

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5013593号  
(P5013593)

(45) 発行日 平成24年8月29日(2012.8.29)

(24) 登録日 平成24年6月15日(2012.6.15)

(51) Int.Cl.

F I

<b>C07C 39/23</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 C 39/23	C S P
<b>C07C 39/42</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 C 39/42	
<b>C07C 59/54</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 C 59/54	
<b>C07C 235/34</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 C 235/34	
<b>C07C 43/23</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 C 43/23	C

請求項の数 23 (全 131 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-522021 (P2006-522021)  
 (86) (22) 出願日 平成16年7月27日(2004.7.27)  
 (65) 公表番号 特表2007-500705 (P2007-500705A)  
 (43) 公表日 平成19年1月18日(2007.1.18)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/024308  
 (87) 国際公開番号 W02005/012220  
 (87) 国際公開日 平成17年2月10日(2005.2.10)  
 審査請求日 平成19年3月6日(2007.3.6)  
 (31) 優先権主張番号 60/490,588  
 (32) 優先日 平成15年7月28日(2003.7.28)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 597173680  
 スミスクライン ビーチャム コーポレー  
 ション  
 アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 19  
 101 フィラデルフィア市 フランクリ  
 ン プラザ 1番  
 (74) 代理人 100091096  
 弁理士 平木 祐輔  
 (74) 代理人 100096183  
 弁理士 石井 貞次  
 (74) 代理人 100118773  
 弁理士 藤田 節

最終頁に続く

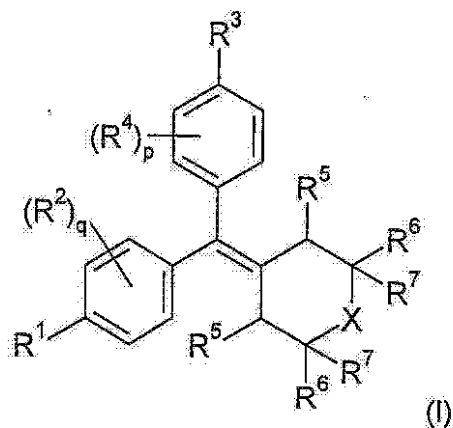
(54) 【発明の名称】 化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1) :

【化1】



(式中、

R<sup>1</sup>はOHであり；

R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>の各基は、独立して、OH、アルキルまたはハロゲンから選択され；

- pおよびqは、それぞれ独立して、0、1、または2から選択され；  
 $R^3$ は、 $-(Y)_z-R^8$ であり；  
zは、0または1であり；  
Yは、 $-C-C$ -または $-CR^e=CR^f-$ であり；  
Xは、 $-(CH_2)_n-$ （式中、nは、0、1、2もしくは3である）、 $-C(R^g)_2-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ であり；  
 $R^5$ の各基は、Hであり；あるいは、  
 $R^5$ の両基は、 $R^6$ の各基および $R^7$ の各基がHであり、かつXが $-(CH_2)_{m-2}-$ である場合、一緒に結合して架橋アルキレン鎖 $-(CH_2)_m-$ （式中、mは2、3または4である）を形成しており；  
 $R^6$ および $R^7$ の各基は、Hまたはアルキルから選択され；あるいは、  
Xは $-(CH_2)_m-$ であり、 $R^6$ の両基はHであり、かつ $R^7$ の両基は、一緒に結合して架橋アルキレン鎖 $-(CH_2)_m-$ を形成しており（式中、各mは同じであり、かつ定義されたとおりである）；あるいは、  
Xは $-(CH_2)_m-$ であり、 $R^7$ の両基はHであり、かつ $R^6$ の両基は、一緒に結合して架橋アルキレン鎖 $-(CH_2)_m-$ を形成しており（式中、各mは同じであり、かつ定義されたとおりである）；  
zが0である場合、 $R^8$ は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シアノ、 $-O(R^h)_tCN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-(R^h)_tCO_2H$ 、 $-O(R^h)_tCO_2H$ 、 $-(R^h)_tOH$ 、 $-O(R^h)_tOH$ 、 $-O(R^h)_tO(R^h)_tOH$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^aSO_2R^d$ 、 $-COR^c$ 、または $-NR^aCOR^c$ であり；  
zが1である場合、 $R^8$ は、 $-CO_2H$ 、 $-(R^h)_tCO_2H$ 、 $-(R^h)_tOH$ 、 $-CONR^aR^b$ 、または $-PO_3HR^a$ であり；あるいは、  
zが1であり、かつYが $-C-C$ である場合、 $R^8$ はHであってもよく；  
tは1~8であり；  
 $R^a$ は、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり；  
 $R^b$ は、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり；  
 $R^c$ は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり；  
 $R^d$ は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり；あるいは、  
 $R^a$ および $R^b$ 、 $R^a$ および $R^c$ 、または $R^a$ および $R^d$ は、結合している原子と一緒になってヘテロアリール環またはヘテロシクリル環を形成していてもよく；  
 $R^e$ および $R^f$ の各基は、独立して、H、アルキル、ハロゲンおよびハロアルキルから選択され；  
 $R^g$ はアルキルであり；  
 $R^h$ の各基は、独立して、 $-CR^jR^k-$ （式中、 $R^j$ および $R^k$ の各基は、独立して、Hおよびアルキルから選択される）である）  
で表される化合物またはその塩もしくは溶媒和物。  
【請求項2】  
アルキルが $C_{1-8}$ アルキルであり、アルコキシが $C_{1-8}$ アルコキシであり、アルケニルが $C_{2-8}$ アルケニルであり、アルキニルが $C_{2-8}$ アルキニルである、請求項1に記載の化合物。  
【請求項3】  
pおよびqのそれぞれが0である、請求項1に記載の化合物。  
【請求項4】  
zが1であり、Yが $-CR^e=CR^f-$ であり、 $R^8$ が $-CO_2H$ である、請求項1に記載の化合物。  
【請求項5】  
 $R^e$ および $R^f$ がHまたは $C_{1-8}$ アルキルである、請求項4に記載の化合物。  
【請求項6】  
zが1であり、Yが $-CR^e=CR^f-$ であり、 $R^8$ が $-C(O)NR^aR^b$ である、請求項1に記載の化合物。

10

20

30

40

50

## 【請求項7】

$R^a$ および $R^b$ の各基がHである、請求項6に記載の化合物。

## 【請求項8】

$z$ が1であり、 $Y$ が-C C-であり、 $R^8$ が $-CO_2H$ 、 $-(R^h)_tCO_2H$ 、または $-(CH_2)_tOH$ である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項9】

$R^6$ および $R^7$ の各基が、Hまたは $C_{1-8}$ アルキルである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項10】

$X$ が $-(CH_2)_n-$ である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項11】

$n$ が1である、請求項10に記載の化合物。

10

## 【請求項12】

$R^6$ および $R^7$ がアルキルである、請求項11に記載の化合物。

## 【請求項13】

$n$ が2または3である、請求項10に記載の化合物。

## 【請求項14】

$R^6$ および $R^7$ が水素である、請求項13に記載の化合物。

## 【請求項15】

$X$ が-O-である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項16】

$R^6$ および $R^7$ がアルキルである、請求項15に記載の化合物。

20

## 【請求項17】

$z$ が0であり、 $R^8$ が $-CO_2H$ 、 $-NR^aSO_2R^d$ 、アリールまたはヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項18】

$R^8$ がフェニルである、請求項17に記載の化合物。

## 【請求項19】

$R^8$ が $-CO_2H$ である、請求項17に記載の化合物。

## 【請求項20】

$R^8$ が $-NR^aSO_2R^d$ であり、 $R^a$ がHであり、 $R^d$ がアルキルまたはアリールである、請求項17に記載の化合物。

30

## 【請求項21】

$R^8$ がイソオキサゾリル、オキサゾリル、ピリミジル、ピリジルまたはフリルである、請求項17に記載の化合物。

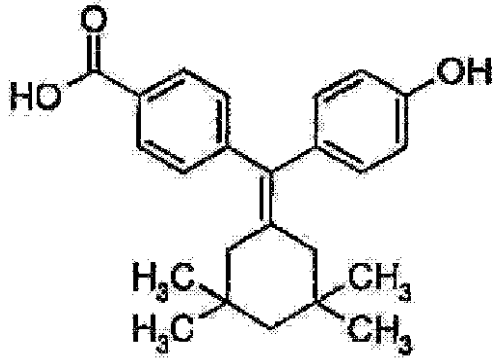
## 【請求項22】

$R^8$ が $-CONR^aR^b$ であり、かつ $R^a$ および $R^b$ が結合して、 $-CO_2H$ で場合により置換されていて、もよい5員または6員のヘテロシクリル環を形成している、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項23】

次式：

## 【化2】



10

で表される化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、種々の治療用途を有する新規化合物、より詳しくは、選択的エストロゲン受容体モジュレーションに特に有用な新規置換シクロアルキリデン化合物に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

20

エストロゲンは、生殖器系の発達および維持に關与する細胞過程において周知の内分泌腺制御因子である。またエストロゲンは、骨、肝臓、心臓血管系および中枢神経系などの多くの非再生組織で重要な作用を有することも明らかになっている。エストロゲンがいかにしてそれらの作用を及ぼすかについて最も広く容認されている仮説は、細胞内ステロイドホルモン受容体への結合によるものである。この受容体と結合リガンドは細胞の核に運ばれ、その後、この複合体はDNA中の認識部位に結合するが、これによって特定の遺伝子のモジュレーションが可能となる。さらに、研究の多くがまだ実験中ではあるが、エストロゲンは、膜始動シグナル伝達カスケードを介してそれらの作用をもたらす得ることが明らかになりつつある。Kousteniら, *Journal of Clinical Investigation*, (2003), 111, 1651-1664(かかる教示に関しては、参照により本明細書に組み入れるものとする)。

30

## 【0003】

特定の物質については、それらの生物活性を「組織選択的な」様式で発揮する能力が示されている。言い換えると、組織選択性により、特定の組織でエストロゲンアゴニストとして機能し得るが、別の組織ではエストロゲンアンタゴニストとして作用し得る。「選択的エストロゲン受容体モジュレーター」(SERM)という用語は、これらの分子に与えられたものである。SERMの例としては、タモキシフェン、ラロキシフェン、ラソフォキシフェン、クロミフェンおよびナフォキシジンが挙げられる。この組織選択的活性に関する分子学的根拠は、完全には理解されていない。いかなる特定の理論に限定されるものではないが、エストロゲン受容体を異なるコンフォメーション状態に配置し、コアクチベータータンパク質およびコリプレッサータンパク質、並びに転写調節に關与する他の重要なタンパク質の動員にあたって特異的機能を示し得るリガンド能が役割を果たしていると考えられる。McDonnell, D. P., *The Molecular Pharmacology of SERMs*, *Trends Endocrinol. Metab.* 1999, 301-311を参照されたい(かかる記載に関しては、参照により本明細書に組み入れるものとする)。

40

## 【0004】

従来、エストロゲンは、1つのエストロゲン受容体(ここでは、エストロゲン受容体 (ER)と呼ぶ)を介してそれらの生物活性を示すものと信じられてきた。しかし最近になって、第2のサブタイプのエストロゲン受容体(ここでは、エストロゲン受容体 (ER)と呼ぶ)が見つかった。Kuiperら, WO 97/09348、およびKuiperら, *Cloning of a Novel Estrogen Receptor Expressed in Rat Prostate and Ovary*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*,

50

1996, pp. 5925-5930(かかるサブタイプに関しては、参照により本明細書に組み入れるものとする)を参照されたい。ER はヒトで発現される。Mosselmanら, ER : Identification and Characterization of a Novel Human Estrogen Receptor, *FEBS Lett.*, 1996, pp. 49-53を参照されたい(なお、かかる発現に関しては、参照により本明細書に組み入れるものとする)。この第2のサブタイプのエストロゲン受容体が発見されたことにより、エストロゲンシグナル伝達の生物学的な複雑性が著しく高まった。また、これは、今日入手可能なSERMの一部の組織選択的作用に関与し得る。

#### 【 0 0 0 5 】

上述のように、エストロゲンは多くの非再生組織において重要な作用を有する。従って、エストロゲンモジュレーションは、骨、肝臓および中枢神経系をはじめとする、かかる組織に関連する状態および症状の治療または予防に有用と考えられる。例えば、骨粗鬆症は、単位容量当たりの骨量の純損失を特徴とする。かかる骨量減少によって、身体に適当な構造上の支えを提供する骨格の機能不全が生じ、その結果、骨折のリスクが高まる。骨粗鬆症の最も一般的な種類の1つは閉経後骨粗鬆症であるが、これは月経停止後の加速的な骨量減少と女性の内因性エストロゲンレベルの低下に関係している。エストロゲンレベルの低下に起因する急激な骨量減少過程にある閉経期近くの女性および閉経後の女性においては、骨量の密度測定量と骨折リスクの間に逆相関がある。Slemendaら, *Predictors of Bone Mass in Perimenopausal Women, A Prospective Study of Clinical Data Using Photon Absorptiometry*, *Ann. Intern. Med.*, 1990, pp. 96-101、およびMarshallら, *Meta-Analysis of How Well Measures of Bone Mineral Density Predict Occurrence of Osteoporotic Fractures*, *Br Med. J.*, 1996, pp. 1254-1259を参照されたい。なお、これらの各文献は、かかる関係に関して、参照により本明細書に組み入れるものとする。現在、初老の女性における骨折の生涯リスクは約75%である。さらに、米国では、50歳以上の白人女性に関する股関節部骨折のリスクは約40%である。骨粗鬆症性骨折の経済的負担は、入院が必要であるために無視できない。さらに、一般には、骨粗鬆症は生命に危険のあるものとして考えられていないが、股関節部骨折の4か月以内の死亡率は現在約20~30%である。今日の閉経後骨粗鬆症に対する治療としては、ビスホスホネートまたはカルシトニンなどの他の再吸収阻害剤と一緒に用いるホルモン補充療法または治療が挙げられる。同様に、SERM類は、閉経後骨粗鬆症の治療に有効であることが明らかとなっている(Lindsay, R. : Sex steroids in the pathogenesis and prevention of osteoporosis. In : *Osteoporosis 1988. Etiology, Diagnosis and Management*. Riggs BL (ed)I, Raven Press, New York, USA (1988) : 333-358 ; Barzel US : Estrogens in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis : a review. *Am J. Med* (1988) 85 : 847-850 ; およびEttinger, B., Black, D.M.ら, *Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women with Osteoporosis Treated with Raloxifene*, *JAMA*, 1999, 282, 637-645を参照されたい。なお、各文献については、かかる教示に関して、参照により本明細書に組み入れるものとする)。

#### 【 0 0 0 6 】

別の例として、乳房組織、特に乳癌に対するエストロゲンの作用がかなり報告されている。例えば、既に同定されているSERMのタモキシフェンは、再発性乳癌(対側乳癌)と死亡のリスクを低下させるとともに、疾患の数多くの段階にある乳癌に罹患している患者の無病生存率を高める。Cosman, F., Lindsay, R. *Selective Estrogen Receptor Modulators : Clinical Spectrum*, *Endocrine Rev.*, 1999, pp. 418-434を参照されたい。なお、かかる教示に関しては、参照により本明細書に組み入れるものとする。しかしながら、タモキシフェンのプロフィールは、子宮組織などの再生組織における潜在的相互作用の特性から理想的ではない。かかる癌治療については、治療法の改善(すなわち、すべての再生組織においてアゴニスト特性を持たないSERM)の余地がある。

#### 【 0 0 0 7 】

心血管疾患は、閉経後の女性の間で主要な死因となっている。最近になって、一部の研究では全死亡率に対して効果なしとの報告もあるが、大半のデータでは、閉経後の女性に

10

20

30

40

50

おけるエストロゲン補充療法が心血管疾患のリスクを低減することが示唆されている。Barrett-Connor, E.ら, The Potential of SERMs for Reducing the Risk of Coronary Heart Disease, Trends Endocrinol. Metab., 1999, pp. 320-325を参照されたい。なお、これは参照により本明細書に組み入れるものとする。エストロゲンが心臓血管系にその有効な作用を及ぼすと考えられる機序は、完全に解明されてはいない。血清コレステロールおよびリポタンパク質に対する有効なエストロゲン作用、抗酸化特性、血管平滑筋増殖、ならびに動脈内コレステロール蓄積の抑制が役割を果たしていると考えられる。同上。さらには、Cosman, F., Lindsay, R. Selective Estrogen Receptor Modulators: Clinical Spectrum, Endocrine Rev., 1999, pp. 418-434 (これは参照により本明細書に組み入れるものとする)も参照されたい。しかし、最近のHERS IIおよびWHI研究に関する報告によれば、連続的な組み合わせホルモン療法、すなわち、CEE+MPA[ウマエストロゲン+酢酸メドロキシプロゲステロンの複合型]は、閉経期女性に心臓血管上の作用を付与しない。Hulley S., Grady, D., Bush, T.ら, Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. J. Am. Med. Assoc. (1998) 280: 605-613、および Wassertheil-Smoller S., Hendrix, S.L., Limacher, M.ら, for the WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. JAMA (2003) 289, 2673-2684を参照されたい。なお各文献は、かかる教示に関して、参照により本明細書に組み入れるものとする。どの程度までこれらの知見がSERM類について当てはまるかについては、今後明らかにすべき課題である。

10

20

## 【0008】

他の治療上の代替法としては、エストロゲン補充療法および/またはホルモン補充療法が挙げられるが、これらは、血管運動症状、尿生殖器萎縮、うつ病および糖尿病の治療に有用で有り得る。女性の75%以上は、更年期の数年に血管運動症状を経験する。血管運動症状および尿生殖器萎縮などの臨床的症狀は、エストロゲン補充療法による治療で和らぐ。Sagraves, R., J. Clin. Pharmacol. (1995), 35(9 補遺): 2S-10Sを参照されたい。なお、かかる教示に関しては、参照により本明細書に組み入れるものとする。また、予備データは、エストラジオールが閉経期中のうつ病を緩和し得ることと、エストロゲンと選択的セロトニン再取り込み阻害剤の組み合わせが閉経後の期間中のうつ病を緩和し得ることを示唆している。Soares, C. N., Poitras, J. R.およびProuty, J., Drugs Aging, (2003), 20(2), 85-100を参照されたい。なお、かかる教示に関しては参照により本明細書に組み入れるものとする。さらに、ホルモン補充療法は、糖尿病に罹患している女性の血糖コントロールを改善することができる。Palin, S.L.ら, Diabetes Research and Clinical Practice, (2001), 54, 67-77; Ferrara, A.ら, Diabetes Care, (2001), 24(7), 1144-1150 (各文献は、かかる教示に関して、参照により本明細書に組み入れるものとする)を参照されたい。しかし、良好な副作用プロファイルを示す、改善された治療法が求められている。

30

## 【発明の開示】

## 【0009】

本発明者らは、シクロアルキリデン化合物の新しい群を発見した。これは、エストロゲン受容体 およびエストロゲン受容体 に結合し、モジュレートする。これらの化合物は、SERM類として、更年期障害または閉経後障害、血管運動症状、尿生殖器萎縮または外陰腺萎縮、萎縮性膣炎、女性性機能不全、乳癌、抑鬱症状、糖尿病、骨鉱物質消失の治療および/または予防、ならびに骨粗鬆症の治療および/または予防に有用であると考えられる。

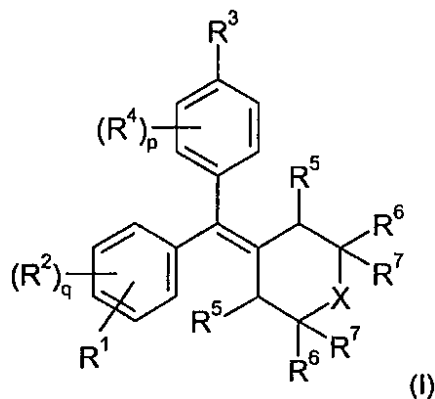
40

## 【0010】

発明の概要

本発明は新規な化合物を包含する。本発明は、式(1)：

## 【化1】



10

## 【0011】

(式中、

R<sup>1</sup>はOHであり；R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>の各基は、独立して、OH、アルキルまたはハロゲンから選択され；

pおよびqは、それぞれ独立して、0、1、または2から選択され；

R<sup>3</sup>は、-(Y)<sub>z</sub>-R<sup>8</sup>であり；

zは、0または1であり；

Yは、-C C-または-CR<sup>e</sup>=CR<sup>f</sup>-であり；Xは、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (式中、nは、0、1、2もしくは3である)、-C(R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>-、-O-、または-S-であり；

20

R<sup>5</sup>の各基は、Hであり；あるいは、R<sup>5</sup>の両基は、R<sup>6</sup>の各基およびR<sup>7</sup>の各基がHであり、かつXが-(CH<sub>2</sub>)<sub>m-2</sub>-である場合、一緒に結合して架橋アルキレン鎖-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (式中、mは2、3または4である)を形成しており；R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>の各基は、Hまたはアルキルから選択され；あるいは、Xは-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-であり、R<sup>6</sup>の両基はHであり、かつR<sup>7</sup>の両基は、一緒に結合して架橋アルキレン鎖-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-を形成しており (式中、各mは同じであり、かつ定義されたとおりである)；あるいは、Xは-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-であり、R<sup>7</sup>の両基はHであり、かつR<sup>6</sup>の両基は、一緒に結合して架橋アルキレン鎖-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-を形成しており (式中、各mは同じであり、かつ定義されたとおりである)；

30

zが0である場合、R<sup>8</sup>は、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シアノ、-O(R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>CN、-CO<sub>2</sub>H、-(R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>CO<sub>2</sub>H、-O(R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>CO<sub>2</sub>H、-(R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>OH、-O(R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>OH、-O(R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>O(R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>OH、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-COR<sup>c</sup>、または-NR<sup>a</sup>COR<sup>c</sup>であり；zが1である場合、R<sup>8</sup>は、-CO<sub>2</sub>H、-(R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>CO<sub>2</sub>H、-(R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>OH、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、または-PO<sub>3</sub>HR<sup>a</sup>であり；あるいは、zが1であり、かつYが-C C-である場合、R<sup>8</sup>はHであってもよく；

tは1~8であり；

40

R<sup>a</sup>は、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり；R<sup>b</sup>は、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり；R<sup>c</sup>は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり；R<sup>d</sup>は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり；あるいは、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>、R<sup>a</sup>およびR<sup>c</sup>、またはR<sup>a</sup>およびR<sup>d</sup>は、結合している原子と一緒にヘテロアリール環またはヘテロシクリル環を形成していてもよく；

50

R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>の各基は、独立して、H、アルキル、ハロゲンおよびハロアルキルから選択され；

R<sup>g</sup>はアルキルであり；

R<sup>h</sup>の各基は、独立して、-CR<sup>j</sup>R<sup>k</sup>-（式中、R<sup>j</sup>およびR<sup>k</sup>の各基は、独立して、Hおよびアルキルから選択される）であり；

式中、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルはそれぞれの出現ごとに、場合により置換されていてもよい）

で表される化合物、ならびにその塩、溶媒和物、および薬理的に機能的な誘導体を包含する。

【0012】

10

アルキルがC<sub>1-8</sub>アルキルであり、アルコキシがC<sub>1-8</sub>アルコキシであり、アルケニルがC<sub>2-8</sub>アルケニルであり、アルキニルがC<sub>2-8</sub>アルキニルである、請求項1に記載の化合物が好ましい。

【0013】

一実施形態では、R<sup>1</sup>が図示した環上のパラ位に存在する。

【0014】

一実施形態では、pおよびqがそれぞれ0である。

【0015】

一実施形態では、zが1であり、Yが-CR<sup>e</sup>=CR<sup>f</sup>-であり、R<sup>8</sup>が-CO<sub>2</sub>Hである。好ましくは、R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>がHまたはC<sub>1-8</sub>アルキルである。

20

【0016】

一実施形態では、zが1であり、Yが-CR<sup>e</sup>=CR<sup>f</sup>-であり、R<sup>8</sup>が-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>である。好ましくは、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>の各基がHである。

【0017】

一実施形態では、zが1であり、Yが-C C-であり、R<sup>8</sup>が-CO<sub>2</sub>H、-(R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>CO<sub>2</sub>H、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>OHである。

【0018】

一実施形態では、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>の各基が、HまたはC<sub>1-8</sub>アルキルである。

【0019】

一実施形態では、Xが-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-である。好ましくは、nが1である。好ましくは、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>がアルキルである。別の実施形態では、好ましくは、nが2または3であり、かつ好ましくは、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>が水素である。

30

【0020】

一実施形態では、Xが-O-である。好ましくは、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>がアルキルである。

【0021】

一実施形態では、zが0であり、R<sup>8</sup>が-CO<sub>2</sub>H、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、アリールまたはヘテロアリールである。一実施形態では、R<sup>8</sup>はアリールである。好ましくは、アリールは、シアノ、ハロゲン、ヘテロシクリル、-CO<sub>2</sub>H、-(R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>OH、-SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>COR<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>および-CH=CH-CO<sub>2</sub>Hの1個または複数個で場合により置換されていてもよいフェニルである。好ましくは、R<sup>a</sup>がHであり、R<sup>b</sup>がHであり、R<sup>c</sup>がアルキルであり、R<sup>d</sup>がアルキルである。一実施形態では、R<sup>8</sup>が-CO<sub>2</sub>Hである。一実施形態では、R<sup>8</sup>が-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>であり、R<sup>a</sup>がHであり、R<sup>d</sup>がアルキルまたはアリールである。一実施形態では、R<sup>8</sup>がイソオキサゾリル、オキサゾリル、ピリミジル、ピリジルまたはフリルである。一実施形態では、R<sup>8</sup>が-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>であり、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>が一緒になって、-CO<sub>2</sub>Hで場合により置換されていてもよい5員または6員のヘテロシクリル環を形成している。

40

【0022】

本発明の特に好ましい化合物は、

(2E)-3-{4-[シクロペンチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペン酸；

(2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペン

50



酸；

(2E)-3-{4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペン

酸；

(2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペン

アミド；

(2E)-3-{4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペン

アミド；

(2E)-3-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}-2-プロペン酸；

(2E)-3-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}-2-プロペンアミド；

10

4-[[4-(1H-ピロール-2-イル)フェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール；

(2E)-3-{4-[(4,4-ジメチルシクロヘキシリデン)(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペン酸；

4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]安息香酸；

(2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペン酸；

(2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペン酸；

20

(2E)-3-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(テトラヒドロ-4H-チオピラン-4-イリデン)メチル]フェニル}-2-プロペン酸；

1-((2E)-3-{4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペノイル)-3-ピペリジンカルボン酸；

1-((2E)-3-{4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペノイル)-4-ピペリジンカルボン酸；

1-((2E)-3-{4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペノイル)プロリン；

(2E)-3-{4-[ビスシクロ[3.3.1]ノナ-9-イリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペン酸；

30

(2E)-3-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]フェニル}プロパ-2-エン酸；

(2E)-3-{4-[シクロオクチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}プロパ-2-エン酸；

(2E)-3-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]フェニル}プロパ-2-エン酸；

N-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}アセトアミド；

(2E)-3-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]フェニル}-2-メチルプロパ-2-エン酸；

40

4-[[4-[(2-[(2-ヒドロキシエチル)オキシ]エチル)オキシ]フェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール；

エチル水素(E)-2-{4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}エテニルホスホネート；

(2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-2-メチルフェニル}-2-プロペン酸；

(2E)-3-{3-クロロ-4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペン酸；

(2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-3-フルオロフェニル}

50

- 2-プロペン酸 ;  
 (2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}  
 -2-プロペン酸 ;  
 (2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-2-フルオロフェニル}  
 -2-プロペン酸 ;  
 4-[[4-(メチルスルホニル)フェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]  
 フェノール ;  
 4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]ベンズ  
 アミド ;  
 4-[[4-[(2-ヒドロキシエチル)オキシ]フェニル}(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリ  
 デン)メチル]フェノール ; 10  
 4'-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]-3-ピ  
 フェニルカルボン酸 ;  
 4'-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]-4-ピ  
 フェニルカルボン酸 ;  
 (2E)-3-{4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)(シクロヘキシリデン)メチル]フェニル}  
 -2-プロペン酸 ;  
 (2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}  
 -2-プロペン酸 ;  
 (2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシ-2,3-ジメチルフェニル)メチル]フェニ  
 ル}-2-プロペン酸 ; 20  
 (2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(2,3-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェ  
 ニル}-2-プロペン酸 ;  
 (2E)-3-{4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)(シクロヘプチリデン)メチル]フェニル}  
 -2-プロペン酸 ;  
 (2E)-3-{4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリ  
 デン)メチル]フェニル}-2-プロペン酸 ;  
 (2E)-3-{4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)(2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4H  
 -ピラン-4-イリデン)メチル]フェニル}-2-プロペン酸 ;  
 (2E)-3-{4-[(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)(シクロヘプチリデン)メチル]フェニ  
 ル}-2-プロペン酸 ; 30  
 (2E)-3-{4-[(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)(2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-  
 4H-ピラン-4-イリデン)メチル]フェニル}-2-プロペン酸 ;  
 (2E)-3-{4-[(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシ  
 リデン)メチル]フェニル}-2-プロペン酸 ;  
 4-[[4-(3-ヒドロキシ-1-プロピン-1-イル)フェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキ  
 シリデン)メチル]フェノール ;  
 4-[(4-エチルフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノー  
 ル ;  
 3-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェ  
 ニル}-2-プロペン酸 ; 40  
 {4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェ  
 ニル}酢酸 ;  
 4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]安息香酸 ;  
 4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]安息香酸 ;  
 4-[シクロオクチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]安息香酸 ;  
 4-[[4-(1,3-オキサゾール-2-イル)フェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデ  
 ン)メチル]フェノール ;  
 4'-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]-3-ピ  
 フェニルカルボキサミド ; 50

- 4-[[4-(5-ピリミジニル)フェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール；
- 4-[[4'-(メチルスルホニル)-4-ビフェニリル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール；
- (2E)-3-{4'-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]-3-ビフェニリル}-2-プロペン酸；
- 4-[[4-(3-ピリジニル)フェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノールトリフルオロ酢酸；
- 3-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}プロパン酸；
- 4-[(4,4-ジメチル-シクロヘキシリデン)-(4-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-安息香酸；
- 4-[シクロヘプチリデン-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-安息香酸；
- 3-{4-[シクロヘプチリデン-(4-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-3-フルオロ-フェニル}-アクリル酸；
- N-{4-[(4-ヒドロキシ-フェニル)-(3,3,5,5-テトラメチル-シクロヘキシリデン)-メチル]-フェニル}-メタンスルホンアミド；
- N-{4-[(4-ヒドロキシ-フェニル)-(3,3,5,5-テトラメチル-シクロヘキシリデン)-メチル]-フェニル}-ベンゼンスルホンアミド；
- (2E)-3-{4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-2-フルオロフェニル}-2-プロペン酸；
- {4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}オキシ酢酸；
- (2E)-3-{4-[シクロヘプチリデン(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペン酸；
- (2E)-3-{4-[シクロヘプチリデン(3-ヒドロキシフェニル)メチル]-2-フルオロフェニル}-2-プロペン酸；
- 4-{シクロヘプチリデン[4-(3-フラニル)フェニル]メチル}フェノール；
- 4-{シクロヘプチリデン[4-(2-フラニル)フェニル]メチル}フェノール；
- 4-{シクロオクチリデン[4-(2-フラニル)フェニル]メチル}フェノール；
- 4-{シクロオクチリデン[4-(3-フラニル)フェニル]メチル}フェノール；
- 4-{シクロオクチリデン[4-(3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリル)フェニル]メチル}フェノール；
- 4-{シクロヘプチリデン[4-(3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリル)フェニル]メチル}フェノール；
- 4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]ベンゾニトリル；
- 4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]ベンゾニトリル；
- (2E)-3-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]フェニル}-2-メチル-2-プロペン酸；
- (2E)-3-{4-[シクロオクチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-メチル-2-プロペン酸；
- {4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}オキシアセトニトリル；
- 4-({4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}オキシ)ブタン酸；
- {4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}オキシ酢酸；
- 4-({4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}オキシ)ブタン酸；
- 4-(シクロヘプチリデン{4-[(2-ヒドロキシエチル)オキシ]フェニル}メチル)フェノール

10

20

30

40

50

- ;
- 2-({4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}オキシ)-2-メチルプロパン酸;
- 2-({4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチルフェニル}オキシ)-2-メチルプロパン酸;
- ({4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}オキシ)アセトニトリル;
- 4-(シクロヘプチリデン{4-[(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)オキシ]フェニル}メチル)フェノール;
- 4-[(4-フルオロフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール; 10
- ({4-[(4-フルオロフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}オキシ)酢酸;
- 4-({4-[(4-フルオロフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}オキシ)ブタン酸;
- ({4-[(4-フルオロフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}オキシ)アセトニトリル;
- 4-[[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール;
- N-{4'-[(4-ヒドロキシ-フェニル)-(3,3,5,5-テトラメチル-シクロヘキシリデン)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-アセトアミド; 20
- N-{4'-[(4-ヒドロキシ-フェニル)-(3,3,5,5-テトラメチル-シクロヘキシリデン)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-メタンスルホンアミド;
- 4-[[4-(3-フラニル)フェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール;
- 4-[[4-(3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリル)フェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール;
- 4-[[4'-(4-モルホリニル)-4-ビフェニリル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール;
- 3-フルオロ-4'-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]-4-ビフェニルカルボニトリル; 30
- 4'-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]-4-ビフェニルカルボニトリル;
- 4'-[シクロオクチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4-ビフェニルカルボニトリル;
- 4-{シクロヘプチリデン[4-(5-ヒドロキシ-1-ペンチン-1-イル)フェニル]メチル}フェノール;
- 4-[[4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル)フェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール;
- 4-[[4-(4-ヒドロキシ-1-ブチン-1-イル)フェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール; 40
- 5-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}-4-ペンチン酸;
- 1-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}エタノン;
- 4-[[4'-(ヒドロキシメチル)-4-ビフェニリル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール;
- 4-[[3'-(ヒドロキシメチル)-4-ビフェニリル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール;
- 4'-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]-2-ビ 50

フェニルカルボン酸；および、

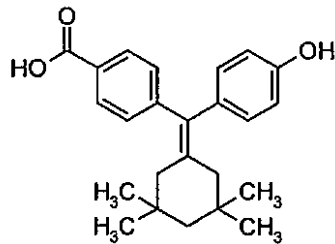
4-[[2'-(ヒドロキシメチル)-4-ピフェニリル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール、

ならびにその塩、溶媒和物および薬理的に機能的な誘導体を含む。

【0023】

本発明は、次式：

【化2】



10

【0024】

ならびにその塩、溶媒和物および薬理的に機能的な誘導体を含む。

【0025】

本発明の別の態様は、実施例のうちのいずれかに関して実質的に上記に定義されたとおりの化合物を含む。

【0026】

本発明の別の態様は、本化合物と製薬上許容可能な担体を含む医薬組成物を包含する。

20

【0027】

本発明の別の態様は、活性治療物質として使用するための本化合物を含む。

【0028】

本発明の別の態様は、選択的エストロゲン受容体モジュレーションの影響を受けている状態または障害の治療または予防で使用するための本化合物を含む。好ましくは、その治療または予防は、骨粗鬆症、骨鉱物質消失、骨の質量、密度または成長の減少、骨関節炎、骨折修復および治癒の促進、関節置換術の治療の促進、歯槽膿漏症、歯の修復または成長の促進、パジェット病、骨軟骨形成異常、筋肉消耗、筋力および筋機能の維持および増強、脆さ(frailty)または加齢に伴う機能低下(「ARFD」)、サルコペニア、慢性疲労症候群、慢性筋肉痛(myalgia)、急性疲労症候群、創傷治癒の促進、感覚機能の維持、慢性肝炎、AIDS、無重量感、火傷および外傷の回復、血小板減少症、短腸症候群、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、クローン病および潰瘍性大腸炎、肥満、カヘキシーまたは老化に伴う拒食症をはじめとする摂食障害、副腎皮質機能亢進症およびクッシング症候群、心血管疾患または心機能不全、うっ血性心不全、高血圧、乳癌、乳房、脳、皮膚、卵巣、膀胱、リンパ、肝臓、腎臓、子宮、膵臓、子宮内膜、肺、結腸および前立腺をはじめとするアンドロゲン受容体を含有する悪性腫瘍細胞、前立腺肥大、多毛、ざ瘡、脂漏、男性ホルモン性脱毛症、貧血、超多毛性、前立腺の腺腫および腫瘍形成、高インスリン血症、インスリン耐性、糖尿病、X症候群、異脂肪血症、尿失禁、アテローム性動脈硬化症、性欲増強、性功能障害、鬱病、抑鬱症状、神経質、短気、ストレス、精神的能力の低下および低自尊心、認識機能の改善、子宮内膜症、多嚢胞性卵巣症候群、子癇前症の予防、月経前症候群、避妊、子宮頸線維症、および/または大動脈平滑筋細胞増殖、膣乾燥、心因搔痒、性交疼痛症、排尿障害、頻尿、尿路感染、高コレステロール血症、高脂血症、末梢血管疾患、再狭窄、血管痙攣、免疫反応に起因する血管壁損傷、アルツハイマー病、骨疾患、老化、炎症、慢性関節リウマチ、呼吸器疾患、肺気腫、再灌流傷害、ウイルス性肝炎、結核、乾癬、全身性エリテマトーデス、筋萎縮性側索硬化症、卒中、CNS外傷、痴呆、神経変性、乳房痛および月経困難症、更年期障害または閉経後障害、血管運動症状、尿生殖萎縮または外陰膣萎縮、萎縮性膣炎、女性性功能不全、性欲亢進目的、性的欲求低下障害、性的刺激障害の治療目的、オルガスムスの頻度および強度の向上目的、膣瘻、オステオペニア、子宮内膜症、BPH(良性前立腺肥大)、月経困難症、自己免疫性疾患、橋本甲状腺炎、SLE(全

30

40

50

身性エリテマトーデス)、重症筋無力症、あるいは虚血心筋の再灌流損傷に関する。さらに好ましくは、その治療または予防は、更年期障害または閉経後障害、血管運動症状、尿生殖萎縮または外陰腔萎縮、萎縮性膣炎、子宮内膜症、女性性機能不全、乳癌、抑鬱症状、糖尿病、骨鉱物質消失、または骨粗鬆症に関する。

【0029】

本発明の別の態様は、選択的エストロゲン受容体モジュレーションに関連する状態または障害の治療または予防で使用するための薬剤の製造における本化合物の使用を含む。好ましくは、その薬剤は、骨粗鬆症、骨鉱物質消失、骨の質量、密度または成長の減少、骨関節炎、骨折修復および治癒の促進、関節置換術の治癒の促進、歯槽膿漏症、歯の修復または成長の促進、パジェット病、骨軟骨形成異常、筋肉消耗、筋力および筋機能の維持および増強、脆さ(frailty)または加齢に伴う機能低下(「ARFD」)、サルコペニア、慢性疲労症候群、慢性筋肉痛(myalgia)、急性疲労症候群、創傷治癒の促進、感覚機能の維持、慢性肝炎、AIDS、無重量感、火傷および外傷の回復、血小板減少症、短腸症候群、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、クローン病および潰瘍性大腸炎、肥満、カヘキシーまたは老化に伴う拒食症をはじめとする摂食障害、副腎皮質機能亢進症およびクッシング症候群、心血管疾患または心機能不全、うっ血性心不全、高血圧、乳癌、乳房、脳、皮膚、卵巣、膀胱、リンパ、肝臓、腎臓、子宮、膵臓、子宮内膜、肺、結腸および前立腺をはじめとするアンドロゲン受容体を含有する悪性腫瘍細胞、前立腺肥大、多毛、ざ瘡、脂漏、男性ホルモン性脱毛症、貧血、超多毛性、前立腺の腺腫および腫瘍形成、高インスリン血症、インスリン耐性、糖尿病、X症候群、異脂肪血症、尿失禁、アテローム性動脈硬化症、性欲増強、性機能障害、鬱病、抑鬱症状、神経質、短気、ストレス、精神的能力の低下および低自尊心、認識機能の改善、子宮内膜症、多嚢胞性卵巣症候群、子癇前症の予防、月経前症候群、避妊、子宮頸線維症、および/または大動脈平滑筋細胞増殖、膣乾燥、心因搔痒、性交疼痛症、排尿障害、頻尿、尿路感染、高コレステロール血症、高脂血症、末梢血管疾患、再狭窄、血管痙攣、免疫反応に起因する血管壁損傷、アルツハイマー病、骨疾患、老化、炎症、慢性関節リウマチ、呼吸器疾患、肺気腫、再灌流傷害、ウイルス性肝炎、結核、乾癬、全身性エリテマトーデス、筋萎縮性側索硬化症、卒中、CNS外傷、痴呆、神経変性、乳房痛および月経困難症、更年期障害または閉経後障害、血管運動症状、尿生殖萎縮または外陰腔萎縮、萎縮性膣炎、女性性機能不全、性欲亢進目的、性的欲求低下障害、性的刺激障害の治療目的、オルガスムスの頻度および強度の向上目的、膣瘻、オステオペニア、子宮内膜症、BPH(良性前立腺肥大)、月経困難症、自己免疫性疾患、橋本甲状腺炎、SLE(全身性エリテマトーデス)、重症筋無力症、あるいは虚血心筋の再灌流損傷に関する。さらに好ましくは、その治療または予防は、更年期障害または閉経後障害、血管運動症状、尿生殖萎縮または外陰腔萎縮、萎縮性膣炎、子宮内膜症、女性性機能不全、乳癌、抑鬱症状、糖尿病、骨鉱物質消失、または骨粗鬆症の治療または予防で使用するためのものである。さらに好ましくは、その状態または障害は、更年期障害または閉経後障害、血管運動症状、尿生殖萎縮または外陰腔萎縮、萎縮性膣炎、子宮内膜症、女性性機能不全、乳癌、抑鬱症状、糖尿病、骨鉱物質消失、または骨粗鬆症である。

【0030】

本発明の別の態様は、本化合物を投与することを含む、選択的エストロゲン受容体モジュレーションに関連する状態または障害の治療または予防方法を含む。好ましくは、その治療または予防は、骨粗鬆症、骨鉱物質消失、骨の質量、密度または成長の減少、骨関節炎、骨折修復および治癒の促進、関節置換の治癒の促進、歯槽膿漏症、歯の修復または成長の促進、パジェット病、骨軟骨形成異常、筋肉消耗、筋力および筋機能の維持および増強、脆さ(frailty)または加齢に伴う機能低下(「ARFD」)、サルコペニア、慢性疲労症候群、慢性筋肉痛(myalgia)、急性疲労症候群、創傷治癒の促進、感覚機能の維持、慢性肝炎、AIDS、無重量感、火傷および外傷の回復、血小板減少症、短腸症候群、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、クローン病および潰瘍性大腸炎、肥満、カヘキシーまたは老化に伴う拒食症をはじめとする摂食障害、副腎皮質機能亢進症およびクッシング症候群、心血管疾患または心機能不全、うっ血性心不全、高血圧、乳癌、乳房、脳、皮膚、卵巣、リ

10

20

30

40

50

ンパ、肝臓、腎臓、子宮、膵臓、子宮内膜、肺、結腸および前立腺をはじめとするアンドロゲン受容体を含有する悪性腫瘍細胞、前立腺肥大、多毛、ざ瘡、脂漏、男性ホルモン性脱毛症、貧血、超多毛性、前立腺の腺腫および腫瘍形成、高インスリン血症、インスリン耐性、糖尿病、X症候群、異脂肪血症、尿失禁、アテローム性動脈硬化症、性欲増強、性機能障害、鬱病、抑鬱症状、神経質、短気、ストレス、精神的能力の低下および低自尊心、認識機能の改善、子宮内膜症、多嚢胞性卵巣症候群、子癇前症の予防、月経前症候群、避妊、子宮頸線維症、および/または大動脈平滑筋細胞増殖、膣乾燥、心因搔痒、性交疼痛症、排尿障害、頻尿、尿路感染、高コレステロール血症、高脂血症、末梢血管疾患、再狭窄、血管痙攣、免疫反応に起因する血管壁損傷、アルツハイマー病、骨疾患、老化、炎症、慢性関節リウマチ、呼吸器疾患、肺気腫、再灌流傷害、ウイルス性肝炎、結核、乾癬、全身性エリテマトーデス、筋萎縮性側索硬化症、卒中、CNS外傷、痴呆、神経変性、乳房痛および月経困難症、更年期障害または閉経後障害、血管運動症状、尿生殖萎縮または外陰膣萎縮、萎縮性膣炎、女性性機能不全、性欲亢進目的、性的欲求低下障害、性的刺激障害の治療目的、オルガスムスの頻度および強度の向上目的、膣瘻、オステオペニア、子宮内膜症、BPH(良性前立腺肥大)、月経困難症、自己免疫性疾患、橋本甲状腺炎、SLE(全身性エリテマトーデス)、重症筋無力症、あるいは虚血心筋の再灌流損傷に関する。より好ましくは、その状態または障害は、更年期障害または閉経後障害、血管運動症状、尿生殖萎縮または外陰膣萎縮、萎縮性膣炎、子宮内膜症、女性性機能不全、乳癌、抑鬱症状、糖尿病、骨鉱物質消失、または骨粗鬆症である。

10

【発明を実施するための最良の形態】

20

【0031】

#### 好ましい実施形態の詳細な説明

本発明は、当業者に周知であって、認識されている用語で記載されている。以下に、参照を容易にするために特定の用語について定義する。しかし、特定の用語を定義するという事実を、定義されていないすべての用語を不定であるものとして表示するものとして考えるべきではない。むしろ、本明細書に使用されているすべての用語は、当業者が本発明の範囲を認識することができるような用語で本発明を記載しているものと考えられたい。

【0032】

本明細書では、「アルキル」という用語は、好ましくは1~12個の炭素原子を有する、直鎖状または分枝鎖状の炭化水素を意味する。本明細書に使用する「アルキル」の例としては、これらに限定されるものではないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、n-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、n-ペンチル等が挙げられる。

30

【0033】

本明細書では、「アルキレン」という用語は、好ましくは1~10個の炭素原子を有する、直鎖状または分枝鎖状の二価の炭化水素基を意味する。本明細書で使用する「アルキレン」の例としては、これらに限定されるものではないが、メチレン、エチレン、n-プロピレン、n-ブチレン等が挙げられる。

【0034】

本明細書では、「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

40

【0035】

本明細書では、「ハロアルキル」という用語は、少なくとも1個のハロゲンで置換されている、本明細書に定義したとおりのアルキル基を意味する。本発明に有用な分枝鎖状または直鎖状の「ハロアルキル」基の例としては、これらに限定されるものではないが、1個または複数個のハロゲン(例えば、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨード)で独立して置換されているメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチルおよびt-ブチルが挙げられる。「ハロアルキル」という用語は、ペルフルオロアルキル基などの置換基等を含むものと解釈すべきである。

【0036】

本明細書では、「アルコキシ」という用語は-OR基を意味し、式中、Rは上で定義したア

50

ルキルである。

【0037】

本明細書では、「アシル」という用語は-C(O)R基を意味し、式中、Rは、本明細書で各々定義されているアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである。

【0038】

本明細書では、「ヒドロキシ」という用語は-OH基を意味する。

【0039】

本明細書では、「カルボキシ」という用語は-C(O)OH基を意味する。

【0040】

本明細書では、「ニトロ」という用語は-NO<sub>2</sub>基を意味する。

10

【0041】

本明細書では、「アミノ」という用語は-NH<sub>2</sub>基を意味するか、あるいは、置換アミノとして意味する場合、アルキルで置換されているかかる基と定義する。

【0042】

本明細書では、「シクロアルキル」という用語は、好ましくは3~10個の炭素原子を有する、非芳香族の環式炭化水素環を意味する。具体的な「シクロアルキル」基としては、これらに限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが挙げられる。

【0043】

本明細書では、「アリール」という用語は、ベンゼン環、または1個もしくは複数の追加ベンゼン環に縮合して、例えば、アントラセン、フェナントレンもしくはナフタリン環構造を形成するベンゼン環構造を意味する。「アリール」基の例としては、これらに限定されるものではないが、フェニル、2-ナフチル、1-ナフチル、ピフェニル等が挙げられる。

20

【0044】

本明細書では、「ヘテロアリール」という用語は、単環式5~7員芳香族環、または2個のかかる単環式5~7員芳香族環を含む縮合二環式芳香族環構造を意味する。これらのヘテロアリール環は、1個または複数の窒素、硫黄および/または酸素原子を含有し、その場合、N-酸化物、硫黄酸化物およびジオキソドが許容されるヘテロ原子置換基である。本明細書で用いられる「ヘテロアリール」基の例としては、これらに限定されるものではないが、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、インダゾール等が挙げられる。

30

【0045】

本明細書では、「複素環」または「ヘテロシクリル」という用語は、場合により1つ以上の不飽和度を含有し、また1個または複数のヘテロ原子を含有しているモノ環状またはポリ環状の環構造を意味する。好ましいヘテロ原子としてはN、Oおよび/またはSが挙げられ、N-酸化物、硫黄酸化物およびジオキソドを含む。好ましくは、環は3員から10員であって、飽和されているか、1つ以上の不飽和度を有している。かかる環は、場合により、1つ以上の別の「複素環」、ヘテロアリール環、アリール環またはシクロアルキル環に縮合していてもよい。「複素環」基の例としては、これらに限定されるものではないが、テトラヒドロフラン、ピラン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、ペリジン、ピロリジン、モルホリン、テトラヒドロチオピランおよびテトラヒドロチオフェンが挙げられる。

40

【0046】

本明細書では、本明細書の全体にわたって、「場合により置換されていてよい」という句、またはその変化した句は、1個または複数の置換基による任意の置換(複数の置換度を含む)を意味する。この句は、本明細書中に具体的に記載または表記されている置換パターンを不正確にする、あるいは重複させるものとして解釈されるべきではない。むしろ、当業者は、この句が自明の変更(これらの変更は添付の特許請求の範囲内に包含され

50



る)を提供するものとして包含されることを理解するであろう。

【0047】

具体的な任意の置換基としては、アシル；アルキル；アルケニル；アルキニル；アルキルスルホニル；アルコキシ；シアノ；ハロゲン；ハロアルキル；ヒドロキシ；ニトロ；シクロアルキル（これは、アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシまたはニトロでさらに置換されていてもよい）；ヘテロシクリル（これは、アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシまたはニトロでさらに置換されていてもよい）；アリール（これは、アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシまたはニトロでさらに置換されていてもよい）；ヘテロアリール（これは、アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシまたはニトロでさらに置換されていてもよい）； $-\text{CO}_2\text{H}$ ； $-(\text{R}^h)_t\text{OH}$ ； $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ ； $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^d$ ； $-\text{NR}^a\text{COR}^c$ ； $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ； $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{COR}^c$ ；および $-\text{CONR}^a\text{SO}_2\text{R}^d$ （式中、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ および $\text{R}^d$ の各基は、独立して、本明細書に定義されているとおりである）が挙げられる。

