

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S1P1、S1P3、S1P2、S1P4、S1P5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、S1P3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

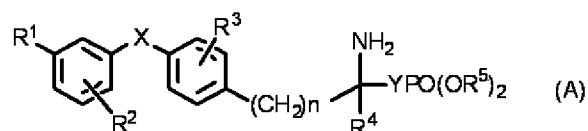
細気管支炎、感染、結合組織病もしくは移植に伴う気管支炎、びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症、成人呼吸促迫症候群（ARDS）、間質性肺炎、肺癌、過敏性肺臓炎、特発性間質性肺炎、肺線維症、敗血症またはインフルエンザウイルスもしくはRSウイルス感染に基づくサイトカインストームの治療または予防薬として有効であることが報告されている。

[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）で表される化合物が知られている。

[0008] [化1]



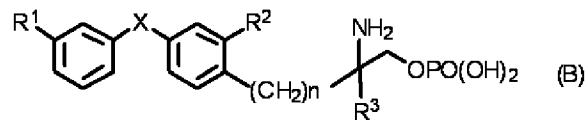
[0009] [式 (A) 中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン置換しても良い炭素数 1～4 の低級アルキル基、ヒドロキシ基、フェニル基、アラルキル基、炭素数 1～4 の低級アルコキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、置換基を有しても良いアラルキルオキシ基、置換基を有しても良いフェノキシ基、シクロヘキシルメチルオキシ基、ピリジルメチルオキシ基、シンナミルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、フェノキシメチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、炭素数 1～4 の低級アルキルチオ基、炭素数 1～4 の低級アルキルスルフィニル基、炭素数 1～4 の低級アルキルスルホニル基、ベンジルチオ基、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 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CF=CF-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CFH-$ 、 $-CH_2CF_2-$ 、 $-CH(OH)CF_2-$ を示す]

[0010] 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) で表される化合物が知られている。

[0012]

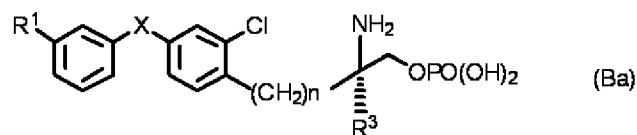
[化2]



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

[0015] [化3]



[0016] [式 (Ba) 中、R¹、R³、X及びnは前記定義に同じ]

[0017] 一般式 (Ba) で表される光学活性な化合物は、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：WO 07 043 568号パンフレット

特許文献5：WO 06 063 033号パンフレット

特許文献6：WO 08 018 427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. Gon et 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

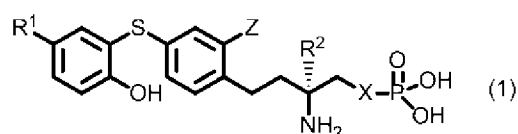
[0019] 本発明が解決しようとする課題は、優れたS1P3アンタゴニスト活性を有するジフェニルスルフィド誘導体を提供することにある。

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)で表される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。

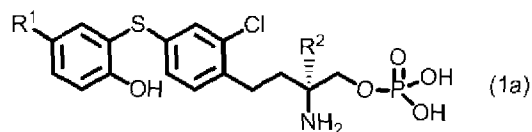
[0022] [化4]



[0023] [式(1)中、R¹は炭素数1～6のアルコキシ基を示し、R²はプロピル基又はアリル基を示し、Xはメチレン又は酸素原子を示し、Zはハロゲン原子を示す]

[0024] 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)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。

[0025] [化5]



[0026] [式(1a)中、R¹、R²は第1発明に記載の通り]

[0027] また、第3発明は、前記一般式(1)で示される化合物が、(R)-2-アリル-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}ブチルリン酸モノエステル、又は(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-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。

[0028] また、第4発明は、第1～第3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を含む医薬に関する。

[0029] また、第5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、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4発明記載の医薬に関する。

[0030] また、第6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又は予防薬である第4発明記載の医薬に関する。

[0031] また、第7発明は、敗血症の治療又は予防薬である第4発明記載の医薬に関する。

[0032] また、第8発明は、第1～第3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。

発明の効果

[0033] 本発明により優れたS1P3アゴニスト作用およびS1P3選択性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。また、本発明のジフェニルスルフィド誘導体は、溶血性、組織障害性、中枢抑制作用が弱いあるいは全く無いことから、医薬として安全に用いることができる。さらに、本発明のジフェニルスルフィド誘導体は、水溶液中で安定である。これらの優れた特性を有する本発明化合物は、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

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、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、視神経症または黄斑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

[0034] 以下において、一般式が有する官能基の定義については、すでに記載した定義を引用してその説明を省略することがある。引用している定義は、以下に記載する実施形態の説明中に記載した定義を指しており、先行技術として記載した化合物が有する官能基についての定義を引用するものではないことは

、当然に理解できる。

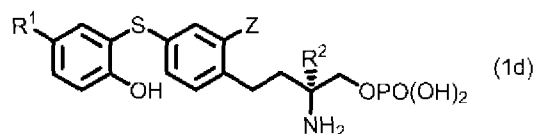
[0035] 本発明における「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を表す。また、「炭素数 1～6 のアルコキシ基」としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-プロポキシ基又は *t*-ブトキシ基などが挙げられる。

[0036] また、本発明において優れた S 1 P 3 アンタゴニスト作用及び生体に対する安全性を得る目的から、 R^1 は炭素数 1～6 のアルコキシ基が好ましく、特に好ましくはエトキシ基である。また、 R^2 はプロピル基又はアリル基が好ましい。また、X はメチレン又は酸素原子が好ましく、特に好ましくは酸素原子である。また、Z はハロゲン原子が好ましく、特に好ましくは塩素原子である。

[0037] また、本発明における薬理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。

[0038] 一般式 (1) で表せる化合物のうち、X が酸素原子である化合物、即ち一般式 (1 d) で表される化合物は、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。

[0039] [化6]

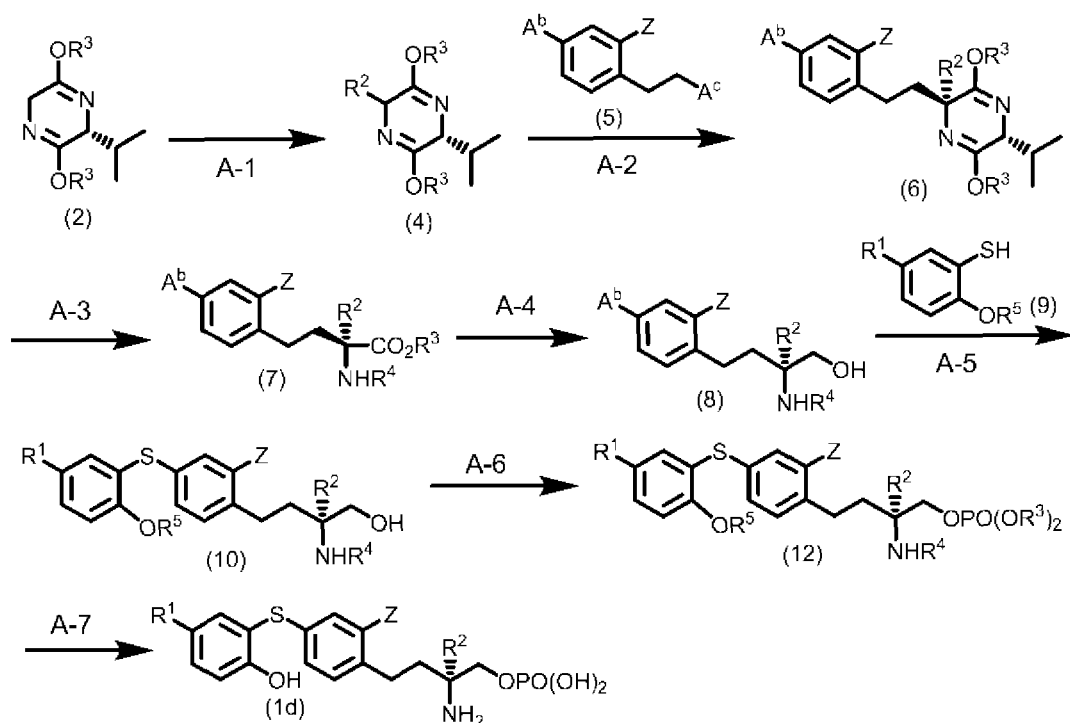


[0040] [式 (1 d) 中、 R^1 は炭素数 1～6 のアルコキシ基を示し、 R^2 はプロピル基又はアリル基を示し、Z はハロゲン原子を示す。]

<合成経路 A>

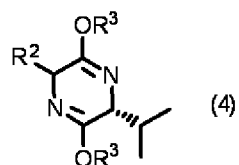
[0041]

[化7]



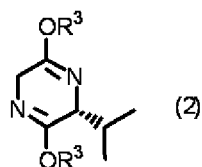
[0042] 合成経路Aで一般式(4)で表される光学活性な化合物は、一般式(2)で表される光学活性な化合物と一般式(3)で表される化合物とを塩基の存在下に作用させることによって製造することができる(工程A-1)。

[0043] [化8]



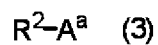
[0044] [式(4)中、R³は炭素数1~6のアルキル基を示し、R²は前述の通り]

[0045] [化9]



[0046] [式(2)中、R³は前述の通り]

[0047] [化10]



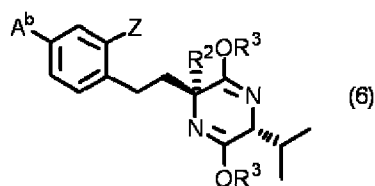
[0048] [式(3)中、 A^a はハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基などの一般的な脱離基を示し、 R^2 は前述の通り]

[0049] 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。

[0050] 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。

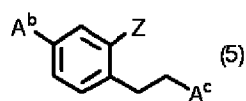
[0051] 合成経路Aで一般式(6)で表される光学活性な化合物は、一般式(4)で表される光学活性な化合物と一般式(5)で表される化合物とを塩基の存在下で作用させることによって製造することができる(工程A-2)。

[0052] [化11]



[0053] [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]

[0054] [化12]

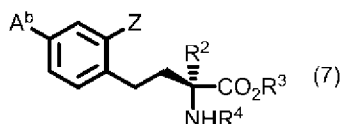


[0055] [式(5)中、 A^c はハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基などの一般的な脱離基を示し、 A^b 及び Z は前述の通り]

[0056] 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。

[0057] 合成経路Aで一般式(7)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。

[0058] [化13]



[0059] [式(7)中、 R^4 は一般的なアミノ基の保護基を示し、 Ab 、 R^2 、 R^3 及び Z は前述の通り]

