

明 細 書

発明の名称： グリセオフルビン化合物

技術分野

[0001] 本発明は、抗炎症作用を有する特定の化学構造を有する化合物又はその薬理上許容される塩に関する。

背景技術

[0002] 1939年、グリセオフルビンは、AE Oxfordらによって、コオジカビ科のアオカビの一種*Penicillium griseofulvum*からはじめて単離された抗生物質である(非特許文献1)。主に経口投与されるが、難溶解性、易吸収性の薬物で、経口吸収動態は複雑である。小胞糸菌(*Microsporum*)、白癬菌(*Trichophyton*)、表皮菌(*Epidermophyton*)などの皮膚糸状菌に対する抗真菌薬として用いられている(非特許文献2, 3)。

[0003] グリセオフルビンは、細胞内でチューブリンに結合する。これにより細胞周期がG2/M期で停止し、有糸分裂異常が引き起こされ、真菌、植物、哺乳類などの様々な細胞の増殖が抑制される。哺乳類細胞と比較して、真菌細胞における増殖抑制は非常に低濃度で誘導されるが、これは哺乳類のチューブリンに比べて、真菌のチューブリンに対する結合親和性が高いためであると考えられている。また、微小管結合タンパク質(MAPs)に結合することで、微小管の動的不安定性を抑制し、微小管運動を安定化させる作用も有する(非特許文献4)。

[0004] グリセオフルビンは、ヒトがん細胞に対して増殖抑制作用やアポトーシスの誘導活性が有り、胸腺欠損ヌードマウスに移植した腫瘍に対しても、ノコダゾルと併用することで抗腫瘍活性を示すことから、抗がん剤としての効果も期待されている(非特許文献5)。

[0005] 一方、抗真菌作用とは別に抗炎症作用を有することが古くから知られている。例えば、ラット炎症モデルであるホルマリン浮腫やコットンペレット肉芽腫に対して抗炎症作用を示すことが見出されている(非特許文献6)。実際の

臨床でも、非真菌性の炎症性皮膚疾患である扁平苔癬 (lichen planus) (非特許文献7)、形質細胞性口唇炎 (plasma cell cheilitis) (非特許文献8)、又、色素性紫斑性皮膚炎 (pigmented purpuric dermatosis) (非特許文献9) に対して薬効を示すことが報告されている。

[0006] また、リベド血管炎 (livedoid vasculitis) (非特許文献9) や、多発性関節炎である肩手症候群 (shoulder-hand syndrome) や肩関節周囲炎 (scapulo-humeral periarthritis) などに対しても薬効を示すことが報告されている (非特許文献6, 10)。

[0007] 白血球細胞の微小管への作用や、in vitroでは炎症のケミカルメディエーターである、ヒスタミン、セロトニン、プロスタグランジンなどに対する拮抗作用を有することが見出されているが (非特許文献6)、抗炎症作用におけるグリセオフルビンの作用機序の詳細は明らかではない。

[0008] この様に様々な生理活性を有するグリセオフルビンは、各種置換基の変換が行われ、現在までに誘導体が合成されている (非特許文献11)。

先行技術文献

非特許文献

[0009] 非特許文献1: Oxford AE, Raistrick H, Simonart P. Studies in the biochemistry of micro-organisms: Griseofulvin, C(17)H(17)O(6)Cl, a metabolic product of *Penicillium griseo-fulvum* Dierckx. *Biochem J.* 1939 Feb; 33(2):240-8

非特許文献2: Gentles JC. Experimental ringworm in guinea pigs: oral treatment with griseofulvin. *Nature.* 1958 Aug 16;182(4633):476-7.

非特許文献3: Williams DI, Marten RH, Sarkany I. Oral treatment of ringworm with griseofulvin. *Lancet.* 1958 Dec 6;2(7058):1212-3.

非特許文献4: Wehland J, Herzog W, Weber K. Interaction of griseofulvin with microtubules, microtubule protein and tubulin. *J Mol Biol.* 1977 Apr 15;111(3):329-42

非特許文献5: Ho YS, Duh JS, Jeng JH, Wang YJ, Liang YC, Lin CH, Tseng

CJ, Yu CF, Chen RJ, Lin JK. Griseofulvin potentiates antitumorogenesis effects of nocodazole through induction of apoptosis and G2/M cell cycle arrest in human colorectal cancer cells. *Int J Cancer*. 2001 Feb 1;91(3):393-401

非特許文献6: Sorrentino L, Capasso F, Di Rosa M. Anti-inflammatory properties of griseofulvin. *Agents Actions*. 1977 Mar;7(1):157-62

非特許文献7: Sehgal VN, Bikhchandani R, Koranne RV, Nayar M, Saxena H M. Histopathological evaluation of griseofulvin therapy in lichen planus. A double-blind controlled study. *Dermatologica*. 1980;161(1):22-7

非特許文献8: Tamaki K, Osada A, Tsukamoto K, Ohtake N, Furue M. Treatment of plasma cell cheilitis with griseofulvin. *J Am Acad Dermatol*. 1994 May;30(5 Pt 1):789-90.

非特許文献9: Tamaki K, Yasaka N, Osada A, Shibagaki N, Furue M. Successful treatment of pigmented purpuric dermatosis with griseofulvin. *Br J Dermatol*. 1995 Jan;132(1):159-60

非特許文献10: Cohen A, Goldman J, Daniels R, Kanenson W. Treatment of shoulder-hand syndrome with griseofulvin. *J Am Med Assoc*. 1960 Jun 4;173:542-3

非特許文献11: Petersen AB, Ronnest MH, Larsen, TO, Clausen MH. The Chemistry of Griseofulvin. *Chem. Rev*. 2014 Dec;114:12088-12107

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] 本発明は、抗炎症作用を有する特定の化学構造を有する、炎症性の疾患の予防及び治療のための有効成分として有用な化合物、その薬理上許容される塩等、又はその新規な製造方法及び中間体を提供する。本発明の化合物、その薬理上許容される塩は、様々な面からこれまでに存する抗炎症剤とは異なる特性を有していることから新規な医薬品として有用であると考えられる。

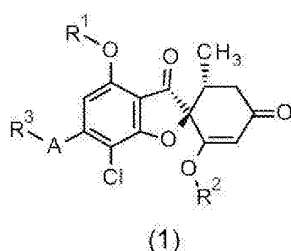
課題を解決するための手段

[0011] 本発明者らは、炎症性の疾患の予防及び治療のための有効成分として有用な化合物、その薬理上許容される塩等の開発を目的に鋭意研究した結果、本発明の化合物、その薬理上許容される塩等を見出した。すなわち、本発明は以下に説明するとおりである。

[1]

一般式(1)の化合物又はその薬理上許容される塩。

[0012] [化1]



[0013] [式中の記号は以下に定義される。]

R¹: C1-C6アルキル基又はヒドロキシC1-C6アルキル基

R²: C1-C6アルキル基

A: 結合手を有する5員芳香族ヘテロ環であって、かつ、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される1-4個の原子を含有する5員芳香族ヘテロ環;又は酸素原子

R³: Aが結合手を有する5員芳香族ヘテロ環であって、かつ、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される1-4個の原子を含有する5員芳香族ヘテロ環の場合: C1-C6アルキル基、ヒドロキシC1-C6アルキル基又はC1-C6アルコキシC1-C6アルキル基; Aが酸素原子の場合: ヒドロキシC1-C6アルキル基又はC1-C6アルコキシC1-C6アルキル基]

[2]

R¹が、メチル基、エチル基又はヒドロキシエチル基である、[1]に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[3]

R²が、メチル基である、[1]又は[2]に記載の化合物又はその薬理上許容される

塩。

[4]

Aが結合手を有する5員芳香族ヘテロ環であって、かつ、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される1-4個の原子を含有する5員芳香族ヘテロ環であって、R³が、メチル基、エチル基、ヒドロキシC1-C3アルキル基又はメトキシC1-C3アルキル基である、[1]-[3]から選択されるいずれかの項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[5]

Aが、以下の群から選択されるいずれかの結合手を有する5員芳香族ヘテロ環である、[1]-[4]から選択されるいずれかの項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[0014] [化2]



[0015] [*は、結合手を示す。]

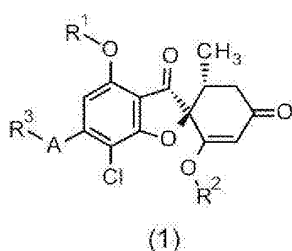
[6]

Aが、酸素原子である、[1]-[3]から選択されるいずれかの項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[7]

一般式(1)の化合物又はその薬理上許容される塩。

[0016] [化3]



[0017] [式中の記号は以下に定義される。]

R¹:メチル基、エチル基又はヒドロキシエチル基

R²:メチル基

A:以下の群から選択されるいずれかの結合手を有する5員芳香族ヘテロ環

[0018] [化4]



[0019] [*は、結合手を示す。]

R³:メチル基、エチル基又はヒドロキシC1-C3アルキル基]

[8]

以下の群から選択されるいずれかの化合物又はその薬理上許容される塩。

[0020] (2S, 5' R)-7-クロロ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-6-(2-メトキシエトキシ)-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(1-メチルピラゾール-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-(1-エチルピラゾール-3-イル)-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'

-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5'R)-7-クロロ-6-[5-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5'R)-7-クロロ-6-[5-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5'R)-7-クロロ-4-エトキシ-6-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-3'-メトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5'R)-7-クロロ-4-エトキシ-6-[5-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-3'-メトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5'R)-7-クロロ-6-[3-(1-ヒドロキシエチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5'R)-7-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5'R)-7-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5'R)-7-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

[9]

[1]-[8]のいずれかに記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[10]

炎症性疾患の予防及び/又は治療用である、[9]に記載の医薬組成物。

[11]

炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、気管支喘息、喘息性気管支炎、びまん性間質性肺炎、慢性閉塞性肺疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、急性肝炎、慢性肝炎、劇症肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、肝硬変、末梢神経炎、強直性脊椎炎、湿疹（急性・亜急性・慢性）、接触皮膚炎、日光（紫外線）皮膚炎、放射線皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、蕁麻疹、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷、結膜炎、角膜炎、強膜炎、急性・慢性中耳炎、通年性アレルギー性鼻炎、花粉症、副鼻腔炎、喉頭炎、食道炎、難治性口内炎、舌炎、急性・慢性唾液腺炎、口角炎、口唇炎、ベーチェット病、多発性硬化症、I型糖尿病、II型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、膵炎及び慢性心不全からなる群より選択されるいずれかである、[10]に記載の医薬組成物。

[12]

炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、気管支喘息、急性肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、強直性脊椎炎、接触皮膚炎、日光（紫外線）皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷、副鼻腔炎、喉頭炎、食道炎、難治性口内炎、舌炎、急性・慢性唾液腺炎、口角炎、口唇炎及びベーチェット病からなる群より選択されるいずれかである、[10]に記載の医薬組成物。

[13]

炎症性疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、自己免疫性肝炎、

アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、強直性脊椎炎、アトピー皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、褥瘡、創傷、難治性口内炎、舌炎及びベーチェット病からなる群より選択されるいずれかである、[10]に記載の医薬組成物。

[14]

炎症性疾患を治療するための[1]-[8]のいずれかに記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[15]

炎症性疾患の予防及び/又は治療のために[9]に記載の医薬組成物の有効量を投与方法。

[16]

[1]-[8]のいずれかに記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有するTNF- α 抑制剤。

発明の効果

[0021] 本発明の化合物、その薬理上許容される塩等は、炎症性の疾患の予防及び/又は治療のための有効成分として有用である。炎症性疾患として具体的には、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、気管支喘息、喘息性気管支炎、びまん性間質性肺炎、慢性閉塞性肺疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、急性肝炎、慢性肝炎、劇症肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、肝硬変、末梢神経炎、強直性脊椎炎、湿疹（急性・亜急性・慢性）、接触皮膚炎、日光（紫外線）皮膚炎、放射線皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、蕁麻疹、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷、結膜炎、角膜炎、強膜炎、急性・慢性中耳炎、通年性アレルギー性鼻炎、花粉症、副鼻腔炎、喉頭炎、食道炎、難治性口内炎及び舌炎、急性・慢性唾液腺炎、口角炎、口唇炎、ベーチェット病、多発性硬化症、I型糖尿病、II型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、膵炎、慢性心不全等であり、

好適には、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、気管支喘息、急性肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、強直性脊椎炎、接触皮膚炎、日光（紫外線）皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、紅斑症、酒さ、円形脱毛症、天疱瘡群、紅皮症、尋常性ざ瘡、褥瘡、創傷、熱傷、副鼻腔炎、喉頭炎、食道炎、難治性口内炎及び舌炎、急性・慢性唾液腺炎、口角炎、口唇炎、ベーチェット病等、

より好適には、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、自己免疫性肝炎、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、強直性脊椎炎、アトピー皮膚炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、扁平苔癬、褥瘡、創傷、難治性口内炎、舌炎、ベーチェット病等が挙げられる。

