

ビシクロ[3.3.0]オクタン，ピラゾロピリジンおよび  
ピペリジンを骨格とする経口ホスホジエステラーゼ  
4型（PDE4）阻害剤の創製

2005年8月

落合 博

## 目次

### 略号一覧

緒論	1
----	---

### 本論

第 1 章	ビシクロ[3.3.0]オクタン類縁体の分子設計、合成、薬理評価、薬物動態評価及び構造活性相関	7
第 1 節	ビシクロ[3.3.0]オクタン類縁体に関する分子設計、合成、一次薬理評価及び構造活性相関	7
第 2 節	脱ニトリル類縁体に関する分子設計、合成、一次薬理評価及び構造活性相関	13
第 3 節	ビシクロ[3.3.0]オクテン類縁体に関する分子設計、合成、一次薬理評価及び構造活性相関	18
第 4 節	芳香環 3 位の変換に関する分子設計、合成、一次薬理評価及び構造活性相関	21
第 5 節	阻害剤 (1a、1b および 29a、29b) と PDE4B との結合様式に関する研究	25
第 6 節	臨床試験候補化合物 (ビシクロ[3.3.0]オクタン類縁体) に関する二次薬理評価及び薬物動態評価	29
第 2 章	ピラゾロピリジン類縁体の分子設計、合成、薬理評価、薬物動態評価及び構造活性相関	33
第 1 節	ランダムスクリーニングヒット化合物からリード化合物への展開に関する分子設計、合成、一次薬理評価及び構造活性相関	33
第 2 節	ピラゾール 1 位および 3 位の変換に関する分子設計、合成、一次薬理評価及び構造活性相関	39
第 3 節	アニリン部位へのピロリジン環導入に関する分子設計、合成、一次薬理評価及び構造活性相関	44
第 4 節	臨床試験候補化合物 (ピラゾロピリジン類縁体) に関する二次薬理評価及び薬物動態評価	48

第3章	ピペリジン類縁体の分子設計、合成、薬理評価、薬物動態評価及び構造活性相 関	51
第1節	カルボン酸部位の変換に関する分子設計、合成、一次薬理評価及び構造活 性相関	51
第2節	芳香環3位の変換に関する分子設計、合成、一次薬理評価及び構造活性相 関	55
第3節	芳香環4位の変換に関する分子設計、合成、一次薬理評価及び構造活性相 関	58
第4節	In vivo 活性向上を目指した部分構造変換に関する分子設計、合成、一次薬 理評価及び構造活性相関	62
第5節	プラントスケールを目指した合成検討	66
第6節	阻害剤(125a及び125b)とPDE4Bとの結合様式に関する研究	70
第7節	臨床試験候補化合物(ピペリジン類縁体)に関する二次薬理評価及び薬物 動態評価	73
総括		76
実験の部		
実験に関する諸事項		78
第1章	ビシクロ[3.3.0]オクタン類縁体の合成	79
第1節	ビシクロ[3.3.0]オクタン類縁体の合成	79
第2節	脱ニトリル類縁体の合成	89
第3節	ビシクロ[3.3.0]オクテン類縁体の合成	98
第4節	芳香環3位の変換に関する合成	101
第5節	化合物1a、2、12a、12bおよび22の結晶に関する測定	118
第2章	ピラゾロピリジン類縁体の合成	119
第1節	ランダムスクリーニングヒット化合物からリード化合物への展開に関する合 成	119
第2節	ピラゾール1位および3位の変換に関する合成	135
第3節	アニリン部位へのピロリジン環導入に関する合成	148

第3章	ピペリジン類縁体の合成	153
第1節	カルボン酸部位の変換に関する合成	153
第2節	芳香環3位の変換に関する合成	168
第3節	芳香環4位の変換に関する合成	179
第4節	In vivo 活性向上を目指した部分構造変換に関する合成	187
第5節	プラントスケールを目指した合成検討に関する合成	201
第6節	化合物 125a の結晶に関する測定	203
第4章	薬理評価	205
第1節	PDE4 酵素阻害作用の測定	205
第2節	ラット経口 TNF- $\alpha$ 産生抑制作用の測定	206
第3節	ヒト全血 TNF- $\alpha$ 産生抑制作用の測定	206
第4節	モルモット OVA 惹起気管支狭窄抑制作用の測定	206
第5節	ラット胃排出抑制作用の測定	207
第6節	フェレット嘔吐の測定	207
第7節	ラットにおける薬物動態試験	207
参考文献		209
論文および特許目録		215
謝辞		217

## 略号一覧

ACD	advanced chemistry development
ADDP	azodicarbonyldipiperidide
ATP	adenosine 5'-triphosphate
AUC	area under the curve
BA	bioavailability
BBB	blood-brain barrier
Boc <sub>2</sub> O	di- <i>tert</i> -butyl dicarbonate
cAMP	cyclic adenosine monophosphate
CHARMm	Chem. at HARvard macromol. mechanics
CLOGP	calculated logarithm of partition coefficient
CL <sub>total</sub>	total clearance
C <sub>max</sub>	maximum plasma concentration
CNS	central nervous system
COPD	chronic obstructive pulmonary diseases
DCE	1,2-dichloroethane
DEAD	diethylazodicarboxylate
DIPAD	diisopropylazodicarboxylate
DME	dimethoxy ethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
DSC	differential scanning calorimeter
DTT	dithiothreitol
EDC	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
HARBS	high affinity rolipram binding site
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
HP- $\delta$ -CD	hydroxypropyl- $\delta$ -cyclodextrin
HPDE4	high affinity binding PDE4
HRMS	high resolution mass spectrometry
HWB	human whole blood
IC <sub>50</sub>	half inhibiting concentration

ID <sub>50</sub>	half inhibiting dose
IR	infrared spectroscopy
Ir(cod)py(Pcy <sub>3</sub> )PF <sub>6</sub>	(tricyclohexylphosphine)(1,5-cyclooctadiene)(pyridine)iridium(I) hexafluorophosphate
KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide
LiHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
LPDE4	low affinity binding PDE4
LPS	lipopolysaccharide
mp	melting point
MS	mass spectrometry
MsCl	methanesulfonyl chloride
NaHMDS	sodium bis(trimethylsilyl)amide
NMO	4-methylmorpholine N-oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear overhauser effect
NOESY	nuclear overhauser and exchange spectroscopy
OVA	ovalbumin
PDB ID	protein data bank identification
PDE	phosphodiesterase
P-gp	P-glycoprotein
PKA	cAMP-dependent protein kinase
PSA	polar surface area
SRS-A	slow reacting substance of anaphylaxis
T <sub>1/2</sub>	half-life
TBAB	tetrabutylammonium bromide
TFA	trifluoroacetic acid
Tf <sub>2</sub> NPh	<i>N,N</i> -bis(trifluoromethylsulfonyl)aniline
Tf <sub>2</sub> O	trifluoromethanesulfonic anhydride
TG	thermogravimetry
THF	tetrahydrofuran
T <sub>max</sub>	time to maximum plasma concentration
TMSCN	trimethylsilyl cyanide
TNF- $\alpha$	tumor necrosis factor- $\alpha$
TPAP	tetrapropylammonium perruthenate
TsOH	<i>p</i> -toluenesulfonic acid

$V_{ss}$

steady state volume of distribution

## 緒論

小野薬品社は「Dedicated to man's fight against disease and pain」にあるように、病気との闘い、苦痛からの逃避は生物である人間の最も根源的な願望である。

古来、草根木皮の摂取、まじないなどが医療行為として行われてきたが、近世以降多くの仮説の証明、発見により病気との本質的な闘いが可能になった。すなわち感染症に対する抗生物質の発見により、微生物という本質的に異なった生物との戦いが可能になった。

次に恒常性（ホメオメタシス）の破綻に起因する病気が大きな問題となっている。生命活動が遺伝子に由来する受容体や酵素という蛋白質に制御されるものとするなら、老化や外部からの刺激などによる蛋白質の機能不全は必然的に起こる不可逆な事象である。痴呆症やリウマチなど病気の多くは恒常性が破綻していることと考えられる。現在これらの病気に対しては、対症的な薬物療法しかない。

現代社会において喘息に代表される呼吸器疾患は、まさしくこの範疇に属する病気である。喘息は本質的には外界からの刺激に対する防衛反応が過剰に起こるものであり、その原因は多彩である。著者は本論文において、喘息を代表とする呼吸器疾患治療に關与する Phosphodiesterase 4 (PDE4) 阻害剤<sup>1-17)</sup>の分子設計と合成について論ずる。

喘息および慢性閉塞性肺疾患 (COPD ; chronic obstructive pulmonary diseases) は、主に炎症反応によってもたらされる気流閉塞 (閉塞性換気障害) を特徴とする疾患である。それぞれの疾患は国際ガイドライン GINA (Global Initiative for Asthma) および GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) によって以下のように定義されている。

**喘息** : 気道の慢性炎症性疾患であり、多くの細胞が病状に關与している。慢性炎症によって気道反応性が亢進し、喘鳴、息切れ、胸部圧迫感および咳などの症状が繰り返し認められる。可逆的な気流閉塞 (換気能力を正常値まで復すことができる) を特徴とする疾患である。

**COPD** : 不可逆性の気流閉塞 (換気能力を正常値まで復すことができない) であり、有害な粒子またはガスに対する異常な炎症反応と關連した進行性の疾患である。

喘息患者数は世界全体で約 1 億 5000 万人とされており、年間の死亡者数は約 10 万人と報告されている。一方、COPD の患者数は世界全体で約 6 億人と推定されており、年間推定死亡者数は約 300 万人といわれている。このように非常に多くの患者がこれらの病気によって苦しめられており、現在幾つかの薬剤を用いた治療が行なわれている。喘息および COPD に用いられる薬剤はその効果によって大きく 2 種類に分類される。1 つは気管支拡張

薬（ $\beta_2$ -アドレナリン受容体刺激薬や抗コリン薬）であり、他方は抗炎症薬（合成ステロイド薬）である。この2つの作用を併せ持つ薬剤は画期的な新薬になり得るため、臨床の現場で強く求められている。現在の喘息治療において有用とされる薬剤の一つにロイコトリエン拮抗薬が知られている。この薬剤はロイコトリエン受容体に選択的に結合してその作用を拮抗し、気道収縮反応、気道の血管透過性亢進、気道粘膜の浮腫及び気道反応性の亢進を抑制するため、望ましい2種類の作用を持ち合わせている。しかしロイコトリエン拮抗薬は炎症メディエータの中でもロイコトリエンが関与する病態にのみ有効であるため、喘息やCOPDのQOL(Quality of Life)改善には十分でない。そのためより汎用性の高い治療薬が必要と考えられている。

PDEは細胞内二次メッセンジャーであるcyclic nucleotideを加水分解する酵素<sup>10,17)</sup>であり、主に11種類のアイソザイムが知られている。細胞内cyclic nucleotide、すなわちcyclic adenosine monophosphate (cAMP)やcyclic guanosine monophosphate (cGMP)が変化することにより引き起こされる生理作用は、細胞の種類や一次メッセンジャーであるホルモン、神経伝達物質などの種類により様々である。細胞内cyclic nucleotide量の上昇は循環器系においては血管拡張や血小板凝集抑制作用、呼吸器系においては気管拡張作用、炎症性細胞に対しては抗炎症作用などであることが知られている。PDEの阻害はcyclic nucleotide量を増加させ、上記のような生理作用が発現することから、すでにいくつかのPDEアイソザイムに対する阻害剤が医薬品として上市され臨床現場で用いられている。すなわち3型PDE阻害剤であるCilostazol<sup>18a)</sup>、Milrinone<sup>18b)</sup>はそれぞれ抗血小板薬、狭心症治療薬として用いられ、また5型PDE阻害剤であるSildenafil (Viagra<sup>TM</sup>)<sup>18c)</sup>は、勃起不全治療薬として一般に認知されるようになった。

4型PDE (PDE4)の基質はcAMPであり、図1に示すように加水分解される。PDE4阻害により細胞内のcAMP量が増加し、cAMP-dependent protein kinase (PKA)が活性化される<sup>19)</sup>。活性化されたPKAは種々の細胞内タンパク質のリン酸化を促し、喘息やCOPDの病態進展に関与する白血球（好酸球や好中球など）の活性化を抑制し、気道平滑筋に対しては弛緩作用を示す<sup>20)</sup>。このようにPDE4阻害剤は単剤で抗炎症剤と気管支拡張剤として働く可能性があり、喘息およびCOPD治療薬<sup>21-23)</sup>として期待されている。すでに喘息治療薬として上市されているテオフィリン (Theophylline)<sup>24)</sup>はPDE阻害作用を持つことが知られている(図2)。しかしテオフィリンのPDE1, 2, 3, 4, 5に対するIC<sub>50</sub>値はそれぞれ281  $\mu$ M, 269  $\mu$ M, 380  $\mu$ M, 155  $\mu$ M, 630  $\mu$ M<sup>25)</sup>と弱く、喘息治療効果がPDE阻害作用のみに基づく

ものではないとされている。さらにテオフィリンは各PDEアイソザイムに対する選択性も低いため、PDE4 に対して強力かつ選択的な阻害剤が創出できれば、より有用な医薬品として応用可能であると考えられている。

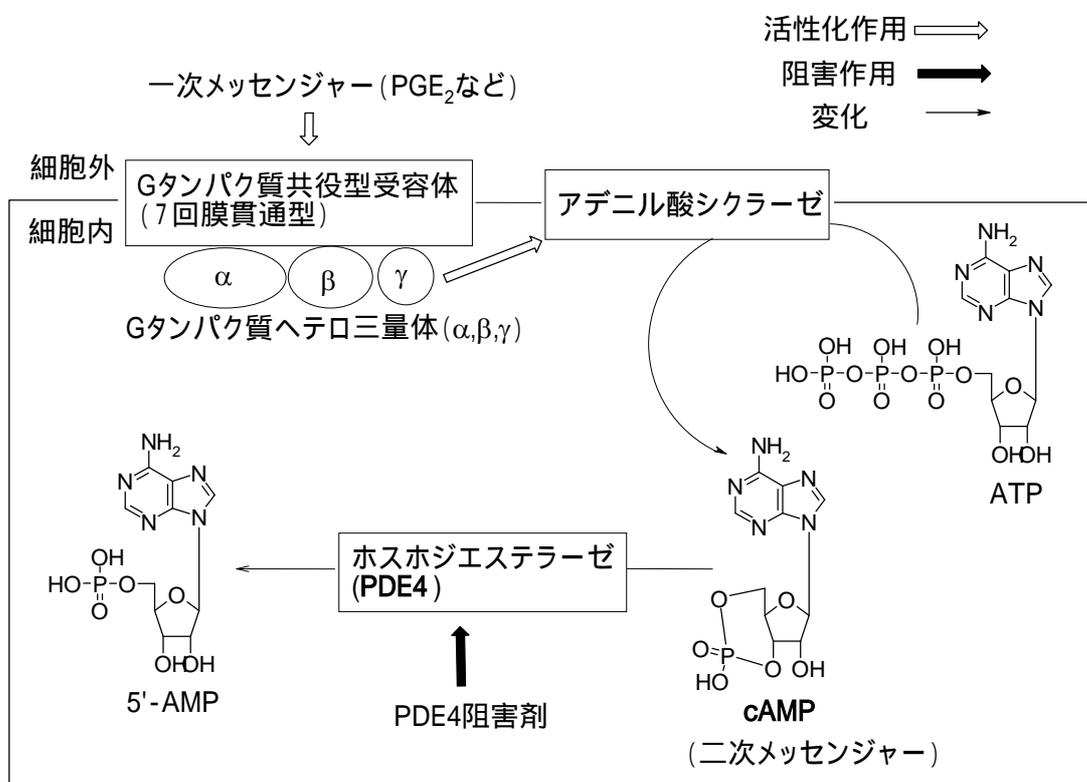


Fig.1 PDE4とcAMPについて

このように、PDE4 選択的阻害剤の研究価値は非常に高いため、数多くの研究がなされてきた。2004年11月までに臨床試験（呼吸器系疾患対象）が行われた化合物は30種類も存在した（図2）。しかしこれらのほとんどが有効用量に近い投与量において嘔吐、頭痛などの副作用を発現するため<sup>1)</sup>、PDE4 選択的阻害剤は医薬品としての承認を得るまでには至っていない。この副作用の原因に関しては未だ不明な点が多いが、主に2つの説が唱えられている。一つはLPDE4/HPDE4 (low affinity binding PDE4 / high affinity binding PDE4) 説<sup>26-29)</sup>であり、もう一つはPDE4 サブタイプ説<sup>30-33)</sup>である。初期のPDE4 阻害剤であるrolipram<sup>26,34,35)</sup>は強い嘔吐作用を有することが知られている。またrolipramがPDE4 酵素に対して結合する部位 (HARBS : high affinity rolipram binding site) と、PDE4 の基質であるcAMPが結合する部位とは異なるとされている。HARBSへの結合を弱め、基質認識部位への結合を強めること、すなわちHPDE4 に対して低活性かつLPDE4 に対して高活性という特性が嘔吐作用を軽減すると考えられている (LPDE4/HPDE4 説)。一方、PDE4

