて当該反応を行うことが好ましい。

合成経路Hで一般式(1g)で表される化合物(ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く)は、一般式(37)で表される化合物(ただし、 R^1 がカルボキシル基の化合物は除く)を用いて工程A-7と同様の方法によって製造することができる(工程H-4)。

一般式(1d)で表せる化合物のうち、 R^1 がカルボキシル基である化合物、即ち一般式(1h)

[0175]

[457]

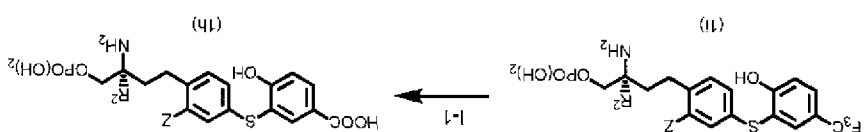
[0176] 式 (1 h) 中、 R^2 及び Z は前述の通り]

[0177] で表される化合物は、例えば以下に示すような合成経路 1 により製造するこ

とができる。

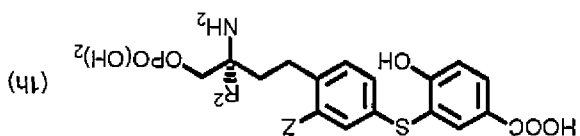
< 合成経路 1 >

[0178] [458]



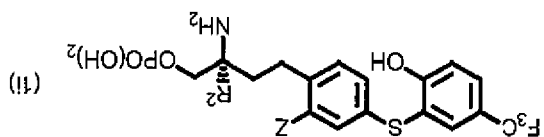
[0179] 合成経路 1 で一般式 (1 h)

[0180] [459]

[0181] 式 (1 h) 中、 R^2 及び Z は前述の通り]

[0182] で表される化合物は一般式 (1 i)

[0183] [460]

[0184] 式 (1 i) 中、 R^2 及び Z は前述の通り]

[0185] で表される化合物を塩基の存在下で加水分解することによって製造すること

ができる (工程 1 - 1) 。

例えば、当該反応は、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムなどの塩基存在下、水溶液又は含水アルコール溶液中、室温から加熱還流の温度で行うことができる。なお、一般式（1 i）で表される化合物は、合成経路Aなどにより製造することができる。

[0186] なお、一般式（1 6）で表される化合物の合成法については、WO 0 3 0 2 9 1 8 4号、WO 0 3 0 2 9 2 0 5号、WO 0 4 0 2 6 8 1 7号、WO 0 4 0 7 4 2 9 7号及びWO 0 5 0 4 4 4 7 8 0号の各パンフレットに記載された方法によって製造することができる。

[0187] 本発明のジフェニルスルフィド誘導体若しくは薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物は優れたS1P3アンタゴニスト作用を示す。よって、これらの少なくとも一種以上を有効成分とする医薬は、S1P3アンタゴニストが治療または予防薬として有効であることが知られている疾患の治療または予防薬として有効である。当該S1P3アンタゴニストが治療または予防薬として有効であることが知られている疾患は、例えば、敗血症、気道収縮、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺気腫、気管狭窄症、びまん性汎細気管支炎、感染、結合組織病もしくは移植に伴う気管支炎、びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症、成人呼吸促迫症候群（ARDS）、間質性肺炎、肺癌、過敏性肺臓炎、特発性間質性肺炎、肺線維症、インフルエンザウイルス、RSウイルス感染に基づくサイトカインストームなどが挙げられる。

[0188] また、本発明の医薬は、上記疾患以外にもS1P3アンタゴニスト作用が有効であることが知られている疾患の治療または予防にも有効である。当該S1P3アンタゴニスト作用が有効であることが知られている疾患は、例えば、動脈硬化症、血管内膜肥厚、固形腫瘍、糖尿病性網膜症、関節リウマチ、心不全、虚血性再灌流障害、くも膜下出血後の脳血管スパズム、冠血管スパズムを原因とする狭心症もしくは心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓症、ARDSなどの肺浮腫を原因とする肺疾患、心不整脈、眼疾患、眼高血圧症、緑内障、緑内

障性網膜症、視神経症または黄班変性症などが挙げられる。

[0189] 本発明の医薬は、経口又は直腸内、皮下、静脈内、筋肉内若しくは経皮等の非経口的手段によって投与することができる。

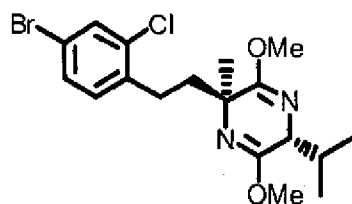
[0190] 本発明の化合物、薬理的に許容されるその塩またはそれらの水和物を医薬として用いるためには、固体組成物、液体組成物又はその他の組成物のいずれの形態でもよく、必要に応じて最適のものが選択される。本発明の医薬組成物は、本発明の化合物に薬理的に許容される担体を配合して製造することもできる。具体的には、常用の賦形剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、被覆剤、糖衣剤、pH調整剤、溶解剤又は水性若しくは非水性溶媒などを添加し、常用の製剤技術によって、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、散剤、液剤、乳剤、懸濁剤又は注射剤、などに調製することができる。

[0191] 次に本発明を具体例によって説明するが、これらの例によって本発明が限定されるものではない。

<参考例 1>

(2S, 5R) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) エチル - 3, 6 - ジメトキシ - 2 - メチル - 5 - イソプロピル - 2, 5 - ジヒドロピラジン

[0192] [化61]



[0193] アルゴン雰囲気下、 -78°C で (5R) - 3, 6 - ジメトキシ - 2 - メチル - 5 - イソプロピル - 2, 5 - ジヒドロピラジン (7.36 g) の テトラヒド

ロフラン（160 mL）溶液に *n*-ブチルリチウム-ヘキサン溶液（1.60 mol / L, 25.5 mL）を加えて反応液とした。次に、当該反応液を -78°C で30分間攪拌した。さらに反応液に 4-ブロモ-2-クロロ-1-(2-ヨードエチル)ベンゼン（15.34 g）のテトラヒドロフラン（26 mL）溶液を加えて -78°C で30分間、その後 0°C で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 60：1）を用いて精製し、目的物（8.40 g）を無色油状物として得た。

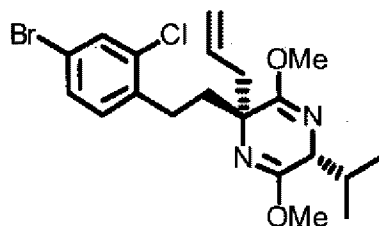
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.71 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.09 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.35 (3H, s), 1.78 (1H, ddd, $J = 12.8, 11.6, 4.9$ Hz), 2.08 (1H, ddd, $J = 12.8, 11.6, 4.9$ Hz), 2.21–2.31 (1H, m), 2.35 (1H, ddd, $J = 13.4, 11.6, 4.9$ Hz), 2.46 (1H, ddd, $J = 13.4, 11.6, 4.9$ Hz), 3.68 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.00 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

ESIMS (+): 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 2>

(2R, 5R)-2-アリル-2-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)エチル-3, 6-ジメトキシ-5-イソプロピル-2, 5-ジヒドロピラジン

[0194] [化62]



[0195] (5R)-2-アリル-3, 6-ジメトキシ-5-イソプロピル-2, 5-ジヒドロピラジン（3.64 g）を用いて参考例 1 と同様に反応させ目的物（6

.04 g) を無色油状物として得た。

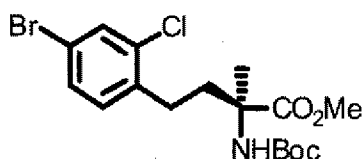
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.69 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.10 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.79 (1H, ddd, J = 12.8, 11.6, 4.9 Hz), 2.02 (1H, ddd, J = 12.8, 11.6, 4.9 Hz), 2.27–2.48 (4H, m), 2.54 (1H, dd, J = 13.4, 7.3 Hz), 3.69 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.95 (1H, d, J = 3.1 Hz), 4.97 (1H, dd, J = 10.4, 2.4 Hz), 5.01 (1H, d, J = 17.7 Hz), 5.61–5.72 (1H, m), 7.01 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 1.8 Hz).

ESIMS (+): 441 [M+H]⁺.

<参考例 3>

(S) - 4 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - メチル酪酸メチル

[0196] [化63]



[0197] 参考例 1 の化合物 (8.40 g) のジオキサン (400 mL) 溶液に 0.5 mol/L 塩酸 (200 mL) を加えて第 1 の反応液とし、常温で 1 時間攪拌後、常温で一晩放置した。その後、第 1 の反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、抽出液を濃縮し、残渣をアセトニトリル (16 mL) に溶解し、ジ-tert-ブトキシジカルボネート (11.0 g) を加えて第 2 の反応液とした。当該第 2 の反応液を常温で 1 時間攪拌し、常温で一晩放置した。その後、第 2 の反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリ

ウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 4：1）を用いて精製し、目的物（6.58 g）を無色油状物として得た。

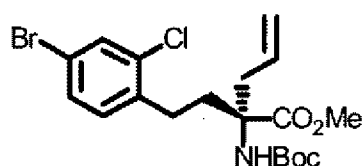
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.45 (9H, s), 1.58 (3H, s), 2.09 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 5.5$ Hz), 2.39 (1H, br s), 2.51 (1H, td, $J = 12.8, 4.9$ Hz), 2.65 (1H, td, $J = 12.8, 4.9$ Hz), 3.75 (3H, s), 5.42 (1H, br s), 7.04 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

ESIMS (+): 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 4>

(R)-2-アリル-4-(4-ブromo-2-クロロフェニル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ酪酸メチル

[0198] [化64]



[0199] 参考例 2 の化合物 (5.44 g) に 50% トリフルオロ酢酸-水溶液 (108 mL) を加えて第 1 の反応液とし、常温で 1 時間攪拌後、常温で一晩放置した。その後、第 1 の反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、抽出液を濃縮し、残渣をアセトニトリル (86 mL) に溶解し、ジ-tert-ブトキシジカルボネート (1.0 g) を加えて第 2 の反応液とした。当該第 2 の反応液を常温で 1 時間攪拌し、常温で一晩放置した。その後、第 2 の反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去し、シリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝6：1）を用いて精製し、目的物（6.16 g）を無色油状物として得た。

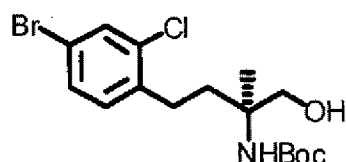
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.45 (9H, s), 2.08 (1H, ddd, $J = 13.4, 11.0, 5.5$ Hz), 2.39–2.51 (2H, m), 2.51–2.61 (1H, m), 2.67 (1H, td, $J = 12.8, 4.9$ Hz), 3.00–3.14 (1H, m), 3.74 (3H, s), 5.07 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.10 (1H, s), 5.52–5.69 (1H, m), 7.03 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

ESIMS (+): 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例5>

(S)－4－（4－ブロモ－2－クロロフェニル）－2－*t*－ブトキシカルボニルアミノ－2－メチルブタン－1－オール

[0200] [化65]



[0201] 参考例3の化合物（1.00 g）のテトラヒドロフラン（24 mL）溶液に氷冷しながら水素化ホウ素リチウム（259 mg）を加えて反応液とした。次いで、反応液にエタノール（2.4 mL）を滴下し、氷冷しながら2時間攪拌した。反応液に10 % クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）を用いて精製し、目的物（775 mg）を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.24 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.81 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 5.5$ Hz), 2.05 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 5.5$ Hz), 2.6

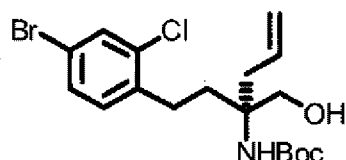
7 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 5.5$ Hz), 2.74 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 5.5$ Hz), 3.63–3.74 (2H, m), 4.07 (1H, br s), 4.67 (1H, s), 7.11 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

ESIMS (+) : 392 $[M+H]^+$.

<参考例 6>

(R) - 2 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) エチル] - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - ペンテン - 1 - オール

[0202] [化66]



[0203] 参考例 4 の化合物 (6.16 g) を参考例 5 と同様に反応させ目的物 (3.20 g) を白色粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.43 (9H, s), 1.80–1.94 (2H, m), 2.32 (1H, td, $J = 14.1, 7.9$ Hz), 2.44 (1H, dd, $J = 14.1, 6.7$ Hz), 2.63–2.77 (2H, m), 3.69–3.79 (2H, m), 4.09 (1H, br s), 4.72 (1H, s), 5.19 (1H, dd, $J = 6.1, 1.8$ Hz), 5.22 (1H, s), 5.80–5.91 (1H, s), 7.11 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

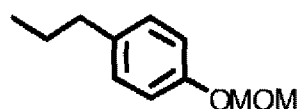
ESIMS (+) : 418 $[M+H]^+$.

<参考例 7>

1 - (メトキシメトキシ) - 4 - プロピルベンゼン

[0204]

[化67]



[0205] 4-プロピルフェノール(4.09 g)の塩化メチレン(60 mL)溶液に氷冷しながらエチルジイソプロピルアミン(10.3 mL)及びクロロメチルメチルエーテル(4.5 mL)を加えて反応液とした。当該反応液を、氷冷しながら15分間攪拌した後、常温で一晩放置した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）を用いて精製し、目的物(4.50 g)を無色油状物として得た。

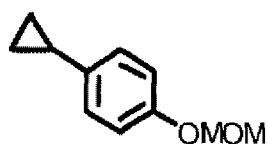
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.93 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.55–1.67 (2H, m), 2.53 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.48 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.95 (2H, d, t, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.09 (2H, dt, $J = 8.6, 2.4$ Hz).

EIMS (+): 180 $[\text{M}]^+$.

<参考例 8>

1-シクロプロピル-4-(メトキシメトキシ)ベンゼン

[0206] [化68]



[0207] 4-シクロプロピルフェノール(1.00 g)を参考例7と同様に反応させ目的物(958 mg)を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.59–0.62 (2H, m), 0.86–0.93 (2H, m), 1.80

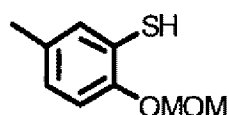
-1.90 (1H, m), 3.47 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.94 (2H, dt, $J = 9.2, 2.4$ Hz), 7.01 (2H, dt, $J = 9.2, 2.4$ Hz).

EIMS (+) : 178 [M]⁺.

<参考例 9>

2-(メトキシメトキシ)-5-メチルベンゼンチオール

[0208] [化69]



[0209] アルゴン雰囲気下、氷冷しながら 1-(メトキシメトキシ)-4-メチルベンゼン (304 mg) のジエチルエーテル (10 mL) 溶液に N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン (375 μ L) 及び n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (1.60 mol / L, 1.5 mL) を加えて反応液とした。当該反応液を、常温で 1.5 時間攪拌した。さらに氷冷しながら反応液に硫黄 (80 mg) を加えて 12 時間攪拌した。反応液に 1 mol / L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) を用いて精製し、目的物 (200 mg) を無色油状物として得た。

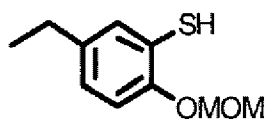
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.24 (3H, s), 3.50 (3H, s), 3.75 (1H, s), 5.21 (2H, s), 6.88 (1H, dd, $J = 8.6, 1.2$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

EIMS (+) : 184 [M]⁺.

<参考例 10>

5-エチル-2-(メトキシメトキシ)ベンゼンチオール

[0210] [化70]



[0211] 1-エチル-4-(メトキシメトキシ)ベンゼン(665 mg)を参考例9と同様に反応させ目的物(600 mg)を無色油状物として得た。

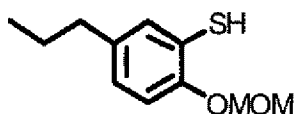
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.19 (3H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.54 (2H, q, $J = 7.9$ Hz), 3.51 (3H, s), 3.76 (1H, s), 5.22 (2H, s), 6.91 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

EIMS (+): 198 $[\text{M}]^+$.

<参考例 11>

2-(メトキシメトキシ)-5-プロピルベンゼンチオール

[0212] [化71]



[0213] 参考例7の化合物(720 mg)を参考例9と同様に反応させ目的物(687 mg)を無色油状物として得た。

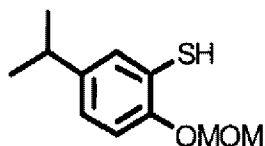
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.92 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.55–1.65 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.51 (3H, s), 3.76 (1H, s), 5.21 (2H, s), 6.88 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

EIMS (+): 212 $[\text{M}]^+$.

<参考例 12>

2-((メトキシメトキシ)-5-イソプロピルベンゼンチオール

[0214] [化72]



[0215] 1-((メトキシメトキシ)-4-イソプロピルベンゼン(720 mg)を参考例 9 と同様に反応させ目的物(646 mg)を無色油状物として得た。

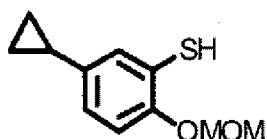
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.21 (6H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.74–2.83 (1H, m), 3.51 (3H, s), 3.78 (1H, s), 5.22 (2H, s), 6.94 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

EIMS (+): 212 $[\text{M}]^+$.

<参考例 13>

5-シクロプロピル-2-((メトキシメトキシ)ベンゼンチオール

[0216] [化73]



[0217] 参考例 8 の化合物(450 mg)を参考例 9 と同様に反応させ目的物(210 mg)を無色油状物として得た。

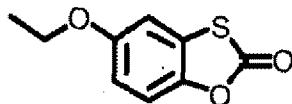
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.61 (2H, dt, $J = 6.1, 4.9$ Hz), 0.86–0.92 (2H, m), 1.75–1.86 (1H, m), 3.50 (3H, s), 3.76 (1H, s), 5.20 (2H, s), 6.80 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

EIMS (+): 210 $[\text{M}]^+$.

<参考例 14>

6-エトキシ-1, 3-ベンゾオキサチオール-2-オン

[0218] [化74]



[0219] 6-ヒドロキシ-1, 3-ベンゾオキサチオール-2-オン (336 mg) の N , N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に炭酸カリウム (553 mg) 及びヨウ化エチル (160 μ L) を加えて反応液とした。当該反応液を、常温で 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した結晶をろ取した。得られた結晶を水、ジイソプロピルエーテルで十分に洗浄し減圧乾燥後、目的物 (245 mg) を白色粉末として得た。

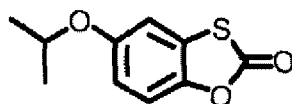
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.42 (3H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.02 (2H, q, $J = 6.7$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

EIMS (+) : 196 $[\text{M}]^+$.

<参考例 15>

6-イソプロポキシ-1, 3-ベンゾオキサチオール-2-オン

[0220] [化75]



[0221] 6-ヒドロキシ-1, 3-ベンゾオキサチオール-2-オン (504 mg) の N , N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に炭酸カリウム (829 mg) 及びヨウ化イソプロピル (300 μ L) を加えて反応液とした。反応液を、常温で 4 時間攪

拌した後、40℃で8時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）を用いて精製し、目的物（300 mg）を無色油状物として得た。

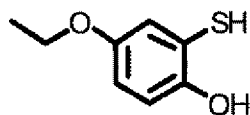
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.33 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.44–4.53 (1H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 9.2$ Hz).

EIMS (+) : 210 $[\text{M}]^+$.

<参考例 16>

5-エトキシ-2-ヒドロキシベンゼンチオール

[0222] [化76]



[0223] アルゴン雰囲気下、氷冷しながら参考例 14 の化合物（245 mg）のテトラヒドロフラン（12.5 mL）溶液に水素化アルミニウムリチウム（119 mg）を加えて反応液とした。当該反応液を、氷冷しながら30分間攪拌した。反応液に1 mol / L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去し、目的物（210 mg）を無色油状物として得た。

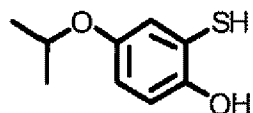
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.38 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.10 (1H, s), 3.96 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 5.73 (1H, s), 6.78 (1H, dd, $J = 9.2, 3.1$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 3.1$ Hz).