[0022] また、本発明は、本発明の化合物等を製造するための新規であり効率的な製造方法とその中間体を提供することから、医薬として製造のための有利な性質を有している。

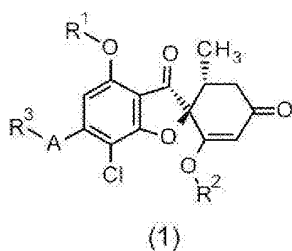
発明を実施するための形態

[0023] 以下に本発明について詳細に説明する。

(置換基、用語の説明等)

本発明は、一般式(1)の化合物又はその薬理上許容される塩である。

[0024] [化5]



[0025] [式中の記号は以下に定義される。]

R¹: C1-C6アルキル基又はヒドロキシC1-C6アルキル基

R²: C1-C6アルキル基

A:結合手を有する5員芳香族ヘテロ環であって、かつ、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される1-4個の原子を含有する5員芳香族ヘテロ環;又は酸素原子

R³:Aが結合手を有する5員芳香族ヘテロ環であって、かつ、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される1-4個の原子を含有する5員芳香族ヘテロ環の場合:C1-C6アルキル基、ヒドロキシC1-C6アルキル基又はC1-C6アルコキシC1-C6アルキル基;Aが酸素原子の場合:ヒドロキシC1-C6アルキル基又はC1-C6アルコキシC1-C6アルキル基]

R¹におけるC1-C6アルキル基とは、炭素数1-6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基であり、好適には、メチル基又はエチル基である。

[0026] R¹におけるヒドロキシC1-C6アルキル基とは、炭素数1-6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基にヒドロキシ基が置換した基であり、好適には、ヒドロキシエチル基である。

[0027] R²におけるC1-C6アルキル基とは、炭素数1-6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基であり、好適には、メチル基である。

[0028] R³におけるC1-C6アルキル基とは、炭素数1-6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基であり、好適には、メチル基又はエチル基である。

[0029] R³におけるヒドロキシC1-C6アルキル基とは、炭素数1-6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基にヒドロキシ基が置換した基であり、好適には、ヒドロキシC1-C3アルキル基であり、具体的には、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル基、1-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基等である。

[0030] R³におけるC1-C6アルコキシC1-C6アルキル基とは、炭素数1-6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基にC1-C6アルコキシ基が置換した基であり、好適には、メトキシC1-C3アルキル基であり、具体的には、メトキシメチル基、1-メトキシエチル基、2-メトキシエチル基、1-メトキシプロピル基、2-メトキシプロピル基等である。

[0031] Aにおける5員芳香族ヘテロ環とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から

なる群より選択される1-4個の原子を含有する5員芳香族ヘテロ環であって2つの結合手を有する。具体的には、例えば、以下の5員芳香族ヘテロ環が挙げられる。

ピロール、ピラゾール、イミダゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、フラン、イソキサゾール、オキサゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,5-オキサジアゾール、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,5-チアジアゾール

さらに、好適には、以下の5員環を示す。

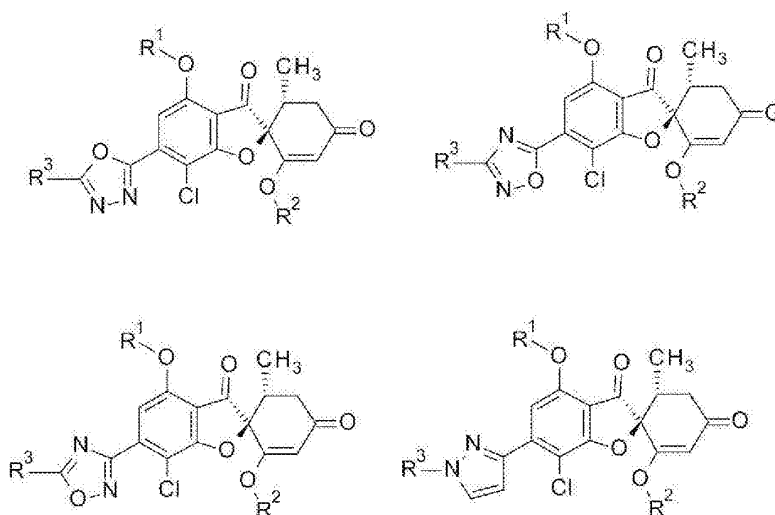
[0032] [化6]



[0033] [*は、結合手を示す。]

その5員芳香族ヘテロ環は、その結合手によって、一般式(1)の化合物として以下の化合物を形成する。

[0034] [化7]



[0035] [式中、R¹、R²及びR³は、上記と同様の意味を示す。]

「その薬理上許容される塩」とは、医薬として使用することができる塩を示す。化合物では、酸性基または塩基性基を有する場合に、塩基又は酸と反

応させることにより、塩基性塩又は酸性塩にすることができるので、その塩を示す。

[0036] 化合物の薬理上許容される「塩基性塩」としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；N-メチルモルホリン塩、トリエチルアミン塩、トリブチルアミン塩、ジイソプロピルエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N-メチルピペリジン塩、ピリジン塩、4-ピロリジノピリジン塩、ピコリン塩のような有機塩基塩類又はグリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩であり、好適には、アルカリ金属塩である。

[0037] 化合物の薬理上許容される「酸性塩」としては、好適には、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩であり、最も好適には、ハロゲン化水素酸塩（特に、塩酸塩）である。

[0038] 本発明の化合物又はその薬理上許容される塩は、大気中に放置したり又は再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となったりする場合があります、そのような各種の水和物、溶媒和物及び結晶多形の化合物も包含する。

[0039] 本発明の化合物、その薬理上許容される塩又はそれらの溶媒和物は、置換基の種類や組み合わせによって、シス体、トランス体等の幾何異性体、互変異性体又はd体、l体等の光学異性体等の各種異性体が存在し得るが、化合物は、特に限定していない場合はそれら全ての異性体、立体異性体及びいず

れの比率のこれら異性体及び立体異性体混合物をも包含するものである。これらの異性体の混合物は、公知の分割手段により分離することができる。

[0040] 本発明の化合物は、ラベル体、すなわち、化合物の1又は2以上の原子を同位元素（例えば、 2H 、 3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{35}S 等）で置換した化合物も含まれる。

[0041] また、本発明には、いわゆる、プロドラッグも包含される。プロドラッグとは、加水分解により、若しくは、生理学的条件下で、化合物のアミノ基、水酸基、カルボキシ基等に変換し得る基を有する化合物であり、このようなプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med.、第5巻、2157-2161ページ、1985年等に記載の基である。当該プロドラッグとして、より具体的には、化合物に、

アミノ基が存在する場合には、そのアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例えば、そのアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等である）等を挙げることができ、化合物に、

水酸基が存在する場合には、その水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例えば、その水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等である。）等を挙げることができる。また、化合物に、

カルボキシ基が存在する場合には、そのカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、そのカルボキシ基がエチル エステル化、フェニル エステル化、カルボキシメチル エステル化、ジメチルアミノメチル エステル化、ピバロイルオキシメチル エステル化、エトキシカルボニルオキシエチル エステル化、アミド化又はメチルアミド化された化合物等である。）等が挙げられる。

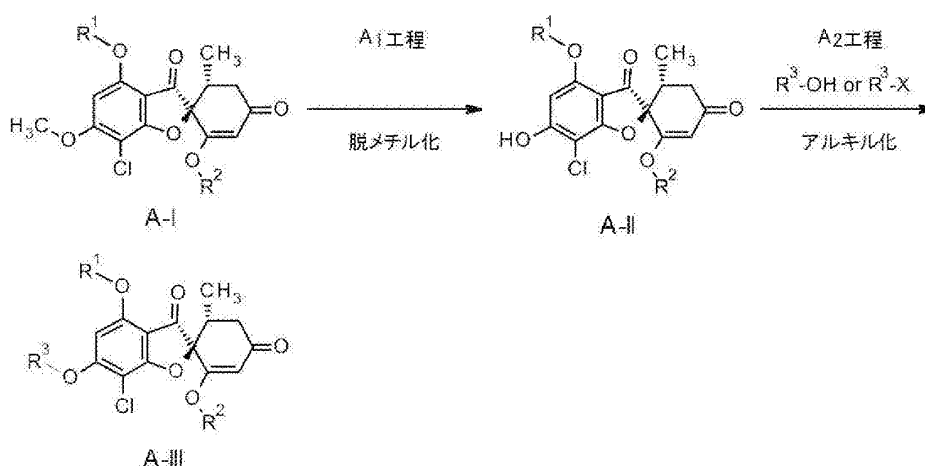
(製造方法)

以下に製造方法について述べる。ただし、化合物の塩又はその水和物の結晶の製造方法は、下記の方法に何ら限定されるものではない。

[A法]

A法は、本発明の化合物(A-III)を製造する方法である。

[0042] [化8]



[0043] [式中、R¹、R²及びR³は、上記と同様の意味を示す。Xは、ハロゲン基等の脱離基を示す。]

(A1工程)脱メチルする工程

化合物(A-I)から塩基およびクラウンエーテル存在下、ハロゲン化金属を用いて、化合物(A-II)を得る工程である。

[0044] 塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。

[0045] クラウンエーテルとしては、18-クラウン-6等が挙げられる。

[0046] ハロゲン化金属としては、ヨウ化カリウム等が挙げられる。

[0047] 溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド等あるいは無溶媒を挙げることができ、反応温度は通常、60～120℃程度であり、反応時間は通常、1～24時間程度である。

(A2工程)アルキル化する工程

(ハロゲン化アルキルを用いる場合)

化合物(A-II)から塩基存在下、対応するアルキル化試薬を用いて、化合物(A-III)を得る工程である。

[0048] アルキル化試薬としては、アルキルヨード、アルキルブロミド等のハロゲン化アルキルまたはアルキルトシラート、アルキルメシラート等のスルホン酸エステルが挙げられる。

[0049] 塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム等が挙げられる。

[0050] 溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等、またはこれらの混合物を挙げることができ、反応温度は通常、0~100℃程度であり、反応時間は通常、0.5~24時間程度である。

[0051] (光延反応を用いる場合)

化合物(A-II)からホスフィンおよびアゾジカルボン酸エステルまたはジアゾジカルボキサミド存在下、対応するアルコールを用いて、化合物(A-III)を得る工程である。

[0052] ホスフィンとしては、トリフェニルホスフィン、トリ-n-ブチルホスフィン等が挙げられる。

[0053] アゾジカルボン酸エステルまたはジアゾジカルボキサミドとしては、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピリジン等が挙げられる。

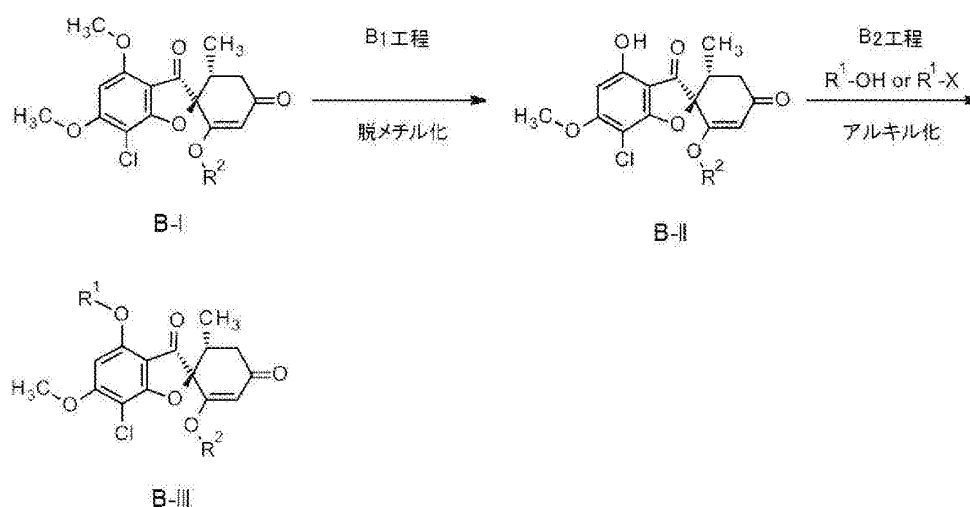
[0054] 溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、トルエン等、またはこれらの混合物を挙げることができ、反応温度は通常、0~100℃程度で、反応時間は通常、0.5~24時間程度である。

[B法]

B法は、化合物(B-III)(A法で使用される化合物(A-I)に相当する化合物)を製造する方法である。R¹がメチル基の場合、これらの工程を行わなくても化合物(B-III)を製造する事が出来る。

[0055]

[化9]



[0056] [式中、R¹、R²及びXは、上記と同様の意味を示す。]

(B1工程)脱メチルする工程

化合物(B-I)からハロゲン化金属を用いて、化合物(B-II)を得る工程である。

。

[0057] ハロゲン化金属としては、ヨウ化マグネシウム等が挙げられる。

[0058] 溶媒としては、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等、またはこれらの混合物を挙げることができる。