は遺伝子学的に4つのサブタイプ (PDE4A~D) に分けられ、それぞれの体内分布は異なる<sup>16)</sup>。例えば、PDE4Cは主に中枢に、PDE4Dは肺や白血球に発現する。PDE4Cに対して低活性かつ、PDE4Dに対して高活性を示すサブタイプ選択的な阻害剤を創製することができれば、効果と副作用が乖離した薬剤になると考えられている (PDE4 サブタイプ説)。現在、LPDE4 およびPDE4Dに対する選択性が高いとされる化合物としてCilomilast (Ariflo<sup>TM</sup>)<sup>8,36)</sup>が知られており、最も高い開発ステージ (米国において慢性閉塞性肺疾患治療薬として許可申請中) にある (図2)。しかしその臨床試験結果は15 mg/person投与での副作用 (頭痛) 発現率は13.9%であり、プラセボ群の5.6%に比べ顕著に高かった<sup>8)</sup>。よって更なる改善の余地が残されていると考えた。Cilomilastの構造上の特徴は3種類の官能基 (カルボキシル基、シアノ基、カテコールエーテル部位) を有していることであり、それらの空間的配置はシクロヘキサン環で規制されている。

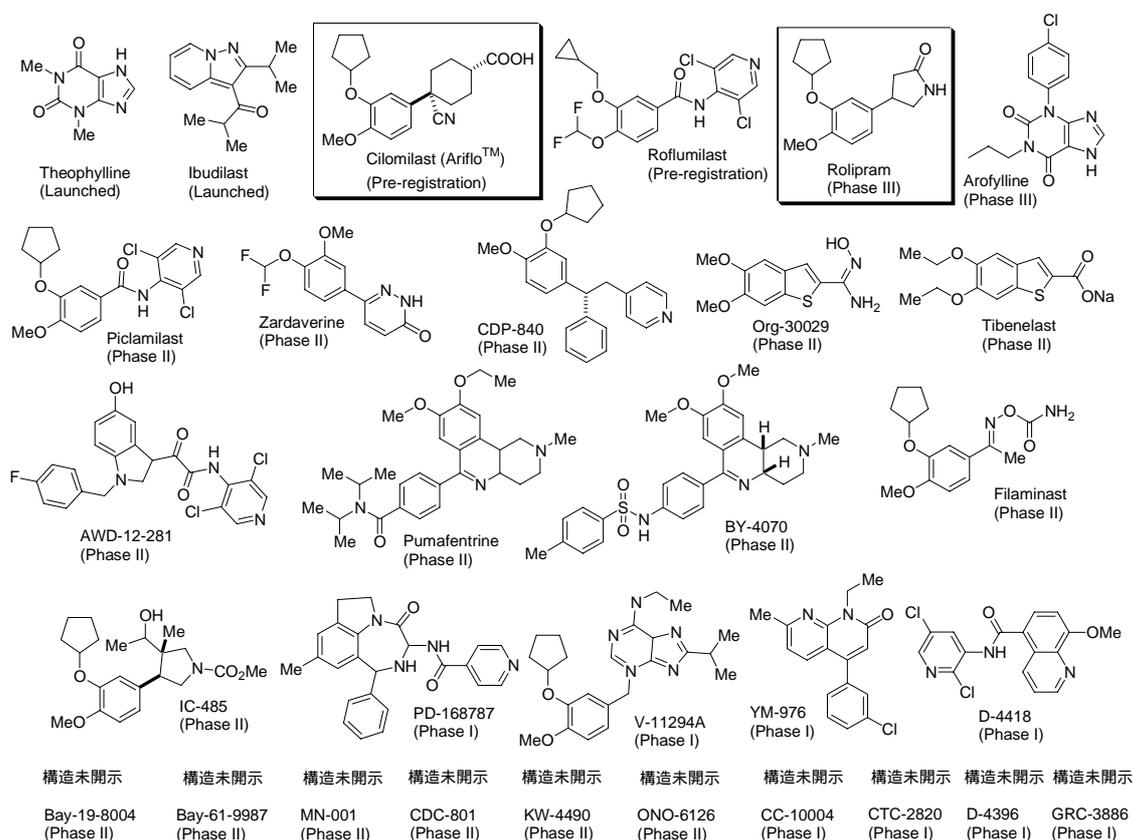


Fig. 2 呼吸器系疾患を対象としたPDE4阻害剤

PDE4 阻害剤に関する研究が進む一方で、PDE4 酵素自身に関する研究も近年、大きな進歩を遂げている。2000年に初めてXuらによってPDE4BのX線結晶構造<sup>37)</sup>が報告されて以来、2003年までに別の2つのグループ<sup>38-39)</sup>よりPDE4D/阻害剤複合体に関する結晶構造

が提示された。(2005年3月までにさらに4報<sup>40a-d)</sup>が追加された。)

筆者は前述のPDE4阻害剤Cilomilastよりも優れた薬剤の創製を目標として研究を行った。すなわちCilomilastを比較対照として、さらなる有効性の向上および副作用の軽減を目指した。具体的な合成方針として、3つの骨格からの展開を行った(図3)。

1) ビシクロ[3.3.0]オクタン骨格: 官能基の立体配置をより厳密に規制し、選択性向上を目指す展開(第1章)

2) ピラゾロピリジン骨格: カテコールエーテル構造を持たない新規骨格からの展開(第2章)

3) ピペリジン骨格: 中枢移行性を抑える展開(第3章)

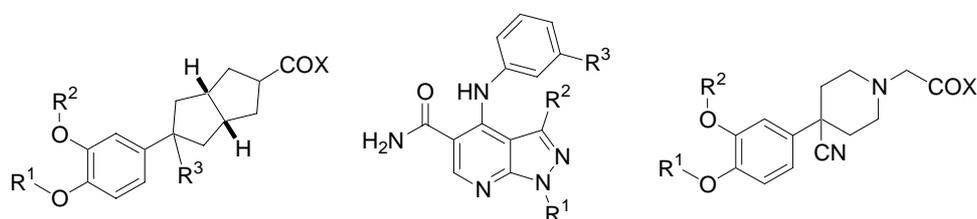


Fig. 3 3種類の基本骨格

実際に合成された化合物に関して以下の2段階の薬理評価を行ない、PDE4阻害剤の最適化を行なった。

1) 一次薬理評価: 簡便な評価系による有望化合物選択

PDE4酵素阻害作用<sup>41,42)</sup>とラット経口投与における腫瘍壊死因子(TNF- $\alpha$ ; tumor necrosis factor- $\alpha$ )産生抑制作用<sup>43)</sup>の2つの有効性に関する評価(in vitroおよびin vivo評価)を行なった。

2) 二次薬理評価: 詳細な有効性と安全性評価による化合物最適化

ヒト全血(HWB; human whole blood)を用いたTNF- $\alpha$ 産生抑制作用<sup>44)</sup>およびアナフィラキシー遅反応性物質(SRS-A; slow reacting substance of anaphylaxis)の関与を高めたモルモットにおける卵白アルブミン(OVA)惹起気道狭窄抑制作用<sup>45,46)</sup>を有効性の指標とした。副作用の指標としてはラットにおける胃排出(gastric emptying)抑制作用<sup>47)</sup>およびフェレットにおける嘔吐(emesis)作用を評価した。

さらに絞り込まれた化合物に関して動態評価を行なった。経口剤として優れた吸収性を

示す化合物を得るため、生物学的利用率 (BA ; bioavailability) を算出した。これらの評価を行った結果、3種類の臨床試験候補化合物 **33b**、**116**、**165a** を見出すことができた (図4)。また、ビシクロ[3.3.0]オクタン骨格およびピペリジン骨格の化合物に関しては、PDE4酵素に対する結合様式を考察するためにドッキングスタディーを行った。その結果、ファーマコフォアに関する幾つかの知見を得ることができた。

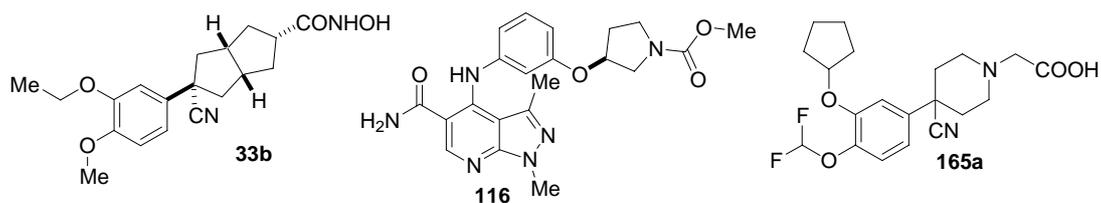


Fig. 4 3種類の臨床試験候補化合物

## 本論

### 第 1 章 ビシクロ[3.3.0]オクタン類縁体の分子設計、合成、薬理評価、薬物動態評価及び構造活性相関

#### 第 1 節 ビシクロ[3.3.0]オクタン類縁体に関する分子設計、合成、一次薬理評価及び構造活性相関

##### 第 1 項 分子設計

Glaxo Smith Kline (GSK) 社は呼吸器疾患治療薬としてPDE4 阻害作用を有する化合物 Cilomilast (Ariflo™)を開発した。Cilomilastはシクロヘキサン環を用いて 3 種類の官能基 (カルボキシル基、シアノ基、カテコールエーテル部位) の空間位置を規制している。Cilomilastに関する報告<sup>36)</sup>によると、*cis*-isomer (Cilomilast)の方が*trans*-isomerよりも顕著なPDE4 阻害活性を示している (図 5)。CilomilastのHPDE4 に対する結合活性は Rolipramに比べ弱く<sup>36)</sup>、またPDE4Dに対する選択性が高いこと<sup>48)</sup>が示された。このように Cilomilastは適切なファーマコフォア制御を行なったため、LPDE4 及びPDE4Dに対する選択性を高めることに成功し、その結果として良好な臨床試験を得ることができたと考えられる。しかし筆者は、この 2 種類のジアステレオマーの中から選ばれた化合物では空間配置に対する最適化が充分でないと考えた。すなわち、シクロヘキサン環の代わりにビシクロ[3.3.0]オクタン環を用いることにより、Cilomilastよりも厳密な空間的規制が可能になると考えた。化合物の骨格として用いたビシクロ[3.3.0]オクタン環には*cis*および*trans*縮環の 2 種類が存在するが、立体的な歪みがより少なく合成展開が簡便な*cis*縮環構造を用いた。分子設計した 4 種類の立体異性体の中から薬理的にCilomilastよりも優れた化合物を見出す目的で本研究に着手した (図 5)。

また活性発現に必須と考えられる 3 種類の官能基のうち、カルボキシル基に関してヒドロキシアミノカルボニル基への変換を考えた (図 5)。PDE4 酵素は生理活性を発現するために、亜鉛とマグネシウムの 2 種類の金属イオンを必要としていることが知られている<sup>37)</sup>。その情報から、金属イオン捕捉能力を有する官能基を阻害剤に持たせる試みが幾つかのグループ<sup>49,50)</sup>によってなされた。著者らも金属イオン捕捉能力の顕著なヒドロキサム酸<sup>51,52)</sup>に注目し、カルボキシル基をヒドロキシアミノカルボニル基へ変換することを考えた。しかしながらヒドロキシアミノカルボニル基を有する化合物は、その高い金属キレート能力により非特異的な生理活性を示す可能性が懸念された。亜鉛イオンを活性中心に持つ酵素と

して、コラゲナーゼ<sup>53)</sup>などのマトリックスメタロプロテアーゼ<sup>54)</sup>がよく知られているが、それらの酵素に対する阻害剤の多くはヒドロキサム酸類縁体である。これらの阻害剤と酵素の結合様式(ヒドロキシアミノカルボニル基と亜鉛イオンとの結合様式)に関するX線結晶構造解析<sup>55)</sup>などの研究もなされている。小野薬品工業で作成したマトリックスメタロプロテアーゼ指向ライブラリー(ヒドロキサム酸類縁体)を用いてPDE4に対する阻害活性を測定したが、化合物の多くはPDE4阻害活性を示さなかった(未公表データ)。したがってヒドロキシアミノカルボニル基の存在のみではPDE4阻害することはできないことが明らかである。

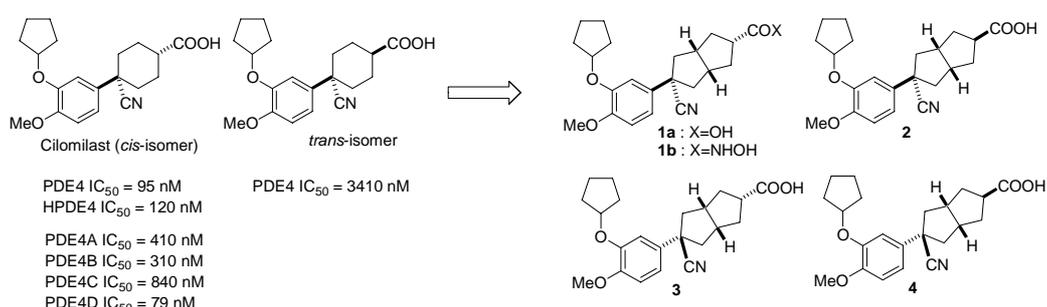


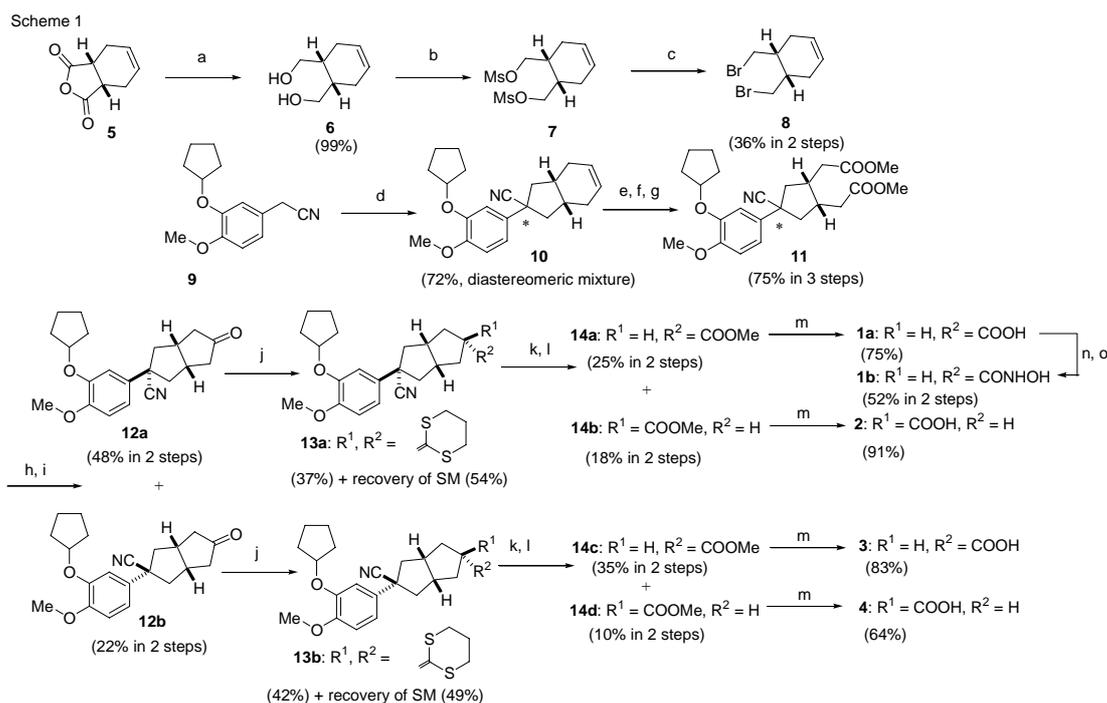
Fig. 5 ビシクロ[3.3.0]オクタン類縁体の分子設計

## 第2項 合成

4種類のジアステレオマーを以下の様に合成した(スキーム1)。市販されている *cis*-1,2,3,6-tetrahydrophthalic anhydride **5**をLiAlH<sub>4</sub>により還元後、生じた2箇所の水酸基をメシル化し、化合物**7**<sup>56)</sup>を得た。**7**をプロモ化して化合物**8**へと誘導した後、文献既知化合物である[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]acetonitrile **9**<sup>36)</sup>を用いたアルキル環化反応を行なった。塩基としてsodium bis(trimethylsilyl)amide (NaHMDS)を用い、**8**からの収率72%にて化合物**10**を得た。**10**はジアステレオマー混合物であるが、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離は困難であった。ジアステレオマー混合比率は<sup>1</sup>H-NMRの積分比より約2:1と算出した。**10**の二重結合部をオゾン分解により酸化的に開裂させた後、亜塩素酸酸化、引き続きメチルエステル化を経て、化合物**11**へと誘導した。この**11**においてもジアステレオマーを分離することはできなかったが、**11**を基質としたDieckmann環化反応の後、脱メトキシカルボニル化反応を行ない、分離可能なジアステレオマー**12a**および**12b**を得た。**12a**および**12b**は共に結晶性物質であり、X線結晶構造解析によりそれらの立体化学を決定した(図6)。これら**12a**および**12b**を用いて、ジチオアセタールを経由するカルボキシル基導入反応<sup>36,57,58)</sup>を行った。**12a**と2-trimethylsilyl-1,3-dithianeをカップリングさせ、37%の収率で化合物**13a**を得た。トリ