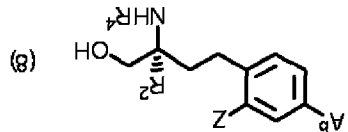
[0060] 式(7)中の R^4 はアミノ基を保護するものであれば特に限定されないが、例えばアセチル基などのアシル基又は*t*-ブトキシカルボニル若しくはベンジルオキシカルボニルなどのカルバメートを用いることが出来る(工程A-3)。

[0061] 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水又は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、トリフルオロ酢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、好ましくはトリフルオロ酢酸水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°C ～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。

[0062] 合成経路 A で一般式 (8) 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)。

[0063] [化14]



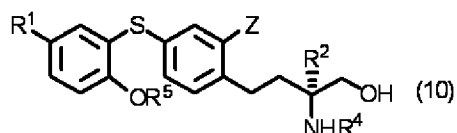
[0064] [式 (8) 中、A^b、R²、R⁴及びZは前述の通り]

[0065] 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ライド ((i-Bu)²AlH)、水素化ホウ素ナトリウム (NaBH₄)、水素化ホウ素リチウム (LiBH₄) 若しくは水素化アルミニウムリチウム (LiAlH₄) 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。

[0066] 合成経路 A で一般式 (10) で表される化合物は、一般式 (8) で表される化合物と一般式 (9) 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。

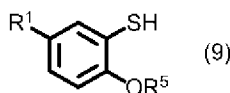
[0067]

[化15]



[0068] [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]

[0069] [化16]



[0070] [式 (9) 中、 R^1 及び R^5 は前述の通り]

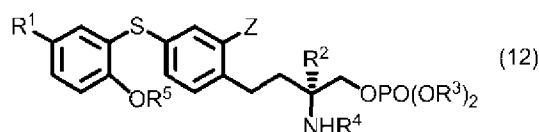
[0071] フェノール性水酸基の一般的な保護基はフェノール性水酸基を保護するものであれば特に限定されないが、例えばメチル基、ベンジル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、アセチル基若しくは *t*-ブトキシカルボニル基を用いることが出来る (工程 A-5)。

[0072] 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、ジイソプロピル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。

[0073] 合成経路 A で一般式 (12) で表される化合物は、一般式 (10) で表される化合物と一般式 (11) で表される化合物とを反応させることによって製

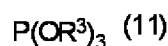
造することができる（工程 A－6）。

[0074] [化17]



[0075] [式（12）中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びZは前述の通り]

[0076] [化18]



[0077] [式（11）中、R³は前述の通り]

[0078] 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℃～常温で行うことができる。

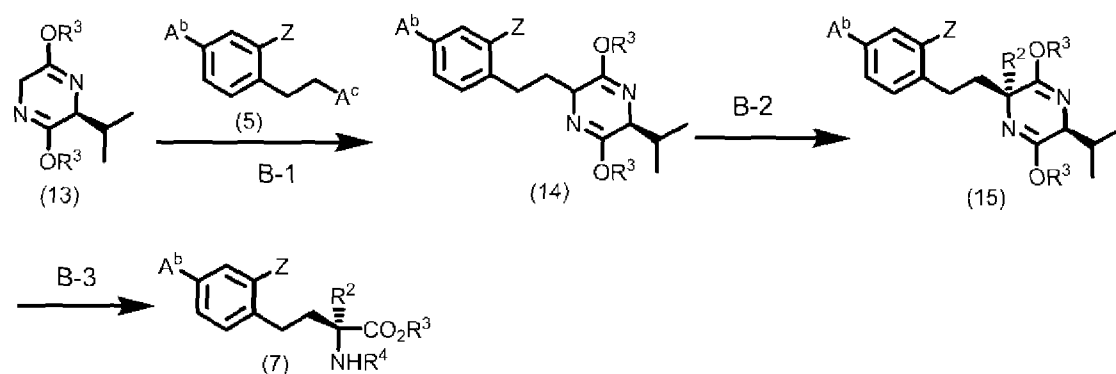
[0079] 合成経路 A で一般式（1 d）で表される化合物は一般式（12）で表される化合物を酸加水分解及び／又はトリメチルシリルブロミド若しくはトリメチルシリルヨードなどの求核試薬で処理することによって製造することができる（工程 A－7）。

[0080] 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℃～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とを組み合わせる作用させるか、又はトリメチルシリルクロリドとヨウ化ナトリウムとを組み合わせる作用させることでも行うことができる。

[0081] 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。

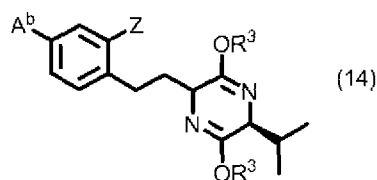
<合成経路 B>

[0082] [化19]



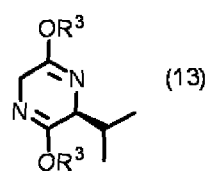
[0083] 合成経路 B で一般式 (14) で表される光学活性な化合物は、一般式 (13) で表される光学活性な化合物と一般式 (5) で表される化合物とを用いて工程 A-2 と同様の方法によって製造することができる (工程 B-1)。

[0084] [化20]



[0085] [式 (14) 中、A^b、R³ 及び Z は前述の通り]

[0086] [化21]

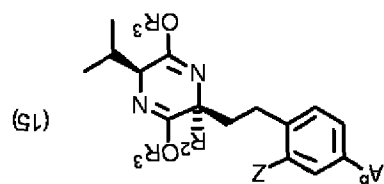


[0087] [式 (13) 中、R³ は前述の通り]

[0088] 合成経路 B で一般式 (15) 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)。

[0089]

[化22]

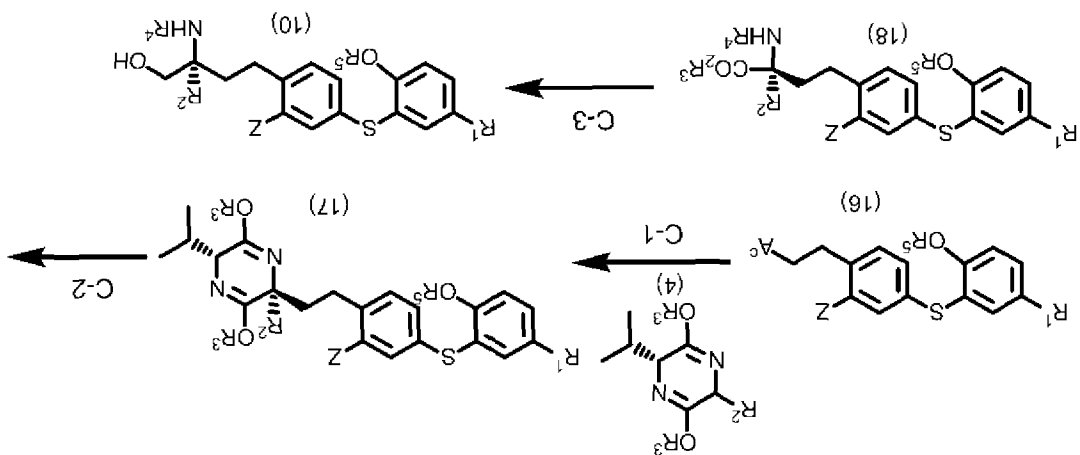
[0090] [式 (15) 中、 A^b 、 R^2 、 R^3 及び Z は前述の通り]

[0091] 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)。

[0092] 合成経路 A で一般式 (10) で表される化合物は、例えば以下に示するような合成経路 C により製造することもできる。

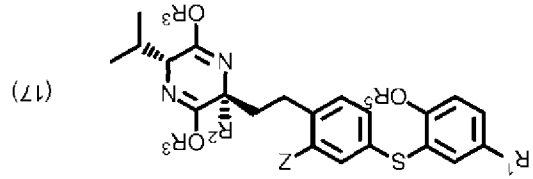
<合成経路 C>

[0093] [化23]

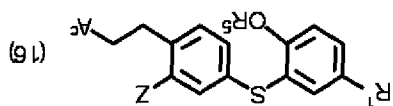


[0094] 合成経路 C で一般式 (17) で表される光学活性な化合物は、一般式 (4) で表される光学活性な化合物と一般式 (16) で表される化合物とを用いて工程 A-2 と同様の方法によって製造することができる (工程 C-1)。

[0095] [化24]

[0096] [式 (17) 中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 及び Z は前述の通り]

[0097] [化25]

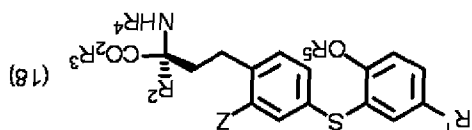
[0098] [式 (16) 中、R¹、R⁵、A^o及びZは前述の通り]

[0099] 合成経路Cで一般式 (18) で表される化合物は、一般式 (17) 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C-2)。

[0100] [化26]

[0101] [式 (18) 中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びZは前述の通り]

[0102] 合成経路Cで一般式 (10) で表される化合物は、一般式 (18) で表され

る化合物を用いて工程A-4と同様の方法によって製造することができる (

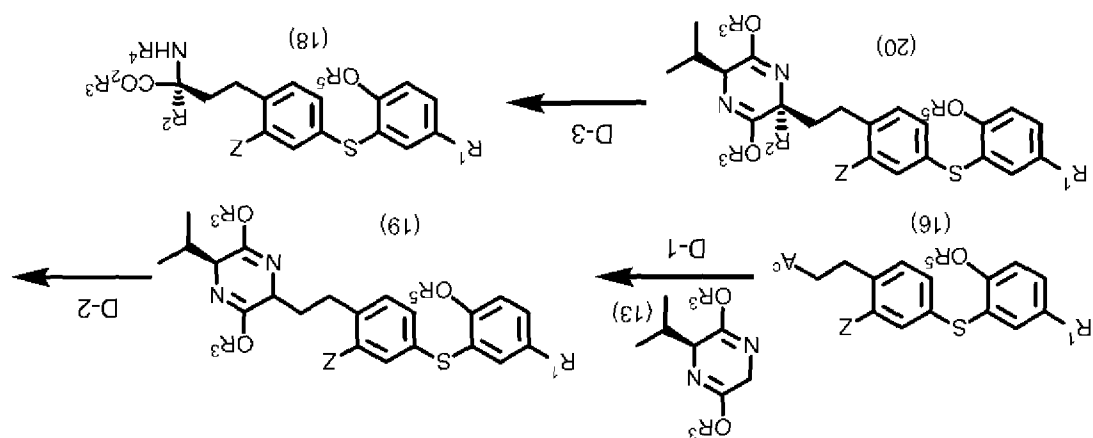
工程C-3)。

[0103] 合成経路Cで一般式 (18) で表される化合物は、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>

[0104] [化27]