[0059] 反応温度は通常、60～120℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

(B2工程)フェノールをアルキル化する工程

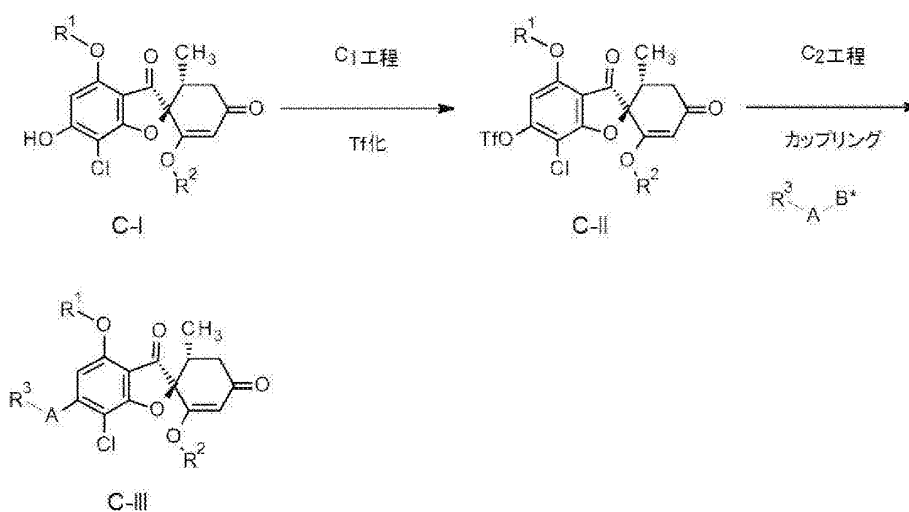
化合物(B-II)から、化合物(B-III)を得る工程である。(A2工程)と同様の方法によって行うことができる。

[C法]

C法は、化合物(C-I)(A法で使用される化合物(A-II)に相当する化合物)より本発明の化合物(C-III)を製造する方法である。

[0060]

[化10]



[0061] [式中、R¹、R²、R³及びAは、上記と同様の意味を示す。Tfは、トリフルオロメタンスルホニル基、B*は、ボロノ基 (−B(OH)₂) 又は4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル基を示す。]

(C1工程)トリフルオロメタンスルホン化する工程

化合物(C-I)から塩基存在下、トリフルオロメタンスルホニル化試薬を用いて、化合物(C-II)を得る工程である。

[0062] トリフルオロメタンスルホニル化試薬としては、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸クロリド、またはN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)等が挙げられる。

[0063] 塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。

[0064] 溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、ジクロロメタン等、またはこれらの混合物を挙げることができる。

[0065] 反応温度は通常、−20℃～室温程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

(C2工程)遷移金属触媒を用いてカップリング反応を行なう工程

化合物(C-II)から塩基存在下、パラジウム触媒とR³-A-B*を用いて、化合物(C-III)を得る工程である。

[0066] パラジウム触媒としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、酢酸パラジウム、アセチルアセトンパラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド等が挙げられる。

[0067] 塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン(DBN)、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、リン酸カリウム、またはリン酸ナトリウム等が挙げられる。

[0068] 溶媒としては、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、水、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン等、またはこれらの混合物を挙げることができる。

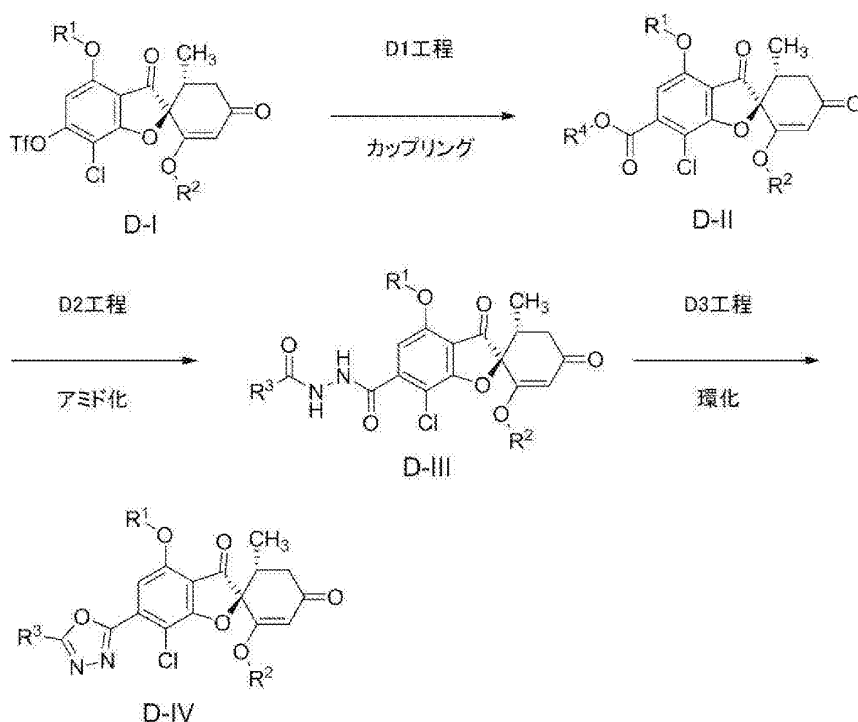
[0069] 反応温度は通常、60～120℃程度であり、反応時間は通常、0.5～12時間程度である。

[D法]

D法は、化合物(D-I) (C法で使用される化合物(C-II)に相当する化合物) より本発明の化合物(D-IV)を製造する方法である。

[0070]

[化11]



[0071] [式中、R¹、R²、R³及びTfは、上記と同様の意味を示す。R⁴は置換基を有していても良いフェニル基を示す。]

(D1工程)ギ酸エステルとカップリングする工程

化合物(D-I)から塩基およびパラジウム触媒(ホスフィン配位子)存在下、ギ酸エステルを用いて、化合物(D-II)を得る工程である。

[0072] 塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、または水酸化ナトリウム等が挙げられる。

[0073] ギ酸エステルは、ギ酸フェニルまたはギ酸(2,4,6-トリクロロフェニル)等が挙げられる。

[0074] パラジウム触媒としては、酢酸パラジウム、アセチルアセトンパラジウム、トリフルオロ酢酸パラジウム、二塩化パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、またはビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド等が挙げられる。

[0075] パラジウム触媒と同時に用いるホスフィン配位子としては、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(xantphos)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(dppf)、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル(BINAP)、ビス(ジフェニルホスフィノ)メタン(DPPM)、トリフェニルホスフィンまたは1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(DPPE)等を挙げることができる。

[0076] 溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等、またはこれらの混合物が挙げられる。

[0077] 反応温度は通常、室温～120℃程度であり、反応時間は通常、1～8時間程度である。

(D2工程)アシルヒドラジンとアミド化を行なう工程

化合物(D-II)から塩基存在下、対応するアシルヒドラジンを用いて、化合物(D-III)を得る工程である。

[0078] 塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、または水酸化ナトリウム等が挙げられる。添加剤として、N-ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)等が反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[0079] 溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等、またはこれらの混合物が挙げられる。

[0080] 反応温度は通常、0～60℃程度であり、反応時間は通常、1～12時間程度である。

(D3工程)環形成を行なう工程

化合物(D-III)から脱水剤を用いて、化合物(D-IV)を得る工程である。

[0081] 脱水剤としては、(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウムヒドロキシド分子内塩、塩化ホスホリル、ポリリン酸、硫酸、トリフェニルホスフィン/ヨウ素、トシル酸、トシルクロリド等が挙げられる。

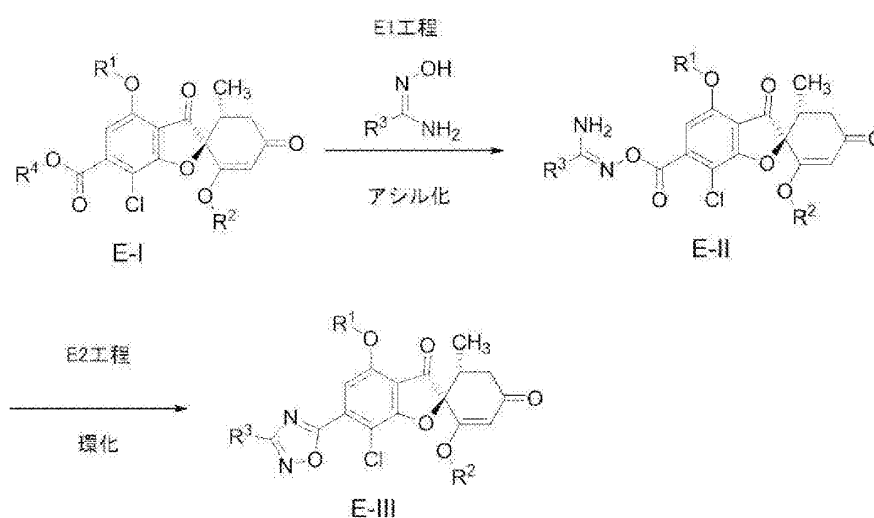
[0082] 溶媒としては、トルエン、アセトニトリル、ジクロロメタン等、または、これらの混合溶媒、あるいは無溶媒が挙げられる。

[0083] 反応温度は通常、0～100℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[E法]

E法は、化合物(E-I) (D法で使用する化合物(D-II)に相当する化合物) より本発明の化合物(E-III)を製造する方法である。

[0084] [化12]



[0085] [式中、R¹、R²、R³及びR⁴は、上記と同様の意味を示す。]

(E1工程)アミドオキシムとアシル化を行なう工程

化合物(E-I)から塩基存在下、対応するアミドオキシムを用いて、化合物(E-II)を得る工程である。

[0086] 塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、または水酸化ナトリウム等が挙げられ、添加剤として、N-ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)等が反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[0087] 溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、テトラヒド

ロフラン、アセトニトリル等、またはこれらの混合物が挙げられる。

[0088] 反応温度は通常、室温～80℃程度であり、反応時間は通常、1～12時間程度である。

(E2工程)環形成を行なう工程

化合物(E-II)を溶媒中、室温もしくは加熱下において攪拌することで化合物(E-III)を得る工程である。

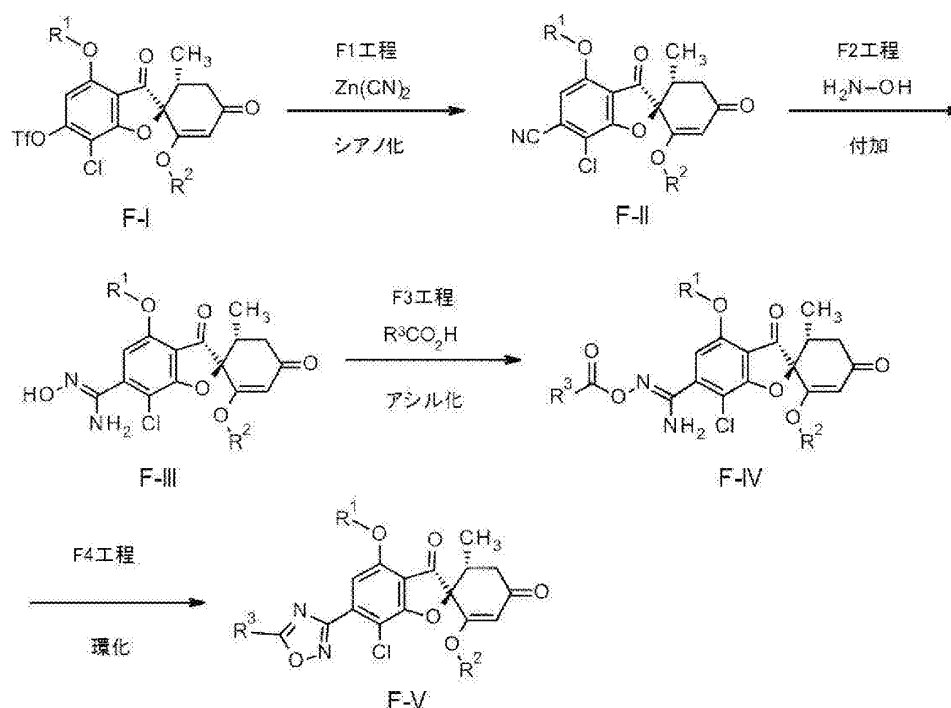
[0089] 溶媒としては、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等、またはこれらの混合物が挙げられる。

[0090] 反応温度は通常、室温～100℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[F法]

F法は、化合物(F-I) (C法で使用される化合物(C-II)に相当する化合物) より本発明の化合物(F-V)を製造する方法である。

[0091] [化13]



[0092] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及びTfは、上記と同様の意味を示す。]

(F1工程)遷移金属触媒を用いてシアノ化を行なう工程

化合物(F-I)からシアニ化亜鉛およびパラジウム触媒存在下、ホスフィンの存在下もしくは非存在下、化合物(F-II)を得る工程である。

[0093] パラジウム触媒としては、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、ビス[トリ(tert-ブチル)ホスフィン]パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ビス(トリフルオロアセトキシ)パラジウム等が挙げられる。