フルオロ酢酸 (TFA) を用いた加水分解反応<sup>57)</sup>によって **13a**の 1,3-dithian-2-ylidene基をカルボキシル基に変換した後、ジアゾメタンを用いてメチルエステル体へと変換した。得られた2種類のジアステレオマー**14a**および**14b**はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって単離精製した。両メチルエステル体のアルカリ加水分解により、それぞれ化合物**1a**および**2**へと導いた。これらの立体化学は図7に示すように、X線結晶構造解析によって決定した。同様の手法により、**12b**を化合物**3**および**4**へと誘導した。また、図8に示すようにNOESY実験によって**3**および**4**の立体配置を決定した。

4種類のジアステレオマー中、**1a**が最も顕著なPDE4阻害活性を示したため(後述)、**1a**のカルボキシル基をヒドロキシアミノカルボニル基に変換することを試みた。一般的なヒドロキサム酸合成法<sup>59)</sup>として知られる縮合剤を用いたアミド化を行った。文献既知化合物であるヒドロキシルアミンO-保護体を用いてアミド化した後、酸による脱保護を行うことにより、化合物**1b**を得た(スキーム1)。



Reagents: (a) LiAlH<sub>4</sub>, THF, 0 °C; (b) MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; (c) LiBr, DMF, 100 °C; (d) **8**, NaHMDS, THF, -78 °C; (e) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> then PPh<sub>3</sub>, -78 °C; (f) NaClO<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, t-BuOH, H<sub>2</sub>O, 2-methyl-2-butene; (g) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0 °C; (h) NaH, DME, reflux; (i) NaCl, DMSO, H<sub>2</sub>O, 165 °C; (j) 2-trimethylsilyl-1,3-dithiane, *n*-BuLi, THF, -78 °C; (k) TFA, 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, H<sub>2</sub>O, 80 °C, then 2*N* NaOH, 40 °C; (l) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, THF, 0 °C; (m) 1*N* KOH, THF, MeOH; (n) NH<sub>2</sub>OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OMe, EDC, HOBT, DMF; (o) MeOH, 1*N* HCl.

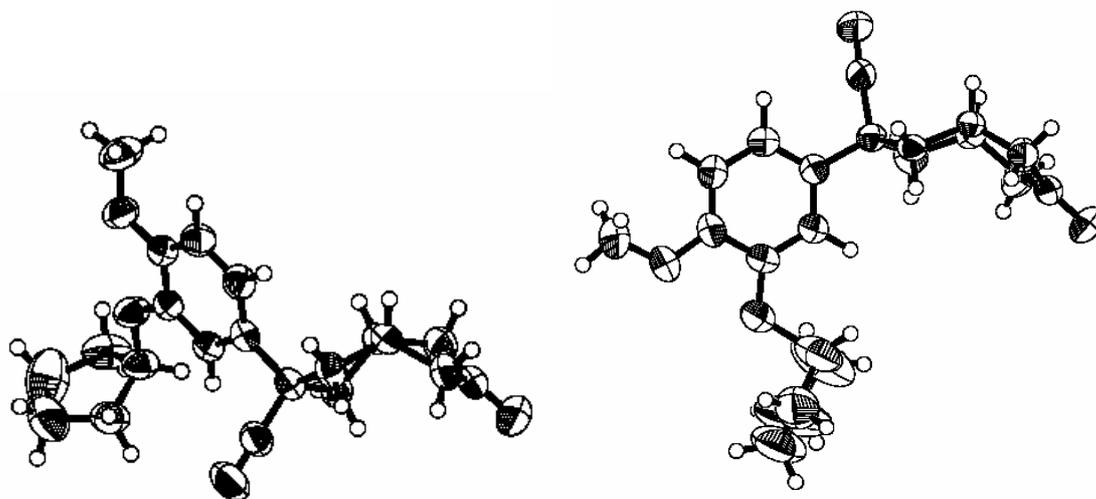


Fig. 6 12a と 12b の X 線結晶構造解析

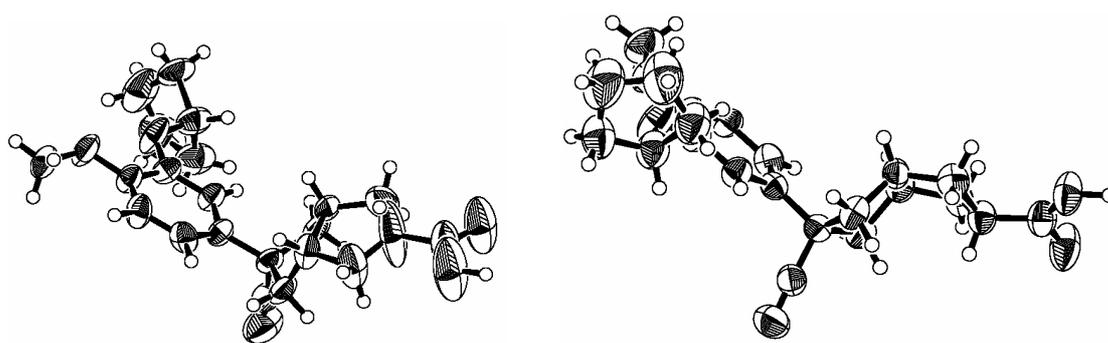


Fig. 7 1a と 2 の X 線結晶構造解析

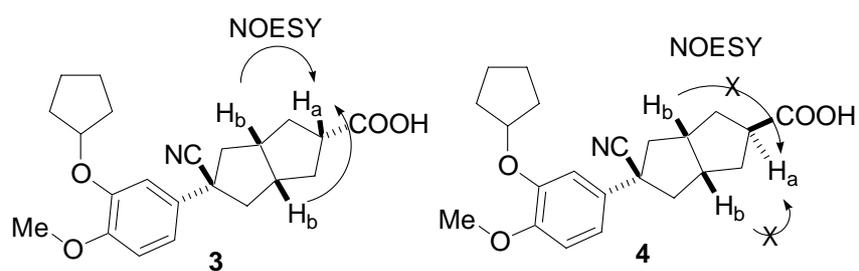


Fig. 8 化合物 3 および 4 の NOESY 実験

### 第 3 項 一次薬理評価及び構造活性相関

合成した化合物から有望化合物を選択するために、一次薬理評価を実施した。一次薬理評価として、PDE4 酵素阻害活性<sup>41,42</sup>とラット経口投与における腫瘍壊死因子 (TNF- $\alpha$  ; tumor necrosis factor- $\alpha$ ) 産生抑制作用<sup>43</sup>)を *in vitro* および *in vivo* で評価した。この *in vitro*

評価に用いたPDE4 酵素はヒト単球由来のU937 細胞より精製されたものであり、PDE4B が主たるサブタイプであるとの報告<sup>12)</sup>があるものの厳密には不明である。しかしリコンビナント酵素（組換えDNA分子を宿主細胞に導入し、産生された酵素）とは異なり細胞から精製した酵素は細胞内発現したサブタイプ比率を反映するため、より生体内に近い状況で酵素阻害活性を測定できる。またin vivo評価の指標に用いたTNF- $\alpha$ は炎症時に産生される一般的なサイトカイン（主に免疫系細胞から分泌され、免疫および炎症反応を制御する一連のタンパク質）として知られており、その産生抑制作用はPDE4 阻害活性のみに依存して発揮されるものではない。しかしPDE4 阻害剤の阻害活性強度とTNF- $\alpha$ 産生抑制は相関性が高いとされている<sup>23)</sup>ため、ラット経口投与におけるTNF- $\alpha$ 産生抑制作用を有効性評価系として用いた。化合物の経口剤としての適性を早期に見極めるためには、このin vivo評価を一次薬理評価として用いることが有用である。

4 種類のジアステレオマーに関するPDE4 阻害活性を比較した結果、化合物 **1a**に顕著な阻害活性を見出した（表 1）。化合物 **1a**の阻害強度はCilomilastと同等であり、ファーマコフォアはCilomilastと同じく、シアノ基とカルボキシル基との相対配置が*cis*であった。芳香環部位とカルボキシル基が共にコンベックス面に配向した化合物 **2** のPDE4 阻害活性強度は、Cilomilastに比べ、1/15 に減弱した。一方、芳香環部位が 配置のもの（化合物 **3** および **4**）は両方ともPDE4 阻害強度が大きく減弱した（ $IC_{50}>300nM$ ）。これらの実験結果よりファーマコフォアに関して **1a**の官能基配置が最もPDE4 酵素認識に優れていることが判明した。また、カルボン酸 **1a**と同じ立体配置を有するヒドロキサム酸 **1b**は、**1a**とほぼ同等のPDE4 阻害活性を示した（表 1）。前述したように、カルボキシル基をヒドロキシアミノカルボニル基に変換することで金属イオン捕捉能力の増加に伴う活性向上を期待したが、活性を維持するのみであった。以上まとめると表 1 に示した化合物のうちCilomilastのin vitro活性と同等の阻害強度を示したのは **1a**と **1b**であった。

**1a**、**1b**および **2** の 3 化合物を用いてin vivoの活性評価を行なった。これらの化合物のうち、最も強力なラットTNF- 産生抑制作用を示したものは、in vitro活性が最も顕著であった **1a**である。そのin vivoにおける活性値はCilomilastと比べ、約 4 倍強力であった（**1a**の $ID_{50}$ 値 0.4mg/kgに対してCilomilastの $ID_{50}$ 値 1.7mg/kg）。このことより、ピシクロ[3.3.0]オクタン骨格はシクロヘキサン骨格とは異なり、in vitro活性（化合物 **1a**の $IC_{50}$ 値 9.0nMに対してCilomilastの $IC_{50}$ 値 10nMとほぼ同等）に比べるとin vivo活性が顕著に出ると推察した。この発現理由については明確ではないが、ラット体内における薬物血中動態の影響などが考えられる。またin vivo評価において、ヒドロキサム酸 **1b**（3mg/kg,poで 52%阻害）

がカルボン酸 **1a**の示す活性強度に及ばなかった。この理由についても薬物動態の相違が原因と推察している。薬物の動態特性はその化合物の有する官能基に依存する。官能基が及ぼす影響は、薬物の吸収、分布、代謝および排泄の各過程に作用する。ヒドロキサム酸の代謝として、加水分解反応と還元反応（窒素 - 酸素結合開裂）が一般的に知られている。またカルボン酸の分布に関して、血液への高分布特性が知られている。ヒドロキサム酸 **1b**はカルボン酸 **1a**に比べて、代謝および分布の特性にて劣る可能性が考えられた。以上をまとめると、*in vivo*に関して化合物 **1a**がCilomilastよりも優れていた。

Table 1 ピシクロ[3.3.0]オクタン類縁体の構造活性相関

Compd	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	PDE4 <sup>a</sup> IC <sub>50</sub> (nM)	Inhibition of TNF- $\alpha$ production in rats <sup>b</sup> ID <sub>50</sub> (mg/kg, po)
Cilomilast					10	1.7
<b>1a</b>		CN	H	COOH	9.0	0.4
<b>1b</b>				CONHOH	9.7	(52%) <sup>c</sup>
<b>2</b>		CN	COOH	H	150	3.8
<b>3</b>	CN		H	COOH	>300	NT <sup>d</sup>
<b>4</b>	CN		COOH	H	>300	NT <sup>d</sup>

<sup>a</sup>ヒト単球U937より調製されたPDE4酵素を用いた。50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)は2回の実験の平均値で示した。<sup>b</sup>化合物はLPSによる惹起の0.5時間前に経口投与し、LPS惹起1時間後の血漿中TNF- $\alpha$ 量を定量した。TNF- $\alpha$ 産生に対する50%阻害用量(ID<sub>50</sub>)は7匹の平均値で示した。<sup>c</sup>経口投与3mg/kg用量での阻害率。<sup>d</sup>未測定。

## 第2節 脱ニトリル類縁体に関する分子設計、合成、一次薬理評価及び構造活性 相関

### 第1項 分子設計

Cilomilastのシアノ基を欠落させるとPDE4 阻害活性が減弱することが報告<sup>36)</sup>されていた。ビスシクロ[3.3.0]オクタン骨格における構造活性相関とCilomilastにおける構造活性相関との相似性を検証するため、シアノ基を含まない化合物(脱ニトリル類縁体)の合成を計画した(図9)。カルボキシル基を $\alpha$ 方向に規制して合成することが容易であることから、  
- カルボキシル基を有する2種類の化合物のみを合成した。

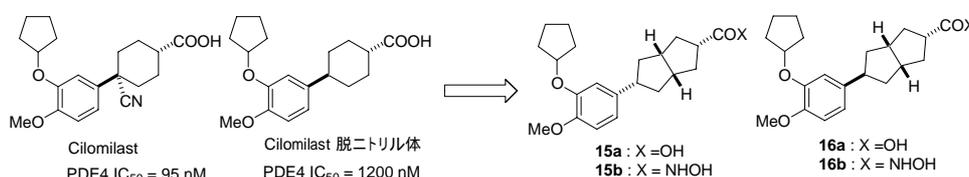


Fig. 9 脱ニトリル類縁体の分子設計

### 第2項 合成

Aldrich社より購入可能な *cis*-bicyclo[3.3.0]octane-3,7-dioneを、既知条件によりモノアセタール体 **17**<sup>60-62)</sup>へと導いた後、スキーム2に示す合成を行った。あらかじめ調製しておいた有機金属試薬(1-bromo-3-cyclopentyloxy-4-methoxybenzeneをリチオ化後、三塩化セリウムを加えて調製)に化合物**17**を加え、カップリング反応を進行させた。生じた水酸基のメシル化、脱離反応を行い、化合物**18**を得た。パラジウム触媒を用いた水素化反応を行い、コンベックス面からの水素付加により  $\alpha$ -フェニル体**19**を選択的に得た。アセタール部位を脱保護した後、シアノヒドリンを経由して化合物**21**を得た。**21**のニトリル基を加水分解した後、水素化反応にて化合物**15a**を得た。化合物**22**の立体配置の決定はX線結晶構造解析によって行った(図10)。また、**15a**の立体配置はNOESYスペクトルによる構造解析の結果決定された(図11)。**15a**のカルボキシル基をヒドロキシアミノカルボニル基へ変換し、化合物**15b**を得た。

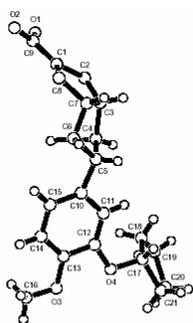


Fig.10 化合物 22 の X 線結晶解析

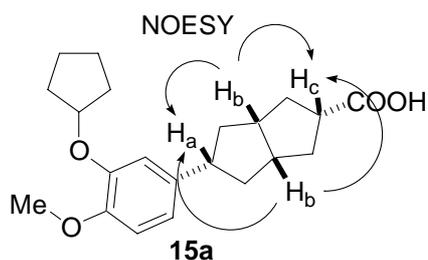
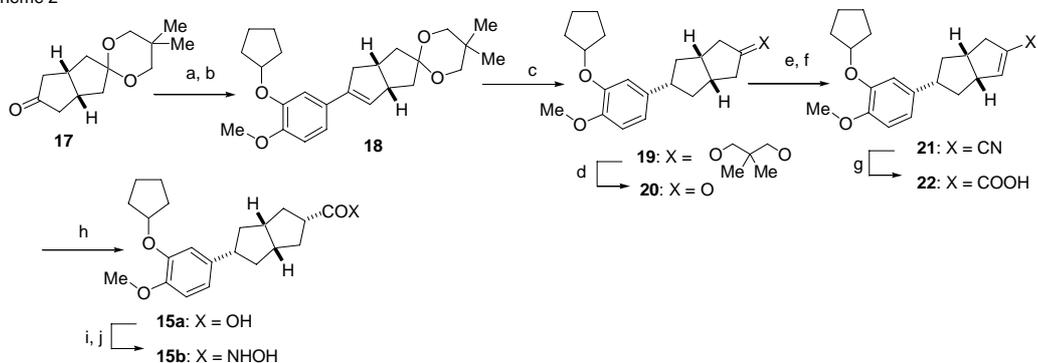