EIMS (+) : 170 $[\text{M}]^+$.

<参考例 17>

2-ヒドロキシ-5-イソプロポキシベンゼンチオール

[0224] [化77]



[0225] 参考例 15 の化合物 (300 mg) を参考例 16 と同様に反応させ目的物 (120 mg) を無色油状物として得た。

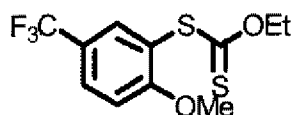
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.29 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 3.09 (1H, s), 4.33-4.43 (1H, m), 5.74 (1H, s), 6.78 (1H, dd, $J = 9.2, 3.1$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 3.1$ Hz).

EIMS (+): 184 $[\text{M}]^+$.

<参考例 18>

(2-メトキシ-5-トリフルオロメチルフェニルチオ) エトキシメタン-1-チオン

[0226] [化78]



[0227] アルゴン雰囲気下、氷冷しながら 2-メトキシ-5-トリフルオロメチルアニリン (2.50 g) のメタノール (13 mL) 溶液に水 (13 mL) 及び濃塩酸 (6.9 mL) を加えて第 1 の反応液とした。当該第 1 の反応液を、氷冷しながら 10 分間攪拌した後、第 1 の反応液に亜硝酸ナトリウム (1.26 g) を加え、氷冷しながら 1 時間攪拌した。第 1 の反応液を、65°C に加熱したエチルキサントゲン酸カリウム (4.19 g) の水溶液 (13 mL) にゆっくりと滴下して第 2 の反応液と

し、当該第2の反応液を65°Cで1時間攪拌した。第2の反応液を常温に戻し、第2の反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 20：1）を用いて精製し、目的物（913 mg）を無色油状物として得た。

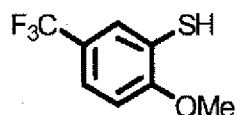
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.31 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.92 (3H, s), 4.60 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

EIMS (+) : 296 $[\text{M}]^+$.

<参考例 19>

2-メトキシ-5-トリフルオロメチルベンゼンチオール

[0228] [化79]



[0229] 参考例 18 の化合物 (600 mg) を参考例 16 と同様に反応させ目的物 (400 mg) を無色油状物として得た。

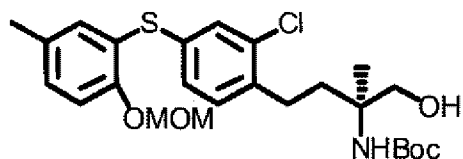
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.93 (1H, s), 3.95 (3H, s), 6.90 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

EIMS (+) : 296 $[\text{M}]^+$.

<参考例 20>

(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-[2-クロロ-4-(2-メトキシメトキシ-5-メチルフェニルチオ)フェニル]-2-メチルブタン-1-オール

[0230] [化80]



[0231] アルゴン雰囲気下、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（O）ークロロホルム付加体（47 mg）の 1, 4-ジオキサン（1 mL）溶液に 4, 5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9, 9-ジメチルキサンテン（52 mg）を加えて反応液とした。当該反応液を、15分間加熱還流した。反応液に参考例 5 の化合物（178 mg）の 1, 4-ジオキサン（0.7 mL）溶液、エチルジイソプロピルアミン（148 μ L）及び参考例 9 の化合物（100 mg）の 1, 4-ジオキサン（0.6 mL）溶液を順に加え、3時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。溶媒を減圧留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 4：1）を用いて精製し、目的物（188 mg）を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.24 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.80 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 5.5$ Hz), 2.05 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 5.5$ Hz), 2.25 (3H, s), 2.67 (1H, td, $J = 12.8, 5.5$ Hz), 2.74 (1H, td, $J = 12.8, 5.5$ Hz), 3.40 (3H, s), 3.62–3.74 (2H, m), 4.09 (1H, br s), 4.68 (1H, s), 5.16 (2H, s), 7.02–7.07 (3H, m), 7.11 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

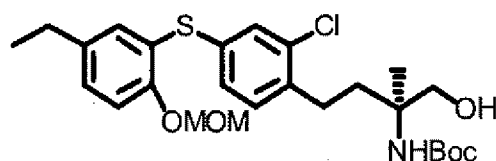
ESIMS (+): 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 21>

(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-[2-クロロ-4-(5-エチル-2-メトキシメトキシフェニルチオ)フェニル]-2-メチルブタン

－１－オール

[0232] [化81]



[0233] 参考例 10 の化合物 (100 mg) と参考例 5 の化合物 (165 mg) とを参考例 20 と同様に反応させ目的物 (205 mg) を無色油状物として得た。

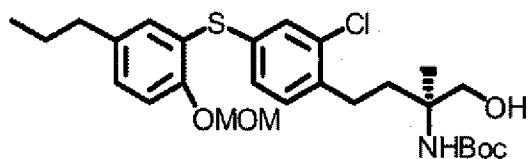
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.17 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.24 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.79 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 5.5$ Hz), 2.04 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 5.5$ Hz), 2.55 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.67 (1H, td, $J = 12.8, 4.9$ Hz), 2.74 (1H, td, $J = 12.8, 4.9$ Hz), 3.40 (3H, s), 3.62–3.75 (2H, m), 4.09 (1H, br s), 4.68 (1H, s), 5.17 (2H, s), 7.06–7.12 (4H, m), 7.14 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

ESIMS (+): 510 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 22>

(S)－2－t－ブトキシカルボニルアミノ－4－[2－クロロ－4－(2－メトキシメトキシ－5－プロピルフェニルチオ)フェニル]－2－メチルブタン－1－オール

[0234] [化82]



[0235] 参考例 11 の化合物 (110 mg) と参考例 5 の化合物 (170 mg) とを参考例 20

と同様に反応させ目的物(152 mg)を無色油状物として得た。

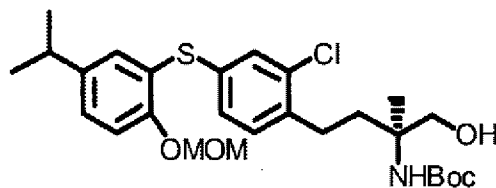
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.90 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.24 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.51–1.61 (2H, m), 1.79 (1H, ddd, $J = 13.6, 12.2, 5.5$ Hz), 2.04 (1H, ddd, $J = 13.6, 12.2, 5.5$ Hz), 2.48 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.67 (1H, td, $J = 12.8, 4.9$ Hz), 2.74 (1H, td, $J = 12.8, 4.9$ Hz), 3.40 (3H, s), 3.63–3.74 (2H, m), 4.09 (1H, br s), 4.67 (1H, s), 5.16 (2H, s), 7.08 (3H, s), 7.10 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

ESIMS (+): 524 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 23>

(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-[2-クロロ-4-(2-メトキシメトキシ-5-イソプロピルフェニルチオ)フェニル]-2-メチルブタン-1-オール

[0236] [化83]



[0237] 参考例 12 の化合物(139 mg)と参考例 5 の化合物(200 mg)とを参考例 20 と同様に反応させ目的物(264 mg)を無色油状物として得た。

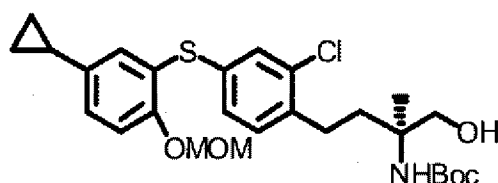
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.19 (6H, t, $J = 6.7$ Hz), 1.24 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.79 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 5.5$ Hz), 2.03 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 5.5$ Hz), 2.67 (1H, td, $J = 12.8, 4.9$ Hz), 2.74 (1H, td, $J = 12.8, 4.9$ Hz), 2.78–2.87 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.63–3.74 (2H, m), 4.08 (1H, br s), 4.67 (1H, s), 5.16 (2H, s), 7.06–7.16 (5H, m), 7.24 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

ESIMS (+) : 524 [M+H]⁺.

<参考例 24>

(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-[2-クロロ-4-(5-シクロプロピル-2-メトキシメトキシフェニルチオ)フェニル]-2-メチルブタン-1-オール

[0238] [化84]



[0239] 参考例 13 の化合物 (129 mg) と参考例 5 の化合物 (200 mg) とを参考例 20 と同様に反応させ目的物 (262 mg) を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.58 (2H, dt, J = 6.1, 4.9 Hz), 0.86–0.92 (2H, m), 1.24 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.74–1.85 (2H, m), 1.98–2.08 (1H, m), 2.67 (1H, td, J = 12.8, 4.9 Hz), 2.74 (1H, td, J = 12.8, 4.9 Hz), 3.38 (3H, s), 3.63–3.74 (2H, m), 4.06 (1H, br s), 4.67 (1H, s), 5.15 (2H, s), 6.96 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.00 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.05 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.24 (1H, d, J = 1.8 Hz).

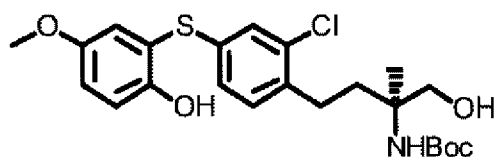
ESIMS (+) : 522 [M+H]⁺.

<参考例 25>

(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニルチオ)フェニル]-2-メチルブタン-1-オール

[0240]

[化85]



[0241] 2-ヒドロキシ-5-メトキシベンゼンチオール(100 mg)と参考例5の化合物(209 mg)とを参考例20と同様に反応させ目的物(233 mg)を無色油状物として得た。

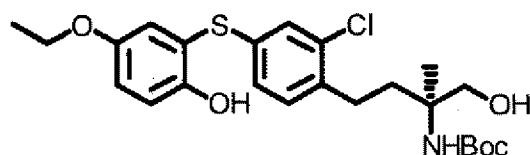
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.23 (3H, s), 1.43 (9H, s), 1.78 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 4.9$ Hz), 2.00 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 4.9$ Hz), 2.59–2.76 (2H, m), 3.61–3.73 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.06 (1H, br s), 4.65 (1H, s), 6.03 (1H, s), 6.91 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 7.9, 3.1$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

ESIMS (+): 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例26>

(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-[2-クロロ-4-(5-エトキシ-2-ヒドロキシフェニルチオ)フェニル]-2-メチルブタン-1-オール

[0242] [化86]



[0243] 参考例16の化合物(104 mg)と参考例5の化合物(200 mg)とを参考例20と同様に反応させ目的物(204 mg)を無色油状物として得た。

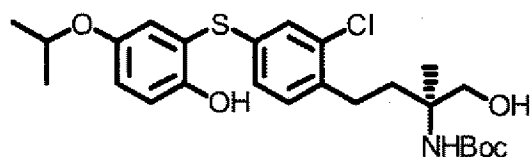
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.22 (3H, s), 1.39 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.43 (9H, s), 1.77 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 4.9$ Hz), 2.00 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 4.9$ Hz), 2.64 (1H, td, $J = 12.8, 4.9$ Hz), 2.71 (1H, td, $J = 12.8, 4.9$ Hz), 3.65 (1H, dd, $J = 11.6, 4.9$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 11.6, 7.3$ Hz), 3.97 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.10 (1H, br s), 4.66 (1H, s), 6.03 (1H, s), 6.91 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

ESIMS (+): 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 27>

(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-5-イソプロポキシフェニルチオ)フェニル]-2-メチルブタン-1-オール

[0244] [化87]



[0245] 参考例 17 の化合物 (113 mg) と参考例 5 の化合物 (200 mg) とを参考例 20 と同様に反応させ目的物 (252 mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.22 (3H, s), 1.30 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.43 (9H, s), 1.77 (1H, ddd, $J = 13.4, 11.6, 5.5$ Hz), 2.00 (1H, ddd, $J = 13.4, 11.6, 5.5$ Hz), 2.59–2.75 (2H, m), 3.61–3.73 (2H, m), 4.07 (1H, br s), 4.35–4.46 (1H, m), 4.65 (1H, s), 6.04 (1H, s), 6.91 (1H, dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.10 (1H,

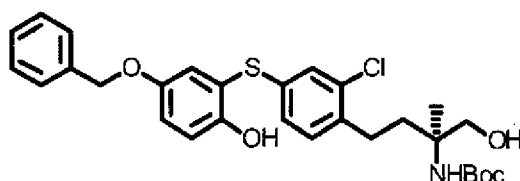
d, $J = 7.9$ Hz).

ESIMS (+) : 496 $[M+H]^+$.

<参考例 28>

(S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - [4 - (5 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - メチルブタン - 1 - オール

[0246] [化88]



[0247] 5 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシベンゼンチオール (142 mg, 文献 (Z. J. Song et. al., Proc Natl Acad Sci U S A. 101(16), 5776(2004).) に記載) と参考例 5 の化合物 (200 mg) とを参考例 20 と同様に反応させ目的物 (132 mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.23 (3H, s), 1.43 (9H, s), 1.78 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 4.9$ Hz), 2.01 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 4.9$ Hz), 2.59–2.78 (2H, m), 3.62–3.74 (2H, m), 4.04 (1H, br s), 4.65 (1H, s), 5.01 (2H, s), 6.04 (1H, s), 6.90 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.30–7.45 (5H, m).

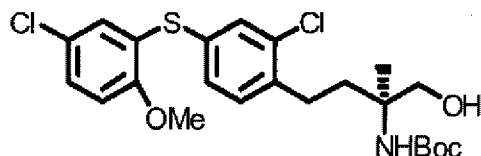
ESIMS (+) : 544 $[M+H]^+$.

<参考例 29>

(S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (5 -

クロロ-2-メトキシフェニルチオ)フェニル]-2-メチルブタン-1-オール

[0248] [化89]



[0249] 参考例5の化合物(200 mg)と、WO 0 5 0 1 8 5 2 9号パンフレットの実施例1(1)記載の化合物(5-クロロ-2-メトキシベンゼンチオール, 107 mg)とを参考例20と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.26 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.83 (1H, ddd, $J = 13.4, 11.6, 5.5$ Hz), 2.08 (1H, ddd, $J = 13.4, 11.6, 5.5$ Hz), 2.71 (1H, td, $J = 12.8, 4.9$ Hz), 2.78 (1H, td, $J = 12.8, 4.9$ Hz), 3.68 (1H, dd, $J = 11.6, 5.5$ Hz), 3.72 (1H, dd, $J = 11.6, 7.3$ Hz), 3.86 (3H, s), 4.10 (1H, br s), 4.69 (1H, s), 6.04 (1H, s), 6.81 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.15–7.24 (3H, m), 7.36 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

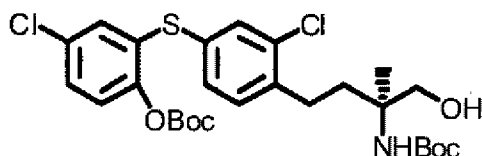
ESIMS (+): 486 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例30>

(S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-4-[4-(2-tert-butoxycarbonyloxy-5-chlorophenylthio)-2-chlorophenyl]-2-methylbutan-1-オール

[0250]

[化90]



[0251] アルゴン雰囲気下、氷冷しながら参考例 29 の化合物 (228 mg) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、三臭化ホウ素-塩化メチレン溶液 (1 mol / L, 1.4 mL) を加えて第 1 の反応液とした。当該第 1 の反応液を、氷冷しながら 1 時間攪拌した。第 1 の反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去し、残渣をアセトニトリル (5 mL) / メタノール (0.2 mL) 混合溶媒に溶解し、トリエチルアミン (197 μ L) およびジ-tert-ブトキシジカルボネート (307 mg) を加えて第 2 の反応液とした。当該第 2 の反応液を、常温で 2 時間攪拌した後、一晩放置した。その後、第 2 の反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) を用いて精製し、目的物 (188 mg) を無色油状物として得た。

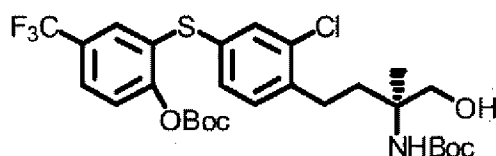
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.25 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.53 (9H, s), 1.82 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 4.9$ Hz), 2.07 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 4.9$ Hz), 2.70 (1H, td, $J = 12.8, 4.9$ Hz), 2.77 (1H, td, $J = 12.8, 4.9$ Hz), 3.67 (1H, dd, $J = 11.6, 5.5$ Hz), 3.72 (1H, dd, $J = 11.6, 7.3$ Hz), 4.11 (1H, br s), 4.69 (1H, s), 7.11 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

GC/MS (+): 572 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 31>

(S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - [4 - (2 - t - ブトキシカルボニルオキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - メチルブタン - 1 - オール

[0252] [化91]



[0253] 参考例 19 の化合物 (127 mg) と参考例 5 の化合物 (200 mg) とを参考例 20 と同様に反応させジフェニルスルフィド体を得た。その後、そのジフェニルスルフィド体を参考例 30 と同様に反応させ目的物 (160 mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.25 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.54 (9H, s), 1.83 (1H, ddd, $J = 14.1, 12.2, 5.5$ Hz), 2.07 (1H, ddd, $J = 14.1, 12.2, 5.5$ Hz), 2.65–2.82 (2H, m), 3.67 (1H, dd, $J = 11.6, 5.5$ Hz), 3.72 (1H, dd, $J = 11.6, 7.3$ Hz), 4.06 (1H, br s), 4.68 (1H, s), 7.20 (2H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz).

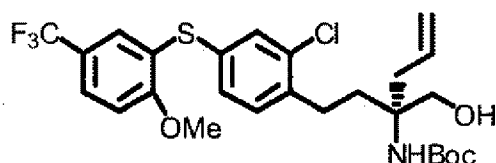
ESIMS (+): 606 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 32>

(R) - 2 - アリル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニルチオ) フェニル] ブタン - 1 - オール

[0254]

[化92]



[0255] 参考例 19 の化合物 (750 mg) と参考例 6 の化合物 (1.26 g) とを参考例 20 と同様に反応させ目的物 (1.60 g) を無色油状物として得た。

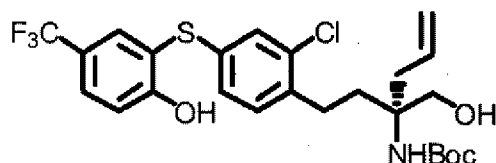
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.47 (9H, s), 1.92 (1H, dd, $J = 6.1, 1.8$ Hz), 1.95 (1H, dd, $J = 6.1, 1.8$ Hz), 2.37 (1H, dd, $J = 14.1, 7.9$ Hz), 2.48 (1H, dd, $J = 14.1, 6.7$ Hz), 2.73–2.82 (2H, m), 3.71–3.84 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.12 (1H, br s), 4.76 (1H, s), 5.22 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 5.25 (1H, s), 5.86–5.96 (1H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.36 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz).