[0094] ホスフィンとしては、トリフェニルホスフィン、トリ(tert-ブチル)ホスフィン、トリ-o-トルイルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン、ジフェニルホスフィノブタン等が挙げられる。 溶媒としては、N-メチル-2-ピロリドンもしくはN,N-ジメチルホルムアミド等、またはこれらの混合物が挙げられる。

[0095] 反応温度は通常、80～120℃程度であり、反応温度は通常、1～8時間程度である。

(F2工程)ヒドロキシルアミンの付加を行なう工程

化合物(F-II)からヒドロキシルアミンを用いて、化合物(F-III)を得る工程である。

[0096] 溶媒としては、メタノール、エタノール、ジメチルスルホキシド、水等または、これらの混合溶媒が挙げられる。

[0097] 反応温度は通常、室温～100℃程度であり、反応温度は通常、0.5～24時間程度である。

(F3工程)オキシムをアシル化する工程

化合物(F-III)から縮合剤、塩基存在下、対応するカルボン酸を用いて、化合物(F-IV)を得る工程である。

[0098] 縮合剤としては、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルロニウムヘキサフルオロホスフェイト(HATU)、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリン(DMT-MM)、1-(3-ジメチルアミ

ノブロピル)-3-エチルカルボジイミド(WSC、又は、EDCI)等が挙げられる。

[0099] 塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

[0100] 添加剤として、N-ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)等が反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[0101] 溶媒としては、エタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、トルエン等、または、これらの混合溶媒を挙げることができる。

[0102] 反応温度は通常、室温～60℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

(F4工程)環形成を行なう工程

化合物(F-IV)を溶媒中、室温もしくは加熱下において攪拌することで化合物(F-V)を得る工程である。

[0103] 溶媒としては、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等、またはこれらの混合物が挙げられる。

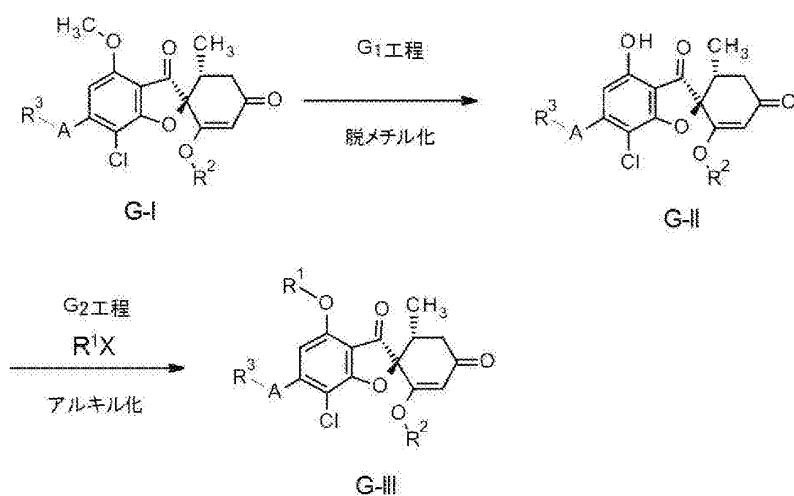
[0104] 反応温度は通常、60～120℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[G法]

G法は、化合物(G-I)より本発明の化合物(G-III)を製造する方法である。

[0105]

[化14]



[0106] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、A及びXは、上記と同様の意味を示す。]

(G1工程)脱メチル化する工程

化合物 (G-I) から、化合物 (G-II) を得る工程である。(B1工程)と同様の方法によって行うことができる。

(G2工程)アルキル化を行なう工程

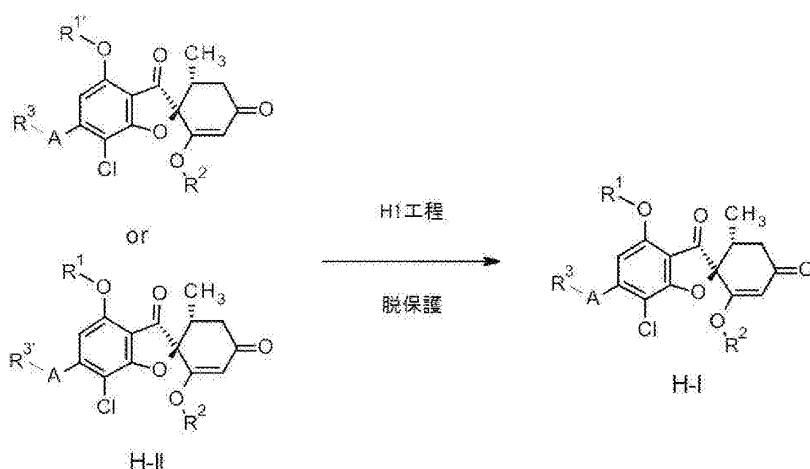
化合物 (G-II) から、化合物 (G-III) を得る工程である。(A2工程)と同様の方法によって行うことができる。

[H法]

H法は、化合物(H-II)から、本発明の化合物(H-I)を製造する方法である。 $\text{R}^{1'}$ 又は $\text{R}^{3'}$ に含まれる保護基を脱保護して、 R^1 又は R^3 に変換することにより行われる方法である。

[0107]

[化15]



[0108] [式中、R¹、R²、R³及びAは、上記と同様の意味を示す。R^{1'}及びR^{3'}は、保護されたR¹及びR³を示し、例えば、R¹がヒドロキシC1-C6アルキル基である場合には、テトラヒドロピラニル基、t-ブチルジメチルシリル基等の保護基で保護されているヒドロキシC1-C6アルキル基を示す。]

(H1工程)脱保護を行なう工程

(テトラヒドロピラニル(THP)基の場合)

テトラヒドロピラニル基で保護されたヒドロキシ基を含む化合物(H-I)から酸を用いて、化合物(H-II)を得る工程である。

[0109] 酸としては、塩酸、硫酸、塩酸-メタノール、塩酸-1,4-ジオキサン、塩酸-酢酸エチル、酢酸、p-トルエンスルホン酸、またはp-トルエンスルホン酸ピリジニウム等が挙げられる。

[0110] 溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、またはこれらの混合物等が挙げられる。

[0111] 反応温度は通常、0~80℃程度であり、反応時間は通常、0.5~24時間程度である。

(シリル基の場合)

本工程で、シリル基とは、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基等の一般的に合成に保護基として用いられるシリル基を示す。

[0112] シリル基で保護されたヒドロキシ基を含む化合物(H-I)から脱シリル化試薬

を用いて、化合物(H-II)を得る工程である。

[0113] 脱シリル化試薬としては、酸もしくはテトラブチルアンモニウムフロリド(TBAF)、フッ化水素、またはフッ化水素ピリジン等が挙げられる。

[0114] 酸としては、塩酸、硫酸、塩酸-メタノール、塩酸-1,4-ジオキサン、塩酸-酢酸エチル、酢酸、p-トルエンスルホン酸、またはトリフルオロ酢酸等を挙げることができ、触媒量で反応させることも可能である。

[0115] 溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、水等、またはこれらの混合物を挙げることができる。

[0116] 反応温度は通常、0~60℃程度であり、反応時間は通常、0.5~24時間程度である。

[0117] 上記の方法で製造された化合物は、公知の方法、例えば、抽出、沈殿、蒸留、クロマトグラフィー、分別再結晶、再結晶等により単離、精製することができる。

[0118] また、化合物又は製造の中間体が不斉炭素を有する場合には光学異性体が存在する。これらの光学異性体は、適切な塩と再結晶する分別再結晶(塩分割)やカラムクロマトグラフィー等の常法によって、それぞれの異性体を単離、精製することができる。ラセミ体から光学異性体を分割する方法の参考文献としては、J. Jacquesらの、「Enantiomers, Racemates and Resolution, John Wiley And Sons, Inc.」を挙げることができる。

(投与形態)

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節肉、静脈肉、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

[0119] 経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられが、このような固体組成物においては、1種又は2種以上の有効成分を、少なくとも1種の不活性な賦形剤、例えば乳糖、

マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、及び/又はメタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。その組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等のような崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

[0120] 経口投与のための液体組成物は、

薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノールを含む。その液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

[0121] 非経口投与のための注射剤は、

無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤を含有する。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール又はオリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、又はポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

[0122] 外用剤としては、

軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等を包含する。一般に用いられる軟膏基剤、ローション基剤、水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤等を含有する。例えば、軟膏又はローション基剤としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール

、白色ワセリン、サラシミツロウ、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸グリセリン、ステアリルアルコール、セチルアルコール、ラウロマクロゴール、セスキオレイン酸ソルビタン等が挙げられる。

[0123] 吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知の賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

(投与量)

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001-100mg/kg、好ましくは0.1-30mg/kg、更に好ましくは0.1-10mg/kgが適当であり、これを1回で、あるいは2回以上に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001-10mg/kgが適当で、1日1回または複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001-100mg/kgを1日1回または複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

(併用)

本発明では、その有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療剤又は予防剤と併用することができる。当該併用は、同時投与、或いは別個に連続して、若しくは所望の時間間隔をおいて投与してもよい。同時投与製剤は、配合剤であっても別個に製剤化されていてもよい。

(製剤例1) 散剤

本発明の塩又はその水和物 5g、乳糖 895gおよびトウモロコシデンプン 100gをブレンダーで混合することにより、散剤が得られる。

(製剤例2) 顆粒剤

本発明の塩又はその水和物 5g、乳糖865gおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロース100gを混合した後、10%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 300gを加えて練合する。これを押出造粒機を用いて造粒し、乾燥すると顆粒剤が得られる。

(製剤例3) 錠剤

本発明の塩又はその水和物 5g、乳糖 90g、トウモロコシデンプン 34g、結晶セルロース 20gおよびステアリン酸マグネシウム 1gをブレンダーで混合した後、錠剤機で打錠することにより、錠剤が得られる。

[0124] 本発明の化合物又はその薬理上許容される塩の薬理活性は、以下の試験により確認した。

(試験例)TNF- α 抑制率の測定

0.5%(w/v)のmethyl cellulose に懸濁した被験物質をマウスに100 mg/kgにて経口投与し、1時間後、lipopolysaccharide (LPS, Sigma-Aldrich, L2630(商品名)) 0.4mg/kgを腹腔内投与して炎症を惹起した。LPSを投与してから1時間後、イソフルラン麻酔下にて大静脈から採血し、血清分離剤入りチューブに採取した。室温で20-30分間静置した後、12,000 rpmで5分間、4度で遠心分離し、血清を採取した。その後、Mouse TNF- α ELISA Kit (Invitrogen, KMC3011C(商品名)) あるいは、Mouse TNF- α Immunoassay kit (PerkinElmer, AL505(商品名)) を用い、本キットのプロトコルに従って、血清中のTNF α の量を測定した。血清は、キット付属の希釈液で10倍希釈して用いた。

[0125] 被験物質のTNF- α 抑制率(%)については、以下の数式から算出した。

TNF- α 抑制率(%) = [(コントロール群のTNF- α 量) - (被験物質投与群のTNF- α 量)] $\times$ 100 / (コントロール群のTNF- α 量)

[0126]

[表1]

実施例番号	TNF α 抑制率 (%)
グリセオフルビン	19
1	62
2	71
3	65
4	73
5	70
6	55
7	65
8	38
9	65
10	58
11	61
12	61
13	82
14	24
15	55
16	62

実施例

[0127] 以下、実施例および試験例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

[0128] 以下の実施例において、核磁気共鳴（以下、 ^1H NMR）スペクトルは、テトラメチルシランを標準物質として、ケミカルシフト値を δ 値(ppm)にて記載した。分裂パターンは一重線をs、二重線をd、三重線をt、四重線をq、多重線をm、ブロードをbrで示した。

(実施例1)

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(1a)

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-ヒドロキシ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-6-hydroxy-3', 4-dimethoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

(+)-グリセオフルビン(CAS number:126-07-8、製品コード:G0384(東京化成工業))(50 g)、ヨウ化カリウム(23.5 g)、18-クラウン6-エーテル(41.2 g)をピリジン(500 mL)に溶解し120℃にて9時間攪拌し、室温にて終夜放置した。

[0129] 反応混合物を濃縮し、4%重曹水を加え酢酸エチルで2回洗浄した。水層を1 mol/l塩酸で中和し酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：ジクロロメタン／エタノール=99／1(V/V)〕にて精製し、19.4 gの粗生成物を得た。

[0130] 酢酸エチルを加え固体化させた後濾取し標記化合物15.2 g(収率：32%)を白色固体として得た。

(1b)

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-6-(2-hydroxyethoxy)-3', 4-dimethoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例1(1a)の(2S, 5' R)-7-クロロ-6-ヒドロキシ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン(0.1 g)をN, N-ジメチルホルムアミド(3 mL)に溶解し、2-ブロモエタノール(0.0738 g)、炭酸カリウム(0.102 g)を加え、100℃にて6時間攪拌した。