10

【0048】

式(1)の化合物は、複数の形態（多形として知られている特性）で結晶化され得る。かかる多形態（「多形体」）は式(1)の範囲内にある。多形は、一般に、温度、気圧またはその両方の変化に対する応答として生じ得る。また多形は、結晶工程のバリエーションによっても生じ得る。多形体は、X線干渉図形、溶解性および融点などの当技術分野で周知の様々な物理的特性によって区別することができる。

20

【0049】

本明細書に記載されている特定の化合物は、1個または複数のキラル中心を含有しているか、あるいは複数の立体異性体として存在し得る。本発明の範囲には、立体異性体の混合物、ならびに精製鏡像異性体または鏡像異性体的/ジアステレオマー的に富んだ混合物が含まれる。さらに本発明の範囲内には、式(1)によって表される化合物の各異性体、ならびにその全体として平衡にある混合物または部分的に平衡である混合物が含まれる。また本発明には、1個または複数のキラル中心が反転しているその異性体との混合物としての、上記式によって表される化合物の各異性体も含まれる。

30

【0050】

一般には、本発明の塩は製薬上許容可能な塩である。「製薬上許容可能な塩」という用語内に包含される塩は、本発明の化合物の非毒性の塩を意味する。本発明の化合物の塩は、酸付加塩を含み得る。代表的な塩としては、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化塩、カルシウムエデト酸塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化塩、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストール酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレソルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、マレイン酸-カリウム塩、粘液酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミン、シュウ酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、カリウム、サリチル酸塩、ナトリウム塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオダイド(triethiodide)、トリメチルアンモニウム塩、および吉草酸塩が挙げられる。製薬上許容可能でない他の塩は、本発明の化合物の調製において有用となる場合があり、これらは本発明のさらなる態様を構成するものと考えべきである。

40

【0051】

本明細書では、「溶媒和物」という用語は、溶質(本発明において、式1の化合物、また

50

はその塩もしくはその生理学上機能的な誘導体)と溶媒によって形成される可変的化學量論の錯体を意味する。かかる溶媒は、本発明の目的において、溶質の生物活性を妨げるものではあってはならない。適当な溶媒の例としては、これらに限定されるものではないが、水、メタノール、エタノールおよび酢酸が挙げられる。好ましくは、使用する溶媒は、製薬上許容可能な溶媒である。好適な製薬上許容可能な溶媒の例は、これらに限定されるものではないが、水、エタノールおよび酢酸が挙げられる。使用する最も好ましい溶媒は水である。

【0052】

本明細書では、「生理学上機能的な誘導体」という用語は、哺乳動物への投与の際に、本発明の化合物またはその活性代謝物を(直接的または間接的に)提供可能な、本発明の化合物の任意の製薬上許容可能な誘導体を意味する。かかる誘導体(例えば、エステルおよびアミド)は、不必要な試験を行わずして当業者には明らかであろう。Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 第5版, 第1巻: Principles and Practiceの教示を参照するものとする。なお、前記文献は、生理学上機能的な誘導体を教示する範囲について、参照により本明細書に組み入れるものとする。

10

【0053】

本明細書では、「有効量」という用語は、例えば、研究者または臨床医に求められている、組織、系、動物またはヒトの生物学的応答または医学的応答を誘導する医薬品または薬剤の量を意味する。「治療上の有効量」という用語は、かかる量を投与されていない対応の被験体と比較した場合に、状態、障害または副作用の治療、治癒、予防または回復を改善するか、あるいは状態または障害の進行速度を遅くする任意の量を意味する。またこの用語には、その範囲内に、正常な生理機能を亢進するのに有効な量も含まれる。

20

【0054】

治療における使用の場合、治療上の有効量の式(1)で表される化合物、ならびにその塩、溶媒和物および生理学上機能的な誘導体は、未加工の化学物質として投与され得る。さらに、本有効成分は、医薬組成物として提供され得る。従って、本発明はさらに、有効量の式(1)の化合物ならびにその塩、溶媒和物および生理学上機能的な誘導体、ならびに1種または複数の製薬上許容可能な担体、希釈剤または添加剤を含む医薬組成物を提供する。式(1)の化合物ならびにその塩、溶媒和物および生理学上機能的な誘導体は、上に記載のとおりである。担体、希釈剤または添加剤は、本薬剤の他の成分と適合し、かつ本医薬組成物の服用者にとって有害でないという点で、許容され得るものでなければならない。本発明の別の態様によれば、式(1)の化合物またはその塩、溶媒和物および生理学上の機能的誘導体を、1種または複数の製薬上許容可能な担体、希釈剤または添加剤と混合することを含む医薬用薬剤の調製方法も提供する。

30

【0055】

本発明の化合物の治療上有効な量は、多数の要因によって変わる。例えば、動物の年齢および体重、治療を必要とする正確な症状とその重症度、薬剤の性質、および投与経路はすべて検討されるべき要因である。治療上有効な量は、最終的に、担当の医師または獣医によって判断されるべきである。例えば、骨粗鬆症に罹患しているヒトを治療するための式(1)の化合物の有効量は、一般に、1日当たり、0.1~100mg/服用者(哺乳動物)の体重kgの範囲にあるべきである。より一般には、その有効量は、1日当たり、1~10mg/kg体重の範囲にあるべきである。従って、70kgの成体哺乳動物に対しては、1日当たりの実際量は、通常70~700mgになる。この量は、1日当たり単回投与で、または日用量の全量が同じとなるような1日当たりの多回分割投与(例えば、2、3、4または5回以上)で投与することができる。その塩、溶媒和物または生理学上機能的な誘導体の有効量は、本質的にある割合の式(1)の化合物の有効量として決定され得る。エストロゲンが介在する本明細書に記載の他の疾患の治療に対して、同様の用量が適するはずである。

40

【0056】

医薬剤は、単位投与用量当たりの所定量の有効成分を含有する単位投与用量形態で提供することができる。かかる単位は、一例として(これに限定されるものではない)、治療

50

する疾患、投与経路、ならびに患者の年齢、体重および症状に応じて、0.5mgから1gの式(1)の化合物を含有し得る。好ましい単位用量製剤は、本明細書で上述した日用量または分割投与量を含有しているもの、あるいは有効成分のそれらの適当な画分である。かかる製剤は、薬学分野において周知の任意の方法によって調製することができる。

【0057】

医薬製剤は、任意の適当な経路、例えば、経口経路(口腔経路または舌下経路を含む)、直腸経路、経鼻経路、局所経路(口腔経路、舌下経路または経皮経路を含む)、膻経路、あるいは非経口経路(皮下経路、筋肉内経路、静脈内経路または皮内経路を含む)による投与に適当であり得る。かかる製剤は、薬学分野で周知の任意の方法によって、例えば、有効成分を担体または添加剤と結合させることによって調製することができる。

10

【0058】

経口投与に好適な医薬製剤は、例えば、カプセル剤または錠剤；散剤または顆粒剤；溶液または懸濁液(各液は、水溶性液体または非水溶性液体である)；食用発泡剤または起泡剤；あるいは水中油滴型乳濁液または油中水滴型乳濁液などの不連続単位として提供することができる。例えば、錠剤またはカプセル剤の形態での経口投与については、薬剤有効成分は、エタノール、グリセロール、水等の非毒性であって経口用の製薬上許容可能な不活性担体と組み合わせることができる。一般に、散剤は、本化合物に好適な微細サイズに粉碎化し、適当な製薬上の担体(例えば、デンプンまたはマンニトールなどの食用炭水化物等)と混合させることにより調製される。また、香味剤、保存剤、分散剤および着色剤も入れることができる。

20

【0059】

カプセル剤は、散剤、液体または懸濁液混合物を調製し、ゼラチンまたは他の適当なくつつかの殻材料でカプセル化することにより製造することができる。流動促進剤および滑沢剤、例えば、コロイダルシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、または固体ポリエチレングリコールは、カプセル化前に混合物に添加することができる。崩壊剤または可溶化剤、例えば、寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムは、カプセルを摂取した場合の薬剤の有効性を改善するために添加することができる。さらに、所望の場合または必要な場合には、好適な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤を混合物に加えることもできる。好適な結合剤の例としては、デンプン、ゼラチン、天然の糖、例えばグルコースまたはベータラクトース、トウモロコシ甘味剤、天然ゴムおよび合成ゴム、例えばアラビアゴム、トラガカントゴムまたはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックス等が挙げられる。これらの剤形で有用な滑沢剤としては、例えば、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム等が挙げられる。崩壊剤としては、これらに限定されるものではないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサントガム等が挙げられる。錠剤は、例えば、粉末混合物の調製し、粒状化または造粒化し、潤滑剤および崩壊剤を添加し、錠剤へ加圧成形することにより製剤化する。粉末混合物は、本化合物(好適には粉碎物)を、上述のような希釈剤または基剤と混合することにより調製することができる。任意の成分としては、結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチンまたはポリビニルピロリドン、溶液遅延剤、例えばパラフィン、吸収遅延剤、例えば第四級塩、および/または吸収剤、例えば、ベントナイト、カオリンまたは第二リン酸カルシウムが挙げられる。粉末混合物は、結合剤、例えば、シロップ、デンプン糊、アラビアゴム漿、またはセルロース材料もしくは高分子材料の溶液を用いて湿式造粒し、篩を通過させることができる。造粒の別法として、粉末混合物を錠剤機にかけると、完全に形成されていないスラッグが得られ、これを顆粒剤へと分解する。顆粒剤は、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油を添加することによって滑沢化し、錠剤の成型型にくつつかないようにすることができる。次いで、滑沢化した混合物を圧縮して錠剤にする。また、本発明の化合物は、自由流動性の不活性担体と組み合わせて、造粒工程またはスラッグ化工程を行うことなく、直接錠剤に圧縮することができる。シェラックのシールコーティング、糖または高分子

30

40

50

物質のコーティング、ならびにワックスの艶出しコーティングからなる透明または不透明の保護コーティングを提供することができる。これらのコーティングに色素を添加して、異なる単位用量を区別することができる。

【0060】

溶液、シロップ剤およびエリキシル剤などの経口用液体は、所与の量が所定量の本化合物を含むような単位製剤形態に調製することができる。シロップ剤は、例えば、好適に風味付けした水溶液中に本化合物を溶解させることによって調製可能であり、エリキシル剤は、非毒性のアルコールビヒクルを使用することによって調製することができる。懸濁液は、一般に、非毒性ビヒクル中に化合物を分散させることにより製剤化することができる。可溶化剤および乳化剤、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテル、保存剤；風味添加剤例えば、ハッカ油、または天然甘味料、サッカリン、あるいは他の人工甘味料；等も添加することができる。

10

【0061】

必要に応じて、経口投与用の用量単位製剤をマイクロカプセル化することができる。この製剤も、例えば、粒状物質をポリマー、ワックス等でコーティングまたは包埋することによって、放出を延長または持続するように調製することができる。

【0062】

また、式(1)の化合物ならびにその塩、溶媒和物および生理学上機能的な誘導体は、リポソーム送達系、例えば、小型単層小胞、大型単層小胞および多層小胞の形態で投与することができる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンなどの種々のリン脂質から形成され得る。

20

【0063】

また、式(1)の化合物ならびにその塩、溶媒和物および生理学上機能的な誘導体は、その化合物分子が結合されている個々の担体としてモノクローナル抗体を使用することによって送達することもできる。また本化合物は、標的を設定可能な医薬品担体としての可溶性ポリマーと結合させることもできる。かかるポリマーとしては、ポリビニルピロリドン(PVP)、ピラン共重合体、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、またはパルミトイル残基で置換されているポリエチレンオキシドポリリシンを挙げることができる。さらに、本化合物は、医薬品の制御放出を達成するのに有用な生分解性ポリマーのクラス、例えば、ポリ乳酸、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋結合型または両親媒性のブロック共重合体に結合させることができる。

30

【0064】

経皮投与に適した医薬製剤は、長時間にわたって服用者の表皮との密接な接触を意味することを目的とした個別の貼付剤として提供することができる。例えば、有効成分は、Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)に一般に記載されているようなイオン導入によって貼付剤から送達することができる。なお、前記文献は、かかる送達系に関して参照により本明細書に組み入れるものとする。

【0065】

局所投与に適した製剤は、軟膏剤、クリーム剤、懸濁液、ローション剤、散剤、溶液、泥膏、ゲル剤、噴霧剤、エアロゾルまたは油剤として製剤化することができる。

40

【0066】

眼部または他の外部組織(例えば、口および皮膚)の治療については、局所軟膏またはクリームとして製剤を適用することができる。軟膏で製剤化する場合、有効成分はパラフィン性または水混和性軟膏基剤のいずれかを用いることができる。あるいは、有効成分を水中油滴型クリーム基剤または油中水滴型基剤を含むクリーム剤で製剤化することができる。眼部への局所投与に適した製剤には、有効成分を好適な担体、特に水溶性溶媒中に溶解または懸濁させた目薬が含まれる。口内への局所投与に適した製剤には、ロゼンジ、香錠および口内洗浄液が含まれる。

50

## 【0067】

担体が固体である場合、経鼻投与に適した医薬製剤は、例えば、20～500ミクロンの範囲の粒子径を有する粗末が含まれる。散剤は、鼻から吸い込む方法で、すなわち、鼻に接近させた散剤入りの容器から鼻腔を通して急速に吸入することによって投与する。担体が液体である場合、鼻内噴霧として、または点鼻液としての投与に適した製剤には、有効成分の水溶性または油性溶液が含まれる。

## 【0068】

吸入による投与に適した医薬製剤には、微粒子の粉剤または噴霧剤が含まれるが、これらは、様々なタイプの定量型用量加圧式エアロゾル、噴霧器または注入器の手段によって生成され得る。

## 【0069】

直腸内投与に適した医薬製剤は、坐剤として、または浣腸剤として提供され得る。

## 【0070】

膣投与に適した医薬製剤は、ペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、泥膏、フォーム剤、または噴霧剤として提供することができる。

## 【0071】

非経口投与に適した医薬製剤には、酸化防止剤、バッファー、静菌剤、および対象の服用者の血液と等張の製剤にする溶質を含有し得る水溶性および非水溶性の殺菌注射溶液；ならびに懸濁化剤および粘稠化剤を含有し得る水溶性および非水溶性の殺菌懸濁液が含まれる。これらの製剤は、単位投与用量容器または多回投与用量容器、例えば、密閉アンプルおよびバイアル等に入れて提供することができ、また、使用の直前に、殺菌液体担体(例えば、注射用水)の添加だけが必要であるフリーズドライ(凍結乾燥)状態で保存することができる。即時注射溶液および懸濁液は、殺菌済み散剤、顆粒剤および錠剤から調製することができる。

## 【0072】

本製剤は、上に詳しく記載した成分の他に、当該製剤のタイプを考慮して、当技術分野の慣用の他の薬剤を含むことができる。例えば、経口投与に好適な製剤には香味剤を含むことができる。

## 【0073】

本発明の化合物ならびにその塩、溶媒和物および生理学上機能的な誘導体は、単独で、または本明細書に記載した状態の他の治療用薬剤と組み合わせて使用することができる。例えば、骨粗鬆症治療では、他の骨粗鬆症治療薬との組み合わせが考えられる。従って、本発明による骨粗鬆症組み合わせ治療は、少なくとも1種の式(1)の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学上機能的な誘導体の投与と、少なくとも1種の他の骨粗鬆症治療方法の使用とを含む。好ましくは、本発明による組み合わせ治療は、少なくとも1種の式(1)の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学上機能的な誘導体と、少なくとも1種の他の骨粗鬆症治療薬、例えば、骨形成剤(bone building agent)の投与を含む。式(1)の化合物と他の製薬上の作用剤は、一緒に、または別々に投与することができる。別々に投与する場合、同時に、または任意の順番で連続して投与することができる。式(1)の化合物および他の製薬上の作用剤の量と、投与の相対的なタイミングは、所望の組み合わせによる治療効果を達成するために選択される。式(1)の化合物、その塩、溶媒和物または生理学上機能的な誘導体と、他の骨粗鬆症治療薬との組み合わせによる投与は、(1)各化合物を含む単一の医薬組成物；または(2)それらの化合物の1種を各々含む個別の医薬組成物での併用投与による組み合わせであってよい。あるいは、組み合わせは、最初に1つの治療薬を投与し、続いて別の治療薬を投与するか、あるいはその逆の投与を行う連続法で別々に投与することができる。かかる連続投与は、時間を置かなくてもよく、あるいは時間を置いてよい。

## 【0074】

本発明の化合物ならびにその塩、溶媒和物および生理学上機能的な誘導体は、単独で、または本明細書に記載した疾患の他の治療薬と組み合わせて用いることができる。例えば

10

20

30

40

50



カヘキシーまたは老化に伴う拒食症をはじめとする摂食障害、副腎皮質機能亢進症およびクッシング症候群、心血管疾患または心機能不全、うっ血性心不全、高血圧、乳癌、乳房、脳、皮膚、卵巣、膀胱、リンパ、肝臓、腎臓、子宮、膵臓、子宮内膜、肺、結腸および前立腺をはじめとするアンドロゲン受容体を含有する悪性腫瘍細胞、前立腺肥大、多毛、ざ瘡、脂漏、男性ホルモン性脱毛症、貧血、超多毛性、前立腺の腺腫および腫瘍形成、高インスリン血症、インスリン耐性、糖尿病、X症候群、異脂肪血症、尿失禁、アテローム性動脈硬化症、性欲増強、性機能障害、鬱病、抑鬱症状、神経質、短気、ストレス、精神的能力の低下および低自尊心、認識機能の改善、子宮内膜症、多嚢胞性卵巣症候群、子癩前症の予防、月経前症候群、避妊、子宮頸線維症、および/または大動脈平滑筋細胞増殖、膣乾燥、心因搔痒、性交疼痛症、排尿障害、頻尿、尿路感染、高コレステロール血症、高脂血症、末梢血管疾患、再狭窄、血管痙攣、免疫反応に起因する血管壁損傷、アルツハイマー病、骨疾患、老化、炎症、慢性関節リウマチ、呼吸器疾患、肺気腫、再灌流傷害、ウイルス性肝炎、結核、乾癬、筋萎縮性側索硬化症、卒中、CNS外傷、痲呆、神経変性、乳房痛および月経困難症、更年期障害または閉経後障害、血管運動症状、尿生殖萎縮または外陰膣萎縮、萎縮性膣炎、女性性機能不全、性欲亢進目的、性的欲求低下障害、性的刺激障害の治療目的、オルガスムスの頻度および強度の向上目的、膣瘻、オステオペニア、子宮内膜症、BPH(良性前立腺肥大)、自己免疫性疾患、橋本甲状腺炎、SLE(全身性エリテマトーデス)、重症筋無力症、あるいは虚血心筋の再灌流損傷をはじめとする、種々の障害の治療または予防における本発明の化合物の使用である。

10

【0079】

20

特に、本発明の化合物は、更年期障害または閉経後障害、血管運動症状、尿生殖萎縮または外陰膣萎縮、萎縮性膣炎、女性性機能不全、乳癌、抑鬱症状、糖尿病、骨鉱物質消失の治療、ならびに骨粗鬆症の治療および/または予防において、単独で、あるいは他の薬剤との組み合わせで有用であると考えられる。

【0080】

本発明の化合物は、周知の標準的な合成方法をはじめとする種々の方法によって製造することができる。例としての一般的合成法を以下に述べ、次いで、本発明の具体的な化合物を実施例の実施で調製する。

【0081】

以下に記載されている全ての例示において、感受性基または反応基に対する保護基は、合成化学の一般的な原理に従って必要に応じて用いる。保護基は、有機合成の標準方法に従って処理する(T. W. GreenおよびP. G. M. Wuts (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons、保護基に関して、参照により本明細書に組み入れるものとする)。これらの基は、当業者に容易に理解される方法を用いて、本化合物の合成の都合のよい段階で除去する。方法の選択、並びにこれらの実施の反応条件および順序は、式(1)の化合物の調製に従うものとする。

30

【0082】

当業者は、立体中心が式(1)の化合物に存在するかどうかについて理解するであろう。従って、本発明にはあらゆる立体異性体が含まれており、ラセミ化合物だけでなく各鏡像異性体も同様に含まれる。化合物を1つの鏡像異性体として所望する場合、当技術分野で周知のような、立体特異的合成によって、最終産物もしくは任意の都合のよい中間体の分割によって、またはキラルクロマトグラフ法によって、かかる化合物を得ることができる。最終産物、中間体または出発原料の分割は、当技術分野で周知の任意の好適な方法により達成することができる。例えば、E. L. Eliel, S. H. Wilen, およびL. N. Mander (*Wiley-Interscience*, 1994)による*Stereochemistry of Organic Compounds*を参照されたい。なお、この文献は、立体化学に関して、参照により本明細書に組み入れるものとする。

40

【0083】

#### 実験の項

##### 略語：

本明細書では、これらの方法、スキームおよび実施例の中で用いられている記号および

50

表記は、最新の科学文献(例えば、the Journal of the American Chemical Societyまたはthe Journal of Biological Chemistry)中で用いられているものに従う。特に、実施例中および明細書全体にわたって、以下の略語を用いることができる：

g(グラム)；	mg(ミリグラム)；	
L(リットル)；	mL(ミリリットル)；	
μL(マイクロリットル)；	psi (ポンド毎平方インチ)；	
M(モル)；	mM(ミリモル)；	
Hz(ヘルツ)；	MHz(メガヘルツ)；	
mol(モル)；	mmol(ミリモル)；	
RT(室温)；	h(時間)；	10
d(日)；	EI(電子衝撃)；	
min(分)；	TLC(薄層クロマトグラフィー)；	
mp(融点)；	RP(逆相)；	
Tr(保持時間)；	TFA(トリフルオロ酢酸)；	
TEA(トリエチルアミン)；	THF(テトラヒドロフラン)；	
TFAA(トリフルオロ酢酸無水物)；	CD <sub>3</sub> OD(重水素化メタノール)；	
CDCl <sub>3</sub> (重水素化クロロホルム)；	DMSO(ジメチルスルホキシド)；	
SiO <sub>2</sub> (シリカ)；	atm(気圧)；	
EtOAc(EtOAc)；	CHCl <sub>3</sub> (クロロホルム)；	
HCl(塩酸)；	Ac(アセチル)；	20
DMF(N,N-ジメチルホルムアミド)；	Me(メチル)；	
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (炭酸セシウム)；	EtOH(エタノール)；	
Et(エチル)；	tBu(tert-ブチル)；	
MeOH(メタノール)；	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (ジクロロメタン)；	
MgSO <sub>4</sub> (硫酸マグネシウム)；	CH <sub>3</sub> CN(アセトニトリル)；	
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (炭酸カリウム)；	TiCl <sub>4</sub> (四塩化チタン)；	
EtOAc(EtOAc)；	CO <sub>2</sub> (二酸化炭素)；	
Pd(OAc) <sub>2</sub> (酢酸パラジウム)；	Et <sub>2</sub> O(ジエチルエーテル)；	
P(o-tolyl) <sub>3</sub> (トリ-o-トリルホスフィン)；	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (硫酸ナトリウム)；	
NaH(水素化ナトリウム)；	DME(1,2-ジメトキシエタン)；	30
NaI(ヨウ化ナトリウム)；	NaOH(水酸化ナトリウム)；	
NH <sub>4</sub> Cl(塩化アンモニウム)；	NaHCO <sub>3</sub> (重炭酸ナトリウム)；	
AlCl <sub>3</sub> (塩化アルミニウム)；	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O) <sub>2</sub> P(O)H(亜リン酸ジエチル)；	
NaN <sub>3</sub> (アジ化ナトリウム)；	CBR <sub>4</sub> (四臭化炭素)；	
PPh(トリフェニルホスフィン)；	CuI(ヨウ化銅(I))；	
Pd(Ph <sub>3</sub> P) <sub>4</sub> (テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0))；		
(iPrO) <sub>3</sub> B(ホウ酸トリイソプロピル)；	nBuLi(ブチルリチウム)；	
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (炭酸ナトリウム)；	DMAP(4-(ジメチルアミノ)ピリジン)；	
eq(当量)；		
HRMS(高分解能質量分析)；		40
LCMS(液体クロマトグラフィー質量分析)；		
LRMS(低分解能質量分析)；		
APCI(大気圧化学イオン化)；		
LiHMDS(リチウムビス(トリメチルシリル)アミド)；		
Pd(Ph <sub>3</sub> P) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II))；		
EDC(N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド)；		
dppe(1,5-ビス(ジフェニルホスファニル)ペンタン)；		
DMAc(N,N-ジメチルアセトアミド)；		
HPLC(高速液体クロマトグラフィー)；		
tmeda(N,N,N',N',-テトラメチルエチレンジアミン)；		50



$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (ジパラジウムトリス(ジベンジリデンアセトン))。

【0084】

特に記載がない限り、試薬および溶媒は販売業者から入手し、さらなる精製は行わずに用いた。また、特に明記しない限り、全ての反応は室温で行い、全ての温度は（摂氏度）で表す。

【0085】

薄層クロマトグラフィー(TLC)は、シリカゲル60  $\text{F}_{254}$  プレコートプレート上で実施した。検出は、紫外線(254nm)に曝露することにより行った。フラッシュ(flash)およびフラッシュ(flush)カラムクロマトグラフィーは、シリカゲル60を用いて行なった。逆相分取および分析HPLCは、 $\text{C}_{18}$ カラムと調節剤としての0.05% TFAを用いるアセトニトリル：水 10

【0086】

化合物の純度および特性は、 $^1\text{H}$ -NMR、液体クロマトグラフィー質量分析(LCMS)、高分解能質量分析(HRMS)、燃焼(元素)分析、HPLC、および融点によって測定した。一般式Iの化合物は、一般に、90%を超える純度を有することが確認された。

【0087】

$^1\text{H}$  NMRスペクトルは、Varian INOVA-300およびVarian INOVA-400計器(instrument)に記録した。化学シフトは、百万分の一(ppm、 単位)で表した。結合定数はヘルツ(Hz)単位である。分裂パターンは見かけの多重度を記載しており、s(一重項)、d(二重項)、dd(二重項の二重項)、t(三重項)、q(四重項)、m(多重項)またはbr(広幅)として示している。 20

【0088】

低分解能質量スペクトルは、Atmospheric Pressure Chemical Ionization (APCI)またはESI Ionization (ESI)のいずれかを用いて、Micromass Ltd., Altricham, UK製のMicromass ZQ、Micromass ZMD、Micromass QuattroMicroおよびMicromass GCTの各機器により得た。

【0089】

高解像度質量スペクトルデータ(HRMS)は、Micromass LCTおよびMicromass GCTの各機器で記録した。

【0090】

燃焼分析は、Atlantic Microlab, Inc. (Norcross, Georgia)により行われた。 30

【0091】

融点はオープンキャピラリチューブで記録し、未訂正である。

【0092】

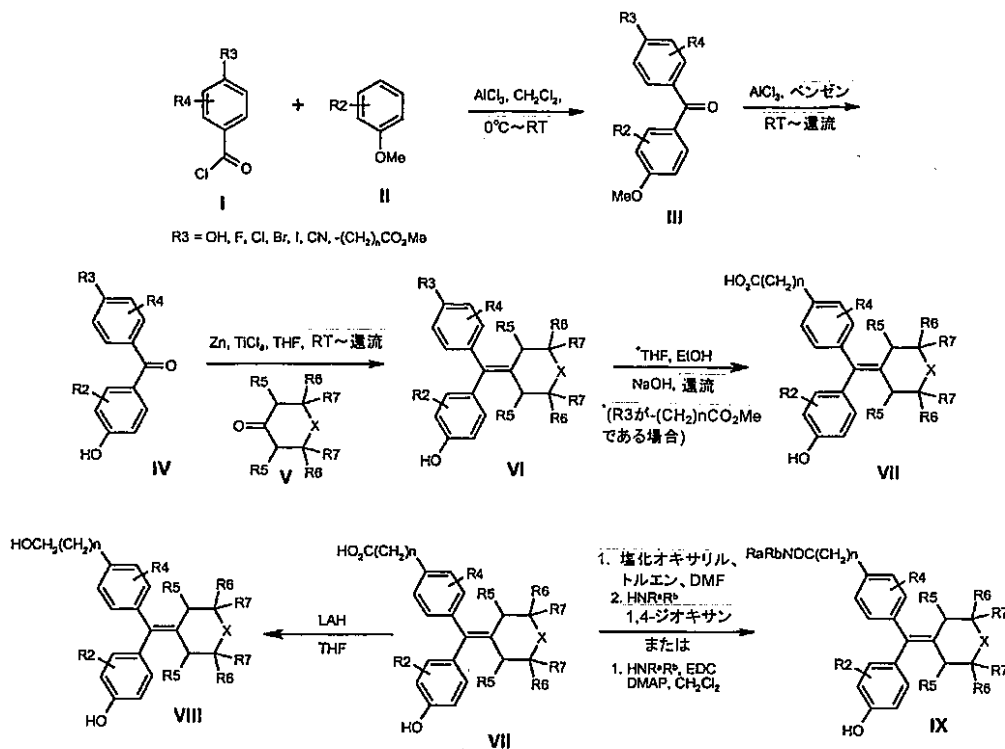
太字の(下線を引いた)数字は、以下のスキームに表示した化合物の参照符である。以下のスキームでは、後続の化学適合および官能基適合に応じて、特定の間体のフェノール基を当業者に認められている合成法を用いて保護する必要があり得る。

【0093】

スキーム1

置換シクロアルキリデンジフェニルエチレンまでの一般的経路

## 【化3】



10

20

## 【0094】

置換された対称アルキリデン化合物VIは、スキーム1の記載のようにして3つのステップにより調製することができる。酸塩化物IとアニソールIIの間のフリーデル-クラフツアシル化によりベンゾフェノンIIIが得られる。フリーデル-クラフツ反応の条件については、Friedel-Crafts and Related Reactions, G. A. Olah, 編集, Vol 3, Pt 1, pp 1-382, J. Wiley and Sons, New York (1964); G. A. Olah, Friedel-Crafts Chemistry, Wiley Interscience, New York, (1973); およびLarock, R. C., Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, New York, 1989を参照されたい。なお、各文献は、かかる教示に関して、参照により本明細書に組み入れるものとする。ベンゼン還流で塩化アルミニウムを用いてIIIを脱保護すると、ベンゾフェノン(IV)が得られる。ベンゾフェノンIVとケトンVの間でマクマリーカップリングを行うことにより、シクロアルキリデンジフェニルエチレンVIが得られる。マクマリー反応条件については、Mukaiyamaら, Chem. Lett. (1973), 1041; Lenoir, Synthesis, (1977), 553; LenoirおよびBurghard, J. Chem. Res. (S) (1980), 396; McMurry, Chem. Rev. (1989), 89, 1513-1524; McMurry, Acc. Chem. Res. (1983) 16, 405-511; 並びにS. Gauthierら, J. Org. Chem., (1996), 61, 3890-3893を参照されたい。なお、各文献は、かかる教示に関して、参照により本明細書に組み入れるものとする。ケトンVは市販品を購入可能であるか、あるいは当業者によって認められている合成法により調製することができる。

30

40

## 【0095】

VIのR<sup>3</sup>置換基についてさらに合成(elaboration)を行なうことができる。例えば、R<sup>3</sup>がエステルである場合、けん化によりカルボン酸VIIが得られ、また、LAHなどの還元剤で処理することにより対応するアルコールVIIIが得られる。酸VIIはカルボキサミドIXに変換することもできる。ジクロロメタン中のEDCおよびDMAPなどのカップリング剤の存在下で酸(VII)をアミンで処理するとアミドIXが得られる。あるいは、トルエン中の塩化オキサリルおよびDMFを用いて酸VIIを酸塩化物に変換し、続いてアミンによりその粗製酸塩化物を処理すると、アミドIXが得られる。カルボン酸からアミドへの変換については、Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, New York, 1989を

50

参照されたい。

【0096】

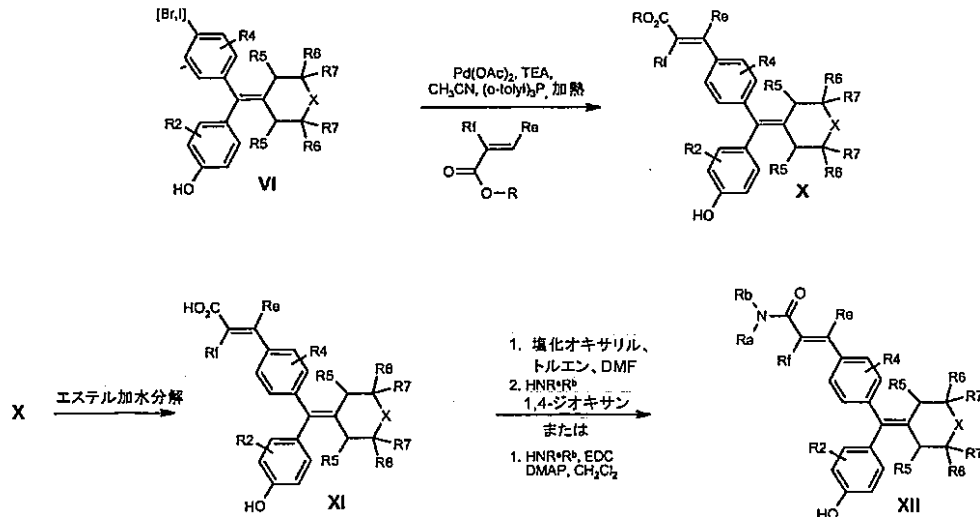
同様に、化合物III(式中、メトキシ基はカルボニル基に対してメタ位にある)に関連するベンゾフェノンから化合物VI~IX類似体を調製する場合、同一の方法を用いて達成することができる(実施例68を参照されたい)。

【0097】

スキーム2

シクロアルキリデンジフェニルエチレンアクリル酸およびアクリルアミドまでの一般的経路

【化4】



10

20

【0098】

アクリル酸XIは、スキーム2に示したように、化合物VIから2ステップで調製することができる。アクリレートエステル(式中、Rは好適なアルキル基(例えば、メチル、エチル、tert-ブチル)である)とVIとのHeckカップリングによりXが得られる。Heck反応の概説については、Heck, Acc. Chem. Res. (1979), 12, 146-151; Heck, Pure Appl. Chem. (1978), 50, 691-701; R. F. Heck, Palladium Reagents in Organic Syntheses, Academic Press, New York (1985), 179-321, Bender, Stakem, and Heck, J. Org. Chem. (1982), 47, 1278; Spencer, J. Organomet. Chem. (1983), 258, 101; 並びにBrase, Stefan; De Meijere, Armin. Palladium-catalyzed Coupling of Oranyl Halides to Alkenes - the Heck Reaction, Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions (1998), 99-166, Publisher: Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germanyを参照されたい。なお、各文献は、かかる教示に関して、参照により本明細書に組み入れるものとする。Xのエステル加水分解によりアクリル酸XIが得られる。

30

【0099】

フェノール性水酸基が水素により置換されている(すなわち、R<sup>1</sup>は、本明細書に記載のとおりHである)XIの類似体は、市販の(4-プロモフェニル)(フェニル)メタノンを用いることによって、スキーム1およびスキーム2に記載の方法に従って調製することができる。

40

【0100】

フェノール性水酸基がフッ素と置換されている(すなわち、R<sup>1</sup>は、本明細書に記載のとおりFである)XIの類似体は、(4-プロモフェニル)(4-フルオロフェニル)メタノンを用いることによって、スキーム1およびスキーム2に記載の方法により調製することができるが、これは、文献に記載されている方法(例えば、Z. Vejdelékら, Collect. Czech. Chem. Commun., (1984), 49(11), 2649-2660を参照されたい。なお、この文献は、かかる教示に関して、参照により本明細書に組み入れるものとする)によって調製することができる。

50

## 【 0 1 0 1 】

スキーム2においてXIで示したアクリル酸化合物の調製に関する代替経路は、下記の実施例28および29に記載している。

## 【 0 1 0 2 】

アクリル酸XIは、スキーム2で示したように、アミドに変換することができる。ジクロロメタン中のEDCおよびDMAPなどのカップリング剤の存在下、アクリル酸(XI)をアミンで処理するとアミドXIIが得られる。あるいは、トルエン中の塩化オキサリルおよびDMFを用いて、アクリル酸XIを酸塩化物に変換し、続いて、その粗製酸塩化物をアミンで処理するとアミドXIIが得られる。カルボン酸からアミドへの変換については、Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, New York, 1989を参照されたい。

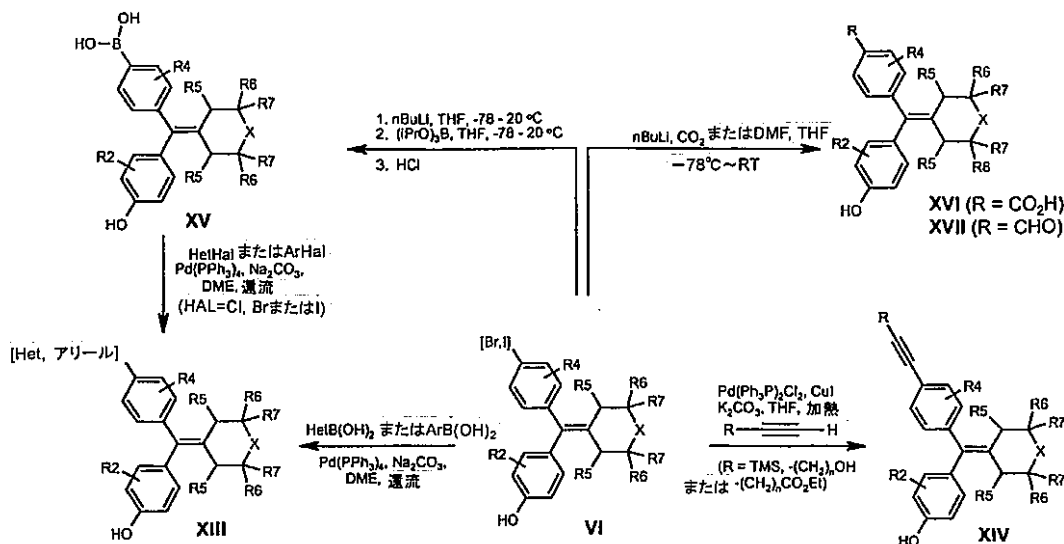
10

## 【 0 1 0 3 】

## スキーム3

ハロゲン化アリールVIからシクロアルキリデンジフェニルエチレンまでの一般的経路

## 【 化 5 】



20

30

## 【 0 1 0 4 】

シクロアルキリデンVIは、スキーム3に記載のように、種々の化合物の調製に使用可能な用途の広い中間体である。

## 【 0 1 0 5 】

Suzuki反応条件を用いて、VIをアリールまたはヘテロアリール置換ボロン酸とカップリングすることによりXIIIが得られる。Suzukiカップリング反応の反応条件については、Miyaura, N., Suzuki, A. *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483; Suzuki, A., *J. Organometallic Chem.* (1999), 576, 147-168; および Suzuki, A. in *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Diederich, F., and Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: New York, (1998), pp. 49-97を参照されたい。なお、各文献は、かかる教示に関して、参照により本明細書に組み入れるものとする。あるいは、XIIIは、ボロン酸XVとハロゲン化アリールまたはハロゲン化ヘテロアリールとのSuzukiカップリング反応により調製することができる。ボロン酸XVは、ブチリチウムを用いてVIを金属ハロゲン交換し、得られた有機リチウムをホウ酸トリイソプロピルで処理し、その後加水分解することにより調製することができる。反応条件については、X. Dengら, *J. Org. Chem.*, (2002), 67(15), 5279-5283、および P. J. Hajdukら, *J. Amer. Chem. Soc.*, (1997), 119(25), 5818-5827を参照されたい。なお、各文献は、参照により本明細書に組み入れるものとする。

40

## 【 0 1 0 6 】

50

ブチルリチウムを用いてVIの金属ハロゲン交換を行い、次いで、二酸化炭素またはDMFで処理することによって、それぞれ安息香酸XVIおよびベンズアルデヒドXVIIが得られる。反応条件については、T. Mizunoら, *Tetrahedron*, (1999), 55(31), 9455-9468; J. W. Lampeら, *J. Med. Chem.*, (2002), 45(12), 2624-2643; R. G. Leendersら, *Bioorg. Med. Chem.* (1999), 7(8), 1597-1610; およびA. Endoら, *J. Amer. Chem. Soc.*, (2002), 124(23), 6552-6554を参照されたい。なお、各文献は、参照により本明細書に組み入れるものとする。

#### 【0107】

アミドは、スキーム2に示し、記載した方法によって、XVIから調製することができる。ベンズアルデヒドXVIIは、Wadsworth-Emmons化学によってアクリレートエステルXに変換することができる(Wadsworth-Emmons化学については、J. BoutagyおよびR. Thomas *Chem. Rev.* (1974), 74, 87-99; Wadsworth, *Org. React* (1977), 25, 73-253; Y. Momoseら, *J. Med. Chem.*, (2002), 45(7), 1518-1534; 並びにS. D. Bullら, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, (2001), 23, 3112-3121を参照されたい。なお、各文献は、かかる教示に関して参照により本明細書に組み入れるものとする)。

#### 【0108】

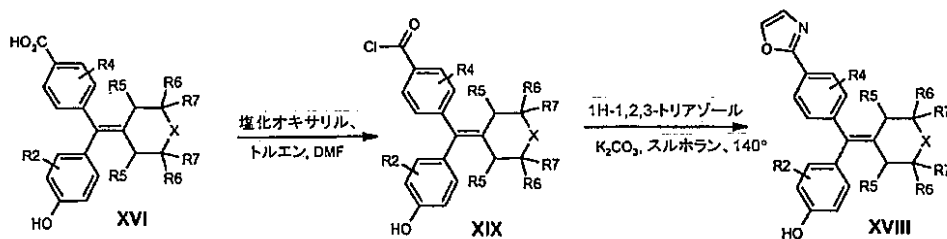
VIとプロピオール酸エステル、プロピオール酸アルコールまたは(トリメチルシリル)アセチレンとのSonagashiraカップリング法を行うことにより、芳香族アルキンXIVが得られる。Campbell, I. B. "The Sonagashira Cu-Pd-catalyzed alkyne coupling Reaction", *Organocopper Reagents*, Taylor, Richard J. K. 編集, (1994), 217-35. 出版社: IRL Press, Oxford, UK; G. C. Nwokoguら, *J. Org. Chem.*, (1994), 59(9), 2506-2510; 並びにA. P. Kozikowski *J. Med. Chem.* (2000), 43(6), 1215-1222、並びにT. EckertおよびJ. Ipaktschi *Synth. Commun.* (1998), 28, 327-336を参照されたい。なお、各文献は、かかる教示に関して、参照により本明細書に組み入れるものとする。化合物XIVは、さらに処理して、さらなる新しい類似体を調製することができる。例えば、RがTMSである場合、TMS基を除去すると対応する末端アセチレン(R=H)を得ることができる。Rがエステルである場合、加水分解または還元を行うと、対応する酸およびアルコールがそれぞれ得られる(スキーム1に記載した条件を参照されたい)。

#### 【0109】

#### スキーム4

#### シクロアルキリデンジフェニルエチレンオキサゾールの一般的合成

#### 【化6】



#### 【0110】

二置換オキサゾールXVIIIは、スキーム4に記載のように、安息香酸XVIから2ステップで調製される。XVIを塩化オキサリルで処理することによって酸塩化物XIXが得られ、次いで、塩基の存在下に1H-1,2,3-トリアゾールで処理することによってオキサゾールXVIIIが得られる。芳香族酸塩化物またはベンズアミドからオキサゾール形成を導く反応条件については、Murugesan, N.ら, *J. Med. Chem.* (2000), 43, 3111-3117を参照されたい。なお、前記文献は、かかる教示に関して、参照により本明細書に組み入れるものとする。

#### 【0111】

#### スキーム5

10

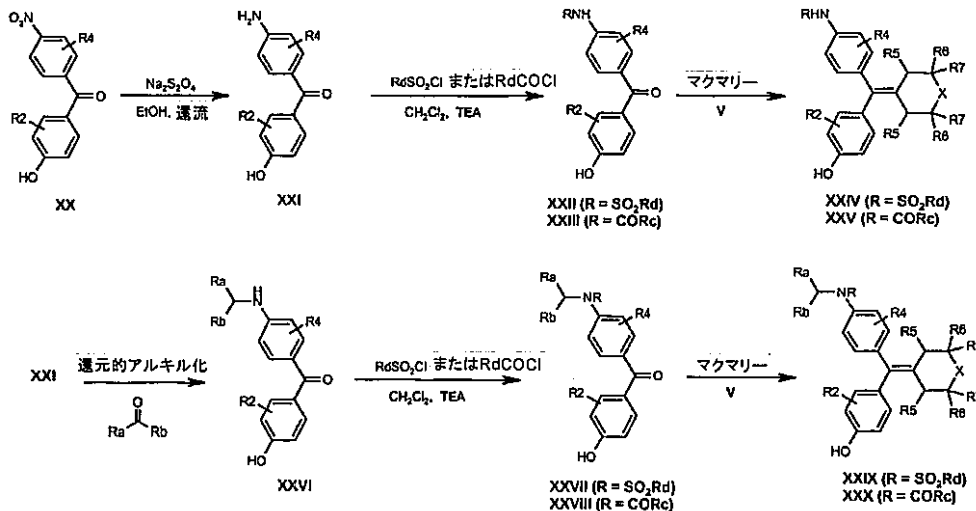
20

30

40

50

シクロアルキリデンジフェニルエチレンスルホンアミドおよびアミドの一般的合成  
【化7】



10

## 【0112】

ニトロアニリンXXは、スキーム5に記載のように、スルホンアミド(XXIV)またはアミド(XXV)に変換することができる。XXを亜ジチオン酸ナトリウムなどの還元剤で処理することによってアニリンXXIが得られる。XXIを塩化スルホニルまたは酸塩化物でアシル化すると、それぞれ、スルホンアミドXXIIまたはカルボキサミドXXIIIが得られる。スキーム1に記載のように、XXIIまたはXXIIIをケトンVでマクマリーカップリングを実施することにより、XXIVまたはXXVが得られる。XXIを当業者に周知の方法により還元的アルキル化を行うとアニリンXXVIが得られ、次いで、上述のように処理することによりスルホンアミドXXVIIまたはアミドXXVIIIを得ることができる。XXVIIまたはXXVIIIをケトンVで処理することにより、スルホンアミドXXIXまたはアミドXXXが得られる。

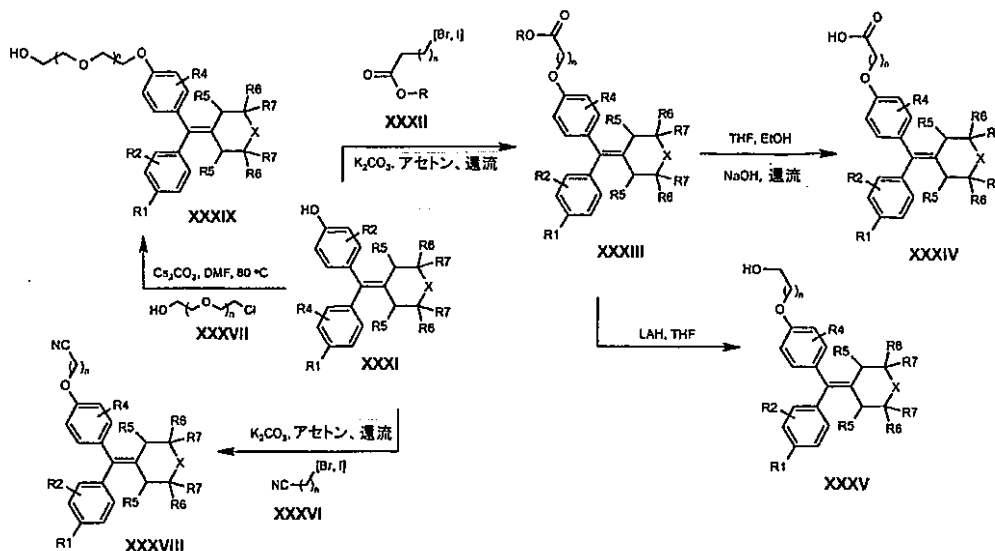
20

## 【0113】

## スキーム6

## オキシアルキル置換シクロアルキリデンジフェニルエチレンの合成

## 【化8】



40

## 【0114】

種々のアルキル誘導体は、スキーム6に示したように、フェノールXXXIのo-アルキル化

50

によって2ステップまたは3ステップで調製することができる。上述のように、XXXIに類似の化合物は、適切に置換されているベンゾフェノンとケトンVの間のマクマリーカップリングによって調製することができる。マクマリー反応条件については、上記スキーム1で引用されている文献を参照されたい。XXXIのo-アルキル化は、好適な塩基とXXXII(式中、Rは好適なアルキル基(例えば、メチル、エチル、tert-ブチル)である)などのハロエステルの存在下で達成することができる。得られたエステルXXXIIIをけん化すると酸XXXIVが得られる。エステルXXXIIIのアルコールXXXVへの変換は、水素化アルミニウムリチウム(LAH)などの還元剤で処理することによって達成することができる。同様に、フェノールXXXIをハロアセトニトリルXXXVIまたはハロアルコールXXXVIIでアルキル化することにより、それぞれ化合物XXXVIIIおよびXXXIXを得ることができる。関連のフェノールアルキル化反応の例については、Rubin, V.ら, *Bioorganic & Med. Chem.* (2001), 9, 1579-1586を参照されたい。なお、かかる教示に関して、参照により本明細書に組み入れるものとする。

10

## 【実施例】

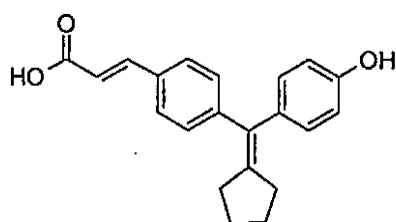
## 【0115】

以下の特定の実施例は例示として挙げられているものであって、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

## 【0116】

## 実施例1(5)

## 【化9】



20

## 【0117】

## ステップ1: (4-プロモフェニル)[4-(メチルオキシ)フェニル]メタノン(1)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(500mL)中の4-プロモベンゾイルクロライド(25.0g、0.114mol)およびアニソール(15.5g、0.143mol、1.25当量)の冷却(氷浴、5 )混合物に、窒素雰囲気下、攪拌しながら20分かけて、分けながらAlCl<sub>3</sub>(19.0g、0.143mol、1.25当量)を添加した。得られた反応混合物を5 から20 の間で3時間攪拌させた。この反応混合物を20%のHCl水溶液(500mL)にゆっくりと注ぎ入れ、15分間攪拌し、各層を分離させた。水層をさらにCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×250mL)で抽出した。合わせた有機層を水(200mL)、塩水(200mL)で洗浄し、脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮して、白色固体として化合物1を33.48g(100%)得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.91 (s, 3 H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.65 (s, 4 H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 2 H)。