ESIMS (+): 546 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 33>

(R) - 2 - アリル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニルチオ) フェニル] ブタン - 1 - オール

[0256] [化93]



[0257] アルゴン雰囲気下、氷冷しながら参考例 32 の化合物 (1.55 g) の塩化メ

チレン (30 mL) 溶液に、三臭化ホウ素一塩化メチレン溶液 (1 mol / L, 8.5 mL) を加えて第 1 の反応液とした。当該第 1 の反応液を、氷冷しながら 1 時間攪拌した。第 1 の反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去し、残渣をアセトニトリル (30 mL) 溶媒に溶解し、ジ-tert-ブトキシジカルボネート (930 mg) を加えて第 2 の反応液とした。当該第 2 の反応液を、常温で 2 時間攪拌した後、一晩放置した。その後、第 2 の反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) を用いて精製し、目的物 (940 mg) を無色油状物として得た。

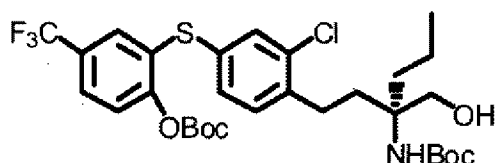
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.43 (9H, s), 1.82–1.88 (2H, m), 2.31 (1H, dd, $J = 14.1, 8.6$ Hz), 2.43 (1H, dd, $J = 14.1, 6.7$ Hz), 2.69 (2H, dt, $J = 11.0, 6.7$ Hz), 3.67–3.78 (2H, m), 4.07 (1H, br s), 4.71 (1H, s), 5.18 (1H, dd, $J = 6.1, 1.8$ Hz), 5.21 (1H, s), 5.78–5.90 (1H, m), 6.74 (1H, s), 6.91 (1H, dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.15 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

ESIMS (+) : 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 34>

(S) - 2 - tert-ブトキシカルボニルアミノ - 4 - [4 - (2 - tert-ブトキシカルボニルオキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - プロピルブタン - 1 - オール

[化94]



[0259] 参考例 3 3 の化合物 (473 mg) の酢酸エチル (9 mL) 溶液にパラジウム－活性炭素・エチレンジアミン錯体 (100 mg) を加えて第 1 の反応液とした。当該第 1 の反応液を、水素置換下、常温で 20 時間攪拌した。第 1 の反応液をセライトろ過した後、溶媒を留去し、残渣をアセトニトリル (9 mL) に溶解し、トリエチルアミン (145 μ L) およびジ-tert-ブトキシジカルボネート (284 mg) を加えて第 2 の反応液とした。第 2 の反応液を、常温で 2 時間攪拌した後、一晩放置した。その後、第 2 の反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 2：1）を用いて精製し、目的物 (434 mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.30–1.42 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.54 (9H, s), 1.54–1.60 (2H, m), 1.83 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 5.5$ Hz), 1.94 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 5.5$ Hz), 2.62–2.77 (2H, m), 3.74 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.10 (1H, br s), 4.62 (1H, s), 7.20 (2H, s), 7.30 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.39 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz).

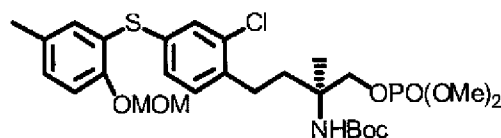
ESIMS (+): 634 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 3 5>

(S) - 2 - tert-ブトキシカルボニルアミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - メトキシメトキシ - 5 - メチルフェニルチオ) フェニル] - 1 - ジメトキシホ

スホリルオキシ-2-メチルブタン

[0260] [化95]



[0261] 参考例20の化合物 (97 mg) のピリジン (0.5 mL) 溶液に氷冷しながら四臭化炭素 (130 mg) と亜リン酸トリメチル (46 μ L) を加えて反応液とした。当該反応液を、氷冷しながら2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) を用いて精製し、目的物 (84 mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.35 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.76 (1H, ddd, $J = 14.1, 12.2, 6.1$ Hz), 2.05–2.13 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.62–2.75 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.78 (6H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.02 (1H, dd, $J = 9.8, 5.5$ Hz), 4.22 (1H, dd, $J = 9.8, 5.5$ Hz), 4.62 (1H, s), 5.16 (2H, s), 7.02–7.07 (3H, m), 7.11 (2H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

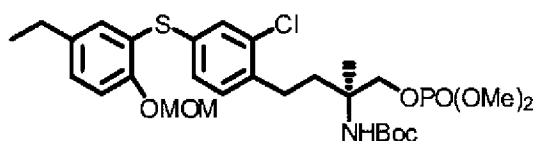
ESIMS (+) : 604 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例36>

(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-[2-クロロ-4-(5-エチル-2-メトキシメトキシフェニルチオ)フェニル]-1-ジメトキシホスホリルオキシ-2-メチルブタン

[0262]

[化96]



[0263] 参考例 2 1 の化合物 (100 mg) を参考例 3 5 と同様に反応させ目的物 (114 mg) を無色油状物として得た。

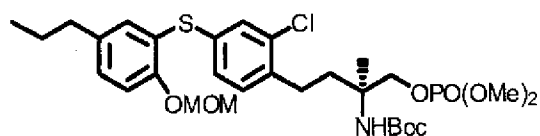
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.17 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.35 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.75 (1H, ddd, $J = 13.4, 11.6, 5.5$ Hz), 1.98–2.15 (1H, m), 2.55 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.61–2.76 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.78 (6H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.02 (1H, dd, $J = 9.8, 5.5$ Hz), 4.23 (1H, dd, $J = 9.8, 5.5$ Hz), 4.62 (1H, s), 5.16 (2H, s), 7.05–7.13 (5H, m), 7.24 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

ESIMS (+): 618 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 3 7>

(S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - メトキシメトキシ - 5 - プロピルフェニルチオ) フェニル] - 1 - ジメトキシホスホリルオキシ - 2 - メチルブタン

[0264] [化97]



[0265] 参考例 2 2 の化合物 (100 mg) を参考例 3 5 と同様に反応させ目的物 (112 mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.90 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.35 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.51–1.61 (2H, m), 1.75 (1H, ddd, $J = 13.4, 11.6, 5.5$ Hz)

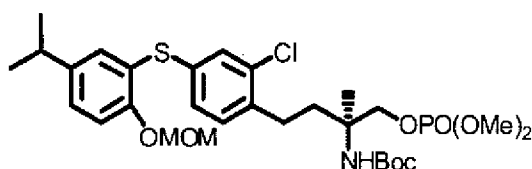
, 1.97–2.13 (1H, m), 2.48 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.61–2.76 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.78 (6H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.02 (1H, dd, $J = 9.8, 5.5$ Hz), 4.23 (1H, dd, $J = 9.8, 5.5$ Hz), 4.62 (1H, s), 5.16 (2H, s), 7.05–7.13 (5H, m), 7.24 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

ESIMS (+) : 632 $[M+H]^+$.

<参考例 38>

(S) – 2 – t – ブトキシカルボニルアミノ – 4 – [2 – クロロ – 4 – (2 – メトキシメトキシ – 5 – イソプロピルフェニルチオ) フェニル] – 1 – ジメトキシホスホリルオキシ – 2 – メチルブタン

[0266] [化98]



[0267] 参考例 23 の化合物 (132 mg) を参考例 35 と同様に反応させ目的物 (86 mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.19 (6H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.35 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.75 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 5.5$ Hz), 2.00–2.15 (1H, m), 2.61–2.76 (2H, m), 2.76–2.87 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.78 (6H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.02 (1H, dd, $J = 9.8, 5.5$ Hz), 4.23 (1H, dd, $J = 9.8, 5.5$ Hz), 4.62 (1H, s), 5.16 (2H, s), 7.05–7.13 (5H, m), 7.23 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

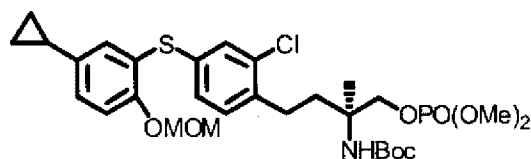
ESIMS (+) : 632 $[M+H]^+$.

<参考例 39>

(S) – 2 – t – ブトキシカルボニルアミノ – 4 – [2 – クロロ – 4 – (5 – シクロプロピル – 2 – メトキシメトキシフェニルチオ) フェニル] – 1 – ジメ

トキシホスホリルオキシ-2-メチルブタン

[0268] [化99]



[0269] 参考例 24 の化合物 (122 mg) を参考例 35 と同様に反応させ目的物 (144 mg) を無色油状物として得た。

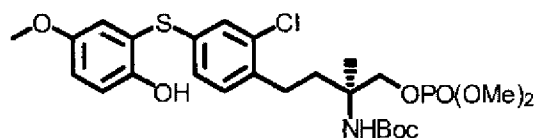
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.58 (2H, dt, $J = 6.7, 4.9$ Hz), 0.80–0.90 (2H, m), 1.35 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.69–1.85 (2H, m), 1.96–2.14 (1H, m), 2.61–2.76 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.78 (6H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.02 (1H, dd, $J = 9.8, 5.5$ Hz), 4.22 (1H, dd, $J = 9.8, 5.5$ Hz), 4.62 (1H, s), 5.14 (2H, s), 6.96 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.03–7.13 (3H, m), 7.23 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

ESIMS (+): 630 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 40>

(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニルチオ)フェニル]-1-ジメトキシホスホリルオキシ-2-メチルブタン

[0270] [化100]



[0271] 参考例 25 の化合物 (110 mg) を参考例 35 と同様に反応させ目的物 (89 mg) を無色油状物として得た。

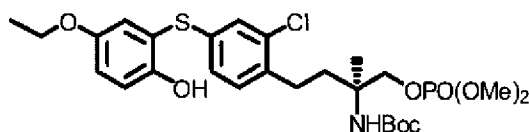
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.34 (3H, s), 1.43 (9H, s), 1.73 (1H, ddd, $J = 13.4, 11.6, 5.5$ Hz), 1.99–2.09 (1H, m), 2.64 (1H, td, $J = 13.4, 5.5$ Hz), 2.68 (1H, td, $J = 13.4, 5.5$ Hz), 3.77 (3H, s), 3.77 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.78 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.00 (1H, dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz), 4.20 (1H, dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz), 4.61 (1H, s), 6.05 (1H, s), 6.91 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 8.6, 3.1$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

ESIMS (+): 576 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 4 1>

(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-[2-クロロ-4-(5-エトキシ-2-ヒドロキシフェニルチオ)フェニル]-1-ジメトキシホスホリルオキシ-2-メチルブタン

[0272] [化101]



[0273] 参考例 2 6 の化合物 (146 mg) を参考例 3 5 と同様に反応させ目的物 (108 mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.34 (3H, s), 1.39 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.43 (9H, s), 1.73 (1H, ddd, $J = 14.1, 12.2, 5.5$ Hz), 1.99–2.09 (1H, m), 2.64 (1H, td, $J = 13.4, 5.5$ Hz), 2.68 (1H, td, $J = 13.4, 5.5$ Hz), 3.77 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.78 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.97 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.00 (1H, dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz), 4.20 (1H, dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz), 4.61 (1H, s), 6.04 (1H, s), 6.91 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.02 (1H, d, J

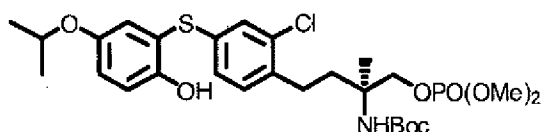
= 2.4 Hz), 7.05 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.9 Hz).

ESIMS (+) : 590 [M+H]⁺.

<参考例 4 2>

(S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - イソプロポキシフェニルチオ) フェニル] - 1 - ジメトキシホスホリルオキシ - 2 - メチルブタン

[0274] [化102]



[0275] 参考例 2 7 の化合物 (129 mg) を参考例 3 5 と同様に反応させ目的物 (90 mg) を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.30 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.34 (3H, s), 1.43 (9H, s), 1.73 (1H, ddd, J = 13.4, 11.0, 6.1 Hz), 1.98-2.10 (1H, m), 2.59-2.75 (2H, m), 3.77 (3H, d, J = 11.0 Hz), 3.78 (3H, d, J = 11.0 Hz), 4.00 (1H, dd, J = 9.8, 4.9 Hz), 4.20 (1H, dd, J = 9.8, 4.9 Hz), 4.36-4.46 (1H, m), 4.60 (1H, s), 6.04 (1H, s), 6.90 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz), 6.99 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.9 Hz).

ESIMS (+) : 604 [M+H]⁺.

<参考例 4 3>

(S) - 4 - [4 - (5 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - ジメトキシホスホリルオキシ - 2 - メチルブタン

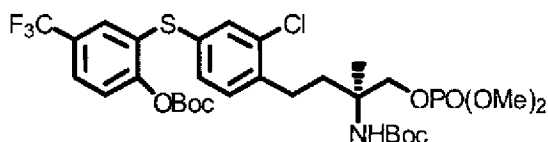
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.36 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.53 (9H, s), 1.78 (1H, ddd, $J = 13.4, 11.6, 5.5$ Hz), 2.05–2.17 (1H, m), 2.65–2.79 (2H, m), 3.78 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.79 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.03 (1H, dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz), 4.24 (1H, dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz), 4.64 (1H, s), 7.11 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.16–7.21 (2H, m), 7.23 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

ESIMS (+): 680 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 45>

(S)-2-tert-butoxycarbonylamino-4-[4-(2-tert-butoxycarbonyloxy-5-trifluoromethylphenylthio)-2-chlorophenyl]-1-glymetoxysulfonyl-2-methylbutan-1-yl 2-methylbutan-1-yl

[0280] [化105]



[0281] 参考例 31 の化合物 (90 mg) を参考例 35 と同様に反応させ目的物 (80 mg) を無色油状物として得た。

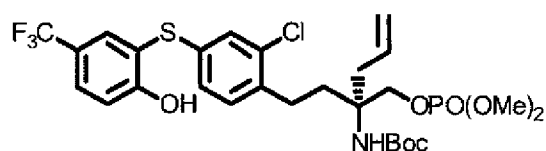
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.36 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.54 (9H, s), 1.78 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 5.5$ Hz), 2.06–2.18 (1H, m), 2.65–2.80 (2H, m), 3.78 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.79 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.03 (1H, dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz), 4.23 (1H, dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz), 4.63 (1H, s), 7.19 (2H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz).

ESIMS (+): 714 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 4 6>

(R) - 2 - アリル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニルチオ) フェニル] - 1 - ジメトキシホスホリルオキシブタン

[0282] [化106]



[0283] 参考例 3 3 の化合物 (473 mg) を参考例 3 5 と同様に反応させ目的物 (350 mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.43 (9H, s), 1.75–1.78 (1H, m), 1.90–2.03 (1H, m), 2.41–2.55 (2H, m), 2.64–2.75 (2H, m), 3.78 (6H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.08 (1H, dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz), 4.19 (1H, dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz), 4.58 (1H, s), 5.18 (1H, s), 5.21 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.73–5.87 (1H, m), 6.80 (1H, s), 6.90 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

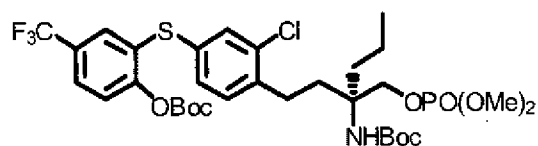
ESIMS (+): 640 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 4 7>

(S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - [4 - (2 - t - ブトキシカルボニルオキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 1 - ジメトキシホスホリルオキシ - 2 - プロピルブタン

[0284]

[化107]



[0285] 参考例 3 4 の化合物 (209 mg) を参考例 3 5 と同様に反応させ目的物 (222 mg) を無色油状物として得た。

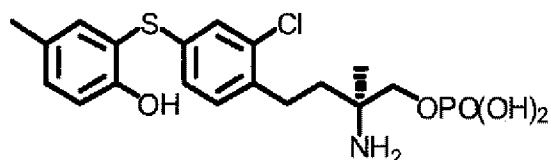
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.31–1.42 (3H, m), 1.44 (9H, s), 1.54 (9H, s), 1.59–1.72 (1H, m), 1.75–1.85 (1H, m), 1.95–2.11 (1H, m), 2.66–2.74 (2H, m), 3.78 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.79 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.11 (1H, dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz), 4.25 (1H, dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz), 4.51 (1H, s), 7.19 (2H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.39 (1H, s), 7.46 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz).

ESIMS (+): 742 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

実施例 1

[0286] (S) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - メチルフェニルチオ) フェニル] - 2 - メチルブチルリン酸モノエステル

[0287] [化108]



[0288] 参考例 3 5 の化合物 (84 mg) のアセトニトリル (1.4 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下、氷冷しながらヨードトリメチルシラン (97 μL) を滴下して反応液とした。当該反応液を、氷冷しながら 30 分間攪拌した。反応液に水 (10 mL) を

加え、さらに氷冷しながら30分間攪拌した後、析出した結晶をろ取した。得られた結晶を水、酢酸エチルで十分に洗浄し乾燥後、目的物(42 mg)を白色粉末として得た。

旋光度： $[\alpha]_D^{24} -8.32$ (c 0.50, MeOH).

^1H NMR (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz)： δ 1.27 (3H, s), 1.69–1.85 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.85 (1H, dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz), 3.92 (1H, dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.01–7.10 (4H, m), 7.25 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

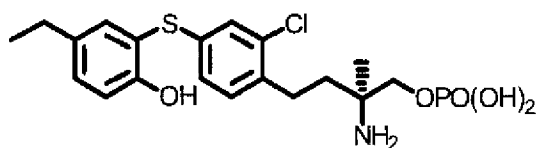
HRESIMS (+)：432.07951 ($\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClNO}_5\text{PS}$ として計算値 432.08013).

元素分析：実測値 C 47.06%, H 5.35%, N 2.95%, $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClNO}_5\text{PS} \cdot 1.5 \text{H}_2\text{O}$ として計算値 C 47.11%, H 5.71%, N 3.05%.

実施例 2

[0289] (S)－2－アミノ－4－[2－クロロ－4－(5－エチル－2－ヒドロキシフェニルチオ)フェニル]－2－メチルブチルリン酸モノエステル

[0290] [化109]



[0291] 参考例 36 の化合物(114 mg)を実施例 1 と同様に反応させ目的物(65 mg)を白色粉末として得た。

旋光度： $[\alpha]_D^{25} -9.94$ (c 0.50, MeOH).

^1H NMR (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz)： δ 1.09 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.27 (3H, s), 1.67–1.86 (2H, m), 2.47 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.66 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.86 (1H, dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz), 3.93 (1H, dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.04 (2H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.07–7.

14 (2H, m), 7.25 (1H, d, J = 8.6 Hz).

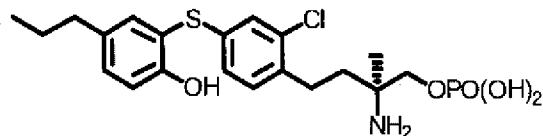
HRESIMS (+) : 446.09569 ($C_{19}H_{26}ClNO_5PS$ として計算値 446.09578).

元素分析 : 実測値 C 48.89%, H 5.66%, N 2.75%, $C_{19}H_{25}ClNO_5PS \cdot H_2O$ として
計算値 C 49.19%, H 5.87%, N 3.02%.

実施例 3

[0292] (S) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - プロピルフェニルチオ) フェニル] - 2 - メチルブチルリン酸モノエステル

[0293] [化110]



[0294] 参考例 37 の化合物 (112 mg) を実施例 1 と同様に反応させ目的物 (60 mg) を白色粉末として得た。

旋光度 : $[\alpha]_D^{25} -9.86$ (c 0.50, MeOH).

^1H NMR (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz) : δ 0.82 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.27 (3H, s), 1.43-1.56 (2H, m), 1.68-1.85 (2H, m), 2.42 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.65 (1H, d, J = 7.9 Hz), 2.67 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.86 (1H, dd, J = 11.0, 4.9 Hz), 3.92 (1H, dd, J = 11.0, 4.9 Hz), 6.88 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.00-7.11 (4H, m), 7.24 (1H, d, J = 8.6 Hz).

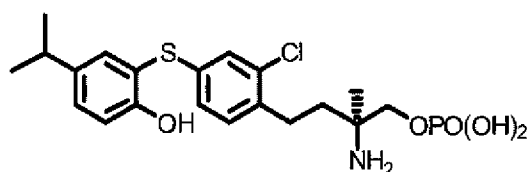
HRESIMS (+) : 460.11106 ($C_{20}H_{28}ClNO_5PS$ として計算値 460.11143).

実施例 4

[0295] (S) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニルチオ) フェニル] - 2 - メチルブチルリン酸モノエステル

[0296]

[化111]



[0297] 参考例 38 の化合物 (86 mg) を実施例 1 と同様に反応させ目的物 (40 mg) を白色粉末として得た。

旋光度 : $[\alpha]_D^{25} -8.12$ (c 0.50, MeOH).