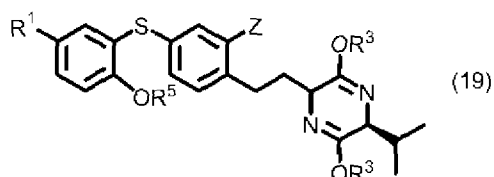


[0105] 合成経路Dで一般式 (19) で表される光学活性な化合物は、一般式 (13

) 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）。

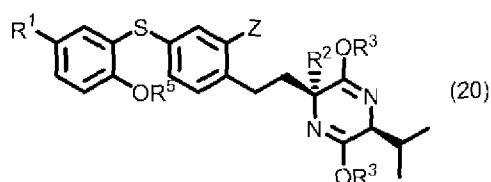
[0106] [化28]



[0107] [式（19）中、R¹、R³、R⁵及びZは前述の通り]

[0108] 合成経路 D で一般式（20）で表される光学活性な化合物は、一般式（19）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 D-2）。

[0109] [化29]

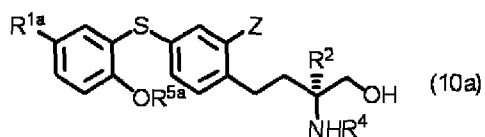


[0110] [式（20）中、R¹、R²、R³、R⁵及びZは前述の通り]

[0111] 合成経路 D で一般式（18）で表される化合物は、一般式（20）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 D-3）。

[0112] 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がフェノールの一般的な保護基である化合物、即ち一般式（10a）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もできる。

[0113] [化30]



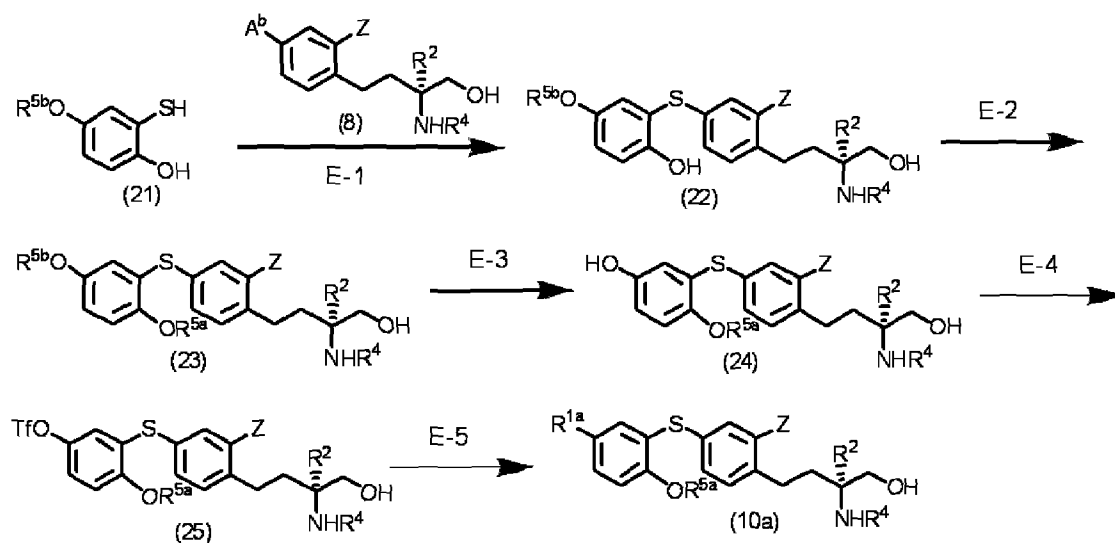
[0114] [式（10a）中、R¹ᵃはアセチル基又はシアノ基を示し、R⁵ᵃはフェノール性水酸基の一般的な保護基を示し、R²、R⁴及びZは前述の通り]

[0115] なお、R⁵ᵃ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、アセチル基又は*t*-ブトキシカルボニル基を用いることができる。

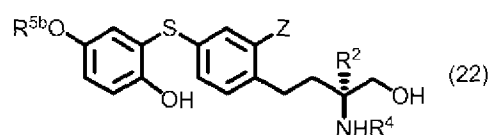
<合成経路E>

[0116] [化31]



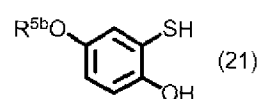
[0117] 合成経路Eで一般式(22)で表される光学活性な化合物は、一般式(8)で表される光学活性な化合物と一般式(21)で表される化合物とを用いて工程A-5と同様の方法によって製造することができる。

[0118] [化32]



[0119] [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、 R^2 、 R^4 及び Z は前述の通り]

[0120] [化33]



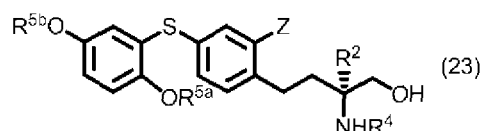
[0121] [式(21)中、 R^{5b} は前述の通り]

[0122] 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）。

[0123] 合成経路 E で一般式（23）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）。

[0124] [化34]



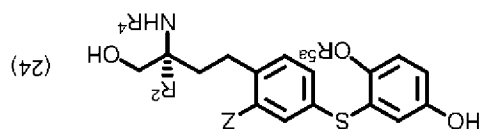
[0125] [式（23）中、 R^2 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 及びZは前述の通り]

[0126] 当該反応は、通常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。

[0127] 合成経路 E で一般式（24）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）。

[0128]

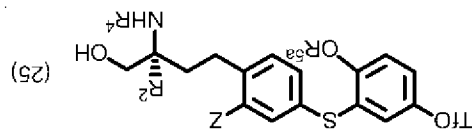
[化35]

[0129] [式(24) 中、R²、R⁴、R^{5a}及びZは前述の通り]

[0130] 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、t-ブチルジメチルシリルアモニウムフルオ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t-ブチルジメチルシリルアモニウムフルオリドを用い、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℃～加熱還流の温度、好ましくは0℃で行うことができる。

[0131] 合成経路Eで一般式(25)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ニ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)。

[0132] [化36]

[0133] [式(25) 中、R²、R⁴、R^{5a}及びZは前述の通り]

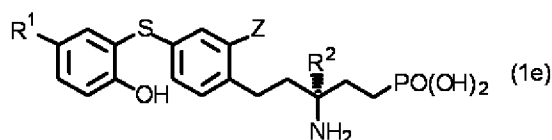
[0134] 例えば、当該反応は、塩化メチレン、クロロホルム又はトルエンなどの溶媒を用い、ピリジン又はトリエチルアミンなどの有機塩基存在下、N-フェニルトリフルオロメタンスルホニイミドを0℃～80℃で、好ましくは常温で作用させることができる。

[0135] 合成経路Eで一般式(10a)で表される化合物は、一般式(25)で表される化合物から、シアニ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。

[0136] 一般式(1)で表される化合物のうち、Xがメチレンである化合物、即ち一般式(1e)で表される化合物は、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。

[0137] [化37]

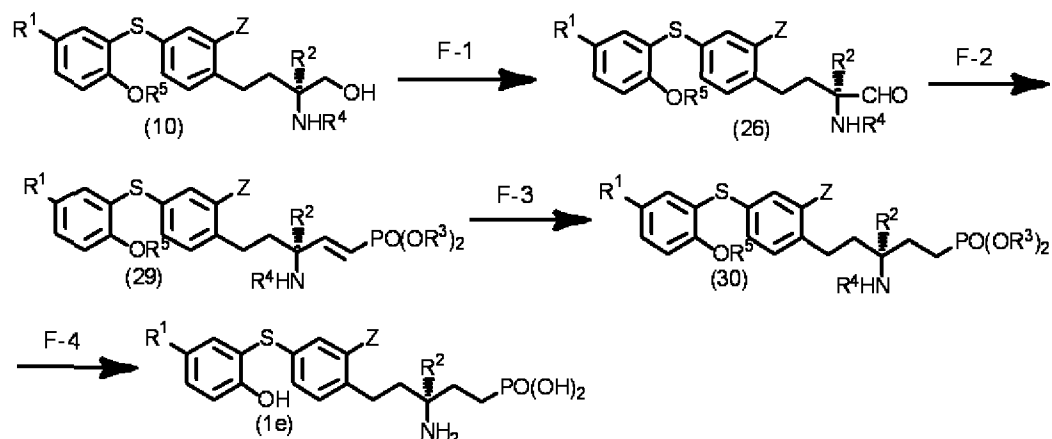


[0138] [式(1e)中、R¹、R²及びZは前述の通り]

<合成経路F>

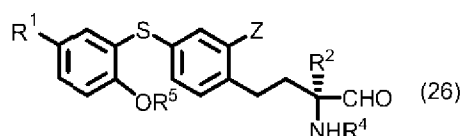
[0139]

[化38]



[0140] 合成経路Fで一般式(26)で表される化合物は、一般式(10)で表される化合物を酸化することによって製造することができる(工程F-1)。

[0141] [化39]



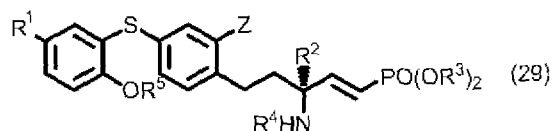
[0142] [式(26)中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 及び Z は前述の通り]

[0143] 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-ピリジン錯体を用いた酸化処理又はデスマーチン酸化などの超原子価ヨウ素を用いた酸化が挙げられる。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、若しくは三酸化硫黄-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。

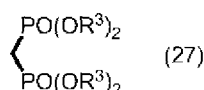
[0144] 合成経路Fで一般式(29)で表される化合物は、例えば、一般式(26)で表される化合物と一般式(27)で表される化合物とを、反応溶媒中で、塩基存在下で反応させることによって製造することができる。(工程F-2)。

[0145]

[化40]

[0146] [式(29)中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びZは前述の通り]

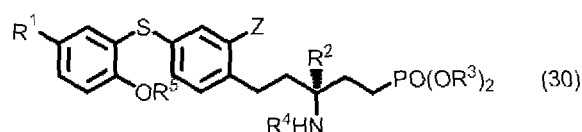
[0147] [化41]

[0148] [式(27)中、 R^3 は前述の通り]

[0149] 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。

[0150] 合成経路Fで一般式(30)で表される化合物は、一般式(29)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F-3)。

[0151] [化42]

[0152] [式(30)中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びZは前述の通り]

[0153] 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。また、当該反応は、ジイミド還元により行うこともできる。例えば、アゾジカルボン酸カリウムを用い、酢酸存在下、ピリジン、エタノール、メタノール、ジメチルスルホキシド、又は1,4-ジオキサンなどの溶媒中で、常温から加熱還流の温度で行うことができ