30

## 【0118】

## ステップ2: (4-プロモフェニル)(4-ヒドロキシフェニル)メタノン(2)

トルエン(400mL)に溶解した(4-プロモフェニル)[4-(メチルオキシ)フェニル]メタノン(1)(27.0g、0.93mol)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下、RTにて、AlCl<sub>3</sub>(32.0g、0.23mol、2.5当量)を粉末投入漏斗を通してゆっくりと添加した。この攪拌反応混合物をN<sub>2</sub>のブランケット下で5時間加熱還流した。反応混合物をRTまで冷却させ、次いで、10% HCl水溶液(1L)に注ぎ入れた。この反応混合物を分液漏斗に移し、各層を分離させた。水相をEtOAc(4×250mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水(2×100mL)で洗浄し、脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過した。減圧下で濾液を濃縮し、黄褐色固体として化合物2を25.75g(100%)得た。これはさらに精製を行うことなく、その後の反応に用いた。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 10.48 (s, 1 H)。

40

## 【0119】

50

ステップ3: 4-[(4-ブロモフェニル)(シクロペンチリデン)メチル]フェノール(3)

無水THF(15mL)に溶解した亜鉛華デンプン(0.71g、10.9mmol)の攪拌懸濁液に、窒素雰囲気下、RTにて、 $TiCl_4$ (0.58mL、1.0g、5.3mmol)をシリンジを通してゆっくりと添加した。この攪拌反応混合物を2.5時間、窒素雰囲気下で加熱還流した。還流反応混合物に、THF(15mL)に溶解した(4-ブロモフェニル)(4-ヒドロキシフェニル)メタノン(2)(0.408g、1.47mmol)とシクロペンタノン(0.38mL、0.36g、4.3mmol)の溶液を添加し、さらに2時間加熱を続けた。この反応混合物を室温まで冷却させ、ゆっくりと水(10mL)を加えた。次いで、この反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、セライトパッドをEtOAcで洗浄した。濾液を分液漏斗に移し、有機層を分離させた。塩水で有機相を洗浄し、脱水し( $MgSO_4$ )、濾過し、濾液を真空内で濃縮して粗生成物を得た。ヘキサン:EtOAc(100:0~60:40)を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによりこの粗生成物を精製し、浅黄色固体として化合物3を0.391g(81%)得た。 $^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1.59 (m, 4 H), 2.27 (m, 4 H), 6.66 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 9.32 (s, 1 H)。 $C_{18}H_{17}BrO$ に対するHRMS (EI)計算値: 328.0463( $M^+$ )。実測値: 328.0469。

10

【0120】

ステップ4: 1,1-ジメチルエチル(2E)-3-{4-[(シクロペンチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペノエート(4)

4-[(4-ブロモフェニル)(シクロペンチリデン)メチル]フェノール(3)(0.351g、1.07mmol)、アクリル酸tert-ブチル(0.94mL、0.82g、6.4mmol、6当量)、 $Pd(OAc)_2$ (0.051g、0.23mmol、0.21当量)、 $Et_3N$ (0.89mL、0.65g、6.4mmol、6当量)、 $P(o\text{-トリル})_3$ (0.139g、0.46mmol、0.43当量)、および無水 $CH_3CN$ (16mL)を丸底フラスコの中で合わせ、反応混合物を、窒素雰囲気下で攪拌しながら、85℃にて一晩加熱した。この反応混合物を室温まで冷却させ、EtOAcと水を用いて分液漏斗に移した。各層を分離させ、塩水で有機相を洗浄し、 $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得た。ヘキサン:EtOAc(100:0~50:50)を用いたシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによりこの粗生成物を精製し、浅黄色固体として化合物4を0.30g(74%)得た。 $^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1.45 (s, 9 H), 1.60 (m, 4 H), 2.30 (m, 4 H), 6.43 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 6.67 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.49 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 9.32 (s, 1 H)。 $C_{25}H_{28}O_3$ に対するHRMS (EI)計算値: 376.2038( $M^+$ )。実測値: 376.2046。

20

30

【0121】

ステップ5: (2E)-3-{4-[(シクロペンチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペン酸(5)

ジクロロメタン(5mL)に溶解した1,1-ジメチルエチル(2E)-3-{4-[(シクロペンチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペノエート(4)(0.28g、0.74mmol)の氷水冷却溶液に、窒素雰囲気下で攪拌しながらトリフルオロ酢酸(5mL)をゆっくりと添加した。1時間後、反応混合物を真空で濃縮して固体を得た。ジクロロメタン中にこの固体を溶解し、その溶液を真空で濃縮して薄い黄褐色の固体を得た。固体をジエチルエーテルで摩砕し、濾過してオフホワイト色の固体としてアクリル酸を得た。70℃の真空下、この固体を一晩乾燥させたが、 $^1H$  NMRによると、溶媒がその試料中に残存していることが明らかであった。メタノール中にこの固体を溶解し、真空でこの溶液を濃縮して油状物を得た。メタノール中にこの油状物を溶解し、60℃の高真空下、この溶液を真空内で濃縮し、油状物を得た。この油状物にジクロロメタンを添加し、結晶化をスパチュラを用いて誘導した。懸濁液を濾過し、70℃の真空オーブンにて固体を一晩乾燥させ、黄色固体として化合物5を0.072g(30%)得た。 $^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1.60 (m, 4 H), 2.30 (m, 4 H), 6.44 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.53 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 9.32 (s, 1 H)。この化合物をシリル化(silate)した後、EI分析を行った。 $C_{27}H_{36}Si_2O_3$ に対するHRMS (EI)計算値: 464.2203( $M^+$ )。実測値: 464.2210。

40

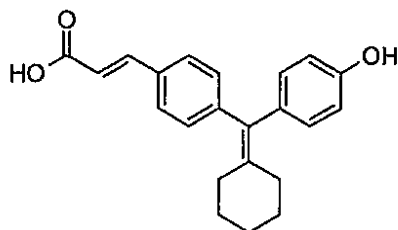
50



【 0 1 2 2 】

実施例2(8)

【化 1 0】



10

【 0 1 2 3 】

ステップ1：4-[(4-ブロモフェニル)(シクロヘキシリデン)メチル]フェノール(6)

三口丸底フラスコに、亜鉛華デンブ(1.96g、30mmol)、続いて無水THF(40mL)を入れた。この攪拌懸濁液に、室温にてTiCl<sub>4</sub>(1.6mL、2.77g、14.6mmol)をシリンジを通してゆっくりと添加した。反応混合物を窒素雰囲気下で2時間攪拌しながら加熱還流した。この還流反応混合物に、無水テトラヒドロフラン(40mL)に溶解した(4-ブロモフェニル)(4-ヒドロキシフェニル)メタノン(2)(1.1g、3.61mmol)およびシクロヘキサノン(1.1mL、1.04g、10.6mmol)の溶液を添加した。この攪拌反応混合物を窒素雰囲気下で2時間加熱還流した。油浴を取り外し、反応混合物を室温まで冷却させた。この反応混合物に、水(24mL)、続いて10%のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(24mL)をゆっくりと添加した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、そのパッドをEtOAcで洗浄した。この濾液を水とEtOAcを用いて分液漏斗に移し、各層を分離させた。有機相を塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、真空で濾液を濃縮して粗生成物を得た。ヘキサン：EtOAc(100：0～60：40)を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによってこの粗生成物を精製し、オフホワイト色の固体として化合物6を1.17g(95%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)： 1.52 (m, 6 H), 2.12 (m, 4 H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 9.32 (s, 1 H)。C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrOに対するHRMS (EI)計算値：342.0619(M<sup>+</sup>)。実測値：342.0627。

20

【 0 1 2 4 】

ステップ2：1,1-ジメチルエチル(2E)-3-{4-[(シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペノエート(7)

丸底フラスコに、4-[(4-ブロモフェニル)(シクロヘキシリデン)メチル]フェノール(6)(0.465g、1.35mmol)、アクリル酸tert-ブチル(0.58mL、0.508g、3.96mmol、2.9当量)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.03g、0.134mmol、0.1当量)、トリエチルアミン(0.54mL、0.39g、3.87mmol、2.9当量)、P(o-トリル)<sub>3</sub>(0.08g、0.26mmol、0.19当量)、およびCH<sub>3</sub>CN(6mL)を加えた。この反応混合物を、窒素雰囲気下で攪拌しながら75℃にて一晩加熱した。薄層クロマトグラフィーにより、反応が完了していないことが示された。この反応混合物に、P(o-トリル)<sub>3</sub>(0.087g、0.29mmol、0.21当量)、アクリル酸tert-ブチル(0.58mL、0.51g、3.96mmol、2.9当量)、酢酸パラジウムII(0.033g、0.147mmol)、トリエチルアミン(0.54mL、0.39g、3.87mmol)、およびCH<sub>3</sub>CN(2mL)を添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下で3日間攪拌しながら75℃にて加熱した。反応混合物を室温まで冷却させ、EtOAcおよびH<sub>2</sub>Oを用いて分液漏斗に移した。各層を分離させ、塩水で有機相を洗浄した。有機溶液をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して油状物として粗生成物を得た。ヘキサン：EtOAc(100：0～50：50)を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、浅黄色固体として化合物7を0.40g(76%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)： 1.45 (s, 9 H), 1.52 (m, 6 H), 2.14 (m, 4 H), 6.43 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 6.66 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.48 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 9.31 (s, 1 H)。この化合物をシリル化(silate)し、その後、EI分析を行った。C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>Siに対するHRMS (EI)計算値：462.2590(M<sup>+</sup>)。実測値：46

30

40

50

2.2592。

【0125】

ステップ3：(2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペン酸(8)

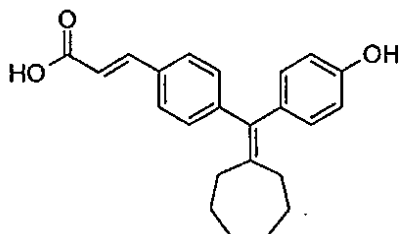
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6mL)に溶解した1,1-ジメチルエチル(2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペノエート(7)(0.24g、0.61mmol)の溶液を氷水浴で冷却し、窒素雰囲気下で撹拌した。この冷却溶液にトリフルオロ酢酸(6mL)をゆっくりと添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下で1時間、氷水浴中にて撹拌した。この反応混合物を濃縮し、固体として粗生成物を得た。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>にこの粗生成物を溶解し、溶液を濃縮して固体を得た。この粗生成物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>およびH<sub>2</sub>Oを用いて分液漏斗に移した。有機相を除去し、懸濁させた固体を含む水相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で2回抽出した。有機相を除去し、H<sub>2</sub>Oを用いて水系懸濁液を濾過した。濾過した白色固体をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>およびMeOH中に溶解させ、溶液を濾過した。濾液を濃縮し、得られた固体を真空オープンで乾燥させ、オフホワイト色の固体として化合物8を135mg(67%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)： 1.52 (m, 6 H), 2.15 (m, 4 H), 6.44 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.52 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 9.31 (s, 1 H), 12.31 (br s, 1 H)。このサンプルをシリル化(silicate)した後、EI分析を行った。C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>に対するHRMS (EI)計算値：478.2360(M<sup>+</sup>)。実測値：478.2376。

10

【0126】

実施例3(11)

【化11】



30

【0127】

ステップ1：4-[(4-プロモフェニル)(シクロヘプチリデン)メチル]フェノール(9)

磁気撹拌子、還流冷却器、ゴム栓(septum)、および2ヶ所の窒素充填口を装備した三口丸底フラスコに、亜鉛華デンプン(13.0g、199mmol)、続いて無水THF(200mL)を添加した。この撹拌懸濁液に、TiCl<sub>4</sub>(11.0mL、19.0g、100.0mmol)をシリンジを通してゆっくりと添加した(注意：かなりの発煙あり)。この反応混合物を2時間加熱還流した。還流反応混合物に、THF(200mL)に溶解したシクロヘプタノン(9.0mL、8.56g、76.3mmol)および(4-プロモフェニル)(4-ヒドロキシフェニル)メタノン(2)(6.91g、24.9mmol)をシリンジを通してゆっくりと添加した。反応混合物を2時間撹拌しながら窒素雰囲気下で加熱還流した。油浴取り外し、反応混合物を室温まで冷却させた。三口丸底フラスコに投入漏斗を取り付け、反応混合物に水(150mL)を、続いて10%のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(150mL)をゆっくりと添加した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過した。EtOAcでそのパッドを洗浄した。濾液を分液漏斗に移し、各層を分離させた。有機相を塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮してオレンジ色の油状物として粗生成物を得た。ヘキサン：EtOAc(100：0～95：5)を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによりこの粗生成物を部分的に精製して固体を得た。固体をヘキサンで摩砕し、濾過してオフホワイト色の固体として化合物(9)を6.3g(71%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)： 1.50 (m, 8 H), 2.20 (m, 4 H), 6.66 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 9.30 (s, 1 H)。

40

【0128】

50

ステップ2: 1,1-ジメチルエチル(2E)-3-{4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペノエート(10)

丸底フラスコに、4-{(4-プロモフェニル)(シクロヘプチリデン)メチル}フェノール(9)(4.0g、11.2mmol)、t-アクリル酸ブチル(7.2mL、6.3g、49.2mmol、4.4当量)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.52g、2.3mmol、0.21当量)、Et<sub>3</sub>N(9.5mL、6.90g、68.2mmol、6.1当量)、P(o-トリル)<sub>3</sub>(1.3g、4.2mmol、0.38当量)、およびCH<sub>3</sub>CN(100mL)を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下で攪拌しながら75℃にて一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却させ、次いで、EtOAcおよびH<sub>2</sub>Oを用いて分液漏斗に移した。各層を分離させ、塩水で有機相を洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濾液を濃縮して赤～オレンジ色の油状物として粗生成物を得た。ヘキサン:EtOAc(9:1~4:1)を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、黄色固体として化合物10を4.46g(98%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.45 (s, 9 H), 1.50 (m, 8 H), 2.21 (m, 4 H), 6.42 (d, J = 16.1 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.48 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 9.28 (s, 1 H)。

【0129】

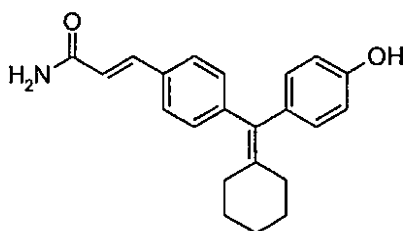
ステップ3: (2E)-3-{4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペン酸(11)

1,1-ジメチルエチル(2E)-3-{4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペノエート(10)(4.42g、10.9mmol)とCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)の氷水冷却混合物に、窒素雰囲気下で攪拌しながらトリフルオロ酢酸(10mL)をゆっくりと添加した。3時間後、反応混合物を濾過した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で濾過した固体を洗浄し、乾燥させ白色固体として化合物11を2.2g得た。濾液を濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH(100:0~9:1)を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにこの不純物を含んだ生成物をかけて精製し、黄色固体を得た。この固体をEt<sub>2</sub>Oで摩砕し、懸濁液を濾過した。濾過した固体を乾燥させ、薄い黄褐色の固体として化合物11の第2の生成物(354mg)を得た。上述のEt<sub>2</sub>O濾液を真空内で濃縮し、不純物を含んだ生成物をヘキサンとEtOAcから結晶化させた。固体を乾燥させ、薄い黄褐色の固体として化合物11の第3の生成物(185mg)を得た。11の全収量は2.74g(72%)であった。3つのバッチすべてに対する分析データは同じであった。本明細書では、分析データは第1のバッチについて示す。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.50 (m, 8 H), 2.21 (m, 4 H), 6.43 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.52 (d, J = 16.1 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 9.28 (s, 1 H), 12.21 (br s, 1 H)。LRMS(ESI): m/z 347 (M - H)<sup>-</sup>。分析。C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>に対する計算値: C, 79.28; H, 6.94。実測値: C, 79.16; H, 6.97。

【0130】

実施例4(12)

【化12】



【0131】

ステップ1: (2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペンアミド(12)

1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミドハイドロクロライド(0.121g、0.63mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.087g、0.644mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(0.012g、0.098mmol)、ピリジン(5mL)、およびアンモニア(1,4-ジオキサ

10

20

30

40

50

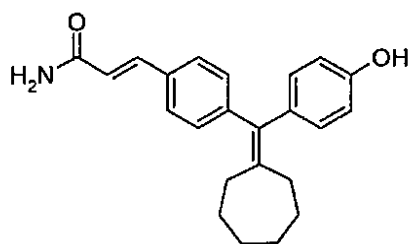
ン中0.5M)(1.4mL、0.7mmol)の攪拌溶液に、ピリジン(5mL)に溶解した(2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペン酸(8)(174mg、0.52mmol)の溶液を加えた。この反応混合物を窒素雰囲気下で4日間、室温にて攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗生成物をH<sub>2</sub>OとCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の間に分配した。有機相を分離させ、1NのHCl(水溶液)、次いで塩水で洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で有機相を脱水し、濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得た。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH(100:0~90:10)を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、所望の生成物を得た。この固体を70の真空下で乾燥させ、白色固体として化合物12を29mg(17%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.54 (m, 6 H), 2.15 (m, 4 H), 6.53 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 6.67 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.06 (m, 3 H), 7.36 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.50 (br s, 1 H), 9.33 (s, 1)。この化合物をシリル化(silate)した後、EI分析を行った。C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Siに対するHRMS (EI)計算値: 405.2124 (M<sup>+</sup>)。実測値: 405.2126。

10

## 【0132】

実施例5(13)

## 【化13】



20

## 【0133】

ステップ1: (2E)-3-{4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペンアミド(13)

トルエン(6mL)に溶解した(2E)-3-{4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペン酸(11)(0.23g、0.66mmol)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下、室温にて、塩化オキサリル(0.12mL、0.175g、1.38mmol、2.1当量)、続いてDMF(2~3滴)をゆっくりと加えた。反応混合物を0.25時間攪拌した。ジクロロメタン(6mL)を(固体の溶解を促進させるために)反応混合物に添加し、この反応混合物を2時間室温にて攪拌した。反応混合物に塩化オキサリル(0.12mL、0.175g、1.38mmol、2.1当量)およびDMF(2滴)を添加し、3時間攪拌を続けた。反応混合物を真空内で濃縮した。粗製の酸塩化物にトルエンを添加し、真空内で溶媒を除去した。この粗製酸塩化物に、アンモニア(1,4-ジオキサン中0.5M)(6mL、3mmol、4.5当量)、続いてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)を添加した。この反応混合物を、窒素雰囲気下で一晩室温にて攪拌した。反応混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いて分液漏斗に移し、水でその溶液を洗浄した。各層を分離させ、MgSO<sub>4</sub>で有機相を脱水し、濾過し、濾液を濃縮して金~黄色の油状物として粗製アミドを得た。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH(100:0~95:5)を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、固体を得た。これを真空下、70にて乾燥させ、黄褐色の固体として化合物13を0.058g(25%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.51 (m, 8 H), 2.22 (m, 4 H), 6.53 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 6.66 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.91 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.06 (br s, 1 H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.35 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.50 (br s, 1 H), 9.29 (s, 1 H)。C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>に対するHRMS (ESI)計算値: 348.1964(M + H)<sup>+</sup>。実測値: 348.1951。

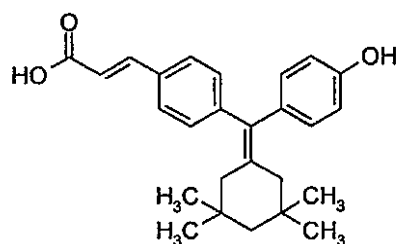
30

40

## 【0134】

実施例6(16)

## 【化14】



## 【0135】

ステップ1: 4-[(4-プロモフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(14)

THF(300mL)に溶解した亜鉛華デンプン(23.4g、0.36mol)の攪拌懸濁液に、窒素雰囲気下、室温にて、 $\text{TiCl}_4$ (20mL、0.18mol)をシリンジを通してゆっくりと添加した。反応混合物を1時間加熱還流した。THF(100mL)中の(4-プロモフェニル)(4-ヒドロキシフェニル)メタノン(2)(10.0g、0.036mol)および3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノン(16.7g、0.108mol)の溶液をこの反応混合物に添加した。この反応混合物をさらに2時間、窒素雰囲気下で攪拌しながら加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却させた。この反応混合物について、10%の $\text{K}_2\text{CO}_3$ 水溶液(1L)に注ぎ入れた。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、EtOAcでパッドを洗浄した。分液漏斗に濾液を移し、各層を分離させた。水相をEtOAc(4×250mL)でさらに抽出した。合わせた有機相を塩水(2×100mL)で洗浄し、脱水し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、次いで、減圧下で濾液を濃縮して金～黄色の油状物として粗生成物を得た。溶離液としてヘキサン：EtOAc(100：0～1：1)を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、白色固体として化合物14を10.45g(73%)得た。 $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.91 (s, 6 H), 0.95 (s, 6H), 1.31 (s, 2 H), 1.96 (s, 2 H), 1.99 (s, 2 H), 4.67 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.03 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 7.05 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 7.41(d, J = 8.4 Hz, 2 H)。 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{BrO}$ に対するHRMS (EI) 計算値：398.1245( $\text{M}^+$ )。実測値：398.1248。

## 【0136】

ステップ2: エチル(2E)-3-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}-2-プロペノエート(15)

丸底フラスコに、4-[(4-プロモフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(14)(10.2g、0.0255mol)、アクリル酸エチル(28mL、0.255mol)、ジクロロピス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.895g、1.28mmol、5mol%)、 $\text{Et}_3\text{N}$ (17.6mL、0.128mol)、およびDMF(50mL)を加えた。この攪拌反応混合物を窒素雰囲気下で18時間、110 に加熱した。反応混合物を室温まで冷却させ、次いで、 $\text{Et}_2\text{O}$ (200mL)で希釈した。反応混合物を濾過し、減圧下で濾液を濃縮し、粗生成物を得た。DMF中の粗製反応混合物をEtOAc(400mL)で希釈し、水(2×100mL)、塩水(1×100mL)で洗浄し、脱水し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、次いで、減圧下で濃縮し、油状物として粗生成物を得た。溶離液としてヘキサン：EtOAc(19：1～1：1)を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、浅黄色固体として化合物15を8.02g(75%)得た。 $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (s, 6 H), 0.91 (s, 6 H), 1.31 (s, 2 H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.99 (s, 2 H), 2.00 (s, 2 H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 5.35 (broad s, 1H), 6.41 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.20 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 8.40 Hz, 2 H), 7.68 (d, J = 16.2 Hz, 1H)。 $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_3$ に対するHRMS (EI) 計算値：418.57( $\text{M}^+$ )。実測値：419.17。注：過剰のアクリル酸エチルは、分析前に反応混合物から蒸留することができる。

## 【0137】

ステップ3: (2E)-3-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシ

10

20

30

40

50

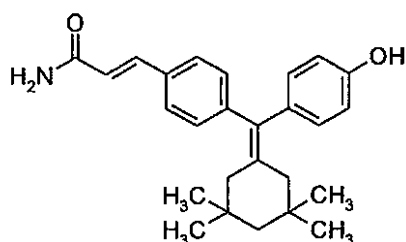
リデン)メチル]フェニル}-2-プロペン酸(16)

THF(100mL)およびEtOH(100mL)中のエチル(2E)-3-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}-2-プロペノエート(15)(7.75g、0.0185mmol)の攪拌溶液に、RTで1NのNaOH(93mL)溶液をゆっくりと添加した。反応混合物を70まで加熱し、4.5時間その温度で攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、次いで、20%のHCl水溶液(350mL)に注ぎ入れた。オフホワイト色の固体として生成物を単離した。懸濁液を濾過し、濾過した固体を乾燥させ、オフホワイト色の固体として化合物16を6.01g(83%)得た。mp 219~220。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.89 (s, 6 H), 0.90 (s, 6 H), 1.27 (s, 2 H), 1.91 (s, 2 H), 1.94 (s, 2 H), 6.47 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 6.68 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.52 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 9.31 (s, 1 H), 12.35 (s, 1 H)。LRMS(ESI): m/z 389 (M - H)<sup>-</sup>。

【0138】

実施例7(17)

【化15】



【0139】

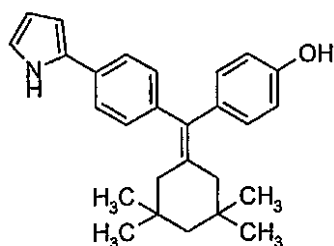
ステップ1: (2E)-3-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}-2-プロペンアミド(17)

室温のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6mL)に溶解した(2E)-3-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}-2-プロペン酸(16)(0.18g、0.46mmol)の攪拌懸濁液に、塩化オキサリル(0.15mL、0.218g、1.72mmol、3.7当量)を、続いて数滴のDMFを加えた(注: DMFを添加した際、激しい泡の発生あり)。反応混合物を1時間窒素雰囲気下で攪拌し、真空内で濃縮した。粗製酸塩化物にトルエンを添加し、真空内で溶媒を除去した。粗製酸塩化物にアンモニア(1,4-ジオキサン中0.5M)(6mL)を添加し、混濁の反応混合物を3時間、窒素雰囲気下の室温にて攪拌した。反応混合物にアンモニア(1,4-ジオキサン中0.5M)(2mL)を添加し、窒素雰囲気下の室温にて攪拌を一晩続けた。反応混合物を真空内で濃縮した。アンモニア(1,4-ジオキサン中0.5M)(8mL)とCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(8mL)を残渣に添加した。フラスコにゴム栓を取り付け、反応混合物を室温で2日間攪拌した。反応混合物を分液漏斗に移し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>とH<sub>2</sub>Oの間に分配させた。各層を分離させ、水相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濾液を濃縮して非晶質固体として粗生成物を得た。溶離剤としてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH(100: 0~19: 1)を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、生成物を得た。これを乾燥させ、浅黄色固体として化合物17を0.026g(15%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.87 (s, 6 H), 0.88 (s, 6 H), 1.25 (s, 2 H), 1.89 (s, 2 H), 1.92 (s, 2 H), 6.53 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 6.66 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.06 (br s, 1), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.35 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.50 (br s, 1 H), 9.30 (s, 1)。C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>に対するHRMS (ESI)計算値: 390.2433(M+H)<sup>+</sup>。実測値: 390.2427。

【0140】

実施例8(19)

## 【化16】



## 【0141】

ステップ1: 1,1-ジメチルエチル2-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}-1H-ピロール-1-カルボキシレート(18)

丸底フラスコに、4-[(4-プロモフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(14)(0.127g、0.32mmol)、1-N-BOC-ピロール-2-ボロン酸(0.21g、1.0mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.033g、0.029mmol)、2MのNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3mL)、およびエチレングリコールジメチルエーテル(8mL)を加えた。この攪拌反応混合物を窒素雰囲気下で一晩加熱還流した。油浴を取り外し、反応混合物を室温まで冷却させた。反応混合物を分液漏斗に移し、H<sub>2</sub>OとEtOAcの間に分配させた。有機相を分離し、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、真空内で濾液を濃縮してオレンジ~褐色の油状物を得た。ヘキサン:EtOAc勾配(100:0~80:20)を用いるシリシカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、オフホワイト色の固体として化合物18を111mg(72%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.88 (s, 12 H), 1.24 (m, 11 H), 1.92 (s, 2 H), 1.94 (s, 2 H), 6.19 (m, 1 H), 6.23 (m, 1 H), 6.65 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.31 (m, 1 H), 9.27 (s, 1 H)。LCMS(ESI): m/z 508(M + Na)<sup>+</sup>。

## 【0142】

ステップ2: 4-[[4-(1H-ピロール-2-イル)フェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(19)

無水THF(1.8mL)に溶解した1,1-ジメチルエチル2-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}-1H-ピロール-1-カルボキシレート(18)(0.087g、0.18mmol)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下、RTにて、ナトリウムメトキシド(MeOH中0.5M)(1.4mL、0.7mmol)をゆっくりと添加した。反応混合物をRTにて一晩攪拌した。真空内で反応混合物を濃縮し、粗生成物を、CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O勾配(75:25~100:0)と変性剤として0.05%のTFAを用いるC-18カラムの逆相分取HPLCによって精製し、オフホワイト色の固体として化合物19を34mg(49%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.87 (s, 6 H), 0.88 (s, 6 H), 1.25 (s, 2 H), 1.91 (s, 4 H), 6.06 (m, 1 H), 6.42 (m, 1 H), 6.65 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.78 (m, 1 H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 9.25 (s, 1 H), 11.18 (s, 1 H)。LCMS(ESI): m/z 386 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0143】

実施例9(22)

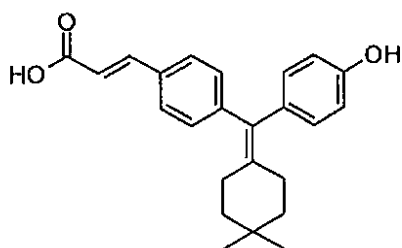
10

20

30

40

## 【化17】



## 【0144】

ステップ1: 4,4-ジメチルシクロヘキサノン(20)

この化合物は、改変を加えたH-J Liuら, (Can. J. Chem. (1988), 66, 2345)によって記載されている方法に従って調製した。三口丸底フラスコに、パラジウム炭素(Degussaタイプ、10%重量(無水ベース))(0.167g)を添加した。フラスコを真空にし、次いで窒素を満し、排出/充填サイクルを2回以上繰り返した。このフラスコに、EtOAc(100mL)に溶解した4,4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン(2.1mL, 2.0g, 16mmol)を加えた。フラスコを真空にし、次いで、窒素を満し、排出/充填サイクルを1回以上繰り返した。フラスコを真空にし、次いで、バルーンを用いて水素を満した。この反応混合物を、水素雰囲気下で室温にて一晩撹拌した。フラスコを真空にし、窒素で満した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、EtOAcでパッドを洗浄した。濾液を濃縮し、無色液体として化合物20を1.63g(82%)得た。これを白色固体に固化させた。<sup>1</sup>H NMRは、引用文献で報告されているものと一致している。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.08 (s, 6 H), 1.65 (t, J = 6.9 Hz, 4 H), 2.33 (t, J = 6.9 Hz, 4 H)。

## 【0145】

ステップ2: 1,1-ジメチルエチル(2E)-3-{4-[(4,4-ジメチルシクロヘキシリデン)(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペノエート(21)

2ヶ所の窒素充填口、還流冷却器、ゴム栓、および磁気撹拌子を装備した三口丸底フラスコに、亜鉛華デンプン(0.53g, 8.1mmol)とTHF(15mL)を加えた。この撹拌懸濁液に、窒素雰囲気下、室温にて、TiCl<sub>4</sub>をシリンジを通してゆっくりと添加した(注: TiCl<sub>4</sub>の添加時にかんりの煙霧の発生あり)。反応混合物を2時間加熱還流した。還流反応混合物に、THF(15mL)に溶解した4,4-ジメチルシクロヘキサノン(20)(0.447g, 3.54mmol)と(4-プロモフェニル)(4-ヒドロキシフェニル)メタノン(2)(0.314g, 1.13mmol)を添加した。反応混合物を2時間、窒素雰囲気下で撹拌しながら加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却させた。撹拌反応混合物に、水(8mL)を、次いで10%のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(8mL)を添加した。この混合物をセライトのパッドを通して濾過した。EtOAcでパッドを洗浄した。濾液を分液漏斗に移し、水で洗浄した。有機相を分離させ、塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して薄黄褐色の固体を得た。ヘキサン: EtOAc(100: 0~3: 1)を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって中間体臭化アリールを部分的に精製し、油状物として、不純物を含んだ4-[(4-プロモフェニル)(4,4-ジメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノールを0.381g得た。不純物を含んだ中間体臭化アリール(0.37g)に、アクリル酸tert-ブチル(0.60mL, 0.525g, 4.1mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.067g, 0.30mmol)、Et<sub>3</sub>N(0.84mL, 0.61g, 6.03mmol)、P(o-トリル)<sub>3</sub>(0.134g, 0.44mmol)、およびCH<sub>3</sub>CN(15mL)を添加した。撹拌反応混合物を、窒素雰囲気下で85℃にて一晩加熱した。この反応混合物を室温まで冷却させ、分液漏斗に移した。反応混合物をEtOAcとH<sub>2</sub>Oの間に分配させた。各層を分離させ、有機相を脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過した。濾液にシリカゲルを添加し、真空内で溶媒を除去した。溶離剤としてヘキサン: EtOAc(100: 0~1: 1)を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、油状物として化合物21を0.24g((4-プロモフェニル)(4-ヒドロキシフェニル)メタノンから51%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.93 (s, 6 H), 1.31 (m, 4 H), 1.45 (s, 9 H), 2.16 (m, 4 H), 6.43 (d, J = 15

10

20

30

40

50



.9 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.48 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 9.32 (s, 1 H)。LRMS(ESI) m/z 417 (M - H)<sup>-</sup>。

【0146】

ステップ3: (2E)-3-{4-[(4,4-ジメチルシクロヘキシリデン)(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペン酸(22)

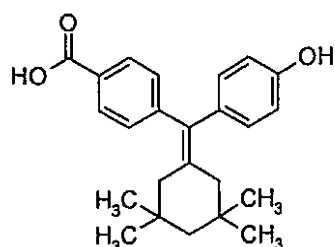
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)に溶解した1,1-ジメチルエチル(2E)-3-{4-[(4,4-ジメチルシクロヘキシリデン)(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペノエート(21)(0.24g、0.57mmol)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下、室温にてトリフルオロ酢酸(4mL)を添加した。反応混合物を1時間攪拌し、真空内で濃縮して油状物を得た。この油状物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、真空内で溶媒を除去し、固体を得た。これを90℃で真空下にて乾燥させ、薄黄褐色の固体として化合物22を0.170g(82%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.93 (s, 6 H), 1.31 (m, 4 H), 2.16 (m, 4 H), 6.44 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.05 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.52 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 9.32 (s, 1 H), 12.33 (br s, 1 H)。この化合物をシリル化(silate)した後、EI分析を行った。C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>に対するHRMS (EI)計算値: 506.2673(M<sup>+</sup>)。実測値: 506.2669。

10

【0147】

実施例10(26)

【化18】



20

【0148】

ステップ1: メチル4-{[4-(メチルオキシ)フェニル]カルボニル}ベンゾエート(23)

磁気攪拌子を入れた三口丸底フラスコに、アニソール(31mL、30.8g、0.285mol)とテレフタル酸モノメチルエステルクロライド(19.6g、0.099mol)を加えた。フラスコには、粉末投入漏斗と窒素充填口を装備していた。粉末投入漏斗にAlCl<sub>3</sub>(40.2g、0.301mol)を充填した。反応混合物を氷水浴中で冷却し、窒素雰囲気下、攪拌しながらAlCl<sub>3</sub>を分けながらゆっくりと添加した。氷水浴を取り除き、攪拌反応混合物を3.5時間、室温まで加温した。粘性反応混合物を氷水浴中で冷却し、氷を分けながら極めてゆっくりと添加し(注: 氷の添加時にかなりのHClが遊離)、続いて、氷水をゆっくりと添加した。この反応混合物はクエンチした際、固化した。固体を濾過し、水で洗浄し、RTで一晩放置した。この固体を水で洗浄し、ヘキサン(2×)で摩砕し、ピンク色の固体を得た。この粗生成物をEtOAcから再結晶化させ、白色固体を得た。この固体を乾燥させ、白色固体として化合物23を16.0g(60%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3.84 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 2 H)。

30

40

【0149】

ステップ2: メチル4-{(4-ヒドロキシフェニル)カルボニル}ベンゾエート(24)

三口丸底フラスコに、AlCl<sub>3</sub>(32g、0.24mol)を、続いて無水トルエン(250mL)を加えた。このフラスコには還流冷却器と窒素充填口が装備されていた。窒素雰囲気下、RTにて懸濁液を攪拌した。この攪拌懸濁液に、窒素雰囲気下、RTにて、メチル4-{[4-(メチルオキシ)フェニル]カルボニル}ベンゾエート(23)(16.0g、0.059mol)を分けながら添加した。反応混合物を窒素雰囲気下、攪拌しながら85℃にて加熱した。2時間後、油浴を取り除き、

50

反応混合物をRTまで冷却させた。反応混合物を氷水浴中で冷却し、氷を分けながら極めてゆっくりと添加した(注：氷の添加時にかなりのHClが遊離)。続いて、氷水をゆっくりと添加した。反応混合物をEtOAcと水の間で分配させた。有機相を塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して赤～褐色の固体として粗生成物を得た。粗生成物を熱したヘキサンで摩砕し、褐色固体を濾過し、化合物24を14.0g(93%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.88 (s, 3 H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 10.51 (s, 1 H)。

【0150】

ステップ3：メチル4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]ベンゾエート(25)

還流冷却器、磁気攪拌子および2ヶ所の窒素充填口を装備した1L容の三口丸底フラスコに、亜鉛華デンプン(14.3g、219mmol)を、続いて無水THF(200mL)を加えた。懸濁液を窒素雰囲気下、RTにて攪拌し、TiCl<sub>4</sub>(12mL、20.8g、109mmol)をシリンジを通してゆっくりと添加した(注：TiCl<sub>4</sub>の添加中、反応混合物は発煙、温度が上昇した)。この攪拌反応混合物を窒素雰囲気下、加熱還流した。2時間後、油浴を取り除き、反応物を10分間、RTにて放置した。フラスコには投入漏斗が装備されていた。これに、無水THF(150mL)に溶解した3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノン(15mL、13.2g、85.7mmol)およびメチル4-[(4-ヒドロキシフェニル)カルボニル]ベンゾエート(24)(7.0g、27.3mmol)を充填した。このフラスコを油浴中に置き、3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノンおよびメチル4-[(4-ヒドロキシフェニル)カルボニル]ベンゾエートの溶液を反応混合物に添加した。反応混合物を1.75時間、加熱還流した。油浴を取り外し、反応混合物を90分間、RTにて放置した。反応混合物を氷水浴中で冷却し、水(75mL)を投入漏斗を通してゆっくりと添加し、続いて10%のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(75mL)を添加した。クエンチした反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、EtOAcでパッドを洗浄した。濾液をEtOAcと水の間で分配させた。有機相を水で、続いて塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮してオレンジ色の液体として粗生成物を得た。ヘキサン：EtOAc(100：0～95：5～90：10)を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによってこの粗生成物を精製し、オフホワイト色の固体として化合物25を8.09g(78%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.85 (s, 6 H), 0.88 (s, 6 H), 1.24 (s, 2 H), 1.84 (s, 2 H), 1.92 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 9.31 (s, 1 H)。LRMS(ESI) m/z 377 (M - H)<sup>-</sup>。

【0151】

ステップ4：4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]安息香酸(26)

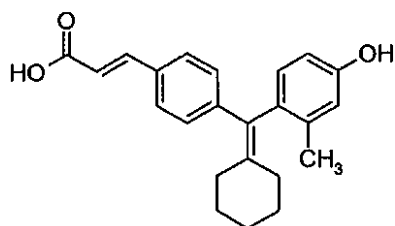
丸底フラスコに、メチル4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]ベンゾエート(25)(8.06g、21mmol)、EtOH(100mL)、およびTHF(100mL)を加えた。この溶液に1NのNaOH水溶液(200mL)を添加した。反応混合物を3時間、窒素雰囲気下、65℃にて攪拌した。EtOHとTHFを除去するため、反応混合物を真空内で部分的に濃縮した。この水溶液の混合物を氷水浴中で冷却し、pH1以下まで1NのHCl水溶液をゆっくりと添加した。この酸性の水溶性懸濁液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1×)で、続いてEtOAc(3×)で抽出した。TLCによって示された、多量の生成物が含まれているこれらのEtOAc抽出物を個々に塩水で洗浄し、合わせ、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して薄黄褐色の固体として粗生成物6.0gを得た。上述したCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>抽出物を濃縮し、オフホワイト色の固体として粗生成物1.9gを得た。この2つの収量の粗生成物を合わせ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>：MeOH(95：5)を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、白色固体として化合物26を6.07g(79%)得た。生成物の一部を真空下で90℃にて乾燥させ、以下の<sup>1</sup>H NMRデータを得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.86 (s, 6 H), 0.88 (s, 6 H), 1.24 (s, 2 H), 1.85 (s, 2 H), 1.92 (s, 2 H), 6.66 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 9.30 (s, 2 H), 12.78 (br s, 1 H)。この化合物をシリル化した後、EI分析を行った。C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>に対するHRMS (EI)計算値：50

8.2829 ( $M^+$ ). 実測値 : 508.2833.

【 0 1 5 2 】

実施例11(31)

【 化 1 9 】



10

【 0 1 5 3 】

ステップ1 : (4-プロモフェニル)[2-メチル-4-(メチルオキシ)フェニル]メタノン(27)

0 の4-プロモベンゾイルクロリド(1.12g、5.12mmol)および3-メチルアニソール(1.95mL、15.47mmol)の混合物に $AlCl_3$ (0.83g、6.20mmol)を添加した。この混合物を攪拌しながら12時間かけてRTまで加温した。水をゆっくりと添加し、混合物を $CH_2Cl_2$ で抽出した。有機物を $MgSO_4$ で脱水し、濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー(EtOAc : ヘキサン)によって粗製物質を精製し、化合物27を1.14g(73%)得た。 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ ) : 2.41 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.74 (dd, J = 2.5 Hz, 8.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H)。

20

【 0 1 5 4 】

ステップ2 : (4-プロモフェニル)(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)メタノン(28)

ベンゼン(25mL)に溶解した(4-プロモフェニル)[2-メチル-4-(メチルオキシ)フェニル]メタノン(27)(1.12g、3.67mmol)の溶液に、 $AlCl_3$ (1.98g、14.85mmol)を添加した。この混合物を3時間、90 で加熱した。冷却時、水(25mL)を添加し、この混合物を $Et_2O$ で抽出した。有機物を $MgSO_4$ で脱水し、濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー(EtOAc : ヘキサン)によってこの粗製物質を精製し、化合物28を1.32g(86%)得た。 $^1H$  NMR(400 MHz,  $DMF$   $SO-d_6$ ) : 2.26 (s, 3H), 6.63 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 10.10 (s, 1H)。

30

【 0 1 5 5 】

ステップ3 : 4-[(4-プロモフェニル)(シクロヘキシリデン)メチル]-3-メチルフェノール(29)

THF(10mL)に溶解した亜鉛華デンブ(1.15g、17.59mmol)のスラリーに、 $TiCl_4$ (0.90mL、8.21mmol)を滴下添加した。この混合物を1時間加熱還流した。THF(10mL)に溶解したシクロヘキサノン(0.64mL、6.17mmol)と(4-プロモフェニル)(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)メタノン(28)(0.60g、2.06mmol)の混合物を滴下添加し、20分間還流で攪拌し続けた。冷却時、反応混合物を10%の $K_2CO_3$ 水溶液に注ぎ入れた。クエンチした反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、EtOAcでパッドを洗浄した。濾液を $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、濃縮して化合物29を0.60g(81%)得た。 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ ) : 1.50 - 1.63 (m, 6H), 1.96 - 2.01 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.27 - 2.28 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 6.60 - 6.62 (m, 2H), 6.93 - 6.95 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

40

【 0 1 5 6 】

ステップ4 : エチル(2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペノエート(30)

DMF(6mL)に溶解した4-[(4-プロモフェニル)(シクロヘキシリデン)メチル]-3-メチルフェノール(29)(0.60g、1.68mmol)の溶液に、アクリル酸エチル(0.54mL、4.98mmol)、P(o-

50

トリル)<sub>3</sub>(0.056g、0.184mmol)、Et<sub>3</sub>N(0.70mL、5.02mmol)、およびPd(OAc)<sub>2</sub>(0.023g、0.10mmol)を添加した。この混合物をマイクロ波中で30分間140 で加熱した。冷却時、水(25mL)を添加し、混合物をEt<sub>2</sub>O(3×20mL)で抽出した。有機物をまとめ、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー(EtOAc : ヘキサン)によってこの粗製物質を精製し、化合物30を0.13g(60%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.52 - 1.61 (m, 6H), 1.98 - 2.01 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.78 (s, 1H), 6.36 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.62 - 6.63 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 15.9 Hz, 1H)。

【 0 1 5 7 】

10

ステップ5 : (2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペン酸(31)

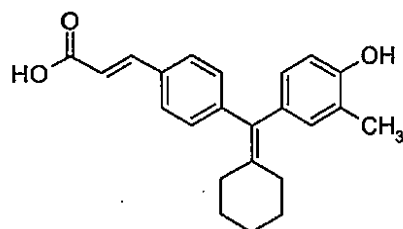
EtOH/THF(1mL、4mL)の混合物に溶解したエチル(2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペノエート(30)(0.42g、1.11mmol)の溶液に、5MのNaOH水溶液(1.4mL、7.00mmol)を添加した。この混合物を4時間85 で撹拌した。冷却時、5MのHCl水溶液を用いてpH2までこの混合物を酸性化した。混合物をEtOAc(1×20mL)で抽出した。有機物を水と塩水(各1×10mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で脱水した。濃縮により化合物31を0.39g(100%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.46 - 1.58 (m, 6H), 1.91 - 1.96 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 2.22-2.26 (m, 2H), 6.43 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.53 (m, 2H), 6.83 - 6.85 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 9.16 (s, 1H), 12.32 (s, 1H)。LCMS(ESI) : m/z 349 (M + H)<sup>+</sup>。

20

【 0 1 5 8 】

実施例12(35)

【化 2 0】



30

【 0 1 5 9 】

ステップ1 : (4-ブロモフェニル)(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)メタノン(32)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)に溶解した4-ブロモベンゾイルクロリド(1.04g、4.74mmol)およびo-クレゾール(0.58g、5.33mmol)の溶液に、AlCl<sub>3</sub>(0.76g、5.72mmol)を分けながら添加した。この混合物を12時間かけてRTまで加温した。水を添加し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で混合物を抽出した。有機物をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー(EtOAc : ヘキサン)によって粗製物質を精製し、化合物32を0.21g(15%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.15 (s, 3H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 2.2 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 10.42 (s, 1H)。

40

【 0 1 6 0 】

ステップ2 : 4-[(4-ブロモフェニル)(シクロヘキシリデン)メチル]-2-メチルフェノール(33)

前に化合物29について記載したのと同様の方法で、32から表題化合物(33)(0.21g、82%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.56 - 1.62 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.21 - 2.24 (m, 4H), 4.71 (s, 1H), 6.67 (d, J = 7.7, 1H), 6.80 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

【 0 1 6 1 】

50

ステップ3：エチル(2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペノエート(34)

前に化合物30について記載したのと同様の方法で、33から表題化合物(34)(0.13g、60%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)： 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.57 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.22 - 2.25 (m, 4H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.60 (s, 1H), 6.38 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 15.9 Hz, 1H)。

【0162】

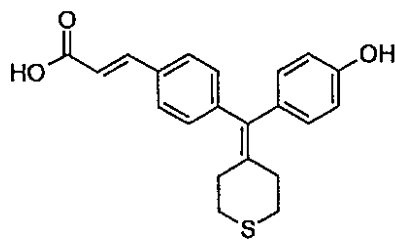
ステップ4：(2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペン酸(35)

前に化合物31について記載したのと同様の方法で、34から表題化合物(35)(0.11g、96%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)： 1.52 (m, 6H), 2.02 (s, 3H), 2.12 - 2.15 (m, 4H), 6.44 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.67 - 6.71 (m, 3H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 9.20 (s, 1H), 12.32 (s, 1H)。LRMS(APCI)：m/z 349 (M + H)<sup>+</sup>。

【0163】

実施例13(38)

【化21】



【0164】

ステップ1：4-[(4-プロモフェニル)(テトラヒドロ-4H-チオピラン-4-イリデン)メチル]フェノール(36)

コンデンサーおよび窒素充填口を装備した三口丸底フラスコ中、室温にて、無水THF(13mL)に溶解した亜鉛華デンプン(0.63g、9.60mmol)の懸濁液にTiCl<sub>4</sub>(0.51mL、4.67mmol)を添加した。この反応物を2.5時間加熱還流した。反応物を油浴から取り出し、次いで、無水THF(13mL)に溶解した(4-プロモフェニル)(4-ヒドロキシフェニル)メタノン(2)(0.35g、1.26mmol)とテトラヒドロチオピラン-4-オン(0.44g、3.79mmol)の溶液を添加し、反応混合物を2時間加熱還流した。この反応混合物を室温まで冷却し、シリンジによって水(10mL)を添加し、続いて10%のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(10mL)を添加した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、EtOAcでパッドを洗浄した。分液漏斗に濾液を移し、各層を分離させた。有機層を塩水で洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濾液を濃縮して油状物を得た。ヘキサン：EtOAc勾配(100：0~75：25)を用いてシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーによってこの粗生成物を精製し、白色粉末(0.323g、71%)として化合物36を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)： 2.38 - 2.41 (m, 2H), 2.45 - 2.47 (m, 2H), 2.62 - 2.66 (m, 4H), 6.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 9.39 (s, 1H)。

【0165】

ステップ2：1,1-ジメチルエチル(2E)-3-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(テトラヒドロ-4H-チオピラン-4-イリデン)メチル]フェニル}-2-プロペノエート(37)

試薬36(0.32g、0.886mmol)、t-アクリル酸ブチル(0.78mL、5.31mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.042g、0.186mmol)、P(o-トリル)<sub>3</sub>(0.12g、0.381mmol)、およびEt<sub>3</sub>N(0.74mL、5.31mmol)をCH<sub>3</sub>CN(13mL)を入れたフラスコに加え、反応混合物を24時間85℃で加熱した。反応混合物をRTまで冷却し、水とEtOAcの間に分配させた。有機層を分離させ、塩水で洗浄し、脱水し(Mg

10

20

30

40

50

SO<sub>4</sub>)、濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得た。ヘキサン：EtOAc勾配(100：0～50：50)を用いてシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーによってこの粗生成物を精製し、黄色泡状物として化合物37を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)： 1.46 (s, 9H), 2.65 - 2.66 (m, 5H), 6.45 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 9.37 (s, 1H)。

## 【 0 1 6 6 】

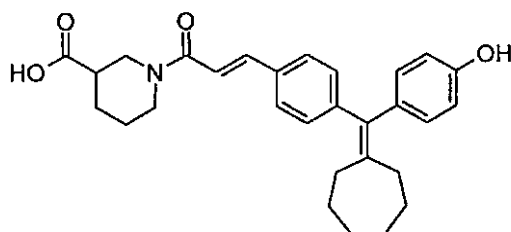
ステップ3：(2E)-3-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(テトラヒドロ-4H-チオピラン-4-イリデン)メチル]フェニル}-2-プロペン酸(38)