^1H NMR (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz) : δ 1.12 (6H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.27 (3H, s), 1.67–1.87 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 2.74–2.81 (1H, m), 3.86 (1H, dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz), 3.93 (1H, dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.05 (1H, s), 7.11–7.17 (2H, m), 7.25 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

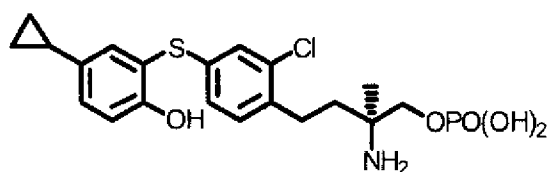
HRESIMS (+) : 460.11124 ($\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{ClNO}_5\text{PS}$ として計算値 460.11143).

元素分析 : 実測値 C 50.13%, H 5.88%, N 2.72%, $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ClNO}_5\text{PS} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として計算値 C 50.26%, H 6.12%, N 2.93%.

実施例 5

[0298] (S) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (5 - シクロプロピル - 2 - ヒドロキシフェニルチオ) フェニル] - 2 - メチルブチルリン酸モノエステル

[0299] [化112]



[0300] 参考例 39 の化合物 (144 mg) を実施例 1 と同様に反応させ目的物 (99 mg) を白色粉末として得た。

旋光度 : $[\alpha]_D^{25} -8.15$ (c 0.50, MeOH).

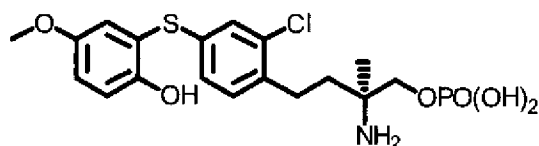
^1H NMR (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz) : δ 0.52 (2H, dt, $J = 6.1, 4.3$ Hz), 0.80-0.86 (2H, m), 1.28 (3H, s), 1.67-1.86 (3H, m), 2.66 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.86 (1H, dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz), 3.93 (1H, dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.05 (1H, s), 7.11-7.17 (2H, m), 7.25 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

HRESIMS (+) : 458.09631 ($\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClNO}_5\text{PS}$ として計算値 458.09578).

実施例 6

[0301] (S) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - メトキシフェニルチオ) フェニル] - 2 - メチルブチルリン酸モノエステル

[0302] [化113]



[0303] 参考例 4 O の化合物 (89 mg) を実施例 1 と同様に反応させ目的物 (50 mg) を白色粉末として得た。

旋光度 : $[\alpha]_D^{25} -8.31$ (c 0.50, MeOH).

^1H NMR (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz) : δ 1.23 (3H, s), 1.64-1.84 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 3.63 (3H, s), 3.76 (2H, d, $J = 11.0$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 8.6, 3.1$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

HRESIMS (+) : 448.07498 ($\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClNO}_6\text{PS}$ として計算値 448.07505).

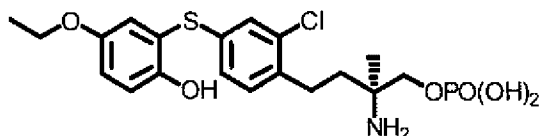
元素分析 : 実測値 C 45.69%, H 5.08%, N 2.96%, $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClNO}_6\text{PS} \cdot 1.2 \text{ H}_2\text{O}$ と

して計算値 C 46.06%, H 5.45%, N 2.98%.

実施例 7

[0304] (S) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (5 - エトキシ - 2 - ヒドロキシフェニルチオ) フェニル] - 2 - メチルブチルリン酸モノエステル

[0305] [化114]



[0306] 参考例 4 1 の化合物 (108 mg) を実施例 1 と同様に反応させ目的物 (72 mg) を白色粉末として得た。

旋光度 : $[\alpha]_D^{25} -8.50$ (c 0.50, MeOH).

^1H NMR (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz) : δ 1.23 (3H, t, $J = 6.7$ Hz), 1.28 (3H, s), 1.70–1.88 (2H, m), 2.68 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 3.87 (2H, q, $J = 6.7$ Hz), 3.88 (1H, dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz), 3.93 (1H, dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

HRESIMS (+) : 462.09023 ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClINO}_6\text{PS}$ として計算値 462.09070).

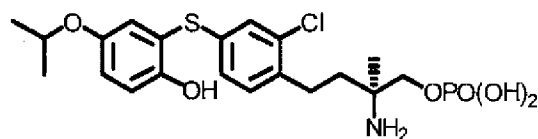
元素分析 : 実測値 C 47.55%, H 5.32%, N 2.55%, $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClINO}_6\text{PS} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として計算値 C 47.55%, H 5.67%, N 2.92%.

実施例 8

[0307] (S) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - イソプロポキシフェニルチオ) フェニル] - 2 - メチルブチルリン酸モノエステル

[0308]

[化115]



[0309] 参考例 4 2 の化合物 (90 mg) を実施例 1 と同様に反応させ目的物 (41 mg) を白色粉末として得た。

旋光度 : $[\alpha]_D^{25} -8.51$ (c 0.50, MeOH).

^1H NMR (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz) : δ 1.16 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.28 (3H, s), 1.71–1.86 (2H, m), 2.68 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.88 (1H, dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz), 3.93 (1H, dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz), 4.31–4.40 (1H, m), 6.69 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 8.6, 3.1$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

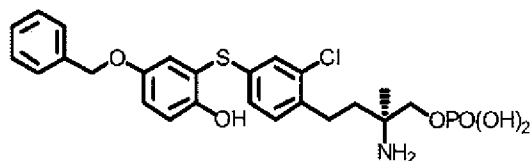
HRESIMS (+) : 476.10592 ($\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{ClNO}_6\text{PS}$ として計算値 476.10635).

元素分析 : 実測値 C 49.21%, H 5.61%, N 2.72%, $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ClNO}_6\text{PS} \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ として計算値 C 49.17%, H 5.86%, N 2.87%.

実施例 9

[0310] (S) - 2 - アミノ - 4 - [4 - (5 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - メチルブチルリン酸モノエステル

[0311] [化116]



[0312] 参考例 4 3 の化合物 (59 mg) を実施例 1 と同様に反応させ目的物 (26 mg) を

白色粉末として得た。

旋光度： $[\alpha]_D^{25} -9.77$ (c 0.50, MeOH).

^1H NMR (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz) : δ 1.27 (3H, s), 1.68–1.86 (2H, m), 2.67 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.86 (1H, dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz), 3.92 (1H, dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz), 4.95 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 9.2, 3.1$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.28–7.31 (6H, m).

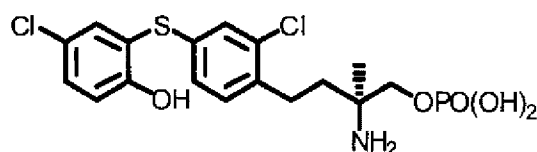
HRESIMS (+) : 524.10694 ($\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClNO}_6\text{PS}$ として計算値 524.10635).

元素分析 : 実測値 C 52.62%, H 5.05%, N 2.50%, $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClNO}_6\text{PS} \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$ として計算値 C 52.83%, H 5.43%, N 2.57%.

実施例 10

[0313] (S) - 2-アミノ-4-[2-クロロ-4-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニルチオ)フェニル]-2-メチルブチルリン酸モノエステル

[0314] [化117]



[0315] 参考例 44 の化合物 (105 mg) を実施例 1 と同様に反応させ目的物 (56 mg) を白色粉末として得た。

旋光度： $[\alpha]_D^{25} -8.28$ (c 0.50, MeOH).

^1H NMR (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz) : δ 1.29 (3H, s), 1.70–1.90 (2H, m), 2.70 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.87 (1H, dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz), 3.94 (1H, dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.19 (1H, dt, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.23 (1H, dt, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.26 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

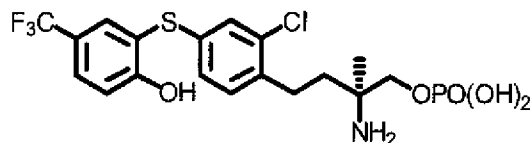
HRESIMS (+) : 452.02541 ($C_{17}H_{21}Cl_2NO_5PS$ として計算値 452.02551).

元素分析 : 実測値 C 43.98%, H 4.46%, N 3.15%, $C_{17}H_{20}Cl_2NO_5PS \cdot 0.5 H_2O$ として計算値 C 44.26%, H 4.59%, N 3.04%.

実施例 11

[0316] (S) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニルチオ) フェニル] - 2 - メチルブチルリン酸モノエステル

[0317] [化118]



[0318] 参考例 45 の化合物 (71 mg) を実施例 1 と同様に反応させ目的物 (30 mg) を白色粉末として得た。

旋光度 : $[\alpha]_D^{24} -7.12$ (c 0.50, MeOH).

^1H NMR (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz) : δ 1.28 (3H, s), 1.71–1.88 (2H, m), 2.70 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.87 (1H, dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz), 3.94 (1H, dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

HRESIMS (+) : 486.05108 ($C_{18}H_{21}ClF_3NO_5PS$ として計算値 486.05187).

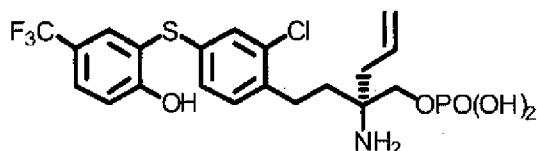
元素分析 : 実測値 C 42.61%, H 4.00%, N 2.76%, $C_{18}H_{20}ClF_3NO_5PS \cdot H_2O$ として計算値 C 42.91%, H 4.40%, N 2.78%.

実施例 12

[0319] (R) - 2 - アリル - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ

ー５ートリフルオロメチルフェニルチオ) フェニル] ブチルリン酸モノエステル

[0320] [化119]



[0321] 参考例 46 の化合物 (156 mg) を実施例 1 と同様に反応させ目的物 (89 mg) を白色粉末として得た。

旋光度 : $[\alpha]_D^{25} -7.41$ (c 0.50, MeOH).

^1H NMR (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz) : δ 1.65–1.73 (2H, m), 2.39 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.66–2.74 (2H, m), 3.42–3.53 (2H, m), 5.19 (1H, dd, $J = 10.4, 1.8$ Hz), 5.24 (1H, dd, $J = 17.1, 1.8$ Hz), 5.55 (1H, s), 5.75–5.88 (1H, m), 7.10 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.94 (3H, br s).

HRESIMS (+) : 512.06693 ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{NO}_5\text{PS}$ として計算値 512.06752).

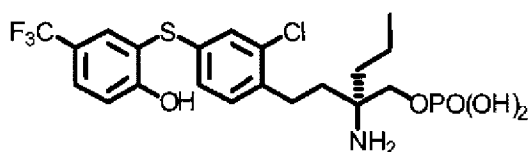
元素分析 : 実測値 C 45.80%, H 4.08%, N 2.61%, $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{NO}_5\text{PS} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として計算値 C 46.12%, H 4.45%, N 2.69%.

実施例 13

[0322] (S) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニルチオ) フェニル] - 2 - プロピルブチルリン酸モノエステル

[0323]

[化120]



[0324] 参考例 47 の化合物 (122 mg) を実施例 1 と同様に反応させ目的物 (50 mg) を白色粉末として得た。

旋光度 : $[\alpha]_D^{25} -7.67$ (c 0.50, MeOH).

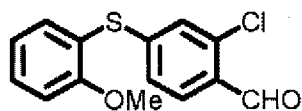
^1H NMR (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz) : δ 0.90 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.26–1.40 (2H, m), 1.54–1.66 (2H, m), 1.70–1.82 (2H, m), 2.61–2.75 (2H, m), 3.86–3.97 (2H, m), 7.10 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

HRESIMS (+) : 514.08255 ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClF}_3\text{NO}_5\text{PS}$ として計算値 514.08317).

<参考例 48>

2-クロロ-4-(2-メトキシフェニルチオ)ベンズアルデヒド

[0325] [化121]



[0326] 2-メトキシベンゼンチオール (2.80 g) と 2-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒド (3.17 g) を WO 03029205 号パンフレットの参考例 1 と同様な実験操作で反応させ目的物 (5.50 g) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 3.83 (3H, s), 6.98–7.08 (4H, m), 7.49 (1H, td, $J = 7.9, 1.2$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz), 7.74 (1H, d, J

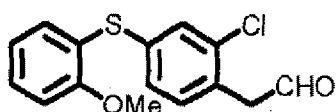
= 7.9 Hz), 10.34 (1H, s).

EIMS (+) : 278 [M]⁺.

<参考例 49>

[2-クロロ-4-(2-メトキシフェニルチオ)フェニル]アセトアルデヒド

[0327] [化122]



[0328] 参考例 48 の化合物 (5.50 g) を W O O 4 0 7 4 2 9 7 号パンフレットの参考例 3 2 6 と同様な実験操作で反応させ目的物 (5.60 g) を無色油状物として得た。

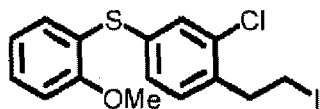
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.80 (2H, d, J = 1.8 Hz), 3.86 (3H, s), 6.92-6.99 (2H, m), 7.12 (2H, d, J = 1.8 Hz), 7.29 (2H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.35 (1H, td, J = 7.9, 1.8 Hz), 9.73 (1H, t, J = 1.8 Hz).

EIMS (+) : 292 [M]⁺.

<参考例 50>

2-クロロ-1-(2-ヨードエチル)-4-(2-メトキシフェニルチオ)ベンゼン

[0329] [化123]



[0330] 参考例 49 の化合物 (5.60 g) を W O O 4 0 7 4 2 9 7 号パンフレットの参

考例 3 2 7 と同様な実験操作で反応させ目的物 (5.40 g) を無色油状物として得た。

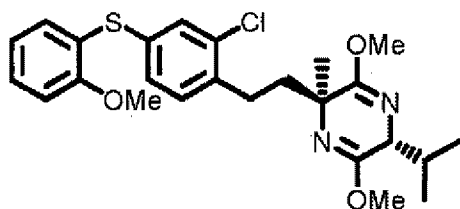
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.25 (2H, ddd, $J = 8.6, 6.7, 1.8$ Hz), 3.34 (2H, ddd, $J = 8.6, 6.7, 1.8$ Hz), 3.86 (3H, s), 6.90–6.96 (2H, m), 7.10 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.21–7.26 (2H, m), 7.32 (1H, td, $J = 7.9, 1.8$ Hz).

EIMS (+) : 404 $[\text{M}]^+$.

<参考例 5 1>

(2S, 5R) - 2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - メトキシフェニルチオ) フェニル] エチル - 3, 6 - ジメトキシ - 2 - メチル - 5 - イソプロピル - 2, 5 - ジヒドロピラジン

[0331] [化124]



[0332] 参考例50の化合物 (1.23 g) を参考例 1 と同様に反応させ目的物 (843 mg) を無色油状物として得た。

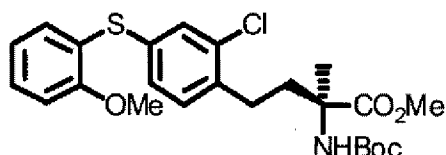
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.71 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.09 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.36 (3H, s), 1.80 (1H, ddd, $J = 12.8, 11.6, 4.9$ Hz), 2.11 (1H, ddd, $J = 12.8, 11.6, 4.9$ Hz), 2.21–2.33 (1H, m), 2.38 (1H, ddd, $J = 12.8, 11.6, 4.9$ Hz), 2.46 (1H, ddd, $J = 12.8, 11.6, 4.9$ Hz), 3.68 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.99 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 6.85–6.93 (2H, m), 7.07 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.21–7.26 (2H, m).

ESIMS (+) : 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 5 2>

(S) - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - メトキシフェニルチオ) フェニル] -
2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - メチル酪酸メチル

[0333] [化125]



[0334] 参考例 5 1 の化合物 (542 mg) を参考例 3 と同様に反応させ目的物 (457 mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.45 (9H, s), 1.58 (3H, s), 2.11 (1H, ddd, $J = 13.4, 11.6, 4.9$ Hz), 2.38 (1H, br s), 2.52 (1H, td, $J = 12.8, 4.9$ Hz), 2.67 (1H, td, $J = 12.8, 4.9$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.41 (1H, br s), 6.91 (2H, td, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.14 (1H, td, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.28 (2H, td, $J = 7.9, 1.8$ Hz).

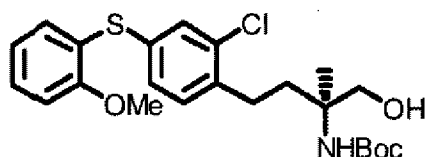
ESIMS (+): 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 5 3>

(S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 -
メトキシフェニルチオ) フェニル] - 2 - メチルブタン - 1 - オール

[0335]

[化126]



[0336] 参考例 5 2 の化合物 (542 mg) を参考例 5 と同様に反応させ目的物 (457 mg) を無色油状物として得た。

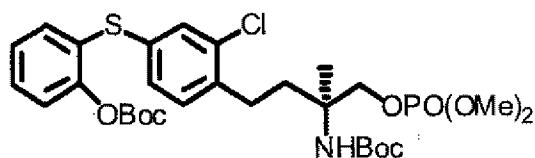
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.25 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.81 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 4.9$ Hz), 2.06 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 4.9$ Hz), 2.68 (1H, td, $J = 12.8, 4.9$ Hz), 2.75 (1H, td, $J = 12.8, 4.9$ Hz), 3.63–3.75 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.09 (1H, br s), 4.68 (1H, s), 6.91 (2H, td, $J = 7.3, 1.2$ Hz), 7.09–7.18 (3H, m), 7.28 (1H, dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz), .

ESIMS (+): 452 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 5 4>

(S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-4-(4-(2-(tert-butoxycarbonyloxyphenylthio)-2-chlorophenyl)-1-methoxyphenyl)-1-methylbutan-1-ol

[0337] [化127]



[0338] 参考例 5 3 の化合物 (457 mg) を参考例 3 0 と同様に反応させオーブトキシカルボニル体 (363 mg) を得た。その後、そのオーブトキシカルボニル体 (199

mg) を参考例 35 と同様に反応させ目的物 (169 mg) を無色油状物として得た。

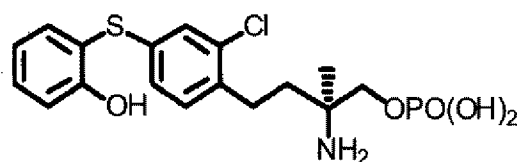
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.35 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.52 (9H, s), 1.76 (1H, ddd, $J = 13.4, 11.0, 5.5$ Hz), 2.02–2.16 (1H, m), 2.61–2.77 (2H, m), 3.78 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.79 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.02 (1H, dd, $J = 9.8, 5.5$ Hz), 4.22 (1H, dd, $J = 9.8, 5.5$ Hz), 4.63 (1H, s), 7.09–7.17 (2H, m), 7.19 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.27–7.35 (3H, m).

ESIMS (+): 646 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

実施例 14

[0339] (S) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシフェニルチオ) フェニル] - 2 - メチルブチルリン酸モノエステル

[0340] [化128]



[0341] 参考例 54 の化合物 (199 mg) を実施例 1 と同様に反応させ目的物 (80 mg) を白色粉末として得た。

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{27} -9.06$ (c 0.50, MeOH).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ -dTFA, 400 MHz): δ 1.26 (3H, s), 1.66–1.85 (2H, m), 2.65 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.84 (1H, dd, $J = 11.0, 5.5$ Hz), 3.91 (1H, dd, $J = 11.0, 5.5$ Hz), 6.81 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.07 (1H, s), 7.21 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

HRESIMS (+): 418.06445 ($\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNO}_5\text{PS}$ として計算値

418.06448).

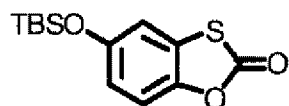
元素分析: 実測値 C 47.91%, H 4.94%, N 3.21%, $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClNO}_5\text{PS} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ とし

て計算値 C 48.04%, H 5.17%, N 3.30%.