Fig. 11 化合物15aのNOESY実験

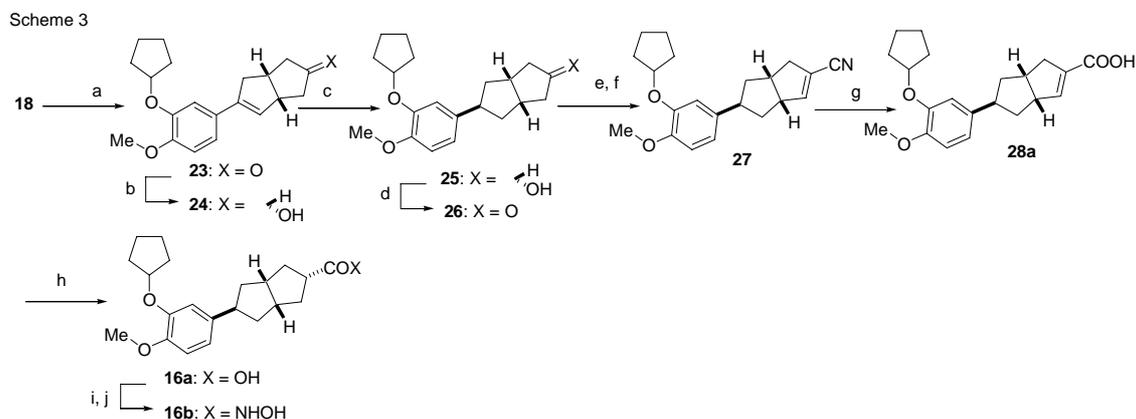
Scheme 2



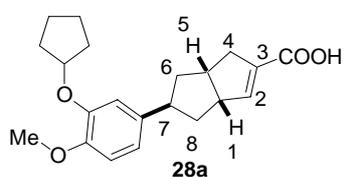
Reagents: (a) *n*BuLi, 1-bromo-3-cyclopentyloxy-4-methoxybenzene,  $\text{CeCl}_3$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; (b)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  - rt (56% in 2 steps); (c)  $\text{H}_2$ , 10% Pd/C, dioxane (100%); (d)  $\text{TsOH}$ , acetone (95%); (e)  $\text{TMSCN}$ ,  $\text{ZnI}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (f)  $\text{POCl}_3$ , pyr.,  $120^\circ\text{C}$  (91% in 2 steps); (g) 40% KOH aq,  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $200^\circ\text{C}$  (64%); (h)  $\text{H}_2$ , 10% Pd/C, MeOH (54%); (i) EDC, HOBT, DMF,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{H}_2\text{NOC}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$ ; (j)  $2\text{N HCl}$ , MeOH (75% in 2 steps)

また、前節記載の 1a に対応する脱ニトリル類縁体 16a は、スキーム 3 に示すように合成した。スキーム 2 の中間体 18 を脱アセタール化し、生じたカルボニル基を  $\text{NaBH}_4$  で還元した結果、ヒドリドのコンベックス面からの選択的な攻撃が進行し、 $\text{-COOH}$  のみを得ることができた。引き続き(tricyclohexylphosphine)(1,5-cyclooctadiene)(pyridine)iridium (I) hexafluorophosphate<sup>63-65)</sup>を用いた水素化反応を検討した。イリジウム触媒を用いた反応は幾つかの例が知られており、基質内水酸基の立体配置によって水素化反応の面選択を制御できると報告されている。実際、中間体 24 に対してイリジウム触媒を用いた水素化を行った結果、 $\text{-COOH}$  のみを選択的に得た。得られた 25 の水酸基を酸化反応によりカルボニル基へと誘導した後、スキーム 2 で行った合成と同様の手法にて化合物 16a にまで導いた。化合物 28a および 16a に関する立体化学は、図 12 および 13 に示すように 22 および 15a の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルを比較することによって確認した。先に示したように、22 および 15a はそれぞれ X 線結晶構造解析および NOESY 実験によって既にその立体化学が決定されている。28a と 22 および 16a と 15a の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルから、ジアステレオマーの

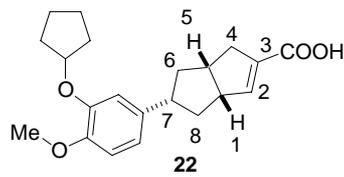
関係にあることを決定した。すなわち、イリジウム触媒下の水素化によって立体化学の制御ができたことを確認した。この **16a** のカルボキシル基に関してヒドロキシアミノカルボニル基への変換を行い、ヒドロキサム酸 **16b** を得た。



Reagents: (a) TsOH, acetone (90%); (b) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, THF, 0 °C (100%); (c) H<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Ir(cod)py(PCy<sub>3</sub>)PF<sub>6</sub> (89%); (d) TPAP, NMO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MS4A (92%); (e) TMSCN, ZnI<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (f) POCl<sub>3</sub>, pyr., 120 °C (55% in 2 steps); (g) 40% KOH aq, HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, 200 °C (93%); (h) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, MeOH (81%); (i) EDC, HOBt, DMF, H<sub>2</sub>NOC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; (j) 1N HCl, MeOH (70% in 2 steps)



<sup>1</sup>H NMR δ (ppm)  
 3.52 (1H, m, H-1)  
 3.10-2.89 (3H, m, H-7, 5, 4β)  
 2.39 (1H, m, H-4α)  
 2.00-1.74 (10H, m, H-8αβ, 6αβ, 6H of cPen)  
 1.68-1.53 (3H, m, 2H of cPen + COOH)



<sup>1</sup>H NMR δ (ppm)  
 3.39 (1H, m, H-1)  
 2.91 (1H, m, H-7)  
 2.90-2.75 (2H, m, H-5, 4β)  
 2.50-2.35 (2H, m, H-4α, 8β)  
 2.30 (1H, m, H-6β)  
 1.98-1.70 (7H, m, 6H of cPen + COOH)  
 1.70-1.50 (2H, m, 2H of cPen)  
 1.45-1.27 (2H, m, H-6α, 8α)

Fig. 12 化合物**28a**と**22**の<sup>1</sup>H-NMRスペクトルデータの比較

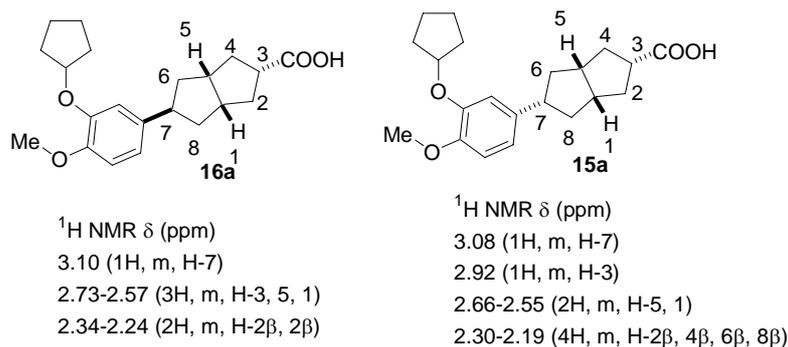
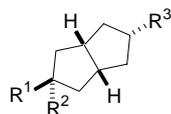


Fig. 13 化合物**16a**と**15a**の<sup>1</sup>H-NMRスペクトルデータの比較

### 第3項 一次薬理評価及び構造活性相関

前述の1章1節3項と同様に、まずPDE4阻害活性(in vitro活性)を測定した(表2)。カルボキシル基を有する脱ニトリル類縁体の構造活性相関は、対応するニトリル体の構造活性相関と比較した場合、異なる傾向を有することが判明した。化合物**1a**(IC<sub>50</sub> = 9.0nM)の脱ニトリル体である**16a**(IC<sub>50</sub> = 150nM)は約1/17にin vitro活性が減弱したのに対し、化合物**3**(IC<sub>50</sub> > 300nM)の脱ニトリル体である**15a**は80nMのIC<sub>50</sub>値を示し、in vitro活性を向上した。この構造と活性の関係はシアノ基の存在位置によると考えた。すなわちカテコールエーテル部位とカルボキシル基の2種類の官能基のみで発現する活性強度はIC<sub>50</sub>値で80-150nMだったのに対し、シアノ基が適切な位置にある化合物**1a**の活性値は大きく向上する。一方、シアノ基の位置及び方向が異なる化合物**3**の活性強度は大きく減弱したと考察した。言い替えれば、**16a**および**15a**にはシアノ基が存在しない(酵素と阻害剤の複合体を形成する上で障害となる可能性の置換基が存在しない)ため、活性の大きな減弱(例えば化合物**3**および**4**の示したIC<sub>50</sub> > 300nMの活性値)は認められない一方、活性増強につながる置換基も存在しないため、大きな増強も示さなかったものと考察された。一方、ヒドロキサム酸類縁体である**16b**および**15b**に関しては、共に相当するカルボン酸類縁体に比べPDE4阻害活性が向上した。その増強効果はヒドロキシアミノカルボニル基の金属イオンに対するキレート能の向上によるものと考察している。以上のことから、表2に示した化合物**15a**、**15b**、**16a**および**16b**のうち化合物**16b**のみがCilomilastを上回るPDE4阻害活性を示した。

Table 2 脱ニトリル類縁体の構造活性相関



Compd	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	PDE4 <sup>a</sup> IC <sub>50</sub> (nM)	Inhibition of TNF- $\alpha$ production in rats <sup>b</sup> ID <sub>50</sub> (mg/kg, po)
Cilomilast				10	1.7
<b>3</b>	CN		COOH	>300	NT <sup>d</sup>
<b>15a</b>	H		COOH	80	2.2
<b>15b</b>	H		CONHOH	26	(37%) <sup>c</sup>
<b>1a</b>		CN	COOH	9.0	0.4
<b>16a</b>		H	COOH	150	(79%) <sup>c</sup>
<b>16b</b>		H	CONHOH	5.8	(80%) <sup>c</sup>

<sup>a</sup>ヒト単球U937より調製されたPDE4酵素を用いた。50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)は2回測定の平均値で示した。<sup>b</sup>測定試料をラットに経口投与し、0.5時間後においてLPSによる惹起を行なった。TNF- $\alpha$ 産生に関する50%阻害用量(ID<sub>50</sub>)は7匹の平均値で示した。<sup>c</sup>経口投与3mg/kg用量での阻害率。<sup>d</sup>未測定。

次に前述の1章1節3項と同様、ラットTNF- $\alpha$ 産生抑制作用 (in vivo活性) を測定した (表2)。化合物 **15a**、**15b**および **16a**、**16b**のラットTNF- $\alpha$ 産生抑制作用を評価した。化合物 **15b**は 3mg/kg,poの投与量でTNF- $\alpha$ 産生を抑制しなかったが、その他の3化合物はCilomilastとほぼ同等のin vivo活性を示した。カルボン類縁体 **15a**および **16a**のin vitro活性はCilomilastより劣っていた (CilomilastのIC<sub>50</sub>値 10nMに対し、それぞれ 80nMおよび 150nM) が、in vivo活性は同等であったため、脱ニトリル類縁体においてもビスクロ[3.3.0]オクタン骨格のin vivo活性がシクロヘキサン骨格より強く出る傾向にあると考えた。

### 第3節 ビシクロ[3.3.0]オクテン類縁体に関する分子設計、合成、一次薬理評価及び構造活性相関

#### 第1項 分子設計

前述第1節の化合物 **1a**と **2**の構造活性相関が示唆する様に、カルボキシル基周辺の構造がPDE4 酵素認識に影響を及ぼすであろうと考え、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸及びそのヒドロキサム酸類縁体の合成を計画した(図14)。ビシクロ[3.3.0]オクテン類縁体は、対応する飽和体と立体的及び電子的に異なる。立体的相違点として飽和カルボン酸と $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸でカルボキシル基の空間的配置が異なる。電子的にはカルボキシル基の $pK_a$ 値に僅かではあるが差が生まれる(ソフトウェアACD/ $pK_a$ <sup>66</sup>)を用いた計算値を比較すると **1a**は 4.54、一方の **29a**は 4.75)。また、前節において脱ニトリル類縁体の活性保持が確認されたため、このビシクロ[3.3.0]オクテン骨格を応用した脱ニトリル類縁体の合成を試みた。

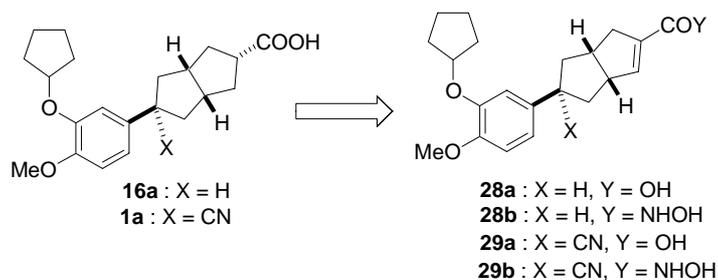
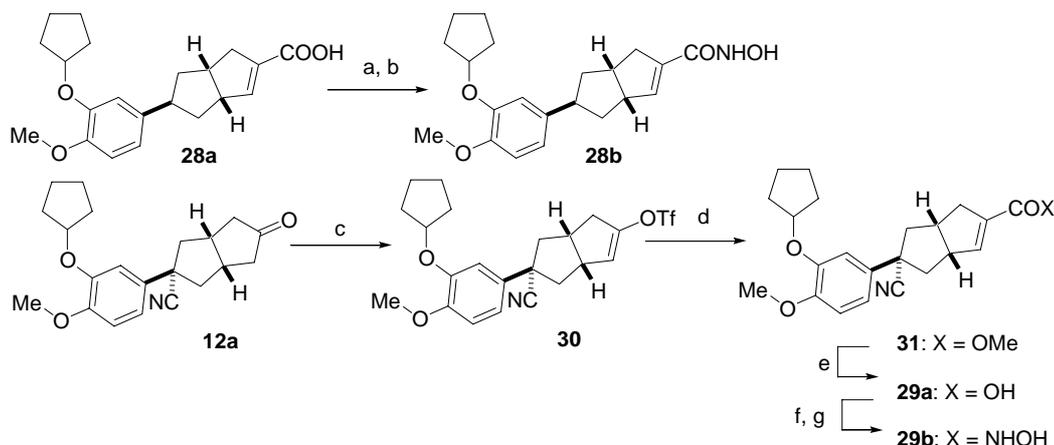


Fig.14 ビシクロ[3.3.0]オクテン類縁体の分子設計

#### 第2項 合成

それらの合成はスキーム4に示した。化合物 **28a**はスキーム3における中間体であり、ヒドロキサム酸 **29b**へと誘導された。また化合物 **12a**はスキーム1に示した中間体である。化合物 **12a**はシアノ基を有するため、前節スキーム2および3に示したシアノ基導入後、加水分解するカルボン酸合成経路は用いることができない。よって、**12a**のカルボニル基をLiHMDSによりエノレート化した後、トリフラートとしてトラップ<sup>67,68a,68b</sup>し、Pd(OAc)<sub>2</sub>を用いた一酸化炭素挿入反応により $\alpha,\beta$ -不飽和メチルエステル体 **31**とした。エステル部位をアルカリ加水分解して **29a**とした後、化合物 **29b**へと誘導した。

Scheme 4



Reagent: (a) EDC, HOBT,  $\text{NH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{OMe}$ , DMF; (g) 1N HCl, MeOH (56% in 2 steps); (c) LiHMDS,  $\text{Ti}_2\text{NPh}$ , THF,  $-78 - 0^\circ\text{C}$ ; (d)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{PPh}_3$ , CO, MeOH, DMF (94% in 2 steps); (e) 2N NaOH, MeOH, THF (85%); (f) EDC, HOBT,  $\text{NH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{OMe}$ , DMF; (g) 1N HCl, MeOH (56% in 2 steps)

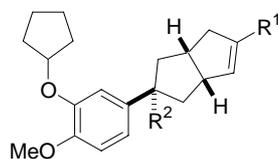
### 第3項 一次薬理評価及び構造活性相関

前述の1章1節3項と同様にしてPDE4阻害活性 (*in vitro* 活性) を行った (表3)。 $\alpha, \beta$ -不飽和カルボン酸類縁体 **29a** のPDE4阻害活性は **1a** に比べて約1/5に減弱したのに対し、ヒドロキサム酸類縁体 **29b** のPDE4阻害活性は **1b** に比べて約30倍向上した。**29b** が顕著なPDE4阻害活性の向上を示したのは、シアノ基、芳香環部位が活性発現に適した空間に配置され、さらにヒドロキシアミノカルボニル基が二重結合の導入による立体配置の変化で酵素内のマグネシウムイオンと適切な相互作用ができるようになったためと考察した (詳細は本章第6節のドッキングスタディーの項を参照)。また **29a** と **29b** はそれぞれに対応する脱ニトリル類縁体 **28a** および **28b** よりも *in vitro* 活性が向上していた。Cilomilastとの比較においても、化合物 **28b** および **29b** はともにPDE4阻害活性が向上した。