[0131] 反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：酢酸エチル〕にて精製し、標記化合物38 mg(収率：34%)を薄黄色固体として得た。

(実施例2)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-6-(2-メトキシエトキシ)-5'-メチル-ス

スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン
(2S,5'R)-7-chloro-3',4-dimethoxy-6-(2-methoxyethoxy)-5'-methyl-spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

実施例1(1a)の(2S,5'R)-7-クロロ-6-ヒドロキシ-3',4-ジメトキシ-5'-メチルスピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン(30 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)に溶解し、2-ブロモエチルメチルエーテル(136 mg)、炭酸カリウム(135 mg)を加え80℃にて6時間攪拌した。

[0132] 反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：酢酸エチル〕にて精製し、標記化合物20 mg(収率：57%)を白色固体として得た。

(実施例3)

(2S,5'R)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(1-メチルピラゾール-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン
(3a)

[(2S,5'R)-7-クロロ-1',4-ジメトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-イル] トリフルオロメタンスルフォネート

[(2S,5'R)-7-chloro-1',4-dimethoxy-5'-methyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-cyclohexene]-6-yl] trifluoromethanesulfonate

実施例1(1a)の(2S,5'R)-7-クロロ-6-ヒドロキシ-3',4-ジメトキシ-5'-メチルスピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン(20 g)をジクロロメタン(300 mL)に溶解し、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(25.3 g)、トリエチルアミン(20.6 mL)を加え室温にて終夜放置した。

[0133] 反応液をジクロロメタンで希釈し有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を

、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝8／2－3／7(V/V)〕にて精製し、標記化合物23.5 g(収率：85%)を白色固体として得た。

(3b)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(1-メチルピラゾール-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-3', 4-dimethoxy-5'-methyl-6-(1-methylpyrazol-3-yl)spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例3(3a)の[(2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-イル] トリフルオロメタンスルフォナート(76 mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(1.6 mL)に溶解させ、1-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.0403 g)、炭酸カリウム(0.0669 g)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物(0.0131 g)を室温にて加え、80℃にて3時間攪拌した。

[0134] 反応温度を室温に戻した後反応混合物を酢酸エチルで希釈し、不溶物をろ過した。ろ液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝1／1－0／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物27 mg(収率：42%)を白色固体として得た。

(実施例4)

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-(1-エチルピラゾール-3-イル)-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-6-(1-ethylpyrazol-3-yl)-3', 4-dimethoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例3(3a)の[(2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-イル] トリフルオロメ

タンスルフォナート (0.5 g) をトルエン (10 mL) に溶解し、1-エチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (0.283 g)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II) (0.167 g)、飽和炭酸水素ナトリウム水 (5 mL) を加え 90°C にて 2 時間攪拌した。

[0135] 反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1-0/1(V/V)] にて精製し、標記化合物 266 mg (収率: 60%) を白色固体として得た。

(実施例5)

(2S,5'R)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(5a)

(2,4,6-トリクロロフェニル) (2S,5'R)-7-クロロ-1',4-ジメトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート

(2,4,6-trichlorophenyl) (2S,5'R)-7-chloro-1',4-dimethoxy-5'-methyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-cyclohexene]-6-carboxylate

実施例3(3a)の[(2S,5'R)-7-クロロ-1',4-ジメトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-イル]トリフルオロメタンスルフォナート (20 g) をトルエン (200 mL) に溶解し、酢酸パラジウム(II) (0.477 g)、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 (2.46 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (14.8 mL) を加え 80°C に加熱した。ギ酸 2,4,6-トリクロロフェニル (12.5 g) を3回にわけ30分おきに加えた。

[0136] 80°C にて 30 分攪拌後、反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾

燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝7／3－3／7(V/V)〕にて精製し、標記化合物19.5 g(収率：84%)を白色固体として得た。

(5b)

(2S, 5' R)-N'-アセチル-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド

(2S, 5' R)-N'-acetyl-7-chloro-1', 4-dimethoxy-5'-methyl-3, 3'-dioxo-spiro[benzofuran-2, 6'-cyclohexene]-6-carbohydrazide

実施例5(5a)の(2, 4, 6-トリクロロフェニル) (2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート(35 g)をジクロロメタン(400 mL)に溶解し、3H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-オール(8.72 g)、アセトヒドラジド(純度：90%、7.12 g)、4-ジメチルアミノピリジン(0.783 g)、トリエチルアミン(26.8 mL)を加え室温にて終夜放置した。

[0137] 反応液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝0／10－1／9(V/V)〕にて精製し、標記化合物23.4 g(収率：86%)を白色固体として得た。

(5c)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-3', 4-dimethoxy-5'-methyl-6-(5-methyl-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl)spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例5(5b)の(2S, 5' R)-N'-アセチル-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド(0.25 g)を、トルエン(5 mL)及び無水1, 4-ジオキサン(5 mL)に溶解し、(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウムヒドロキ

シド分子内塩(0.169 g)を加え、60℃にて1時間攪拌した。

[0138] 反応混合物に水を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=1／1-0／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物49 mg(収率：20%)を白色固体として得た。

(実施例6)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(6a)

[(Z)-1-アミノエチリデンアミノ] (2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート

[(Z)-1-aminoethylideneamino] (2S, 5' R)-7-chloro-1', 4-dimethoxy-5'-methyl-3, 3'-dioxo-spiro[benzofuran-2, 6'-cyclohexene]-6-carboxylate

実施例5(5a)の(2, 4, 6-トリクロロフェニル) (2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート(3 g)をジクロロメタン(50 mL)に溶解し、N'-ヒドロキシエタンイミドアミド(0.488 g)、3H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-オール(0.748 g)、4-ジメチルアミノピリジン(0.0671 g)、トリエチルアミン(2.28 mL)を加え室温にて終夜放置した。

[0139] 反応液を酢酸エチルで希釈し有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=80／20-0／100(V/V)〕にて精製し、標記化合物2.32 g(収率：定量的)を白色固体として得た。

(6b)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-3', 4-dimethoxy-5'-methyl-6-(3-methyl-1, 2, 4-oxadiazol-5-yl)spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例6(6a)の[(Z)-1-アミノエチリデンアミノ] (2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート(0.95 g)をトルエン(20 mL)に溶解し110℃にて6時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=8／2-3／7(V/V)〕にて精製し、n-ヘキサンおよび酢酸エチルによりトリチュレーションし、標記化合物756 mg(収率：83%)を白色固体として得た。

(実施例7)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(7a)

(2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボニトリル

(2S, 5' R)-7-chloro-1', 4-dimethoxy-5'-methyl-3, 3'-dioxo-spiro[benzofuran-2, 6'-cyclohexene]-6-carbonitrile

実施例3(3a)の[(2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-イル] トリフルオロメタンスルフォナート(1 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)に溶解しテトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(0)(0.245 g)、シアン化亜鉛(0.499 g)を加え90℃にて5時間攪拌した。

[0140] 反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶

媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝8／2－3／7(V/V)〕にて精製し、標記化合物 540 mg(収率：73%)を薄黄色固体として得た。

(7b)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-3', 4-dimethoxy-5'-methyl-6-(5-methyl-1, 2, 4-oxadiazol-3-yl)spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例7(7a)の(2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボニトリル(0.54 g)をエタノール(10 mL)に溶解し、50%ヒドロキシルアミン溶液(0.19 mL)を加え90℃にて6時間攪拌した。

[0141] 反応液を濃縮しトルエンで2回共沸した。残渣をジクロロメタン(20 mL)に溶解し酢酸(0.0891 mL)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.299 g)、3H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-オール(0.0424 g)、トリエチルアミン(0.652 mL)を加え室温にて5時間攪拌した。

[0142] 反応液をジクロロメタンで希釈し有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝1／1－0／1(V/V)〕にて粗精製した。得られた粗生成物をトルエン(5 mL)に懸濁させ100℃にて7時間攪拌した。

[0143] 反応混合物に水を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝7／3－2／8(V/V)〕にて精製し、標記化合物 34 mg(収率：5.4%、3工程)を白色固体として得た。

(実施例8)

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(8a)

(2S, 5' R)-7-クロロ-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロパノイル)-1',4-ジメトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド

(2S, 5' R)-7-chloro-N'-(2-hydroxy-2-methyl-propanoyl)-1',4-dimethoxy-5'-methyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-cyclohexene]-6-carbohydrazide

実施例5(5a)の(2,4,6-トリクロロフェニル) (2S, 5' R)-7-クロロ-1',4-ジメトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート(0.5 g)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノヒドラジド(0.162 g)、3H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-オール(0.125 g)、4-ジメチルアミノピリジン(0.0224 g)、トリエチルアミン(0.639 mL)を加え室温にて終夜放置した。

[0144] 減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝0／10－1／9(V/V)〕にて精製し、標記化合物415 mg(収率：97%)を白色固体として得た。

(8b)

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-6-[5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3',4-dimethoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

実施例8(8a)の(2S, 5' R)-7-クロロ-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロパノイル)-1',4-ジメトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2,6'-

シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド(0.415 g)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.62 mL)、p-トルエンスルホニル クロリド(0.254 g)を加え室温にて2時間攪拌した。

[0145] 反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝0／10－1／9(V/V)〕にて精製し、標記化合物141 mg(収率：35%)を白色固体として得た。

(実施例9)

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-[5-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(9a)

(2S)-2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシプロパンヒドラジド

(2S)-2-tetrahydropyran-2-yloxypropanehydrazide

メチル (2S)-2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシプロパノアート (CAS Registry Number:153829-63-1, J. Org. Chem. 1991, 56, 1088-1093.)(2.2 g)をエタノール(8 mL)に溶解しヒドラジン－水和物(1.8 g)を加え室温にて終夜放置した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝0／10－1／9(V/V)〕にて精製し、標記化合物1.6 g(収率：73%)を白色固体として得た。

(9b)

(2S, 5' R)-7-クロロ-1',4-ジメトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-N'-[(2S)-2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシプロパノイル]スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド

(2S, 5' R)-7-chloro-1',4-dimethoxy-5'-methyl-3,3'-dioxo-N'-[(2S)-2-tetrahydropyran-2-yloxypropanoyl]spiro[benzofuran-2,6'-cyclohexene]-6-carbohydrazide

実施例5(5a)の(2,4,6-トリクロロフェニル)(2*S*,5'*R*)-7-クロロ-1',4-ジメトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート(0.5 g)を、ジクロロメタン(10 mL)に溶解し、実施例9(9a)の(2*S*)-2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシプロパンヒドラジド(0.258 g)、3*H*-1,2,3-トリアゾロ[4,5-*b*]ピリジン-3-オール(0.125 g)、4-ジメチルアミノピリジン(0.0112 g)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(0.478 mL)を加え室温にて終夜放置した。

- [0146] 反応混合物を水に注ぎ、1mol/L塩酸で中和し反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：*n*-ヘキサン／酢酸エチル=1／1-0／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物490 mg(収率：定量的)を白色固体として得た。

(9c)

(2*S*,5'*R*)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-6-[5-[(1*S*)-1-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2*S*,5'*R*)-7-chloro-3',4-dimethoxy-5'-methyl-6-[5-[(1*S*)-1-tetrahydropyran-2-yloxyethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

実施例9(9b)の(2*S*,5'*R*)-7-クロロ-1',4-ジメトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-*N'*-[(2*S*)-2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシプロパノイル]スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド(0.49 g)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.637 mL)、*p*-トルエンスルホンクロリド(0.209 g)を加え室温にて3時間攪拌した。

- [0147] 反応混合物を水に注ぎ、1mol/L塩酸で中和し反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：*n*-ヘキサン／酢酸エチル=1／1-0／1(V/V)〕にて

精製し、標記化合物452 mg(収率：95%)を白色固体として得た。

(9d)

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-[5-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-6-[5-[(1S)-1-hydroxyethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3',4-dimethoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

実施例9(9c)の(2S, 5' R)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-6-[5-[(1S)-1-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン(0.452 g)をエタノール(4 mL)に溶解し水(1 mL)、p-トルエンスルホン酸一水和物(0.0828 g)を加え50℃にて1時間攪拌した。

[0148] 反応混合物を水に注ぎ1mol/L塩酸を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル=0／1-1／19(V/V)〕にて精製し、標記化合物119 mg(収率：31%)を白色固体として得た。

(実施例10)

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-[5-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(10a)

(2R)-2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシプロパンヒドラジド

(2R)-2-tetrahydropyran-2-yloxypropanehydrazide

メチル (2R)-2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシプロパノアート (CAS Registry Number:124508-74-3, Tetrahedron, 2012, 68, 2068-2073.)(1.6 g)をエタノール(8 mL)に溶解し、ヒドラジン一水和物(1.2 mL)を加え90℃にて