<参考例 5 5>

6-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-1, 3-ベンゾオキサチオール-2-オン

[0342] [化129]



[0343] 6-ヒドロキシ-1, 3-ベンゾオキサチオール-2-オン (2.00 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (60 mL) 溶液にイミダゾール (972 mg) 及び tert-ブチルクロロジメチルシラン (2.15 g) を加えて反応液とした。当該反応液を、常温で 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) を用いて精製し、目的物 (3.00 g) を無色油状物として得た。

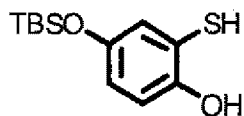
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.20 (6H, s), 0.98 (9H, s), 6.77 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).
 GIMS (+): 283 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 5 6>

5-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-ヒドロキシベンゼンチオール

[0344]

[化130]



[0345] 参考例 55 の化合物 (3.00 g) を参考例 16 と同様に反応させ目的物 (2.72 g) を無色油状物として得た。

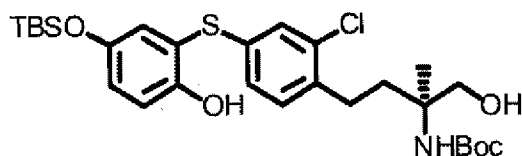
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.16 (6H, s), 0.97 (9H, s), 3.06 (1H, s), 5.73 (1H, s), 6.71 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

GC/MS (+): 257 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 57>

(S)-2-tert-butyloxycarbonylamino-4-[4-(5-tert-butylジメチルシリルオキシ-2-ヒドロキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルブタン-1-オール

[0346] [化131]



[0347] 参考例 5 の化合物 (800 mg) と参考例 56 の化合物 (627 mg) とを参考例 20 と同様に反応させ目的物 (633 mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.17 (6H, s), 0.97 (9H, s), 1.23 (3H, s), 1.43 (9H, s), 1.77 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 5.5$ Hz), 2.00 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 5.5$ Hz), 2.58–2.76 (2H, m), 3.65 (1H, dd, $J = 11.6, 4.9$ Hz), 3.70 (1H, dd, $J = 11.6, 7.3$ Hz), 4.07 (1H, br s), 4.65 (1H, s).

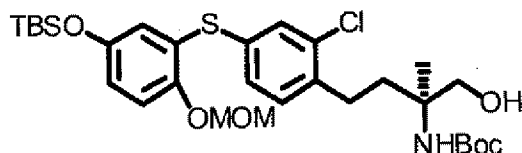
), 6.05 (1H, s), 6.90 (2H, td, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

ESIMS (+) : 568 $[M+H]^+$.

<参考例 58>

(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-[4-(5-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-メトキシメトキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルブタン-1-オール

[0348] [化132]



[0349] 氷冷しながら参考例 57 の化合物 (760 mg) のアセトン (13.4 mL) 溶液に炭酸カリウム (185 mg) 及びクロロメチルメチルエーテル (102 μ L) を加えて反応液とした。当該反応液を、氷冷しながら3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) を用いて精製し、目的物 (639 mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.08 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.25 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.80 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 5.5$ Hz), 2.02 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 5.5$ Hz), 2.69 (1H, td, $J = 12.8, 4.9$ Hz), 2.76 (1H, td, $J = 12.8, 4.9$ Hz), 3.45 (3H, s), 3.67 (1H, dd, $J = 11.6, 4.9$ Hz), 3.72 (1H, dd, $J = 11.6, 7.3$ Hz), 4.08 (1H, br s), 4.68 (1H, s), 5.13 (2H, s), 6.53 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 9.2, 3.1$ Hz), 7.

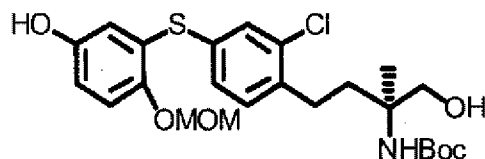
00 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

ESIMS (+) : 612 $[M+H]^+$.

<参考例 59>

(S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (5 - ヒドロキシ - 2 - メトキシメトキシフェニルチオ) フェニル] - 2 - メチルブタン - 1 - オール

[0350] [化133]



[0351] 氷冷しながら参考例 58 の化合物 (639 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液にテトラブチルアンモニウムフロリド - テトラヒドロフラン溶液 (1.0 mol / L, 1.0 mL) を加えて反応液とした。当該反応液を、氷冷しながら 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) を用いて精製し、目的物 (486 mg) を無色油状物として得た。

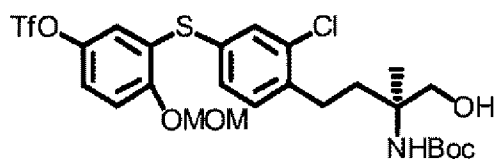
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.17 (3H, s), 1.37 (9H, s), 1.65–1.77 (1H, m), 1.81–1.95 (1H, m), 2.60 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.29 (3H, s), 3.36–3.41 (2H, m), 4.72 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 5.08 (2H, s), 6.28 (1H, s), 6.42 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 6.63 (1H, dd, $J = 9.2, 3.1$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 9.24 (1H, s).

ESIMS (+) : 498 [M+H]⁺.

<参考例 60>

(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-[2-クロロ-4-(2-メトキシメトキシ-5-トリフルオロメタンスルホニルオキシフェニルチオ)フェニル]-2-メチルブタン-1-オール

[0352] [化134]



[0353] アルゴン雰囲気下、氷冷しながら参考例 59 の化合物 (486 mg) の塩化メチレン (5 mL) 溶液にトリエチルアミン (273 μ L) 及び N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (366 mg) を加えて反応液とした。当該反応液を、常温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) を用いて精製し、目的物 (586 mg) を無色油状物として得た。

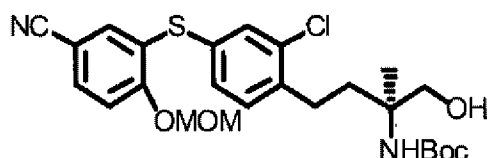
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.26 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.84 (1H, ddd, J = 14.1, 12.2, 5.5 Hz), 2.06 (1H, ddd, J = 14.1, 12.2, 5.5 Hz), 2.74 (1H, td, J = 12.8, 4.9 Hz), 2.81 (1H, td, J = 12.8, 4.9 Hz), 3.47 (3H, s), 3.68 (1H, dd, J = 11.6, 4.9 Hz), 3.73 (1H, dd, J = 11.6, 7.3 Hz), 4.08 (1H, br s), 4.69 (1H, s), 5.24 (2H, s), 6.78 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 9.2, 3.1 Hz), 7.16 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.27 (2H, d, J = 1.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 1.8 Hz).

ESIMS (+) : 630 [M+H]⁺.

<参考例 6 1>

(S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (5 - シアノ - 2 - メトキシメトキシフェニルチオ) フェニル] - 2 - メチルブタン - 1 - オール

[0354] [化135]



[0355] アルゴン雰囲気下、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (36.7 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (1.6 mL) 溶液に 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセン (17.6 mg) を加えて反応液とした。当該反応液を、常温で 10 分間攪拌した。反応液にシアン化亜鉛 (74.5 mg) 及び参考例 6 0 の化合物 (200 mg) を加え、80℃で 4 時間攪拌した。さらに、反応液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (36.7 mg)、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセン (17.6 mg) 及びシアン化亜鉛 (74.5 mg) を加え、80℃で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) を用いて精製し、目的物 (97 mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.26 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.84 (1H, ddd, $J = 14.1, 12.2, 5.5$ Hz), 2.07 (1H, ddd, $J = 14.1, 12.2, 5.5$ Hz), 2.69–2.85 (2H, m), 3.47 (3H, s), 3.66–3.75 (2H, m), 4.06 (1H, br s), 4.69 (1H, s), 5.24 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 9.2, 3.1$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.27 (2H, s), 7.43 (1H, d, J

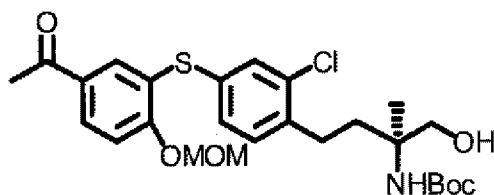
= 1.2 Hz).

ESIMS (+) : 490 [M+H]⁺.

<参考例 62>

(S) - 4 - [4 - (5 - アセチル - 2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - メチルブタン - 1 - オール

[0356] [化136]



[0357] アルゴン雰囲気下、酢酸パラジウム(II) (7.1 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 溶液に1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ) - プロパン (26.2 mg) を加えて反応液とした。当該反応液を、常温で30分間攪拌した。反応液にトリエチルアミン (44 μ L)、ブチルビニルエーテル (205 μ L) 及び参考例60の化合物 (200 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (3.5 mL) 溶液を加え、80°Cで18時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) を用いて精製し、目的物 (117 mg) を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.25 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.81 (1H, ddd, J = 14.1, 12.2, 5.5 Hz), 2.04 (1H, ddd, J = 14.1, 12.2, 5.5 Hz), 2.50 (3H, s), 2.64–2.81 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.63–3.74 (2H, m), 4.07 (

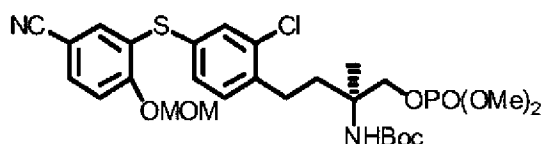
1H, br s), 4.68 (1H, s), 5.27 (2H, s), 7.13–7.21 (3H, m), 7.31 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz).

ESIMS (+) : 524 [M+H]⁺.

<参考例 6 3>

(S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (5 - シアノ - 2 - メトキシメトキシフェニルチオ) フェニル] - 1 - ジメトキシホスホリルオキシ - 2 - メチルブタン

[0358] [化137]



[0359] 参考例 6 1 の化合物 (97 mg) を参考例 3 5 と同様に反応させ目的物 (62 mg) を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.38 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.82 (1H, ddd, J = 13.4, 12.2, 5.5 Hz), 2.07–2.21 (1H, m), 2.69–2.84 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.79 (3H, d, J = 11.0 Hz), 3.80 (3H, d, J = 11.0 Hz), 4.04 (1H, dd, J = 9.8, 5.5 Hz), 4.25 (1H, dd, J = 9.8, 5.5 Hz), 4.65 (1H, s), 5.29 (2H, s), 7.15 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.25–7.27 (2H, m), 7.42 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.46 (1H, J = 8.6, 1.8 Hz).

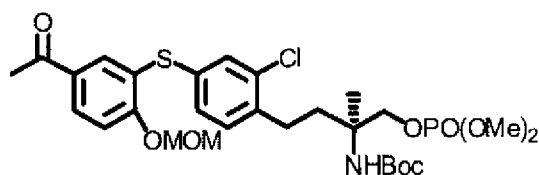
ESIMS (+) : 615 [M+H]⁺.

<参考例 6 4>

(S) - 4 - [4 - (5 - アセチル - 2 - メトキシメトキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - ジメトキシ

ホスホリルオキシ-2-メチルブタン

[0360] [化138]



[0361] 参考例 6 2 の化合物 (117 mg) を参考例 3 5 と同様に反応させ目的物 (112 mg) を無色油状物として得た。

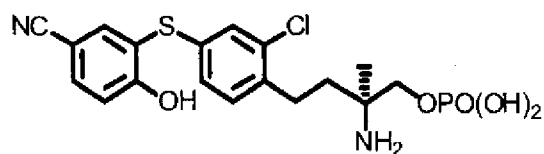
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.36 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.76 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 5.5$ Hz), 1.98–2.17 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.64–2.76 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.78 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.79 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.02 (1H, dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz), 4.23 (1H, dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz), 4.63 (1H, s), 5.26 (2H, s), 7.16 (2H, s), 7.20 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.29 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz).

ESIMS (+) : 632 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

実施例 15

[0362] (S)-2-アミノ-4-[2-クロロ-4-(5-シアノ-2-ヒドロキシフェニルチオ)フェニル]-2-メチルブチルリン酸モノエステル

[0363] [化139]



[0364] 参考例 6 3 の化合物 (62 mg) を実施例 1 と同様に反応させ目的物 (30 mg) を

白色粉末として得た。

旋光度： $[\alpha]_D^{25} -6.74$ (c 0.50, MeOH).

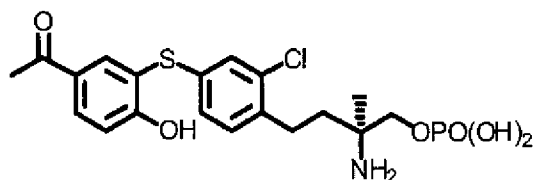
^1H NMR (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz) : δ 1.27 (3H, s), 1.69–1.87 (2H, m), 2.70 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.86 (1H, dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz), 3.93 (1H, dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz), 7.26–7.44 (2H, m), 7.48 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz).

HRESIMS (+) : 443.05981 ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{PS}$ として計算値 443.05973)

実施例 16

[0365] (S) - 4 - [4 - (5 - アセチル - 2 - ヒドロキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - アミノ - 2 - メチルブチルリン酸モノエステル

[0366] [化140]



[0367] 参考例 6 4 の化合物 (112 mg) を実施例 1 と同様に反応させ目的物 (69 mg) を白色粉末として得た。

旋光度： $[\alpha]_D^{25} -9.53$ (c 0.50, MeOH).

^1H NMR (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz) : δ 1.27 (3H, s), 1.68–1.86 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.68 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.85 (1H, dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz), 3.92 (1H, dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz).

HRESIMS (+) : 460.07487 ($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClNO}_6\text{PS}$ として計算値 460.07505)

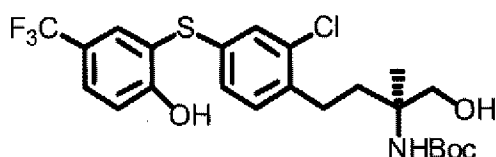
元素分析 : 実測値 C 47.44%, H 5.07%, N 2.59%, $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClNO}_6\text{PS} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値 C 47.75%, H 5.27%, N 2.93%.

<参考例 6 5>

(S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニルチオ) フェニル] - 2 - メチルブタン - 1 - オール

[0368] [化141]



[0369] 参考例 1 9 の化合物 (400 mg) と参考例 5 の化合物 (554 mg) とを参考例 2 0 と同様に反応させジフェニルスルフィド体を得た。その後、そのジフェニルスルフィド体を参考例 3 3 と同様に反応させ目的物 (480 mg) を無色油状物として得た。

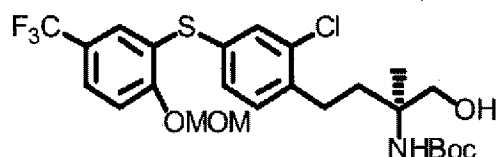
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.22 (3H, s), 1.43 (9H, s), 1.79 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 5.5$ Hz), 2.01 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 5.5$ Hz), 2.60-2.76 (2H, m), 3.61-3.73 (2H, m), 4.00 (1H, br s), 4.65 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.91 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.63 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

ESIMS (+): 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 6 6>

(S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - メトキシメトキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニルチオ) フェニル] - 2 - メチルブタン - 1 - オール

[0370] [化142]



[0371] 参考例 65 の化合物 (300 mg) を参考例 58 と同様に反応させ目的物 (302 mg) を無色油状物として得た。

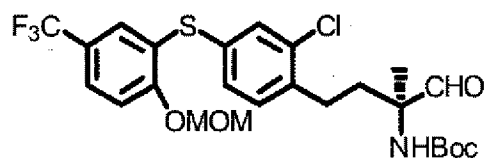
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.25 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.82 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 5.5$ Hz), 2.06 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 5.5$ Hz), 2.66–2.83 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.65–3.74 (2H, m), 4.03 (1H, br s), 4.67 (1H, s), 5.25 (2H, s), 7.16–7.24 (3H, m), 7.35 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz).

ESIMS (+): 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 67>

(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-[2-クロロ-4-(2-メトキシメトキシ-5-トリフルオロメチルフェニルチオ)フェニル]-2-メチルブタン-1-オール

[0372] [化143]



[0373] アルゴン雰囲気下、 -78°C でオキサリルクロリド ($67.5 \mu\text{L}$) の塩化メチレン (5 mL) 溶液にジメチルスルフィドの塩化メチレン (1 mL) 溶液を加えて反応液とした。当該反応液を、 -78°C で10分間攪拌した。反応液に参考例 66

の化合物 (213 mg) の塩化メチレン (2 mL) 溶液を加え、 -78°C で 1.5 時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン (378 μL) を加え、氷冷しながら 30 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) を用いて精製し、目的物 (201 mg) を無色油状物として得た。

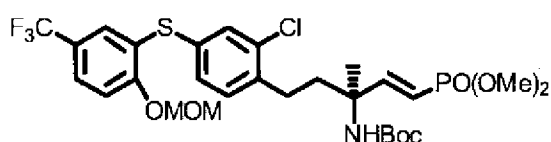
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.41 (3H, s), 1.46 (9H, s), 1.91–2.08 (1H, m), 2.16–2.31 (1H, m), 2.57 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 4.9$ Hz), 2.68 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 4.9$ Hz), 3.41 (3H, s), 5.24 (1H, br s), 5.25 (2H, s), 7.14 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 9.40 (1H, s).

ESIMS (–) : 546 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

<参考例 68>

(S) – 3 – t – ブトキシカルボニルアミノ – 5 – [2 – クロロ – 4 – (2 – メトキシメトキシ – 5 – トリフルオロメチルフェニルチオ) フェニル] – 3 – メチル – 1 – ペンテニルホスホン酸ジメチルエステル

[0374] [化144]



[0375] アルゴン雰囲気下、 -78°C でメチレンジホスホン酸テトラメチル (111 mg) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に n – ブチルリチウム – ヘキサン溶液 (1.60 mol / L, 25.5 mL) を加えて反応液とした。当該反応液を、 -78°C で 30 分間攪拌した。反応液に参考例 67 の化合物 (111 mg) のテトラヒドロフラ

ン (1 mL) 溶液を加え、 -78°C で2時間攪拌した後、常温で2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 後に酢酸エチルのみ) を用いて精製し、目的物 (160 mg) を無色油状物として得た。

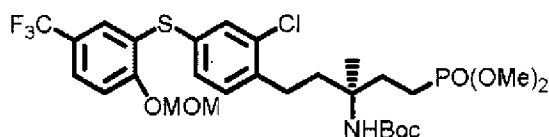
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.44 (3H, s), 1.46 (9H, s), 1.90 (1H, td, $J = 12.2, 4.9$ Hz), 2.06–2.17 (1H, m), 2.61–2.78 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.73 (6H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.65 (1H, br s), 5.25 (2H, s), 5.70 (1H, t, $J = 17.7$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 22.6, 17.7$ Hz), 7.16–7.18 (2H, m), 7.21 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz).