次にラットTNF- $\alpha$ 産生抑制作用 (*in vivo* 活性) の測定を行なった (表3)。化合物 **28a, 28b, 29a** および **29b** のすべての化合物に対してラットTNF- $\alpha$ 産生抑制作用を評価した。化合物 **29b** のみ 3mg/kg, poの投与量ではTNF- $\alpha$ 産生を抑制しなかった。化合物 **28b** および **29a** の $\text{ID}_{50}$ 値はそれぞれ 0.2mg/kg, po および 0.6mg/kg, po (Cilomilastの $\text{ID}_{50}$ 値と比較してそれぞれ約9倍および3倍の*in vivo*効果の増強) であった。**29a** と **29b** に認められる*in vitro* - *in vivo*の逆相関は、前述の **1a** と **1b** の関係と同様、ヒドロキサム酸に起因する薬物動態の相違によるものと考えた。また、化合物 **28a** のPDE4阻害活性は $\text{IC}_{50}$ 値 100nMであり、これら4種類の化合物のうちで最も弱かったが、*in vivo*活性は 3mg/kg, poで阻害率84%と強力であった。この*in vitro* - *in vivo*の相関関係から、ピシクロ[3.3.0]オクテン骨格の化合物群においても*in vivo*活性は*in vitro*活性から予想される値よりも強く出ると考えた。以上ま

とめると、化合物 **28b**と **29a**はin vivoにおいてCilomilastより優れた作用を示した。

Table 3 ビシクロ[3.3.0]オクテン類縁体の構造活性相関



Compd	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	PDE4 <sup>a</sup> IC <sub>50</sub> (nM)	Inhibition of TNF-α <sup>b</sup> ID <sub>50</sub> (mg/kg, po)
Cilomilast			10	1.7
<b>1a</b>			9.0	0.4
<b>1b</b>			9.7	(52%) <sup>c</sup>
<b>28a</b>	COOH	H	100	(84%) <sup>c</sup>
<b>28b</b>	CONHOH	H	2.5	0.2
<b>29a</b>	COOH	CN	42	0.6
<b>29b</b>	CONHOH	CN	0.32	(41%) <sup>c</sup>

<sup>a</sup>ヒト単球U937より調製されたPDE4酵素を用いた。50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)は2回測定の平均値で示した。<sup>b</sup>測定試料をラットに経口投与し、0.5時間後においてLPSによる惹起を行なった。TNF-α産生に関する50%阻害用量(ID<sub>50</sub>)は7匹の平均値で示した。<sup>c</sup>経口投与3mg/kg用量での阻害率。

## 第4節 芳香環3位の変換に関する分子設計、合成、一次薬理評価及び構造活性 相関

### 第1項 分子設計

PDE4 阻害剤の多くはカテコールエーテル部位を有しており、特に芳香環の3位エーテル部位を変換することによって活性が大きく変動<sup>69)</sup>することが知られている。ビスクロ [3.3.0]オクタン骨格に関する4種類のジアステレオマーのうち、最も活性が強かった化合物 **1a** に着目し、芳香環部3位エーテル部位の最適化を試みた (図 15)。

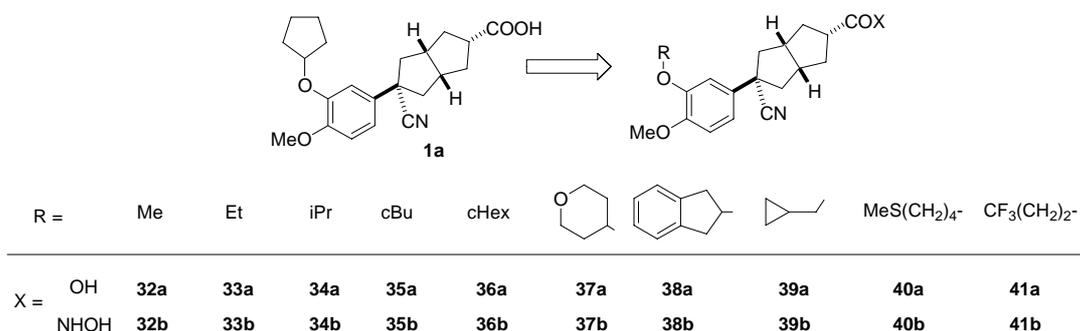
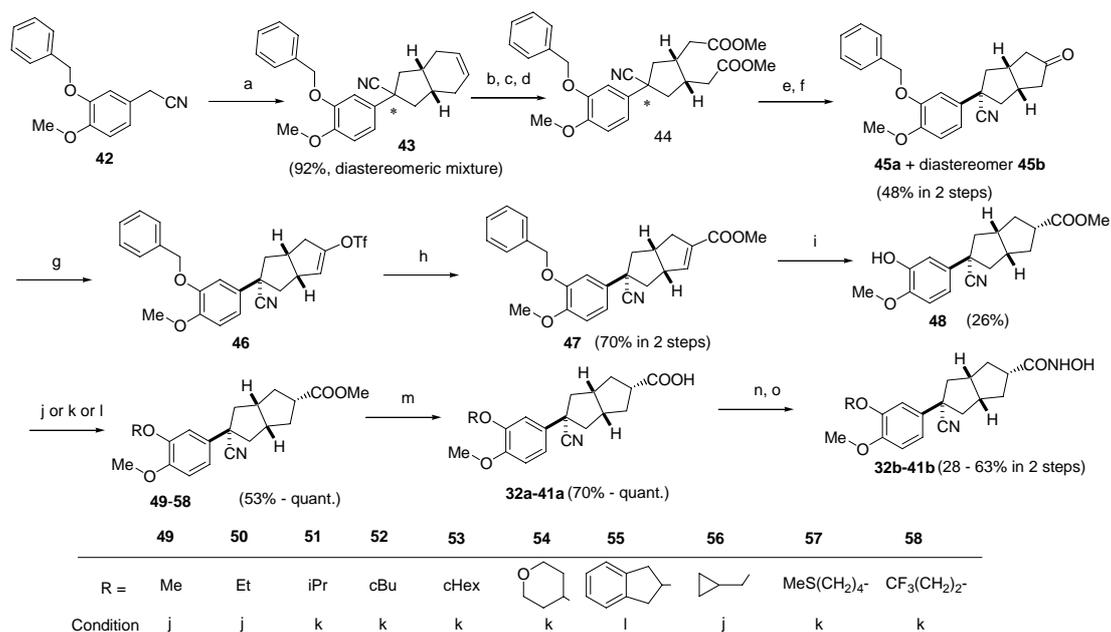


Fig. 15 芳香環3位の変換に関する分子設計

### 第2項 合成

芳香環3位エーテル部位に多様性を有する分子が簡便に合成できるよう、スキーム 5 に示す合成経路を考案した。ベンジルエーテル保護体 **42**<sup>70)</sup>を出発物質として用い、スキーム 1 に示した条件と同様の反応を行い、化合物 **45a**を得た。前述の中間体 **8** と **42** とのカップリング反応の際、生じるジアステレオマーの比率は、シクロペンチルエーテルの場合と異なり、<sup>1</sup>H-NMRの解析による確定が困難であった。さらに **45a**および **45b**のジアステレオマー分離は困難であり、メジャー成分 **45a**の分取は可能であったが、マイナー成分 **45b**を純粋に分離することは出来なかった。ついで **45a**を用いてPd触媒存在下、一酸化炭素挿入反応を行い、**46**を経由して $\alpha,\beta$ -不飽和エステル体 **47**を合成した。ベンジル基の脱保護と不飽和結合の還元は、Pd触媒による接触還元反応を行なった。化合物 **48**のフェノール性水酸基に対してアルキルハライドを用いたO-アルキル化およびアルコールを用いた光延反応を行い、様々なエーテル体を合成した。メチルエステル体 **49-58**をそれぞれアルカリ加水分解しカルボン酸類縁体 **32a-41a**を得た後、前述の方法によりヒロドキサム酸類縁体 **32b-41b**へと誘導した。

Scheme 5

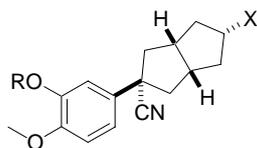


Reagents: (a) **8**, NaHMDS, THF, -78 °C; (b) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> then PPh<sub>3</sub>, -78 °C; (c) NaClO<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, t-BuOH, H<sub>2</sub>O, 2-methyl-2-butene; (d) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0 °C; (e) NaH, DME, reflux; (f) NaCl, DMSO, H<sub>2</sub>O, 165 °C; (g) LiHMDS, Tf<sub>2</sub>NPh, THF, -78 - 0 °C; (h) Pd(OAc)<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, PPh<sub>3</sub>, CO, MeOH, DMF; (i) H<sub>2</sub>, 10%Pd/C, MeOH; (j) RX, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF; (k) ROH, ADDP, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (l) ROH, DIPAD, PPh<sub>3</sub>, THF; (m) 1N NaOH, MeOH, THF; (n) EDC, HOBT, Et<sub>3</sub>N, NH<sub>2</sub>OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OMe, DMF; (o) 1N HCl, MeOH.

### 第3項 一次薬理評価及び構造活性相関

前述の1章1節3項と同様にPDE4 阻害活性 (in vitro活性) を行った (表4)。カルボン酸類縁体 **32a-41a**のうち、2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yloxy基を有する **38a** (IC<sub>50</sub>値 1.3 nM) のみがCilomilast (IC<sub>50</sub>値 10 nM) よりも優れていた。**1a**のシクロペンチロキシ基をメトキシ基、tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy基に変換 (それぞれ **32a**および **37a**) するとin vitro活性は大きく減弱した。これは脂溶性の減弱による活性低下 (**1a**, **32a**, **37a**のCLOGP値はそれぞれ 3.51、2.04、1.67) であると考察した。また、**1a**と比較して脂溶性が保持された化合物 (表4) は、**1a**のIC<sub>50</sub>値 9.0 nMには及ばないもののPDE4 阻害活性を保持した。一方、ヒドロキサム酸類縁体 **32b-41b**についても 2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yloxy基を有する **38b**がCilomilastよりも顕著なPDE4 阻害活性を示した。しかしカルボン酸類縁体の場合と異なり、**38b**以外の4化合物 (**33b**, **34b**, **35b**および **40b**) にもCilomilastと同等のPDE4 阻害活性を見出した。表4に示すヒドロキサム酸類縁体の全てが、相当するカルボン酸類縁体よりも強力なPDE4 阻害活性を示した。以上よりin vitroの一次薬理評価において **38a**, **33b**, **34b**, **35b**, **38b**および **40b**の6化合物がCilomilastと同等以上のPDE4 阻害活性を示した。

Table 4 芳香環3位の変換に関する構造活性相関



Compd	R	PDE4 <sup>a</sup> IC <sub>50</sub> (nM)	Inhibition of TNF- $\alpha$ production in rats <sup>b</sup> ID <sub>50</sub> (mg/kg, po)	CLOGP
Cilomilast		10	1.7	3.20
<b>1a</b> (X = COOH)		9.0	0.4	3.51
<b>1b</b> (X = CONHOH)		9.7	(52%) <sup>e</sup>	2.11
<b>32a</b> (X = COOH)	Me-	160	NT <sup>d</sup>	2.04
<b>32b</b> (X = CONHOH)		62	(55%) <sup>e</sup>	0.64
<b>33a</b> (X = COOH)	Et-	26	2.9	2.57
<b>33b</b> (X = CONHOH)		(56%) <sup>c</sup>	1.8	1.17
<b>34a</b> (X = COOH)	<i>i</i> -Pr-	62	(57%) <sup>e</sup>	2.88
<b>34b</b> (X = CONHOH)		12	(47%) <sup>e</sup>	1.48
<b>35a</b> (X = COOH)	<i>c</i> -Butyl-	38	(58%) <sup>e</sup>	2.95
<b>35b</b> (X = CONHOH)		(53%) <sup>c</sup>	NE <sup>f</sup>	1.55
<b>36a</b> (X = COOH)	<i>c</i> -hexyl	85	NT <sup>d</sup>	4.07
<b>36b</b> (X = CONHOH)		34	NE <sup>f</sup>	2.67
<b>37a</b> (X = COOH)		250	NT <sup>d</sup>	1.67
<b>37b</b> (X = CONHOH)		250	NT <sup>d</sup>	0.27
<b>38a</b> (X = COOH)		1.3	1.7	4.02
<b>38b</b> (X = CONHOH)		0.85	NE <sup>f</sup>	2.62
<b>39a</b> (X = COOH)		100	NT <sup>d</sup>	3.01
<b>39b</b> (X = CONHOH)		29	3.0	1.61
<b>40a</b> (X = COOH)	MeS-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	34	NE <sup>f</sup>	3.25
<b>40b</b> (X = CONHOH)		8.5	NE <sup>f</sup>	1.85
<b>41a</b> (X = COOH)	CF <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	71	NE <sup>f</sup>	2.81
<b>41b</b> (X = CONHOH)		58	NT <sup>d</sup>	1.41

<sup>a</sup>ヒト単球U937より調製されたPDE4酵素を用いた。50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)は2回測定の平均値で示した。<sup>b</sup>測定試料をラットに経口投与し、0.5時間後においてLPSによる惹起を行なった。TNF- $\alpha$ 産生に関する50%阻害用量(ID<sub>50</sub>)は7匹の平均値で示した。<sup>c</sup>10nM濃度での阻害率。<sup>d</sup>未測定。<sup>e</sup>経口投与3mg/kg用量での阻害率。<sup>f</sup>経口投与3mg/kg用量で効果なし。

PDE4 阻害活性の結果から、**32a**、**36a**、**37a**、**37b**、**39a**および **41b**を除いた化合物のin vivo 活性を評価した(表4)。Cilomilast (ID<sub>50</sub>値 1.7mg/kg, po) とほぼ同等の活性値を有する

化合物は **38a**と **33b**の 2 化合物であった。カルボン酸類縁体 **38a**の *in vitro*活性は **1a**と比較して約 7 倍向上したのに対して、*in vivo*活性は **1a**に比べ約 1/4 に減弱した。この原因は明確でないが、以下のように考察した。シクロペンチロキシ基を 2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yloxy基に変換することで代謝を受けやすい構造に変換された可能性があること（代謝による失活）、また水に対する溶解性が低下する構造に変換された可能性があること（吸収性の低下）、さらには血漿中タンパクや細胞膜への結合性が増加し、細胞内のPDE4 酵素に対する阻害作用が減弱する構造に変換された可能性があること（薬効発現能力の低下）などが考えられた。一方、ヒドロキサム酸類縁体である **33b**は前述の **1b**と比較して *in vitro*および *in vivo*評価の両方において若干の向上が認められた。

表 4 に示すヒドロキサム酸類縁体の *in vivo* 活性は、相当するカルボン酸類縁体に比べ、同等もしくは弱くなる傾向を示した（化合物 **1a** と **1b**、**34a** と **34b**、**35a** と **35b**、**38a** と **38b** および **40a** と **40b** に認められる *in vivo* 活性の傾向）。このカルボン酸からヒドロキサム酸へ変換に見られる *in vivo* 活性の減弱は、代謝、分布などの薬物動態の相違（1 章 1 節 3 項記載）が原因と考えた。以上まとめると、*in vivo* 一次薬理評価において **38a** および **33b** の 2 化合物が Cilomilast と同等の効果を示した。

## 第5節 阻害剤 (1a、1b および 29a、29b) と PDE4B との結合様式に関する研究

3種類の官能基(芳香環、シアノ基、カルボキシル基もしくはヒドロキシアミノカルボニル基)配置と PDE4 阻害活性との相関関係をタンパク側の情報から説明する事ができれば、今後の分子設計に活用することが可能であると考えた。そのためにドッキングスタディーを行った。

結合様式を評価する化合物として、1a、1b、29a および 29b を選定した(図 16)。これらは3位にシクロペンチル基を有する芳香環、シアノ基およびカルボキシル基もしくはヒドロキシアミノカルボニル基を有する化合物である。1a および 29b はそれぞれカルボン酸およびヒドロキサム酸類縁体として最も PDE4 阻害活性が顕著な化合物である。また両化合物と同一立体化学を有するヒドロキサム酸 1b およびカルボン酸 29a を対照として選択した。