無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)に溶解した37(0.16g、0.392mmol)の氷冷却溶液に、TFA(2mL)をゆっくりと添加した。3時間0にて攪拌した後、反応混合物を濃縮して黄色固体を得た。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>：MeOH勾配(100：0～0：100)を用いてシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、黄色泡状物(0.074g、54%)として化合物38を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)： 2.42 - 2.46 (m, 4H), 2.63 - 2.66 (m, 4H), 6.46 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 9.39 (s, 1H), 12.38 (s, 1H)。LRMS(ESI) m/z 353 (M + H)<sup>+</sup>。C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>Sに対するHRMS (ESI)計算値：353.1211 (M + H)<sup>+</sup>。実測値：353.1208。

## 【 0 1 6 7 】

実施例14(40)

## 【 化 2 2 】



## 【 0 1 6 8 】

ステップ1：(2E)-3-{4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペノイルクロリド(39)

(2E)-3-{4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペン酸(11)(0.3g、0.861mmol)と無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)の混合物に、塩化オキサリル(0.15mL、1.72mmol)をゆっくりと添加し、続いてDMF(2滴)を添加した。反応混合物は、DMFの添加直後に透明な溶液になった。この反応混合物を窒素下、2時間室温にて攪拌した。反応混合物を濃縮し、油状残渣として39を得たが、これはそれ以上精製することなく用いた。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)： 1.53 (s, 8H), 2.21 - 2.25 (m, 4H), 6.48 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 9.35 (s, 1H)。

## 【 0 1 6 9 】

ステップ2：1-((2E)-3-{4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペノイル)-3-ピペリジンカルボン酸(40)

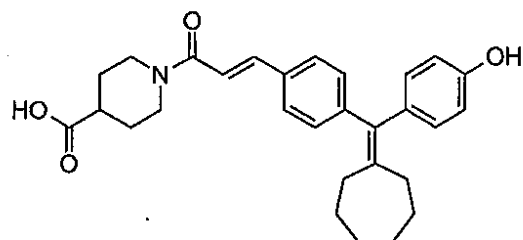
水(0.5mL)に溶解したニペコチン酸(0.058g、0.450mmol)の溶液に、トリエチルアミン(0.125mL、0.899mmol)を添加し、続いて、THF(3mL)に溶解した39(0.15g、0.409mmol)の溶液をゆっくりと添加した。反応混合物を24時間、RTにて攪拌した。この反応混合物に、1NのHClをpHが1以下になるまで添加した。この酸性反応混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物を塩水で洗浄し、脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、濾液を濃縮して油状残渣を得た。C18カラムと変性剤としての0.05%TFAとともにCH<sub>3</sub>CN：H<sub>2</sub>O勾配(10：90～100：0)を用いる逆相分取HPLCによりこの粗製物質を精製し、白色粉末(87mg、47%)として化合物40を得た。<sup>1</sup>H N

MR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.40 - 1.47 (m, 1H), 1.57 (s, 8H), 1.66 - 1.73 (m, 2H), 1.96 - 1.98 (m, 1H), 2.24 - 2.30 (m, 4H), 2.39 - 2.44 (m, 1H), 3.14 - 3.21 (m, 2H), 3.92 - 3.95 (m, 1H), 4.18 - 4.22 (m, 1H), 6.69 (d,  $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.93 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $J = 15.3$ Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.79 (s, 1H)。C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>4</sub>に対するHRMS (ESI)計算値 : 460.2488 (M + H)<sup>+</sup>。実測値 : 460.2490。

【 0 1 7 0 】

実施例15(41)

【化 2 3】



10

【 0 1 7 1 】

ステップ1 : 1-((2E)-3-(4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロポニル)-4-ピペリジンカルボン酸(41)

20

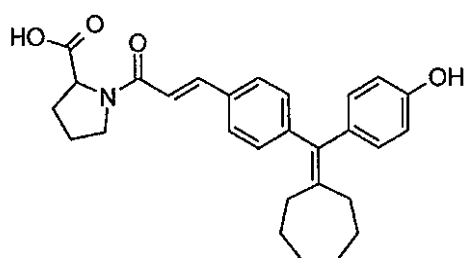
水(0.5mL)に溶解したイソニペコチン酸(0.057g、0.44mmol)の溶液に、Et<sub>3</sub>N(0.12mL、2.2当量)を添加し、続いて無水THF(3mL)に溶解した39(0.147g、0.399mmol)の溶液を添加した。反応混合物を24時間、窒素下でRTにて攪拌した。イソニペコチン酸(1.1当量、0.44mmol)を添加し、反応混合物を24時間、RTで攪拌した。反応混合物を1.3時間、45 で加熱し、次いで、24時間、55 で加熱した。この反応混合物をRTで冷却させた。反応混合物に1NのHClをpHが1以下になるまで加えた。この酸性反応混合物をEtOAcで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、濾液を濃縮した。この粗製物質を、C18カラムと変性剤として0.05% TFAとともにCH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O勾配(10 : 90 ~ 100 : 0)を用いて逆相分取HPLCにより精製し、粉末(0.018g、10%)として化合物41を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.51 (s, 9H), 1.82 - 1.85 (m, 2H), 2.19 - 2.23 (m, 4H), 2.78 - 2.81 (m, 1H), 3.13 - 3.16 (m, 1H), 4.12 - 4.15 (m, 1H), 4.25 - 4.28 (m, 1H), 6.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.17 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 9.28 (s, 1H), 12.24 (d, 1H)。C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>4</sub>に対するHRMS (ESI)計算値 : 460.2488 (M + H)<sup>+</sup>。実測値 : 460.2497。

30

【 0 1 7 2 】

実施例16(42)

【化 2 4】



40

【 0 1 7 3 】

ステップ1 : 1-((2E)-3-(4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロポニル)プロリン(42)

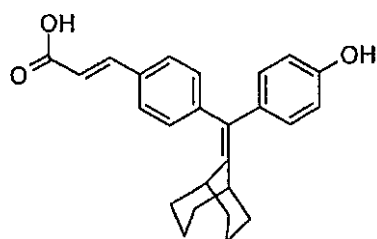
50

水(0.5mL)に溶解したL-プロリン(0.051g、0.44mmol)の溶液に、Et<sub>3</sub>N(0.12mL、2.2当量)を加え、次いで、無水THF(3mL)に溶解した39(0.147g、0.399mmol)の溶液を添加した。反応混合物を24時間、窒素下でRTにて攪拌した。L-プロリン(0.44mmol、1.1当量)を添加し、この反応混合物をさらに24時間攪拌させた。反応混合物を1.3時間、45℃にて加熱し、次いで、24時間、55℃で加熱した。反応混合物を室温まで冷却させた。この反応混合物に1NのHClをpHが1以下になるまで添加した。酸性反応混合物をEtOAcで抽出した。有機層を分離させ、塩水で洗浄し、脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、濾液を濃縮した。この粗製物質を、C18カラムとCH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O勾配(10:90~100:0)と変性剤としての0.05%TFAを用いて逆相分取HPLCにより精製し、粉末(0.052g、30%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.56 (s, 8H), 1.92 (s, 3H), 2.21 - 2.29 (m, 5H), 3.64 (s, 3H), 4.48 (s, 1H), 6.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.81 (br, 1H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 2H)。C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>に対するHRMS (ESI)計算値: 446.2331 (M + H)<sup>+</sup>。実測値: 446.2321。

【0174】

実施例17(45)

【化25】



【0175】

ステップ1: 4-[ビスクロ[3.3.1]ノナ-9-イリデン(4-プロモフェニル)メチル]フェノール(43)

還流冷却器および窒素充填口を装備した三口丸底フラスコ中、室温にて、無水THF(13 mL)に溶解した亜鉛華デンプン(0.63g、9.60mmol)の懸濁液にTiCl<sub>4</sub>(0.51mL、4.67mmol)をゆっくりと添加した。反応混合物を2.5時間加熱還流した。反応混合物を油浴から取り出し、無水THF(13mL)に溶解した(4-プロモフェニル)(4-ヒドロキシフェニル)メタノン(2)(0.35g、1.26mmol)とビスクロ[3.3.1]ノナン-9-オン(0.52g、3.79mmol)の溶液を添加した。この反応混合物を2時間加熱還流した。反応混合物をRTで冷却させた。反応混合物にシリンジを通して水(10mL)を添加し、続いて10%のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10mL)を添加した。セライトのパッドを通して反応混合物を濾過した。EtOAcでセライトのパッドを洗浄した。濾液を分液漏斗に移し、各層を分離させた。有機層を塩水で洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濾液を濃縮して油状の残渣を得た。この粗生成物をシリカ上に吸着させ、SiO<sub>2</sub>とヘキサン:EtOAc勾配(100:0~75:25)を用いて、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色粉末(0.32g、67%)として化合物43を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.50 - 1.54 (m, 2H), 1.71 - 1.73 (m, 8H), 1.93 - 1.99 (m, 2H), 2.60 (s, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 9.32 (s, 1H)。

【0176】

ステップ2: 1,1-ジメチルエチル(2E)-3-{4-[ビスクロ[3.3.1]ノナ-9-イリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペノエート(44)

化合物43(0.32g、0.834mmol)、t-アクリル酸ブチル(0.734mL、5.01mmol)、P(o-トリル)<sub>3</sub>(0.11g、0.359mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.0394g、0.175mmol)、およびEt<sub>3</sub>N(0.7mL、5.01mmol)を、CH<sub>3</sub>CN(13mL)を入れたフラスコに加え、この攪拌反応混合物を窒素雰囲気下、24時間85℃にて加熱した。反応混合物をRTで冷却させ、次いで、水とEtOAcの間に分配させた。各層を分離させ、塩水で有機相を洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濾液を濃縮して油状残



渣を得た。この粗製油状物をシリカ上に吸着させ、ヘキサン：EtOAc勾配(100：0～50：50)を用いて、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、黄色泡状物(0.33g、92%)として化合物44を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)： 1.45 - 1.53 (m, 10H), 1.72 - 1.73(m, 7H), 1.96 - 2.01(m, 2H), 2.53 - 2.64 (m, 4H), 6.42 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 9.30 (s, 1H)。

## 【 0 1 7 7 】

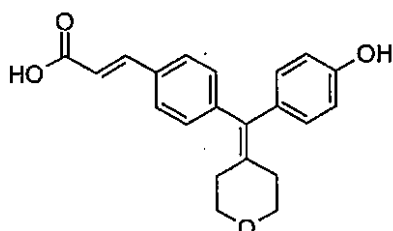
ステップ3：(2E)-3-{4-[ピシクロ[3.3.1]ノナ-9-イリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペン酸(45)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4mL)に溶解した44(0.32g、0.755mmol)の氷冷溶液に、TFA(4mL)をゆっくりと添加した。この攪拌反応混合物を3時間にわたってRTまで加温した。反応混合物を濃縮し、黄色固体を得た。トルエン中にこの固体を溶解し、溶液を濃縮して粉末を得た。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>でこの粉末を摩砕し、乾燥させて黄褐色の粉末(0.21g、74%)として化合物45を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)： 1.50 - 1.53 (m, 2H), 1.72 (s, 8H), 1.93 - 2.01 (m, 2H), 2.53 - 2.60 (m, 2), 6.43 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 9.30 (s, 1H), 12.33 (s, 1H)。化合物をシリル化(silate)した後、EI分析を行った。C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>に対するHRMS (EI)計算値：518.2673(M<sup>+</sup>)。実測値：518.2685。

## 【 0 1 7 8 】

実施例18(48)

## 【化 2 6】



## 【 0 1 7 9 】

ステップ1：4-[(4-プロモフェニル)(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]フェニール(46)

THF(13mL)中に亜鉛華デンブ(0.759g、11.6mmole)を懸濁した。TiCl<sub>4</sub>(0.640mL、5.84mmole)を滴下添加し、得られた混合物を60分間加熱還流した。THF(2mL)に溶解した(4-プロモフェニル)(4-ヒドロキシフェニル)メタノン(2)(0.404g、1.46mmole)とテトラヒドロピラン-4-オン(0.405mL、4.38mmole)の溶液を添加した。得られた混合物を2時間加熱還流し、次いで、RTまで冷却させた。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(25mL)の10%水溶液を添加し、混合物をセライトのパッドを通して濾過した。濾液を分離し、EtOAc(2×20mL)で水層を抽出した。有機物を水(25mL)および塩水(25mL)で洗浄し、次いで脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(Isco Sg100c, RediSep 12gカートリッジ、および5分間の10%EtOAc：ヘキサン、15分間かけての10%～30%EtOAc：ヘキサン、次いで、5分間の30%EtOAc：ヘキサンからなる勾配)によってこの残渣を精製し、白色固体として化合物46を0.31g(62%)得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)： 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 3.72 (dd, J = 10.0, 5.0 Hz, 4H), 2.40 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 5.0 Hz, 2H)。

## 【 0 1 8 0 】

ステップ2：tert-ブチル(2E)-3-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]フェニル}プロパ-2-エノエート(47)

4-[(4-プロモフェニル)(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]フェノール(46)(0.106g、0.307mmole)をDMF(1mL)中に溶解した。アクリル酸tert-ブチル(0.090mL、0.614mmole)、P(o-トリル)<sub>3</sub>(0.0099g、0.0325mmole)、およびEt<sub>3</sub>N(0.130mL、0.933mmole)を添加し、続いてPd(OAc)<sub>2</sub>(0.0037g、0.0165mmole)を添加した。この混合物を30分間、マイクロ波シンセサイザー内で160 に加熱し、次いで、RTまで冷却させた。水(20mL)を添加し、混合物をEt<sub>2</sub>O(3×10mL)で抽出した。有機物を脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(Isco Sg100c, RediSep 12gカートリッジ、および5分間の15%EtOAc:ヘキサン、15分間かけての15%~40%EtOAc:ヘキサン、次いで、5分間の40%EtOAc:ヘキサン)によってこの残渣を精製し、白色固体として47を0.071g(59%)得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 7.55 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.32 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.74 (m, 4H), 2.40 (dd, J = 11.1, 5.6 Hz, 4H), 1.53 (s, 9H)。

10

【0181】

ステップ3: (2E)-3-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]フェニル}プロパ-2-エン酸(48)

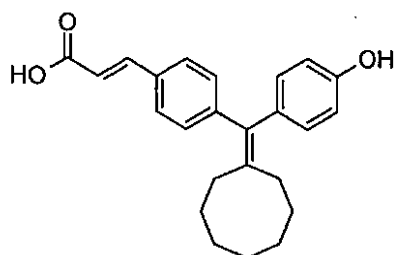
tert-ブチル(2E)-3-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]フェニル}プロパ-2-エノエート(47)(0.071g、0.182mmol)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)およびTFA(1mL)中に溶解した。この溶液を4時間、RTにて攪拌し、次いで濃縮した。残渣をEtOAcから再結晶化し、黄褐色の固体として化合物48を0.020g(33%)得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.34 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.45 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.59 (m, 4H), 2.25 (m, 4H)。LRMS (ESI) : m/z 335 (M - H)<sup>-</sup>。

20

【0182】

実施例19(51)

【化27】



30

【0183】

ステップ1: 4-[(4-プロモフェニル)シクロオクチリデン)メチル]フェノール(49)

化合物46について記載した方法に従い、亜鉛華デンブ(0.764g、11.7mmole)、TiCl<sub>4</sub>(0.640mL、5.84mmole)、(4-プロモフェニル)(4-ヒドロキシフェニル)メタノン(2)(0.404g、1.46mmole)、およびシクロオクタノン(0.580mL、4.40mmole)により白色固体として化合物49を332mg(61%)得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.61 (s, 1H), 2.25 (m, 4H), 1.63 (m, 2H), 1.52 (m, 8)。

40

【0184】

ステップ2: tert-ブチル(2E)-3-{4-[シクロオクチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}プロパ-2-エノエート(50)

化合物47について記載した方法に従い、4-[(4-プロモフェニル)シクロオクチリデン)メチル]フェノール(49)(0.105g、0.283mmole)、アクリル酸tert-ブチル(0.084mL、0.573mmole)、P(o-トリル)<sub>3</sub>(0.0097g、0.0319mmole)、Et<sub>3</sub>N(0.125mL、0.897mmole)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.042g、0.0187mmole)、およびDMF(1.5mL)より白色固体として化合物50を0.059g(49%)得た

50

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7.54 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.17 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.75 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.30 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 2.27 (m, 4H), 1.64 (m, 2H), 1.57 (m, 8H), 1.52 (s, 9H)。

## 【0185】

ステップ3: (2E)-3-{4-[シクロオクチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}プロパ-2-エン酸(51)

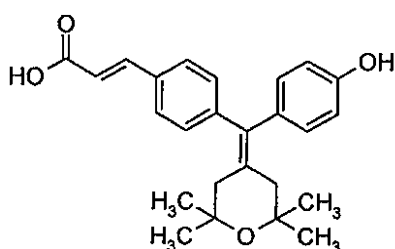
tert-ブチル(2E)-3-{4-[シクロオクチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}プロパ-2-エノエート(50)(0.0586g、0.140mmole)を、塩化メチレン(1mL)およびトリフルオロ酢酸(1mL)中に溶解した。この溶液を4時間RTにて攪拌し、次いで濃縮した。残渣をEtOAcから再結晶化し、白色固体として化合物51(0.013g、25%)を得た。 $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :

12.32 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.51 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.43 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 2.18 (m, 4H), 1.59 (m, 2H), 1.45 (m, 8H)。LRMS (ESI):  $m/z$  361 (M - H) $^-$ 。

## 【0186】

実施例20(55)

## 【化28】



## 【0187】

ステップ1: 2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン(52)

ホルン(9.967g、72.1mmole)を1Nの塩酸水溶液(100mL)中に懸濁した。この混合物を7日間40℃に加熱し、次いで、RTまで冷却した。この混合物をエーテル(3×25mL)で抽出した。有機物を脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(Isco Sg100c, Red iSep 12gカートリッジ、5分間の5%EtOAc:ヘキサン、10分間かけての5%~15%EtOAc:ヘキサン、次いで、5分間の15%EtOAc、10分間かけての15%~25%EtOAc:ヘキサン、5分間の25%EtOAc:ヘキサン)によって残渣を精製し、浅黄色液体として52(2.80g、25%)を得た。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.43 (s, 4H), 1.32 (s, 12H)。

## 【0188】

ステップ2: 4-[(4-プロモフェニル)(2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルイデン)メチル]フェノール(53)

化合物46について記載した方法に従い、亜鉛華デンプン(0.957g、14.6mmole)、TiCl<sub>4</sub>(0.800mL、7.30mmole)、(4-プロモフェニル)(4-ヒドロキシフェニル)メタノン(2)(0.512g、1.85mmole)、および2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン(52)(0.851mL、5.45mmole)により白色泡状固体として53を0.564g(76%)得た。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7.41 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.02 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.01 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.76 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 4.99 (s, 1H), 2.24 (s, 2H), 2.20 (s, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.21 (s, 6H)。

## 【0189】

ステップ3: エチル(2E)-3-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルイデン)メチル]フェニル}プロパ-2-エノエート(54)

化合物47について記載した方法に従い、4-[(4-プロモフェニル)(2,2,6,6-テトラメチル

テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]フェノール(53)(0.152g、0.379mmole)、アクリル酸エチル(0.125mL、1.15mmole)、P(o-トリル)<sub>3</sub>(0.0126g、0.041mmole)、Et<sub>3</sub>N(0.160mL、1.15mmole)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.0044g、0.020mmole)、およびDMF(1.5mL)により白色固体として化合物54を0.110g(69%)得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 7.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.40 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.25 (s, 2H), 2.24 (s, 2H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (s, 6H), 1.22 (s, 6H)。

## 【0190】

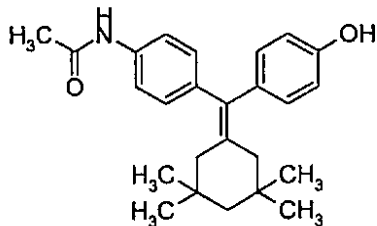
ステップ4: (2E)-3-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]フェニル}プロパ-2-エン酸(55) 10

エチル(2E)-3-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]フェニル}プロパ-2-エノエート(54)(0.1095g、0.260mmole)をエタノール(5mL)中に溶解した。水酸化カリウム(0.260mLの3M水溶液、0.780mmole)を添加し、混合物を2.5時間75 に加熱した。この溶液をRTまで冷却し、濃縮した。水(25mL)を添加し、この混合物をエーテル(10mL)で抽出した。有機物を取り出し、水層を1NのHCl水溶液でpHが3になるまで処理した。得られた混合物を塩化メチレン(3×10mL)で抽出した。有機物を脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して浅黄色固体として化合物55を0.097g(95%)得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 12.33 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.44 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.14 (s, 2H), 2.11 (s, 2H), 1.11 (s, 6H), 1.10 (s, 6H)。LRMS (ESI): m/z 391 (M - H)<sup>-</sup>。 20

## 【0191】

実施例21(58)

## 【化29】



30

## 【0192】

ステップ1: N-(4-{[4-(メチルオキシ)フェニル]カルボニル}フェニル)アセトアミド(56)

丸底フラスコに、4-アセトアミドベンゾイルクロリド(0.95g、4.57mmol)、アニソール(0.60mL、5.48mmol)、およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mL)を充填した。氷浴で冷却し、AlCl<sub>3</sub>(0.93g、6.85mmol)を分けて添加した。この混合物を4時間0 にて攪拌した。得られた暗褐色の溶液を氷とともに1NのHCl(25mL)へ注ぎ入れ、混合物をEtOAc(2×60mL)で抽出した。EtOAc抽出物を合わせて水、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して褐色固体を得た。ヘキサン: EtOAc(1:1)で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによってこの粗生成物を精製し、薄褐色固体として化合物56を0.55g(45%)得た。mp 160~162 。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.22 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (br s, 1H), 7.55 - 7.65 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。LCMS (ESI): m/z 270 (M + H)<sup>+</sup>, 268 (M - H)<sup>-</sup>。 40

## 【0193】

ステップ2: N-{4-[[4-(メチルオキシ)フェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサリデン)メチル]フェニル}アセトアミド(57)

THF(15mL)に溶解した亜鉛華デンプン(0.39g、5.94mmol)の攪拌懸濁液に、窒素雰囲気下 50

、室温にて、 $\text{TiCl}_4$  (0.33mL、2.97mmol) をシリンジを通してゆっくりと添加した。この混合物を2時間加熱還流した。THF (4mL) に溶解したN-(4-{[4-(メチルオキシ)フェニル]カルボニル}フェニル)アセトアミド (56) (0.20g、0.74mmol) および3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノン (0.35g、2.23mmol) の溶液をこの混合物に添加した。反応混合物を1時間、窒素雰囲気下で攪拌しながら加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却させた。この反応混合物に、10%の $\text{K}_2\text{CO}_3$ 水溶液 (15mL) をゆっくりと添加した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、EtOAc (100mL) でパッドを洗浄した。分液漏斗に濾液を移し、各層を分離させた。EtOAc (25mL) で水層をさらに抽出した。有機相を合わせ、水、塩水で洗浄し、脱水し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、濾液を濃縮して黄色油状物として粗生成物を得た。ヘキサンから40%EtOAc : ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによってこの粗生成物を精製し、無色の粘性油状物として化合物57を0.27g (93%) 得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.91 (s, 6H), 0.92 (s, 6H), 1.27 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H)。LCMS (ESI) : m/z 392 (M + H)<sup>+</sup>, 390 (M - H)<sup>-</sup>。

## 【0194】

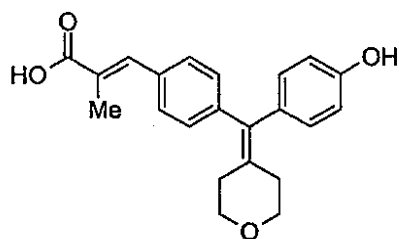
ステップ3 : N-{4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}アセトアミド (58)

N-{4-[4-(メチルオキシ)フェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}アセトアミド (57) (0.27g、0.69mmol) を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25mL) 中に溶解させた。この混合物をアセトン氷浴中、-10℃まで冷却させた。この溶液に、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.1mL、2.07mmol) に溶解させた1Mの $\text{BBr}_3$ を加えた。反応混合物を3時間、-10℃~0℃で攪拌し、次いで、氷上に注ぎ、EtOAc (2×60mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、水、塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水した。濃縮し、1:1のヘキサン :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で摩砕したところ、薄褐色固体 (0.10g、39%) として化合物58を得た。mp 118~121℃。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) : 0.85 (s, 6H), 0.86 (s, 6H), 1.23 (s, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.98 (s, 3H), 6.64 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 9.24 (s, 1H), 9.84 (s, 1H) ; LCMS (ES) : m/z 378 (M + H)<sup>+</sup>, 376 (M - H)<sup>-</sup>。分析。 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_2 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$ に対する計算値 : C, 78.29 ; H, 8.32, N, 3.65 ; 実測値 : C, 78.33 ; H, 8.26, N, 3.62。

## 【0195】

実施例22(60)

## 【化30】



## 【0196】

ステップ1 : tert-ブチル(2E)-3-{4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]フェニル}-2-メチルプロパ-2-エノエート (59)

化合物47について記載した方法に従い、4-[4-(4-プロモフェニル)(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]フェノール (46) (0.101g、0.293mmole)、tert-ブチルメタクリレート (0.095mL、0.585mmole)、 $\text{P}(\text{o}-\text{トリル})_3$  (0.0092g、0.0302mmole)、 $\text{Et}_3\text{N}$  (0.125mL、0.897mmole)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.0038g、0.0169mmole)、およびDMF (1.5mL) から白色固体として化合物59 (0.070g、59%) を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.55 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 2H)

, 4.91 (s, 1H), 3.73 (m, 4H), 2.41 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。

【 0 1 9 7 】

ステップ2: (2E)-3-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]フェニル}-2-メチルプロパ-2-エン酸(60)

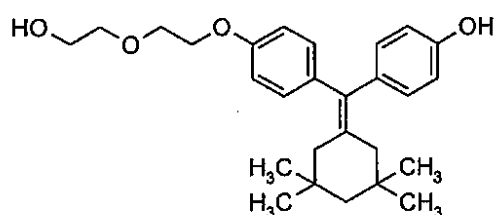
tert-ブチル(2E)-3-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]フェニル}-2-メチルプロパ-2-エノエート(59)(0.0702g、0.173mmole)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1 mL)およびTFA(1mL)中に溶解させた。この溶液を4時間RTにて攪拌し、次いで濃縮した。この残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で摩砕し、黄褐色固体として化合物60(0.029g、47%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(DMS O-d<sub>6</sub>): 12.49 (br s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.60 (m, 4H), 2.25 (m, 4H), 2.01 (s, 3H)。LRMS (ESI): m/z 349 (M - H)<sup>-</sup>。

10

【 0 1 9 8 】

実施例23(62)

【 化 3 1 】



20

【 0 1 9 9 】

ステップ1: [4-({2-[(2-ヒドロキシエチル)オキシ]エチル}オキシ)フェニル](4-ヒドロキシフェニル)メタノン(61)

DMF(30mL)中の4,4'-ジヒドロキシベンゾフェノン(3.0g、13.9mmol)の溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(13.55g、41.6mmol)を添加した。この混合物を1時間窒素下で80℃にて加熱した。この攪拌反応物を室温まで冷却し、NaI(2.08g、13.9mmol)を添加し、続いて、DMF(7mL)に溶解した2-(2-クロロエトキシ)エタノール(1.63mL、15.3mmol)の溶液を滴下添加した。この反応混合物を窒素下、80℃にて一晩加熱した。混合物を室温まで冷却し、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(100mL)でクエンチし、次いで、EtOAc(3×60mL)で抽出した。有機層を合わせ、水、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、次いで、淡褐色の油状物まで濃縮した。ヘキサンから95%EtOAc:ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによりこれをさらに精製し、若干のDMFを含む淡褐色油状物を得た。この残渣をEtOAc(100mL)中に溶解させ、水(2×50mL)、飽和CuSO<sub>4</sub>水溶液(50mL)、水(50mL)、および塩水(50mL)でさらに洗浄した。EtOAc溶液を脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、15mLまで濃縮し、ヘキサン30mLを添加した。白色固体が沈殿し、1:1のヘキサン:EtOAcで洗浄して化合物61(1.90g、45%)を得た。mp 126~127℃。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 3.60 - 3.65 (m, 2H), 3.65 - 3.70 (m, 2H), 3.85 - 3.90 (m, 2H), 4.20 - 4.25 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。LRMS(APCI): m/z, 303 (M + H)<sup>+</sup>, 301 (M - H)<sup>-</sup>。

30

40

【 0 2 0 0 】

ステップ2: 4-[[4-({2-[(2-ヒドロキシエチル)オキシ]エチル}オキシ)フェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサリデン)メチル]フェノール(62)

THF(10mL)に溶解したZn(0.59g、9.00mmol)の攪拌懸濁液に、TiCl<sub>4</sub>(0.50mL、4.50mmol)を滴下添加した。この混合物を2.5時間窒素下で還流した。室温まで冷却後、THF(15mL)に溶解した61(0.34g、1.12mmol)および3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノン(0.53g、3.37mmol)の溶液を添加し、反応混合物をさらに2.5時間還流した。室温まで冷却させ、反応を10%のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(20mL)でクエンチした。クエンチした反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、EtOAc(100mL)でパッドを洗浄した。分液漏斗に濾液を移し、各層を分離させ、水相をEtOAc(50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)

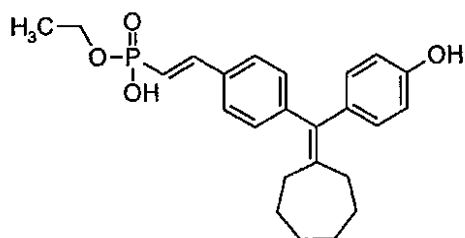
50

、濃縮して浅黄色油状物を得た。ヘキサンから55%EtOAc：ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによって残渣をさらに精製し、白色固体(0.36g、75%)として62を得た。mp 122~124。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)： 0.91 (s, 6H), 0.92 (s, 6H), 1.28 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.98 (s, 2H), 3.60 - 3.65 (m, 2H), 3.65 - 3.70 (m, 2H), 3.80 - 3.85 (m, 2H), 4.05 - 4.15 (m, 2H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。LRMS(APCI)：m/z 425 (M + H)<sup>+</sup>, 423 (M - H)<sup>-</sup>。分析。C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>に対する計算値：C, 76.38；H, 8.55；実測値：C, 76.17；H, 8.65。

【0201】

実施例24(64)

【化32】



【0202】

ステップ1：ジエチル(E)-2-{-4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}エテニルホスホネート(63)

化合物47について記載した方法に従い、4-[(4-プロモフェニル)シクロヘプチリデン]メチル]フェノール(9)(0.146g、0.409mmole)、ジエチルビニルホスホネート(0.190mL、1.24mmole)、P(o-トリル)<sub>3</sub>(0.0123g、0.0404mmole)、Et<sub>3</sub>N(0.170mL、1.22mmole)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.0046g、0.0205mmole)、およびDMF(1.5mL)から白色固体として63(0.0502g、28%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)： 9.28 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 22.7, 17.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.48 (dd, J = 22.7, 17.6 Hz, 1H), 4.01-3.91 (m, 4H), 2.20 (m, 4H), 1.50 (m, 8H), 1.21 (m, 6H)。

【0203】

ステップ2：エチル水素(E)-2-{-4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}エテニルホスホネート(64)

EtOH(4mL)に溶解したジエチル(E)-2-{-4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}エテニルホスホネート(63)(0.051g、0.115mmol)の溶液に、NaOH水溶液(1mLの5M溶液、5mmol)を添加した。この溶液を4時間加熱還流し、次いで、RTまで冷却し、濃縮した。水(1mL)中にこの残渣を溶解させ、1NのHCl水溶液でpHを2以下に調節した。混合物をEtOAc(2×10mL)で抽出した。有機物を脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して蠟状の黄色固体として化合物64(0.041g、86%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)： 9.28 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 22.0 Hz, 17.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.41 (t, J = 17.6 Hz, 1H), 3.90 - 3.84 (m, 2H), 2.20 (m, 4H), 1.50 (m, 8H), 1.18 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。LRMS(ESI)：m/z 411 (M - H)<sup>-</sup>。

【0204】

実施例25(69)

10

20

30

40





), 2.22 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 4.85 (s, 1H), 6.25 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90-6.97 (m, 4H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 16.0 Hz, 1H)。

【0209】

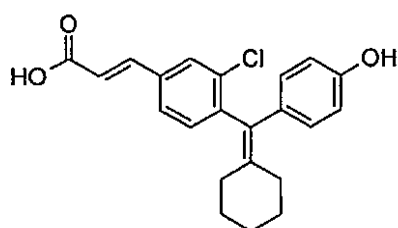
ステップ5: (2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-2-メチルフェニル}-2-プロペン酸(69)

トリフルオロ酢酸(2.0mL)を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)に溶解した68(210mg、0.519mmol)に0にて滴下添加した。この反応混合物を3時間RTにて攪拌し、揮発物を減圧下で除去した。シリカゲルのクロマトグラフィー(20:1のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)に残渣をかけ、再結晶化し(EtOAc:ヘキサン)、浅黄色固体として69を138mg(76%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.5 10  
1 (br s, 6H), 2.13 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 6.35 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.82 - 6.91 (m, 4H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 12.36 (br s, 1H)。LRMS(ESI): m/z 349 (M + H)<sup>+</sup>。

【0210】

実施例26(74)

【化34】



20

【0211】

ステップ1: (4-ブロモ-2-クロロフェニル)(4-メトキシフェニル)メタノン(70)

塩化オキサリル(4.10mL、47.3mmol)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mL)に溶解した4-ブロモ-2-クロロ安息香酸(5.57g、23.7mmol)に滴下添加した。RTで一晩攪拌した後、追加の塩化オキサリル(2.05mL、23.7mmol)を添加し、反応混合物を26時間還流した。揮発物を除去し、残渣をアニソール(10mL)中に溶解し、0まで冷却させた。AlCl<sub>3</sub>(4.50g、33.7mmol)を分けて添加し、30  
反応混合物を2時間攪拌した。慎重に水(200mL)を滴下添加し、Et<sub>2</sub>O(3×100mL)でこの混合物を抽出した。合わせたエーテル抽出物を水(250mL)および塩水(250mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で脱水した。濃縮後、フラッシュクロマトグラフィー(20:1~5:1のヘキサン:EtOAc)により浅黄色固体として70を6.60g(90%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.87 (s, 3 H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.1 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

【0212】

ステップ2: (4-ブロモ-2-クロロフェニル)(4-ヒドロキシフェニル)メタノン(71)

70(2.00g、6.14mmol)およびAlCl<sub>3</sub>(3.50g、26.2mmol)の混合物を3時間ベンゼン(50mL)中で還流させ、次いで、RTまで冷却させた。慎重に水(100mL)を滴下添加し、Et<sub>2</sub>O(3×100mL)40  
でこの混合物を抽出した。合わせたエーテル抽出物を水(200mL)および塩水(200mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で脱水した。濃縮後、フラッシュクロマトグラフィー(20:1~5:1のヘキサン:EtOAc)により71を1.42g(74%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.97 (br s, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.1 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

【0213】

ステップ3: 4-[(4-ブロモ-2-クロロフェニル)(シクロヘキシリデン)メチル]フェノール(72)

TiCl<sub>4</sub>(2.01mL、18.2mmol)を、無水THF(60mL)に溶解した亜鉛華デンプン(2.41g、36.9mmol)の懸濁液にRTにて液滴添加した。1時間還流した後、THF(20mL)に溶解した71(1.42g、4 50

.56mmol) およびシクロヘキサノン(1.34g、13.7mmol)の混合物を滴下添加した。30分間、還流を継続した。反応混合物をRTまで冷却し、セライトを通して濾過した。水(250mL)を添加し、Et<sub>2</sub>O(3×100mL)でこの混合物を抽出した。合わせたエーテル抽出物を水(200mL)および塩水(200mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で脱水した。濃縮後、フラッシュクロマトグラフィー(20:1~5:1のヘキサン:EtOAc)により薄緑色の油状物として化合物72を1.61g(93%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.59 (m, 6H), 1.97 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 4.93 (br s, 1H), 6.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.04 (m, 3H), 7.32 (dd, J = 8.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。

## 【0214】

ステップ4: 1,1-ジメチルエチル(2E)-3-{3-クロロ-4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシフェニル)-メチル]フェニル}-2-プロペノート(73)

72(459mg、1.22mmol)、アクリル酸tert-ブチル(0.369mL、2.55mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(15.0mg、0.067mmol)、P(o-トリル)<sub>3</sub>(40.0mg、0.131mmol)、およびEt<sub>3</sub>N(0.520mL、3.73mmol)の混合物を30分間、140℃でマイクロ波照射下にて加熱した。水(30mL)を添加し、Et<sub>2</sub>O(3×20mL)でこの混合物を抽出した。合わせたエーテル抽出物を水(30mL)、塩水(30mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で脱水した。濃縮後、フラッシュクロマトグラフィー(20:1~5:1のヘキサン:EtOAc)により73を310mg(60%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.52 (s, 9H), 1.58 (m, 6H), 1.99 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 6.31 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.9 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H)。

## 【0215】

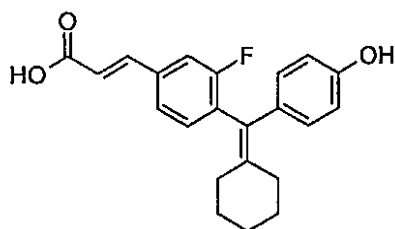
ステップ5: (2E)-3-{3-クロロ-4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペン酸(74)

トリフルオロ酢酸(2.0mL)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 mL)に溶解した73(300mg、0.706 mmol)に0℃にて滴下添加した。この反応混合物を3時間RTにて攪拌し、揮発物を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィにかけ(20:1のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)、黄色固体として74を225mg(86%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.53 (br s, 6H), 1.88 (br s, 2H), 2.20 (m, 2H), 6.54 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H)。LRMS(ESI): m/z 370 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0216】

実施例27(79)

## 【化35】



## 【0217】

ステップ1: (4-ブromo-2-フルオロフェニル)(4-メトキシフェニル)メタノン(75)

塩化オキサリル(4.00mL、45.8mmol)を、CHCl<sub>3</sub>(50mL)に溶解した4-ブromo-2-フルオロ安息香酸(5.1g、23.3mmol)に滴下添加した。18時間還流した後、追加の塩化オキサリル(4.00mL)を添加し、4時間還流を継続した。揮発物を減圧下で除去し、粗製酸塩化物を5.0g得た。これは精製を行うことなく用いた。AlCl<sub>3</sub>(10.0g、75.0mmol)をアニソール(10mL)中に溶解した粗製酸塩化物(5.0g)に0℃にて分けて添加した。反応混合物を3日間RTにて攪拌し、次いで、0℃まで冷却させた。慎重に水(200mL)を滴下添加し、混合物をEt<sub>2</sub>O(3×100mL)で抽出した。合わせたエーテル抽出物を水(250mL)および塩水(250mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で

脱水した。濃縮後、フラッシュクロマトグラフィー(20 : 1 ~ 5 : 1のヘキサン : EtOAc)にかけ、ヘキサンからの再結晶化させることにより白色固体として75を4.1g(4-プロモ-2-フルオロ安息香酸ベースで57%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 3.87 (s, 3H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.33 - 7.40 (m, 3H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H)。

## 【 0 2 1 8 】

ステップ2 : (4-プロモ-2-フルオロフェニル)(4-ヒドロキシフェニル)メタノン(76)

75(1.50g, 5.08mmol)とAlCl<sub>3</sub>(3.50g, 26.2mmol)の混合物を3時間ベンゼン(50mL)中で還流し、次いでRTまで冷却した。慎重に水(100mL)を滴下添加し、混合物をEt<sub>2</sub>O(3 × 100mL)で抽出した。合わせたエーテル抽出物を水(200mL)および塩水(200mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で脱水した。濃縮により76が1.39g(97%)得られたが、これはそれ以上精製することなく用いた。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 5.73 (br s, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35 - 7.41 (m, 3H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

10

## 【 0 2 1 9 】

ステップ3 : 4-[(4-プロモ-2-フルオロフェニル)(シクロヘキシリデン)メチル]フェノール(77)

TiCl<sub>4</sub>(2.10mL, 19.0mmol)を、無水THF(60mL)に溶解した亜鉛華デンプン(2.51g, 38.4mmol)の懸濁液に室温にて滴下添加した。1時間還流した後、THF(20mL)に溶解した76(1.40g, 4.74mmol)とシクロヘキサノン(1.40g, 14.3mmol)の混合物を滴下添加した。還流を30分間継続した。反応混合物をRTまで冷却し、セライトを通して濾過した。水(250mL)を添加し、混合物をEt<sub>2</sub>O(3 × 100mL)で抽出した。合わせたエーテル抽出物を水(200mL)および塩水(200mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で脱水した。濃縮後、フラッシュクロマトグラフィー(20 : 1 ~ 5 : 1のヘキサン : EtOAc)により白色固体として77を1.23g(72%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.58 (br s, 6H), 2.05 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 4.68 (br s, 1H), 6.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.94 - 7.00 (m, 3H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 2H)。

20

## 【 0 2 2 0 】

ステップ4 : 1,1-ジメチルエチル(2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-3-フルオロフェニル}-2-プロペノエート(78)

77(312mg, 0.864mmol)、アクリル酸tert-ブチル(0.369mL, 2.55mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(15.0mg, 0.067mmol)、P(o-トリル)<sub>3</sub>(40.0mg, 0.131mmol)、およびEt<sub>3</sub>N(0.520mL, 3.73mmol)の混合物をマイクロ波照射下で30分間140 °Cにて加熱した。水(30mL)を添加し、混合物をEt<sub>2</sub>O(3 × 20mL)で抽出した。合わせたエーテル抽出物を水(30mL)および塩水(30mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で脱水した。濃縮後、フラッシュクロマトグラフィー(20 : 1 ~ 5 : 1のヘキサン : EtOAc)により化合物78を220mg(62%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.52 (s, 9H), 1.58 (m, 6H), 2.07 (br s, 2H), 2.25 (br s, 2H), 4.78 (s, 1H), 6.30 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.18 (m, 2H), 7.49 (d, J = 16.0 Hz, 1H)。

30

## 【 0 2 2 1 】

ステップ5 : (2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-3-フルオロフェニル}-2-プロペン酸(79)

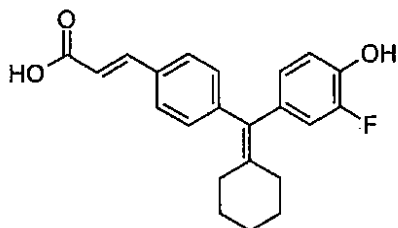
トリフルオロ酢酸(2.0mL)を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)中に溶解した78(210mg, 0.514mmol)に0 °Cにて滴下添加した。反応混合物を3時間RTにて攪拌し、揮発物を減圧下で除去した。残渣を再結晶化し(EtOAc : ヘキサン)、黄色固体として79を98.0mg(54%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.52 (br s, 6H), 1.98 (br s, 2H), 2.19 (br s, 2H), 6.52 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 9.33 (s, 1H), 12.40 (br s, 1H)。LRMS(ESI) : m/z 353 (M + H)<sup>+</sup>。

40

## 【 0 2 2 2 】

実施例28(85)

## 【化36】



## 【0223】

10

ステップ1: 4-プロモ-N-メチル-N-(メチルオキシ)ベンズアミド(80)

ピリジン(4.40mL、54.2mmol)を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mL)中に溶解したN,O-ジメチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド(3.44g、35.2mmol)に室温にて滴下添加した。反応混合物を30分間攪拌し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)に溶解した4-プロモベンゾイルクロリド(5.95g、27.1mmol)を滴下添加した。混合物を24時間攪拌し、揮発物を減圧下で除去した。水(200mL)を添加し、混合物をEtOAc(3×200mL)で抽出した。合わせた抽出物を、5%のHCl水溶液(200mL)、5%のNaHCO<sub>3</sub>水溶液(200mL)、水(200mL)および塩水(200mL)で連続的に洗浄した。混合物をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮して、無色油状物として80を6.35g(74%)得たが、これはそれ以上精製することなく用いた。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.35 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。

20

## 【0224】

ステップ2: (4-プロモフェニル)(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メタノン(81)

無水THF(100mL)に溶解した2-フルオロ-4-プロモアニソール(3.03g、14.8mmol)の攪拌溶液に、n-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6M、10.2mL、16.3mol)を-78℃にて滴下添加した。反応混合物を1時間攪拌し、THF(20mL)中に溶解した80(4.02g、16.3mmol)を滴下添加した。この反応混合物を1時間かけて-20℃まで加温し、水(100mL)を添加し、揮発物を減圧下で除去した。エーテル(3×100mL)でこの混合物を抽出し、合わせた抽出物を水(100mL)および塩水(100mL)で洗浄した。シリカゲルのクロマトグラフィー(20:1~5:1のヘキサン:EtOAc)に残渣をかけ、白色結晶固体として81を2.35g(51%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.97 (s, 3H), 7.01 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55-7.62 (m, 6H)。

30

## 【0225】

ステップ3: (4-プロモフェニル)(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メタノン(82)

81(1.28g、4.34mmol)とAlCl<sub>3</sub>(3.50g、26.2mmol)の混合物を3時間ベンゼン(50mL)中で還流し、RTまで冷却した。慎重に水(100mL)を滴下添加し、混合物をエーテル(3×100mL)で抽出した。合わせたエーテル抽出物を水(200mL)および塩水(200mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で脱水した。濃縮により82を1.19g(98%)得たが、これはそれ以上精製することなく用いた。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.80 (br s, 1H), 7.09 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.64 (m, 5H)。

## 【0226】

ステップ4: 4-[(4-プロモフェニル)(シクロヘキシリデン)メチル]-2-フルオロフェノール(83)

40

四塩化チタン(1.70mL、15.5mmol)を、無水THF(60mL)に溶解した亜鉛華デンプン(2.12g、32.4mmol)の懸濁液にRTにて滴下添加した。1時間還流した後、THF(20mL)中に溶解した82(1.18g、4.00mmol)とシクロヘキサノン(1.18g、12.0mmol)の混合物を滴下添加した。30分間還流を継続した。反応混合物をRTまで冷却し、セライトを通して濾過した。水(250mL)を添加し、混合物をエーテル(3×100mL)で抽出した。合わせたエーテル抽出物を水(200mL)および塩水(200mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で脱水した。濃縮後、フラッシュクロマトグラフィー(20:1~5:1のヘキサン:EtOAc)により淡黄色固体として化合物83を1.15g(80%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.58 (br s, 6H), 2.20 (m, 4H), 5.10 (br s, 1H), 6.77 (m, 2H), 6.89 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4

50

Hz, 2H)。

【0227】

ステップ5: 1,1-ジメチルエチル(2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-メチル]フェニル}-2-プロペノート(84)

83(317mg、0.877mmol)、アクリル酸tert-ブチル(0.369mL、2.55mmol)、酢酸パラジウム(15.0mg、0.067mmol)、P(o-トリル)<sub>3</sub>(40.0mg、0.131mmol)、およびEt<sub>3</sub>N(0.520mL、3.73mmol)の混合物をマイクロ波照射下で30分間140℃にて加熱した。水(30mL)を添加し、混合物をエーテル(3×20mL)で抽出した。合わせたエーテル抽出物を水(30mL)および塩水(30mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で脱水した。濃縮後、フラッシュクロマトグラフィ(20:1~5:1のヘキサン:EtOAc)により84を190mg(54%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.52 (s, 9H), 1.57 1.60 (m, 6H), 2.23 (m, 4H), 5.07 (d, 1H), 6.31 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.90 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 16.0 Hz, 1H)。

10

【0228】

ステップ6: (2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペン酸(85)

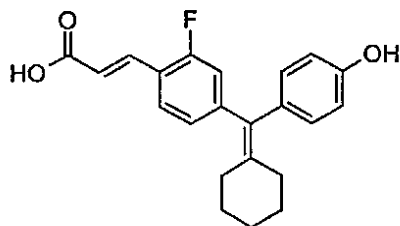
トリフルオロ酢酸(2.0mL)を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)中に溶解させた84(179mg、0.438mmol)に0℃にて滴下添加した。反応混合物を3時間RTにて攪拌し、揮発物を減圧下で除去した。残渣を再結晶化させ(EtOAc:ヘキサン)、黄色固体として85を120mg(78%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.52 (br s, 6H), 2.13 (m, 4H), 6.45 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 12.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H) 9.76 (s, 1H), 12.31 (br s, 1H)。LRMS(ESI): m/z 353 (M + H)<sup>+</sup>。

20

【0229】

実施例29(91)

【化37】



30

【0230】

ステップ1: 1-ブromo-4-(メトキシメトキシ)ベンゼン(86)

0℃で無水THF(300mL)に溶解した鋳油(12.7g、31.8mmol)中の60% NaHの懸濁液に、1時間かけて、THF(100mL)に溶解した4-ブromoフェノール(50.0g、28.9mmol)を滴下添加した。反応混合物を30分間0℃にて攪拌し、THF(30mL)中に溶解させたクロロメチルメチルエーテル(24.8mL、32.6mmol)を20分かけて滴下添加した。反応混合物をRTで一晩攪拌した。水(250mL)を添加し、混合物をエーテル(3×250mL)で抽出した。合わせたエーテル抽出物を塩水で洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。真空下で残渣を蒸留し、無色油状物として86を57.6g(92%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3.33 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

40

【0231】

ステップ2: シクロヘキシル[4-(メトキシメトキシ)フェニル]メタノン(87)

n-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6M、50.5mL、80.8mmol)を、DME(150mL)中に溶解した86(17.5g、80.8mmol)に-78℃にて滴下添加した。反応混合物を1時間-40℃にて攪拌し、次いで、RTでDME(150mL)中に溶解したリチウムシクロヘキサンカルボキシレートの懸濁液[シクロヘキサンカルボン酸(10.4g、80.8mmol)にn-ブチルリチウム(50.5mL、80.8mmol)を添加することによってin situで調製したもの]ヘカニューレを挿入した。この混合物を1

50

時間攪拌し、氷水(300mL)に注ぎ入れ、エーテル(3×150mL)で抽出した。合わせたエーテル抽出物を塩水(300mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で脱水した。濃縮後、フラッシュクロマトグラフィー(20:1~5:1のヘキサン:EtOAc)により、無色油状物として87を10.2g(51%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.18 1.57 (m, 5H), 1.72 (m, 1H), 1.84 (m, 4H), 3.21 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

## 【 0 2 3 2 】

ステップ3: 2-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-1,3-ジオキソラン(88)

4-ブromo-2-フルオロベンズアルデヒド(5.00g、24.6mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物(190mg、1.00mmol)およびエチレングリコール(10mL)の混合物を、3時間、Dean-Stark trap下でベンゼン(50mL)およびEtOH(10mL)中で還流した。反応混合物を冷却し、5%のNaHCO<sub>3</sub>水溶液(100mL)と氷(100mL)の混合物に注ぎ入れた。混合物をエーテル(3×150mL)で抽出し、合わせたエーテル抽出物を塩水(200mL)で洗浄し、脱水した(MgSO<sub>4</sub>)。減圧下での濃縮により88を6.02g(99%)得たが、これはそれ以上精製を行うことなく用いた。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4.01 - 4.14 (m, 4H), 6.02 (s, 1H), 7.24 - 7.31 (m, 2H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H)。

10

## 【 0 2 3 3 】

ステップ4: 4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-2-フルオロベンズアルデヒド(89)

n-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6M、1.33mL、2.13mmol)を、無水THF(25mL)に溶解した8(503mg、2.04mmol)に - 78 にて滴下添加した。反応混合物を20分間攪拌し、THF(25mL)に溶解した87(460mg、1.85mmol)を滴下添加した。混合物をRTまでゆっくり加温し、一晚攪拌した。水(150mL)を添加し、エーテル(3×100mL)でこの混合物を抽出した。合わせたエーテル抽出物を水(200mL)および塩水(200mL)で洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮した。得られた粗製油状物をEtOH(10mL)と12MのHCl(2mL)の混合物中にとり、2時間還流した。溶媒を除去し、フラッシュクロマトグラフィー(20:1~5:1のヘキサン:EtOAc)にかけることにより、白色固体として89を200mg(35%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.60 (br s, 6H), 2.23 (m, 4H), 6.00 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.89 - 6.95 (m, 3H), 7.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 10.28 (s, 1H)。

20

## 【 0 2 3 4 】

ステップ5: tert-ブチル(2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-2-フルオロフェニル}プロパ-2-エノエート(90)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)に溶解した(tert-ブトキシカルボニルメチレン)トリフェニルホスホラン(610mg、1.62mmol)の溶液を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)中の89(200mg、0.644mmol)にRTで滴下添加した。RTで2時間攪拌した後、水(50mL)を添加し、混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×25mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水(50mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で脱水した。濃縮後、フラッシュクロマトグラフィー(20:1~5:1のヘキサン:EtOAc)し、再結晶化(ヘキサン:EtOAc)させることにより、白色結晶固体として90を180mg(68%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.52 (s, 9H), 1.59 (br s, 6H), 2.22 (br s, 4H), 5.24 (s, 1H), 6.40 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.80 - 6.89 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 16.3 Hz, 1H)。

30

40

## 【 0 2 3 5 】

ステップ6: (2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-2-フルオロフェニル}-2-プロペン酸(91)

トリフルオロ酢酸(1.5mL)を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3mL)に溶解された90(180mg、0.551mmol)に0 で滴下添加した。反応混合物を2時間RTで攪拌し、揮発物を減圧下で除去した。水(30mL)を添加し、EtOAc(3×20mL)でこの混合物を抽出した。合わせた有機層を水(30mL)および塩水(30)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で脱水した。濃縮後、再結晶化(EtOAc)し、浅黄色固体として91を99mg(64%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.52 (br s, 6H), 2.13 (br s, 4H), 6.51 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 - 6.91 (m, 4H), 7.59 (d, J

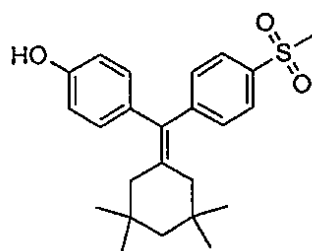
50

= 16.0 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H). LRMS(APCI) : m/z 353 (M + H)<sup>+</sup>.