4時間撹拌した。

[0149] 終夜室温にて放置後、90℃にて10時間撹拌した。更に終夜室温にて放置後90℃にて10時間撹拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝0／10－1／9(V/V)〕にて精製し、標記化合物1 g(収率：62%)を白色固体として得た。

(10b)

(2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-N'-[(2R)-2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシプロパノイル]スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド

(2S, 5' R)-7-chloro-1', 4-dimethoxy-5'-methyl-3, 3'-dioxo-N'-[(2R)-2-tetrahydropyran-2-yloxypropanoyl]spiro[benzofuran-2, 6'-cyclohexene]-6-carbohydrazide

実施例5(5a)の(2, 4, 6-トリクロロフェニル) (2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート(0.5 g)を、ジクロロメタン(10 mL)に溶解し、実施例10(10a)の(2R)-2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシプロパンヒドラジド(0.19 g)、3H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-オール(0.124 g)、4-ジメチルアミノピリジン(0.0112 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.478 mL)を加え室温にて終夜放置した。

[0150] 反応混合物を水に注ぎ1mol/L塩酸で中和し、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝0／10－1／9(V/V)〕にて精製し、標記化合物460 mg(収率：94%)を白色固体として得た。

(10c)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-[5-[(1R)-1-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]スピロ[ベン

ゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-chloro-3',4-dimethoxy-5'-methyl-6-[5-[(1R)-1-tetrahydropyr
an-2-yloxyethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-
2-ene]-1',3-dione

実施例10(10b)の(2S,5'R)-7-クロロ-1',4-ジメトキシ-5'-メチル-3,3'-ジ
オキソ-N'-[(2R)-2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシプロパノイル]スピロ[
ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド(0.46 g)をシクロ
ロメタン(5 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.598 mL)、p-トルエンスルホ
ニル クロリド(0.196 g)を加え室温にて2時間攪拌した。

[0151] 反応混合物を水に注ぎ1mol/L塩酸で中和し、反応混合物を酢酸エチルで抽
出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥
した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマ
トグラフィー〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=1／1-0／1(V/V)〕にて
精製し、標記化合物315 mg(収率：71%)を白色固体として得た。

(10d)

(2S,5'R)-7-クロロ-6-[5-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1,3,4-オキサジアゾー
ル-2-イル]-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロ
ヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-chloro-6-[5-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3'
,4-dimethoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dio
ne

実施例10(10c)の(2S,5'R)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-6-[5-[(1
R)-1-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-
イル]スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン(0.315
g)をエタノール(4 mL)に溶解し、水(1 mL)、p-トルエンスルホン酸一水和物(
0.0577 g)を加え50℃にて1時間攪拌した。

[0152] 反応混合物を水に注ぎ1mol/L塩酸を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出
した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し

た。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝0／10－1／19(V/V)〕にて精製し、標記化合物112 mg(収率：42%)を白色固体として得た。

(実施例11)

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-エトキシ-6-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-3'-メトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(11a)

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-ヒドロキシ-6-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-3'-メトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-4-hydroxy-6-[5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl]-3'-methoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

マグネシウム、削り状(0.41 g)をジエチルエーテル(60 mL)に加えヨウ素(3.9 g)を3回にわけ20分おきに加えた。室温にて1時間攪拌後、実施例8(8b)の(2S, 5' R)-7-クロロ-6-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン(6.3 g)、トルエン(150 mL)を加え90℃にて7時間攪拌した。

[0153] 反応混合物に水を加え1mol/L塩酸で中和後、飽和重曹水で弱アルカリ性にし、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を1mol/L塩酸および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝1／10－1／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物2.7 g(収率：44%)を白色固体として得た。

(11b)

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-エトキシ-6-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1, 3,

4-オキサジアゾール-2-イル]-3'-メトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-chloro-4-ethoxy-6-[5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3'-methoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

実施例11(11a)の(2S,5'R)-7-クロロ-4-ヒドロキシ-6-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3'-メトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン(0.3 g)を、N,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)に溶解し炭酸カリウム(0.191 g)、ヨードエタン(0.0827 mL)を加え、80℃にて2時間撹拌した。

[0154] 反応混合物を水に注ぎ1mol/L塩酸で中和し、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=6／4-1／9(V/V)〕にて精製し、標記化合物42 mg(収率：13%)を白色固体として得た。

(実施例12)

(2S,5'R)-7-クロロ-4-エトキシ-6-[5-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3'-メトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-chloro-4-ethoxy-6-[5-[(1S)-1-hydroxyethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3'-methoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

マグネシウム、削り状(0.073 g)をジエチルエーテル(20 mL)に加えヨウ素(0.70 g)を少量加え室温にて10分撹拌した。更にヨウ素(0.70 g)を3回にわけ20分おきに加えた。室温にて30分撹拌後トルエン(50 mL)、実施例9(9c)の(2S,5'R)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-6-[5-[(1S)-1-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン(1.3 g)を加え80℃にて8時間

攪拌した。

[0155] 反応混合物に水を加え、1mol/l塩酸で中和し反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

[0156] 減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)に溶解し炭酸カリウム(1.36 g)、ヨードエタン(0.485 mL)を加え80℃にて1時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ1mol/l塩酸で中和し、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=7／3-2／8(V/V)〕にて精製し、得られた固体を、n-ヘキサンおよび酢酸エチルによりトリチュレーションし、標記化合物122 mg(収率：13%)を白色固体として得た。

(実施例13)

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-[3-(1-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(13a)

2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシプロパンニトリル

2-tetrahydropyran-2-yloxypropanenitrile

2-ヒドロキシプロパンニトリル(5.0 g)をジクロロメタン(150 mL)に溶解させ、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(7.7 g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(1.3 g)を加え室温にて14時間攪拌した。反応液にトリエチルアミンを加えた後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=97／3-7／3(V/V)〕にて精製し、標記化合物を2種類のジアステレオマーとしてそれぞれ5.7 g(収率：52%)、2.5 g(収率：23%)を薄黄色固体として得た。

(13b)

N'-ヒドロキシ-2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシプロパンアミジン

N'-hydroxy-2-tetrahydropyran-2-yloxy-propanamidine

実施例13 (13a) で得られた一方のジアスレテオマーの2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシプロパンニトリル(5.6 g)をエタノール(36 mL)に溶解させ、50%ヒドロキシルアミン溶液(4.3 mL)を加え、80°Cに加熱して5時間攪拌した。室温に戻した後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1-1/0(V/V)〕にて精製し、標記化合物5.0 g(収率：74%)を薄黄色固体として得た。

(13c)

[(Z)-(1-アミノ-2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ-プロピリデン)アミノ]
(2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート

[(Z)-(1-amino-2-tetrahydropyran-2-yloxy-propylidene)amino] (2S, 5' R)-7-chloro-1', 4-dimethoxy-5'-methyl-3, 3'-dioxo-spiro[benzofuran-2, 6'-cyclohexene]-6-carboxylate

実施例5(5a)の(2, 4, 6-トリクロロフェニル) (2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート(0.5 g)を、ジクロロメタン(10 mL)に溶解し、実施例13(13b)のN'-ヒドロキシ-2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ-プロパンアミジン(0.207 g)、3H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-オール(0.125 g)、4-ジメチルアミノピリジン(0.0112 g)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.478 mL)を加え室温にて5時間攪拌した。

[0157] 反応混合物を水に注ぎ1mol/L塩酸で中和し、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1-0/1(V/V)〕にて精製し、標記化合物410 mg(収率：83%)を白色固体として得た。

(13d)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-[3-(1-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]スピロ[ベンゾフ

ラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-chloro-3',4-dimethoxy-5'-methyl-6-[3-(1-tetrahydropyran-2-yloxyethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

実施例13(13c)の

[(Z)-(1-アミノ-2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ-プロピリデン)アミノ]
(2S,5'R)-7-クロロ-1',4-ジメトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート(0.41 g)をトルエン(5 mL)に溶解し110°Cにて7時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1-1/9(V/V)] にて精製し、標記化合物375 mg(収率: 95%)を白色固体として得た。

(13e)

(2S,5'R)-7-クロロ-6-[3-(1-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-chloro-6-[3-(1-hydroxyethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-3',4-dimethoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

実施例13(13d)の(2S,5'R)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-6-[3-(1-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン(0.375 g)をエタノール(4 mL)に溶解しp-トルエンスルホン酸一水和物(0.0687 g)、水(1 mL)を加え室温にて8時間攪拌した。

[0158] 反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1-0/1(V/V)] にて精製し、標記化合物195 mg(収率: 62%)を白色固体として得た。

(実施例14)

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(14a)

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-ヒドロキシ-3', 6-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-4-hydroxy-3', 6-dimethoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

マグネシウム、削り状(1.03 g)をジエチルエーテル(50 mL)に加えヨウ素(8.63 g)を1時間かけ少量ずつ加えた。室温にて30分攪拌後トルエン(100 mL)、(+)-グリセオフルピン(10 g)を加え80℃にて3時間攪拌した。

[0159] 反応混合物に水を加え、1mol/L塩酸で中和し反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=1／1-0／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物7.8 g(収率：81%)を白色固体として得た。

(14b)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 6-ジメトキシ-5'-メチル-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-3', 6-dimethoxy-5'-methyl-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethoxy)spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例14(14a)の(2S, 5' R)-7-クロロ-4-ヒドロキシ-3', 6-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン(5.1 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(60 mL)に溶解し2-(2-ブロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(3.8 g)、炭酸カリウム(6.2 g)を加え80℃にて7時間攪拌した。

[0160] 反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝8／2－3／7(V/V)〕にて精製し、標記化合物 6.9 g(収率：98%)を白色固体として得た。

(14c)

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-ヒドロキシ-3'-メトキシ-5'-メチル-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-6-hydroxy-3'-methoxy-5'-methyl-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethoxy)spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

実施例14(14b)の(2S, 5' R)-7-クロロ-3',6-ジメトキシ-5'-メチル-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン(6.9 g)を、ピリジン(70 mL)に溶解し、18-クラウン6-エーテル(4.3 g)、ヨウ化カリウム(2.5 g)を加え120℃にて8時間撹拌した。

[0161] 反応液を濃縮し反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝1／1－0／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物 3.8 g(収率：57%)を白色固体として得た。

(14d)

[(2S, 5' R)-7-クロロ-1'-メトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-イル] トリフルオロメタンスルフォナート

[(2S, 5' R)-7-chloro-1'-methoxy-5'-methyl-3,3'-dioxo-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethoxy)spiro[benzofuran-2,6'-cyclohexene]-6-yl] trifluoromethanesulfonate

実施例14(14c)の(2S, 5' R)-7-クロロ-6-ヒドロキシ-3'-メトキシ-5'-メチル-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン(3.8 g)をジクロロメタン(40 mL)に溶解しトリエチルアミン(2.9 mL)、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(3.6 g)を加え室温にて終夜放置した。

[0162] 反応液をジクロロメタンで希釈し有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝8／2－4／6(V/V)〕にて精製し、標記化合物3.2 g(収率：65%)を白色固体として得た。

(14e)

(2, 4, 6-トリクロロフェニル) (2S, 5' R)-7-クロロ-1'-メトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート

(2, 4, 6-trichlorophenyl) (2S, 5' R)-7-chloro-1'-methoxy-5'-methyl-3, 3'-dioxo-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethoxy)spiro[benzofuran-2, 6'-cyclohexene]-6-carboxylate

実施例14(14d)の[(2S, 5' R)-7-クロロ-1'-メトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-イル] トリフルオロメタンスルフォナート(1 g)をトルエン(200 mL)に溶解し酢酸パラジウム(II)(0.0192 g)、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(0.0989 g)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.596 mL)を加え80℃に加熱した。

[0163] ぎ酸2, 4, 6-トリクロロフェニル(0.501 g)を3回に分け10分おきに加えた。80℃にて30分攪拌後室温に戻し反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝8／2－4／6(V/V)〕にて精製し

、標記化合物850 mg(収率：75%)を白色固体として得た。

(14f)

(2S, 5' R)-N'-アセチル-7-クロロ-1'-メトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド

(2S, 5' R)-N'-acetyl-7-chloro-1'-methoxy-5'-methyl-3, 3'-dioxo-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethoxy)spiro[benzofuran-2, 6'-cyclohexene]-6-carbohydrazide

実施例14(14e)の(2, 4, 6-トリクロロフェニル) (2S, 5' R)-7-クロロ-1'-メトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート(0.4 g)をジクロロメタン(20 mL)に溶解し、アセトヒドラジン(純度：90%, 0.0673 g)、3H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-オール(0.0824 g)、4-ジメチルアミノピリジン(0.0148 g)、トリエチルアミン(0.254 mL)を加え室温にて終夜放置した。

[0164] 反応混合物を水に注ぎ、1mol/L塩酸で中和し反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル=0／10-1／9(V/V)〕にて精製し、標記化合物280 mg(収率：86%)を白色固体として得た。