Fig. 16 PDE4との結合様式に関する研究に用いた分子

PDE4 に関するX線結晶構造解析は、2003 年までに3例報告されていた。これら3報は Xuらのグループ<sup>37)</sup>によるPDE4B (Protein Data Bank ID: 1F0J)、Huaiらのグループ<sup>38)</sup>によるRolipram/PDE4D複合体(Protein Data Bank ID: 1Q9M)およびLeeらのグループ<sup>39)</sup>によるZardaverine/PDE4D複合体 (Protein Data Bank ID: 1OYN) の結晶構造を提示している。PDE4BとPDE4Dにおけるアミノ酸一次配列<sup>10)</sup>は、比較的良好に保存されている。特に活性ドメインと想定されている部分では約85%の相同性(全長約890アミノ酸残基の中の活性ドメイン366残基について比較すると、PDE4Bと4Dとで56残基が異なっている)が知られている。著者らが測定したPDE4 阻害活性はヒト単球由来の精製酵素に対する阻害作用であるため、PDE4 サブタイプに関する阻害活性は不明である。しかし炎症細胞における主たるサブタイプはPDE4Bであるという報告<sup>12)</sup>があるため、Xuらの提示するPDE4Bの情報を用いたドッキングスタディーを行った。

ドッキングスタディーは以下のような手順で行なった。 Zardaverine/PDE4D複合体お

よびRolipram/PDE4D複合体の三次元モデル情報をProtein Data Bankから入手し、RolipramおよびZardaverineの芳香環部位と相互作用しているアミノ酸3残基（PDE4Dのアミノ酸配列におけるPhe372、Ile336 およびGln369）を確認した。PDE4BにおけるPhe446、Ile410 およびGln443 が著者らの化合物のカテコール部位を認識するように配置し、CHARMm<sup>71)</sup> (ver 23.2)による分子動力学的安定化を行った。CHARMmでのエネルギー最小化にはNewton Rapson法を用いた。

得られた化合物 **1a**, **1b**, **29a** および **29b** のPDE4B に対する結合様式を図 17A, B および図 19A, B として図示した。その模式図として図 18A, B および図 20A, B を示した。

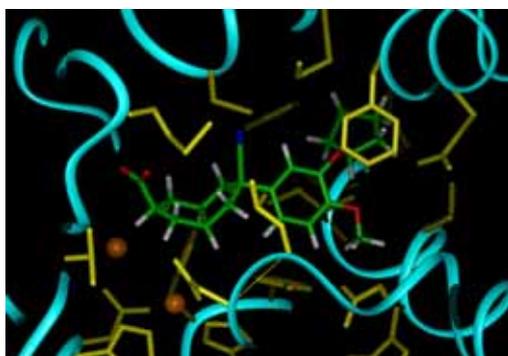


Fig. 17A

化合物 **1a** と PDE4B とのドッキング図

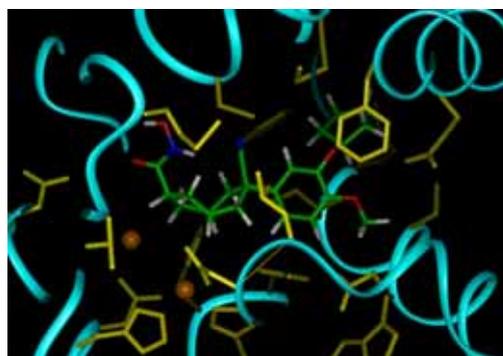


Fig. 17B

化合物 **1b** と PDE4B とのドッキング図

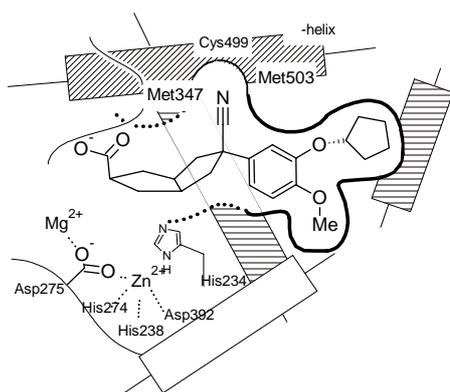


Fig. 18A  
化合物**1a**とPDE4Bとのドッキング模式図

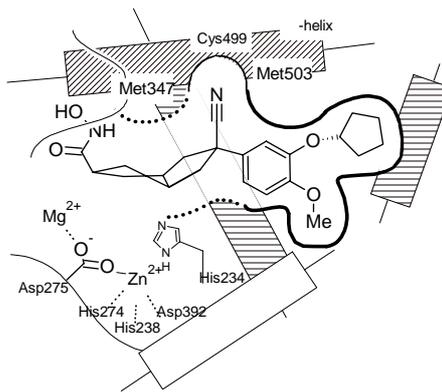


Fig. 18B  
化合物**1b**とPDE4Bとのドッキング模式図

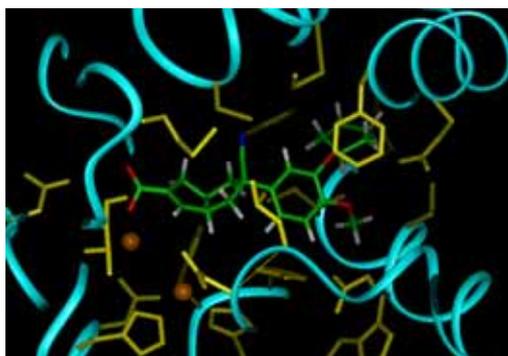


Fig. 19A

化合物 **29a** と PDE4B とのドッキング図

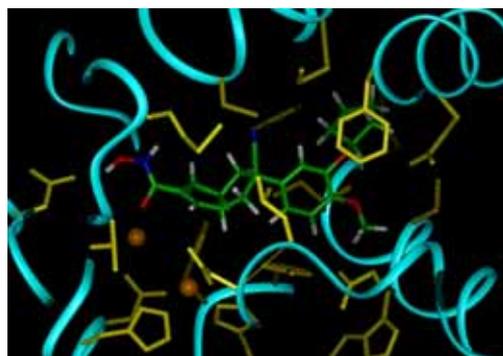


Fig. 19B

化合物 **29b** と PDE4B とのドッキング図

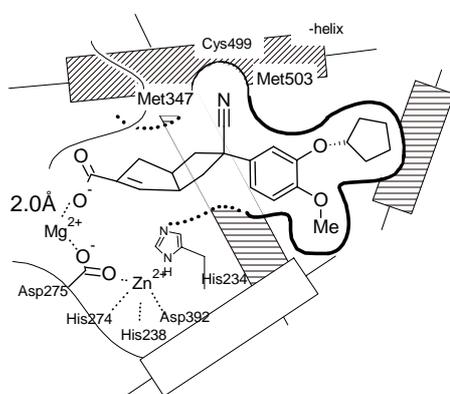


Fig. 20A  
化合物**29a**と PDE4Bとのドッキング 模式図

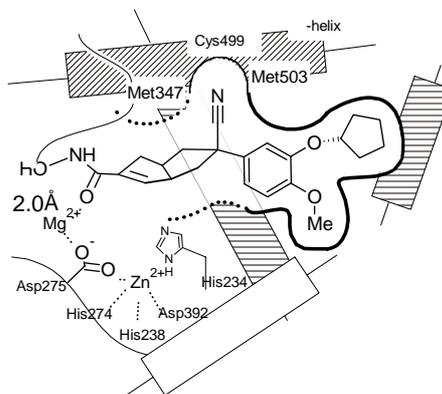


Fig. 20B  
化合物**29b**と PDE4Bとのドッキング 模式図

これらの図は化合物のニトリル基がPDE4Bの  $\alpha$ -ヘリックスなどにより形成される領域 (Met347、Cys499 およびMet503) に入り込んでいることを示している。酸性官能基はピシクロ[3.3.0]オクタノール類縁体よりもピシクロ[3.3.0]オクテン類縁体の方が、よりマグネシウムイオンに対して配位可能な位置に存在することが示された。この結果はヒドロキサム酸類縁体の構造活性相関を支持するものである。一方、カルボン酸類縁体では構造活性相関と異なっている (**1b**の $IC_{50}$ 値 9.7 nMおよび **29b**の $IC_{50}$ 値 0.32 nMに対して、**1a**の $IC_{50}$ 値 9.0 nMおよび **29a**の $IC_{50}$ 値 42 nM)。この説明としてカルボキシル基がマグネシウムイオンに直接配位するのではなく、マグネシウムイオンに配位する水分子と水素結合のネットワークを形成するためであると考察している。同様な考察は最近の文献<sup>40d)</sup>でもなされている(図 21)。Cardら<sup>40d)</sup>はPDE4B/Cilomilast複合体のX線結晶構造解析を行い、Cilomilastのカルボキシル基がマグネシウムイオンに配位する水分子と水素結合する位置に存在することを

報告している。

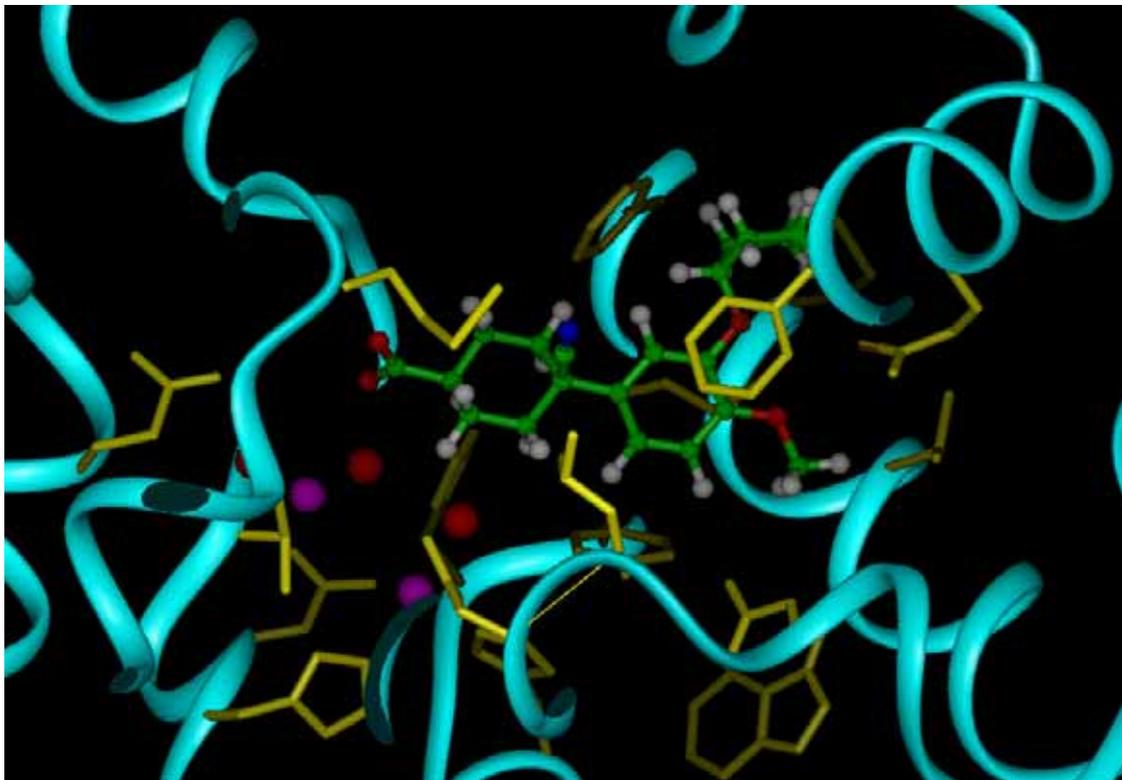


Fig.21 Card G. L.報告の Cilomilast と PDE4B との X 線結晶構造解析結果

## 第6節 臨床試験候補化合物（ピシクロ[3.3.0]オクタン類縁体）に関する二次薬理評価及び薬物動態評価

緒論で述べたように、喘息およびCOPD治療薬には抗炎症作用と気管支拡張作用の両方を併せ持つことが望ましい。一次薬理評価では、ラットにおける抗炎症作用を確認したが、気管支における作用及びヒトに対する反応性は検討していない。そこで有効性に関する二次薬理評価として、モルモットOVA惹起気道狭窄抑制作用およびヒト全血TNF- $\alpha$  産生抑制作用を評価した。モルモットOVA惹起気道狭窄抑制作用は上市されているロイコトリエン受容体拮抗薬Pranlukast（Onon<sup>TM</sup>）の化合物最適化の際に用いられた評価系である。この評価系はモルモットにおいてOVAを抗原としたアレルギー反応を起こさせた後、SRS-Aの関与を高めた気道収縮反応を惹起する実験である。また、ヒト全血TNF- $\alpha$  産生とは、健常成人男性から採取された血液をLPS（lipopolysaccharide）にて刺激することで炎症反応（TNF- $\alpha$  産生）を惹起する実験である。

一方、副作用の指標としてラット胃排出抑制作用<sup>46)</sup>およびフェレット嘔吐作用を評価した。フェレット嘔吐作用は中枢性嘔吐と消化器での反射性嘔吐の両方に起因した嘔吐作用であるのに対し、ラット胃排出抑制作用は反射性嘔吐に関係した作用であるといわれている。有効性と副作用との乖離すなわち安全域を検討する際、異種動物を用いれば種差が問題になると考えられるため、同一動物種を用いて安全域を確認することが望まれる。すなわち胃排出抑制作用とin vivo一次薬理評価で利用したTNF- $\alpha$  産生抑制作用とは同一動物種であるラットを用いて測定されるため、両者の作用比較することにより精度の高い治療域を予測できると考えた。

前述のピシクロ[3.3.0]オクタン類縁体の一次薬理評価結果を基に、6種類の化合物（**1a**、**28b**、**29a**、**33a**、**33b** および **38a**）を二次薬理評価測定化合物として選定した。

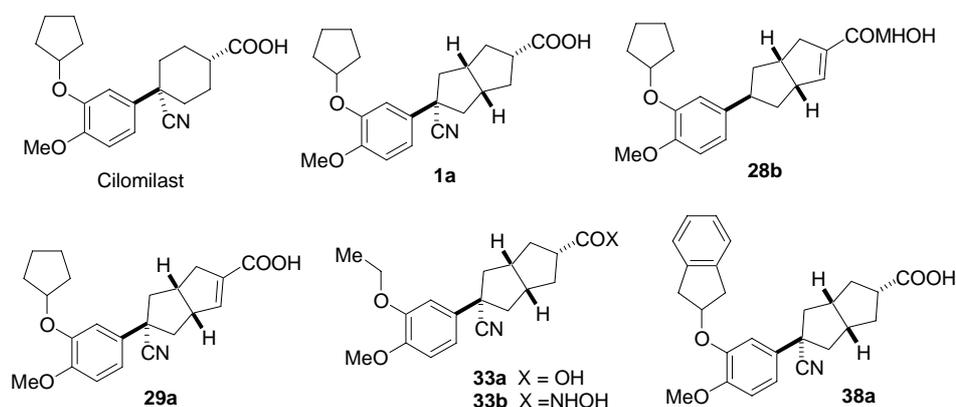
各化合物の測定結果を表5にまとめた。In vivo一次薬理評価において、**33a**を除く化合物はCilomilastと同等以上のラットTNF- $\alpha$  産生抑制作用を示したため、気道狭窄に対してもCilomilast以上の有効性発現を期待した。ところが、カルボン酸類縁体 **1a**、**29a**および **33a**のモルモットOVA惹起気道狭窄抑制作用はCilomilastの効果に比べて不十分であった。唯一、**38a**がCilomilastを越える有効性を示した。ヒドロキサム酸類縁体 **28b**および **33b**は共にOVA惹起気道狭窄抑制作用においてCilomilastと同等以上の有効性を示した。一方、ヒト全血を用いたTNF- $\alpha$  産生抑制作用においてカルボン酸 **1a**はCilomilastより劣っていたが、**33a**および **38a**はCilomilastより優れていた。またヒドロキサム酸類縁体 **28b**および **33b**は、Cilomilastのヒト全血TNF- $\alpha$  産生抑制作用に比べ、それぞれ約400倍および約22倍強力

な活性を示した( **28b**、**33b**、CilomilastのIC<sub>50</sub>値はそれぞれ 0.043 μM、0.80 μM、18 μM )。