る。

[0154] 合成経路 F で一般式 (1 e) で表される化合物は、一般式 (30) で表される化合物を用いて工程 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)。

[0155] なお、一般式 (16) で表される化合物の合成法については、WO 03029184 号、WO 03029205 号、WO 04026817 号、WO 04074297 号又は WO 050444780 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。

[0156] 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し、スフィンゴシン-1-リン酸 3 (S1P3) レセプターアンタゴニスト作用に基づく医薬を製造するために用いることができる。すなわち、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、または 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。

[0157] 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、視神経症または黄斑変性症などが挙げられる。

[0158] 本発明の医薬は、経口手段によって投与することができる。又は、本発明の医薬は、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

って投与することもできる。

[0159] 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。

[0160] 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

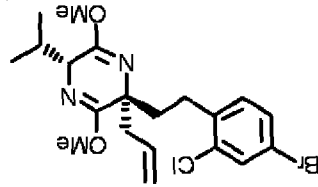
されるものではない。

<参考例1> (2R, 5R) -2-アリル-2-(4-プロモ-2-クロロフ

エニル)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

[0161] [化43]



[0162] アルゴン雰囲気下、-78℃で (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) のナトリウム

フラジド (60 mL) 溶液にn-ブチルリチウムヘキサソラン溶液 (1.60 mol / L,

11.16 mL) を加え、反応液とした。当該反応液を、-78℃で30分間攪拌した

。さらに反応液に4-プロモ-2-クロロ-1-(2-エチル)ベン

ゼン (6.73 g) のナトリウムフラジド (20 mL) 溶液を加えて-78℃で30分

間、その後、0℃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

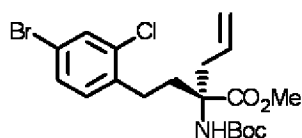
、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝70：1）で精製し、目的物（6.04 g）を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 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, 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例2> (R)－2－アリル－4－（4－ブロモ－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

[0163] [化44]



[0164] 参考例1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、第1の反応液とした。第1の反応液を常温で1時間攪拌後、常温で一晩放置した。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。抽出液を濃縮後、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（11.0 g）を加えて第2の反応液とした。第2の反応液を常温で1時間攪拌した後、常温で一晩放置した。続いて、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

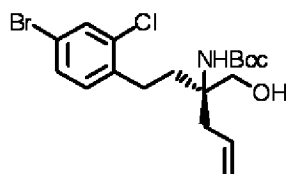
ン：酢酸エチル = 6：1) で精製し、目的物 (6.16 g) を無色油状物として得た。

^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3> (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

[0165] [化45]



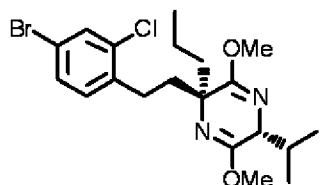
[0166] 参考例2の化合物(6.16 g)のテトラヒドロフラン(95 mL)溶液に氷冷しながら水素化ホウ素リチウム(1.04 g)を加え、反応液とした。次いで、反応液にエタノール(9.5 mL)を滴下し、氷冷しながら2時間攪拌した。反応液に10 % クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 2：1) で精製し、目的物 (3.20 g) を無色固体として得た。

^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4> (2R, 5R) - 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 - プロピル - 2, 5 - ジヒドロピラジン

[0167] [化46]



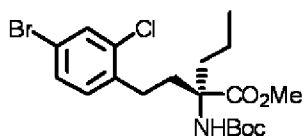
[0168] (5R) - 3, 6 - ジメトキシ - 2 - プロピル - 5 - イソプロピル - 2, 5 - ジヒドロピラジン (5.21 g) を用いて参考例1と同様に反応させ、目的物 (8.01 g) を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 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 [M+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 - プロピル酪酸メチル

[0169] [化47]



[0170] 参考例4の化合物 (53.4 g) を用いて参考例2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。

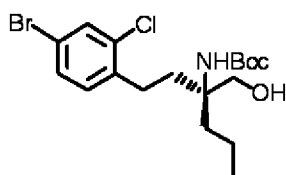
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.96-1.10 (1H, m), 1.25-1.39 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.69 (1H, ddd, J = 13.9, 11.5, 4.8 Hz).

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ペンタン - 1 - オール

[0171] [化48]



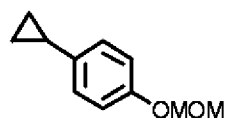
[0172] 参考例5の化合物 (35.6 g) を参考例3と同様に反応させ、目的物 (28.6 g) を無色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 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> 1 - シクロプロピル - 4 - (メトキシメトキシ) ベンゼン

[0173] [化49]



[0174] 4 - シクロプロピルフェノール (24.0 g) の塩化メチレン (250 mL) 溶液に氷冷下でジイソプロピルエチルアミン (77.6 mL) 及びクロロメチルメチルエーテル (33.7 mL) を加え、反応液とした。当該反応液を氷冷しながら15分攪拌した後、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、1 mol/L

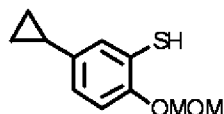
水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去し、目的物 (27.6 g) を無色油状物として得た。

^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 $[\text{M}]^+$.

<参考例 8> 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

[0175] [化50]



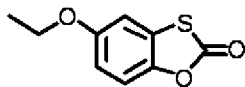
[0176] アルゴン雰囲気下、氷冷下しながら参考例 7 の化合物 (15.0 g) のテトラヒドロフラン (120 mL) 溶液に n -ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (1.59 mol/L, 63.5 mL) を加え、反応液とした。当該反応液を、同温で 1 時間攪拌した。反応液を -78°C に冷却し、硫黄 (3.23 g) を加えて 30 分攪拌した後、氷冷しながら 10 分攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で抽出した後、濃塩酸で pH4 とし、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、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、溶媒を減圧留去し、目的物 (12.1 g) 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 9> 6-エトキシ-1, 3-ベンゾオキサチオール-2-オン

[0177] [化51]



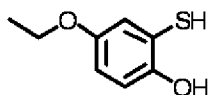
[0178] 6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサチオール-2-オン (336 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に炭酸カリウム (553 mg) 及びヨウ化エチル (160 μ L) を加え、反応液とした。当該反応液を常温で 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、析出晶をろ取した。得られた結晶を水、ジイソプロピルエーテルでよく洗浄し減圧乾燥後、目的物 (245 mg) を無色固体として得た。

^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 10> 5-エトキシ-2-ヒドロキシベンゼンチオール

[0179] [化52]



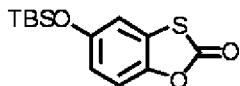
[0180] アルゴン雰囲気下、氷冷しながら参考例 9 の化合物 (245 mg) の テトラヒドロフラン (12.5 mL) 溶液に水素化アルミニウムリチウム (119 mg) を加え、反応液とした。当該反応液を、氷冷しながら、30 分間攪拌した。反応液に 1 mol / L 塩酸 を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去し、目的物 (210 mg) を無色油状物として得た。

^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 11> 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

[0181] [化53]

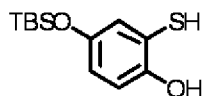


[0182] 6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサチオール-2-オン (2.00 g) のN, N-ジメチルホルムアミド(60 mL)溶液にイミダゾール (972 mg) 及びt-ブチルクロロジメチルシラン(2.15 g)を加え、反応液とした。当該反応液を常温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去し、続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) で精製し、目的物 (3.00 g)を無色油状物として得た。

^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).
CIMS (+) : 283 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 1 2> 5-t-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

[0183] [化54]

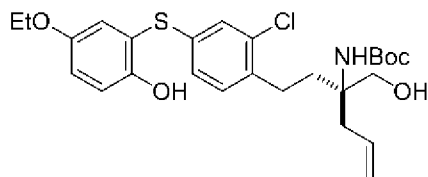


[0184] 参考例 1 1 の化合物(3.00 g)を参考例 1 0 と同様に反応させ、目的物(2.72 g)を無色油状物として得た。

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

<参考例 1 3> (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-(5-エトキシ-2-ヒドロキシフェニルチオ)フェニル}ブタン-1-オール

[0185] [化55]



[0186] アルゴンガス雰囲気下で、反応液であるトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（87.0 mg）および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（111 mg）のジオキサン溶液（1.8 mL）を30分加熱還流した。次に、当該反応液に、参考例3の化合物（400 mg）のジオキサン溶液（2.0 mL）、ジイソプロピルエチルアミン（0.32 mL）及び参考例10の化合物（195 mg）のジオキサン溶液（1.0 mL）を加え、加熱還流しながら3時間撹拌した。さらに、反応液に参考例10の化合物（33.0 mg）を加え、14時間加熱還流を行った後、氷冷しながら水を加え、セライトを用いて不溶物をろ去し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、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、その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＝10：1）で精製し、目的物（342 mg）を褐色油状物として得た。

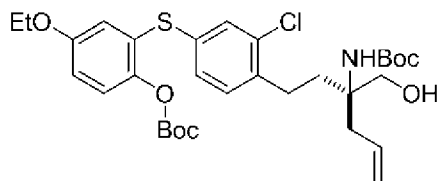
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.39 (3H, t, $J = 6.7$ Hz), 1.43 (9H, s), 1.77-1.91 (2H, m), 2.32 (1H, dd, $J = 13.9, 7.9$ Hz), 2.43 (1H, dd, $J = 13.9, 7.3$ Hz), 2.59-2.75 (2H, m), 3.67-3.79 (2H, m), 3.97 (2H, q, $J = 6.7$ Hz), 4.15 (1H, brs), 4.71 (1H, s), 5.17 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.21 (1H, s), 5.78-5.91 (1H, m), 6.04 (1H, s), 6.91 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 6.93-7.21 (1H, m).

ESIMS (+) : 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例14> (R)-2-アリル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-{2-クロロ-4-(2-tert-ブトキシカルボニルヒドロキシ-5-エトキシフェニルチオ)フェニル}ブタン-1-オール

[0187]

[化56]



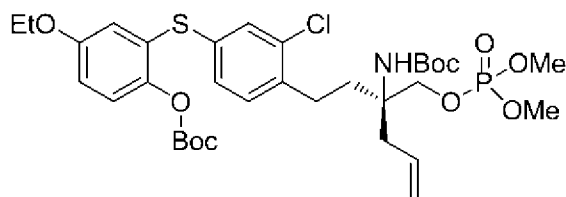
[0188] アルゴン雰囲気下で、参考例 1 3 の化合物 (156 mg) のアセトニトリル溶液 (3.1 mL) に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (101 mg) 及びトリエチルアミン (0.052 mL) を加え、反応液とした。当該反応液を常温で2.5日間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製し、目的物 (182 mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.36 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.44 (9H, s), 1.51 (9H, s), 1.87 (2H, ddd, $J = 11.5, 6.1, 1.8$ Hz), 2.33 (1H, dd, $J = 13.9, 8.5$ Hz), 2.45 (1H, dd, $J = 13.9, 6.7$ Hz), 2.64–2.78 (2H, m), 3.68–3.81 (2H, m), 3.94 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.73 (1H, s), 5.19 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.22 (1H, s), 5.79–5.93 (1H, m), 6.78–6.84 (2H, m), 7.09 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.15 (2H, s), 7.33 (1H, s).