【0236】

実施例30(94)

【化38】



10

【0237】

ステップ1 : [4-(メチルオキシ)フェニル][4-(メチルスルホニル)フェニル]メタノン(92)

4-(メチルスルホニル)安息香酸(0.5g、2.42mmol)を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mL)中に懸濁した。塩化オキサリル(0.44mL、4.85mmol)を滴下添加し、続いて、DMFを2滴添加した。この反応混合物を3時間室温にて攪拌した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と過剰の塩化オキサリルは真空下で除去した。残渣をアニソール(0.54mL、4.84mmol)とともにCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)中に溶解した。氷浴中で冷却し、塩化アルミニウム(0.49g、3.63mmol)を分けて添加した。混合物を2時間0℃にて攪拌し、次いで、一晚加熱還流した。室温まで冷却し、混合物を氷とともに1NのHCl(15mL)へ注ぎ入れ、ピンクがかった固体を回収し、水、ヘキサンで洗浄し、乾燥させて薄いピンク色の固体として表題化合物(92)を0.50g(71%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.28 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 2H)。LCMS(ESI) : m/z 291 (M + H)<sup>+</sup>。

20

【0238】

ステップ2 : (4-ヒドロキシフェニル)[4-(メチルスルホニル)フェニル]メタノン(93)

[4-(メチルオキシ)フェニル][4-(メチルスルホニル)フェニル]メタノン(92)(0.20g、0.69mmol)と塩化アルミニウム(0.38g、2.76mmol)の混合物を2時間ベンゼン(10mL)中で還流させ、次いで、氷浴中で0℃まで冷却させた。水(10mL)をゆっくりと添加し、混合物をEtOAc(2×75mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水した。抽出物を濃縮して淡褐色固体(0.19g、100%)として表題化合物(93)を得たが、これはそれ以上精製することなく用いた。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.28 (s, 3H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 10.56 (s, 1H)。LCMS(ES) : m/z 277 (M + H)<sup>+</sup>, m/z 275 (M - H)<sup>-</sup>。

30

【0239】

ステップ3 : 4-[4-(メチルスルホニル)フェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサリデン)メチル]フェノール(94)

THF(15mL)に溶解した亜鉛華デンブ(0.36g、5.50mmol)の攪拌懸濁液に、窒素雰囲気下、室温にて、TiCl<sub>4</sub>(0.30mL、2.75mmol)をシリンジを通してゆっくりと添加した。この混合物を2時間加熱還流した。THF(4mL)に溶解した(4-ヒドロキシフェニル)[4-(メチルスルホニル)フェニル]メタノン(93)(0.19g、0.69mmol)と3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノン(0.33g、2.06mmol)の溶液をこの混合物に添加した。この反応混合物を1.5時間、窒素雰囲気下で攪拌しながら加熱還流した。この反応混合物は、室温まで冷却させた。この反応混合物に、10%のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液(15mL)をゆっくりと添加した。この反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、酢酸エチル(70mL)でパッドを洗浄した。濾液を分液漏斗に移し、各層を分離させた。水層を酢酸エチル(25mL)でさらに抽出した。合わせた有機相を水、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮し、黄色油状物として粗生成物を得た。ヘキサンから25%EtOAc : ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによってこの粗生成物を精製し、白色の泡状残渣を得た。これを加熱したヘキサ

40

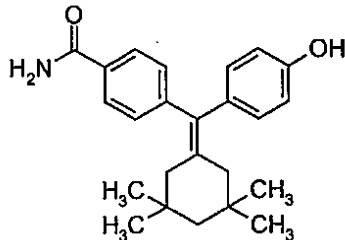
50

ン(1% MeOHを含有)で摩砕し、白色固体として表題化合物(94)を0.21g(76%)得た。m.p. 149~150。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.90 (s, 6H), 0.91 (s, 6H), 1.28 (s, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.95 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 9.34 (s, 1H)。LCMS(ES): m/z 397 (M - H)<sup>-</sup>。

【0240】

実施例31(95)

【化39】



10

【0241】

ステップ1: 4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]ベンズアミド(95)

THFに溶解した4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]安息香酸(0.100g, 0.274mmol)(26)の冷却(-15 )溶液に、Et<sub>3</sub>N(0.042mL, 0.302mmol)とエチルクロロホルメート(0.029mL, 0.302mmol)を連続して添加した。得られた溶液を0.5時間、その温度で撹拌した。28%のNH<sub>4</sub>OH水溶液を-15 で上記混合物にゆっくりと添加し、得られた混合物を15時間室温にて撹拌した。反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液(30mL)に注ぎ入れ、次いで、EtOAc(2×40mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水(1×25mL)で洗浄し、脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。溶離液としてCHCl<sub>3</sub>およびMeOH(100:00~9:1)を用いるSiO<sub>2</sub>カラムクロマトグラフィーによって生成物を精製し、白色結晶固体として表題化合物(95)を0.035g(35%)得た。また、出発原料の約25mgがこの反応から回収された。mp 209 ~210。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.29 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.85 (s, 2H), 1.24 (s, 2H), 0.87 (s, 6H), 0.85 (s, 6H)。LCMS (ESI): m/z 362.31 (M - H)<sup>-</sup>。

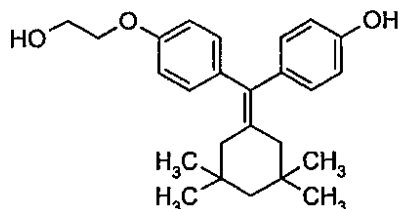
20

30

【0242】

実施例32(97)

【化40】



40

【0243】

ステップ1: {4-[(2-ヒドロキシエチル)オキシ]フェニル}(4-ヒドロキシフェニル)メタン(96)

DMF(30mL)に溶解した4,4'-ジヒドロキシベンゾフェノン(3.0g, 13.9mmol)の溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(13.55g, 41.6mmol)を添加した。この混合物を1時間、窒素下で80 にて加熱した。室温まで冷却し、NaI(2.08g, 13.9mmol)を添加し、続いて、DMF(7mL)に溶解した2-クロロエタノール(1.03mL, 15.3mmol)の溶液を撹拌しながら滴下添加した。反応混合物を窒素下

50



、80 にて一晩加熱した。混合物を室温まで冷却し、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(100mL)でクエンチし、次いで、EtOAc(3×60mL)で抽出した。有機層を合わせ、水、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水した。濃縮することにより赤茶色の油状物を得た。ヘキサンから80% EtOAc：ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによってこれをさらに精製し、薄い白色の固体を得た。10% EtOAc：ヘキサンにより摩砕し、白色固体として96を1.30g(36%)得た。mp 146~147。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)：3.85 - 3.95 (m, 2H), 4.10 - 4.20 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。LRMS (ESI)：m/z 259 (M + H)<sup>+</sup>, 257 (M - H)<sup>-</sup>。

## 【0244】

10

ステップ2：4-[{4-[(2-ヒドロキシエチル)オキシ]フェニル}(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(97)

THF(10mL)に溶解したZn(0.50g、7.59mmol)の攪拌懸濁液に、TiCl<sub>4</sub>(0.42mL、3.79mmol)を滴下添加した。混合物を2.5時間窒素下で還流した。室温まで冷却し、THF(15mL)に溶解した96(0.245g、0.95mmol)と3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノン(0.45g、2.85mmol)の溶液を一度に添加した。反応混合物をさらに2.5時間還流した。室温まで冷却させ、反応を10%のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(20mL)でクエンチした。クエンチした反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、EtOAc(100mL)でパッドを洗浄した。分液漏斗に濾液を移し、各層を分離させ、水相をEtOAc(50mL)で抽出した。有機抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、脱水した(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。濃縮により薄い褐色油状物が得られた。ヘキサンから45% EtOAc：ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによってこれをさらに精製し、淡黄色固体を得た。7：1のヘキサン：EtOAcから結晶化し、無色針状物(0.15g、42%)として97を得た。mp 154~155。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)：0.91 (s, 6H), 0.92 (s, 6H), 1.28 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.98 (s, 2H), 3.80 - 3.90 (m, 2H), 4.00 - 4.10 (m, 2H), 6.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。LRMS (ESI)：m/z 381 (M + H)<sup>+</sup>, 379 (M - H)<sup>-</sup>。試料をシリル化してEI分析を行った。C<sub>31</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>に対するHRM(EI)計算値：524.3142 (M<sup>+</sup>)。実測値：524.3128。

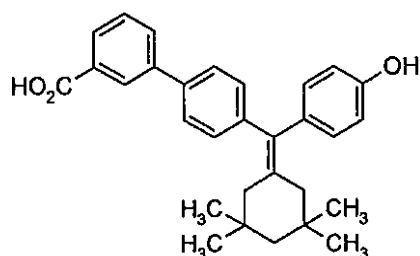
20

## 【0245】

実施例33(98)

30

## 【化41】



40

## 【0246】

ステップ1：4'-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]-3-ピフェニルカルボン酸(98)

丸底フラスコに、4-[4-(4-プロモフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(14)(0.102g、0.255mmol)、3-カルボキシフェニル硼酸(0.085g、0.51mmol、2当量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.020g、0.017mmol、0.07当量)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(2M、8mL)、およびエチレングリコールジメチルエーテル(5mL)を加えた。この攪拌反応混合物を窒素雰囲気下、一晩加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却させ、分液漏斗に移した。反応混合物を1NのHCl(水溶液)とCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の間に分配した。各層を分離させ、塩水で有機相を洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮

50

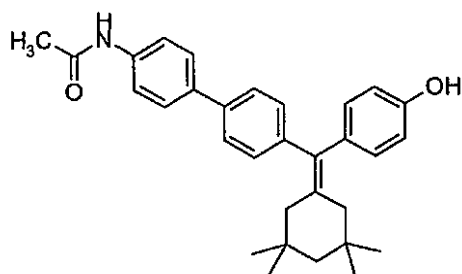
して油状物を得た。粗生成物を、C18カラムと変性剤としての0.05% TFAとともにCH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O(50 : 50 ~ 100 : 0)勾配を用いて逆相分取HPLCによって精製し、白色固体として化合物98を0.052g(46%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.89 (s, 12 H), 1.26 (s, 2 H), 1.93 (s, 4 H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.89 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 2 H), 8.14 (s, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 13.04 (s, 1 H)。C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>O<sub>3</sub>に対するHRMS (ESI)計算値 : 441.2430 (M + H)<sup>+</sup>。実測値 : 441.2419。

【0247】

実施例34(99)

【化42】

10



【0248】

ステップ1 : N-{4'-[(4-ヒドロキシ-フェニル)-(3,3,5,5-テトラメチル-シクロヘキシリデン)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-アセトアミド(99)

20

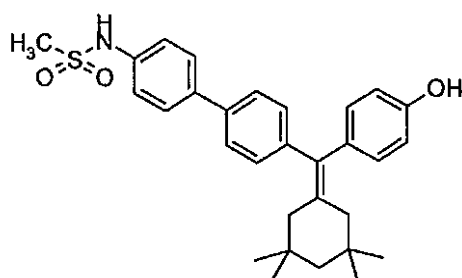
エチレングリコールジメチルエーテル(8mL)に溶解した4-[(4-ブロモフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(14)(0.1g, 0.250mmol)と(4-アセチルアミノフェニル)ボロン酸(0.148, 0.826mmol)の溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.026g, 0.023mmol)を、続いて2MのNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3mL)を添加した。反応混合物を4時間還流し、室温まで冷却させ、水で希釈し、次いでEtOAcで希釈した。各層を分離させ、EtOAcで水層を抽出した。合わせた有機層を水、次いで塩水で洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、油状物まで濃縮した。DCM中にこの粗油状物を溶解させ、シリカゲルに充填し、60分間かけて、100%ヘキサンから40%ヘキサン : EtOAcの勾配で精製した。純粹画分を合わせ、濃縮して、オフホワイト色の粉末として表題の化合物99を0.05g(41%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.89 (s, 12 H), 1.25 (s, 2 H), 1.93 (s, 4 H), 2.03 (s, 3 H), 6.66 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 2 H) 7.52 - 7.64 (m, 6 H), 9.27 (s, 1 H), 9.99 (s, 1 H)。C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>2</sub>に対するHRMS (ESI)計算値 : 454.2746 (M + H)<sup>+</sup>。実測値454.2757。

30

【0249】

実施例35(100)

【化43】



40

【0250】

ステップ1 : N-{4'-[(4-ヒドロキシ-フェニル)-(3,3,5,5-テトラメチル-シクロヘキシリデン)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-メタンサルホンアミド(100)

50

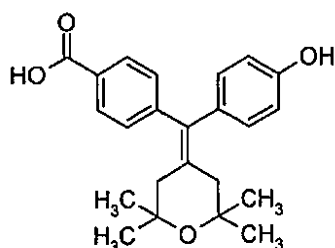
4-[(4-プロモフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(14)(0.1g、0.250mmol)、[(4-メチルスルホニル)アミノフェニル]ボロン酸(0.178、0.826mmol)、エチレングリコールジメチルエーテル(8ml)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.026g、0.023mmol)、および2Mの $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (3mL)を使用し、実施例97に記載した条件を用いて表題化合物を調製し、粉末として化合物100を0.070g(57%)得た。 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0.89 (s, 12 H), 1.25 (s, 2 H), 1.93 (s, 4 H), 2.99 (s, 3 H), 6.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 6.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.17 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 7.25 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 7.54 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.61 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 9.28 (s, 1 H), 9.82 (s, 1 H)。 $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{NO}_3\text{S}$ に対するHRMS (ESI)計算値: 488.2259 (M - H) $^-$ 。実測値488.2265。

10

【0251】

実施例36(102)

【化44】



20

【0252】

ステップ1: メチル4-[(4-ヒドロキシフェニル)(2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]ベンゾエート(101)

14について記載した、一般的なMcMurryプロトコルに従った。すなわち、メチル4-[(4-ヒドロキシフェニル)カルボニル]ベンゾエート(24)(0.196g、0.765mmol)と2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン(52)(0.370g、2.37mmol)をMcMurryカップリング反応条件に供した。標準の後処理に続いてカラムクロマトグラフィーによる精製を行い、白色泡状物として表題化合物101を0.272g(93%)得た。 $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.98 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.26 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.05 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.27 (s, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.25 (s, 6H)。LCMS (ESI):  $m/z$  379 (M - H) $^-$ 。

30

【0253】

ステップ2: 4-[(4-ヒドロキシフェニル)(2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]安息香酸(102)

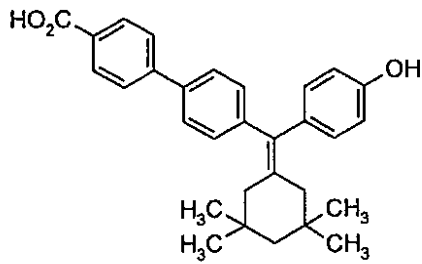
191について記載した加水分解法を用いた。すなわち、THF/EtOH(1:1、6mL)に溶解したメチル4-[(4-ヒドロキシフェニル)(2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]ベンゾエート(101)(0.212g、0.557mmol)を1NのNaOH(3mL、過剰)で処理した。標準の後処理を行った後、精製を行い、白色固体として化合物102を0.170g(83%)得た。 $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 12.77 (br s, 1H), 9.40 (br s, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.97 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.71 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.11 (s, 2H), 1.14 (s, 6H), 1.12 (s, 6H)。LCMS (ESI):  $m/z$  365 (M - H) $^-$ 。

40

【0254】

実施例37(103)

## 【化45】



10

## 【0255】

ステップ1: 4'-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]-4-ビフェニルカルボン酸(103)

丸底フラスコに、4-[(4-プロモフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(14)(0.105g、0.26mmol)、4-ジヒドロキシボラン-安息香酸(0.093g、0.56mmol、2.2当量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.023g、0.02mmol、0.08当量)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 水溶液(2M、3mL)、およびエチレングリコールジメチルエーテル(5mL)を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下で撹拌しながら一晩加熱還流した。反応混合物を6日間、窒素下、RTにて放置した。この反応混合物に、4-ジヒドロキシボラン-安息香酸(0.099g、0.60mmol、2.3当量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.031g、0.027mmol、0.10当量)、炭酸ナトリウム水溶液(2M、2mL)、およびエチレングリコールジメチルエーテル(2mL)を加えた。この撹拌反応混合物を窒素下で一晩加熱還流した。反応混合物を1週間、窒素下でRTにて放置した。反応混合物を1NのHCl(水溶液)と $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の間に分配した。有機相を分離させ、塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して油状物として粗生成物を得た。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH(100 : 0 ~ 96 : 4)勾配を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによってこの粗生成物を部分的に精製し、油状物として不純物を含む生成物を0.052g得た。この不純物を含む生成物を、C18カラムと変性剤としての0.05% TFAとともに $\text{CH}_3\text{CN}$  :  $\text{H}_2\text{O}$ (75 : 25 ~ 100 : 0)の勾配を利用する逆相分取HPLCによって精製し、オフホワイト色の固体として化合物103を9.3mg(8%)得た。 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) : 0.89 (br s, 12 H), 1.26 (br s, 2 H), 1.93 (br s, 4 H), 6.67 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 9.29 (s, 1 H), 12.94 (br s, 1 H)。

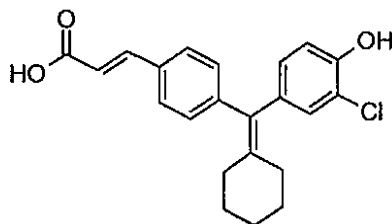
20

30

## 【0256】

実施例38(108)

## 【化46】



40

## 【0257】

ステップ1: (4-プロモフェニル)[3-クロロ-4-(メチルオキシ)フェニル]メタノン(104)前に27について記載したのと同様の方法で、表題化合物104(1.25g、84%)を得た。 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 3.98 (s, 3H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (m, 4H), 7.71 (dd, J = 2.1 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.01 Hz, 1H)。

## 【0258】

ステップ2: (4-プロモフェニル)(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)メタノン(105)

50

前に28について記載したのと同様の方法で、表題化合物105(1.06g、88%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 2.1 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 11.31 (s, 1H)。

【0259】

ステップ3: 4-[(4-ブロモフェニル)(シクロヘキシリデン)メチル]-2-クロロフェノール(106)

表題化合物を、29について記載した方法に従って、改変を加えて調製した。冷却時、反応混合物を10%のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液でクエンチし、セライトのパッドを通して濾過した。EtOAcでパッドを洗浄した。分液漏斗に濾液を移し、各層を分離させた。有機相をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得た。EtOAc:ヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、化合物106を0.48g(79%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.57 (m, 6H), 2.17 - 2.23 (m, 4H), 5.45 (s, 1H), 6.91 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.02 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

【0260】

ステップ4: エチル(2E)-3-{4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)(シクロヘキシリデン)メチル]フェニル}-2-プロペノエート(107)

前に30について記載したのと同様の方法で、表題化合物107(187mg、58%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.60 (br s, 6H), 2.22 (m, 4H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.39 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 16.1 Hz, 1H)。

【0261】

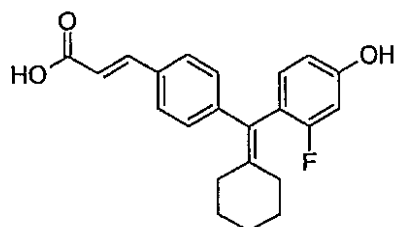
ステップ5: (2E)-3-{4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)(シクロヘキシリデン)メチル]フェニル}-2-プロペン酸(108)

前に31について記載したのと同様の方法で、表題化合物108(0.14g、82%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.53 (br s, 6H), 2.12 - 2.14 (m, 4H), 6.45 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.82 - 6.89 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 10.11 (s, 1H), 12.32 (s, 1H)。LRMS (ESI): m/z, 369 (M + H)<sup>+</sup>。

【0262】

実施例39(113)

【化47】



【0263】

ステップ1: (4-ブロモフェニル)[2-フルオロ-4-(メチルオキシ)フェニル]メタノン(109)

前に27について記載したのと同様の方法で、表題化合物(0.38g、26%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.87 (s, 3H), 6.65 (dd, J = 2.4 Hz, 11.9 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 2.3 Hz, 8.7 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

【0264】

ステップ2: (4-ブロモフェニル)(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メタノン(110)

前に28について記載したのと同様の方法で、表題化合物(0.31g、86%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(

10

20

30

40

50

400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 6.64 (dd, J = 2.1 Hz, 12.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 2.1 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 10.79 (s, 1H)。

【 0 2 6 5 】

ステップ3 : 4-[(4-ブロモフェニル)(シクロヘキシリデン)メチル]-3-フルオロフェノール(111)

前に29について記載したのと同様の方法で、改変を加えて表題化合物を調製した。冷却時、反応混合物を10%のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液でクエンチし、セライトのパッドを通して濾過した。EtOAcでパッドを洗浄した。分液漏斗に濾液を移し、各層を分離させた。有機相をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得た。EtOAc : ヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、化合物111を0.32g(86%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.57 (s, 6H), 2.07 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 4.90 (s, 1H), 6.51 - 6.55 (m, 2H), 6.91 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H)。

【 0 2 6 6 】

ステップ4 : エチル(2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペノエート(112)

前に30について記載したのと同様の方法で、表題化合物(0.22g、65%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.59 (s, 6H), 2.10 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.97 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.37 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.51 - 6.55 (m, 2H), 6.92 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 15.9 Hz, 1H)。

【 0 2 6 7 】

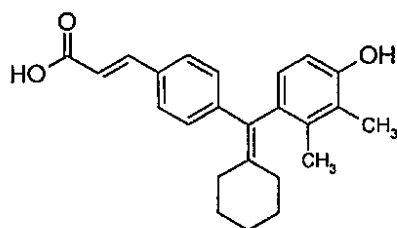
ステップ5 : (2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペン酸(113)

前に31について記載したのと同様の方法で、表題化合物(0.17g、86%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.52 (s, 6H), 2.02 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 6.44 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 2.2 Hz, 11.5 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 2.2 Hz, 8.2 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 9.8 (s, 1H), 12.32 (s, 1H)。LCMS (ESI) : m/z 385 (M + Na)<sup>+</sup>。

【 0 2 6 8 】

実施例40(118)

【化48】



【 0 2 6 9 】

ステップ1 : (4-ブロモフェニル)[2,3-ジメチル-4-(メチルオキシ)フェニル]メタノン(114)

前に27について記載したのと同様の方法で、表題化合物(1.46g、92%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.19 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

【 0 2 7 0 】

10

20

30

40

50

ステップ2: (4-ブロモフェニル)(4-ヒドロキシ-2,3-ジメチルフェニル)メタノン(115)  
前に28について記載したのと同様の方法で、表題化合物(1.16g、83%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.08 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 9.94 (s, 1H)。

## 【0271】

ステップ3: 4-[(4-ブロモフェニル)(シクロヘキシリデン)メチル]-2,3-ジメチルフェニール(116)

29について記載した方法に従い、改変を加えて表題化合物を調製した。冷却時、反応混合物を10%のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液でクエンチし、セライトのパッドを通して濾過した。EtOAcでパッドを洗浄した。分液漏斗に濾液を移し、各層を分離させた。有機相をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得た。EtOAc:ヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、化合物116を0.53g(87%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.59 (m, 6H), 1.97 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.29 (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

## 【0272】

ステップ4: エチル(2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシ-2,3-ジメチルフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペノエート(117)

前に30について記載したのと同様の方法で、表題化合物117(0.15g、49%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.59 (m, 6H), 1.98 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.70 (s, 1H), 6.36 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 15.9 Hz, 1H)。

## 【0273】

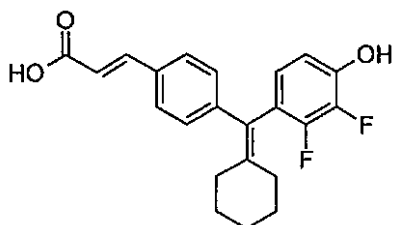
ステップ5: (2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシ-2,3-ジメチルフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペノ酸(118)

前に31について記載したのと同様の方法で、表題化合物118(0.14g、100%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.49 (m, 6H), 1.90 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 6.42 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 9.05 (s, 1H), 12.31 (s, 1H)。LCMS (ESI): m/z 363 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0274】

実施例41(123)

## 【化49】



## 【0275】

ステップ1: (4-ブロモフェニル)[2,3-ジフルオロ-4-(メチルオキシ)フェニル]メタノン(119)

前に27について記載したのと同様の方法で、表題化合物119(0.94g、66%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.98 (s, 3H), 6.84 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 2H)。

## 【0276】

10

20

30

40

50

ステップ2：(4-ブロモフェニル)(2,3-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メタノン(120)

前に28について記載したのと同様の方法で、表題化合物120(0.76g、84%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)：5.75 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.61 - 7.67 (m, 4H)。

【0277】

ステップ3：4-[(4-ブロモフェニル)(シクロヘキシリデン)メチル]-2,3-ジフルオロフェノール(121)

29について記載した方法に従い、改変を加えて表題化合物を調製した。冷却時、反応混合物を10%のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液でクエンチし、セライトのパッドを通して濾過した。EtOAcでパッドを洗浄した。分液漏斗に濾液を移し、各層を分離させた。有機相をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得た。EtOAc：ヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、化合物121を0.77g(85%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)：1.58 (m, 6H), 2.06 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 6.69 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

【0278】

ステップ4：エチル(2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(2,3-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペノエート(122)

前に30について記載したのと同様の方法で、表題化合物122(0.22g、70%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)：1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.59 (m, 6H), 2.10 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.38 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 15.9 Hz, 1H)。

【0279】

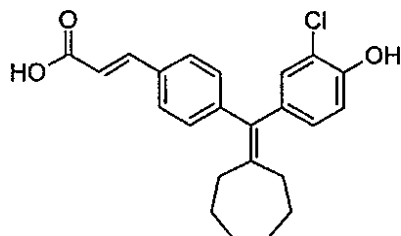
ステップ5：(2E)-3-{4-[シクロヘキシリデン(2,3-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペン酸(123)

前に31について記載したのと同様の方法で、表題化合物123(0.196g、98%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：1.53 (m, 6H), 2.03 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 6.45 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 10.31 (s, 1H), 12.35 (s, 1H)。LCMS (ESI)：m/z 393 (M + Na)<sup>+</sup>。

【0280】

実施例42(126)

【化50】



【0281】

ステップ1：4-[(4-ブロモフェニル)(シクロヘプチリデン)メチル]-2-クロロフェノール(124)

THF(40mL)に溶解した亜鉛華デンブ(1.35g、20.5mmol)の攪拌懸濁液に、窒素雰囲気下、室温にて、TiCl<sub>4</sub>(1.13mL、10.3mmol)をシリンジを通してゆっくりと添加した。混合物を2時間加熱還流した。THF(15mL)に溶解した(4-ブロモフェニル)(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)メタノン(105)(0.80g、2.57mmol)とシクロヘプタノン(0.89g、7.70mmol)の溶液



をこの混合物に添加した。反応混合物を1.5時間、窒素雰囲気下で撹拌しながら加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却させた。この反応混合物に、10%の $K_2CO_3$ 水溶液(40mL)をゆっくりと添加した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、EtOAc(100mL)でパッドを洗浄した。濾液を分液漏斗移し、各層を分離させた。水層をEtOAc(50mL)でさらに抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して褐色油状物として粗生成物を得た。ヘキサン:EtOAc(20:1)を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、黄色粘性油状物として化合物124を0.64g(64%)得た。 $^1H$  NMR(400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 1.50 (br s, 8H), 2.10 - 2.25 (m, 4H), 6.85 - 6.92 (m, 2H), 7.02 (br s, 1H), 7.07 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 10.1 (s, 1H)。LCMS (APCI):  $m/z$  413 ( $M + Na$ )<sup>+</sup>。

10

## 【0282】

ステップ2: エチル(2E)-3-{4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)(シクロヘプチリデン)メチル]フェニル}-2-プロペノエート(125)

丸底フラスコに、4-[(4-プロモフェニル)(シクロヘプチリデン)メチル]-2-クロロフェノール(124)(0.32g、0.82mmol)、アクリル酸エチル(0.90mL、8.17mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.060g、0.08mmol)、トリエチルアミン(0.60mL、4.08mmol)、およびDMF(10mL)を加えた。撹拌反応混合物を窒素雰囲気下、100℃にて一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却させ、水とEtOAc(100mL)を用いて分液漏斗に移した。各層を分離させ、有機相を水、塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して赤茶色の油状物を得た。ヘキサンから15% EtOAc:ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、無色の粘性油状物として化合物125を0.23g(69%)得た。 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ ): 1.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.58 (br s, 8H), 2.30 (br s, 4H), 4.25 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.42 (s, 1H), 6.39 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.90 - 7.00 (m, 2H), 7.10 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.65 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H)。LCMS (ESI):  $m/z$ , 433 ( $M + Na$ )<sup>+</sup>, 409 ( $M - H$ )<sup>-</sup>。

20

## 【0283】

ステップ3: (2E)-3-{4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)(シクロヘプチリデン)メチル]フェニル}-2-プロペン酸(126)

EtOH(6mL)およびTHF(6mL)の混合物に溶解したエチル(2E)-3-{4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)(シクロヘプチリデン)メチル]フェニル}-2-プロペノエート(125)(0.23g、0.56mmol)の溶液に、1NのNaOH水溶液(7mL)を添加した。この混合物を2時間60℃にて撹拌した。冷却時、混合物を2NのHCl水溶液でpH2に酸性化した。混合物をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で脱水した。濃縮により、淡褐色の泡状物を得た。ヘキサン(1%のMeOHを含有)を用いて摩砕し、白色固体(0.175g、82%)として化合物126を得た。mp 155~156℃。 $^1H$  NMR(400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 1.51 (br s, 8H), 2.10 - 2.30 (m, 4H), 6.45 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.80 - 6.95 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.14 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.52 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 10.08 (s, 1H), 12.33 (s, 1H)。LCMS (ESI):  $m/z$  383 ( $M + H$ )<sup>+</sup>,  $m/z$  381 ( $M - H$ )<sup>-</sup>。分析。 $C_{23}H_{23}ClO_3 \cdot 0.25 H_2O$ に対する計算値:C, 71.31; H, 6.11; 実測値:C, 71.26; H, 6.05。

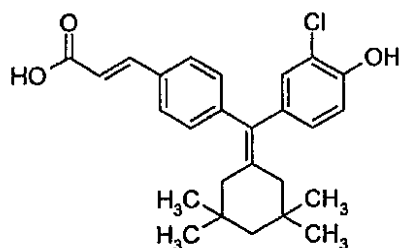
30

40

## 【0284】

実施例43(129)

## 【化51】



## 【0285】

ステップ1：4-[(4-ブロモフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]-2-クロロフェノール(127)

THF(20mL)に溶解した亜鉛華デンブ(0.59g、8.99mmol)の攪拌懸濁液に、窒素雰囲気下、室温にて、 $\text{TiCl}_4$ (0.50mL、4.50mmol)をシリンジを通してゆっくりと添加した。この混合物を2時間加熱還流した。THF(6mL)中の(4-ブロモフェニル)(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)メタノン(105)(0.35g、1.12mmol)と3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノン(0.53g、3.37mmol)の溶液をこの混合物に添加した。反応混合物を1.5時間、窒素雰囲気下で攪拌しながら加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却させた。反応混合物に10%の $\text{K}_2\text{CO}_3$ 水溶液(20mL)をゆっくりと添加した。反応混合物をセライトのパッドを介して濾過し、EtOAc(50mL)でパッドを洗浄した。濾液を分液漏斗に移し、各層を分離させた。水層をEtOAc(25mL)でさらに抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して褐色油状物として粗生成物を得た。ヘキサン：EtOAc(30：1)を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによってこの粗生成物を精製し、淡黄色の粘性油状物として127を0.38g(78%)得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )： 0.91 (s, 6H), 0.93 (s, 6H), 1.29 (s, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.95 (s, 2H), 5.42 (s, 1H), 6.88 - 6.98 (m, 2H), 7.01 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H)。LCMS (ESI)： $m/z$  431 ( $\text{M} - \text{H}$ )<sup>-</sup>。

## 【0286】

ステップ2：エチル(2E)-3-{4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}-2-プロペノエート(128)

丸底フラスコに、4-[(4-ブロモフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]-2-クロロフェノール(127)(0.38g、0.88mmol)、アクリル酸エチル(0.96mL、8.80mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.062g、0.09mmol)、 $\text{Et}_3\text{N}$ (0.61mL、4.38mmol)、およびDMF(10mL)を加えた。この攪拌反応混合物を窒素雰囲気下、100℃にて一晩加熱した。反応混合物室温まで冷却させ、水およびEtOAc(100mL)を用いて分液漏斗に移した。各層を分離させ、有機相を水、塩水で洗浄し、脱水し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、濾液を濃縮して赤茶色油状物を得た。ヘキサンから15% EtOAc：ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによってこの粗生成物を精製し、黄色の粘性油状物として化合物128を0.26g(66%)得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )： 0.92 (s, 6H), 0.94 (s, 6H), 1.30 (s, 2H), 1.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.96 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 4.25 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.43 (s, 1H), 6.39 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.90 - 7.00 (m, 2H), 7.11 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.65 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H)。LCMS (ESI)： $m/z$ , 453 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>, 451 ( $\text{M} - \text{H}$ )<sup>-</sup>。

## 【0287】

ステップ3：(2E)-3-{4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}-2-プロペン酸(129)

EtOH(6mL)とTHF(6mL)の混合物に溶解したエチル(2E)-3-{4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}-2-プロペノエート

10

20

30

40

50

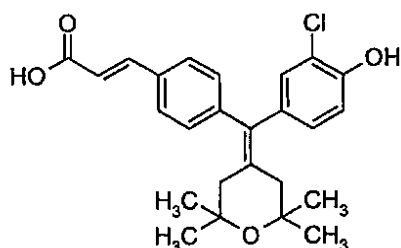
(128) (0.26g、0.57mmol)の溶液に、1NのNaOH水溶液(7mL)を添加した。この混合物を2時間、60にて攪拌した。冷却時、混合物を2NのHCl水溶液にてpH2になるまで酸性化した。混合物をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水した。濃縮し、ヘキサンを添加したところ、表題化合物129が淡黄色泡状物(0.24g、99%)として得られた。mp 111~114。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.86 (s, 6H), 0.88 (s, 6H), 1.25 (s, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.90 (s, 2H), 6.45 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.80 - 6.95 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 10.08 (s, 1H), 12.33 (s, 1H)。LCMS (ESI): m/z 423 (M - H)<sup>-</sup>。分析。C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>ClO<sub>3</sub>に対する計算値: C, 73.48; H, 6.88; 実測値: C, 73.18; H, 7.06。

10

【0288】

実施例44(132)

【化52】



20

【0289】

ステップ1: 4-[(4-プロモフェニル)(2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]-2-クロロフェノール(130)

THF(20mL)に溶解した亜鉛華デンプン(0.59g、8.99mmol)の攪拌懸濁液に、窒素雰囲気下、室温にて、TiCl<sub>4</sub>(0.50mL、4.50mmol)をシリンジを通してゆっくりと添加した。この混合物を2時間加熱還流した。THF(6mL)中に溶解した(4-プロモフェニル)(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)メタノン(105)(0.35g、1.12mmol)と2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン(0.54g、3.37mmol)の溶液をこの混合物に添加した。反応混合物を1.5時間、窒素雰囲気下で攪拌しながら加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却させた。この反応混合物に10%のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(20mL)を加えた。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、EtOAc(100mL)でパッドを洗浄した。この濾液を分液漏斗に移し、各層を分離させた。水層をEtOAc(25mL)でさらに抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して黄色の粘性油状物として粗生成物を得た。ヘキサンから15% EtOAc:ヘキサンまでの勾配で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによってこの粗生成物を精製し、黄色の粘性油状物として化合物130を0.47g(96%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.20 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 2.18 (s, 2H), 2.22 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 6.90 - 7.00 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H)。LCMS (ESI), m/z 433 (M - H)<sup>-</sup>。

30

【0290】

ステップ2: エチル(2E)-3-{4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)(2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]フェニル}-2-プロペノエート(131)

丸底フラスコに、4-[(4-プロモフェニル)(2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]-2-クロロフェノール(130)(0.47g、1.08mmol)、アクリル酸エチル(1.20mL、10.8mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.076g、0.11mmol)、Et<sub>3</sub>N(0.75mL、5.39mmol)、およびDMF(12mL)を加えた。攪拌反応混合物を窒素雰囲気下、100にて一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却させ、水およびEtOAc(100mL)を用いて分液漏斗に移した。各層を分離させ、有機相を水、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して褐色油状物を得た。ヘキサンから20% EtOAc:ヘキサンまでの勾配で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによってこの粗生成物を

40

50

精製し、黄色の粘性油状物として表題化合物を0.32g(65%)得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.21 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.22 (s, 2H), 2.23 (s, 2H), 4.26 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.47 (s, 1H), 6.41 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.90 - 7.00 (m, 2H), 7.11 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.46 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H)。LCMS (ESI),  $m/z$ , 455 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ , 453 ( $\text{M} - \text{H}$ ) $^-$ 。

## 【0291】

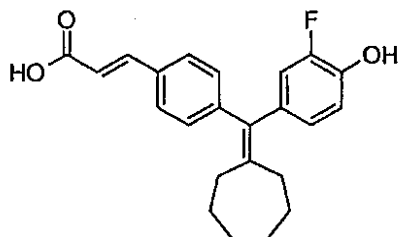
ステップ3: (2E)-3-{4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)(2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]フェニル}-2-プロペン酸(132)

EtOH(6mL)およびTHF(6mL)の混合物に溶解したエチル(2E)-3-{4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)(2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]フェニル}-2-プロペノエート(131)(0.32g、0.70mmol)の溶液に、1NのNaOH水溶液(7mL)を添加した。この混合物を2時間60 にて撹拌した。冷却時、この混合物を2NのHCl水溶液でpH2まで酸性化した。混合物をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水した。濃縮し、ヘキサンを添加することにより、表題化合物132が白色粉末(0.255g、85%)として得られた。mp 118~121。  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 1.10 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 2.11 (s, 2H), 2.13 (s, 2H), 6.47 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.85 - 7.00 (m, 2H), 7.08 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 10.15 (s, 1H), 12.36 (s, 1H)。LCMS (ESI):  $m/z$  425 ( $\text{M} - \text{H}$ ) $^-$ 。分析。 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClO}_4 \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O}$ に対する計算値: C, 69.74; H, 6.41; 実測値: C, 69.82; H, 6.56。

## 【0292】

実施例45(135)

## 【化53】



## 【0293】

ステップ1: 4-[(4-ブロモフェニル)(シクロヘプチリデン)メチル]-2-フルオロフェノール(133)

THF(20mL)に溶解した亜鉛華デンブ(0.54g、8.13mmol)の撹拌懸濁液に、窒素雰囲気下、室温にて、 $\text{TiCl}_4$ (0.45mL、4.07mmol)をシリンジを通してゆっくりと添加した。この混合物を2時間加熱還流した。THF(6mL)に溶解した(4-ブロモフェニル)(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メタノン(82)(0.30g、1.02mmol)とシクロヘプタノン(0.35g、3.05mmol)の溶液をこの混合物に添加した。反応混合物を1.5時間、窒素雰囲気下で撹拌しながら加熱還流した。この反応混合物を室温まで冷却させた。反応混合物に、10%の $\text{K}_2\text{CO}_3$ 水溶液(20mL)をゆっくり添加した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、EtOAc(100mL)でパッドを洗浄した。分液漏斗に濾液を移し、各層を分離させた。水層をEtOAc(25mL)でさらに抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して褐色油状物として粗生成物を得た。ヘキサン: EtOAc(100:0~20:1)を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによってこの粗生成物を精製し、黄色固体として化合物133を0.30g(79%)得た。mp 102~104。  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.56 (br s, 8 H), 2.20 - 2.35 (m, 4 H), 4.96 (br s, 1H), 6.75 - 6.86 (m, 2H), 6.90 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 7.39 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H)。LCMS (ES):  $m/z$  373 ( $\text{M} - \text{H}$ ) $^-$ 。

## 【0294】

ステップ2：エチル(2E)-3-{4-[(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)(シクロヘプチリデン)メチル]フェニル}-2-プロペノエート(134)

丸底フラスコに、4-[(4-プロモフェニル)(シクロヘプチリデン)メチル]-2-フルオロフェノール(133)(0.30g、0.80mmol)、アクリル酸エチル(0.88mL、8.00mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.056g、0.08mmol)、トリエチルアミン(0.56mL、4.00mmol)およびDMF(10mL)を加えた。攪拌反応混合物を窒素雰囲気下、100 にて一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却させ、水およびEtOAc(100mL)を用いて分液漏斗に移した。各層を分離させ、有機相を水、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して赤茶色油状物を得た。ヘキサンから15% EtOAc：ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、無色の粘性油状物として化合物134を0.22g(70%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)： 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.57 (br s, 8H), 2.25 - 2.35 (m, 4H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.99 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.75 - 6.88 (m, 2H), 6.91 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H)。LCMS (ES)：m/z, 395 (M + H)<sup>+</sup>, 393 (M - H)<sup>-</sup>。

10

## 【0295】

ステップ3：(2E)-3-{4-[(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)(シクロヘプチリデン)メチル]フェニル}-2-プロペン酸(135)

EtOH(6mL)とTHF(6mL)の混合物中に溶解したエチル(2E)-3-{4-[(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)(シクロヘプチリデン)メチル]フェニル}-2-プロペノエート(134)(0.22g、0.56mmol)の溶液に、1NのNaOH水溶液(7mL)を添加した。この混合物を2時間60 にて攪拌した。冷却時、2NのHCl水溶液を用いてこの混合物をpH2まで酸性化した。混合物をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水した。濃縮により、淡褐色の泡状物が得られた。これをヘキサン(1%のMeOHを含有)で摩砕し、浅黄色固体(0.171g、84%)として化合物135を得た。mp 164~165 。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)： 1.51 (br s, 8H), 2.10 - 2.30 (m, 4H), 6.45 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.70 - 6.78 (m, 1H), 6.80 - 6.90 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 9.74 (s, 1H), 12.35 (s, 1H)。LCMS (ES)：m/z 367 (M + H)<sup>+</sup>, m/z 365 (M - H)<sup>-</sup>。分析。C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>FO<sub>3</sub>・0.1 H<sub>2</sub>Oに対する計算値：C, 75.02；H, 6.35；実測値：C, 74.93；H, 6.44。

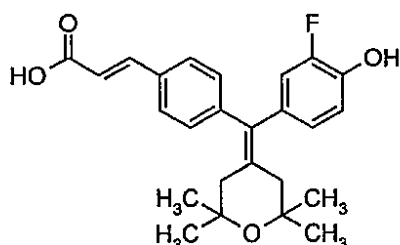
20

30

## 【0296】

実施例46(138)

## 【化54】



40

## 【0297】

ステップ1：4-[(4-プロモフェニル)(2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルリデン)メチル]-2-フルオロフェノール(136)

THF(20mL)に溶解した亜鉛華デンブun(0.54g、8.13mmol)の攪拌懸濁液に、窒素雰囲気下、室温にて、TiCl<sub>4</sub>(0.45mL、4.07mmol)をシリンジを通してゆっくりと添加した。この混合物を2時間加熱還流した。THF(6mL)に溶解した(4-プロモフェニル)(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メタノン(82)(0.30g、1.02mmol)と2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4

50

H-ピラン-4-オン(0.49g、3.05mmol)の溶液をこの混合物に添加した。反応混合物を1.5時間、窒素雰囲気下で撹拌しながら加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却させた。反応混合物に10%の $K_2CO_3$ 水溶液(20mL)をゆっくりと添加した。この反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、EtOAc(100mL)でパッドを洗浄した。濾液を分液漏斗に移し、各層を分離させた。水層をEtOAc(25mL)でさらに抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して黄色の油状物として粗生成物を得た。ヘキサンから15% EtOAc : ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、黄色泡状物として化合物136を0.40g(94%)得た。 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ ) : 1.20 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 2.18 (s, 2H), 2.23 (s, 2H), 5.04 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.80 - 6.88 (m, 2H), 6.93 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 2H)。LCMS (ES) : m/z 417 (M - H)<sup>-</sup>。

10

## 【 0 2 9 8 】

ステップ2 : エチル(2E)-3-{4-[(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)(2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]フェニル}-2-プロペノエート(137)

丸底フラスコに、4-[(4-プロモフェニル)(2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]-2-フルオロフェノール(136)(0.40g、0.95mmol)、アクリル酸エチル(1.05mL、9.54mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.067g、0.10mmol)、 $Et_3N$ (0.70mL、4.77mmol)およびDMF(12mL)を加えた。この撹拌反応混合物を窒素雰囲気下、100 にて一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却させ、水およびEtOAc(100mL)を用いて分液漏斗に移した。各層を分離させ、有機相を水、塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して褐色油状物を得た。ヘキサンから20% EtOAc : ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、淡黄色泡状物として表題化合物137を0.31g(74%)得た。 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ ) :

20

1.21 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.22 (s, 2H), 2.24 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.44 (br s, 1H), 6.40 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.80 - 6.90 (m, 2H), 6.93 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 15.9 Hz, 1H)。LCMS (ES) : m/z, 439 (M + H)<sup>+</sup>, 437 (M - H)<sup>-</sup>。

## 【 0 2 9 9 】

ステップ3 : (2E)-3-{4-[(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)(2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]フェニル}-2-プロペン酸(138)

30

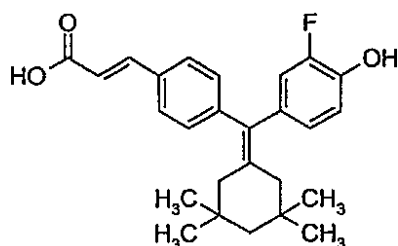
EtOH(6mL)およびTHF(6mL)の混合物中に溶解したエチル(2E)-3-{4-[(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)(2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]フェニル}-2-プロペノエート(137)(0.30g、0.68mmol)の溶液に、1NのNaOH水溶液(7mL)を添加した。混合物を2時間、60 にて撹拌した。冷却時、混合物を2NのHCl水溶液によりpH2まで酸性化した。この混合物をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で脱水した。濃縮し、ヘキサンを添加することにより、表題化合物138がオフホワイト色の固体(0.227g、81%)として得られた。mp 125~128 。 $^1H$  NMR(400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) : 1.10 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 2.10 (s, 2H), 2.14 (s, 2H), 6.47 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.75 - 6.80 (m, 1H), 6.82 - 6.95 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 9.80 (s, 1H), 12.36 (s, 1H)。LCMS (ES) : m/z 409 (M - H)<sup>-</sup>。分析。 $C_{25}H_{27}FO_4 \cdot 0.4 H_2O$ に対する計算値 : C, 71.89 ; H, 6.71 ; 実測値 : C, 71.88 ; H, 6.92。

40

## 【 0 3 0 0 】

実施例47(141)

## 【化55】



## 【0301】

ステップ1：4-[(4-プロモフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]-2-フルオロフェノール(139)