(14g)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-3'-methoxy-5'-methyl-6-(5-methyl-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl)-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethoxy)spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例14(14f)の(2S, 5' R)-N'-アセチル-7-クロロ-1'-メトキシ-5'-メチル-

3,3'-ジオキソ-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド(0.28 g)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、p-トルエンスルホニル クロリド(0.149 g)、トリエチルアミン (0.364 mL)を加え室温にて3時間撹拌した。

[0165] 反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=1／1-0／1(V/V)] にて精製し、標記化合物202 mg(収率：75%)を白色固体として得た。

(14h)

(2S,5'R)-7-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-chloro-4-(2-hydroxyethoxy)-3'-methoxy-5'-methyl-6-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

実施例14(14g)の(2S,5'R)-7-クロロ-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン(0.202 g)をエタノール(2 mL)に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物(0.037 g)、水(5 mL)を加え50℃にて2時間撹拌した。

[0166] 反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル=0／10-1／9(V/V)] にて精製し、標記化合物39 mg(収率：23%)を白色固体として得た。

(実施例15)

(2S,5'R)-7-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(3

-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(15a)

[(Z)-1-アミノエチリデンアミノ] (2S,5'R)-7-クロロ-1'-メトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート

[(Z)-1-aminoethylideneamino] (2S,5'R)-7-chloro-1'-methoxy-5'-methyl-3,3'-dioxo-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethoxy)spiro[benzofuran-2,6'-cyclohexene]-6-carboxylate

実施例14(14e)の(2,4,6-トリクロロフェニル) (2S,5'R)-7-クロロ-1'-メトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート(0.45 g)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、N'-ヒドロキシエタンイミドアミド(0.0758 g)、3H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-オール(0.0928 g)、4-ジメチルアミノピリジン(0.00833 g)、トリエチルアミン(0.285 mL)を加え室温にて終夜放置した。

[0167] 反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル=0／10-1／9(V/V)〕にて精製し、標記化合物345 mg(収率：94%)を白色固体として得た。

(15b)

(2S,5'R)-7-クロロ-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-chloro-3'-methoxy-5'-methyl-6-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethoxy)spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

実施例15(15a)の[(Z)-1-アミノエチリデンアミノ] (2S, 5' R)-7-クロロ-1'-メトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート(0.345 g)をトルエン(5 mL)に懸濁し100℃にて5時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝1／10／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物283 mg(収率：85%)を白色固体として得た。

(15c)

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-4-(2-hydroxyethoxy)-3'-methoxy-5'-methyl-6-(3-methyl-1, 2, 4-oxadiazol-5-yl)spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例15(15b)の(2S, 5' R)-7-クロロ-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン(0.283 g)をエタノール(2 mL)に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物(0.0518 g)、水(5 mL)を加え50℃にて3時間攪拌した。

[0168] 反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝0／10＝1／9(V/V)〕にて精製し、標記化合物128 mg(収率：54%)を白色固体として得た。

(実施例16)

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(16a)

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-ヒドロキシ-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-4-hydroxy-3'-methoxy-5'-methyl-6-(5-methyl-1, 2, 4-oxadiazol-3-yl)spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例7(7b)の(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン(2.3 g)をトルエン(20 mL)、エーテル(40 mL)の混合溶媒に溶解しヨウ化マグネシウム(1.52 g)を加え、80℃にて5時間攪拌した。反応混合物に水を加え4N塩酸で中和後、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：石油エーテル／酢酸エチル＝1／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物1.7 g(収率:64%)を黄色固体として得た。

(16b)

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-4-(2-hydroxyethoxy)-3'-methoxy-5'-methyl-6-(5-methyl-1, 2, 4-oxadiazol-3-yl)spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

塩化パラジウム(0.45 mg)を水(2 mL)に溶解しテトラブチルアンモニウムブロミド(10.3 mg)、炭酸カリウム(4.42 mg)を加えた。60℃にて15分間攪拌後、実施例16(16a)の(2S, 5' R)-7-クロロ-4-ヒドロキシ-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン(50 mg)、オキシラン(28.1 mg)を加え、60℃にて12時間攪拌した。

[0169] 反応混合物を水に注ぎ、反応混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、薄層クロマトグラフィー〔展開溶媒：酢酸エチル〕にて精製し、標記化合物16 mg(収率:29%)を黄色固体として得た。

[0170] 以下に、実施例に記載の化合物の構造式とその物理化学的データをまとめた。

[0171] [表2]

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
1(1a)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 12.04(1H, brs), 6.28(1H, s), 5.59(1H, s), 3.81(3H, s), 3.63(3H, s), 2.83-2.73(1H, m), 2.68(1H, dd, J =16.6, 13.2Hz), 2.34(1H, dd, J =16.6, 4.9Hz), 0.81(3H, d, J =6.8Hz).
1(1b)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 6.15(1H, s), 5.55(1H, s), 4.28(2H, t, J =4.8Hz), 4.10-4.04(2H, m), 3.97(3H, s), 3.62(3H, s), 3.04(1H, dd, J =16.6, 13.2Hz), 2.89-2.80(1H, m), 2.44(1H, dd, J =16.6, 4.9Hz), 2.10(1H, t, J =6.4Hz), 0.97(3H, d, J =6.4Hz). MS(ESI) m/z :383 ($M + H$) $^+$
2		$^1\text{H NMR}$ (400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 6.19(1H, s), 5.54(1H, s), 4.31(2H, t, J =4.4Hz), 3.95(3H, s), 3.85(2H, t, J =4.4Hz), 3.61(3H, s), 3.50(3H, s), 3.04(1H, dd, J =16.6, 13.7Hz), 2.89-2.79(1H, m), 2.43(1H, dd, J =16.6, 4.4Hz), 0.96(3H, d, J =6.8Hz). MS(ESI) m/z :397 ($M + H$) $^+$
3(3a)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 6.54(1H, s), 5.58(1H, s), 3.99(3H, s), 3.65(3H, s), 2.97(1H, dd, J =16.6, 13.2Hz), 2.93-2.81(1H, m), 2.48(1H, dd, J =16.1, 4.4Hz), 0.98(3H, d, J =6.8Hz).
3(3b)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 7.49(1H, d, J =2.4Hz), 7.12(1H, s), 7.01(1H, d, J =2.4Hz), 5.57(1H, s), 4.02(3H, s), 4.02(3H, s), 3.63(3H, s), 3.05(1H, dd, J =16.6, 13.3Hz), 2.95-2.82(1H, m), 2.46(1H, dd, J =16.6, 4.3Hz), 0.99(3H, d, J =6.7Hz). MS(ESI) m/z :403 ($M + H$) $^+$
4		$^1\text{H NMR}$ (400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 7.53(1H, d, J =2.4Hz), 7.14(1H, s), 7.01(1H, d, J =2.4Hz), 5.57(1H, s), 4.29(2H, q, J =7.3Hz), 4.03(3H, s), 3.64(3H, s), 3.05(1H, dd, J =16.6, 13.3Hz), 2.94-2.83(1H, m), 2.47(1H, dd, J =16.6, 4.9Hz), 1.58(3H, t, J =7.3Hz), 1.00(3H, d, J =6.4Hz). MS(ESI) m/z :417 ($M + H$) $^+$

[0172] [表3]

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
5(5a)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)=7.48(2H, s), 7.23(1H, s), 5.59(1H, s), 4.05(3H, s), 3.65(3H, s), 3.00 (1H, dd, J=16.1, 13.2Hz), 2.95-2.82(1H, m), 2.50(1H, dd, J=16.1, 4.4Hz), 1.00(3H, d, J=6.8Hz).
5(5b)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)=9.00(1H, brd, J=5.4Hz), 8.59(1H, brd, J=5.4Hz), 6.88(1H, s), 5.58(1H, s), 4.00(3H, s), 3.64(3H, s), 2.99 (1H, dd, J=16.6, 13.2Hz), 2.92-2.83(1H, m), 2.48(1H, dd, J=16.6, 4.4Hz), 2.17(3H, s), 0.96(3H, d, J=6.4Hz).
5(5c)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)=7.23(1H, s), 5.59(1H, s), 4.04(3H, s), 3.65(3H, s), 3.05-2.97(1H, m), 2.95-2.86(1H, m), 2.71(3H, s), 2.53-2.45(1H, m), 1.00(3H, d, J=6.9Hz). MS(ESI) m/z:405 (M + H) ⁺ .
6(6a)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 6.96(1H, s), 5.57(1H, s), 5.03 (2H, brs), 4.00(3H, s), 3.64(3H, s), 3.00(1H, dd, J=16.6, 13.2Hz), 2.93-2.83(1H, m), 2.48(1H, dd, J=16.6, 4.4Hz), 2.08(3H, s), 0.98(3H, d, J=6.4Hz).
6(6b)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7.24(1H, s), 5.59(1H, s), 4.05(3H, s), 3.65(3H, s), 3.00(1H, dd, J=16.6, 13.2Hz), 2.96-2.86(1H, m), 2.56(3H, s), 2.50(1H, dd, J=16.6, 4.4Hz), 1.00(3H, d, J=6.6Hz). MS(ESI) m/z:405 (M + H) ⁺ .
7(a)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 6.82(1H, s), 5.58(1H, s), 4.00(3H, s), 3.63(3H, s), 2.96(1H, dd, J=16.1, 13.2Hz), 2.92-2.83(1H, m), 2.49(1H, dd, J=16.1, 3.9Hz), 0.97(3H, d, J=6.4Hz).

[0173]

[表4]

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
7(b)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.12(1H, s), 5.57(1H, s), 4.02(3H, s), 3.64(3H, s), 3.02(1H, dd, $J=16.6, 13.2\text{Hz}$), 2.95-2.85(1H, m), 2.73(3H, s), 2.48(1H, dd, $J=16.6, 4.4\text{Hz}$), 1.00(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$). MS(ESI) m/z :405 ($M + H$) $^+$
8(a)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 9.39(1H, brs), 8.83(1H, brs), 6.91 (1H, s), 5.57(1H, s), 4.00(3H, s), 3.64(3H, s), 3.00(1H, dd, $J=16.6, 13.2\text{Hz}$), 2.93-2.82(1H, m), 2.47(1H, dd, $J=16.6, 4.4\text{Hz}$), 2.43(1H, brs), 1.57 (6H, s), 0.97(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$).
8(b)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.25 (1H, s), 5.59(1H, s), 4.05(3H, s), 3.64(3H, s), 3.01(1H, dd, $J=16.1, 13.2\text{Hz}$), 2.97-2.83(1H, m), 2.52(1H, m), 2.49(1H, dd, $J=16.1, 4.4\text{Hz}$), 1.81 (6H, s), 1.00(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$). MS(ESI) m/z :449 ($M + H$) $^+$
9(a)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.89(0.3H, brs), 7.60(0.7H, brs), 4.65-4.60(1H, m), 4.35-4.28(1H, m), 3.92-3.81(3H, m), 3.55-3.46(1H, m), 1.90-1.72 (2H, m), 1.65-1.52(4H, m), 1.48(2.1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.41(0.9H, d, $J=6.8\text{Hz}$).
9(b)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 9.71(0.2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 9.18(0.8H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 8.94(0.2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 8.90(0.8H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.93(0.2H, s), 6.92(0.8H, s), 5.58(0.2H, s), 5.57(0.8H, s), 4.81-4.76(0.8H, m), 4.72-4.68(0.2H, m), 4.50-4.41(1H, m), 3.99(3H, s), 3.97-3.90(1H, m), 3.68-4.54(4H, m), 3.00(1H, dd, $J=16.2, 13.2\text{Hz}$), 2.93-2.84(1H, m), 2.48(1H, dd, $J=16.2, 4.4\text{Hz}$), 1.96-1.46 (9H, m), 0.98(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$).