ESIMS (+) : 608 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 1 5> (R)-2-アリル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-{2-クロロ-4-(2-tert-ブトキシカルボニルヒドロキシ-5-エ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ブタン

[0189] [化57]



[0190] アルゴンガス雰囲気下で、参考例 1 4 の化合物 (175 mg) のピリジン溶液 (0

57 mL) に、氷冷しながら四臭化炭素 (190 mg) 及び亜リン酸トリメチル (0.068 mL) を加え、反応液とした。当該反応液を、同一の温度で4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1 mol/L塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、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、その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=3：1) で精製し、目的物 (194 mg) を無色油状物として得た。

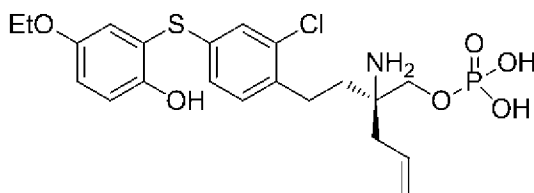
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.36 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.44 (9H, s), 1.51 (9H, s), 1.75–1.92 (1H, m), 1.90–2.10 (1H, m), 2.42–2.57 (2H, m), 2.64–2.75 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.80 (3H, d, J = 1.2), 3.90–4.01 (2H, m), 4.11 (1H, dd, J = 9.7, 4.8 Hz), 4.22 (1H, dd, J = 9.7, 4.8 Hz), 4.60 (1H, brs), 5.17–5.25 (2H, m), 5.75–5.88 (1H, m), 6.78–6.84 (2H, m), 7.09 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.10–7.17 (2H, m), 7.32 (1H, t, J = 1.8 Hz).

ESIMS (+) : 716 $[M+H]^+$.

实施例 1

[0191] (R)-2-アリル-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} ブチルリン酸モノエステル

[0192] [化58]



[0193] 参考例 15 の化合物 (193 mg) に塩化水素-メタノール溶液 (5-10 %, 15 mL) を加え、第 1 の反応液とした。当該第 1 の反応液を、常温で 1 日間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、アルゴン雰囲気下でアセトニトリル (2.7 mL) を加え、第 2 の反応液とした。氷冷しながら、第 2 の反応液にヨードトリメチルシラン (0.19 mL) を加えた。次に、第 2 の反応液を同一の温度で 2 時間攪

拌した。第2の反応液に大過剰の冷水を加え、上澄み液を除去した後、得られた褐色油状物をメタノールに溶解した。溶媒を減圧留去後、その残渣をテトラヒドロフランに溶解し、その溶液にアセトニトリルを加え、析出物をろ過することにより目的物 (63.3 mg) を無色固体として得た。

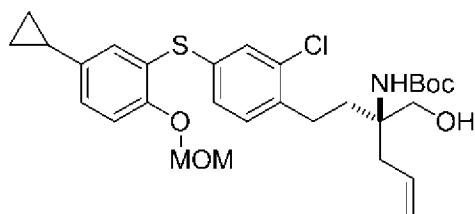
旋光度 : $[\alpha]_D^{26} +2.74$ (c 0.31, MeOH).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 1.23 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 1.60-1.77 (1H, m), 2.30-2.50 (1H, m), 2.62-2.73 (1H, m), 3.77 (2H, dt, $J = 22.4, 12.1$ Hz), 3.87 (2H, q, $J = 6.7$ Hz), 5.16-5.29 (2H, m), 5.77-5.84 (1H, m), 6.71 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.79-6.87 (2H, m), 7.07-7.14 (2H, m), 7.26 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

HRESIMS (+) : 488.10694 ($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{ClNO}_6\text{PS}$ として計算値488.10635).

<参考例 16> (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-(5-シクロプロピル-2-メトキシメチルオキシフェニルチオ)フェニル} ブタン-1-オール

[0194] [化59]

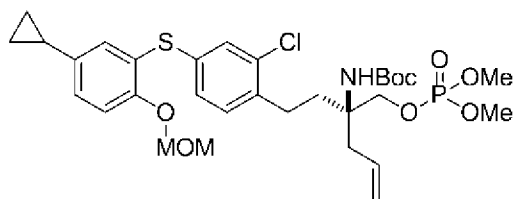


[0195] 参考例3の化合物 (1.5 g) および参考例8 (1.13 g)を用い、参考例13と同様に反応を行い、目的物 (2.2 g、不純物を含む) を緑色油状物として得た。それ以上の精製はせず、そのまま次の反応に用いた。

<参考例 17> (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-(5-シクロプロピル-2-メトキシメチルオキシフェニルチオ)フェニル}-1-ジメトキシホスホリルオキシブタン

[0196]

[化60]



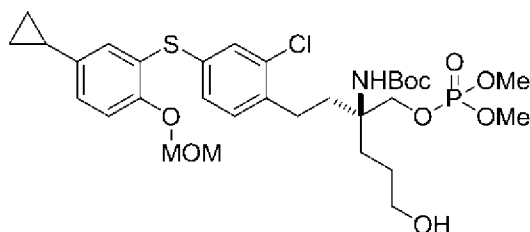
[0197] 参考例 1 6 の化合物 (2.2 g, 不純物を含む) を用い、参考例 1 5 と同様に反応を行い、目的物 (1.43 g) を茶褐色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.57–0.60 (2H, m), 0.88–0.91 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.78–1.84 (2H, m), 1.96–2.04 (1H, m), 2.44–2.56 (2H, m), 2.68–2.73 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.12 (1H, d, $J = 9.8, 4.3$ Hz), 4.23 (1H, dd, $J = 9.8, 4.3$ Hz), 4.59 (1H, brs), 5.15 (2H, s), 5.19–5.23 (2H, m), 5.76–5.85 (1H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

ESIMS (+): 656 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 1 8> (R)-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-メトキシメチルオキシフェニルチオ)フェニル}-1-ジメトキシホスホリルオキシ-2-(1-ヒドロキシプロピル)ブタン

[0198] [化61]



[0199] アルゴンガス雰囲気下で、参考例 1 7 の化合物 (1.41 g) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、氷冷しながらボラン-テトラヒドロフラン錯体 (1.01 mol/L テトラヒドロフラン溶液, 3.2 mL) を滴下し、反応液とした。当該反応液を、同一の温度で 1.5 時間攪拌した。その後、氷冷しながら反応液に水

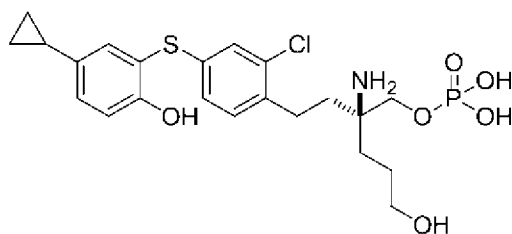
(20 mL) および過ホウ酸ナトリウム一水和物 (644 mg) を加え、常温で3時間攪拌した。反応液を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) で精製し、目的物 (979 mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.56–0.60 (2H, m), 0.87–0.92 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.60–1.66 (2H, m), 1.75–1.82 (4H, m), 2.68 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.38 (3H, s), 3.66–3.69 (2H, m), 3.78 (3H, d, $J = 3.7$ Hz), 3.80 (3H, d, $J = 3.7$ Hz), 4.12–4.16 (1H, m), 4.22–4.26 (1H, m), 4.61 (1H, brs), 5.15 (2H, s), 6.97 (1H, dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.09–7.12 (2H, m), 7.23 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

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

<参考例 19> (R)-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-(1-ヒドロキシプロピル)ブチルリン酸モノエステル

[0200] [化62]



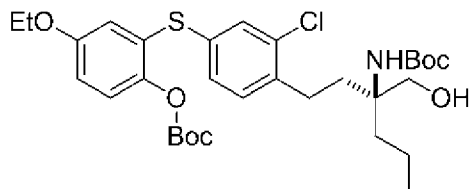
[0201] 参考例 18 の化合物 (535 mg) を用い、実施例 1 と同様に反応を行い、目的物 (120 mg) を無色アモルファス状物として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) : δ 0.49–0.53 (2H, m), 0.80–0.84 (2H, m), 1.46–1.81 (7H, m), 2.61 (2H, brs), 3.33–3.39 (2H, m), 3.71 (2H, brs), 6.85 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.92–6.99 (4H, m), 7.25 (1H, d, $J = 7.3$ Hz).

HRESIMS (+) : 502.12175 ($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ClNO}_6\text{PS}$ として計算値 502.12200).

<参考例 20> (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4- {2-クロロ-4-(2-*t*-ブトキシカルボニルオキシ-5-エ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

[0202] [化63]



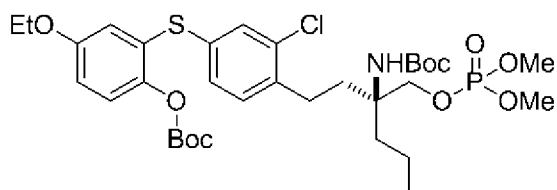
[0203] 参考例 14 の化合物 (122 mg) をエタノール (2 mL) に溶解し、10%パラジウム-活性炭 (12 mg) を加え、反応液とした。当該反応液を、水素雰囲気下 (1 atm) で、常温で10時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて除去した後、ろ液の溶媒を減圧留去することで目的物 (123 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.36 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.39–1.58 (4H, m), 1.51 (9H, s), 1.59 (9H, s), 1.53–1.60 (2H, m), 1.75–1.84 (1H, m), 1.86–1.95 (1H, m), 2.60–2.74 (2H, m), 3.74 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 3.94 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.22 (1H, brs), 4.64 (1H, brs), 6.78–6.83 (2H, m), 7.09 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.15–7.16 (1H, m), 7.33 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

ESIMS (+): 610 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 21> (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4- {2-クロロ-4-(2-*t*-ブトキシカルボニルオキシ-5-エ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

[0204] [化64]



[0205] 参考例 20 の化合物 (100 mg) を用い、参考例 15 と同様に反応を行い、目

的物 (106mg) を無色油状物として得た。

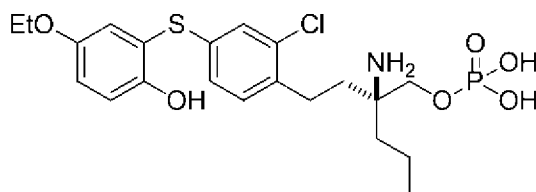
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.95 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.47 (9H, s), 1.51 (9H, s), 1.63–1.82 (5H, m), 1.99–2.05 (1H, m), 2.64–2.69 (2H, m), 3.77 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 3.94 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.09–4.12 (1H, m), 4.23–4.26 (1H, m), 4.51 (1H, brs), 6.79–6.83 (2H, m), 7.09 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

ESIMS (+): 718 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

実施例 2

[0206] (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-プロピルブチルリン酸モノエステル

[0207] [化65]



[0208] 参考例 2 1 の化合物 (103 mg) を用い、実施例 1 と同様に反応を行い、目的物 (37 mg) を無色固体として得た。

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{28} -5.7$ (c 0.34, MeOH).