THF(20mL)に溶解した亜鉛華デンブ(0.54g、8.13mmol)の攪拌懸濁液に、窒素雰囲気下、室温にて、 $\text{TiCl}_4$ (0.45mL、4.07mmol)をシリンジを通してゆっくりと添加した。この混合物を2時間、加熱還流した。THF(6mL)に溶解した(4-プロモフェニル)(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メタノン(82)(0.30g、1.02mmol)および3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノン(0.48g、3.05mmol)の溶液をこの混合物に添加した。反応混合物を1時間、窒素雰囲気下で攪拌しながら加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却させた。この反応混合物に、10%の $\text{K}_2\text{CO}_3$ 水溶液(20mL)をゆっくりと加えた。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、EtOAc(100mL)でパッドを洗浄した。濾液を分液漏斗に移し、各層を分離させた。水層をEtOAc(25mL)でさらに抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して黄色油状物として粗生成物を得た。ヘキサン：EtOAc(100：0～30：1)を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、淡黄色の粘性油状物として化合物139を0.33g(78%)得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )：0.91 (s, 6H), 0.93 (s, 6H), 1.29 (s, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 4.99 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 6.78 - 6.87 (m, 2H), 6.90 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.40 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H)。LCMS (ES)： $m/z$  415 ( $\text{M} - \text{H}$ )<sup>-</sup>。

## 【0302】

ステップ2：エチル(2E)-3-{4-[(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}-2-プロペノエート(140)

丸底フラスコに、4-[(4-プロモフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]-2-フルオロフェノール(139)(0.33g、0.79mmol)、アクリル酸エチル(0.87mL、7.90mmol)、ジクロロピス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.056g、0.08mmol)、 $\text{Et}_3\text{N}$ (0.55mL、3.95mmol)およびDMF(10mL)を加えた。攪拌反応混合物を窒素雰囲気下、100にて一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却させ、水およびEtOAc(100mL)を用いて分液漏斗に移した。各層を分離させ、有機相を水、塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して褐色油状物を得た。ヘキサンから15% EtOAc：ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、淡黄色の粘性油状物として化合物140を0.235g(68%)得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )：0.92 (s, 6H), 0.94 (s, 6H), 1.29 (s, 2H), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.95 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 4.25 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.98 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 6.39 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.80 - 6.95 (m, 3H), 7.16 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.65 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H)。LCMS (ES)： $m/z$ , 437 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>, 435 ( $\text{M} - \text{H}$ )<sup>-</sup>。

## 【0303】

ステップ3：(2E)-3-{4-[(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}-2-プロペン酸(141)

EtOH(6mL)およびTHF(6mL)の混合物に溶解したエチル(2E)-3-{4-[(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}-2-プロペノエート(140)(0.235g、0.54mmol)の溶液に、1NのNaOH水溶液(7mL)を添加した。混合物を2

10

20

30

40

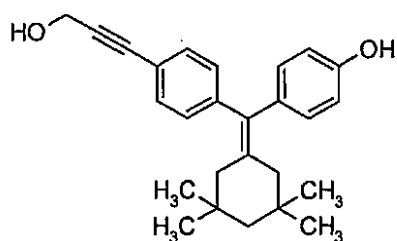
50

時間、60 にて攪拌した。冷却時、混合物を2NのHCl水溶液でpH2まで酸性化した。混合物をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水した。濃縮し、ヘキサンを添加することにより、浅黄色固体(0.182g、83%)として化合物141を得た。mp 193~195 。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.87 (s, 6H), 0.89 (s, 6H), 1.25 (s, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.91 (s, 2H), 6.45 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.76 (dd, J<sub>1</sub> = 8.2 Hz, J<sub>2</sub> = 1.6 Hz, 1H), 6.80 - 6.92 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 9.72 (s, 1H), 12.32 (s, 1H)。LCMS (ES) : m/z 407 (M - H)<sup>-</sup>。分析。C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>FO<sub>3</sub> · 1/6 H<sub>2</sub>Oに対する計算値 : C, 75.89 ; H, 7.19 ; 実測値 : C, 75.91 ; H, 7.17。

【 0 3 0 4 】

実施例48(145)

【化 5 6】



【 0 3 0 5 】

ステップ1 : (4-ヨードフェニル)[4-(メチルオキシ)フェニル]メタノン(142)

4-ヨード安息香酸(3.0g、11.58mmol)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)中に懸濁した。塩化オキサリル(2.20mL、23.71mmol)を滴下添加し、続いてDMFを3滴添加した。この反応混合物を3時間、室温にて攪拌した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>および過剰の塩化オキサリルは真空下で除去した。残渣をアニソール(1.70mL、15.41mmol)を含むCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(35mL)中に溶解した。氷浴中で冷却させ、AlCl<sub>3</sub>(2.40g、17.78mmol)を分けて添加した。混合物を3時間0 にて攪拌し、氷を入れた1NのHCl(50mL)に注ぎ入れ、混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×100mL)で抽出した。合わせたCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>抽出物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液および塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して褐色固体を得た。粗生成物を加熱したヘキサンで摩砕し、淡いベージュ色の固体として化合物142を3.91g(98%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 3.89 (s, 3H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H)。LCMS (APCI) : m/z, 339 (M + H)<sup>+</sup>。

【 0 3 0 6 】

ステップ2 : (4-ヒドロキシフェニル)(4-ヨードフェニル)メタノン(143)

(4-ヨードフェニル)[4-(メチルオキシ)フェニル]メタノン(142)(1.50g、4.44mmol)とAlCl<sub>3</sub>(2.40g、17.74mmol)の混合物を1.5時間ベンゼン(50mL)中で還流し、次いで、氷浴中で0 まで冷却させた。水(50mL)をゆっくりと添加し、エーテル(2×100mL)でその混合物を抽出した。合わせたエーテル抽出物を水、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水した。濃縮と熱したヘキサンによる摩砕により、淡褐色の固体として表題化合物を1.36g(95%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 5.37 (br s, 1H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H)。LCMS (ESI) : m/z, 325 (M + H)<sup>+</sup>, 323 (M - H)<sup>-</sup>。

【 0 3 0 7 】

ステップ3 : 4-[(4-ヨードフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(144)

THF(75mL)に溶解した亜鉛華デンプン(2.20g、33.6mmol)の攪拌懸濁液に、窒素雰囲気下、室温にて、TiCl<sub>4</sub>(1.85mL、16.8mmol)をシリンジを通してゆっくりと添加した。混合物を2時間加熱還流した。THF(20mL)に溶解した(4-ヒドロキシフェニル)(4-ヨードフェニル)メタノン(143)(1.36g、4.20mmol)と3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノン(1.98g、12

10

20

30

40

50



.6mmol)の溶液をこの混合物に添加した。反応混合物を25分間窒素雰囲気下で撹拌しながら加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却させた。この反応混合物に、10%の $K_2CO_3$ 水溶液(75mL)を添加した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、EtOAc(200mL)でパッドを洗浄した。濾液を分液漏斗に移し、各層を分離させた。水層をEtOAc(50mL)でさらに抽出した。合わせた有機相を水、塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して黄色油状物として粗生成物を得た。ヘキサンから15% EtOAc : ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、固体残渣を得た。これを熱したヘキサンで摩砕し、白色固体として化合物144を1.03g(55%)得た。mp 148 ~ 149 。 $^1H$  NMR(400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) : 0.86 (s, 6H), 0.87 (s, 6H), 1.23 (s, 2H), 1.85 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 6.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.85 - 6.95 (m, 4H), 7.61 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 9.29 (s, 1H)。LCMS (ESI) :  $m/z$  445 (M - H)<sup>-</sup>。

10

## 【0308】

ステップ4 : 4-[4-(3-ヒドロキシ-1-プロピン-1-イル)フェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチルフェノール(145)

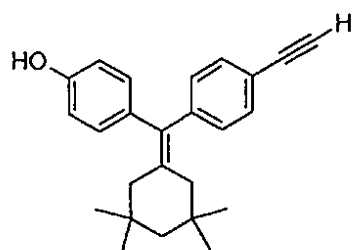
DMF(3mL)中の4-[4-(4-ヨードフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(144)(0.17g、0.38mmol)の脱気溶液に、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (27mg、0.04mmol)、 $CuI$ (8mg、0.04mmol)、 $N,N$ -ジイソプロピルエチルアミン(0.30mL、1.71mmol)、およびプロパルギルアルコール(45  $\mu$ L、0.76mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(15mL)および水(5mL)中に注ぎ入れ、EtOAc(3  $\times$  50mL)で抽出した。合わせた有機相を水、塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して褐色油状物として粗生成物を得た。ヘキサンから30% EtOAc : ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、浅黄色固体として化合物145を0.106g(74%)得た。mp 141 ~ 142 。 $^1H$  NMR(400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) : 0.85 (s, 6H), 0.87 (s, 6H), 1.23 (s, 2H), 1.85 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 4.25 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 5.28 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.10 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 9.29 (s, 1H)。LCMS (ESI) :  $m/z$  375 (M + H)<sup>+</sup>, 373 (M - H)<sup>-</sup>。分析。 $C_{26}H_{30}O_2 \cdot 0.1 H_2O$ に対する計算値 : C, 82.98 ; H, 8.09 ; 実測値 : C, 82.88 ; H, 8.19。

20

## 【0309】

実施例49(147)

## 【化57】



## 【0310】

ステップ1 : 4-((3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン){4-[(トリメチルシリル)エチニル]フェニル}メチルフェノール(146)

DMF(8mL)に溶解した4-[4-(4-ヨードフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(144)(0.305g、0.68mmol)の脱気溶液に、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (48mg、0.07mmol)、 $CuI$ (13mg、0.07mmol)、 $N,N$ -ジイソプロピルエチルアミン(0.55mL、3.10mmol)およびトリメチルシリルアセチレン(0.12mL、0.82mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(20mL)および水(10mL)へ注ぎ入れ、EtOAc(2  $\times$  50mL)で抽出した。合わせた有機相を水、塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で脱水し、濾過し、濾液を濃縮し、暗褐色油状物として粗生成物を得た。ヘキサンから15% EtOAc : ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、淡褐色固体を得た。これを

40

50

冷却ヘキサンで洗浄し、オフホワイト色の固体として表題化合物146を0.18g(64%)得た。  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.22 (s, 9H), 0.89 (s, 6H), 0.92 (s, 6H), 1.27 (s, 2H),  
 1.91 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 4.55 (br s, 1H), 6.72 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.00 (d,  
 $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H)。LCMS (ESI):  $m/z$  415 ( $M - H$ ) $^-$ 。

## 【0311】

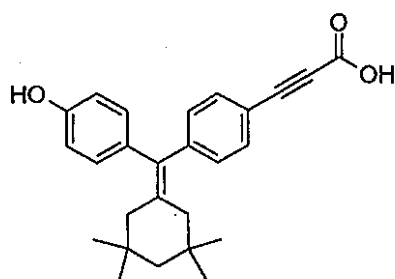
ステップ2: 4-[(4-エチニルフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(147)

4-((3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン){4-[(トリメチルシリル)エチニル]フェニル}メチル)フェノール(146)(0.175g、0.42mmol)をMeOH(10mL)中に溶解させた。この溶液に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (0.18g、1.26mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水(10mL)に注ぎ入れ、EtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過し、濾液を濃縮し、褐色固体として粗生成物を得た。ヘキサンから15% EtOAc:ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、白色固体として表題化合物147を0.14g(97%)得た。mp 138~139。  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.91 (s, 6H), 0.92 (s, 6H), 1.28 (s, 2H), 1.93 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 3.03 (s, 1H), 4.55 (br s, 1H), 6.73 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.01 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H)。LCMS (ESI):  $m/z$  343 ( $M - H$ ) $^-$ 。

## 【0312】

実施例50(149)

## 【化58】



## 【0313】

ステップ1: エチル3-{4-[(4-[(エチルオキシ)カルボニル]オキシ}フェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}-2-プロピノエート(148)

トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(10mg、0.01mmol)およびP(o-トリル) $_3$ (14mg、0.04mmol)を、1時間、室温にて $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2mL)中で攪拌した。この混合物に、1,2,2,6,6-ペンタメチルピペリジン(0.15mL、0.81mmol)を加え、続いて、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2mL)に溶解した4-[(4-エチニルフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(147)(0.127g、0.37mmol)と触媒量のDMAPの溶液を添加した。得られた混合物を緩慢な還流下で加熱した。エチルクロロホルメート(0.12mL、1.18mmol)を滴下添加した。反応混合物を40℃にて一晩攪拌し、水の中に注ぎ入れ、EtOAc(2×30mL)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して褐色油状物として粗生成物を得た。ヘキサンから15% EtOAc:ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、黄色油状物として化合物148を88mg(49%)得た。  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.91 (s, 6H), 0.92 (s, 6H), 1.29 (s, 2H), 1.30 - 1.40 (m, 6H), 1.93 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 4.20 - 4.35 (m, 4H), 7.05 - 7.20 (m, 6H), 7.49 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H)。LCMS (ESI):  $m/z$  489 ( $M + H$ ) $^+$ 。

## 【0314】

ステップ2: 3-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}-2-プロピノ酸(149)

EtOH(4mL)およびTHF(4mL)の混合物に溶解したエチル3-{4-[(4-[(エチルオキシ)カルボ

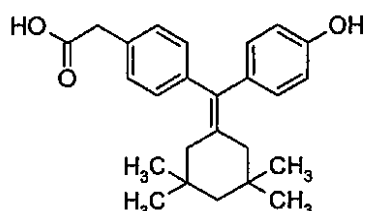
ニル]オキシ}フェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}-2-プロピノエート(148)(88mg、0.18mmol)の溶液に、1NのNaOH水溶液(5mL)を添加した。混合物を2時間、60にて攪拌した。冷却時、1NのHCl水溶液を用いて混合物をpH2に酸性化した。混合物をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水した。濃縮し、熱した1:1のヘキサン/エーテル(1%のメタノールを含有)を用いて摩砕することにより、白色固体として化合物149を35mg(50%)得た。mp 172~174 (dec.)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.86 (s, 6H), 0.87 (s, 6H), 1.24 (s, 2H), 1.85 (s, 2H), 1.91 (s, 2H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 9.31 (s, 1H), 13.73 (s, 1H)。C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>に対するHRMS (EI)計算値: 532.2829 (M<sup>+</sup>); 実測値: 532.1591。

10

【0315】

実施例51(154)

【化59】



20

【0316】

ステップ1: 4-[2-(メチルオキシ)-2-オキソエチル]安息香酸(150)

メタノール(30mL)中の4-(カルボキシメチル)安息香酸(2.43g、13.5mmol)の懸濁液に、塩化チオニル(50μL、0.67mmol)を添加した。反応混合物を5.5時間室温にて攪拌し、透明な溶液を得た。溶媒を減圧下で除去した。残渣をエーテル(100mL)中に入れ、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2×50mL)および水(30mL)で洗浄した。合わせたNaHCO<sub>3</sub>及び水抽出物を氷浴中で濃HClを用いて酸性化した。白色の沈澱を回収し、水で洗浄し、乾燥させて白色固体として化合物150を2.30g(88%)得た。この物質はそれ以上精製することなく用いた。mp 134~136。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.71 (s, 5H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 2H)。LCMS (ESI), m/z, 193 (M - H)<sup>-</sup>。

30

【0317】

ステップ2: メチル(4-{[4-(メチルオキシ)フェニル]カルボニル}フェニル)アセテート(151)

4-[2-(メチルオキシ)-2-オキソエチル]安息香酸(150)(1.0g、5.15mmol)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(25mL)中に溶解した。塩化オキサリル(0.92mL、10.3mmol)を滴下添加し、続いて、DMFを2滴添加した。反応混合物を2時間室温にて攪拌した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と過剰の塩化オキサリルを真空下で除去した。残渣をアニソール(0.74mL、6.70mmol)を含むCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mL)中に溶解した。氷浴中で冷却し、AlCl<sub>3</sub>(1.04g、7.73mmol)を分けて添加した。混合物を4時間0にて攪拌し、次いで、20分間室温で攪拌した。氷を入れた1NのHCl(25mL)に注ぎ入れ、混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×60mL)で抽出した。合わせたCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>抽出物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して黄色油状物を得た。ヘキサン:EtOAc(5:1)で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、無色油状物として化合物151を1.00g(68%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.71 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。LCMS (ESI): m/z, 285 (M + H)<sup>+</sup>, 283 (M - H)<sup>-</sup>。

40

【0318】

ステップ3: メチル{4-[(4-ヒドロキシフェニル)カルボニル]フェニル}アセテート(152)

メチル(4-{[4-(メチルオキシ)フェニル]カルボニル}フェニル)アセテート(151)(1.00g、3.52mmol)とAlCl<sub>3</sub>(1.90g、14.07mmol)の混合物を1時間ベンゼン(40mL)中で還流し、次

50

いで、氷浴中で0℃まで冷却させた。水(35mL)をゆっくりと添加し、混合物をエーテル(2×50mL、各々15mLのEtOAcを含む)で抽出した。合わせたエーテルの抽出物を水、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水した。濃縮により淡褐色の油状物が得られ、これをヘキサンから45% EtOAc：ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーにかけて精製し、無色油状物として化合物152を0.86g(90%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)： 3.71 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 5.63 (br s, 1H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H)。LCMS (ESI)：m/z 271 (M + H)<sup>+</sup>, 269 (M - H)<sup>-</sup>。

## 【0319】

ステップ4：メチル{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}アセテート(153)

THF(60mL)に溶解した亜鉛華デンプン(1.67g、25.45mmol)の攪拌懸濁液に、窒素雰囲気下、室温にて、TiCl<sub>4</sub>(1.40mL、12.72mmol)をシリンジを通してゆっくりと添加した。混合物を2時間加熱還流した。THF(20mL)に溶解したメチル{4-[(4-ヒドロキシフェニル)カルボニル]フェニル}アセテート(152)(0.86g、3.18mmol)と3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノン(1.50g、9.55mmol)の溶液をこの混合物に添加した。反応混合物を1.5時間、窒素雰囲気下で攪拌しながら加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却させた。この反応混合物に10%のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(60mL)をゆっくりと添加した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、EtOAc(150mL)でこのパッドを洗浄した。濾液を分液漏斗に移し、各層を分離させた。水層をEtOAc(50mL)でさらに抽出した。合わせた有機相を水、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮し、褐色油状物として粗生成物を得た。ヘキサンから20% EtOAc：ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、淡褐色の油状物を得た。これをヘキサン添加により固化した。この固体を熱したヘキサンで摩砕し、白色固体として153を0.90g(72%)得た。mp 154~155℃。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)： 0.91 (s, 6H), 0.92 (s, 6H), 1.27 (s, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.56 (br s, 1H), 6.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 2H)。LCMS (ESI)：m/z 393 (M + H)<sup>+</sup>, 391 (M - H)<sup>-</sup>。

## 【0320】

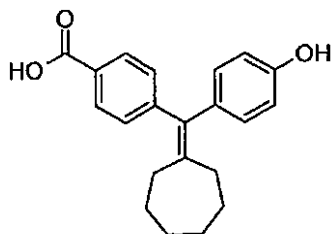
ステップ5：{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}酢酸(154)

EtOH(6mL)およびTHF(6mL)の混合物に溶解したメチル{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}アセテート(153)(0.20g、0.51mmol)の溶液に、1NのNaOH水溶液(7mL)を添加した。混合物を2時間60℃で攪拌した。冷却時、混合物を1NのHCl水溶液でpH2まで酸性化した。混合物をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水した。濃縮し、熱したヘキサン(1%のメタノール含有)を用いて摩砕することにより、表題化合物154が白色固体(0.185g、96%)として得られた。mp 220~221℃。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)： 0.86 (s, 6H), 0.87 (s, 6H), 1.23 (s, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 9.24 (s, 1H), 12.26 (s, 1H)。LCMS (ESI)：m/z 401 (M + Na)<sup>+</sup>, 377 (M - H)<sup>-</sup>。分析。C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>・1/6 H<sub>2</sub>Oに対する計算値：C, 78.71；H, 8.01；実測値：C, 78.73；H, 7.98。

## 【0321】

実施例52(155)

## 【化60】



## 【0322】

10

ステップ1：4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]安息香酸(155)

還流冷却器、磁気攪拌子および2ヶ所の窒素充填口を装備した三口丸底フラスコに、亜鉛華デンプン(0.39g、5.97mmol)および無水THF(15mL)を加えた。この攪拌懸濁液に、窒素雰囲気下、RTにて、 $\text{TiCl}_4$ (0.31mL、0.54g、2.83mmol)をシリンジを通してゆっくりと添加した(注： $\text{TiCl}_4$ 添加によりかなりの煙霧の発生あり。 $\text{TiCl}_4$ 添加中、2ヶ所の窒素充填口を利用して、生じ得る一時的な圧力上昇を調節した)。反応混合物を2.5時間、窒素雰囲気下で攪拌しながら加熱還流した。THF(15mL)に溶解したシクロヘプタノン(0.26mL、0.25g、2.23mmol)およびメチル4-[(4-ヒドロキシフェニル)カルボニル]ベンゾエート(24)(0.19g、0.74mmol)溶液に、反応混合物を添加した。攪拌反応混合物を2時間、窒素雰囲気下で加熱還流した。油浴を取り除き、反応混合物を室温まで冷却させた。攪拌反応混合物に $\text{H}_2\text{O}$ (5mL)を添加し、次いで10%の $\text{K}_2\text{CO}_3$ 水溶液(5mL)を添加した。クエンチした反応混合物を $\text{H}_2\text{O}$ およびEtOAcを用いてセライトのパッドを通して濾過した。濾液を分液漏斗に移し、各層を分離させた。有機相を脱水し( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、濾液を濃縮し、黄色液体として粗生成物を得た。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ：MeOHの勾配(100：0～95：5)を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を部分的に精製し、無色油状物として不純物を含むメチルエステル0.228gを得た。THF(3mL)およびEtOH(3mL)に溶解したメチル4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]ベンゾエート(0.23g)の溶液に、窒素雰囲気下、RTにて1NのNaOH(6mL)を添加した。攪拌反応混合物を4時間、窒素雰囲気下で85℃にて加熱した。油浴を取り外し、反応混合物をRTにて一晩放置した。この反応混合物を真空内で部分的に濃縮し、THFとEtOHを除去した。この塩基性水溶液に1NのHClを添加して、pHを1以下(リトマス紙による判定)にした。この混濁した酸性水溶液混合物を $\text{H}_2\text{O}$ および $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を用いて分液漏斗に移し、各層を分離させた。有機相を脱水し( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、濾液を濃縮し、白色固体として粗生成物を得た。C-18カラムと、変性剤として0.05%TFAとともに $\text{CH}_3\text{CN}$ ： $\text{H}_2\text{O}$ 勾配(50：50～100：0)を用いる逆相分取HPLCによって粗生成物を精製し、白色固体として表題化合物155を0.070g(2ステップ以上で29%)を得た。 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )：1.51 (m, 8 H), 2.17 (m, 2 H), 2.24 (m, 2 H), 6.66 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 6.91 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.21 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 7.84 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 9.31 (s, 1 H), 12.81(s, 1 H)。 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_3$ に対するHRMS (ESI)計算値：321.1491(M - H)<sup>-</sup>。実測値：321.1513。

20

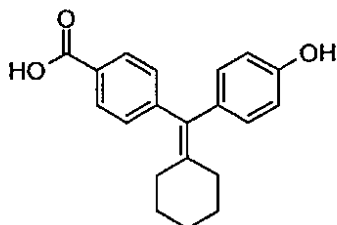
30

## 【0323】

40

実施例53(157)

## 【化61】



50

## 【0324】

ステップ1：メチル4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]ベンゾエート(156)

三口丸底フラスコに、亜鉛華デンプン(0.40g、6.12mmol)と無水THF(15mL)を加えた。この攪拌懸濁液に、窒素雰囲気下、RTにて、 $\text{TiCl}_4$ (0.32mL、0.55g、2.9mmol)をシリンジによりゆっくりと添加した。反応混合物を2時間、加熱還流した。無水THF(5mL)に溶解したシクロヘキサノン(0.24mL、0.227g、2.3mmol)およびメチル4-[(4-ヒドロキシフェニル)カルボニル]ベンゾエート(24)(0.20g、0.78mmol)の溶液をこの反応混合物に添加した。反応混合物を2時間加熱還流した。油浴を取り外し、反応混合物をRTまで冷却させた。反応混合物に $\text{H}_2\text{O}$ (5mL)を添加し、次いで10%の $\text{K}_2\text{CO}_3$ (5mL)を添加した。クエンチンした反応混合物を $\text{H}_2\text{O}$ とEtOAcを用いてセライトのパッドを通して濾過した。濾液を分液漏斗に移し、各層を分離させた。有機相を脱水し( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、濾液を濃縮し、黄色油状物として粗生成物を得た。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH 勾配(100 : 0 ~ 95 : 5)を用いてシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、白色固体として化合物156を0.176g(70%)得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) : 1.53 (m, 6 H), 2.10 (m, 2 H), 2.17 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 9.34 (s, 1 H)。

10

## 【0325】

ステップ2：4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]安息香酸(157)

THF(3mL)およびEtOH(3mL)に溶解したメチル4-[シクロヘキシリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]ベンゾエート(156)(0.175g、0.54mmol)の溶液に、RTで1NのNaOH(6mL)を添加した。反応混合物を2時間、窒素雰囲気下で85 ~ 90 °にて加熱した。油浴を取り外し、反応混合物をRTまで冷却した。この反応混合物を真空内で部分的に濃縮し、THFとEtOHを除去した。塩基性水溶液混合物を $\text{H}_2\text{O}$ で希釈し、1NのHClを用いてpHを1以下(リトマス紙で判定)に調節した。この酸性水溶液混合物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2×)で抽出した。有機抽出物を合わせ、脱水し( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、濾液を濃縮し、白色固体として化合物157を0.087g(52%)得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) : 1.53 (m, 6 H), 2.11 (m, 2 H), 2.17 (m, 2 H), 6.67 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 9.35 (s, 1 H), 12.81 (br s, 1)。LRMS (ESI) : m/z 307 (M - H)<sup>-</sup>。

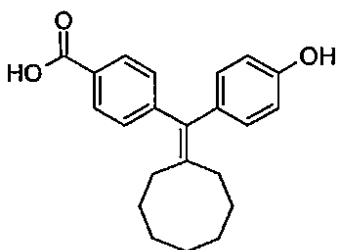
20

30

## 【0326】

実施例54(159)

## 【化62】



40

## 【0327】

ステップ1：メチル4-[シクロオクチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]ベンゾエート(158)

三口丸底フラスコに、亜鉛華デンプン(0.40g、6.12mmol)を添加し、次いで無水THF(15mL)を添加した。この攪拌懸濁液に、窒素雰囲気下、RTにて、 $\text{TiCl}_4$ (0.32mL、0.55g、2.9mmol)をゆっくりと添加した。反応混合物を2時間、加熱還流した。この反応混合物に、無水THF(5mL)に溶解したメチル4-[(4-ヒドロキシフェニル)カルボニル]ベンゾエート(24)(0.193g、0.75mmol)とシクロオクタノン(0.31g、2.46mmol)の溶液を添加した。反応混合物を2時間、窒素雰囲気下で加熱還流した。油浴を取り外し、反応混合物をRTまで冷却させ

50

た。反応混合物にH<sub>2</sub>O(5mL)を添加し、次いで10%のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5mL)を添加した。反応混合物をH<sub>2</sub>OとEtOAcを用いてセライトのパッドを通して濾過した。濾液を分液漏斗に移し、各層を分離させた。有機相を脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濾液を濃縮して黄色油状物を得た。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH勾配(100 : 0 ~ 95 : 5)を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、油状物として化合物158を0.159g(60%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.36 - 1.54 (m, 8 H), 1.59 (m, 2 H), 2.14 (m, 2 H), 2.20 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 6.67 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 9.30 (s, 1 H)。

## 【0328】

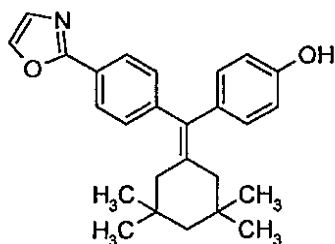
ステップ2 : 4-[シクロオクチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]安息香酸(159)

メチル4-[シクロオクチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]ベンゾエート(158)(0.159g、0.45mmol)にTHF(3mL)およびEtOH(3mL)を添加し、次いで1NのNaOH(6mL)を添加した。攪拌反応混合物を2時間、窒素雰囲気下で85~90℃にて加熱した。油浴を取り外し、反応混合物をRTまで冷却させた。反応混合物を真空内で部分的に濃縮し、THFとEtOHを除去した。塩基性水溶液混合物に水を加えた。この塩基性水溶液のpHを1NのHClを用いて1以下(リトマス紙による)に調節した。酸性水溶液混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×)で抽出した。有機抽出物を合わせ、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濾液を真空内で濃縮して粗生成物を得た。変性剤としての0.05%TFAとともにCH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O勾配(50 : 50 ~ 100 : 0)を用いるC-18カラムを使用して逆相分取HPLCにより粗生成物を精製し、白色固体として化合物0.075g(49%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.38 - 1.56 (m, 8 H), 1.60 (m, 2 H), 2.15 (m, 2 H), 2.21 (m, 2 H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 9.30 (s, 1 H), 12.81 (s, 1 H)。分析。C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>に対する計算値 : C, 78.54 ; H, 7.19。実測値 : C, 78.29 ; H, 7.17。

## 【0329】

実施例55(160)

## 【化63】



## 【0330】

ステップ1 : 4-[4-(1,3-オキサゾール-2-イル)フェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(160)

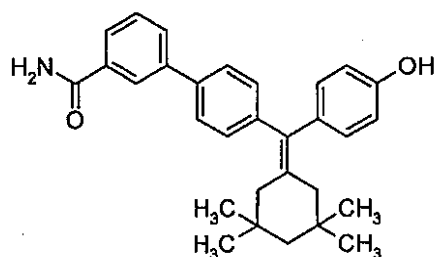
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)中の4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]安息香酸(26)(0.373g、1.02mmol)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下、RTにて、塩化オキサリル(0.15mL、0.218g、1.72mmol)をシリンジを通して滴下添加し、次いでDMF(4滴)を添加した。DMFの添加時には泡が発生した。数分後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)を添加し、反応混合物を0.5時間、窒素雰囲気下でRTにて攪拌した。反応混合物を真空内で濃縮し、残渣にトルエンを添加した。真空内でトルエンを除去し、粗製酸塩化物を得た。この粗製酸塩化物にテトラメチレンスルホン(3mL)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.38g、2.75mmol)および1H-1,2,3-トリアゾール(0.065mL、0.077g、1.12mmol)を添加した。この攪拌反応混合物を窒素雰囲気下、140℃にて一晩加熱した。油浴を取り外し、反応混合物をRTまで冷却させた。粗製反応混合物をSiO<sub>2</sub>プレカラムにかけ、ヘキサン : EtOAc勾配(100 : 0 ~ 50 : 50)を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって表題化合物を部分的に精製し、粘性の黄色油状物として不純物を含んだ生成物を0.072g得た。C-18カラムと、変性剤としての0.05%TFAと

もに $\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O}$ 勾配(75 : 25 ~ 100 : 0)を用いる逆相分取HPLCによりこの不純物を含む生成物を精製し、オフホワイト色の固体として化合物160を0.023g(6%)得た。 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) : 0.87 (s, 6 H), 0.89 (s, 6 H), 1.26 (s, 2 H), 1.89 (s, 2 H), 1.93 (s, 2 H), 6.67 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 6.95 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.27 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 7.34 (s, 1 H), 7.89 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 8.18 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H)。 $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NO}_2$ に対するHRMS (ESI)計算値 : 388.2277(M+H)<sup>+</sup>。実測値 : 388.2288。

【 0 3 3 1 】

実施例56(161)

【化 6 4】



【 0 3 3 2 】

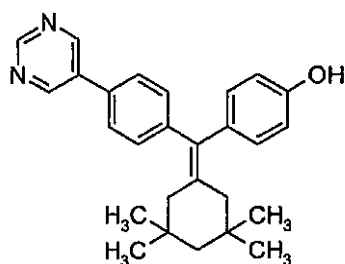
ステップ1 : 4'-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]-3-ビフェニルカルボキサミド(161)

丸底フラスコに、4-[(4-プロモフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(14)(85%純度 - 15%の3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノンを含む)(0.10g、0.21mmol)、ベンズアミド3-ボロン酸(0.095g、0.58mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.025g、0.022mmol)、2Mの $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (3mL)、およびエチレンジグリコールジメチルエーテル(5mL)を加えた。攪拌反応混合物を3時間、窒素雰囲気下で加熱還流した。油浴を取り外し、この反応混合物をRTまで冷却させた。反応混合物を $\text{H}_2\text{O}$ と $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の間に分配した。有機相を分離させて、 $\text{H}_2\text{O}$ 、次いで塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で脱水し、濾過し、濾液を濃縮し、暗褐色油状物として粗生成物を得た。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH}$ 勾配(100 : 0 ~ 98 : 2)を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を部分的に精製し、不純物を含む生成物0.074g得た。変性剤としての0.05%TFAとともに $\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O}$ 勾配(50 : 50 ~ 100 : 0)を用いる逆相分取HPLCによってこの不純物を含む生成物を精製し、白色固体として化合物161を0.024g(26%)得た。 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) : 0.89 (s, 12 H), 1.26 (s, 2 H), 1.93 (s, 4 H), 6.67 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 6.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.22 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.39 (br s, 1 H), 7.50 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 7.63 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 7.80 (m, 2 H), 8.06 (br s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 9.27 (s, 1 H)。 $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{NO}_2$ に対するHRMS (ESI)計算値 : 440.2590(M+H)<sup>+</sup>。実測値 : 440.2604。

【 0 3 3 3 】

実施例57(162)

【化 6 5】



【 0 3 3 4 】



ステップ1：4-[4-(5-ピリミジニル)フェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(162)

丸底フラスコに、4-(4-プロモフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(14)(85%純度 - 15%の3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノンを含む)(0.116g、0.25mmol)、ピリミジン-5-ボロン酸(0.103g、0.83mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.025g、0.022mmol)、2MのNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3mL)、およびエチレングリコールジメチルエーテル(8mL)を加えた。攪拌反応混合物を3.5時間、窒素雰囲気下で加熱還流した。油浴を取り外し、反応混合物をRTまで冷却させた。反応混合物を分液漏斗に移し、H<sub>2</sub>OとEtOAcの間に分配した。有機相を分離させ、水相をEtOAcで抽出した。有機抽出物を合わせ、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を真空内で濃縮して褐色油状物を得た。ヘキサン：EtOAc勾配(100：0～90：10)を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を部分的に精製し、不純物を含む生成物を得た。C-18カラムと、変性剤としての0.05%TFAとともにCH<sub>3</sub>CN：H<sub>2</sub>O勾配(75：25～100：0)を用いる逆相分取HPLCによってこの不純物を含む生成物を精製し、白色固体として化合物162を0.045g(45%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)： 0.89 (s, 12 H), 1.26 (s, 2 H), 1.93 (s, 4 H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 9.11 (s, 2 H), 9.14 (s, 1 H), 9.29 (s, 1 H)。C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>Oに対するHRMS (ESI)計算値：399.2436(M+H)<sup>+</sup>。実測値：399.2437。

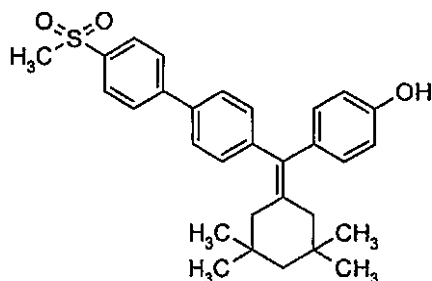
10

【0335】

実施例58(163)

【化66】

20



30

【0336】

ステップ1：4-[4'-(メチルスルホニル)-4-ビフェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(163)

丸底フラスコに、4-(4-プロモフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(14)(85%純度 - 15%の3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノンを含む)(0.117g、0.25mmol)、4-(メタンスルホニル)ベンゼンボロン酸(0.165g、0.82mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.026g、0.023mmol)、2MのNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3mL)、およびエチレングリコールジメチルエーテル(8mL)を加えた。攪拌反応混合物を3.5時間、窒素雰囲気下で加熱還流した。油浴を取り外し、反応混合物をRTまで冷却させた。反応混合物を分液漏斗に移し、H<sub>2</sub>OとEtOAcの間に分配した。有機相を分離させ、水相をEtOAcで抽出した。有機抽出物を合わせ、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を真空内で濃縮して褐色油状物を得た。ヘキサン：EtOAc勾配(100：0～75：25)を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、白色固体として化合物163を0.063g(53%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)： 0.89 (s, 12 H), 1.26 (s, 2 H), 1.93 (s, 4 H), 3.23 (s, 3 H), 6.67 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 9.29 (s, 1 H)。C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>O<sub>3</sub>Sに対するHRMS (ESI)計算値：473.2150(M - H)<sup>-</sup>。実測値：473.2168。

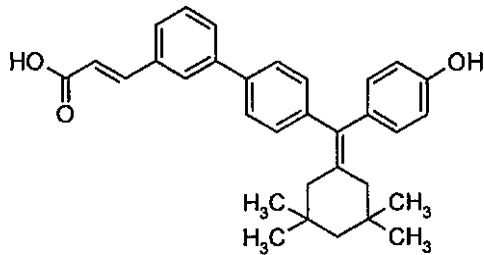
40

【0337】

50

## 実施例59(164)

## 【化67】



10

## 【0338】

ステップ1: (2E)-3-{4'-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]-3-ピフェニル}-2-プロペン酸(164)

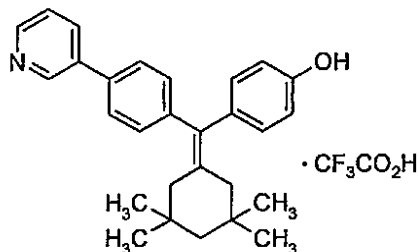
丸底フラスコに、4-[(4-プロモフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(14)(85%純度 - 15%の3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノンを含む)(0.117g、0.25mmol)、3-(2-カルボキシビニル)ベンゼンボロン酸(0.117g、0.61mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.026g、0.022mmol)、2Mの $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (3 mL)、およびエチレングリコールジメチルエーテル(8mL)を加えた。攪拌反応混合物を3時間、窒素雰囲気下で加熱還流した。油浴を取り外し、反応混合物をRTまで冷却させた。反応混合物を分液漏斗に移し、 $\text{H}_2\text{O}$ とEtOAcの間に分配した。有機相を分離させ、脱水し( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、濾液を真空内で濃縮して油状物を得た。 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 勾配(75:25~100:0)および変性剤としての0.05%のTFAを用いるC-18カラムの逆相分取HPLCによって粗生成物を精製し、オフホワイト色の固体として化合物164を0.046g(39%)得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0.89 (s, 12 H), 1.26 (s, 2 H), 1.93 (s, 4 H), 6.63 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1 H), 6.67 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 6.95 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.20 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.46 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 7.65 (m, 5 H), 7.95 (s, 1 H), 9.27 (s, 1 H), 12.39 (br s, 1 H)。分析。 $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{O}_3 \cdot 0.25 \text{H}_2\text{O}$ に対する計算値: C, 81.58; H, 7.38。実測値: C, 81.62; H, 7.33。

20

## 【0339】

## 実施例60(165)

## 【化68】



40

## 【0340】

ステップ1: 4-[(4-(3-ピリジニル)フェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノールトリフルオロアセテート(165)

丸底フラスコに、4-[(4-プロモフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(14)(85%純度 - 15%の3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノンを含む)(0.10g、0.21mmol)、ピリジン-3-ボロン酸(0.077g、0.63mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.028g、0.024mmol)、2Mの $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (3mL)、およびエチレングリコールジメチルエーテル(8mL)を加えた。攪拌反応混合物を3時間、窒素雰囲気下で加熱還流した。油浴を取り外し、反応混合物をRTまで冷却させた。反応混合物を分液漏斗に移

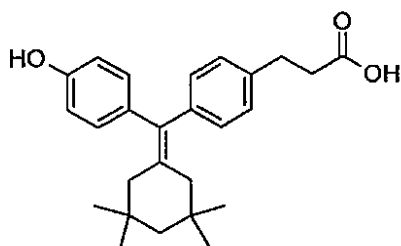
50

し、H<sub>2</sub>OとEtOAcの間に分配した。有機相を分離させ、塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を真空内で濃縮して褐色～オレンジ色の油状物を得た。C-18カラムと、変性剤として0.05%TFAを使用するCH<sub>3</sub>CN：H<sub>2</sub>O勾配(50：50～100：0)を用いて、逆相分取HPLCによって粗生成物を精製し、オフホワイト色の固体として化合物165を0.018g(17%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)： 0.89 (s, 12 H), 1.26 (s, 2 H), 1.93 (s, 4 H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.60 (m, 1 H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 8.24 (br d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.60 (d, J = 4.6 Hz, 1 H), 8.95 (m, 1 H), 9.29 (br s, 1 H)。C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>NOに対するHRMS (ESI)計算値：398.2484(M + H)<sup>+</sup>。実測値：398.2484。

【0341】

実施例61(170)

【化69】



【0342】

ステップ1：4-[3-(メチルオキシ)-3-オキソプロピル]安息香酸(166)

メタノール(20mL)に溶解した3-(4-カルボキシフェニル)プロピオン酸(2.0g、10.1mmol)の懸濁液に、塩化チオニル(38L、0.50mmol)を添加した。反応混合物を16時間、室温にて攪拌し、透明な溶液を得た。溶媒を減圧下で除去した。残渣をエーテル(100mL)中にとり、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2×50mL)および水(50mL)で洗浄した。合わせたNaHCO<sub>3</sub>と水抽出物を氷浴中、濃HClで酸性化した。沈殿した白色固体を回収し、水で洗浄し、乾燥させ、オフホワイト色の固体として化合物166を1.76g(84%)得た。この物質はそれ以上精製することなく用いた。mp 146～148。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)： 2.66 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 2H)。LCMS (ES), m/z, 209 (M + H)<sup>+</sup>, 207 (M - H)<sup>-</sup>。

【0343】

ステップ2：メチル3-(4-{[4-(メチルオキシ)フェニル]カルボニル}フェニル)プロパノエート(167)

4-[3-(メチルオキシ)-3-オキソプロピル]安息香酸(166)(1.0g、4.80mmol)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(25mL)中に溶解した。塩化オキサリル(0.86mL、9.61mmol)を滴下添加し、次いでDMFを2滴添加した。反応混合物を2時間、室温にて攪拌した。塩化メチレンと過剰の塩化オキサリルを真空下で除去した。残渣をアニソール(1.05 mL、9.60mmol)を含むCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mL)中に溶解させた。氷浴で冷却し、AlCl<sub>3</sub>(0.97g、7.20mmol)を分けて添加した。混合物を3.5時間0で攪拌し、次いで、1.5時間室温にて攪拌した。氷を入れた1NのHCl(25mL)に注ぎ入れ、混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×50mL)で抽出した。合わせたCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>抽出物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液および塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して褐色油状物を得た。ヘキサン：EtOAc(8：1～5：1)で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、綿様の白色固体として表題化合物167を0.90g(63%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)： 2.68 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。LCMS (ESI)：m/z 299 (M + H)<sup>+</sup>。

【0344】

ステップ3：メチル3-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)カルボニル]フェニル}プロパノエート(168)

10

20

30

40

50

メチル3-(4-{[4-(メチルオキシ)フェニル]カルボニル}フェニル)プロパノエート(167)(0.45g、1.51mmol)と $\text{AlCl}_3$ (0.82g、6.03mmol)の混合物を1時間ベンゼン(20mL)中で還流し、次いで、氷浴中で0℃まで冷却させた。水(15mL)をゆっくりと添加し、混合物をエーテル(2×50mL)で抽出した。合わせたエーテル抽出物を水、塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水した。濃縮することにより淡褐色の油状物を得た。ヘキサンから45% EtOAc：ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによりこれを精製し、無色油状物として表題化合物168を0.41g(96%)得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )： 2.68 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 5.44 (s, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。LCMS (ESI)：m/z 285 (M + H)<sup>+</sup>, m/z 283 (M - H)<sup>-</sup>。

10

## 【0345】

ステップ4：メチル3-{4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}プロパノエート(169)

THF(30mL)に溶解した亜鉛華デンプン(0.76g、11.54mmol)の攪拌懸濁液に、窒素雰囲気下、室温にて、 $\text{TiCl}_4$ (0.64mL、5.77mmol)をシリンジを通してゆっくりと添加した。この混合物を2時間還流で加熱した。THF(10mL)に溶解したメチル3-{4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)カルボニル]フェニル}プロパノエート(168)(0.41g、1.44mmol)と3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノン(0.68g、4.33mmol)の溶液をこの混合物に添加した。反応混合物を2時間、窒素雰囲気下で攪拌しながら加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却させた。反応混合物に10%の $\text{K}_2\text{CO}_3$ (30mL)水溶液をゆっくりと添加した。この反応混合物をセライトの

20

## 【0346】

ステップ5：3-{4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}プロパン酸(170)

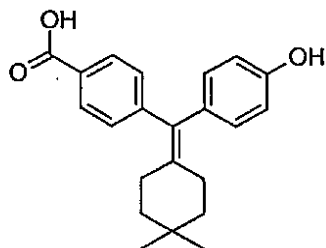
EtOH(6mL)およびTHF(6mL)の混合物に溶解したメチル3-{4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}プロパノエート(169)(0.20g、0.49mmol)の溶液に、1NのNaOH水溶液(7mL)を加えた。この混合物を2時間、60℃にて攪拌した。冷却時、混合物を1NのHCl水溶液を用いてpH2に酸性化した。この混合物をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水した。濃縮し、熱したヘキサン(1%メタノールを含有)により摩砕することにより、白色固体(0.177g、92%)として表題化合物170を得た。mp 243~244℃。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )： 0.91 (s, 6H), 0.92 (s, 6H), 1.29 (s, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.98 (s, 2H), 2.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H)。LCMS (ESI)：m/z 393 (M + H)<sup>+</sup>, m/z 391 (M - H)<sup>-</sup>。

40

## 【0347】

実施例62(172)

## 【化70】



## 【0348】

10

ステップ1: 4-[(4,4-ジメチル-シクロヘキシリデン)-(4-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-安息香酸メチルエステル(171)

無水テトラヒドロフラン(9mL)に溶解した亜鉛華デンプン(0.26g、4.01mmol)のスラリーに、四塩化チタン(0.21mL、1.95mmol)をゆっくりと添加した。反応混合物を2.5時間加熱還流し、無水テトラヒドロフラン(9mL)に溶解した4,4-ジメチル-シクロヘキサノン(0.2g、1.58mmol)と4-(4-ヒドロキシ-ベンゾイル)-安息香酸メチルエステル(24)(0.135g、0.53mmol)の溶液を加えた。反応混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却させ、水(5mL)を添加し、次いで10%の $K_2CO_3$ (5mL)を添加した。反応混合物をセライトのパッドを介して濾過し、EtOAcでパッドを洗浄した。濾液を分液漏斗に移し、各層を分離させた。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で脱水し、濃縮した。この粗製物質をシリカに充填し、ヘキサン:EtOAc勾配(100:0~80:20)を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、油状物として表題化合物171を0.162g(88%)得た。 $^1H$  NMR(400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 0.93 (s, 6 H), 1.31 - 1.33 (m, 4 H), 2.12 - 2.19 (m, 4 H), 3.81 (s, 3 H), 6.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 6.84 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 7.18 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 7.86 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 9.36 (s, 1 H)。

20

## 【0349】

ステップ2: 4-[(4,4-ジメチル-シクロヘキシリデン)-(4-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]安息香酸(172)

4-[(4,4-ジメチル-シクロヘキシリデン)-(4-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]安息香酸メチルエステル(171)(0.16g、0.457mmol)を含有するエタノール(2mL)とTHF(2mL)の溶液に、1NのNaOH(4mL)を添加した。反応混合物を4時間、65 で加熱した。反応混合物を部分的に濃縮し、EtOHとTHFを除去した。塩基性水溶液混合物にpHが1以下になるまで(リトマス紙による)1NのHClを添加した。酸性水溶液をジクロロメタンで抽出し、有機抽出物を塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で脱水し、濾過して濃縮した。粗製物質をジクロロメタンで摩砕し、濾過し、乾燥させて白色粉末として表題化合物172を0.132g(85%)得た。 $^1H$  NMR(400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 0.93 (s, 6 H), 1.32 (s, 4 H), 2.12 - 2.19 (m, 4 H), 6.66 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 6.84 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.14 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 7.83 (d,  $J = 8$  Hz, 2 H), 9.33 (s, 1 H), 12.74 (s, 1 H)。 $C_{22}H_{23}O_3$ に対するHRMS (ESI)計算値: 335.1647(M - H)<sup>-</sup>。実測値: 335.1640。

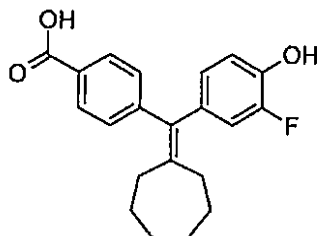
30

## 【0350】

40

実施例63(174)

## 【化71】



50

## 【 0 3 5 1 】

ステップ1: 4-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-安息香酸メチルエステル(173)

ジクロロメタン(10mL)に溶解した $\text{AlCl}_3$ (2.01g、15.1mmol)の氷冷スラリーに、ジクロロメタン(5mL)中の4-クロロカルボニル-安息香酸メチルエステル(2g、10.1mmol)をゆっくりと添加した。反応混合物を氷浴中で20分間攪拌し、次いで、ジクロロメタン(5mL)に溶解した2-フルオロアニソール(1.4mL、12.1mmol)を添加した。この反応混合物を20時間、室温にて攪拌した。反応混合物を氷冷した1NのHCl(10mL)中に注ぎ入れ、混合物を15分間攪拌した。反応混合物を分液漏斗に移し、各層を分離させた。水層をジクロロメタンで抽出し、有機抽出物を合わせて塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過し、濃縮した。この粗製固体を熱したヘキサンで摩砕し、濾過し、ヘキサンで洗浄し、白色粉末として化合物173を0.5g(17%)得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 3.89 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 7.32 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 7.57 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.59 - 7.63 (m, 1 H), 7.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 8.04 (s, 1 H), 8.10 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H)。

10

## 【 0 3 5 2 】

ステップ2: 4-[シクロヘプチリデン-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-安息香酸(174)