ESIMS (+) : 654 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 69>

(S) - 3 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - [2 - クロロ - 4 - (2 - メトキシメトキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニルチオ) フェニル] - 3 - メチルペンチルホスホン酸ジメチルエステル

[0376] [化145]



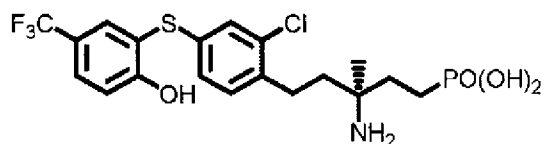
[0377] 参考例 68 の化合物 (160 mg) の酢酸エチル (16 mL) 溶液に 10% パラジウム - 活性炭素 (200 mg) を加えて反応液とした。当該反応液を、水素置換下、常温で 20 時間攪拌した。反応液をセライトろ過した後、反応液の溶媒を留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) を用いて精製し、目的物 (150 mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.30 (3H, s), 1.46 (9H, s), 1.77–1.86 (4H, m), 2.04–2.15 (1H, m), 2.16–2.28 (1H, m), 2.66–2.82 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.79 (6H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.44 (1H, br s), 5.30 (2H, s), 7.17–7.28 (3H, m), 7.38–7.42 (2H, m), 7.52 (1H, dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz).
 ESIMS (+): 656 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

実施例 17

[0378] (S) - 3 - アミノ - 5 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニルチオ) フェニル] - 3 - メチルペンチルホスホン酸

[0379] [化146]



[0380] 参考例 69 の化合物 (70 mg) を実施例と同様に反応させ目的物 (19 mg) を白色粉末として得た。

旋光度: $[\alpha]_D^{25} -14.62$ (c 0.11, MeOH).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ -dTFA, 400 MHz): δ 1.23 (3H, s), 1.37–1.52 (2H, m), 1.64–1.86 (4H, m), 2.56–2.70 (2H, m), 7.08 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.21 (1H, s), 7.24–7.33 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.51 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

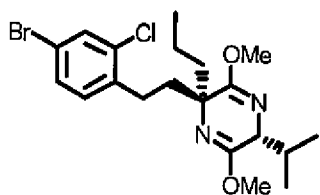
HRESIMS (+): 484.07277 ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{NO}_4\text{PS}$ として計算値 484.07260)

< 参考例 70 >

(2S, 5R) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) エチル - 3, 6 - ジメトキシ - 2 - プロピル - 5 - イソプロピル - 2, 5 - ジヒドロピラジン

[0381]

[化147]



[0382] (5R)-3,6-ジメトキシ-2-プロピル-5-イソプロピル-2,5-ジヒドロピラジン (5.21 g) を用いて参考例 1 と同様に反応させ目的物 (8.01 g) を無色油状物として得た。

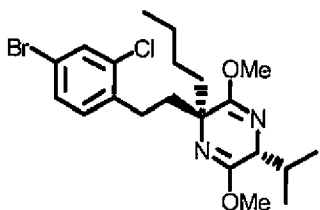
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.70 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 0.86 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.11 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.15–1.30 (2H, m), 1.49–1.62 (1H, m), 1.71–1.84 (2H, m), 1.98 (1H, td, $J = 12.4, 4.8$ Hz), 2.29–2.47 (3H, m), 3.69 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.95 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

ESIMS (+): 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 7 1>

(2S, 5R)-2-(4-ブromo-2-クロロフェニル)エチル-2-ブチル-3,6-ジメトキシ-5-イソプロピル-2,5-ジヒドロピラジン

[0383] [化148]



[0384] (5R)-2-ブチル-3,6-ジメトキシ-5-イソプロピル-2,5-ジヒドロピラジン (3.83 g) を用いて参考例 1 と同様に反応させ目的物 (2.52 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.71 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 0.85 (3H, t, $J =$

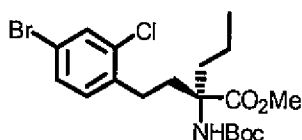
7.3 Hz), 0.94–1.06 (1H, m), 1.11 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.12–1.30 (3H, m), 1.57–1.64 (1H, m), 1.74–1.84 (2H, m), 1.98 (1H, dt, $J = 12.2, 4.9$ Hz), 2.30–2.45 (3H, m), 3.70 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.95 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.25–7.29 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

EIMS (+) : 456 $[M]^+$

<参考例 7 2>

(S) - 4 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - プロピル酪酸メチル

[0385] [化149]



[0386] 参考例 7 0 の化合物 (53.4 g) を用いて参考例 4 と同様に反応させ目的物 (35.6 g) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.89 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.96–1.10 (1H, m), 1.25–1.39 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.69 (1H, ddd, $J = 13.9, 11.5, 4.8$ Hz), 1.99–2.10 (1H, m), 2.20–2.35 (1H, m), 2.42 (1H, ddd, $J = 13.9, 11.5, 4.8$ Hz), 2.49–2.60 (1H, m), 2.64 (1H, td, $J = 13.9, 4.8$ Hz), 3.74 (3H, s), 5.62 (1H, br s), 7.03 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.48 (1H, $J = 1.8$ Hz).

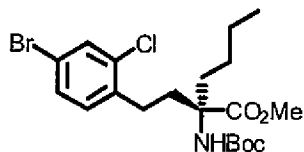
ESIMS (+) : 448 $[M+H]^+$.

<参考例 7 3>

(S) - 4 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - ブチル酪酸メチル

[0387]

[化150]



[0388] 参考例 7 1 の化合物 (2.52 g) を用いて参考例 4 と同様に反応させ目的物 (1.26 g) を無色油状物として得た。

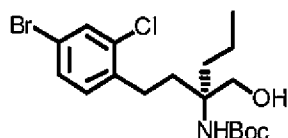
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.87 (3H, t, $J = 6.7$ Hz), 0.95–1.02 (1H, m), 1.22–1.32 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.65–1.75 (1H, m), 2.00–2.10 (1H, m), 2.22–2.34 (1H, m), 2.38–2.48 (1H, m), 2.50–2.70 (2H, m), 3.75 (3H, s), 5.62 (1H, br), 7.02 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 8.6$, 2.4 Hz), 7.47 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

ESIMS (+): 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 7 4>

(S)-2-[2-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)エチル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノペンタン-1-オール

[0389] [化151]



[0390] 参考例 7 2 の化合物 (35.6 g) を参考例 5 と同様に反応させ目的物 (28.6 g) を白色粉末として得た。

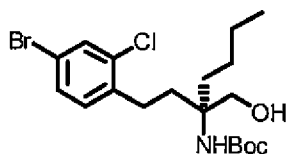
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.29–1.42 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.53–1.62 (2H, m), 1.81 (1H, ddd, $J = 13.9$, 11.5, 5.4 Hz), 1.93 (1H, ddd, $J = 13.9$, 11.5, 5.4 Hz), 2.59–2.75 (2H, m), 3.73 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 4.15 (1H, br s), 4.62 (1H, br s), 7.11 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 7.9$, 1.8 Hz), 7.49 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

ESIMS (+) : 420 [M+H]⁺.

<参考例 7 5>

(S) - 2 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) エチル] - 2 - t -
ブトキシカルボニルアミノヘキサン - 1 - オール

[0391] [化152]



[0392] 参考例 7 3 の化合物 (1.26 g) を参考例 5 と同様に反応させ目的物 (1.17 g) を白色粉末として得た。

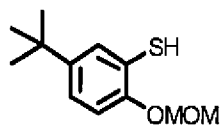
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.30–1.40 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.58–1.62 (2H, m), 1.78–1.86 (1H, m), 1.88–1.94 (1H, m), 2.60–2.72 (2H, m), 3.73 (2H, d, J = 6.2 Hz), 4.13 (1H, br), 4.62 (1H, br), 7.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.4 Hz).

ESIMS (+) : 434 [M+H]⁺.

<参考例 7 6>

5 - t - ブチル - 2 - (メトキシメトキシ) ベンゼンチオール

[0393] [化153]



[0394] 1 - t - ブチル - 4 - (メトキシメトキシ) ベンゼン (10.0 g) を参考例 9 と同様に反応させ目的物 (3.78 g) を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.27 (9H, s), 3.51 (3H, s), 3.78 (1H, br), 5.22 (2H, s), 7.01 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz)

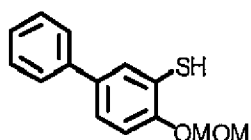
), 7.26 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

EIMS (+) : 226 [M]⁺.

<参考例 77>

2-(メトキシメトキシ)-5-フェニルベンゼンチオール

[0395] [化154]



[0396] 4-(メトキシメトキシ)ビフェニル (10.0 g)を参考例9と同様に反応させ目的物(4.58 g)を無色油状物として得た。

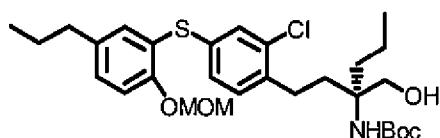
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.53 (3H, s), 3.86 (1H, s), 5.29 (2H, s), 7.15 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.27–7.38 (2H, m), 7.39–7.45 (2H, m), 7.48–7.56 (3H, m).

EIMS (+) : 246 [M]⁺.

<参考例 78>

(S)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-4-[2-クロロ-4-(2-メトキシメトキシ-5-プロピルフェニルチオ)フェニル]-2-プロピルブタン-1-オール

[0397] [化155]



[0398] 参考例11の化合物(2.00 g)と参考例74の化合物(1.21 g)とを参考例20と同様に反応させ目的物(2.90 g)を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.90 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.95 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.30–1.40 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.55–1.60 (2H, m), 1.74–1.

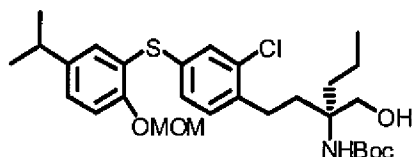
84 (2H, m), 1.88–1.94 (2H, m), 2.48 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.60–2.70 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.73 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.16 (1H, br), 4.62 (1H, br), 5.16 (2H, s), 7.05–7.08 (3H, m), 7.09–7.10 (1H, m), 7.11–7.13 (1H, m), 7.22–7.24 (1H, m).

ESIMS (+) : 552 $[M+H]^+$.

<参考例 79>

(S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - メトキシメトキシ - 5 - イソプロピルフェニルチオ) フェニル] - 2 - プロピルブタン - 1 - オール

[0399] [化156]



[0400] 参考例 12 の化合物 (350 mg) と参考例 74 の化合物 (584 mg) とを参考例 20 と同様に反応させ目的物 (770 mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.95 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.18 (6H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.30–1.40 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.45–1.60 (2H, m), 1.75–1.83 (1H, m), 1.86–1.95 (1H, m), 2.59–2.71 (2H, m), 2.82 (1H, sept, $J = 6.7$ Hz), 3.39 (3H, s), 3.70–3.72 (2H, m), 4.19 (1H, br), 4.63 (1H, br), 5.16 (2H, s), 7.08–7.16 (5H, m), 7.23 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

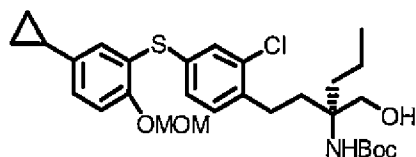
ESIMS (+) : 552 $[M+H]^+$.

<参考例 80>

(S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (5 - シクロプロピル - 2 - メトキシメトキシフェニルチオ) フェニル] - 2 - プロピルブタン - 1 - オール

[0401]

[化157]



[0402] 参考例 13 の化合物 (350 mg) と参考例 74 の化合物 (584 mg) とを参考例 20 と同様に反応させ目的物 (760 mg) を無色油状物として得た。

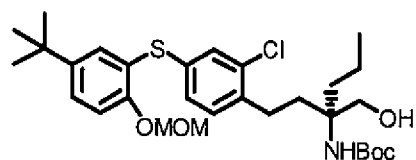
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.55–0.60 (2H, m), 0.85–0.92 (2H, m), 0.95 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.30–1.40 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.52–1.60 (2H, m), 1.72–1.85 (2H, m), 1.91 (1H, dt, $J = 11.6, 5.5$ Hz), 2.60–2.75 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.73 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.18 (1H, br), 4.63 (1H, br), 5.15 (2H, s), 6.96 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.02–7.12 (3H, m), 7.23 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

ESIMS (+): 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 81>

(S)-2-tert-butoxycarbonylamino-4-[2-chloro-4-(5-tert-butyl-2-methoxymethoxyphenylthio)phenyl]-2-propylbutan-1-ol

[0403] [化158]



[0404] 参考例 76 の化合物 (269 mg) と参考例 74 の化合物 (428 mg) とを参考例 20 と同様に反応させ目的物 (532 mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.95 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.26 (9H, s), 1.28–1.40 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.50–1.61 (2H, m), 1.72–1.82 (1H, m), 1.84–1.96 (1H, m), 2.58–2.72 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.72 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 4.18 (1H, br), 4.62 (1H, br), 5.16 (2H, s), 7.06 (1H, dd, J

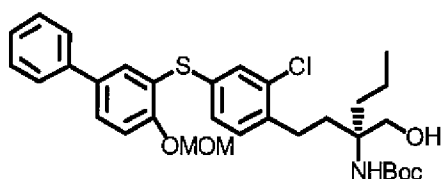
= 8.6, 1.8 Hz), 7.07–7.14 (2H, m), 7.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.6, 3.0 Hz), 7.33 (1H, d, J = 3.0 Hz).

ESIMS (+) : 566 [M+H]⁺.

<参考例 8 2>

(S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - メトキシメトキシ - 5 - ビフェニルチオ) フェニル] - 2 - プロピルブタン - 1 - オール

[0405] [化159]



[0406] 参考例 7 7 の化合物 (118 mg) と参考例 7 4 の化合物 (428 mg) とを参考例 2 O と同様に反応させ目的物 (453 mg) を無色油状物として得た。

¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz): δ 0.95 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.28–1.40 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.54–1.62 (2H, m), 1.75–1.85 (1H, m), 1.88–1.96 (1H, m), 2.60–2.74 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.72 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.16 (1H, br), 4.62 (1H, br), 5.24 (2H, s), 7.14–7.16 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.28–7.34 (2H, m), 7.34–7.42 (2H, m), 7.44–7.50 (4H, m).

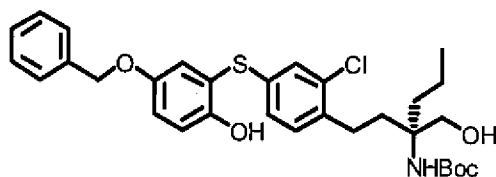
ESIMS (+) : 586 [M+H]⁺.

<参考例 8 3>

(S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - [4 - (5 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - プロピルブタン - 1 - オール

[0407]

[化160]



[0408] 5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシベンゼンチオール (161 mg) と参考例 74 の化合物 (583 mg) とを参考例 20 と同様に反応させ目的物 (705 mg) を無色油状物として得た。

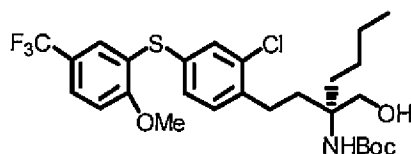
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.95 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.20–1.40 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.52–1.58 (2H, m), 1.72–1.94 (2H, m), 2.55–2.70 (2H, m), 3.71 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 4.15 (1H, br), 4.61 (1H, br), 5.00 (2H, s), 6.06 (1H, s), 6.89 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.02–7.07 (2H, m), 7.08–7.12 (2H, m), 7.30–7.42 (5H, m).

ESIMS (+): 572 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 84>

(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-[2-クロロ-4-(2-メトキシ-5-トリフルオロメチルフェニルチオ)フェニル]-2-ブチルブタン-1-オール

[0409] [化161]



[0410] 参考例 19 の化合物 (230 mg) と参考例 75 の化合物 (400 mg) とを参考例 20 と同様に反応させ目的物 (479 mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.94 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.20–1.40 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.57–1.62 (2H, m), 1.78–1.88 (1H, m), 1.90–2.00 (1H, m), 2.60–2.78 (2H, m), 3.74 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.92 (3H, s), 4.20 (1H, br), 4.63 (1H, br), 6.95 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.15–7.21 (2H, m),

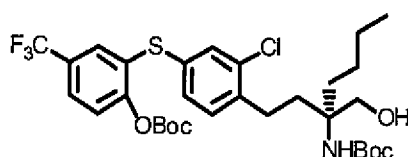
7.31–7.35 (2H, m), 7.47–7.54 (1H, m).

ESIMS (+) : 562 [M+H]⁺.

<参考例 85>

(S) – 2 – t – ブトキシカルボニルアミノ – 4 – [4 – (2 – t – ブトキシカルボニルオキシ – 5 – トリフルオロメチルフェニルチオ) – 2 – クロロフェニル] – 2 – ブチルブタン – 1 – オール

[0411] [化162]



[0412] 参考例 84 の化合物 (440 mg) を参考例 30 と同様に反応させ目的物 (319 mg) を無色油状物として得た。

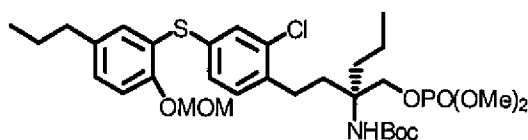
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.20–1.40 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.54 (9H, s), 1.56–1.62 (2H, m), 1.77–1.87 (1H, m), 1.90–1.97 (1H, m), 2.60–2.80 (2H, m), 3.73 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.13 (1H, br), 4.62 (1H, br), 7.20 (2H, m), 7.30 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.39 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz).

ESIMS (+) : 648 [M+H]⁺.

<参考例 86>

(S) – 2 – t – ブトキシカルボニルアミノ – 4 – [2 – クロロ – 4 – (2 – メトキシメトキシ – 5 – プロピルフェニルチオ) フェニル] – 1 – ジメトキシホスホリルオキシ – 2 – プロピルブタン

[0413] [化163]



[0414] 参考例 78 の化合物 (2.90 g) を参考例 35 と同様に反応させ目的物 (1.90 g) を無色油状物として得た。

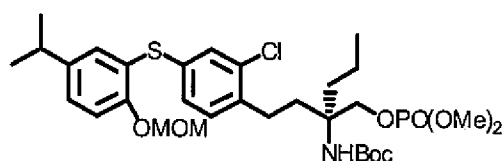
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.90 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.95 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.30–1.40 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.52–1.60 (2H, m), 1.61–1.71 (2H, m), 1.72–1.82 (1H, m), 1.85–2.05 (1H, m), 2.48 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.66 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.39 (3H, s), 3.77 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.78 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.06–4.14 (1H, m), 4.23 (1H, dd, $J = 10.3, 4.9$ Hz), 4.50 (1H, br), 5.16 (2H, s), 7.06–7.12 (5H, m), 7.22 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

ESIMS (+): 660 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 87>

(S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - メトキシメトキシ - 5 - イソプロピルフェニルチオ) フェニル] - 1 - ジメトキシホスホリルオキシ - 2 - プロピルブタン

[0415] [化164]



[0416] 参考例 79 の化合物 (650 mg) を参考例 35 と同様に反応させ目的物 (687 mg) を無色油状物として得た。

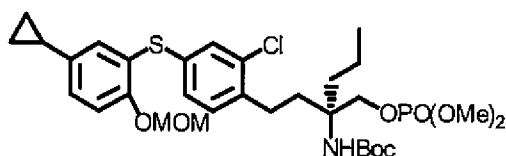
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.18 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.20–1.40 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.58–1.82 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 2.82 (1H, sept, $J = 6.8$ Hz), 3.39 (3H, s), 3.77 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.78 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.08–4.14 (1H, m), 4.20–4.26 (1H, m), 4.50 (1H, br), 5.16 (2H, s), 7.02–7.20 (5H, m), 7.23 (1H, d, $J = 1.6$ Hz).