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +16.2$ (c 0.5, DMF).

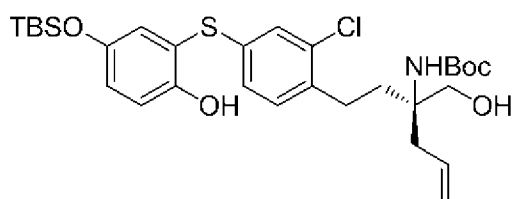
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 0.89 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.23 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.29–1.32 (2H, m), 1.50–1.75 (4H, m), 2.61–2.66 (2H, m), 3.70–3.81 (2H, m), 3.87 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 8.6, 3.1$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

HRESIMS (+): 490.12195 ($\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{ClNO}_6\text{PS}$ として計算値 490.12200).

<参考例 2 2> (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-(5-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-2-ヒドロキシフェニルチオ)フェニル}ブタン-1-オール

[0209] [化66]



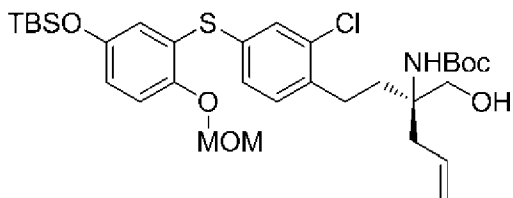
[0210] 参考例 3 の化合物 (3.6 g) および参考例 12 の化合物 (2.65 g) を用い、参考例 13 と同様に反応を行い、目的物 (3.22 g) を褐色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.17 (6H, s), 0.97 (9H, s), 1.58 (9H, s), 1.81-1.88 (2H, m), 2.32 (1H, dd, $J = 13.5, 8.0$ Hz), 2.43 (1H, dd, $J = 13.5, 6.7$ Hz), 2.62-2.70 (1H, m), 3.68-3.78 (2H, m), 4.71 (1H, brs), 5.17-5.21 (2H, m), 5.80-5.90 (1H, m), 6.05 (1H, s), 6.87-6.98 (4H, m), 7.03 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

ESIMS (+) : 594 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 23> (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-(5-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-2-メトキシメチルオキシフェニルチオ)フェニル}ブタン-1-オール

[0211] [化67]



[0212] 参考例 22 の化合物 (1.75 g) のアセトン (14.7 mL) 溶液に炭酸カリウム (446 mg) を加え、氷冷下でクロロメチルメチルエーテル (0.25 mL) を滴下し、反応液とした。当該反応液を、同一の温度で 4 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、合わせた有機層を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、溶媒を減圧留去し、その残渣をシリカゲルカラムク

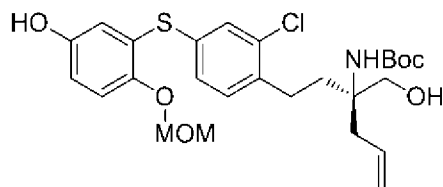
ロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、目的物（1.44 g）を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.08 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.78–1.95 (2H, m), 2.34 (1H, dd, $J = 14.1, 7.9$ Hz), 2.46 (1H, dd, $J = 14.1, 6.7$ Hz), 2.65–2.82 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.68–3.82 (2H, m), 4.74 (1H, brs), 5.13 (2H, s), 5.16–5.25 (2H, m), 5.80–5.95 (1H, m), 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, s), 7.32 (1H, s).

ESIMS (+) : 638 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 24> (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-(5-ヒドロキシ-2-メトキシメチルオキシフェニルチオ)フェニル}ブタン-1-オール

[0213] [化68]



[0214] 参考例 23 の化合物 (3.96 g) のテトラヒドロフラン (31 mL) 溶液に、氷冷しながらフッ化テトラブチルアンモニウム (1.0 mol/L テトラヒドロフラン溶液, 6.20 mL) を加え、反応液とした。当該反応液を、同一の温度で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、テトラヒドロフランを減圧留去し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL)、飽和食塩水で順次洗浄し、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、その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＝12：1→1：2）で精製した。精製処理により得られた固体をヘキサン-ジエチルエーテル（4：1）に懸濁させて濾取することで目的物 (2.87 g) を無色固体として得た。

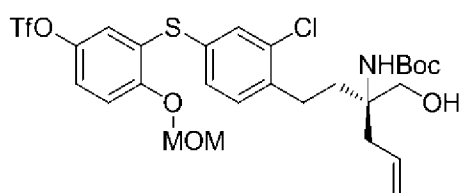
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.44 (9H, s), 1.80–2.03 (2H, m), 2.34 (1H, dd, $J = 14.1, 7.9$ Hz), 2.40–2.55 (1H, m), 2.70–2.85 (2H, m), 3.47 (

3H, s), 3.65–3.78 (2H, m), 4.77 (1H, brs), 5.13 (2H, s), 5.17–5.27 (2H, m), 5.78–5.95 (1H, m), 6.45 (1H, s), 6.65 (1H, dd, $J = 8.6, 3.1$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.21 (2H, s), 7.38 (1H, s).

ESIMS (+) : 524 $[M+H]^+$.

<参考例 25> (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-メトキシメチルオキシ-5-トリフルオロメタンスルホンオキシフェニルチオ)フェニル}ブタン-1-オール

[0215] [化69]



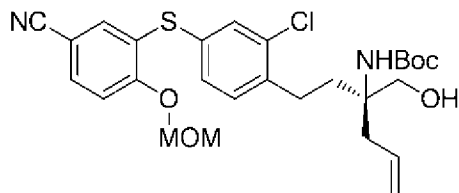
[0216] アルゴンガス雰囲気下で、参考例 24 の化合物(1.40 g) のジクロロメタン (13.4 mL) 懸濁液に、氷冷しながらトリエチルアミン (0.75 mL)、*N*-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (954 mg) を加え、反応液とした。当該反応液を常温で 3 時間攪拌した。更に、反応液に *N*-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (143 mg) を加え、常温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去した。その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 = 4 : 1) で精製し、目的物 (1.77 g) を無色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.44 (9H, s), 1.83–2.00 (2H, m), 2.34 (1H, dd, $J = 14.1, 8.6$ Hz), 2.47 (1H, dd, $J = 14.1, 6.7$ Hz), 2.70–2.87 (2H, m), 3.47 (3H, s), 3.70–3.85 (2H, m), 4.75 (1H, brs), 5.18–5.26 (2H, m), 5.24 (2H, s), 5.80–5.96 (1H, m), 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 (+) : 656 $[M+H]^+$.

<参考例 2 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-(5-シアノ-2-メトキシメチルオキシフェニルチオ)フェニル}ブタン-1-オール

[0217] [化70]



[0218] アルゴンガス雰囲気下で、参考例 2 5 の化合物 (200 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 溶液に、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (69.3 mg)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (33.3 mg)、及びシアン化亜鉛 (141 mg) を加え、反応液とした。当該反応液を 80 °C で 4 時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を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、溶媒を減圧留去し、その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 = 12 : 1 → 1 : 2) で精製し、目的物 (114 mg) を無色油状物として得た。

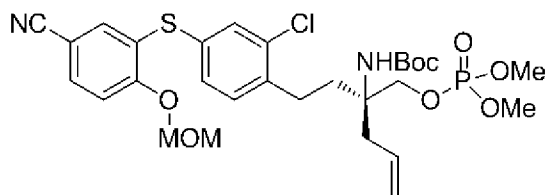
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.45 (9H, s), 1.85-2.04 (2H, m), 2.36 (1H, dd, J = 13.9, 8.5 Hz), 2.47 (1H, dd, J = 13.9, 6.7 Hz), 2.70-2.86 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.70-3.84 (2H, m), 4.76 (1H, brs), 5.17-5.26 (2H, m), 5.29 (2H, s), 5.81-5.97 (1H, m), 7.13-7.21 (2H, m), 7.23-7.32 (2H, m), 7.42 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz).

ESIMS (+) : 533 [M+H]⁺.

<参考例 2 7> (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-(5-シアノ-2-メトキシメチルオキシフェニルチオ)フェニル}-1-ジメトキシホスホリルオキシブタン

[0219]

[化71]



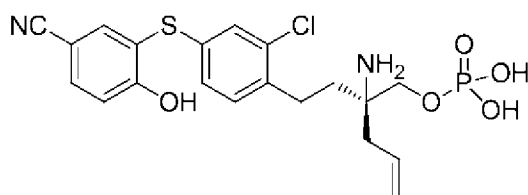
[0220] 参考例 26 の化合物 (304 mg) を用い、参考例 15 と同様に反応を行い、目的物 (309 mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.38 (9H, s), 1.60–1.73 (1H, m), 1.75–1.90 (1H, m), 2.35–2.44 (2H, m), 2.62–2.72 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.65 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 3.68 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 3.95–4.05 (1H, m), 4.05–4.18 (1H, m), 5.08–5.20 (2H, m), 5.35 (2H, s), 5.68–5.84 (1H, m), 6.70 (1H, brs), 7.25–7.36 (3H, m), 7.39 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz).

ESIMS (+) : 641 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 28> (R)-2-アリル-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}ブチルリン酸モノエステル

[0221] [化72]

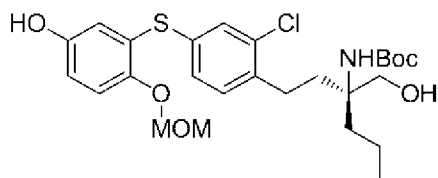


[0222] 参考例 27 の化合物 (300 mg) を用い、実施例 1 と同様に反応を行い、目的物 (42.5 mg) を無色固体として得た。

旋光度 : $[\alpha]_D^{25} -9.0$ (c 0.50, MeOH). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) : δ 1.60–1.82 (2H, m), 2.30–2.42 (2H, m), 2.62–2.80 (2H, m), 3.68–3.88 (2H, m), 5.14–5.30 (2H, m), 5.72–5.90 (1H, m), 7.06 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz). HRESIMS (+) : 469.07566 ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{PS}$ として計算値 469.07538).