Table 5. 化合物**1a**、**33a**、**33b**、**38a**、**29a**、**28b**の二次薬理評価

Compd	PDE4 <sup>a</sup> IC <sub>50</sub> (nM)	Inhibition of TNF-α production <sup>a</sup>		Inhibition of bronchoconstriction <sup>b</sup>		Inhibition of gastric emptying <sup>c</sup> ID <sub>50</sub> (mg/kg, po)	Inhibition of TNF-α production in HWB <sup>d</sup> IC <sub>50</sub> (μM)	Ferret emesis <sup>e</sup> (vomiting/tested)		
		ID <sub>50</sub> (mg/kg, po)	OVA challenge (mg/kg, iv)		1			3	10	
			0.15	0.5						
Cilomilast	10	1.7	4.5	10	5.7	18	0/2	1/2	4/4	
<b>1a</b>	9.0	0.4	9.6	NT <sup>f</sup>	(73%) <sup>g</sup>	21	NT <sup>f</sup>	0/3	0/3	
<b>28b</b>	2.5	0.2	0.2	NT <sup>f</sup>	(71%) <sup>g</sup>	0.043	0/1	0/2	NT <sup>f</sup>	
<b>29a</b>	42	0.6	7.7	NT <sup>f</sup>	(38%) <sup>g</sup>	NT <sup>f</sup>	NT <sup>f</sup>	NT <sup>f</sup>	NT <sup>f</sup>	
<b>33a</b>	26	2.9	NT <sup>f</sup>	NE <sup>h</sup>	17	5.8	NT <sup>f</sup>	0/4	1/5	
<b>33b</b>	(56%) <sup>i</sup>	1.8	5.0	(49%) <sup>g</sup>	12	0.80	0/2	0/4	1/4	
<b>38a</b>	1.3	1.7	NT <sup>f</sup>	5.9	13	2.2	NT <sup>f</sup>	0/5	2/5	

<sup>a</sup>表1参照。<sup>b</sup>SRS-A関与の気道収縮反応を示したモルモットに対して、化合物を経口投与した後、反応を惹起した。投薬一時間後の換気量に関する50%阻害用量(ID<sub>50</sub>)は3-6匹の平均値で示した。<sup>c</sup>ラットの胃排出抑制作用は5匹の平均値で示した。<sup>d</sup>ヒト全血LPS刺激TNF-α産生抑制作用は3回の平均値で示した。<sup>e</sup>フェレット嘔吐実験。<sup>f</sup>未測定。<sup>g</sup>経口投与10mg/kg用量での阻害率。<sup>h</sup>経口投与30 mg/kg用量で効果なし。<sup>i</sup>10nM濃度での阻害率。



副作用の指標であるラット胃排出抑制作用では、**1a**と**28b**の10mg/kg,poの投与量において、排出されるべき胃内容物が50%以上残存することが判明した(表5)。一方、化合物**29a**、**33a**、**33b**および**38a**では10mg/kg,poの用量において、胃内容物の残存量は僅かであり、胃排出機能に影響しないことが判明した。Cilomilastの胃排出抑制作用のID<sub>50</sub>値が5.7mg/kg,poであることから、化合物**29a**、**33a**、**33b**および**38a**の副作用は約2倍軽減されていることが示された。フェレット嘔吐作用に関しては、Cilomilastでは3mg/kg,poにおい

て嘔吐が発現しているが、化合物 **1a**、**28b**、**33a**、**33b**および **38a**は 3mg/kg,poの投与量で嘔吐は認められなかった。このことから、化合物 **1a**、**28b**、**33a**、**33b**および **38a**はCilomilastよりも嘔吐作用は軽減されていることが確認された。

次に吸収性が優れた経口剤であることを確認するために、生物学的利用率 (bioavailability ; BA) の測定を行った。現在の医薬品開発の現場では、薬効を薬物濃度で説明することが義務づけられている。薬効はターゲット組織における薬物濃度に依存しなければならない。呼吸器疾患を対象とした経口剤の開発を目指す上では、肺および気道における薬物濃度を測定する必要がある。しかしその測定は非常に困難であるため、in vivoスクリーニングにおいては血漿中薬物濃度を測定することで対応することが多い。薬物が経口投与された場合、消化管吸収および肝臓における初回通過代謝を経て全身循環に到達するが、血漿中薬物濃度とはこの一連の吸収過程を経た後の薬物濃度に相当する。血漿中の薬物がターゲット組織へ速やかに移行することを想定した場合、このターゲット組織内の薬物濃度は血漿中薬物濃度に依存する。よって血漿中薬物濃度を測定し、薬効との整合性がとれるか否かを確認した。さらには BA が高い化合物ほど効率的な薬物利用がなされるため、BA の測定も行った。

二次薬理評価を行った化合物の中から化合物 **1a**および **33b**を選び、経口投与および静脈内投与での血漿中薬物濃度推移を測定した (表 6)。その結果、カルボン酸 **1a**の経口投与での血漿中濃度は非常に高い ( $C_{max}$ は 4.22  $\mu\text{g/mL}$ 、AUCは 48.4  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )のに対して、ヒドロキサム酸 **33b**では低濃度 ( $C_{max}$ は 0.0908  $\mu\text{g/mL}$ 、AUCは 0.296  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )しか検出されなかった。静脈内投与での血漿中濃度に関しても同様の傾向が確認されており、化合物 **1a**の静脈内投与でのAUCは 14.6  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であったのに対して、化合物 **33b**の静脈内投与でのAUCは 1.55  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。これらの数値から理解できるようにカルボン酸 **1a**のBAは良好である一方、ヒドロキサム酸 **33b**に関しては、経口投与時のAUCが静脈内投与時のAUCに比べて非常に低い濃度で推移するため、低いBA値を示した。化合物 **1a**と **33b**に関してPDE4 阻害活性とラットTNF- $\alpha$  産生抑制作用とラット血漿中薬物濃度の3種類の評価系を比較すると、PDE4 阻害活性に関してほぼ同等 ( $IC_{50}$ 値は **1a** ; 9.0nMおよび **33b** ; 約 10nM)、ラットTNF- $\alpha$  産生抑制作用に関しても約 5 倍の乖離 ( $ID_{50}$ 値は **1a** ; 0.4mg/kg,poおよび **33b** ; 1.8mg/kg,po) しかないのに対し、ラット血漿中薬物濃度に関しては $C_{max}$ では 50 倍、AUCでは 160 倍の大きな乖離を示した。すなわち **33b**のin vivo効果をin vitro活性と血漿中薬物濃度とで説明するのは困難であった。しかしながら **33b**の経口投与時の実験において、化合物 **33a**が血漿中に高濃度で存在することが判明した。この実験結果は生体内でヒドロキシアミノカルボニル基が加水分解され、カルボキシル基へと変換

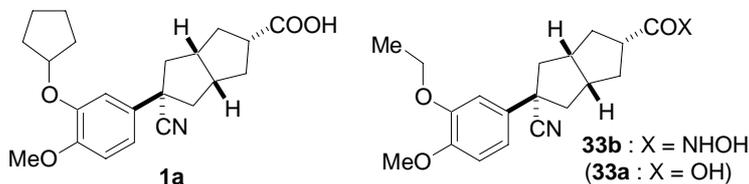
されることを示している。化合物 **33a** の  $C_{max}$  および AUC は  $4.9 \mu\text{g/mL}$  および  $15 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  であり、投与した **33b** に比べてそれぞれ約 54 倍および約 50 倍も多く検出された。生じた **33a** にも PDE4 阻害活性が存在することから、**33b** の経口投与によって発現した薬効は、生体内で生成する **33a** に起因する効果も加味されていると考察した。

以上の結果により、ピシクロ[3.3.0]オクタン骨格を有する化合物群のうち **33b** が

Table 6 化合物**1a**および**33b**のラット血漿中薬物濃度測定

parameter	1a		33b (33a)	
	iv <sup>h</sup> (3 mg/mL/kg)	po <sup>i</sup> (10 mg/5mL/kg)	iv <sup>h</sup> (3 mg/mL/kg)	po <sup>i</sup> (10 mg/5mL/kg)
$C_{max}$ <sup>a</sup> ( $\mu\text{g/mL}$ )		$4.2 \pm 2.3$		$0.091 \pm 0.017$ ( $4.9 \pm 1.2$ )
$T_{1/2}$ <sup>b</sup> (h)	$5.6 \pm 2.7$	$8.1 \pm 3.1$	$0.47 \pm 0.19$	$4.2 \pm 2.4$ ( $3.2 \pm 2.0$ )
$T_{max}$ <sup>c</sup> (h)		$2.8 \pm 2.8$		$0.50 \pm 0.00$ ( $0.63 \pm 0.29$ )
AUC <sup>d</sup> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )	$15 \pm 3.8$	$48 \pm 29$	$1.6 \pm 0.14$	$0.30 \pm 0.093$ ( $15 \pm 5$ )
$V_{ss}$ <sup>e</sup> (mL/kg)	$1200 \pm 350$		$650 \pm 87$	
$CL_{total}$ <sup>f</sup> (mL/h/kg)	$220 \pm 63$		$2000 \pm 180$	
BA <sup>g</sup> (%)		99		5.7

<sup>a</sup>薬物を経口投与後、血漿中に検出された薬物濃度の最大値。<sup>b</sup>血漿中の薬物濃度が  $C_{max}$  の 1/2 に到達した時間。<sup>c</sup>  $C_{max}$  の到達した時間。<sup>d</sup>血漿中薬物濃度 - 時間曲線下面積。薬物の血漿中濃度と時間との積分値。<sup>e</sup>分布容積。体内に存在する薬物量と血中の薬物濃度を関係づけるための比例定数。<sup>f</sup>全身クリアランス。単位時間あたりに全身から除去される薬物量を体循環血液の体積に換算した数値。<sup>g</sup>生物学的利用率。経口投与で血液中に移行した化合物量 (AUC) を静脈内投与での化合物量 (AUC) で除した値。<sup>h</sup>静脈内投与。<sup>i</sup>経口投与。



Cilomilast よりも安全性の優れた経口 PDE4 阻害剤であることを確認した。

## 第2章 ピラゾロピリジン類縁体の分子設計、合成、薬理評価、薬物動態評価及び構造活性相関

### 第1節 ランダムスクリーニングヒット化合物からリード化合物への展開に関する分子設計、合成、一次薬理評価及び構造活性相関

#### 第1項 分子設計

緒論に述べたようにPDE4 阻害剤として幾つかの化合物が知られているが、それらの多くはカテコールエーテル構造を部分構造として含んでいる。他にはcAMPの核酸部分を意識したヘテロ環化合物<sup>72,73</sup>が知られている。新規骨格を見出すことは今後の展開にとって重要であるため、ランダムスクリーニングを実施した。自社ライブラリーをランダムにスクリーニングした結果、PDE4 阻害活性を有するピラゾロピリジン骨格を有する化合物 **59** を見出した (図 22)。

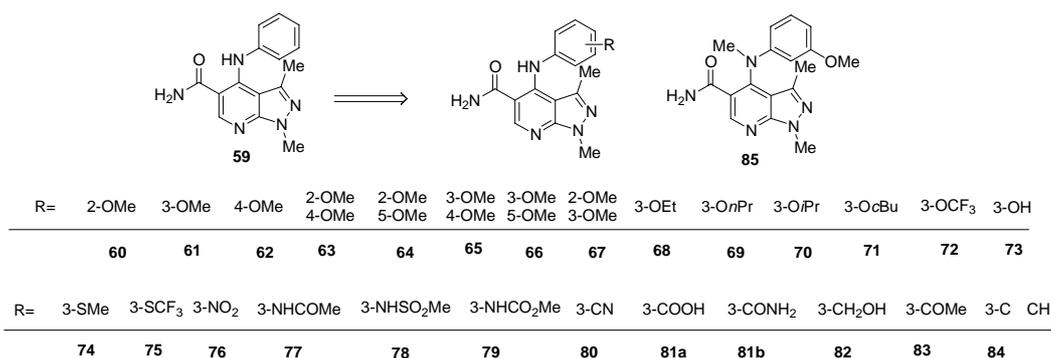


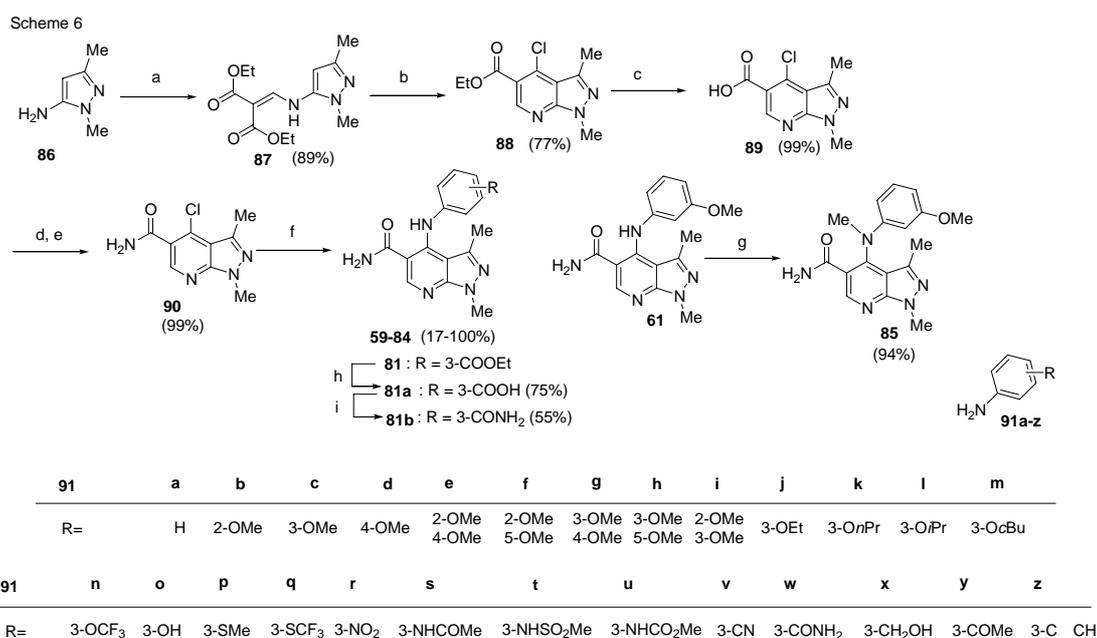
Fig. 22 ランダムスクリーニングヒット化合物からリード化合物への展開に関する分子設計

そのPDE4 阻害活性はIC<sub>50</sub>値にして 36 nMであった (後述表 7)。ピラゾロピリジン骨格を有する化合物は、向精神薬<sup>74</sup>、糖尿病治療薬<sup>75</sup>および抗うつ薬<sup>76</sup>などの薬理作用や、アデノシン受容体<sup>77</sup>およびGABA (γ-aminobutyric acid) 受容体<sup>77</sup>に対する結合活性を示すことが古くより報告されていた。すなわち本骨格を合成展開するためには、より強力なPDE4 阻害活性及び他の生理活性に対する選択性を増すことが必要であった。そのために当初は、PDE4 触媒中心に存在する金属イオンと配位可能な官能基を分子内に持たせる試みを行った。化合物 **59** のアミノカルボニル基に着目し、カルボキシル基やヒドロキシアミノカルボニル基への変換を行ったが、PDE4 阻害活性を示す化合物を見出すことができなかった (未公表データ)。そこでPDE4 阻害活性向上のための官能基導入箇所を探索するため、化合物 **59** のベンゼン環上の*o*、*m*、*p*位に置換基を導入すること及びアニリンの活性水素原

子をメチル基で置換することを計画した (図 22)。

## 第2項 合成

これらの化合物をスキーム 6 に示すように合成した。それぞれ市販の化合物である 5-amino-1,3-dimethylpyrazole **86** と diethyl ethoxymethylenemalonate とを縮合させた後、オキシ塩化リンによる閉環反応を行った<sup>78)</sup>。得られた化合物 **88** をアルカリ加水分解した後、酸クロリドを経由したアミド化を行った結果、化合物 **90** を得た。次に官能基およびその置換位置が異なるアニリン **91a-91z** を用いて、加熱条件下での **90** とのカップリング反応を行った<sup>78)</sup>。化合物 **59-67** のうち、最も PDE4 阻害活性が顕著であったのは化合物 **61** であったため (後述表 7)、**61** のアニリン性アミノ基をアルキル化し、化合物 **85** を得た。また化合物 **81** をアルカリ加水分解によってカルボン酸 **81a** とした後、縮合剤として EDC を用いたアミド化を行い **81b** へと変換した。



Reagents: (a) diethyl ethoxymethylenemalonate, 120 °C; (b) POCl<sub>3</sub>, 120 °C; (c) KOHaq, DME; (d) SOCl<sub>2</sub>, 80 °C; (e) 28% NH<sub>4</sub>OH, THF, 0 °C; (f) **91a-z**, dioxane, reflux; (g) Ag<sub>2</sub>O, MeI, toluene, CH<sub>3</sub>CN; (h) 1*N* NaOH, THF, EtOH, 50 °C; (i) EDC, HOBT, DMF, THF, 28% NH<sub>4</sub>OH

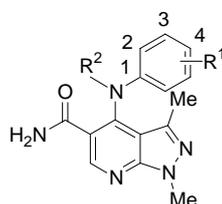
## 第3項 一次薬理評価及び構造活性相関

これら合成した化合物を3種類の群として分類した。すなわち、一置換メトキシアニリン類縁体 (表 7)、二置換メトキシアニリン類縁体 (表 8)、3位置換アニリン類縁体 (表 9) の各群における一次薬理評価の構造活性相関を考察した。