[0174]

[表5]

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
9(c)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.26(1H, s), 5.58(1H, s), 5.26(0.8H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 5.17(0.2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 4.93-4.89(0.2H, m), 4.85-4.80(0.8H, m), 4.04(3H, s), 3.97-3.90(0.8H, m), 3.88-3.81(0.2H, m), 3.64(3H, s), 3.63-3.57(0.8H, m), 3.50-3.42(0.2H, m), 3.01(1H, dd, $J=16.2, 13.2\text{Hz}$), 2.95-2.85(1H, m), 2.49(1H, dd, $J=16.2, 4.4\text{Hz}$), 1.92-1.80(1H, m), 1.78-1.69(5H, m), 1.68-1.50(3H, m), 1.00(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$).
9(d)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.24(1H, s), 5.58(1H, s), 5.26(1H, quintet $J=6.4\text{Hz}$), 4.04(3H, s), 3.64(3H, s), 3.01(1H, dd, $J=16.6, 13.7\text{Hz}$), 2.95-2.85(1H, m), 2.55(1H, brs), 2.49(1H, dd, $J=16.6, 4.4\text{Hz}$), 1.78(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.00(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$). MS(ESI) m/z : 435 ($M + H$) $^+$
10(a)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.89(0.3H, brs), 7.60(0.7H, brs), 4.67-4.60(1H, m), 4.36-4.27(1H, m), 3.96-3.78(3H, m), 3.57-3.46(1H, m), 1.91-1.72 (2H, m), 1.65-1.52(4H, m), 1.48(2.1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.42(0.9H, d, $J=6.8\text{Hz}$).
10(b)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 9.72(0.3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 9.19(0.7H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 9.00(0.3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 8.96(0.7H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 6.93(0.3H, s), 6.92(0.7H, s), 5.57(1H, s), 4.83-4.76(0.7H, m), 4.74-4.67(0.3H, m), 4.52-4.40(1H, m), 4.07-3.88(4H, m), 3.71-3.53(4H, m), 3.06-2.82(2H, m), 2.48(1H, dd, $J=16.6, 4.4\text{Hz}$), 1.98-1.45 (9H, m), 0.97(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$).
10(c)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.27(1H, s), 5.58(1H, s), 5.30(0.7H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 5.16(0.3H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.93-4.89(0.3H, m), 4.85-4.80(0.7H, m), 4.04(3H, s), 3.97-3.90(0.7H, m), 3.89-3.81(0.3H, m), 3.64(3H, s), 3.63-3.56(0.7H, m), 3.50-3.41(0.3H, m), 3.05-2.85(2H, m), 2.53-2.45(1H, m), 1.93-1.46(9H, m), 0.99(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$).

[0175]

[表6]

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
10(d)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.24(1H, s), 5.58(1H, s), 5.26(1H, quintet, $J=6.8\text{Hz}$), 4.04(3H, s), 3.64(3H, s), 3.01(1H, dd, $J=16.2, 13.2\text{Hz}$), 2.95-2.85(1H, m), 2.56(1H, brs), 2.49(1H, dd, $J=16.6, 4.4\text{Hz}$), 1.78(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.00(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$). MS(ESI) m/z :435 ($M+H$) $^+$
11(a)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.28 (1H, s), 5.61(1H, s), 4.04(1H, s), 3.68(3H, s), 3.05-2.87(2H, m), 2.59-2.52(1H, m), 1.80(6H, s), 1.02(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$).
11(b)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.22(1H, s), 5.57(1H, s), 4.31-4.23(2H, m), 3.64(3H, s), 3.02(1H, dd, $J=16.6, 13.7\text{Hz}$), 2.95-2.85(1H, m), 2.56-2.42(2H, m), 1.81 (6H, s), 1.54(3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.00(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$). MS(ESI) m/z :463 ($M+H$) $^+$
12		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.22(1H, s), 5.57(1H, s), 5.31-5.21(1H, m), 4.32-4.22(2H, m), 3.64(3H, s), 3.03(1H, dd, $J=16.6, 13.2\text{Hz}$), 2.96-2.85(1H, m), 2.52-2.44(2H, m), 1.78(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.54(3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.00(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$). MS(ESI) m/z :449 ($M+H$) $^+$
13(13a)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=4.93-4.86(1H, m), 4.65(1H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 3.82-3.72(1H, m), 3.60-3.52(1H, m), 1.90-1.71(2H, m), 1.69-1.49(7H, m). $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=4.81-4.77(1H, m), 4.39(1H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 3.97(1H, td, $J=11.7, 2.9\text{Hz}$), 3.67-3.60(1H, m), 1.90-1.52(9H, m).

[0176]

[表7]

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
13(13b)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)=7.70(1H, brs), 4.70 (2H, brs), 4.63-4.58(1H, m), 4.36(1H, q, J=6.8Hz), 3.93-3.83(1H, m), 3.56-3.48(1H, m), 1.90-1.78(1H, m), 1.75-1.66(1H, m), 1.63-1.49(4H, m), 1.44(3H, d, J=6.8Hz).
13(13c)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)=6.97(1H, s), 5.57(1H, s), 5.21(2H, brs), 4.78-4.61(2H, m), 4.00(3H, s), 3.94-3.85(1H, m), 3.63(3H, s), 3.59-3.51(1H, m), 3.00(1H, dd, J=16.6, 13.7Hz), 2.93-2.82(1H, m), 2.48(1H, dd, J=16.6, 4.4Hz), 1.90-1.79(1H, m), 1.78-1.69(1H, m), 1.63-1.49(7H, m), 0.98(3H, d, J=6.8Hz).
13(13d)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)=7.27(1H, s), 5.58(1H, s), 5.23(1H, q, J=6.8Hz), 4.79-4.70(1H, m), 4.05(3H, s), 3.99-3.92(1H, m), 3.63(3H, s), 3.62-3.56(1H, m), 3.00(1H, dd, J=16.6, 13.7Hz), 2.95-2.85(1H, m), 2.49(1H, dd, J=16.6, 4.4Hz), 1.94-1.83(1H, m), 1.78-1.50(8H, m), 0.99(3H, d, J=6.8Hz).
13(13e)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)=7.25(1H, s), 5.58(1H, s), 5.17(1H, quintet, J=6.8Hz), 4.06(3H, s), 3.64(3H, s), 3.00(1H, dd, J=16.6, 13.2Hz), 2.96-2.85(1H, m), 2.50(1H, dd, J=16.6, 4.4Hz), 2.48-2.43(1H, m), 1.73(3H, d, J=6.8Hz), 1.00(3H, d, J=6.4Hz). MS(ESI) m/z:435 (M + H) ⁺ .
14(14a)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)=7.76(1H, brs), 6.19(1H, s), 5.57(1H, s), 3.98(3H, s), 3.66(3H, s), 3.00-2.82(2H, m), 2.49(1H, dd, J=16.6, 4.4Hz), 0.99(3H, d, J=6.4Hz).
14(14b)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 6.26(1H, s), 5.54(1H, s), 4.75-4.69(1H, m), 4.40-4.29(2H, m), 4.15-4.08(1H, m), 4.00(3H, s), 3.96-3.85(2H, m), 3.62(3H, s), 3.57-3.50(1H, m), 3.03(1H, dd, J=16.6, 13.2Hz), 2.89-2.79(1H, m), 2.46-2.39(1H, m), 1.88-1.68(2H, m), 1.62-1.45(4H, m), 0.96(3H, d, J=6.8Hz).

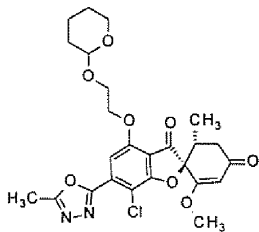
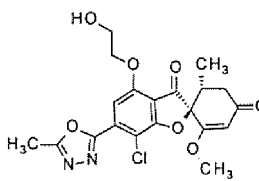
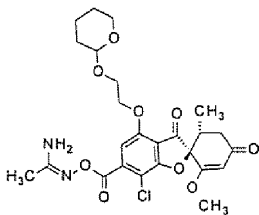
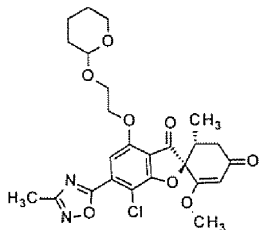
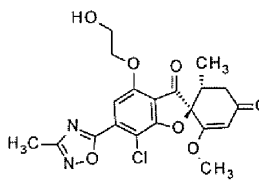
[0177]

[表8]

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
14(14c)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 6.30(1H, s), 5.54(1H, s), 4.78-4.71(1H, m), 4.30-4.21(2H, m), 4.12-4.04(1H, m), 3.95-3.84(2H, m), 3.63(3H, s), 3.57-3.50(1H, m), 3.04(1H, dd, J=16.6, 13.2Hz), 2.88-2.77(1H, m), 2.46-2.39(1H, m), 1.85-1.47(6H, m), 0.97(3H, d, J=6.8Hz).
14(14d)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 6.67(1H, s), 5.57(1H, s), 4.75-4.70(1H, m), 4.37-4.28(2H, m), 4.15-4.07(1H, m), 3.93-3.84(2H, m), 3.65(3H, s), 3.57-3.51(1H, m), 3.01-2.93(1H, m), 2.92-2.81(1H, m), 2.52-2.44(1H, m), 1.84-1.68(2H, m), 1.65-1.46(4H, m), 0.98(3H, d, J=6.8Hz).
14(14e)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7.47(2H, s), 7.32(1H, s), 5.58(1H, s), 4.76-4.72(1H, m), 4.44-4.36(2H, m), 4.17-4.07(1H, m), 3.96-3.84(2H, m), 3.65(3H, s), 3.57-3.49(1H, m), 3.04-2.96(1H, m), 2.95-2.86(1H, m), 2.52-2.44(1H, m), 1.83-1.67(2H, m), 1.64-1.44(4H, m), 0.99(3H, d, J=6.8Hz).
14(14f)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 8.97-8.86(1H, m), 8.45-8.32(1H, m), 6.96(1H, s), 5.56(1H, s), 4.77-4.70(1H, m), 4.40-4.29(2H, m), 4.14-4.05(1H, m), 3.94-3.84(2H, m), 3.64(3H, s), 3.57-3.50(1H, m), 3.00(1H, dd, J=16.1, 13.6Hz), 2.93-2.82(1H, m), 2.47(1H, dd, J=16.6, 3.9Hz), 2.16(3H, s), 1.87-1.67(2H, m), 1.64-1.46(4H, m), 0.97(3H, d, J=6.8Hz).

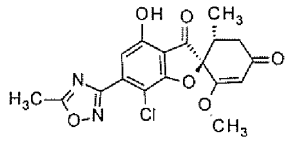
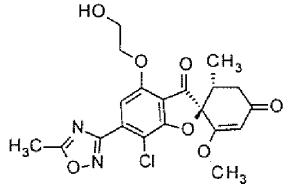
[0178]

[表9]

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
14(14g)		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.29(1H, s), 5.57(1H, s), 4.78-4.72(1H, m), 4.43-4.33(2H, m), 4.16-4.08(1H, m), 3.96-3.85(2H, m), 3.64(3H, s), 3.58-3.51(1H, m), 3.01(1H, dd, $J=16.1$, 13.2Hz), 2.95-2.85(1H, m), 2.70(3H, s), 2.52-2.44(1H, m), 1.85-1.68(2H, m), 1.64-1.47(4H, m), 0.99(3H, d, $J=6.4$ Hz).
14(14h)		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.25(1H, s), 5.58(1H, s), 4.33-4.23(2H, m), 4.10-3.96(2H, m), 3.65(3H, s), 3.04-2.85(2H, m), 2.71(3H, s), 2.60-2.46(2H, m), 1.00(3H, d, $J=6.8$ Hz). MS(ESI) m/z : 435($M+H$) $^+$
15(15a)		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.04(1H, s), 5.56(1H, s), 4.78-4.72(1H, m), 4.40-4.29(2H, m), 4.14-4.06(1H, m), 3.93-3.84(2H, m), 3.64(3H, s), 3.57-3.50(1H, m), 3.00(1H, dd, $J=16.6$, 13.2Hz), 2.93-2.82(1H, m), 2.47(1H, dd, $J=16.6$, 3.2Hz), 2.08(3H, s), 1.85-1.67(2H, m), 1.64-1.47(4H, m), 0.97(3H, d, $J=6.4$ Hz).
15(15b)		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.33(1H, s), 5.57(1H, s), 4.78-4.72(1H, m), 4.45-4.34(2H, m), 4.16-4.08(1H, m), 3.96-3.83(2H, m), 3.64(3H, s), 3.58-3.51(1H, m), 3.00(1H, dd, $J=16.1$, 13.2Hz), 2.95-2.86(1H, m), 2.54(3H, s), 2.48(1H, dd, $J=16.1$, 3.2Hz), 1.85-1.68(2H, m), 1.64-1.47(4H, m), 0.99(3H, d, $J=6.4$ Hz).
15(15c)		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.25(1H, s), 5.58(1H, s), 4.33-4.25(2H, m), 4.09-3.98(2H, m), 3.65(3H, s), 2.99(1H, dd, $J=16.1$, 13.2Hz), 2.96-2.87(1H, m), 2.55(3H, s), 2.54(1H, d, $J=6.4$ Hz), 2.50(1H, dd, $J=16.1$, 3.9Hz), 1.00(3H, d, $J=6.4$ Hz). MS(ESI) m/z : 435($M+H$) $^+$

[0179]

[表10]

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
16(a)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.72(1H, brs), 7.16 (1H, s), 5.60(1H, s), 3.68(3H, s), 3.10-2.85(2H, m), 2.72(3H, s), 2.59-2.43(1H, m), 1.01(3H, d, J=6.4Hz).
16(b)		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃):δ(ppm)= 7.15(1H, s), 5.58(1H, s), 4.38-4.23(2H, m), 4.15-3.95(2H, m), 3.66(3H, s), 3.08-2.85(2H, m), 2.74(3H, s), 2.49(1H, dd, J=16.1, 3.9Hz), 1.00(3H, d, J=6.4Hz). MS(ESI) m/z:435 (M + H) ⁺