<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-ヒドロキシ-2-メトキシメチルオキシフェニルチオ)フェニル]-2-プロピルブタン-1-オール

[0223] [化73]



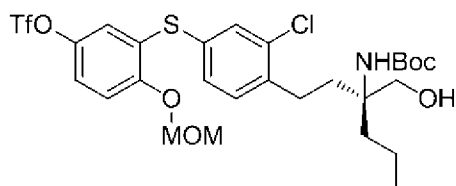
[0224] 参考例 24 の化合物 (919 mg) をエタノール (17.5 mL) に溶解し、10%パラジウム-活性炭 (92 mg) を加え、水素雰囲気下 (1 atm)、常温で17.5時間攪拌した。固形物をセライトで濾過した後、溶媒を減圧留去し、残渣 (916 mg) を得た。この残渣をメタノール (20 mL) に溶解し、10%パラジウム-活性炭 (93 mg) を加え、水素雰囲気下、常温で5時間攪拌した。10%パラジウム-活性炭 (92 mg) を加え、更に14.5時間攪拌した。不溶物をセライトを用いてろ去し、溶媒を減圧留去後、目的物 (850 mg) を肌色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.31-1.47 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.49-1.64 (2H, m), 1.83-2.02 (2H, m), 2.63-2.81 (2H, m), 3.48 (3H, s), 3.70 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.33 (1H, brs), 4.65 (1H, brs), 4.95 (1H, brs), 5.14 (2H, s), 6.37-6.45 (1H, m), 6.64 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.20-7.25 (2H, m), 7.38-7.42 (1H, m).

ESIMS (+): 526 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 30> (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-[2-クロロ-4-(2-メトキシメチルオキシ-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-プロピルブタン-1-オール

[0225] [化74]



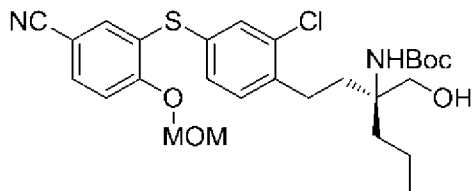
[0226] 参考例 29 の化合物(1.31 g) を用い、参考例 25 と同様に反応を行い、目的物 (1.20 g) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.31–1.49 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.56–1.61 (2H, m), 1.80–1.88 (1H, m), 1.91–1.99 (1H, m), 2.67–2.80 (2H, m), 3.47 (3H, s), 3.75 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.22 (1H, brs), 4.66 (1H, s), 5.24 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.25–7.28 (2H, m), 7.43 (1H, s).

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

<参考例 31> (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-メトキシメチルオキシフェニルチオ)フェニル]-2-プロピルブタン-1-オール

[0227] [化75]



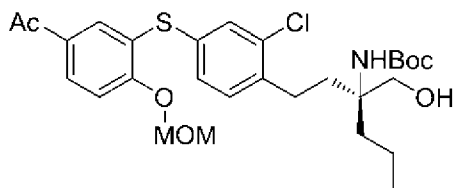
[0228] 参考例 30 の化合物(543 mg) を用い、参考例 26 と同様に反応を行い、目的物 (313 mg) を無色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.98 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.31–1.45 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.56–1.62 (2H, m), 1.83–1.90 (1H, m), 1.94–2.02 (1H, m), 2.68–2.81 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.75–3.77 (2H, m), 4.20 (1H, brs), 4.66 (1H, s), 5.29 (2H, s), 7.15 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.25–7.28 (2H, m), 7.43 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.6, 1.5$ Hz).

ESIMS (+) : 535 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 32> (S)-4-[4-(5-アセチル-2-メトキシメチルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-プロピルブタン-1-オール

[0229] [化76]



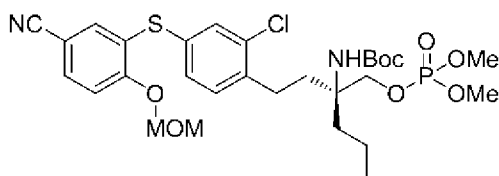
[0230] アルゴンガス雰囲気下で、参考例 30 の化合物 (525 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (8.0 mL) に溶解し、n-ブチルビニルエーテル (0.512 mL, 3.99 mmol)、トリエチルアミン (0.112 mL)、酢酸パラジウム (17.9 mg) 及び 1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (65.8 mg) を加え、反応液とした。当該反応液を 80℃ で 5.5 時間攪拌した。氷冷しながら、1 mol/L 塩酸を加え常温で 1 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルを抽出した。有機層を飽和食塩水で 3 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。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、その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 = 3 : 1 → 1 : 1) で精製し目的物 (373 mg) を無色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.30–1.44 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.55–1.59 (2H, m), 1.77–1.85 (1H, m), 1.89–1.96 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.62–2.75 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.72–3.74 (2H, m), 4.21 (1H, brs), 4.65 (1H, s), 5.27 (2H, s), 7.14–7.20 (3H, m), 7.30 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J = 8.6$, 2.1 Hz).

ESIMS (+) : 552 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 33> (S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-[2-クロロ-4-(5-シアノ-2-メトキシメチルオキシフェニルチオ)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

[0231] [化77]



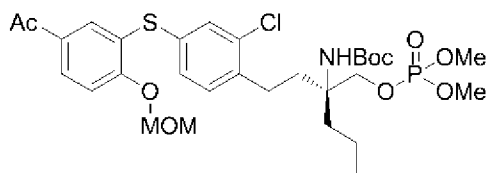
[0232] 参考例 3 1 の化合物(311 mg) を用い、参考例 1 5 と同様に反応を行い、目的物 (356 mg) を無色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.34–1.45 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.63–1.76 (2H, m), 1.80–1.87 (1H, m), 2.02–2.10 (1H, m), 2.70–2.78 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.79 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.80 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.13 (1H, dd, $J = 9.8, 4.3$ Hz), 4.27 (1H, dd, $J = 9.8, 4.3$ Hz), 4.54 (1H, brs), 5.29 (2H, s), 7.14 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.25–7.27 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz).

ESIMS (+) : 643 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 3 4> (S)-4-[4-(5-アセチル-2-メトキシメチルオキシフェニルチオ)-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

[0233] [化78]



[0234] 参考例 3 2 の化合物(371 mg) を用い、参考例 1 5 と同様に反応を行い、目的物 (401 mg) を無色固体として得た。

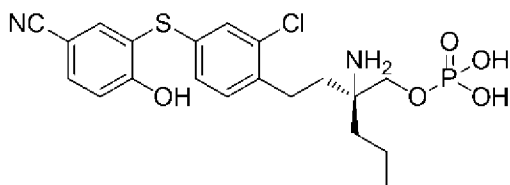
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.31–1.42 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.59–1.71 (2H, m), 1.74–1.82 (1H, m), 1.97–2.07 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.64–2.72 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.78 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.79 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.11 (1H, dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz), 4.25 (1H, dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz), 4.52 (1H, brs), 5.27 (2H, s), 7.15–7.16 (2H, m), 7.19 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz).

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

<参考例 3 5> (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]ー2-プロピルブチルリン酸モノエステル

[0235] [化79]



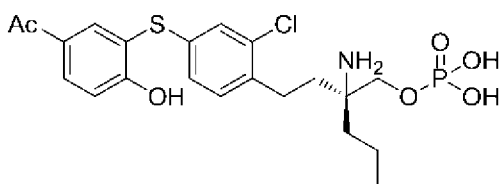
[0236] 参考例 3 3 の化合物(347 mg) を用い、実施例 1 と同様に反応を行い、目的物 (166 mg) を無色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.25–1.36 (2H, m), 1.48–1.61 (2H, m), 1.67–1.78 (2H, m), 2.63–2.67 (2H, m), 3.70–3.81 (2H, m), 7.07 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.26 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.6, 2.1 Hz).

HRESIMS (+) : 471.09108 ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{PS}$ として計算値471.09103).

<参考例 3 6> (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]ー2-アミノ-2-プロピルブチルリン酸モノエステル

[0237] [化80]



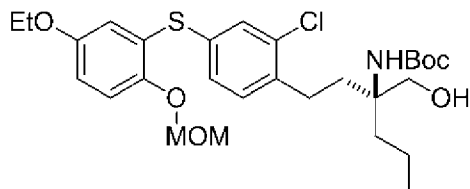
[0238] 参考例 3 4 の化合物(393 mg) を用い、実施例 1 と同様に反応を行い、目的物 (210 mg) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.24–1.37 (2H, m), 1.51–1.62 (2H, m), 1.68–1.77 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.62–2.66 (2H, m), 3.76–3.85 (2H, m), 7.04 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 8.6, 2.1 Hz).

HRESIMS (+) : 488.10680 ($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{ClNO}_6\text{PS}$ として計算値488.10635).

<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- (5-エトキシ-2-メトキシメチルオキシフェニルチオ) フェニル} -2-プロピルブタン-1-オール

[0239] [化81]



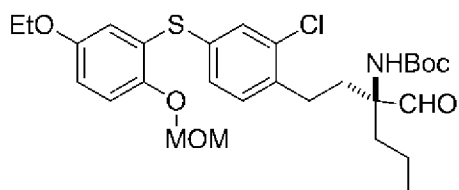
[0240] 参考例6の化合物 (830 mg) および参考例10の化合物 (403 mg) を用い、参考例13と同様に反応を行い、(S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4- {2-クロロ-4- (5-エトキシ-2-ヒドロキシフェニルチオ) フェニル} -2-プロピルブタン-1-オールを得た。得られた化合物を用いてさらに参考例23と同様に反応を行い、目的物 (139 mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.35 (3H, t, $J = 6.7$ Hz), 1.38-1.42 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.55-1.60 (1H, m), 1.78-1.85 (1H, m), 1.88-1.98 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.74 (2H, q, $J = 6.7$ Hz), 4.15 (1H, brs), 4.63 (1H, brs), 5.12 (2H, s), 6.69 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 9.2, 3.1$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.16-7.17 (2H, m), 7.31-7.32 (1H, m).