ESIMS (+): 660 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 88>

(S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (5 - シクロプロピル - 2 - メトキシメトキシフェニルチオ) フェニル] - 1 - ジメトキシホスホリルオキシ - 2 - プロピルブタン

[0417] [化165]



[0418] 参考例 80 の化合物 (710 mg) を参考例 35 と同様に反応させ目的物 (622 mg) を無色油状物として得た。

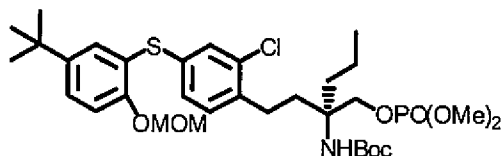
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.55–0.60 (2H, m), 0.85–0.90 (2H, m), 0.95 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.30–1.40 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.54–1.68 (2H, m), 1.72–1.84 (2H, m), 1.95–2.05 (1H, m), 2.66 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.38 (3H, s), 3.77 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.78 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.11 (1H, dd, $J = 9.7, 4.9$ Hz), 4.23 (1H, dd, $J = 9.7, 4.9$ Hz), 4.50 (1H, br), 5.14 (2H, s), 6.96 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.02–7.12 (3H, m), 7.23 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

ESIMS (+): 658 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 89>

(S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (5 - t - ブチル - 2 - メトキシメトキシフェニルチオ) フェニル] - 1 - ジメトキシホスホリルオキシ - 2 - プロピルブタン

[0419] [化166]



[0420] 参考例 8 1 の化合物 (400 mg) を参考例 3 5 と同様に反応させ目的物 (308 mg) を無色油状物として得た。

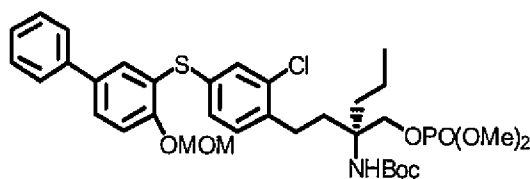
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.95 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.26 (9H, s), 1.30–1.40 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.60–1.80 (3H, m), 1.90–2.05 (1H, m), 2.62–2.76 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.77 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.78 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.09–4.14 (1H, m), 4.23 (1H, dd, $J = 9.8, 4.0$ Hz), 4.49 (1H, br), 5.16 (2H, s), 7.05 (1H, dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz), 7.08–7.12 (2H, m), 7.21 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

ESIMS (+) : 674 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 9 0>

(S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - メトキシメトキシ - 5 - ビフェニルチオ) フェニル] - 1 - ジメトキシホスホリルオキシ - 2 - プロピルブタン

[0421] [化167]



[0422] 参考例 8 2 の化合物 (360 mg) を参考例 3 5 と同様に反応させ目的物 (421 mg) を無色油状物として得た。

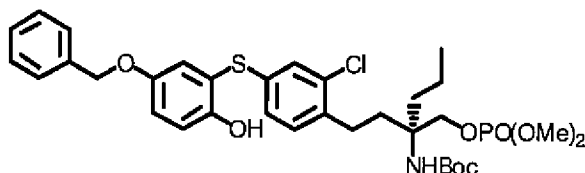
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.95 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.30–1.38 (2H, m), 1.43 (9H, m), 1.60–1.70 (2H, m), 1.72–1.82 (1H, m), 1.85–2.02 (1H, m), 2.62–2.72 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.77 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.78 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.09–4.14 (1H, m), 4.20–4.28 (1H, m), 4.50 (1H, br), 5.23 (2H, s), 7.10–7.17 (2H, m), 7.20–7.25 (1H, m), 7.28–7.34 (2H, m), 7.36–7.43 (2H, m), 7.45–7.51 (4H, m).

ESIMS (+) : 694 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 9 1>

(S) - 4 - [4 - (5 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - ジメトキシホスホリルオキシ - 2 - プロピルブタン

[0423] [化168]



[0424] 参考例 8 3 の化合物 (450 mg) を参考例 3 5 と同様に反応させ目的物 (445 mg) を無色油状物として得た。

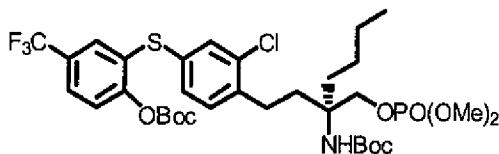
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.94 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.28–1.38 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.58–1.68 (2H, m), 1.72–1.82 (1H, m), 1.90–2.05 (1H, m), 2.58–2.68 (2H, m), 3.77 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.78 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.02–4.12 (1H, m), 4.22 (1H, dd, $J = 10.4, 5.5$ Hz), 5.00 (2H, s), 6.07 (1H, s), 6.88 (1H, dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.02–7.12 (4H, m), 7.30–7.38 (1H, m), 7.35–7.42 (4H, m).

ESIMS (+): 680 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 9 2>

(S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - [4 - (2 - t - ブトキシカルボニルオキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 1 - ジメトキシホスホリルオキシ - 2 - プロピルブタン

[0425] [化169]



[0426] 参考例 8 5 の化合物 (260 mg) を参考例 3 5 と同様に反応させ目的物 (258 mg) を無色油状物として得た。

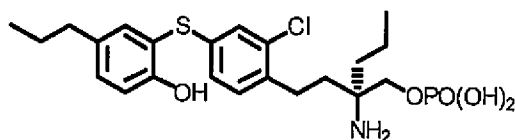
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.93 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.27–1.40 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.54 (9H, s), 1.62–1.70 (2H, m), 1.77–1.84 (1H, m), 1.96–2.04 (1H, m), 2.64–2.74 (2H, m), 3.77 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.78 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.08–4.14 (1H, m), 4.20–4.27 (1H, m), 7.19 (2H, m), 7.30 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.39 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz).

ESIMS (+): 756 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

実施例 18

[0427] (S) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - プロピルフェニルチオ) フェニル] - 2 - プロピルブチルリン酸モノエステル

[0428] [化170]



[0429] 参考例 8 6 の化合物 (1.90 g) を 10% 塩化水素 - メタノール (19 mL) に溶解して第 1 の反応液とした。当該第 1 の反応液を、40°C で 3 時間攪拌した。第 1 の反応液の溶媒を減圧留去した後、残渣をアセトニトリル (20 mL) に溶解し、当該アセトニトリル溶液にアルゴン雰囲気下、氷冷しながらヨードトリメチルシラン (1.85 mL) を滴下して第 2 の反応液とした。当該第 2 の反応液を、氷冷しながら 30 分間攪拌した。第 2 の反応液に水 (80 mL) を加え、さらに氷冷しながら 30 分間攪拌した後、デカンテーションにより油状物を分離した。得られた油状物を乾燥後、アセトニトリル - テトラヒドロフラン中で再結晶した。再結晶により得られた固体を 0.5 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液 (10.0 mL) に溶解した後、当該水溶液に 1.0 mol / L 塩酸を加えて pH 3 とした。その後、析出した固体を濾取した後、乾燥し、目的物 (1.00 g) を白色粉末と

して得た。

旋光度： $[\alpha]_D^{26} -2.00$ (c 0.51, MeOH).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 0.82 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.88 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.20–1.35 (2H, m), 1.43–1.60 (4H, m), 1.64–1.76 (2H, m), 2.41 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.54–2.66 (2H, m), 3.65–3.85 (2H, m), 6.87 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.98–7.04 (2H, m), 7.05–7.09 (2H, m), 7.24 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

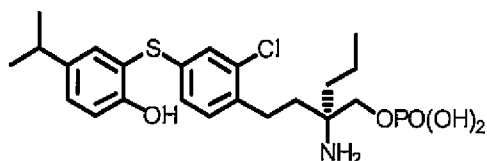
HRESIMS (+) : 488.1430 ($\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{ClNO}_5\text{PS}$ として計算値 488.1427).

元素分析 : 実測値 C 52.49%, H 6.24%, N 2.79%, $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{ClNO}_5\text{PS} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ として計算値 C 52.69%, H 6.53%, N 2.79%.

実施例 19

[0430] (S) - 2-アミノ-4-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-5-イソプロピルフェニルチオ)フェニル]-2-プロピルブチルリン酸モノエステル

[0431] [化171]



[0432] 参考例 87 の化合物 (640 mg) を実施例 1 と同様に反応させ目的物 (376 mg) を白色粉末として得た。

旋光度： $[\alpha]_D^{25} -2.08$ (c 0.50, MeOH).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 0.87 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.11 (6H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.20–1.40 (2H, m), 1.45–1.60 (2H, m), 1.68 (2H, br), 2.59 (2H, br), 2.76 (1H, sept, $J = 6.7$ Hz), 3.70–3.82 (2H, m), 6.89 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.95–7.05 (2H, m), 7.10–7.15 (2H, m), 7.24 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

HRESIMS (+) : 488.1433 ($\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{ClNO}_5\text{PS}$ として計算値 488.1427).

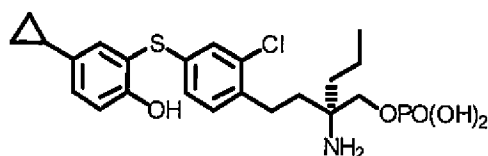
元素分析 : 実測値 C 51.93%, H 6.38%, N 2.69%, $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{ClNO}_5\text{PS} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として計

算値 C 52.22%, H 6.18%, N 2.77%.

実施例 20

[0433] (S) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (5 - シクロプロピル - 2 - ヒドロキシフェニルチオ) フェニル] - 2 - プロピルブチルリン酸モノエステル

[0434] [化172]



[0435] 参考例 88 の化合物 (622 mg) を実施例 1 と同様に反応させ目的物 (314 mg) を白色粉末として得た。

旋光度 : $[\alpha]_D^{26} -1.68$ (c 0.50, MeOH).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 0.50–0.58 (2H, m), 0.80–0.87 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.28–1.40 (2H, m), 1.50–1.63 (2H, m), 1.68–1.76 (2H, m), 1.78–1.88 (1H, m), 2.58–2.70 (2H, m), 3.70–3.84 (2H, m), 6.87 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 7.00–7.07 (3H, m), 7.28 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

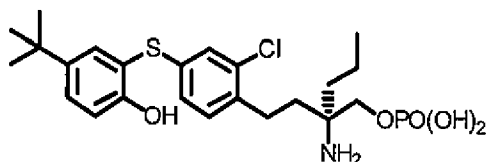
HRESIMS (+) : 486.1276 ($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ClNO}_5\text{PS}$ として計算値 486.1271).

元素分析 : 実測値 C 52.06%, H 5.97%, N 2.64%, $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ClNO}_5\text{PS} \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$ として計算値 C 52.06%, H 5.76%, N 2.76%.

実施例 21

[0436] (S) - 2 - アミノ - 4 - [4 - (5 - *t*-ブチル - 2 - ヒドロキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - プロピルブチルリン酸モノエステル

[0437] [化173]



[0438] 参考例 89 の化合物 (308 mg) を実施例 1 と同様に反応させ目的物 (157 mg) を白色粉末として得た。

旋光度 : $[\alpha]_D^{26} -1.94$ (c 0.53, MeOH).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 0.87 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.19 (9H, s), 1.20–1.35 (2H, m), 1.45–1.60 (2H, m), 1.62–1.74 (2H, m), 2.55–2.70 (2H, m), 3.60–3.85 (2H, m), 6.90 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.96–7.04 (2H, m), 7.22–7.30 (3H, m).

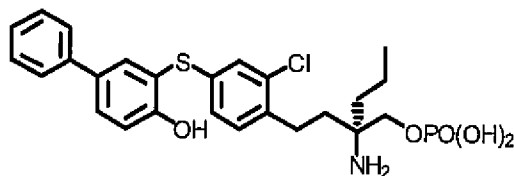
HRESIMS (+) : 502.1582 ($\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{ClNO}_5\text{PS}$ として計算値 502.1584).

元素分析 : 実測値 C 53.85%, H 6.44%, N 2.55%, $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{ClNO}_5\text{PS} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として計算値 C 54.06%, H 6.71%, N 2.74%.

実施例 22

[0439] (S) - 2-アミノ-4-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-5-ビフェニルチオ)フェニル]-2-プロピルブチルリン酸モノエステル

[0440] [化174]



[0441] 参考例 90 の化合物 (400 mg) を実施例 1 と同様に反応させ目的物 (219 mg) を白色粉末として得た。

旋光度 : $[\alpha]_D^{26} -1.32$ (c 0.50, MeOH).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 0.86 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.20–1.35 (2H, m), 1.45–1.62 (2H, m), 1.64–1.76 (2H, m), 2.58–2.68 (2H, m), 3.68–3.80 (2H, m), 7.03–7.10 (2H, m), 7.13 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.22–7.30 (2H, m), 7.38 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.48–7.58 (4H, m).

HRESIMS (+) : 522.1275 ($\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClNO}_5\text{PS}$ として計算値 522.1271).

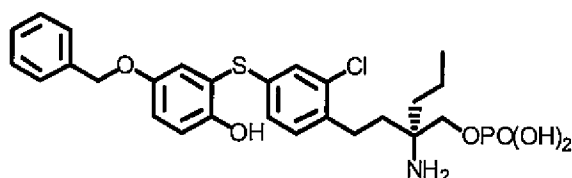
元素分析 : 実測値 C 56.58%, H 5.52%, N 2.38%, $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClNO}_5\text{PS} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 C 56.55%, H 5.69%, N 2.64%.

実施例 23

[0442] (S) - 2 - アミノ - 4 - [4 - (5 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - プロピルブチルリン酸モノエステル

[0443] [化175]



[0444] 参考例 9 1 の化合物 (430 mg) を実施例 1 と同様に反応させ目的物 (210 mg) を白色粉末として得た。

旋光度 : $[\alpha]_D^{26} -2.15$ (c 0.50, MeOH).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 0.88 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.22–1.38 (2H, m), 1.46–1.62 (2H, m), 1.66–1.80 (2H, m), 2.56–2.70 (2H, m), 3.70–3.82 (2H, m), 4.96 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 8.6, 3.1$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.24–7.38 (6H, m).

HRESIMS (+) : 552.1384 ($\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClINO}_6\text{PS}$ として計算値 552.1377).

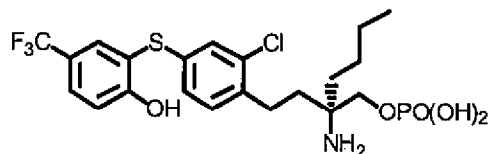
元素分析 : 実測値 C 54.89%, H 5.53%, N 2.52%, $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClINO}_6\text{PS} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として計算値 C 54.78%, H 5.48%, N 2.46%.

実施例 24

[0445] (S) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニルチオ) フェニル] - 2 - ブチルブチルリン酸モノエステル

[0446]

[化176]



[0447] 参考例 9 2 の化合物 (250 mg) を実施例 1 と同様に反応させ目的物 (90 mg) を白色粉末として得た。

旋光度 : $[\alpha]_D^{26} -1.76$ (c 0.50, MeOH).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 0.86 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.20–1.32 (4H, m), 1.50–1.64 (2H, m), 1.68–1.80 (2H, m), 2.60–2.70 (2H, m), 3.70–3.80 (2H, m), 7.11 (2H, m), 7.22 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz).

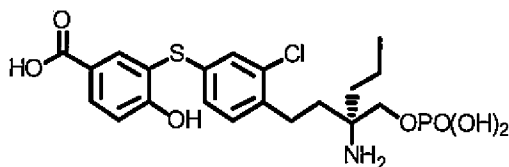
HRESIMS (+) : 528.0985 ($\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{NO}_5\text{PS}$ として計算値 528.0988).

元素分析 : 実測値 C 47.06%, H 4.92%, N 2.22%, $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClF}_3\text{NO}_5\text{PS} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として計算値 C 46.98%, H 5.07%, N 2.61%.

実施例 25

[0448] (S) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - カルボキシフェニルチオ) フェニル] - 2 - プロピルブチルリン酸モノエステル

[0449] [化177]



[0450] 実施例 1 3 の化合物 (100 mg) に 1 mol/L 水酸化カリウム水溶液 (2.00 ml) を加え、50°C で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、3 mol/L 塩酸を加え pH 6 として、固体を析出させた。析出した固体を濾取することにより目的物 (75.0 mg) を白色粉末として得た。

旋光度 : $[\alpha]_D^{25} -5.00$ (c 0.10, DMSO).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 0.87 (3H, t, J = 6.7 Hz), 1.30 (2H, br), 1.53 (2H, br), 1.68 (2H, br), 2.62 (2H, br), 3.70–3.75 (2H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.02–7.06 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.65–7.72 (2H, m).

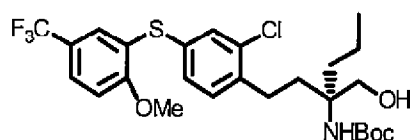
HRESIMS (+) : 490.0857 ($\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClNO}_7\text{PS}$ として計算値 490.0856).

元素分析 : 実測値 C 44.94%, H 4.89%, N 2.51%, $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClNO}_7\text{PS} \cdot 0.7\text{NaCl}$ として計算値 C 45.25%, H 4.75%, N 2.64%.

<参考例 9 3>

(S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニルチオ) フェニル] - 2 - プロピルブタン - 1 - オール

[0451] [化178]



[0452] 参考例 1 9 の化合物 (11.0 g) と参考例 7 4 の化合物 (18.5 g) とを参考例 2 O と同様に反応させ目的物 (19.2 g) を無色油状物として得た。

^1H NMR

(CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.96 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.29–1.43 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.59 (2H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 1.83 (1H, ddd, J = 13.9, 12.1, 5.4 Hz), 1.96 (1H, ddd, J = 13.9, 12.1, 5.4 Hz), 2.63–2.78 (2H, m), 3.75 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.92 (3H, s), 4.17 (1H, br s), 4.64 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.32–7.35 (2H, m), 7.51 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz).

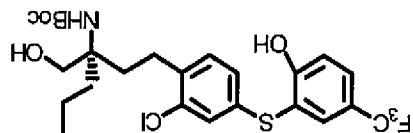
ESIMS (+) : 548 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 9 4>

(S) - 2 - t - ギトキシカルボニルアミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニルチオ) フェニル] - 2 - プロ

ピルタシ - 1 - オール

[0453] [化179]



[0454] 参考例 9 3 の化合物 (3.69 g) を参考例 3 3 と同様に反応させ目的物 (3.34 g

) を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.95 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.28-1.41 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.59 (2H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 1.79 (1H, ddd, J = 1.8 Hz), 3.9, 11.6, 5.5 Hz), 1.90 (1H, ddd, J = 13.9, 11.6, 5.5 Hz), 2.57-2.72 (2H, m), 3.72 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.16 (1H, br s), 4.61 (1H, br s), 6.77 (1H, s), 6.91 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.09 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.16 (1H, J = 7.9 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 1.8 Hz).

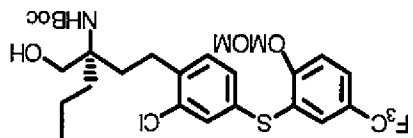
ESIMS (+): 534 [M+H]⁺.

<参考例 9 5>

(S) - 2 - t - ギトキシカルボニルアミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - メトキシメトキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニルチオ) フェニル] - 2 -

プロピルタシ - 1 - オール

[0455] [化180]



[0456] 参考例 9 4 の化合物 (1.00 g) を参考例 5 8 と同様に反応させ目的物 (1.05 g

)を無色油状物として得た。

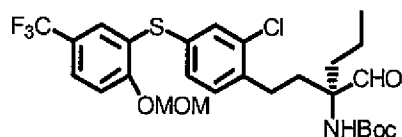
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.30–1.43 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.54–1.60 (2H, m), 1.82 (1H, ddd, $J = 13.9, 12.1, 5.4$ Hz), 1.94 (1H, ddd, $J = 13.9, 12.1, 5.4$ Hz), 2.63–2.78 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.74 (2H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.16 (1H, br s), 4.63 (1H, s), 5.25 (2H, s), 7.16–7.23 (3H, m), 7.36 (2H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz).

ESIMS (+) : 578 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 9 6>

(S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - メトキシメトキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニルチオ) フェニル] - 2 - プロピルブタン - 1 - ール

[0457] [化181]



[0458] 参考例 9 5 の化合物 (1.05 g) を参考例 6 7 と同様に反応させ目的物 (940 mg) を無色油状物として得た。

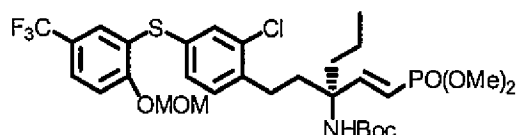
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.30–1.43 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.53–1.64 (2H, m), 1.89–2.30 (2H, m), 2.56 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 4.9$ Hz), 2.65 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 4.9$ Hz), 3.41 (3H, s), 5.23 (1H, br s), 5.25 (2H, s), 7.12 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 9.34 (1H, s).