$\text{AlCl}_3$ (0.97g、7.28mmol)をトルエン(8mL)中の4-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-安息香酸メチルエステル(173)(0.50g、1.73mmol)の溶液に投入漏斗を通して分けながら添加した。反応混合物を20時間還流で加熱し、RTまで冷却させた。この反応混合物に水(10mL)をゆっくりと添加した。反応混合物を分液漏斗に移し、EtOAcで抽出し、有機抽出物を塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過し、濃縮して固体を得た。得られた固体をジクロロメタンで摩砕した。懸濁液を濾過し、濾過した固体を乾燥させた。 $^1\text{H NMR}$ およびLCMS (ESI)によると、4-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-ベンゾイル)-安息香酸と4-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-ベンゾイル)-安息香酸メチルエステルの混合物として粗生成物が0.37g得られた。この粗生成物はそれ以上精製することなく用いた。無水THF(11mL)中の亜鉛華デンプン(0.67g、10.3mmol)のスラリーに、窒素雰囲気下、RTにて、 $\text{TiCl}_4$ (0.55mL、4.99mmol)をゆっくりと添加した。反応混合物を2.5時間、加熱還流した。この反応混合物に、無水テトラヒドロフラン(11mL)に溶解したシクロヘプタノン(0.48mL、4.05mmol)と、前述の4-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-ベンゾイル)-安息香酸および4-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-ベンゾイル)-安息香酸メチルエステルの混合物(0.37g)の溶液を加えた。反応混合物を2時間、窒素雰囲気下で加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、水(15mL)を添加し、次いで10%の $\text{K}_2\text{CO}_3$ (15mL)を加えた。反応物をセライトのパッドを通して濾過し、EtOAcでパッドを洗浄した。濾液を分液漏斗に移し、各層を分離させた。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過し、濃縮した。この粗製物質をシリカゲルに充填し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH勾配(100:0~98:2)を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって部分的に精製した。 $^1\text{H NMR}$ によると、不純物を含む表題化合物(0.15g)と不純物を含む4-[シクロヘプチリデン-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-安息香酸メチルエステル(0.22g)が得られた。C-18カラムと、変性剤としての0.05%のTFAともに $\text{CH}_3\text{CN}$ : $\text{H}_2\text{O}$ 勾配(50:50~100:0)を用いる逆相分取HPLCによって不純物を含む安息香酸を精製し、黄色の非晶質固体として化合物174を0.072g(4-(3-フルオロ-4-メトキシベンゾイル)-安息香酸メチルエステルベースで12%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.51 (m, 8 H), 2.16 (m, 2 H), 2.18 (m, 2 H), 6.71 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1 H), 6.75 - 6.88 (m, 2 H), 7.21 (d,  $J = 8$  Hz, 2 H), 7.85 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 9.76 (s, 1 H), 12.84 (s, 1 H)。 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FO}_3$ に対するHRMS (ESI)計算値: 339.1396(M - H)<sup>-</sup>。実測値: 339.1411。

20

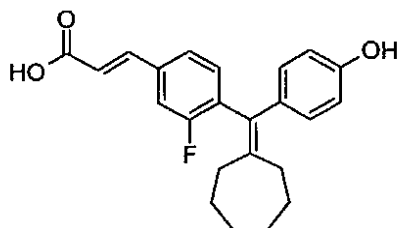
30

40

## 【 0 3 5 3 】

実施例64(177)

## 【化72】



## 【0354】

10

ステップ1: 4-[(4-ブromo-2-フルオロ-フェニル)-シクロヘプチリデン-メチル]フェノール(175)

無水テトラヒドロフラン(50mL)に溶解したZn粉末(3.4g、51.5mmol)のスラリーに、窒素雰囲気下、室温にて、TiCl<sub>4</sub>(2.7mL、25.1mmol)をゆっくりと添加した。反応混合物を2.5時間、加熱還流した。反応混合物に無水テトラヒドロフラン(50mL)に溶解したシクロヘプタノン(2.4mL、20.3mmol)と(4-ブromo-2-フルオロ-フェニル)-(4-ヒドロキシ-フェニル)-メタノン(76)(2g、6.78mmol)の溶液を添加した。反応混合物を2時間、加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、次いで水(40mL)を添加し、続けて10%のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(40mL)を加えた。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、EtOAcでパッドを洗浄した。濾液を分液漏斗に移し、各層を分離させた。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過、濃縮した。この粗製物質をシリカゲルに充填し、ヘキサン:EtOAc勾配(100:0~90:10)を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物175を2.24g(88%)得た。<sup>1</sup>H NMRは、この生成物が3%以下のシクロヘプタノンを含むことを示す。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.43 - 1.50 (m, 8 H), 2.05 - 2.08 (m, 2 H), 2.23 - 2.24 (m, 2 H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.14, (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.32 - 7.35 (m, 1 H), 7.44 - 7.47 (m, 1 H), 9.33 (s, 1 H)。

20

## 【0355】

ステップ2: 3-{4-[シクロヘプチリデン-(4-ヒドロキシ-フェニル)メチル]-3-フルオロ-フェニル}-アクリル酸エチルエステル(176)

30

DMF(27mL)に溶解した4-[(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-シクロヘプチリデン-メチル]-フェノール(175)(1.0g、2.66mmol)の溶液に、アクリル酸エチル(2.9mL、26.6mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.187g、0.266mmol)およびEt<sub>3</sub>N(2.2mL、15.99mmol)を加えた。反応混合物を20時間、100 に加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水(10mL)およびEtOAc(20mL)で希釈した。水溶液混合物を分液漏斗に移し、各層を分離させた。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過、濃縮した。この粗製物質をシリカゲルに充填し、ヘキサン:EtOAc勾配(100:0~90:10)を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、油状物として表題化合物176を0.85g(81%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.48 - 1.51 (m, 8 H), 2.07 - 2.10 (m, 2 H), 2.25 (s, 2 H), 4.13 - 4.18 (m, 2 H), 6.61 - 6.66 (m, 3 H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.56 - 7.60 (m, 2 H), 9.32 (s, 1 H)。

40

## 【0356】

ステップ3: 3-{4-[シクロヘプチリデン-(4-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-3-フルオロ-フェニル}-アクリル酸(177)

THF(10mL)およびエタノール(10mL)中の3-{4-[シクロヘプチリデン-(4-ヒドロキシ-フェニル)-メチル]-3-フルオロ-フェニル}-アクリル酸エチルエステル(176)(0.8g、2.15mmol)の溶液に、1Nの水酸化ナトリウム(21mL)を加えた。反応混合物を2.5時間、65 に加熱した。反応混合物を部分的に濃縮してEtOHとTHFを除去した。この塩基性水溶液混合物に、pHが1以下になるまで(リトマス紙による)1NのHClを添加した。この酸性水溶液をジクロ

50

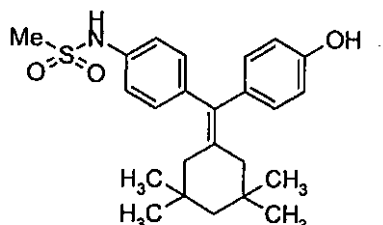
ロメタンで抽出し、有機抽出物を塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過、濃縮した。この粗製物質をジクロロメタンで摩砕し、濾過し、乾燥させて、白色粉末として化合物177を0.065g(10%)得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.51 (b, 8 H), 2.09 (m, 2 H), 2.25 (m, 2 H), 6.52 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1 H), 6.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 6.92 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.19 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 7.43 - 7.49 (m, 1 H), 7.51 - 7.53 (m, 2 H), 9.32 (s, 1 H), 12.43 (s, 1 H)。 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FO}_3$ に対するHRMS (ESI)計算値: 365.1553(M - H) $^-$ 。実測値: 365.1543。

## 【 0 3 5 7 】

実施例65(181)

## 【 化 7 3 】

10



## 【 0 3 5 8 】

ステップ1: (4-アミノ-フェニル)-(4-メトキシ-フェニル)-メタノン(178)

20

亜ジチオン酸ナトリウム(8.1g、46.6mmol)を、95%のエタノール(73mL)に溶解した4-メトキシ-4-ニトロベンゾフェノン(3g、11.66mmol)のスラリーに加え、20時間、加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮してエタノールを除去した。濃縮した物質をEtOAcと水の間で分配し、各層を分離させた。水層をEtOAcで抽出し、有機抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過し、濃縮して、油状物を得た。これを放置することにより固化させた。100:0~99:1の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH勾配を用いるフラッシュクロマトグラフィーによってこの固体を精製し、白色粉末として表題化合物178を1.72g(65%)得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 3.81 (s, 3 H), 6.04 (s, 2 H), 6.57 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 7.02 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 7.47 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 7.60 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H)。

30

## 【 0 3 5 9 】

ステップ2: N-[4-(4-メトキシ-ベンゾイル)-フェニル]メタンスルホンアミド(179)

塩化メタンスルホニル(0.15mL、1.94mmol)を無水ジクロロメタン(5mL)に溶解した(4-アミノ-フェニル)-(4-メトキシ-フェニル)-メタノン(178)(0.4g、1.76mmol)とピリジン(0.16mL、1.94mmol)の氷冷溶液にゆっくりと加えた。反応混合物を20時間室温にて攪拌し、次いで、EtOAcおよび水で希釈した。各層を分離させ、EtOAcで水層を抽出した。有機抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過、濃縮して固体として化合物179を0.5g(93%)得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 3.11 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 7.06 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 7.30 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 7.68 - 7.72 (m, 4 H), 10.31 (s, 1 H)。

40

## 【 0 3 6 0 】

ステップ3: N-{4-[(4-メトキシ-フェニル)-(3,3,5,5-テトラメチル-シクロヘキシリデン)-メチル]フェニル}-メタンスルホンアミド(180)

四塩化チタン(0.66mL、6.06mmol)を無水THF(14mL)に溶解したZn粉末(0.81g、12.4mmol)のスラリーにゆっくりと添加した。反応混合物を2.5時間、加熱還流した。無水THF(14mL)中の3,3,5,5-テトラメチル-シクロヘキサノン(0.86mL、4.91mmol)とN-[4-(4-メトキシベンゾイル)-フェニル]-メタンスルホンアミド(179)(0.5g、1.64mmol)の溶液をこの反応混合物に添加し、さらに2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、水(10mL)で希釈し、続いて10%の $\text{K}_2\text{CO}_3$ (10mL)で希釈した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、EtOAcでパッドを洗浄した。濾液を分液漏斗に移し、各層を分離させた。水層をEtO

50



Acで抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過し、濃縮した。この粗製物質をシリカゲルに充填し、ヘキサン：EtOAc勾配(100：0～60：40)を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、白色固体として表題化合物180を0.5g(71%)得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )： 0.87 (s, 6 H), 0.87 (s, 6 H), 1.24 (s, 2 H), 1.88 - 1.89 (m 4 H), 2.95 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 6.83 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 7.03 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 7.08 (m, 4 H), 9.66 (s, 1 H)。

## 【0361】

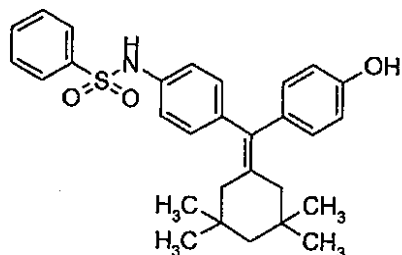
ステップ4：N-{4-[(4-ヒドロキシ-フェニル)-(3,3,5,5-テトラメチル-シクロヘキシリデン)-メチル]フェニル}-メタンスルホンアミド(181)

無水ジクロロメタン(20mL)に溶解したN-{4-[(4-メトキシ-フェニル)-(3,3,5,5-テトラメチル-シクロヘキシリデン)-メチル]-フェニル}-メタンスルホンアミド(180)(0.25g、0.585mmol)の溶液に、 $-5 \sim 0$ にて、 $\text{BBr}_3$ (ジクロロメタン中1N)(1.75mL、1.75mmol)をゆっくりと加えた。この反応混合物を3時間室温下、 $-5 \sim 0$ にて攪拌した。反応混合物を氷上に注ぎ入れ、数分間攪拌した。クエンチした反応混合物を分液漏斗に移し、各層を分離させた。水層をEtOAcで抽出し、有機抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で脱水し、濾過、濃縮してオフホワイト色の固体を得た。この固体をヘキサンで、続いてジクロロメタンで摩砕した。生成物を濾過し、メタノールで洗浄し、乾燥させて白色粉末として化合物181を0.174g(72%)得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )： 0.86 (s, 12 H), 1.23 (s, 2 H), 1.86 (s, 2 H), 1.89 (s, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 6.64 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 6.90 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.06 (s, 2 H), 7.07 (s, 2 H), 9.25 (s, 1 H), 9.64 (s, 1 H)。 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{S}$ に対するHRMS (ESI)計算値：412.1946(M - H) $^-$ 。実測値：412.1942。

## 【0362】

実施例66(184)

## 【化74】



## 【0363】

ステップ1：N-[4-(4-メトキシ-ベンゾイル)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミド(182)

塩化ベンゼンスルホニル(0.26mL、2.03mmol)を、無水ジクロロメタン(5mL)に溶解した(4-アミノ-フェニル)-(4-メトキシ-フェニル)-メタノン(178)(0.42g、1.85mmol)とピリジン(0.16mL、2.03mmol)の氷冷溶液にゆっくりと加えた。反応混合物を20時間室温にて攪拌し、次いで、EtOAcと水を間に分配した。各層を分離させ、水層をEtOAcで抽出した。有機抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過、濃縮して固体を得た。この固体を熱したジクロロメタンとメタノールから再結晶化させ、表題化合物182を0.451g(66%)得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )： 3.82 (s, 3 H), 7.03 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 7.22 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 7.57 - 7.65 (m, 7 H), 7.84 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 10.87 (s, 1 H)。

## 【0364】

ステップ2：N-{4-[(4-メトキシ-フェニル)-(3,3,5,5-テトラメチル-シクロヘキシリデン)-メチル]-フェニル}-ベンゼンスルホンアミド(183)

四塩化チタン(0.50mL、4.53mmol)を、無水テトラヒドロフラン(10mL)中の亜鉛華デンプン(0.61g、9.31mmol)のスラリーにゆっくりと添加した。反応混合物を2.5時間、加熱還流した。無水テトラヒドロフラン(10mL)に溶解した3,3,5,5-テトラメチル-シクロヘキサノ



## 【 0 3 6 8 】

ステップ2：(4-プロモ-3-フルオロフェニル)(4-ヒドロキシフェニル)メタノン(186)ベンゼン(80mL)中の(4-プロモ-3-フルオロフェニル)[4-(メチルオキシ)フェニル]メタノン(185)(3.20g、10.4mmol)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下、室温にて、粉末投入漏斗を通してAlCl<sub>3</sub>(5.91g、44.2mmol、4.3当量)をゆっくりと添加した。攪拌反応混合物を窒素雰囲気下で3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却させ、次いで、1NのHCl(150mL)と氷(300g)の混合物に注ぎ入れた。クエンチした反応混合物を分液漏斗に移し、EtOAc(200mL)を加えた。有機相を分離させ、EtOAcで水相を抽出した。有機相を塩水(200mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、真空内で濾液を濃縮し、褐色固体を3.44g得た。トルエンから結晶化することにより、褐色の結晶固体として表題化合物186を2.68g(88%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)： 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.89 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 10.54 (s, 1 H)。

10

## 【 0 3 6 9 】

ステップ3：4-[(4-プロモ-3-フルオロフェニル)(シクロヘプチリデン)メチル]フェノール(187)

無水THF(20mL)に溶解した亜鉛華デンプン(0.90g、13.8mmol)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下、室温にて、TiCl<sub>4</sub>(0.75mL、1.3g、6.8mmol)をシリンジを通してゆっくりと添加した(注：TiCl<sub>4</sub>を添加した際、かなりの煙霧が生じた)。この反応混合物を2.25時間、窒素下で攪拌しながら加熱還流した。THF(10mL)に溶解した(4-プロモ-3-フルオロフェニル)(4-ヒドロキシフェニル)メタノン(186)(0.50g、1.7mmol)とシクロヘプタノン(0.6mL、0.57g、5.09mmol)の溶液を、シリンジを通してこの反応混合物に添加した。反応混合物を2時間加熱還流した。油浴を取り外し、反応混合物を室温まで冷却させた。この反応混合物にH<sub>2</sub>O(10mL)を添加し、続いて10%のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10mL)を添加した。クエンチした反応混合物をEtOAcおよびH<sub>2</sub>Oを用いてセライトのパッドを通して濾過した。EtOAcでパッドを洗浄し、濾液を分液漏斗に移した。各層を分離させ、有機相を週末にわたって室温に放置した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、真空内で濾液を濃縮して粗生成物を得た。ヘキサン：EtOAc勾配(100：0~50：50)を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、オフホワイト色の固体として化合物187を0.48g(75%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)： 1.50 (m, 8 H), 2.20 (m, 4 H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.88 (dd, J = 1.9 Hz, 8.3 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.08 (dd, J = 1.8 Hz, 10.0 Hz, 1 H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 9.33 (s, 1 H)。LRMS (ESI)：m/z 373 (M - H)。

20

30

## 【 0 3 7 0 】

ステップ4：(2E)-3-{4-[(シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-2-フルオロフェニル}-2-プロペン酸(188)

丸底フラスコに、4-[(4-プロモ-3-フルオロフェニル)(シクロヘプチリデン)メチル]フェノール(187)(0.21g、0.56mmol)、アクリル酸tert-ブチル(0.25mL、0.22g、1.7mmol)、パラジウム(II)アセテート(0.023g、0.10mmol)、トリエチルアミン(0.22mL、0.16g、1.6mmol)、P(o-トリル)<sub>3</sub>(0.071g、0.23mmol)および無水CH<sub>3</sub>CN(10mL)を加えた。攪拌した反応混合物を15時間、窒素雰囲気下で75℃にて加熱した。油浴を取り外し、反応混合物をRTまで冷却させた。薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：EtOAc(9：1))によると、出発原料のみが存在することが明らかであった。反応混合物を真空内で濃縮してオレンジ油状物を得た。この油状物に、アクリル酸tert-ブチル(0.82mL、0.72g、5.6mmol)、トリエチルアミン(0.40mL、0.29g、2.87mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.091g、0.13mmol)、および無水DMF(5mL)を加えた。攪拌反応混合物を窒素雰囲気下、110℃にて一晩加熱した。油浴を取り外し、暗褐色の反応混合物をRTまで冷却させた。反応混合物をEtOAcとH<sub>2</sub>Oの間に分配した。各層を分離させ、有機相をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、真空内で濾液を濃縮させて粗製アクリレートエステルを得た。ヘキサン：EtOAc勾配(100：0~50：50)を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによってアクリレート

40

50

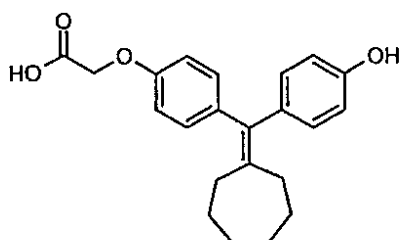
エステル中間体を精製し、不純物を含む1,1-ジメチルエチル(2E)-3-{4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-2-フルオロフェニル}-2-プロペノートを0.171g得た。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4mL)に溶解した不純物を含むアクリル酸tert-ブチルエステル(0.17g)の攪拌溶液に、RTにてトリフルオロ酢酸(2mL)を添加した。反応混合物を2.75時間、窒素雰囲気下、RTにて攪拌した。反応混合物を真空内で濃縮して粗製アクリル酸を得た。C-18カラムと変性剤としての0.05% TFAとともにCH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O勾配(75 : 25 ~ 100 : 0)を用いる逆相分取HPLCによって粗生成物を精製し、浅黄色固体として化合物188を0.080g(2ステップ以上で39%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.50 (m, 8 H), 2.21 (m, 4 H), 6.51 (d, J = 16.1 Hz, 1 H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.97 (m, 2 H), 7.58 (d, J = 16.1 Hz, 1 H), 7.72 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 9.32 (s, 1 H), 12.50 (br s, 1 H)。C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>Fに対するHRMS (ESI)計算値 : 365.1553(M - H)<sup>-</sup>。実測値 : 365.1570。

10

## 【 0 3 7 1 】

実施例68(191)

## 【 化 7 6 】



20

## 【 0 3 7 2 】

ステップ1 : 4,4'-(シクロヘプチリデンメタンジイル)ジフェノール(189)

THF(300mL)中の亜鉛華デンプン(15.0g、0.23mol)の攪拌懸濁液に、窒素雰囲気下、室温にて、TiCl<sub>4</sub>(12.5mL、0.115mol)をシリンジを通してゆっくりと添加した。反応混合物を1時間加熱還流した。THF(100mL)に溶解したビス(4-ヒドロキシフェニル)メタノン(4.9g、0.023mol)とシクロヘプタノン(7.74g、0.07mol)の溶液をこの反応混合物に添加した。反応混合物をさらに2時間、窒素雰囲気下で攪拌しながら加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却させた。反応混合物を10%のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(1L)に注ぎ入れた。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、EtOAcでパッドを洗浄した。濾液を分液漏斗に移し、各層を分離させた。EtOAc(4 × 250mL)で水相をさらに抽出した。合わせた有機相を塩水(2 × 100mL)で洗浄し、脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、次いで、減圧下で濃縮させ、金色~黄色の油状物として粗生成物を得た。溶離液としてヘキサン : EtOAc(100 : 0 ~ 50 : 50)を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、白色固体として表題化合物189を6.75g(99%)得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.21 (s, 2H), 6.84 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 6.63 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.19 (br s, 4H), 1.48 (br s, 8H)。LCMS (ESI) : m/z 294(M + H)<sup>+</sup>。

30

## 【 0 3 7 3 】

ステップ2 : エチル({4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}オキシ)アセテート(190)

4,4'-(シクロヘプチリデンメタンジイル)ジフェノール(189)(1.176g、4mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.692g、5mmol)、およびアセトン(100mL)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下、室温にて、プロモEtOAc(0.664mL、6mmol)を添加した。反応混合物を3時間還流し、次いでRT温まで冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、ヘキサンおよびEtOAc(19 : 1 ~ 4 : 1)を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、白色固体として表題化合物190を0.440g(29%)と、白色固体としてジアルキル化生成物0.408g(22%)を得た。また、約0.40gの出発原料189も回収された。エチル({4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}オキシ)アセテートに関するデータ : <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :

40

50

7.28 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.28 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.31 (br s, 4H), 1.58 (br s, 8H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS (ESI) : m/z 403 (M + Na)<sup>+</sup>。

【0374】

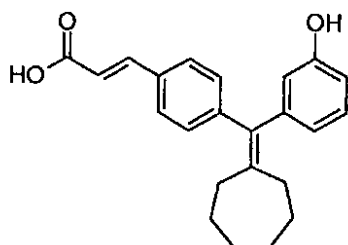
ステップ3 : ({4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}オキシ)酢酸(191)

エチル({4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}オキシ)アセテート(190)(0.20g、0.53mmol)をTHFおよびEtOH(1 : 1、6mL)中に溶解した。上記溶液に、室温で1NのNaOH(2.5mL)を添加した。反応物を0.5時間攪拌しながら70℃で加熱し、次いで、室温で冷却させた。反応混合物を20%のHCl水溶液で酸性化し、次いで、EtOAcで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮させて粗生成物を得た。溶離液としてクロロホルムおよびメタノール(9 : 1~4 : 1)を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって生成物を精製し、オフホワイト色の固体として化合物191を0.182g得た。mp 170~171℃。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.92 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 2.22 (br s, 4H), 1.5 (br s, 8H)。LCMS (ESI) : m/z 375.08 (M + Na)<sup>+</sup>。分析。C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>に対する計算値 : C, 74.98 ; H, 6.86 ; 実測値 : C, 73.05, H, 6.74。

【0375】

実施例69(195)

【化77】



【0376】

ステップ1 : {(4-プロモフェニル)[3-(メチルオキシ)フェニル]メチリデン}シクロヘプタン(192)

14について記載した、一般的なマクマリーカップリング法に従った。(4-プロモフェニル)[3-(メチルオキシ)フェニル]メタノンとシクロヘプタノンの間のカップリングにより、白色固体として化合物192が2.1g(82%)得られた。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (dd, J<sub>1</sub> = 15.6 Hz, J<sub>2</sub> = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.77 - 6.71 (m, 4H)。

【0377】

ステップ2 : 3-[(4-プロモフェニル)(シクロヘプチリデン)メチル]フェノール(193)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)に溶解した{(4-プロモフェニル)[3-(メチルオキシ)フェニル]メチリデン}シクロヘプタン(192)(0.557g、1.5mmol)の冷却(5℃)溶液に、BBr<sub>3</sub>(0.425mL、4.5mmol)をゆっくりと添加した。反応混合物を5℃から20℃の間で4時間攪拌し、水(100mL)の中に慎重に注ぎ入れた。各層を分離させ、水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×50mL)でさらに抽出し、合わせた有機層を脱水した(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製を行うことによって、オフホワイト色の固体として化合物193を0.44g(82%)得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (dd, J<sub>1</sub> = 7.8 Hz, J<sub>2</sub> = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.74 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.69 および 6.67 (dd, J<sub>1</sub> = 2.4 Hz, J<sub>2</sub> = 8.1 Hz, 1H), 6.62 (app t, J = 1.8 Hz), 4.71 (s, 1H), 2.32 (br

, m, 4H), 1.59 (br s, 8H)。

【0378】

ステップ3: 1,1-ジメチルエチル(2E)-3-{4-[シクロヘプチリデン(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペノート(194)

{(4-ブロモフェニル)[3-(メチルオキシ)フェニル]メチリデン}シクロヘプタン(193)(0.420g、1.47mmol)とアクリル酸エチルとのHeck反応(実施例6、ステップ2に記載されているとおりである)を行い、次いで、標準の後処理精製を行うことにより、オフホワイト色の泡状物として化合物194を0.26g(47%)得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.56 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 3H), 6.76 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.7 および 6.68 (br dd, J<sub>1</sub> = 2.4 Hz, J<sub>2</sub> = 8.1 Hz, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.33 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 2.33 (br s, 4H), 1.60 (s, 8H), 1.55 (s, 9 H)。LCMS (ESI): m/z 405 (M - H)<sup>-</sup>。

10

【0379】

ステップ4: (2E)-3-{4-[シクロヘプチリデン(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペン酸(195)

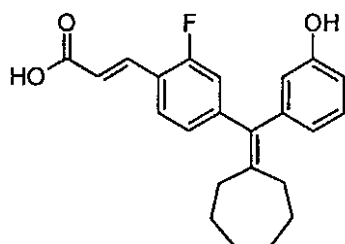
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(8mL)に溶解した1,1-ジメチルエチル(2E)-3-{4-[シクロヘプチリデン(3-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-プロペノート(194)(0.200g、0.49mmol)の冷却(5 )溶液に、TFA(2mL)を添加した。得られた混合物をRTにて3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、溶離液としてn-ヘキサン:EtOAc(4:1~3:2)を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、オフホワイト色の泡状物として化合物195を0.155g(90%)得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.65 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.10 (app t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.32 (br d, J = 8.7 Hz, 3H), 6.45 (d, J = 15.9 Hz, 1H). 2.33 (br s, 4H), 1.61 (br s, 8H)。LCMS (ESI): m/z 347 (M - H)<sup>-</sup>。

20

【0380】

実施例70(199)

【化78】



30

【0381】

ステップ1: (4-ブロモ-3-フルオロフェニル)(3-ヒドロキシフェニル)メタノン(196)

2について記載した脱メチル化法を用いた。トルエン(50mL)中の(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)[3-(メチルオキシ)フェニル]メタノン(1.0g、2.5mol)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下、室温にて、AlCl<sub>3</sub>(1.3g、9.7mol)を粉末投入漏斗を通してゆっくりと添加した。攪拌反応混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却させ、次いで、10%のHCl水溶液(200mL)中に注ぎ入れた。標準の後処理を行い、黄褐色固体として表題化合物196を0.935g(100%)得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.71 および 7.68 (dd, J<sub>1</sub> = 6.6 Hz, J<sub>2</sub> = 6.6 Hz, 1 H), 7.60 および 7.57 (dd, J<sub>1</sub> = 8.7 Hz, J<sub>2</sub> = 1.5 Hz, 1H), 7.50 および 7.47 (dd, J<sub>1</sub> = 8.1 Hz, J<sub>2</sub> = 1.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m 3H), 7.15 および 7.13 (dd, J<sub>1</sub> = 7.8 Hz, J<sub>2</sub> = 1.8 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H)。

40

【0382】

ステップ2: 3-[(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)(シクロヘプチリデン)メチル]フェノール(197)

14について記載した、一般的なマクマリープロトコルに従った。(4-ブロモ-3-フルオロ

50

フェニル)(3-ヒドロキシフェニル)メタノン(196)(0.860g、2.3mmol)とシクロヘプタノン(0.814mL、6.87mmol)の反応により、白色固体として表題化合物197を0.80g(93%)得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.89 (app t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (app t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96および6.92 (dd, J<sub>1</sub> = 9.6 Hz, J<sub>2</sub> = 1.8 Hz, 1H), 6.86および6.84 (dd, J<sub>1</sub> = 8.1 Hz, J<sub>2</sub> = 1.8 Hz, 1H), 6.73 (app br d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.70および6.68 (dd, J<sub>1</sub> = 8.4 Hz, J<sub>2</sub> = 2.4 Hz, 1H), 6.61 (app t, J = 1.8 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 2.31 (br s, 4H), 1.59 (br s, 8H)。

## 【0383】

ステップ3: 1,1-ジメチルエチル(2E)-3-{4-[シクロヘプチリデン(3-ヒドロキシフェニル)メチル]-2-フルオロフェニル}-2-プロペノエート(198)

15について記載した、一般的なHeckプロトコルに従った。3-[(4-ブromo-3-フルオロフェニル)(シクロヘプチリデン)メチル]フェノール(197)(0.800g、2.13mmol)とアクリル酸エチルの間のHeckカップリングにより、オフホワイト色の泡状物として表題化合物198を0.460g(51%)得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.68 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.41 (app t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18 (app t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97および6.94 (app br, dd, J<sub>1</sub> = 8.1 Hz, 1H), 6.93および6.88 (br dd, J<sub>1</sub> = 11.4 Hz, 1H), 6.73 (br d, J = 7.50 Hz, J = 7.5 Hz, 1H), 6.72および6.69 (app J<sub>1</sub> = 8.1 Hz, J<sub>2</sub> = 2.4 Hz, 1H), 6.70および6.68 (dd, J<sub>1</sub> = 8.4 Hz, J<sub>2</sub> = 2.4 Hz, 1H), 6.63 (app t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 2.33 (br s, 4H), 1.61および1.59 (br s, 8H), 1.55 (br s, 9H)。LCMS (ESI): m/z 421 (M - H)<sup>-</sup>。

## 【0384】

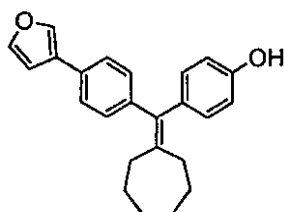
ステップ4: (2E)-3-{4-[シクロヘプチリデン(3-ヒドロキシフェニル)メチル]-2-フルオロフェニル}-2-プロペン酸(199)

195について記載した、一般的な加水分解法に従った。すなわち、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の1,1-ジメチルエチル(2E)-3-{4-[シクロヘプチリデン(3-ヒドロキシフェニル)メチル]-2-フルオロフェニル}-2-プロペノエート(198)(0.380g、0.9mmol)をTFAで処理し、オフホワイト色の泡状物として表題化合物を0.305g(92%)得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.76 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.59 (app t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (app t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (br d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.67 - 6.60 (m, 3H), 6.56 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.34 (br s, 4H), 1.62 (br s, 8H)。LCMS (ESI): m/z 365 (M - H)<sup>-</sup>。分析。C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>FO<sub>3</sub> · 1.5 H<sub>2</sub>Oに対する計算値、C, 70.38, H, 6.63, F, 4.84; 実測値: C, 69.96, H, 5.95, F, 4.73。

## 【0385】

実施例71(201)

## 【化79】



## 【0386】

ステップ1: 4-[(4-ブromoフェニル)(シクロヘプチリデン)メチル]フェノール(200)

14について記載した、一般的なマクマリーカップリングプロトコルに従った。(4-ブromoフェニル)(4-ヒドロキシフェニル)メタノン(2.77g、10mmol)とシクロヘプタノン(3.6mL、30mmol)の反応により、オフホワイト色の固体として表題化合物200を2.795g(78%)得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.74 (s, 1H), 2.32 (m, 4H),

1.59 (s, 8H)。

【0387】

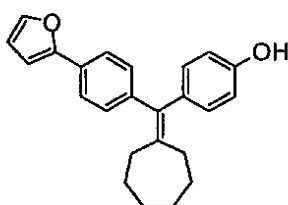
ステップ2: 4-{シクロヘプチリデン[4-(3-フラニル)フェニル]メチル}フェノール(201) 丸底フラスコに、4-[(4-プロモフェニル)(シクロヘプチリデン)メチル]フェノール(200)(1.0g、2.8mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.323g、0.28mmol)、3-フラニルボロン酸(0.627g、5.6mmol)、2MのNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(1.2g、4.7mL、11.2mmol)、およびDME(15mL)を窒素雰囲気下で充填した。反応混合物を5時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、Et<sub>2</sub>O(30mL)で希釈し、濾過した。濾液をEtOAc(100mL)で希釈し、塩水で洗浄し、脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。溶離液としてn-ヘキサン:EtOAc(19:1~4:1)を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって生成物を精製し、白色固体として表題化合物201を0.887g(92%)得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.73 (s, 1H), 7.48 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.37 (br s, 4H), 1.62 (br s, 8H)。LCMS (ESI): m/z 343 (M - H)<sup>-</sup>。分析。C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>に対する計算値、C, 83.69; H, 7.02; 実測値: C, 82.69, H, 7.06。

10

【0388】

実施例72(202)

【化80】



20

【0389】

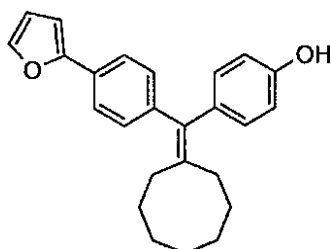
ステップ1: 4-{シクロヘプチリデン[4-(2-フラニル)フェニル]メチル}フェノール(202) 丸底フラスコに、4-[(4-プロモフェニル)(シクロヘプチリデン)メチル]フェノール(9)(0.100g、0.28mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(0.020g、0.028mmol)、2-フラニルボロン酸(0.063g、0.56mmol)、2MのNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(0.06g、0.56mmol)、およびTHF/H<sub>2</sub>O混合物(4:1、5mL)を窒素雰囲気下で充填した。反応混合物を10時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、Et<sub>2</sub>O(10mL)で希釈し、濾過した。濾液をEtOAc(30mL)で希釈し、塩水で洗浄し、脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。溶離液としてヘキサン:EtOAc(19:1~4:1)を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって生成物を精製し、白色固体として化合物202を0.042g(44%)得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.28 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.59 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.55 (br s, 1H), 2.37 (br s, 4H), 1.62 (br s, 8H)。LCMS (ESI): m/z 343 (M - H)<sup>-</sup>。

30

【0390】

実施例73(203)

【化81】



40

50



## 【0391】

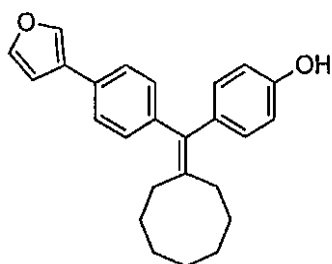
ステップ1: 4-{シクロオクチリデン[4-(2-フラニル)フェニル]メチル}フェノール(203) 202について記載した方法を用いた。丸底フラスコに、4-[(4-プロモフェニル)(シクロオクチリデン)メチル]フェノール(49)(0.150g、0.404mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(0.028g、0.40mmol)、2-フラニルボロン酸(0.090g、0.80mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.086g、0.808mmol)、およびTHF/H<sub>2</sub>O(4:1、5mL)を充填した。反応混合物を10時間還流した。標準の後処理とフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、白色固体として表題化合物203を110mg(76%)得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.27 (s, 1H), 7.70 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.55および6.54 (dd, J<sub>1</sub> = 2.4 Hz, J<sub>2</sub> = 1.2 Hz, 1H), 2.48 - 2.47 (m, 4H), 1.60 (br s, 2H), 1.50 - 1.45 (m, 8H), 2.37 (br s, 4H), 1.62 (br s, 8H)。LCMS (ESI): m/z 357 (M - H)<sup>-</sup>。

10

## 【0392】

実施例74(204)

## 【化82】



20

## 【0393】

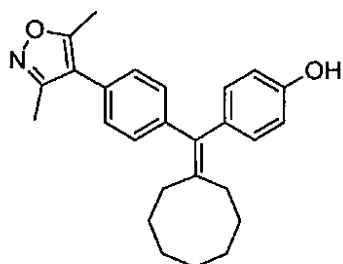
ステップ1: 4-{シクロオクチリデン[4-(3-フラニル)フェニル]メチル}フェノール(204) 202について記載した方法を用いた。丸底フラスコに、4-[(4-プロモフェニル)(シクロオクチリデン)メチル]フェノール(49)(0.150g、0.404mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(0.028g、0.40mmol)、3-フラニルボロン酸(0.090g、0.80mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.086g、0.808mmol)、およびTHF/H<sub>2</sub>O(4:1、5mL)を充填した。反応混合物を10時間還流させた。通常の後処理とフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによる精製を行い、白色固体として化合物204を0.110g(76%)得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (d, J = 6.00 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 6.00 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.67 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.19 (br s, 4H), 1.60 (br s, 2H), 1.50 - 1.45 (m, 8H)。LCMS (ESI): m/z 359 (M + H)<sup>+</sup>。

30

## 【0394】

実施例75(205)

## 【化83】



40

## 【0395】

ステップ1: 4-{シクロオクチリデン[4-(3,5-ジメチル-4-イソキサゾリル)フェニル]メチル}フェノール(205)

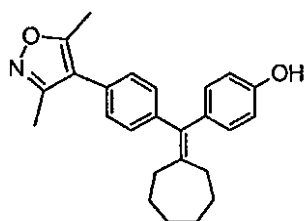
50

202について記載した方法を用いた。丸底フラスコに、4-[(4-ブロモフェニル)(シクロオクチリデン)メチル]フェノール(49)(0.150g、0.404mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(0.028g、0.40mmol)、(3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリル)ボロン酸(0.113g、0.80mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.086g、0.808mmol)、およびTHF/H<sub>2</sub>O(4:1、5mL)を充填した。反応混合物を10時間還流させた。標準の後処理とフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、オフホワイト色の固体として表題化合物205を0.120g(77%)得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.27 (s, 1H), 7.30 (d, J = 6.00 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 6.30 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.37 (br s, 3H), 2.19 (s, 7H), 2.60 (br s, 2H), 1.50 (br s, 8H)。LCMS (ESI): m/z 386 (M - H)<sup>-</sup>。

【0396】

実施例76(206)

【化84】



10

20

【0397】

ステップ1: 4-{シクロヘプチリデン[4-(3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリル)フェニル]メチル}フェノール(206)

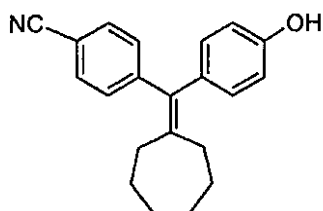
202について記載した方法に従った。丸底フラスコに、4-[(4-ブロモフェニル)(シクロヘプチリデン)メチル]フェノール(9)(0.100g、0.28mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(0.020g、0.028mmol)、(3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリル)ボロン酸(0.079g、0.56mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.060g、0.56mmol)、およびTHF/H<sub>2</sub>O(5mL、4:1)を充填した。反応混合物を10時間還流させた。標準の後処理とフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、オフホワイト色の固体として表題化合物206を0.120g(78%)得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.28 (s, 1H), 7.28 (d, J = 6.00 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.23 - 2.22 (br, m, s, 4H), 1.52 (br s, 8H)。LCMS (ESI): m/z 372 (M - H)<sup>-</sup>。

30

【0398】

実施例77(208)

【化85】



40

【0399】

ステップ1: 4-{シクロヘプチリデン[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}ベンゾニトリル(207)

14について記載した、一般的なマクマリープロトコルを用いた。カップリングは、シクロヘプタノン(1.5mL、12.64mmol)と4-{[4-(メチルオキシ)フェニル]カルボニル}ベンゾニトリル(1.0g、4.2mmol)との間で行い、白色固体として表題化合物207を0.750g(56%)得た。IR (film): 2920, 2225, 1603, 1508, 1242, 825, cm<sup>-1</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

50

7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.36 (br s, 2H), 2.29 (br s, 2H), 1.60 (s, 8H)。

【0400】

ステップ2: 4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]ベンゾニトリル(208)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)に溶解した4-{シクロヘプチリデン[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}ベンゾニトリル(207)(0.300g、0.94mmol)の冷却(5 )溶液に、BBr<sub>3</sub>(0.358mL、3.79mL)を添加した。得られた反応混合物を5 から20 の間で3時間撹拌した。反応混合物を水(125mL)に注ぎ入れ、次いで、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、白色固体として化合物208を0.245g(86%)得た。mp 110~111 。IR (film): 3391, 2921, 2852, 2229, 1609, 1509, 1213, 829, 731 cm<sup>-1</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.97 (br s, 1H), 2.35 (br s, 2H), 2.29 (br s, 2H), 1.60 (br s, 8H)。LCMS (ESI): m/z 302 (M - H)<sup>-</sup>。分析。C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NOに対する計算値、C, 83.13; H, 6.98; N, 4.62; 実測値: C, 83.13; H, 6.96; N, 4.62。

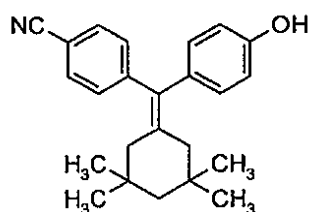
10

【0401】

実施例78(210)

【化86】

20



【0402】

ステップ1: 4-[[4-(メチルオキシ)フェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]ベンゾニトリル(209)

30

14について記載した、一般的なマクマリープロトコルを用いた。反応は、4-{[4-(メチルオキシ)フェニル]カルボニル}ベンゾニトリル(1.00g、4.21mmol)と3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノン(1.95g、12.64mmol)との間で実施し、白色固体として表題化合物209を0.760g(50%)得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.32 (s, 2H), 0.96 (s, 6H), 0.95 (s, 6H)。

【0403】

ステップ2: 4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]ベンゾニトリル(210)

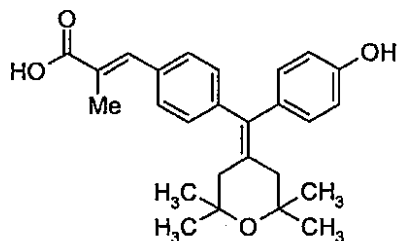
40

208について記載した脱メチル化プロトコルを用いた。4-[[4-(メチルオキシ)フェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]ベンゾニトリル(209)(0.700g、1.95mmol)をBBr<sub>3</sub>で処理し、白色固体として化合物210を0.350g(52%)得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.33 (s, 2H), 0.96 (s, 6H), 0.95 (s, 6H)。LCMS (ESI): m/z 344 (M - H)<sup>-</sup>。

【0404】

実施例79(213)

## 【化 8 7】



## 【 0 4 0 5】

ステップ1: 4-[(4-ブロモフェニル)(2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]フェノール(211)

14について記載した一般的なマクマリー法は、(4-ブロモフェニル)(4-ヒドロキシフェニル)メタノン(2)(2.10g、7.58mmol)と2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン(1.40g、8.96g)を用いて行った。標準の後処理後に精製を行い、オフホワイト色の固体として表題化合物211を2.64g(87%)得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.37 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.16 (s, 2H), 2.10 (s, 2H), 1.13 (s, 6H), 1.12 (s, 6H)。LCMS (ESI): m/z 399および401 (M - H)<sup>-</sup>。

## 【 0 4 0 6】

ステップ2: 1,1-ジメチルエチル(2E)-3-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]フェニル}-2-メチル-2-プロペノエート(212)

15について記載した、一般的なHeck反応法に従った。PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>の存在下、4-[(4-ブロモフェニル)(2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]フェノール(211)(0.440g、1.096mmol)を1,1-ジメチルエチル2-メチル-2-プロペノエートと反応させ、Z異性体とE異性体の混合物として表題化合物を得た。純粋なE-異性体(212)は、白色固体としてHPLCによって単離した。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.58 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.80 (br s, 1H), 2.30 (d, J = 3.0 Hz, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.27 (s, 12H)。LCMS (ESI): m/z 461 (M - H)<sup>-</sup>。

## 【 0 4 0 7】

ステップ3: (2E)-3-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]フェニル}-2-メチル-2-プロペン酸(213)

195について記載した、一般的な加水分解プロトコルに従った。すなわち、1,1-ジメチルエチル(2E)-3-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル]フェニル}-2-メチル-2-プロペノエート(212)(0.190g、0.41mmol)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のTFAで処理し、オフホワイト色の固体として表題化合物213を0.158g(95%)得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.68 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.22 (s, 12H)。LCMS (ESI): m/z 405 (M - H)<sup>-</sup>。分析。C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>に対する計算値、C, 76.82; H, 7.44; 実測値: C, 74.81; H, 7.42。

## 【 0 4 0 8】

実施例80(215)

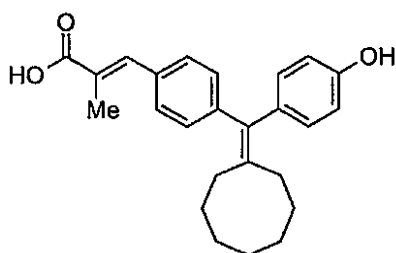
10

20

30

40

## 【化 8 8】



## 【 0 4 0 9 】

ステップ1：(1,1-ジメチルエチル-3-{4-[シクロオクチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-メチル-2-プロペノエート(214)

15について記載した、一般的なHeckプロトコルに従った。PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>の存在下、4-[(4-プロモフェニル)(シクロオクチリデン)メチル]フェノール(49)(0.371g、1mmol)を1,1-ジメチルエチル-2-メチル-2-プロペノエートで処理し、E異性体とZ異性体(～65：35)の混合物として214を0.205g(47%)得た。

## 【 0 4 1 0 】

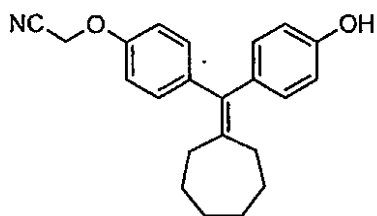
ステップ2：(2E)-3-{4-[シクロオクチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-メチル-2-プロペン酸(215)

195について記載した、一般的な加水分解方法に従った。(1,1-ジメチルエチル(2E/2Z)-3-{4-[シクロオクチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}-2-メチル-2-プロペノエート(214)(0.200g、0.46mmol)をTFAで処理し、E異性体とZ異性体(～65：35)の混合物として表題化合物215を0.160g(92%)得た。純粋なE異性体はHPLCによって単離し、白色固体として表題化合物214を得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)： 7.67 (s, 1H), 7.38 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.22 (br, d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.00 (br d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.72 (br d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.31 (br s, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.70 (br s, 2H), 1.58 (br s, 8H)。LCMS (ESI)：m/z 375 (M - H)<sup>-</sup>。

## 【 0 4 1 1 】

実施例81(216)

## 【化 8 9】



## 【 0 4 1 2 】

ステップ1：({4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}オキシアセトニトリル(216)

190について記載したO-アルキル化法に従った。4,4'-(シクロヘプチリデンメタンジイル)ジフェノール(189)(1.18g、4mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.691g、5mmol)およびアセトン(50mL)の攪拌混合物にプロモアセトニトリル(0.418mL、6.0mmol)を添加した。反応混合物を3.5時間還流した。標準の後処理とシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として化合物216を0.175g(13%)と、白色固体としてビス-アルキル化物質である2,2'-[(シクロヘプチリデンメタンジイル)ビス(ベンゼン-4,1-ジイルオキシ)]ジアセトニトリルを0.700g(47%)得た。IR (film)： 3413, 2921, 1605, 1504, 1210, 1170, 828, 729 cm<sup>-1</sup>。 <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)： 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H)

10

20

30

40

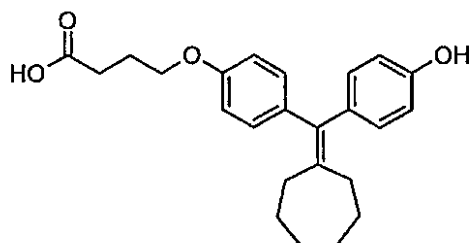
50

, 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.0 (br, 1H), 4.74 (s, 2H), 2.33 (br s, 4H), 1.60 (s, 8H)。LCMS (ESI) : m/z 332 (M - H)<sup>-</sup>。分析。C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> に対する計算値、C, 79.25 ; H, 6.95 ; N, 4.20 ; 実測値 : C, 79.14, H, 6.90, N, 4.21。

【 0 4 1 3 】

実施例82(218)

【 化 9 0 】



10

【 0 4 1 4 】

ステップ1 : エチル4-({4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}オキシ)ブタノエート(217)

190について記載したO-アルキル化法を用いた。丸底フラスコに、4,4'-(シクロヘプチリデンメタンジイル)ジフェノール(189)(0.882g、3mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.518g、3.75mmol)およびアセトン(100mL)を充填した。上記の混合物にエチル4-プロモブタノエート(0.644mL、4.5mmol)をRTにて添加し、混合物を24時間還流した。通常の後処理とカラムクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体としての表題化合物217を0.400g(33%)と、ジアルキル化生成物を0.560g(36%)得た。また未反応のSM 0.125gも回収した。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.40 (s, 1H), 4.17 (q, J = 14.1 Hz, 6.9 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.34 (br s, 4H), 2.12 (五重項, J = 13.2 Hz, J<sub>2</sub> = 6.9 Hz, 2H), 1.59 (s, 8H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS (ESI) : m/z 407 (M - H)<sup>-</sup>。

20

【 0 4 1 5 】

ステップ2 : 4-({4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}オキシ)ブタン酸(218)

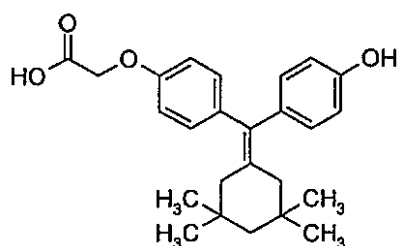
191について記載した加水分解条件を用いた。すなわち、エチル4-({4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}オキシ)ブタノエート(217)(0.155g、0.39mmol)をTHFおよびEtOH(1 : 1、10mL)中に溶解し、次いで、70℃にて1時間、1NのNaOH(2ml)で処理した。酸性化、後処理、および精製を行ったところ、表題化合物218が0.110g(74%)得られた。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.31 (br s, 4H), 2.05 (五重項, J<sub>1</sub> = 13.5 Hz, J<sub>2</sub> = 6.9 Hz, 2H), 1.60 (s, 8H)。LCMS (ESI) : m/z 379 (M - H)<sup>-</sup>。分析。C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>に対する計算値、C, 75.76 ; H, 7.42 ; 実測値 : C, 75.81, H, 7.64。

40

【 0 4 1 6 】

実施例83(221)