ESIMS (+): 554 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 3 8> (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4- {2-クロロ-4- (5-エトキシ-2-メトキシメチルオキシフェニルチオ) フェニル} -2-プロピルブタン-1-オール

[0241] [化82]



[0242] 参考例 3 7 の化合物 (466 mg) をジメチルスルホキシド (4.2 mL) に溶解し、

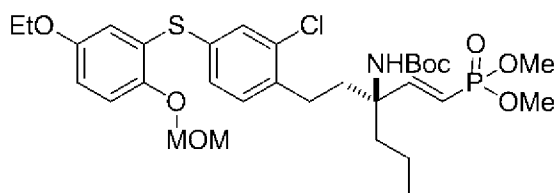
トリエチルアミン (1.2 mL) および三酸化硫黄-ピリジン錯体 (669 mg) を加え、反応液とした。当該反応液を常温で1.5時間攪拌した。反応液に氷水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) で精製し、目的物 (367 mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.90 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.08-1.10 (1H, m), 1.25-1.32 (1H, m), 1.35 (3H, t, $J = 6.7$ Hz), 1.46 (9H, s), 1.59-1.68 (1H, m), 1.96-2.01 (1H, m), 2.12-2.18 (1H, m), 2.43-2.49 (2H, m), 2.57-2.62 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.92 (2H, q, $J = 6.7$ Hz), 5.12 (2H, s), 5.38 (1H, brs), 6.70 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 9.2, 3.1$ Hz), 7.06-7.10 (2H, m), 7.14 (1H, dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 9.31 (1H, s).

ESIMS (+) : 552 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<参考例 39> (S)-3-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-5-{2-クロロ-4-(5-エトキシ-2-メトキシメチルオキシフェニルチオ)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

[0243] [化83]



[0244] アルゴンガス雰囲気下で、メチレンジホスホン酸テトラメチル (201 mg) をテトラヒドロフラン (7 mL) に溶解し、 -78°C で *n*-ブチルリチウム (1.65 mol/Lヘキサン溶液, 0.52 mL) を滴下し、反応液とした。当該反応液を同一の温度で30分間攪拌した。 -78°C で反応液に参考例 38 の化合物 (367 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (3 mL) を滴下し、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た後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽

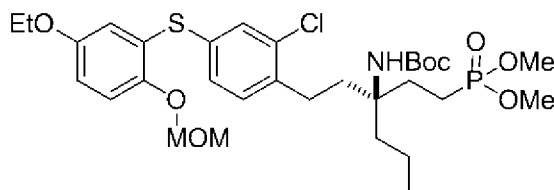
和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾過により除去した後、溶媒を減圧留去し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 → 1 : 2）で精製し、目的物（369 mg）を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.93 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.30–1.32 (4H, m), 1.35 (3H, t, $J = 6.7$ Hz), 1.44 (9H, s), 1.67–1.77 (1H, m), 2.01–2.09 (1H, m), 2.56–2.68 (2H, m), 3.46 (3H, m), 3.72 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.92 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 5.12 (2H, s), 5.67 (1H, t, $J = 17.7$ Hz), 6.69–6.77 (3H, m), 7.07 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

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

<参考例 40> (S)-3-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-5-{2-クロロ-4-(5-エトキシ-2-メトキシメチルオキシフェニルチオ)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

[0245] [化84]



[0246] 参考例 39 の化合物 (369 mg) をピリジン (11 mL) に溶解し、アゾジカルボン酸二カリウム (1.09 g) および酢酸 (0.48 mL) を加え、反応液とした。当該反応液を常温で 64 時間攪拌した。反応液をトルエンで希釈後、不溶物をセライトを用いて除去した。ろ液の溶媒を減圧留去後、その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 : 2）で精製し、目的物 (150 mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.95 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.24–1.56 (4H, m), 1.35 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.43 (9H, s), 1.69–1.77 (2H, m), 1.85–2.10 (3H, m), 2.60–2.64 (2H, m), 3.44 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.92 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.27 (1H, brs), 5.12 (2H, s), 6.69 (1H,

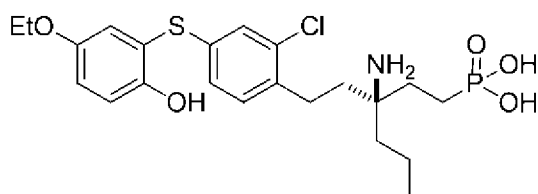
d, $J = 3.1$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 9.2, 3.1$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

ESIMS (+): 660 $[M+H]^+$.

実施例 3

[0247] (S)-3-アミノ-5-{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}-3-プロピルペンチルホスホン酸

[0248] [化85]



[0249] 参考例 4 O の化合物 (145 mg) を用い、実施例 1 と同様に反応を行い、目的物 (60 mg) を無色固体として得た。

旋光度: $[\alpha]_D^{23} +1.8$ (c 0.32, MeOH).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.23 (3H, t, $J = 6.7$ Hz), 1.29 (2H, brs), 1.54 (4H, brs), 1.70-1.81 (4H, m), 2.61 (2H, brs), 3.87 (2H, q, $J = 6.7$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 6.80-6.88 (2H, m), 7.09-7.12 (2H, m), 7.28 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

HRESIMS (+): 488.14296 ($\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{ClNO}_5\text{PS}$ として計算値 488.14273).

[0250] 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 によって示す。

<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

[0251] 10% のウシ胎児血清、及び 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 CHO 細胞を継代培養した。このヒト S1P3 受容体発現 CHO 細胞を 0.25 % トリプシンで処理後、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CHO細胞が 2.5×10^4 /100 μL /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 下で二晩培養した。翌日、100 μL の 0.1 % 脂肪酸不含ウシ血清アルブミン (BSA)含有Ham' s F-12培地で、wellを洗浄した。当該洗浄処理を、3回行った。0.1 % BSA含有Ham' s F-12培地に交換後、37°Cに設定した CO_2 インキュベータで6時間血清飢餓処理を行った。

[0252] 6時間後に培地を捨て、Fluo3 loading bufferを50 μL /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-H EPES 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。

[0253] 1時間のインキュベートの後、100 μL のHanks-HEPES バッファーでwellを3回洗った。被験化合物 (0.125 nM、1.25 nM、12.5 nM、125 nM、1.25 μM)またはDMSOを溶解した同一のバッファーを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、同一の装置を用いて、段階希釈法に基づき終濃度の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。算出され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、1 nmol/L>Kd値 $\geq$ 0.1 nmol/Lについては+、0.1 nmol/L>Kd値 $\geq$ 0.01 nmol/Lについては++、0.01 nmol/L>Kd値については+++と表記し、表1に示した。

[0254] [表1]

	S1P3
実施例1	+++
実施例2	+++
参考例19	+
参考例28	+
参考例35	+
参考例36	+

＜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

[0255] 10%のウシ胎児血清、及び300 $\mu\text{g/mL}$ のGeneticinを含むHam' s F-12培地でヒトS1P1受容体発現CHO細胞を継代培養した。このヒトS1P1受容体発現CHO細胞を0.25 % トリプシンで処理後、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S1P1受容体発現CHO細胞が $2.5 \times 10^4 / 100 \mu\text{L/well}$ 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 下で二晩培養した。翌日、100 μL 0.1 % 脂肪酸不含ウシ血清アルブミン (BSA)含有Ham' s F-12培地で、wellを洗浄した。当該洗浄処理を、3回行った。0.1 % BSA含有Ham' s F-12培地に交換後、37°Cに設定した CO_2 インキュベータで6時間血清飢餓処理を行った。

[0256] 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-H EPES 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。

[0257] 1時間のインキュベートの後、100 μL のHanks-HEPES バッファーでwellを3回洗った。次に同バッファーを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、15 分インキュベートした。その後、同装置を用いて、DMSO を溶解した同一のバッファーまたは段階希釈法に基づき終濃度の 5 倍濃度で作製した S1P または被験化合物 (終濃度 0.1 nM、1 nM、10 nM、100 nM、1 μ M、10 μ M) を 25 μ L 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、溶媒を添加したときの蛍光増加量と S1P を 10^{-6} M で作用させたときの蛍光増加量との差を 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 EC_{50} 値を求めた。

[0258] 実施例 1 及び実施例 2 の化合物の EC_{50} 値は 10 μ mol/L よりも大きかった (>10 μ mol/L)。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 及び実施例 2 の化合物の K_d 値はそれぞれ 2.66 nmol/L、1.60 nmol/L であった。

<実験例 3> 盲腸穿孔結さつ敗血症モデル

[0259] 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。

[0260] 盲腸穿孔結さつ (cecal ligation and puncture: CLP) 敗血症マウスの作成 Wistar Rat ラット (日本チャールス・リバー 雄 8W) 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。盲腸を滅菌絹糸で結さつし、18G 注射針を用いて盲腸先端部分に 10 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。さらに、生理食塩水を 30 mL/kg となるように皮下投与した。その後ラットをケージに戻し、7 日間観察し、生存率を求めた。被験化合物の投与方法 被験化合物は大腿静脈に留置したカニユーレより 0.1 mg/kg/hr となるように持続投与した。被験化合物の投与は、CLP 処置終了時から 1 時間経過後に開始した。

[0261] 実施例 2 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

る統計学的に有意な作用（生存延長作用、Log-rank 検定 $p < 0.01$ ）が認められた。また、媒体投与群では1日経過後までに全例が死亡したのに対し、実施例2の化合物の投与群では3日後で25%が生存しており、7日経過後でも12.5%が生存しており、生存率改善作用が認められた。本結果より、実施例2の化合物は敗血症に対し有効であることが示唆された。

[0262] 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、ヒトS1P3受容体アンタゴニスト作用と比較し、ヒト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か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。

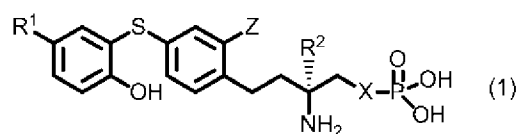
産業上の利用可能性

[0263] 本発明により優れたS1P3アンタゴニスト活性及びS1P3選択性を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。また、本発明のジフェニルスルフィド誘導体は、溶血性、組織障害性、及び中枢抑制作用が弱いかあるいは全く無いことから、医薬として安全に用いることができる。さらに、本発明のジフェニルスルフィド誘導体は、水溶液中で安定である。これらの優れた特性を有する本発明化合物は、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、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、及び黄班変性症の予防又は治療薬として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (1)

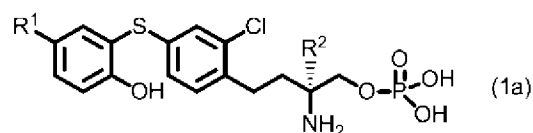
[化1]



[式 (1) 中、 R^1 は炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基を示し、 R^2 はプロピル基又はアリル基を示し、 X はメチレン又は酸素原子を示し、 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学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 (1 a)

[化2]



[式 (1 a) 中、 R^1 、 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3] 前記一般式 (1) で示される化合物が、(R)-2-アリル-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} ブチルリン酸モノエステル、又は(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-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4] 請求項 1 ～ 3 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を含む医薬。

[請求項5] 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、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請求項4記載の医薬。

[請求項6] 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又は予防薬である請求項4記載の医薬。

[請求項7] 敗血症の治療又は予防薬である請求項4記載の医薬。

[請求項8] 請求項1～3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。