ESIMS (+) : 576 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 9 7>

(S) - 3 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - [2 - クロロ - 4 - (2 - メトキシメトキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニルチオ) フェニル] - 3 - プロピル - 1 - ペンテニルホスホン酸ジメチルエステル

[0459] [化182]



[0460] 参考例 9 6 の化合物 (940 mg) を参考例 6 8 と同様に反応させ目的物 (662 mg) を無色油状物として得た。

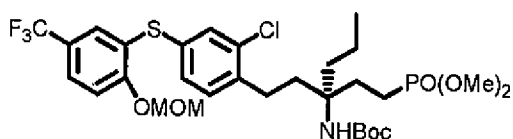
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.95 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.30–1.44 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.52–1.65 (2H, m), 1.92 (1H, td, $J = 12.2, 4.9$ Hz), 2.02–2.16 (1H, m), 2.62–2.80 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.72 (6H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.63 (1H, br s), 5.22 (2H, s), 5.73 (1H, t, $J = 17.7$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 22.6, 17.7$ Hz), 7.16–7.19 (2H, m), 7.22 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz).

ESIMS (+): 682 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 9 8>

(S) - 3 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - [2 - クロロ - 4 - (2 - メトキシメトキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニルチオ) フェニル] - 3 - プロピルペンチルホスホン酸ジメチルエステル

[0461] [化183]



[0462] 参考例 9 7 の化合物 (662 mg) を参考例 6 9 と同様に反応させ目的物 (290 mg)

)を無色油状物として得た。

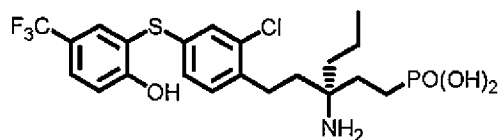
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.95 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.26–1.40 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.52–1.65 (2H, m), 1.65–1.86 (4H, m), 2.04–2.28 (2H, m), 2.60–2.72 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.74 (6H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.27 (1H, br s), 5.25 (2H, s), 7.10–7.28 (3H, m), 7.38–7.42 (2H, m), 7.52 (1H, dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz).

ESIMS (+): 684 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

実施例 26

[0463] (S)－3－アミノ－5－[2－クロロ－4－(2－ヒドロキシ－5－トリフルオロメチルフェニルチオ)フェニル]－3－プロピルペンチルホスホン酸

[0464] [化184]



[0465] 参考例 98 の化合物 (250 mg) を実施例 1 と同様に反応させ目的物 (30 mg) を白色粉末として得た。

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -17.81$ (c 0.10, MeOH).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 0.95 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.22–1.58 (6H, m), 1.64–1.86 (4H, m), 2.52–2.78 (2H, m), 7.09 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.23 (1H, s), 7.25–7.33 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.49 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

ESIMS (+): 512 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0466] 次に実施例として例示した化合物について、有用性を裏付ける成績を実験例 1、実験例 2、実験例 3 及び実験例 4 によって示す。

[0467] <実験例 1> S1P (スフィンゴシン-1-リン酸) によるヒト S1P3 受容体発現細胞の細胞内カルシウム動員に対する被験化合物の抑制作用

10%のウシ胎児血清、および300 $\mu\text{g/mL}$ のGeneticinを含むHam's F-12培地でヒトS1P3受容体発現CH0細胞を継代培養した。このヒトS1P3受容体発現CH0細胞を0.25%トリプシン処理後、ディッシュより回収し、10%ウシ胎児血清および300 $\mu\text{g/mL}$ のGeneticinを含むHam's F-12培地に浮遊した。その後、ヒトS1P3受容体発現CH0細胞が 7×10^4 /100 $\mu\text{L/well}$ となるように96穴黒色クリアボトムプレート(BD Falcon Biocoat)に播種し、37°C、5% CO_2 下で一晩培養した。翌日、100 μL 0.1% 脂肪酸不含ウシ血清アルブミン (BSA) 含有PBSで、wellを3回洗浄した。0.1% BSA含有Ham's F-12培地に交換後、37°C CO_2 インキュベータで6時間血清飢餓処理を行った。

[0468] 6時間後に培地を捨て、Fluo3 loading bufferを50 $\mu\text{L/well}$ 加え、さらに1時間培養した。なお、Fluo3 loading bufferは次のようにして調製した。まず、Fluo3-AM (Dojindo)とpluronic F-127 (20% DMSO溶液、invitrogen)を等量混合した。続いて、Fluo3-AMとpluronic F-127との当該混合溶液をHanks-HEPES バッファー(20 mM HEPES (pH7.4), 0.1% BSA (Fatty acid Free), 2.5 mM probenecid含有ハックス平衡塩溶液)に加え、Fluo3-AMの終濃度を4 μM としたものを、Fluo3 loading bufferとした。

1時間のインキュベートの後、100 μL のHanks-HEPES バッファーで3回洗った。被験化合物 (125 nM、1.25 μM 、12.5 μM)またはDMSOを溶解した同バッファーを100 μL 加え、マイクロプレート蛍光分光光度計 (FLEX Station (Molecular Device社))中で37°C、30分インキュベートした。その後、同装置を用いて、段階希釈法にて終濃度の5倍濃度で作製したS1P (終濃度0.1 nM、1 nM、10 nM、100 nM、1 μM)を25 μL 加え、カルシウム動員に基づくFluo3による蛍光を、励起波長485nm、検出波長525nmで検出、測定した。測定データに基づき、最大蛍光強度から最小蛍光強度を引いた値 (蛍光増加量)を算出した。測定した蛍光増加量を使用し、PRISM 4ソフトウェア (GraphPad)を用いて、S1Pの濃度と蛍光増加量の関係を曲線近似した。その結果に基づき、化合物未処理時および各濃度の化合物処理時におけるEC50値を各々算出した。これら数値をもとにSchild Plot解析を行い、解離定数Kd値を求めた。なお、10

00 nmol/L>Kd値 $\geq$ 100 nmol/Lについては+、100 nmol/L>Kd値 $\geq$ 10 nmol/Lについては++、10 nmol/L>Kd値 $\geq$ 1 nmol/Lについては+++、1 nmol/L>Kd値については++++と表記し、表1に示した。

[0469] [表1]

実施例番号	S1P3	実施例番号	S1P3	実施例番号	S1P3
1	++	10	++	18	+++
2	++	11	+++	19	+++
3	++	12	++++	20	+++
4	+++	13	++++	21	++++
5	+++	14	++	22	++++
6	+	15	+	23	+++
7	++	16	++		
8	++	17	+		
9	+++				

[0470] <実験例2> ヒトS1P1受容体発現細胞に対する被験化合物の細胞内カルシウム動員誘導試験

10%のウシ胎児血清、及び200 μ g/mLのGeneticinを含むHam's F-12培地で継代培養したヒトS1P受容体発現CHO細胞（hS1P₁受容体発現CHO細胞、hS1P₃受容体発現CHO細胞及びhS1P₄受容体発現CHO細胞）を4 $\times$ 10⁴ cells/wellで96穴黒色クリアボトム培養プレート（コースター）に播種し、37℃、5%CO₂条件下で一晩培養した。さらにCa²⁺結合性蛍光指示薬としてCalcium Screening Kit試薬（同仁化学）を添加し、37℃、5%CO₂条件下で60分間培養した。培養後、マイクロプレート蛍光分光光度計（FLEX Station、モレキュラーデバイス）を用いて、励起波長485nm、検出波長525nmにおける蛍光強度を測定した。最終濃度の10倍の濃度になるよう培地で調製したS1P、あるいは被験化合物（最終DMSO濃度0.1%）を蛍光測定開始18秒後に添加し、1.5秒毎で添加後100秒まで蛍光強度を連続測定した。測定データに基づき、最大蛍光強度から最小蛍光強度を引いた値（蛍光増加量）を算出し、溶媒を添加したときの蛍光増加量とS1Pを10⁻⁶Mで作用させたときの蛍光増加量の差を100%として、被験化合

物の蛍光増加率 (%) を算出した。これを被験化合物の細胞内カルシウム動員誘導作用として、PRISMソフトウェア (GraphPad) を用いてEC₅₀値を求めた。

[0471] 実施例 1 3 及び実施例 1 5 の化合物のEC₅₀値は>10 $\mu\text{mol/L}$ であった。また実験例 1 の方法を用いてS1P1受容体のアンタゴニスト作用を評価した結果、実施例 1 3 及び実施例 1 5 の化合物のKd値は>100 $\mu\text{mol/L}$ であった。

[0472] <実験例 3>LPS誘発敗血症モデル

非特許文献 5 (F. Nissen et al., Nature, 452, 654 (2008)) に記載の方法を参考にして行った。C57BL/6Jマウス (チャールスリバー 雄7-8W) に、LPS (Lipopolysaccharide) が1mg/mlとなるように生理食塩水で溶解したものを、腹腔内投与 (10ml/kg) した。被験化合物は10mg/kgでLPS投与15分前と2時間後に2回静脈内投与した。LPS投与18時間後に解剖し、腸間膜リンパ節と肺を摘出した。腸間膜リンパ節は200 μl 、肺は1mlの溶解バッファー (30mM Tris (pH 7.4), 150mM NaCl, 0.1% TritonX-100, 2mM CaCl₂, 2mM MgCl₂) で溶解し、不溶物を遠心分離により除去した。IL-1 β ELISA Kit (THERMO社) を用いて組織溶解液中のIL-1 β を測定した。なお抑制率が50%以上の化合物は+++、50%>抑制率 $\geq$ 30%の化合物は++、30%>抑制率 $\geq$ 20%の化合物は+と表記し、表 2 に示した。

なお、抑制率は下記の計算式を用いて算出した。

[0473] [数1]

$$a=(1-X/Y) \times 100$$

X: 各組織における被験化合物10mg/kg投与時のIL-1 β 産生量

Y: 各組織における被験化合物を投与しない際のIL-1 β 産生量

a: 抑制率 (%)

[0474]

[表2]

実施例番号	肺での抑制率	腸間膜リンパ節での抑制率
11	++	++
12	++	+
13	+++	+++

[0475] <実験例 4> 盲腸穿孔結さつ敗血症モデル

本モデルは腸内細菌の漏出に伴う多微生物性の腹部敗血症モデルとして広く用いられるものである。非特許文献 9 (D.Rittirsch et al., Nature Protocols, 4, 31 (2009)) に記載の方法を参考にして行った。

Long-Evans ラット (日本エスエルシー 雄 9W) を用いた。イソフルラン麻酔下でラットの腹部を切開し、盲腸を外に出した。盲腸を絹糸で結さつし、18G 注射針を用いて盲腸先端部分に 3箇所穴を開けた。処置後盲腸を体内に戻し、傷口を縫合した。その後ラットをケージに戻し、4日間観察し、生存率を求めた。被検化合物は大腿静脈に留置したカニューレより 0.1 mg/kg/hr となるように CLP 処置後 2 時間後から持続投与した。

実施例 22 の化合物の投与群は、媒体投与群に比べ生存曲線を右にシフトさせる作用 (生存延長作用) が認められた。また、4 日後の生存率も媒体群 40% だったのに対し、実施例 22 の化合物では 70% と生存率改善作用が認められた。本結果より、実施例 22 の化合物は敗血症に対し有効であることが示唆された。

[0476] 以上の結果から、本発明化合物はヒト S1P₃ 受容体に対し優れたアンタゴニスト作用を示す一方、S1P₁ 受容体に対するアンタゴニスト作用やアゴニスト作用は弱いもしくは全く示さないことが明らかとなった。また、本発明化合物は、敗血症に対し優れた抑制効果を示すことも確認された。

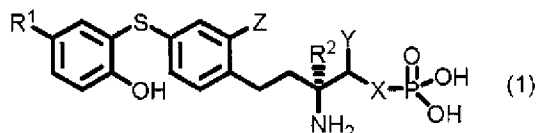
産業上の利用可能性

[0477] 本発明により優れたS1P3アンタゴニスト活性をするジフェニルアルコイド誘導体の提供が可能となり、本発明化合物は、気道収縮、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺気腫、気管狭窄症、びまん性汎細気管支炎、感染、結合組織病もしくは移植に伴う気管支炎、びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症、成人呼吸促進症候群（ARDS）、間質性肺炎、肺癌、過敏性肺臓炎、特発性間質性肺炎、肺線維症、敗血症、インフルエンザウイルス、RSウイルス感染に基づくサイトカインストーム、動脈硬化症、血管内膜肥厚、固形腫瘍、糖尿病性網膜症、関節リウマチ、心不全、虚血性再灌流障害、くも膜下出血後の脳血管スパズム、冠血管スパズムを原因とする狭心症または心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓症、ARDSなどの肺浮腫を原因とする肺疾患、心不整脈、眼疾患、眼高血圧症、緑内障、緑内障性網膜症、視神経症、黄斑変性症の予防又は治療として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (1)

[化1]

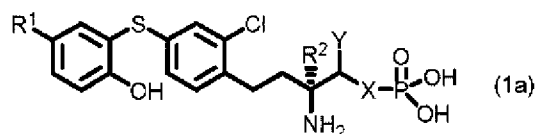


[式 (1) 中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 6～10 のアリール基、置換基を有していてもよい炭素数 1～4 のアルコキシ基、置換基を有していてもよいベンジルオキシ基、置換基を有していてもよい炭素数 1～4 のアシル基、シアノ基又はカルボキシ基を示し、 R^2 は置換基を有していてもよい炭素数 1～6 のアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数 2～6 のアルケニル基を示し、X は 1 又は 2 のフッ素原子で置換されていてもよいメチレン基又は酸素原子を示し、Y は水素原子又は置換基を有していてもよい炭素数 1～6 のアルキル基を示し、Z はハロゲン原子を示す]

で表されるジフェニルスルフィド誘導体若しくは薬理的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

[請求項2] 前記一般式 (1) で表される化合物が、一般式 (1a)

[化2]

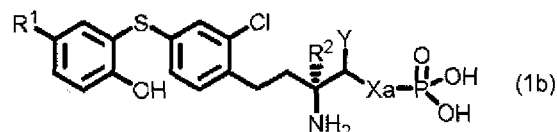


[式 (1a) 中、 R^1 、 R^2 、X、Y は前述の通り]

で表される請求項 1 記載のジフェニルスルフィド誘導体若しくは薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

[請求項3] 前記一般式 (1) で表される化合物が、一般式 (1 b)

[化3]

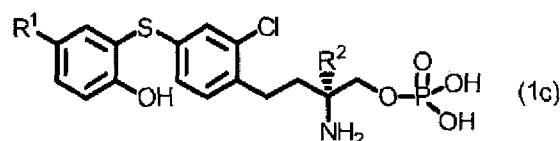


[式 (1 b) 中、X a は酸素原子又は $-CH_2-$ を示し、 R^1 、 R^2 、Y は前述の通り]

で表される請求項 1 記載のジフェニルスルフィド誘導体若しくは薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

[請求項4] 前記一般式 (1) で表される化合物が、一般式 (1 c)

[化4]



[式 (1 c) 中、 R^1 及び R^2 は前述の通り]

で表される請求項 1 記載のジフェニルスルフィド誘導体若しくは薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

[請求項5] 前記 R^1 がトリフルオロメチル基、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 3 ~ 6 のシクロアルキル基、炭素数 6 ~ 10 のアリール基又はベンジルオキシ基である請求項 4 記載のジフェニルスルフィド誘導体若しくは薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

[請求項6] 前記一般式 (1) で示される化合物が、

(S) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニルチオ) フェニル] - 2 - プロピルブチ

ルリン酸モノエステル、

(R) - 2 - アリル - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニルチオ) フェニル] ブチルリン酸モノエステル、

(S) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニルチオ) フェニル] - 2 - メチルブチルリン酸モノエステル、

(S) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニルチオ) フェニル] - 2 - メチルブチルリン酸モノエステル、

(S) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (5 - シクロプロピル - 2 - ヒドロキシフェニルチオ) フェニル] - 2 - メチルブチルリン酸モノエステル、

(S) - 2 - アミノ - 4 - [4 - (5 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - メチルブチルリン酸モノエステル、

(S) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - プロピルフェニルチオ) フェニル] - 2 - プロピルブチルリン酸モノエステル、

(S) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニルチオ) フェニル] - 2 - プロピルブチルリン酸モノエステル、

(S) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (5 - シクロプロピル - 2 - ヒドロキシフェニルチオ) フェニル] - 2 - プロピルブチルリン酸モノエステル、

(S) - 2 - アミノ - 4 - [4 - (5 - t - ブチル - 2 - ヒドロキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - プロピルブチルリン酸モノエステル、

(S) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ビフェニルチオ) フェニル] - 2 - プロピルブチルリン酸モノエステル、又は

(S) - 2 - アミノ - 4 - [4 - (5 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - プロピルブチルリン酸モノエステルである請求項 1 記載のジフェニルスルフィド誘導体若しくは薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

[請求項 7]

前記一般式 (1) で示される化合物が、

(一) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニルチオ) フェニル] - 2 - プロピルブチルリン酸モノエステル、

(一) - 2 - アリル - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニルチオ) フェニル] ブチルリン酸モノエステル、

(一) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニルチオ) フェニル] - 2 - メチルブチルリン酸モノエステル、

(一) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニルチオ) フェニル] - 2 - メチルブチルリン酸モノエステル、

(一) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (5 - シクロプロピル - 2 - ヒドロキシフェニルチオ) フェニル] - 2 - メチルブチルリン酸モノエステル、

(一) - 2 - アミノ - 4 - [4 - (5 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - メチルブチルリン酸モノエステル、

(一) - 2 - アミノ - 4 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - プロピルフェニルチオ) フェニル] - 2 - プロピルブチルリン酸モノ

ノエステル、

(一) 2-アミノ-4-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-5

-イソプロピルフェニルチオ)フェニル]-2-プロピルチルリン

酸モノエステル、

(一) 2-アミノ-4-[2-クロロ-4-(5-シクロプロピル

-2-ヒドロキシフェニルチオ)フェニル]-2-プロピルチルリン

ン酸モノエステル、

(一) 2-アミノ-4-[4-(5-tert-ブチル-2-ヒドロキシフ

エニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-プロピルチルリン酸モノ

ノエステル、

(一) 2-アミノ-4-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-5

-ビフェニルチオ)フェニル]-2-プロピルチルリン酸モノエス

テル、又は

(一) 2-アミノ-4-[4-(5-ベンジルオキシ-2-ヒドロ

キシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-プロピルチルリン

ン酸モノエステルである請求項1記載のジフェニルサルファイド誘導体

若しくは薬理的に許容されるその塩又はそれらの水和物。

[請求項8]

請求項1〜7のうち何れか1つに記載のジフェニルサルファイド誘導

体若しくは薬理的に許容されるその塩又はそれらの水和物を有効成

分とするスライコジン-1-リン酸3(S1P3)レセプターアッ

タゴニスト作用に基づく医薬。

[請求項9]

気道収縮、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肺気腫、

気管狭窄症、びまん性汎細気管支炎、感染、結合組織病もしくは移植

に伴う気管支炎、びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症、成人呼吸促進症候

群(ARDS)、間質性肺炎、肺癌、過敏性肺臓炎、特発性間質性肺

炎、肺線維症、敗血症、またはインフルエンザウイルスもしくはRS

ウイルス感染に基づくサイトカインストームの治療あるいは予防薬で

ある請求項8記載の医薬。

- [請求項10] 動脈硬化症、血管内膜肥厚、固形腫瘍、糖尿病性網膜症、関節リウマチ、心不全、虚血性再灌流障害、くも膜下出血後の脳血管スパズム、冠血管スパズムを原因とする狭心症もしくは心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓症、肺浮腫を原因とする肺疾患、心不整脈、眼疾患、眼高血圧症、緑内障、緑内障性網膜症、視神経症または黄班変性症の治療薬である請求項8記載の医薬。
- [請求項11] 敗血症の治療又は予防薬である請求項8記載の医薬。
- [請求項12] 請求項1～7のうち何れか1つに記載のジフェニルスルフィド誘導体若しくは薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物及び薬学的に許容されうる担体を含有する医薬組成物。