## 【化91】



## 【0417】

ステップ1: 4,4'-[(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メタンジイル]ジフェノール(219)

14について記載した、一般的なマクマリーカップリングプロトコルに従った。標準反応条件下、ビス(4-ヒドロキシフェニル)メタノン(4.28g、0.02mol)と3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノン(9.26g、0.06mol)のカップリングにより、オフホワイト色の固体として表題化合物221を5.65g(84%)得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 1.99 (s, 4H), 0.94 (s, 12H)。

## 【0418】

ステップ2: エチル({4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}オキシアセテート(220)

190について記載したO-アルキル化法に従った。4,4'-[(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メタンジイル]ジフェノール(219)(1.01g、3mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.518g、3.8mmol)、およびアセトン(100mL)の懸濁液に、RTでプロモEtOAc(0.50mL、4.5mmol)を添加した。反応混合物を3時間還流し、濾過した。濾液を濃縮し、フラスコ(flask)カラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を0.35g(28%)得た。さらに、0.84g(55%)のジアルキル化生成物と0.12gの出発原料(219)を回収した。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.28 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.70 (br s, 1H), 4.61 (s, 3H), 4.29 (q, J<sub>1</sub> = 14.1 Hz, J<sub>2</sub> = 6.9 Hz, 2H), 1.98 (d, J = 3.6 Hz, 4H), 1.31 (s, 2H), 1.29 (t, J = 4.2 Hz, 3H), 0.94 (s, 12H)。LCMS (ESI): m/z 421 (M - H)<sup>-</sup>。

## 【0419】

ステップ3: ({4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}オキシ)酢酸(221)

191について記載した加水分解法に従った。THF/EtOH(1:1、10mL)に溶解したエチル({4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}オキシアセテート(220)(0.280g、0.66mmol)の溶液を、70℃にて1時間、1NのNaOH(5ml、過剰)で処理した。酸後処理と精製を行い、表題化合物221を0.20g(77%)得た。mp 163~164℃。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.99 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 1.30 (s, 2H), 0.94 (s, 12H)。LCMS (ESI): m/z 393 (M - H)<sup>-</sup>。

## 【0420】

実施例84(223)

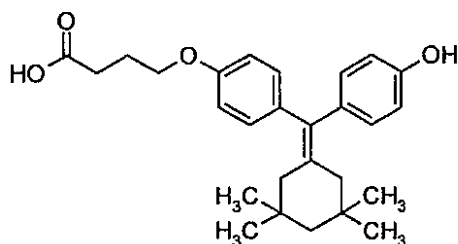
10

20

30

40

## 【化92】



## 【0421】

10

ステップ1: エチル4-((4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル)オキシ)ブタノエート(222)

190について記載したO-アルキル化法に従った。4,4'-[(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メタンジイル]ジフェノール(219)(1.01g、3mmol)、 $K_2CO_3$ (0.518g、3.8mmol)、およびアセトン(100mL)の溶液に、RTでプロモEtOAc(0.644mL、4.5mmol)を添加した。反応混合物を18時間還流し、濾過した。濾液を濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、オフホワイト色の泡状物として表題化合物222を1.08g(40%)得た。さらに、未反応のSM(219)を0.16g回収した。LCMS (ESI) :  $m/z$  449 (M - H)<sup>-</sup>。

## 【0422】

20

ステップ2: 4-((4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル)オキシ)ブタン酸(223)

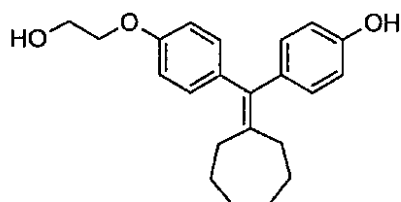
191について記載した加水分解条件に従った。THF/EtOH(1:1、40mL)に溶解したエチル4-((4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル)オキシ)ブタノエート(222)(0.760g、1.7mmol)の溶液を、70℃にて1時間、1NのNaOH(20ml、過剰)で処理した。反応混合物を20%のHCl水溶液(200mL)に注ぎ入れた。沈殿した生成物を濾過し、減圧下で乾燥させてオフホワイト色の固体として化合物223を0.68g(95%)得た。mp 203~204℃。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.06 (五重項, J<sub>1</sub> = 13.5, J<sub>2</sub> = 6.9 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 1.31 (s, 2H), 0.94 (s, 12H)。LCMS (ESI) :  $m/z$  421 (M - H)<sup>-</sup>。分析。C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>に対する計算値、C, 76.75; H, 8.11; 実測値: C, 75.63; H, 8.03。

30

## 【0423】

実施例85(224)

## 【化93】



40

## 【0424】

ステップ1: 4-(シクロヘプチリデン{4-[(2-ヒドロキシエチル)オキシ]フェニル}メチル)フェノール(224)

THF(10mL)に溶解したエチル{4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}オキシ)アセテート(190)(0.200g、0.53mmol)の冷却(5℃)溶液に、LiAlH<sub>4</sub>(1.3mL、2.5mmol)の1M溶液を添加した。反応混合物を0.5時間、その温度で撹拌した。反応混合物をEtOAc(5mL)でクエンチし、さらに10分間撹拌した後、20%のHCl水溶液(50ml)に注ぎ入れた。反応混合物をEtOAc(3×50mL)で抽出し、合わせた有機物を塩水(1×25ml)で洗浄

50

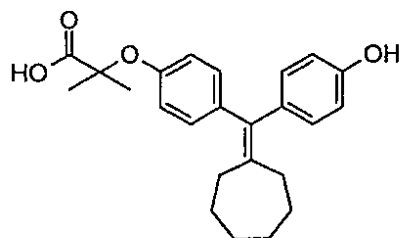


し、脱水し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮した。溶離液としてヘキサンおよびEtOAc(4:1~3:2)を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、白色固体として化合物224を155mg(86%)得た。 $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.04 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.70 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.03 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.86 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 2.32 (d,  $J = 4.5$  Hz, 4H), 1.60 (br s, 8H)。LCMS (ESI):  $m/z$  337 ( $\text{M} - \text{H}$ )<sup>-</sup>。

【0425】

実施例86(226)

【化94】



【0426】

ステップ1: エチル2-((4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}オキシ)-2-メチルプロパノエート(225)

190について記載したO-アルキル化法に従った。4,4'-(シクロヘプチリデンメタンジイル)ジフェノール(189)(0.510g、1.74mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (0.300g、2.17mmol)、およびアセトン(75mL)の懸濁溶液に、RTにてエチル2-プロモ-2-メチルプロパノエート(0.0382mL、2.6mmol)を添加した。反応混合物を48時間還流し、濾過した。濾液を濃縮し、精製して白色の泡状物として表題化合物225を0.320g(45%)得た。さらに、未反応の出発原料を0.210g回収した。 $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.02 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 6.99 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 6.76 (d,  $J = 1.5$  Hz, 2H), 6.73 (d,  $J = 1.5$  Hz, 2H), 4.71 (br s, 1H), 4.24 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.30 (br d,  $J = 3.3$  Hz, 4H), 1.59 (s, 6H), 1.58 (br s, 8H), 1.24 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。LCMS (ESI):  $m/z$  407 ( $\text{M} - \text{H}$ )<sup>-</sup>。

【0427】

ステップ2: 2-((4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}オキシ)-2-メチルプロパン酸(226)

191について記載した加水分解法を用いた。エチル2-((4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}オキシ)-2-メチルプロパノエート(225)(0.150g、0.37mmol)をTHFおよびEtOH(1:1、6mL)中に溶解させ、次いで、70℃にて1時間、1NのNaOH(3mL、過剰)で処理した。反応混合物を冷却し、20%のHCl水溶液(40mL)に注ぎ入れた。標準の後処理と精製により、オフホワイト色の固体として表題化合物226を0.105g(75%)得た。 $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 13.06 (br s, 1H), 9.26 (s, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.72 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.67 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 2.21 (br s, 4H), 1.52 (br s, 8H), 1.48 (s, 6H)。LCMS (ESI):  $m/z$  379 ( $\text{M} - \text{H}$ )<sup>-</sup>。分析。 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_4$ に対する計算値、C, 75.76; H, 7.42; 実測値: C, 75.07, H, 7.52。

【0428】

実施例87(228)

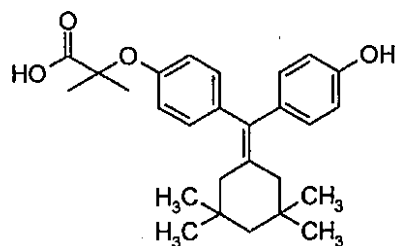
10

20

30

40

## 【化95】



## 【0429】

10

ステップ1：エチル2-((4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル)オキシ)-2-メチルプロパノエート(227)

190について記載したO-アルキル化法を用いた。4,4'-[(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メタンジイル]ジフェノール(219)(0.500g、1.74mmol)、 $K_2CO_3$ (0.257g、1.86mmol)、およびアセトン(75mL)の懸濁液に、エチル2-ブロモ-2-メチルプロパノエート(0.33mL、2.3mmol)をRTにて添加した。反応混合物を48時間還流し、濾過した。濾液を濃縮し、精製して白色の泡状物として化合物227を0.272g(40%)得た。さらに、未反応のSMを0.200g回収した。 $^1H$  NMR(300 MHz,  $CDCl_3$ )： 7.04 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 7.01 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 6.76 (d,  $J = 1.5$  Hz, 2H), 6.77 (d,  $J = 2.7$  Hz, 2H), 6.74 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.24 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.96 (d,  $J = 6.9$  Hz, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.29 (s, 2H), 1.23 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.934 (s, 6H), 0.92 (s, 6H)。LCMS (ESI)： $m/z$  449 ( $M - H$ )<sup>-</sup>。

20

## 【0430】

ステップ2：2-((4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル)オキシ)-2-メチルプロパン酸(228)

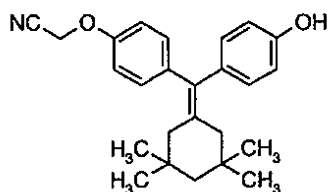
191について記載した加水分解条件を用いた。THF/EtOH(1：1、6mL)に溶解したエチル2-((4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル)オキシ)-2-メチルプロパノエート(227)(0.15g、0.33mmol)の溶液を、70℃で1時間、1NのNaOH(3mL、過剰)で処理した。反応混合物を冷却し、20%のHCl水溶液(40mL)に注ぎ入れた。標準の後処理と精製により、オフホワイト色の固体として表題化合物228を0.115g(82%)得た。 $^1H$  NMR(300 MHz,  $DMSO-d_6$ )： 13.0 (br s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.00 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.72 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.67 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 1.89 (d,  $J = 4.5$  Hz, 4H), 1.48 (s, 6H), 1.25 (br s, 2H), 0.88 (s, 12H)。LCMS (ESI)： $m/z$  421 ( $M - H$ )<sup>-</sup>。分析。 $C_{27}H_{34}O_4 \cdot H_2O$ に対する計算値、C, 73.77；H, 8.19；実測値：C, 74.78, H, 8.14。

30

## 【0431】

実施例88(229)

## 【化96】



40

## 【0432】

ステップ1：((4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル)オキシアセトニトリル(229)

190について記載したO-アルキル化法を用いた。4,4'-[(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メタンジイル]ジフェノール(219)(0.600g、1.78mmol)、 $K_2CO_3$ (0.368g、2.67mmol)

50

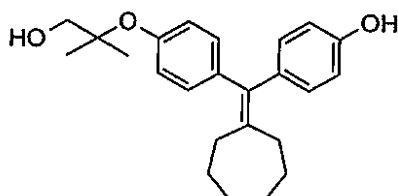
mol)、およびアセトン(60mL)の攪拌懸濁液に、窒素雰囲気下、RTにてプロモアセトニトリル(0.200mL、2.85mmol)を添加した。反応混合物を3時間還流し、RTに冷却し、濾過した。標準の後処理後、精製を行い、ビス-アルキル化化合物である2,2'-[(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メタンジイル]ビス(ベンゼン-4,1-ジイルオキシ)ジアセトニトリル0.38g(52%)と共に、白色固体として表題化合物229を0.196g(29%)得た。さらに、未反応の出発原料(219)を0.10gを回収した。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.31 (s, 2H), 0.95 (s, 12H)。LCMS (ESI): m/z 374 (M - H)<sup>-</sup>。分析。C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>に対する計算値、C, 79.96; H, 7.78; N, 3.73; 実測値: C, 79.95; H, 7.84; N, 3.73。

10

【0433】

実施例89(230)

【化97】



20

【0434】

ステップ1: 4-(シクロヘプチリデン{4-[(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)オキシ]フェニル}メチル)フェニル(230)

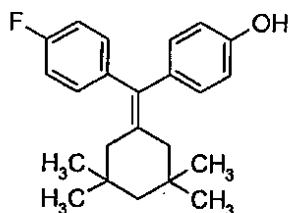
224について記載した還元法を用いた。エチル2-({4-[シクロヘプチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]フェニル}オキシ)-2-メチルプロパノエート(225)(0.125g、0.31mmol)を、THF(5mL)に溶解したLiAlH<sub>4</sub>(0.8mL)で処理した。標準の後処理後、精製を行い、白色泡状物として表題化合物230を0.086g(76%)得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.27 (s, 1H), 7.00 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 4H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.84 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 2.21 (br s, 4H), 1.52 (br s, 8H), 1.17 (s, 6H)。LCMS (ESI): m/z 367 (M - H)<sup>-</sup>。

30

【0435】

実施例90(231)

【化98】



40

【0436】

ステップ1: 4-[(4-フルオロフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル(231)

14について記載した、一般的なマクマリーカップリング法に従った。THF(400mL)中の亜鉛華デンプン(13.0g、0.2mol)の攪拌懸濁液に、窒素雰囲気下、室温にて、TiCl<sub>4</sub>(11 mL、0.10mol)をシリンジを通してゆっくりと添加した。反応混合物を1時間加熱還流した。THF(100mL)中に溶解した(4-フルオロフェニル)(4-ヒドロキシフェニル)メタン(4.32g、0.02mol)と3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノン(9.26g、0.06mol)の溶液を反応混合物に

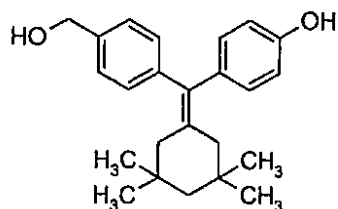
50

添加した。反応混合物をさらに2時間加熱還流した。標準の後処理後、精製を行い、白色固体として化合物231を5.450g(80%)得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.14 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.97 (dd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.76 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.68 (s, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.31 (s, 2H), 0.95 (s, 6H), 0.94 (s, 6H)。

【0437】

実施例91(232)

【化99】



10

【0438】

ステップ1: 4-[[4-(ヒドロキシメチル)フェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(232)

0 でTHF(10mL)に溶解した4-[[4-(ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]安息香酸(26)(0.15g、0.41mmol)の溶液に、LAH(THF中1M、1.44mL、1.44mmol)を滴下添加した。反応混合物を1時間0 にて攪拌し、次いで、1時間50 にて加熱した。氷浴中で冷却する際、EtOAc(5mL)を添加し、10分間攪拌を継続した。次いで、混合物を1NのHCl水溶液を用いてpH2に酸性化し、EtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水、塩水で洗浄し、脱水し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、濾液を濃縮して無色油状物として粗生成物を得た。ヘキサンから40% EtOAc:ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、白色の残渣を得た。1%のMeOHを含有する熱したヘキサンでこれを摩砕し、白色固体としての化合物231を0.12g(83%)得た。mp 134~135。  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 0.85 (s, 6H), 0.87 (s, 6H), 1.23 (s, 2H), 1.86 (s, 2H), 1.90 (s, 2H), 4.42 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 5.08 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.19 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 9.24 (s, 1H)。LCMS (ES):  $m/z$  349 ( $\text{M} - \text{H}$ )<sup>-</sup>。

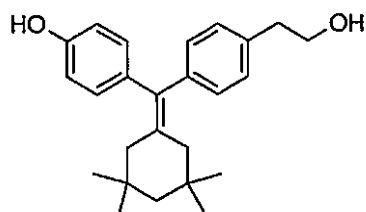
20

30

【0439】

実施例92(232)

【化100】



40

【0440】

ステップ1: 4-[[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(232)

0 でTHF(10mL)に溶解したメチル{4-[[4-(ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル]アセテート(153)(0.22g、0.56mmol)の溶液に、LAH(THF中1M、1.40mL、1.40mmol)を滴下添加した。反応混合物を1時間0 で攪拌し、EtOAc(5mL)を添加し、10分間攪拌を継続した。次いで、混合物を1NのHCl水溶液を用いてpH2に酸性化し、EtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水、塩水で洗浄し、脱水し(N

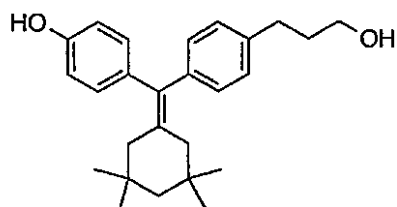
50

a<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、濾液を濃縮して無色油状物として粗生成物を得た。ヘキサンから40% EtOAc : ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、白色残渣を得た。これを、1%のMeOHを含有する熱したヘキサンで摩砕し、白色固体として表題化合物232を0.185g(91%)得た。mp 159~160。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.87 (s, 12H), 1.23 (s, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 2.65 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.50 - 3.60 (m, 2H), 4.58 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 9.22 (s, 1H)。LCMS (ES) : m/z 365 (M + H)<sup>+</sup>, 363 (M - H)<sup>-</sup>。

【0441】

実施例93(233)

【化101】



【0442】

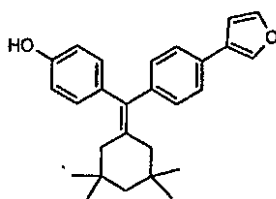
ステップ1 : 4-[[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(233)

0 でTHF(10mL)に溶解したメチル3-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}プロパノエート(169)(0.176g, 0.43mmol)の溶液に、LAH(THF中1M、1.10mL、1.10mmol)を滴下添加した。反応混合物を1時間0 で攪拌し、EtOAc(5mL)を添加し、10分間攪拌を継続した。次いで、混合物を1NのHCl水溶液を用いてpH2に酸性化し、EtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水、塩水で洗浄し、脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、濾液を濃縮して白色固体として粗生成物を得た。ヘキサンから40% EtOAc : ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、白色残渣を得た。1%のMeOHを含有する熱したヘキサンでこれを摩砕し、白色固体として化合物233を0.15g(92%)得た。mp 160~161。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.85 (s, 6H), 0.86 (s, 6H), 1.23 (s, 2H), 1.60 - 1.70 (m, 2H), 1.86 (s, 2H), 1.88 (s, 2H), 2.53 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.35 - 3.40 (m, 2H), 4.42 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 9.23 (s, 1H)。LCMS (ES) : m/z 401 (M + Na)<sup>+</sup>, 377 (M - H)<sup>-</sup>。

【0443】

実施例94(234)

【化102】



【0444】

ステップ1 : 4-[[4-(3-フラニル)フェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(234)

(163)について記載したSuzukiプロトコルを用いた。丸底フラスコに、4-[(4-ブロモフ

10

20

30

40

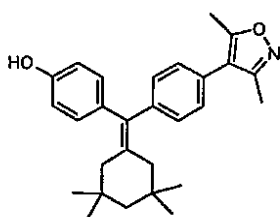
50

エニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(14)(0.270g、0.676mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(0.048g、0.068mmol)、3-フラニルボロン酸(0.152g、1.35mmol)、2MのNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(1.4mL、0.144g、1.35mmol)、および4:1のTHF:H<sub>2</sub>O混合物(10mL)を窒素雰囲気下で充填した。反応混合物を6時間還流させた。反応混合物を室温まで冷却し、Et<sub>2</sub>O(10mL)で希釈して濾過した。濾液をEtOAc(60mL)で希釈し、塩水で洗浄し、脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。溶離液としてヘキサン:EtOAc(19:1~4:1)を用いるSiO<sub>2</sub>クロマトグラフィーによって生成物を精製し、白色固体として表題化合物(234)を0.180g(69%)得た。mp 128 ~ 129。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.71 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.05 d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.68 (br s, 1H), 4.66 (s, 1H), 2.00 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.29 (s, 2H), 0.94 (s, 12H)。LCMS (ESI): m/z 385.31 (M - H)<sup>-</sup>。

【0445】

実施例95(235)

【化103】



【0446】

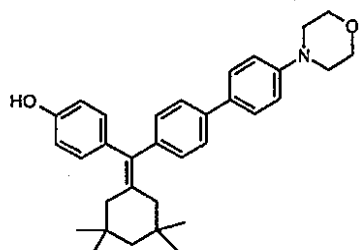
ステップ1: 4-[[4-(3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリル)フェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(235)

(163)について記載したSuzukiプロトコルを用いた。丸底フラスコに、4-(4-ブロモフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(14)(0.200g、0.5mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(0.035g、0.05mmol)、(3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリル)ボロン酸(0.141g、1.0mmol)、2MのNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(1.0mL、0.106g、1.0mmol)、および4:1のTHF:H<sub>2</sub>O混合物(5mL)を窒素雰囲気下で充填した。反応混合物を3時間還流した。通常の後処理と精製を行い、オフホワイト色の固体として表題化合物(235)を0.172g(83%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.30 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.94 d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (s, 2H), 1.91 (br s, 4H), 1.25 (s, 2H), 0.892 (s, 6H), 0.88 (s, 6H)。LCMS (APCI): m/z 416.10 (M + H)<sup>+</sup>。

【0447】

実施例96(236)

【化104】



【0448】

ステップ1: 4-[[4'-(4-モルホリニル)-4-ビフェニリル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(236)

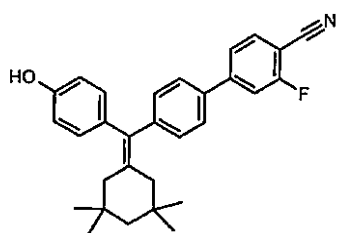
(163)について記載したSuzukiプロトコルを用いた。丸底フラスコに、4-[(4-ブロモフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(14)(0.200g、0.5 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(0.035g、0.05mmol)、[4-(4-ホルホルニル)フェニル]ボロン酸(0.270g、1.0mmol)、2MのNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(1.0mL、0.106g、1.0mmol)、および4:1のTHF:H<sub>2</sub>O混合物(5mL)を窒素雰囲気下で充填した。反応混合物を3時間還流した。通常の後処理と精製によりオフホワイト色の固体として表題化合物(236)を0.142g(59%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.27 (s, 1H), 7.52 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.13 d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.12 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 1.93 (s, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.25(s, 2H), 0.89 (s, 12H)。LCMS (APCI): m/z 482.08 (M + H)<sup>+</sup>。

10

【0449】

実施例97(237)

【化105】



20

【0450】

ステップ1: 3-フルオロ-4'-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]-4-ビフェニルカルボニトリル(237)

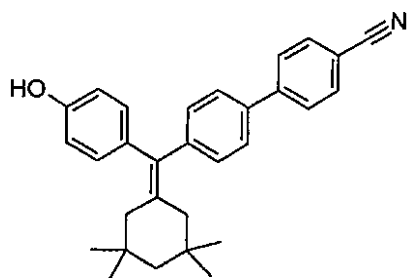
(163)について記載したSuzukiプロトコルを用いた。丸底フラスコに、4-[(4-ブロモフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(14)(0.200g、0.5 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(0.035g、0.05mmol)、(4-シアノ-3-フルオロフェニル)ボロン酸(0.165g、1.0mmol)、2MのNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(1.0mL、0.106g、1.0mmol)、および4:1のTHF:H<sub>2</sub>O(5mL)を窒素雰囲気下で充填した。反応混合物を12時間還流した。通常の後処理と精製によりオフホワイト色の固体として表題化合物(237)を0.158g(72%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.30 (s, 1H), 7.96 (dd, J<sub>1</sub> = 7.2 Hz, J<sub>2</sub> = 7.2 Hz, 1H), 7.88 および 7.85 (dd, J<sub>1</sub> = 11.2 Hz, J<sub>2</sub> = 1.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.93 (s, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.26 (s, 2H), 0.89 (s, 6H), 0.88 (s, 6H)。LCMS (APCI): m/z 437.97 (M - H)<sup>-</sup>。

30

【0451】

実施例98(238)

【化106】



40

【0452】

ステップ1: 4'-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)

50

## メチル]-4-ビフェニルカルボニトリル(238)

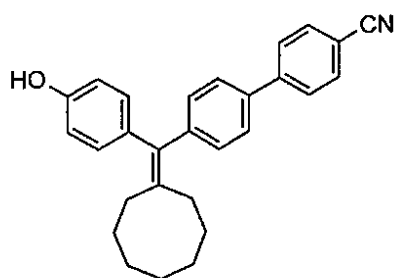
(163)について記載したSuzukiプロトコルを用いた。丸底フラスコに、4-[(4-ブロモフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(14)(0.200g、0.5 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(0.035g、0.05mmol)、(4-シアノフェニル)ボロン酸(0.165g、1.0mmol)、2MのNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(1.0mL、0.106g、1.0mmol)、および4:1のTHF:H<sub>2</sub>O(5mL)を窒素雰囲気下で充填した。反応混合物を12時間還流した。通常の後処理と精製を行い、オフホワイト色の固体として表題化合物(238)を0.155g(74%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

9.30 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.92 (br s, 4H), 1.25 (s, 2H), 0.88 (s, 12 H)。LCMS (APCI): m/z 419.97 (M - H)<sup>-</sup>。

【0453】

実施例99(239)

【化107】



【0454】

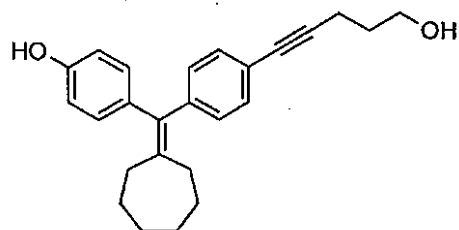
ステップ1: 4'-[シクロオクチリデン(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4-ビフェニルカルボニトリル(239)

(163)について記載したSuzukiプロトコルを用いた。丸底フラスコに、4-[(4-ブロモフェニル)(シクロオクチリデン)メチル]フェノール(49)(0.140g、0.37mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(0.027g、0.05mmol)、(4-シアノフェニル)ボロン酸(0.109g、1.0mmol)、2MのNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(0.7mL、0.74mL、0.079g、1.0mmol)、および4:1のTHF:H<sub>2</sub>O混合物(5mL)を窒素雰囲気下で充填した。反応混合物を6時間還流した。通常の後処理と精製により、オフホワイト色の固体として表題化合物(239)を0.110g(76%)得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.32 (s, 1H), 7.86 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 2.21 (br s, 4H), 1.61 (br s, 2H), 1.49 (br m, 8H)。LCMS (ESI): m/z 392.21 (M - H)<sup>-</sup>。

【0455】

実施例100(240)

【化108】



【0456】

ステップ1: 4-{シクロヘプチリデン[4-(5-ヒドロキシ-1-ペンチン-1-イル)フェニル]メ

10

20

30

40

50



## チル}フェノール(240)

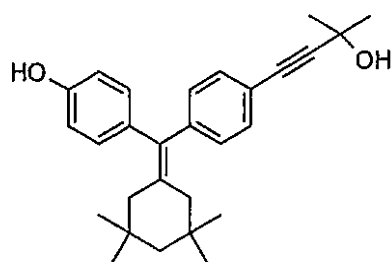
DMF(5mL)に溶解した4-[(4-ブromoフェニル(シクロヘプチリデン)メチル]フェノール(9) (0.20g、0.56mmol)の脱気溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40mg、0.06mmol)、CuI(11mg、0.06mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.45mL、2.52mmol)および4-ペンチン-1-オール(0.11 mL、1.12mmol)を加えた。反応混合物を80 で一晩攪拌し、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(15mL)および水(5mL)に注ぎ入れ、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機相を水、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して褐色油状物として粗生成物を得た。ヘキサンからヘキサンに溶解した45% EtOAcの勾配で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、淡褐色の固体を得た。1%のMeOHを含有する熱したヘキサンでこの固体を摩砕し、ベージュ色の固体として表題化合物(240)を91mg(45%)得た。mp 125~126 。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.49 (bs, 8H), 1.60 - 1.70 (m, 2 H), 2.10 - 2.25 (m, 4H), 2.41 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.40 - 3.50 (m, 2H), 4.49 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 9.27 (s, 1H)。LCMS (ESI): m/z 361 (M + H)<sup>+</sup>, 359 (M - H)<sup>-</sup>。

10

【0457】

実施例101(241)

【化109】



20

【0458】

ステップ1: 4-[[4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル)フェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(241)

30

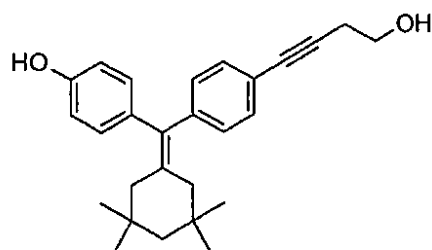
DMF(5mL)中の4-[(4-ヨードフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(144) (0.25g、0.56mmol)の脱気溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40mg、0.06mmol)、CuI(11mg、0.06mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.45mL、2.52mmol)および2-メチル-3-ブチン-2-オール(0.11mL、1.12mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(15mL)と水(5mL)に注ぎ入れ、酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。合わせた有機相を水、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して褐色油状物として粗生成物を得た。ヘキサンからヘキサンに溶解した30%EtOAcの勾配で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、淡褐色の固体を得た。ヘキサン中に1%のMeOHと5%のEtOAcを含有する熱したヘキサンにより固体を摩砕し、オフホワイト色の固体として表題化合物(241)を150mg(67%)得た。mp 186~187 。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.85 (s, 6H), 0.87 (s, 6H), 1.23 (s, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.84 (s, 2H), 1.90 (s, 2H), 5.41 (s, 1H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 9.29 (s, 1H)。LCMS (ESI): m/z 401 (M - H)<sup>-</sup>。

40

【0459】

実施例102(242)

## 【化110】



10

## 【0460】

ステップ1: 4-[4-(4-ヒドロキシ-1-ブチン-1-イル)フェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(242)

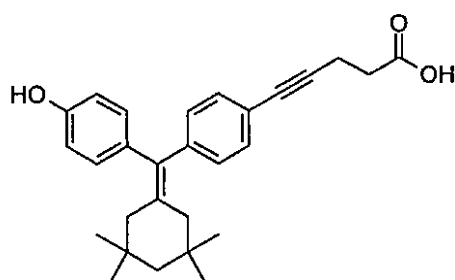
DMF(5mL)中の4-[4-(4-ヨードフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(144)(0.20g、0.45mmol)の脱気溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(32mg、0.05mmol)、CuI(9mg、0.05mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.36mL、2.02mmol)および3-ブチン-1-オール(70L、0.90mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(15mL)および水(5mL)に注ぎ入れ、酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。合わせた有機相を水、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮し、褐色油状物として粗生成物を得た。ヘキサンからヘキサンに溶解させた40%EtOAcの勾配で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、淡褐色固体を得た。2%のMeOHと2%のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を含有する熱したヘキサンでこの固体を摩砕し、明るいページュ色の固体として表題化合物(242)を133mg(76%)得た。mp 183~184。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>): 0.91 (s, 6H), 0.92 (s, 6H), 1.29 (s, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.98 (s, 2H), 2.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H)。LCMS (APCI): m/z 389 (M + H)<sup>+</sup>, 387 (M - H)<sup>-</sup>。

20

## 【0461】

実施例103(244)

## 【化111】



30

## 【0462】

ステップ1: メチル5-{4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}-4-ペンチノエート(243)

4-ペンチン酸(0.50g、5.0mmol)をDMF(15mL)中に溶解した。この溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.76g、20mmol)を添加し、続いてCH<sub>3</sub>I(0.95mL、15mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。水を添加してすべての固体を溶解させ、混合物をエーテル(2×75mL)で抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和NaHCO<sub>3</sub>、水、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して無色油状物(0.29g、52%)として粗製メチル4-ペンチノエートを得た。DMF(5mL)に溶解した4-[4-(4-ヨードフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(144)(0.25g、0.56mmol)の脱気溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40mg、0.06mmol)、CuI(11mg、0.06mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.45 mL、2.52mmol)およびメチル4-

40

50

ペンチノエート(0.15g)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(15mL)および水(5mL)へ注ぎ入れ、酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。合わせた有機相を水、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して褐色油状物として粗生成物を得た。ヘキサンからヘキサンに溶解した20% EtOAcの勾配で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、淡褐色固体を得た。1%を含有する熱したヘキサンでこの固体を摩砕し、オフホワイト色の固体として表題化合物(243)を184mg(76%)得た。mp 159~160。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.90 (s, 6H), 0.91 (s, 6H), 1.27 (s, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 2.55 - 2.65 (m, 2H), 2.65 - 2.75 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.58 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H)。LCMS (ESI): m/z 431 (M + H)<sup>+</sup>, 429 (M - H)<sup>-</sup>。

10

## 【0463】

ステップ2: 5-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}-4-ペンチン酸(244)

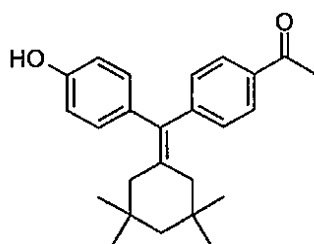
EtOH(5mL)およびTHF(5mL)の混合物に溶解させたメチル5-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}-4-ペンチノエート(243)(0.16g, 0.38mmol)の溶液に、1NのNaOH水溶液(6mL)を加えた。混合物を60℃にて2時間攪拌した。冷却時、混合物を1NのHCl水溶液を用いてpH2まで酸性化した。混合物をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水した。濃縮により白色残渣が得られた。1%のMeOHを含有する熱したヘキサンでこれを摩砕し、白色固体(0.15g、95%)として表題化合物(244)を得た。mp 233~234。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>): 0.91 (s, 6H), 0.92 (s, 6H), 1.29 (s, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.98 (s, 2H), 2.50 - 2.60 (m, 2H), 2.60 - 2.70 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H)。LCMS (ESI): m/z 417 (M + H)<sup>+</sup>, 415 (M - H)<sup>-</sup>。

20

## 【0464】

実施例104(245)

## 【化112】



30

## 【0465】

ステップ1: 1-{4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェニル}エタノン(245)

THF(4mL)中の4-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]安息香酸(26)(0.138g, 0.38mmol)の攪拌溶液を氷浴で0℃まで冷却させ、メチルリチウム(エーテル中1.6M, 1.9mL, 3.0mmol)で速やかに処理した。0℃にて2時間後、攪拌を継続しながら、Me<sub>3</sub>SiCl(1.40 mL, 10.4mmol)を速やかに添加した。次いで、氷浴を取り外し、反応混合物を室温になるようにし、室温になった時点で1NのHCl(3mL)を添加し、得られた二相の混合物を室温にて0.5時間攪拌し、エーテルで抽出した。エーテル層を合わせ、水、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して無色油状物として粗生成物を得た。ヘキサンからヘキサンに溶解した35% EtOAcの勾配で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、白色固体として表題化合物(245)を70mg(51%)得た。mp 195~196。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.86 (s, 6H), 0.88 (s, 6H), 1.25 (s, 2H), 1.86 (s, 2H), 1.92 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 6.66 (d, J = 8

40

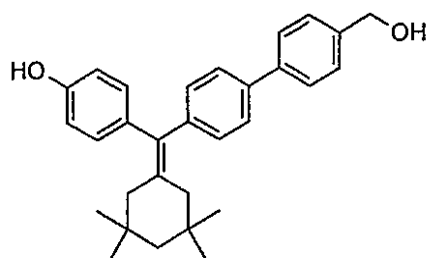
50

.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 9.30 (s, 1H)。LCMS (ESI) : m/z 361 (M - H)<sup>-</sup>。

【0466】

実施例105(246)

【化113】



10

【0467】

ステップ1: 4-[[4'-(ヒドロキシメチル)-4-ビフェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(246)

4-[(4-プロモフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(14)(0.20g、0.50mmol)、4-(ヒドロキシメチル)フェニルボロン酸(0.16g、1.0mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(58mg、0.05mmol)、2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4mL)およびDME(4mL)を入れた密閉チューブを160で25分間加熱した。室温に冷却し、混合物をEtOAcで抽出した。EtOAc抽出物を合わせ、水、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して暗褐色油状物として粗生成物を得た。ヘキサンからヘキサンに溶解した35% EtOAc勾配で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、浅黄色固体として表題化合物(246)を0.16g(75%)得た。mp 222~223。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.89 (s, 12H), 1.25 (s, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.93 (s, 2H), 4.50 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.17 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 9.26 (s, 1H)。LCMS (ESI) : m/z 425 (M - H)<sup>-</sup>。

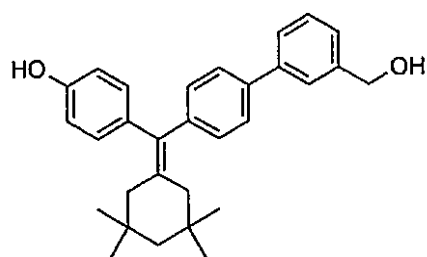
20

30

【0468】

実施例106(247)

【化114】



40

【0469】

ステップ1: 4-[[3'-(ヒドロキシメチル)-4-ビフェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(247)

4-[(4-プロモフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(14)(0.20g、0.50mmol)、3-(ヒドロキシメチル)フェニルボロン酸(0.16g、1.0mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(58mg、0.05mmol)、2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4mL)およびDME(4mL)を入れた密閉チューブを160にて25分間加熱した。室温まで冷却し、混合物をEtOAcで抽出した。EtOAc抽出物を合わせて、水、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して暗褐色油状物として粗

50

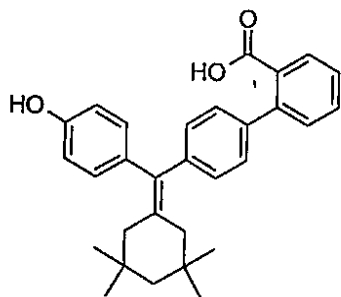
生成物を得た。ヘキサンからヘキサンに溶解した30% EtOAcの勾配で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、浅黄色固体として表題化合物(247)を0.14g(66%)得た。mp 197~198。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.89 (s, 12H), 1.25 (s, 2H), 1.93 (s, 4H), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 5.20 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.58 (m, 3H), 9.27 (s, 1H)。LCMS (ESI): m/z 427 (M + H)<sup>+</sup>, 425 (M - H)<sup>-</sup>。

【0470】

実施例107(249)

【化115】

10



20

【0471】

ステップ1: メチル4'-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]-2-ビフェニルカルボキシレート(248)

4-[(4-プロモフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(14)(0.30g, 0.75mmol)、(2-メトキシカルボニルフェニル)ボロン酸(0.29g, 1.50mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(87mg, 0.08mmol)、2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4mL)およびDME(4mL)を入れた密閉チューブを160

で25分間加熱した。室温まで冷却し、混合物をEtOAcで抽出した。EtOAc抽出物を合わせ、水、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して暗褐色油状物として粗生成物を得た。ヘキサンからヘキサンに溶解した20% EtOAcの勾配で溶出させるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、オフホワイト色の固体として表題化合物(248)を0.23g(68%)得た。mp 177~178。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.96 (s, 6H), 0.97 (s, 6H), 1.32 (s, 2H), 2.03 (s, 4H), 3.57 (s, 3H), 4.60 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.15 - 7.25 (m, 4H), 7.36 - 7.44 (m, 2H), 7.48 - 7.56 (m, 1H), 7.76 - 7.82 (m, 1H)。LCMS (ESI): m/z 455 (M + H)<sup>+</sup>, 453 (M - H)<sup>-</sup>。

30

【0472】

ステップ2: 4'-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]-2-ビフェニルカルボン酸(249)

EtOH(6mL)およびTHF(4mL)の混合物に溶解したメチル4'-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]-2-ビフェニルカルボキシレート(248)(0.108g, 0.24mmol)の溶液に、1NのNaOH水溶液(10mL)を加えた。混合物を60℃で一晩攪拌した。冷却時、混合物を1NのHCl水溶液でpH2まで酸性化した。混合物をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水した。濃縮により白色残渣が得られた。1%のMeOHを含有する熱したヘキサンでこれを摩砕し、白色固体(92.8mg, 89%)として表題化合物(249)を得た。mp 230~231。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.88 (s, 6H), 0.89 (s, 6H), 1.25 (s, 2H), 1.91 (s, 4H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 - 7.44 (m, 2H), 7.50 - 7.55 (m, 1H), 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H), 12.72 (s, 1H)。LCMS (ESI): m/z 441 (M + H)<sup>+</sup>, 439 (M - H)<sup>-</sup>。

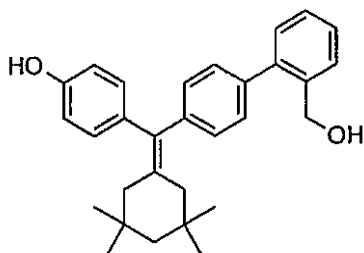
40

【0473】

50

## 実施例108(250)

## 【化116】



10

## 【0474】

ステップ1: 4-[[2'-(ヒドロキシメチル)-4-ビフェニル](3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]フェノール(250)

0 でTHF(8mL)に溶解したメチル4'-[(4-ヒドロキシフェニル)(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシリデン)メチル]-2-ビフェニルカルボキシレート(248)(0.102g, 0.23mmol)の溶液に、水素化アルミニウムリチウム(THF中1M, 0.56mL, 0.56mmol)を滴下添加した。反応混合物を0 にて1時間攪拌した。EtOAc(5mL)を添加し、10分間攪拌した。次いで、混合物を1NのHCl水溶液でpH2まで酸性化し、EtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮して淡黄色油状物として粗生成物を得た。ヘキサンからヘキサンに溶解した40%EtOAcの勾配で溶出させるSiO<sub>2</sub>のフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、白色固体として表題化合物(250)を83mg(87%)得た。mp 171~172 。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.88 (s, 6H), 0.90 (s, 6H), 1.25 (s, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.92 (s, 2H), 4.36 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 5.10 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.12 - 7.23 (m, 3H), 7.24 - 7.36 (m, 4H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H)。LCMS (ESI): m/z 425 (M - H)<sup>-</sup>。

20

## 【0475】

## 生物学的データ

## 競合結合アッセイ:

組換え型完全長ヒトER およびER タンパク質をPanVera (PanVera-Invitrogen Discovery Screening, Discovery Center, 501 Charmany Drive, Madison, Wisconsin 53719, USA)から購入した。ポリリシンをコートしたYttrium Silicate SPAビーズ (Amersham #RPN Q 0010)を、アッセイバッファー[2mM EDTA、50mM NaCl、1mM DTT、2mM CHAPS、10%グリセロールを含有する10mMリン酸カリウムバッファー(pH 7.0)]中、1g/60mlの濃度に再懸濁する。次いで、SPAビーズ30 μl(0.5mg)をPackard OptiPlate (Packard 6005190, Packard Instruments, Meriden, CT)の各ウェルに添加する。ER タンパク質またはER タンパク質を適当な濃度(0.5~10 μgの全タンパク質と1nMの[3H]エストラジオールを用いてタンパク質曲線を作成し、放射リガンドが減少しないタンパク質濃度を選択することによって、各タンパク質調製品について経験的に測定された濃度)に希釈し、30 μlのアリコートとして各ウェルに加える。[2, 4, 6, 7, 16, 17-3H(N)]-エストラジオールを30 μlのアリコートとして添加し、最終アッセイ濃度を1nMとする。最終容量を100ulとするため、10 μlの試験化合物溶液(一般に、溶媒としての10% DMSO中)、試験化合物を含まない溶媒(全結合、Tを測定するためのもの)、または100 μMの17-b-エストラジオールを含有する溶媒(非特異的結合、NSを測定するためのもの)のいずれかを最後にこのプレートに添加する。プレートを2時間激しく振盪させ、次いで、トリチウムイットリウムシリケートSPAビーズをカウントするプロトコルを用いて、Packare TopCountによりカウントした。データ分析は標準の方法によって行った。

30

40

## 【0476】

結合(%)は、次式: 結合(%)=100\*((試験化合物溶液-NS)/(T-NS))を用いて、各試験化

50

合物の各濃度について算出した。

【0477】

結合(%)は濃度に対してプロットし、曲線適合は非線形回帰を用いて行った。

【0478】

各化合物について、少なくとも2種類の結合曲線を作成した。

【0479】

本発明の化合物は、一般に、 $10\ \mu\text{M}$  ~  $1\text{nM}$ の範囲の $\text{pIC}_{50}$ 値を示した。

【0480】

試験化合物は、遊離形態または塩形態で用いた。

【0481】

研究はすべて、実験動物ケアの原理(NIH publication No.85~23、1985改訂)および動物使用に関するGlaxoSmithKline指針に従った。

【0482】

本発明の特定の実施形態を本明細書に詳細に説明、記載しているが、本発明はそれらに限定されるものではない。上記の詳細な記載は、本発明の具体例として提供されているものであり、本発明の任意の限定を構成するものとして解釈すべきではない。改変は当業者にとって明らかであり、本発明の趣旨から逸脱しない改変は、添付の特許請求の範囲に含まれるものとする。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 F 9/40 (2006.01)  
 C 0 7 C 59/56 (2006.01)  
 C 0 7 C 317/22 (2006.01)  
 C 0 7 C 65/19 (2006.01)  
 C 0 7 C 311/08 (2006.01)  
 C 0 7 C 311/21 (2006.01)  
 C 0 7 C 255/53 (2006.01)  
 C 0 7 C 59/72 (2006.01)  
 C 0 7 C 255/13 (2006.01)  
 C 0 7 C 49/835 (2006.01)  
 C 0 7 D 207/333 (2006.01)  
 C 0 7 D 335/02 (2006.01)  
 C 0 7 D 211/60 (2006.01)  
 C 0 7 D 211/62 (2006.01)  
 C 0 7 D 207/16 (2006.01)  
 C 0 7 D 309/22 (2006.01)  
 C 0 7 D 263/32 (2006.01)  
 C 0 7 D 239/26 (2006.01)  
 C 0 7 D 213/30 (2006.01)  
 C 0 7 D 307/42 (2006.01)  
 C 0 7 D 261/08 (2006.01)  
 C 0 7 D 295/08 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/192 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/165 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/40 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/382 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/445 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/401 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/351 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/085 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/662 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/10 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/166 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/167 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/18 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/05 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/421 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/505 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4406 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/341 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/42 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/277 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/275 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/19 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/5375 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

C 0 7 F 9/40  
 C 0 7 C 59/56  
 C 0 7 C 317/22  
 C 0 7 C 65/19  
 C 0 7 C 311/08  
 C 0 7 C 311/21  
 C 0 7 C 255/53  
 C 0 7 C 59/72  
 C 0 7 C 255/13  
 C 0 7 C 49/835  
 C 0 7 D 207/333  
 C 0 7 D 335/02  
 C 0 7 D 211/60  
 C 0 7 D 211/62  
 C 0 7 D 207/16  
 C 0 7 D 309/22  
 C 0 7 D 263/32  
 C 0 7 D 239/26  
 C 0 7 D 213/30  
 C 0 7 D 307/42  
 C 0 7 D 261/08  
 C 0 7 D 295/08  
 A 6 1 K 31/192  
 A 6 1 K 31/165  
 A 6 1 K 31/40  
 A 6 1 K 31/382  
 A 6 1 K 31/445  
 A 6 1 K 31/401  
 A 6 1 K 31/351  
 A 6 1 K 31/085  
 A 6 1 K 31/662  
 A 6 1 K 31/10  
 A 6 1 K 31/166  
 A 6 1 K 31/167  
 A 6 1 K 31/18  
 A 6 1 K 31/05  
 A 6 1 K 31/421  
 A 6 1 K 31/505  
 A 6 1 K 31/4406  
 A 6 1 K 31/341  
 A 6 1 K 31/42  
 A 6 1 K 31/277  
 A 6 1 K 31/275  
 A 6 1 K 31/19  
 A 6 1 K 31/5375  
 A 6 1 K 31/12  
 A 6 1 P 43/00

B

Z



A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 19/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 1/02	(2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 3/02	(2006.01)	A 6 1 P 3/02	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 25/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/02	1 0 1
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 37/04	(2006.01)	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 7/04	(2006.01)	A 6 1 P 7/04	
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 1/14	(2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 5/38	(2006.01)	A 6 1 P 5/38	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 13/08	(2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 13/10	(2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 17/14	(2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 5/24	(2006.01)	A 6 1 P 5/24	
A 6 1 P 7/06	(2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 15/10	(2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 15/02	(2006.01)	A 6 1 P 15/02	
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 9/08	(2006.01)	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 31/06	(2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 31/06	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 21/04	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 15/12	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 15/12	
A 6 1 P 5/14	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	

A 6 1 P 5/14

- (72)発明者 ブリトン, ジョナサン, イー.  
アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピー.  
オー. ボックス 13398, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン
- (72)発明者 ファン, ジン  
アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピー.  
オー. ボックス 13398, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン
- (72)発明者 ヘイアー, デニス  
アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピー.  
オー. ボックス 13398, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン
- (72)発明者 ミラー, アーロン, ベイン  
アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピー.  
オー. ボックス 13398, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン
- (72)発明者 ナバス, フランク, ザ サード  
アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピー.  
オー. ボックス 13398, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン
- (72)発明者 スモーリー, テレンス, リー, ジュニア  
アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピー.  
オー. ボックス 13398, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン
- (72)発明者 ズアーシャー, ウィリアム, ジェイ.  
アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピー.  
オー. ボックス 13398, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン
- (72)発明者 カタムレディ, サバ, レディ  
アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピー.  
オー. ボックス 13398, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

審査官 宮田 和彦

- (56)参考文献 特公昭42-017015(JP, B1)  
国際公開第93/024446(WO, A1)  
特表2008-545699(JP, A)  
特開昭64-000059(JP, A)  
特開昭55-501656(JP, A)  
国際公開第97/006795(WO, A1)  
Rajeev S. Muthyala, et al., Bridged Bicyclic Cores Containing a 1,1-Diarylethylene Motif Are High-Affinity Subtype-Selective Ligands for the Estrogen Receptor, Journal of Medicinal Chemistry, 2003年, Vol.46, p.1589-1602  
Jacques Gilbert, et al., Inhibition of prostaglandin synthetase by di- and triphenylethylene derivatives: a structure-activity study, Journal of Medicinal Chemistry, 1983年, Vol.26, p.693-699  
H. Jendralla, et al., Synthesis and biological activity of new HMG-CoA reductase inhibitors. 3. Lactones of 6-phenoxy-3,5-dihydroxyhexanoic acids, Journal of Medicinal Chemistry, 1991年, Vol.34, p.2962-2983

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C

C07D

A61K

A61P

CA/REGISTRY(STN)