一置換メトキシアニリン類縁体の PDE4 阻害活性 (in vitro 活性) を行った結果、化合物 **60-62** のうち *m*-メトキシ体である **61** が最も PDE4 阻害活性が強力であった (表 7)。すな

わち化合物 **61** のIC<sub>50</sub>値( 5.0nM )はランダムスクリーニングにおけるヒット化合物 **59**( IC<sub>50</sub> 値 36nM ) に比べて約 7 倍、またCilomilast ( IC<sub>50</sub>値 10nM ) に比べて 2 倍向上した。この **61** のアミノ基水素原子をメチル基で置換した化合物 **85** ではPDE4 阻害活性が大きく減弱した。活性減弱の理由は明確にされていないが、以下に述べる 2 つの原因を考察している。化合物 **61** のアミノ基の水素原子はカルボニル基の酸素原子と水素結合していたが、化合物 **85** ではこの水素結合が形成されないため、活性発現に有利な立体配座をとることが困難となった。化合物 **61** のアミノ基の水素原子がPDE4 に対してプロトドナーの作用を示していたが、化合物 **85** ではこの作用が消失した。

Table 7 一置換メトキシアニリン類縁体の構造活性相関



Compd	R <sup>1</sup> =	R <sup>2</sup> =	PDE4 <sup>a</sup> IC <sub>50</sub> (nM)	Inhibition of TNF-α <sup>b</sup> ID <sub>50</sub> (mg/kg, po)
<b>Cilomilast</b>			10	1.7
<b>59</b>	H	H	36	(48%) <sup>c</sup>
<b>60</b>	2-OMe	H	76	(68%) <sup>c</sup>
<b>61</b>	3-OMe	H	5.0	2.4
<b>62</b>	4-OMe	H	>100	NT <sup>d</sup>
<b>85</b>	3-OMe	Me	>300	NT <sup>d</sup>

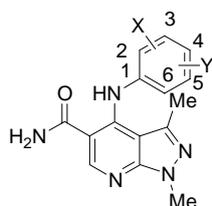
<sup>a</sup> ヒト単球U937より調製されたPDE4酵素を用いた。50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)は2回測定の平均値で示した。<sup>b</sup> 測定試料をラットに経口投与し、0.5時間後においてLPSによる惹起を行なった。TNF-α産生に関する50%阻害用量(ID<sub>50</sub>)は7匹の平均値で示した。<sup>c</sup> 経口投与10mg/kg用量での阻害率。<sup>d</sup> 未測定。

つぎに化合物 **59**、**60** および **61** のラット TNF-α産生抑制作用 ( in vivo 活性 ) を評価した( 表 7 )。これらのうち化合物 **61** が in vivo 活性に関しても最も強く、化合物 **59** に比べ、約 4 倍の活性増強を示した。一方、Cilomilast との比較において、化合物 **61** の in vivo 活性は若干減弱した。この in vitro 活性向上にもかかわらず、in vivo 活性が減弱した理由は明確ではないが、ヒトとラットとの種差、薬物動態の相違、蛋白結合の相違、薬効発現時間の相違などに基づく非相関などが考えられた。

二置換メトキシアニリン類縁体についてPDE4阻害活性(in vitro 活性)を行った(表8)。多置換アニリン部位を持たせることでin vitro 活性向上の相乗効果を期待した。しかしながら二置換メトキシアニリン類縁体(63-67)のうち、一置換メトキシアニリン類縁体61のin vivo 活性には匹敵する化合物は存在しなかった。この原因は明確になっていないが、アニリン部位の2箇所に置換基導入することによって電子的もしくは立体的要因が変化した場合、酵素との親和性が減弱したと考えた。

次にラットTNF- $\alpha$ 産生抑制作用(in vivo 活性)の測定を行なった(表8)。先のin vitro 評価の結果を受けて、化合物66のラットTNF- $\alpha$ 産生抑制作用を評価した。66のin vivo 活性はランダムスクリーニングヒット化合物59とほぼ同等であったが、61やCilomilastに比べて劣っていた。

Table 8 二置換メトキシアニリン類縁体の構造活性相関



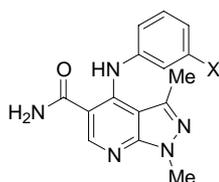
Compd	X, Y	PDE4 <sup>a</sup> IC <sub>50</sub> (nM)	Inhibition of TNF- $\alpha$ <sup>b</sup> ID <sub>50</sub> (mg/kg, po)
<b>Cilomilast</b>		10	1.7
<b>59</b>	H H	36	(48%) <sup>c</sup>
<b>61</b>	3-OMe H	5.0	2.4
<b>63</b>	2-OMe, 4-OMe	>300	NT <sup>d</sup>
<b>64</b>	2-OMe, 5-OMe	240	NT <sup>d</sup>
<b>65</b>	3-OMe, 4-OMe	190	NT <sup>d</sup>
<b>66</b>	3-OMe, 5-OMe	21	(51%) <sup>c</sup>
<b>67</b>	2-OMe, 3-OMe	>300	NT <sup>d</sup>

<sup>a</sup>ヒト単球U937より調製されたPDE4酵素を用いた。50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)は2回測定の平均値で示した。<sup>b</sup>測定試料をラットに経口投与し、0.5時間後においてLPSによる惹起を行なった。TNF- $\alpha$ 産生に関する50%阻害用量(ID<sub>50</sub>)は7匹の平均値で示した。<sup>c</sup>経口投与10mg/kg用量での阻害率。<sup>d</sup>未測定。

3位置換アニリン類縁体のPDE4阻害活性(in vitro 活性)を行った(表9)。アニリン部分の修飾では、3位置換体がPDE4阻害活性の向上に最も効果的であることが期待されたため、この3位にメトキシ基以外の置換基の導入を行った。ランダムスクリーニングヒット化合物59と比較し、PDE4阻害活性が向上した化合物として74、76、83および84の

4化合物が見出された。しかし化合物 **61** や Cilomilast の in vitro 活性には及ばなかった。表9から得られた構造活性相関によると、PDE4 阻害活性は3位置換基の特性（電子求引性基や電子供与性基）による影響よりも、立体的要因による影響を受けていた。すなわち3位に高い置換基を有する化合物は in vitro 活性が顕著に減弱した。

Table 9 3位置換アニリン類縁体の構造活性相関



Compd	X =	PDE4 <sup>a</sup> IC <sub>50</sub> (nM)	Inhibition of TNF-α <sup>b</sup> ID <sub>50</sub> (mg/kg, po)
<b>Cilomilast</b>		10	1.7
<b>59</b>	H	36	(48%) <sup>c</sup>
<b>61</b>	OMe	5.0	2.4
<b>68</b>	OEt	84	(35%) <sup>c</sup>
<b>69</b>	O <i>n</i> Pr	>100	NT <sup>f</sup>
<b>70</b>	O <i>i</i> Pr	>100	NT <sup>f</sup>
<b>71</b>	O <i>t</i> Bu	>100	NT <sup>f</sup>
<b>72</b>	OCF <sub>3</sub>	>100	NT <sup>f</sup>
<b>73</b>	OH	97	(40%) <sup>c</sup>
<b>74</b>	SMe	17	NE <sup>d</sup>
<b>75</b>	SCF <sub>3</sub>	>100	NT <sup>f</sup>
<b>76</b>	NO <sub>2</sub>	27	NE <sup>d</sup>
<b>77</b>	NHCOMe	>100	NT <sup>f</sup>
<b>78</b>	NHSO <sub>2</sub> Me	>100	NT <sup>f</sup>
<b>79</b>	NHCOOMe	>300	NT <sup>f</sup>
<b>80</b>	CN	85	NE <sup>e</sup>
<b>81a</b>	COOH	>300	NT <sup>f</sup>
<b>81b</b>	CONH <sub>2</sub>	200	NT <sup>f</sup>
<b>82</b>	CH <sub>2</sub> OH	110	NE <sup>e</sup>
<b>83</b>	COMe	12	(42%) <sup>c</sup>
<b>84</b>	C≡CH	24	(53%) <sup>c</sup>

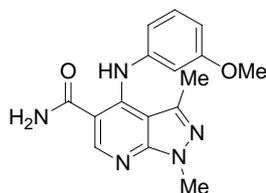
<sup>a</sup>ヒト単球U937より調製されたPDE4酵素を用いた。50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)は2回測定の平均値で示した。<sup>b</sup>測定試料をラットに経口投与し、0.5時間後においてLPSによる惹起を行なった。TNF-α産生に関する50%阻害用量(ID<sub>50</sub>)は7匹の平均値で示した。<sup>c</sup>経口投与10mg/kg用量での阻害率。<sup>d</sup>経口投与10mg/kg用量で効果なし。<sup>e</sup>経口投与3mg/kg用量で効果なし。<sup>f</sup>未測定。

化合物 **68**、**73**、**74**、**76**、**80**、**82**、**83** および **84** の8化合物についてラット TNF-α産生抑制作用を評価した（表9）。これらの化合物のうち、in vivo 活性が確認されたものは、化

化合物 **84** のみであった。その TNF- 産生抑制作用の強度は、ランダムスクリーニングヒット化合物である **59** のものとはほぼ同程度であった。しかし化合物 **61** や Cilomilast の in vitro 活性には及ばなかった。

以上をまとめると、表 7-9 に示した化合物のうち、**61** が最も良好な一次薬理評価結果であった。そこで、本化合物の特性をさらに詳細に調べる目的で、PDEアイソザイム阻害活性及びアデノシンレセプター結合実験を行った (表 10)。その結果、他のPDEアイソザイム<sup>79-82)</sup>およびadenosine A受容体<sup>83-85)</sup>に対する活性が、PDE4 に対する活性よりも十分弱いことが判明した。この結果により、ランダムヒット化合物 **59** からPDE4 アイソザイム選択的なリード化合物を見いだすことができたと判断し、化合物合成をさらに展開した。

Table 10 リード化合物**61**のPDEアイソザイムおよびAdenosine Aに対する選択性



enzyme or receptor	% Inhibition at 10 $\mu$ M
<b>PDE4</b>	(IC <sub>50</sub> =0.0050 $\mu$ M)
<b>PDE1<sup>a</sup></b>	27
<b>PDE2<sup>b</sup></b>	24
<b>PDE3<sup>b</sup></b>	54
<b>PDE5<sup>b</sup></b>	14
<b>PDE6<sup>c</sup></b>	10
<b>Adenosine A<sub>1</sub><sup>d</sup></b>	60
<b>Adenosine A<sub>2a</sub><sup>b</sup></b>	78
<b>Adenosine A<sub>2b</sub><sup>d</sup></b>	32

酵素および受容体の供給源 <sup>a</sup> ウシ心臓。 <sup>b</sup> ヒト血小板。 <sup>c</sup> ウシ網膜の光感受性外向突起の外側部。

<sup>d</sup> ヒト海馬より調製されたcDNAを用いて作成されたリコンビナント受容体。

## 第2節 ピラゾール1位および3位の変換に関する分子設計、合成、一次薬理評価及び構造活性相関

### 第1項 分子設計

3-メトキシアニリン部位を有する化合物 **61** が最も良好な活性を有していたので、これをもとにピラゾール部位の1-メチル基及び3-メチル基の変換を行った (図23)。

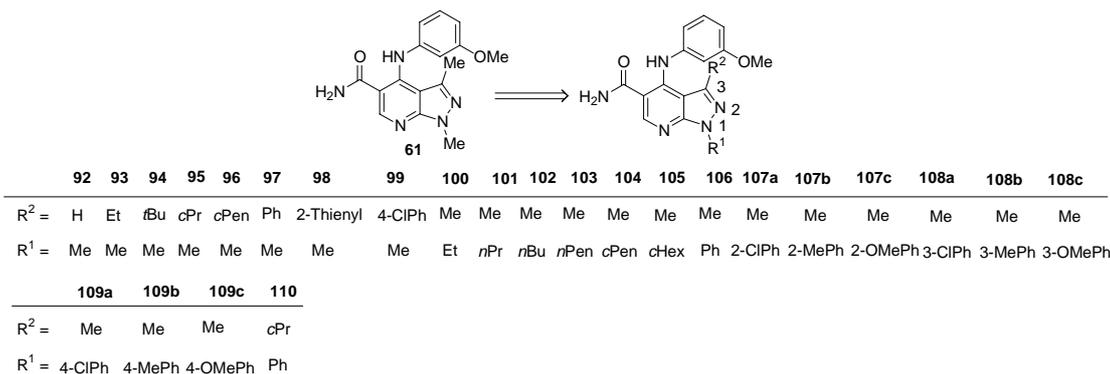
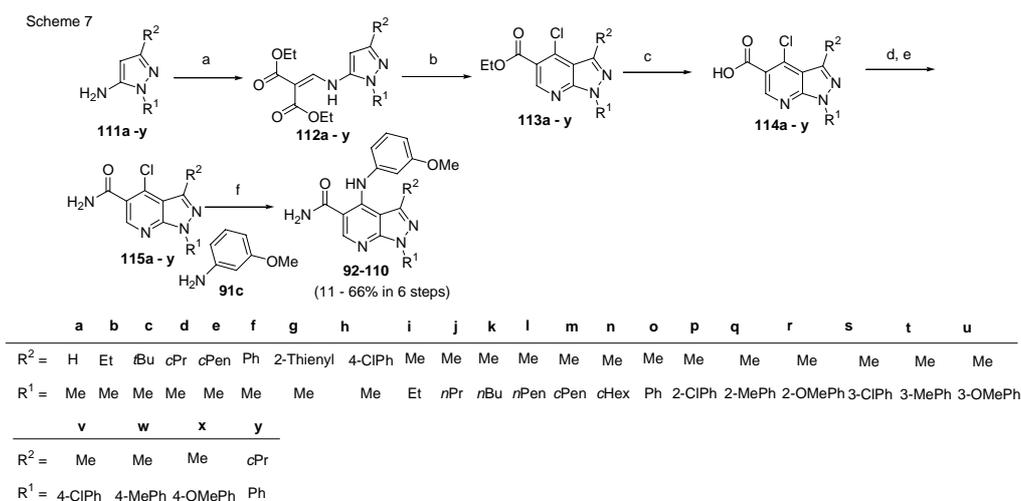


Fig. 23 ピラゾール1位および3位の変換に関する分子設計

### 第2項 合成

5位にアミノ基を有する市販のピラゾールを8種類用意した (111c, 111d, 111f-h, 111o, 111w, 111y)。また、文献記載の方法<sup>86-90</sup>に従って17種類のピラゾール環 (111a<sup>88,90</sup>, 111b<sup>87,88</sup>, 111e<sup>87,88,89</sup>, 111i-n<sup>86,88</sup>, 111p-v<sup>86,88</sup>, 111x<sup>86,88</sup>) の合成を行い、出発原料として供給した。各ピラゾール化合物 111a-111y はスキーム6と同様の工程を経て、化合物群 92-110へと誘導した (スキーム7)。



Reagents: (a) diethyl ethoxymethylenemalonate, 120 °C; (b) POCl<sub>3</sub>, 120 °C; (c) KOH aq, DME; (d) SOCl<sub>2</sub>, 80 °C; (e) 28% NH<sub>4</sub>OH, THF, 0 °C; (f) 3-methoxyaniline, dioxane, reflux;

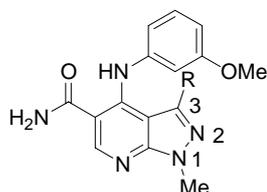
### 第3項 一次薬理評価及び構造活性相関

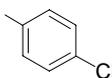
これら合成した化合物を2種類の群として分類した。すなわち、ピラゾールの3位を変換した化合物(表11)およびピラゾールの1位を変換した化合物(表12)の各群における一次薬理評価の構造活性相関を考察した。

ピラゾールの3位を変換した化合物のPDE4阻害活性(*in vitro* 活性)を行った(表11)。化合物**92-99**のうち**93**、**95**、**96**の3化合物が**61**に匹敵するPDE4阻害活性を示した。この3化合物すべては脂肪族アルキル基でピラゾール3位を置換したものであり、アリール基で置換された**97-99**からは**61**と同等以上の*in vitro* 活性を有する化合物は見出せなかった。

次にラットTNF- $\alpha$ 産生抑制作用(*in vivo* 活性)の測定を行なった(表11)。先の*in vitro* 評価の結果を受けて、化合物**92**、**93**、**95**、**96**および**98**の5化合物についてラットTNF- $\alpha$ 産生抑制作用を評価した。化合物**61**とほぼ同等の*in vivo* 活性を示した化合物は**93**と**96**であった。一方、化合物**95**は10mg/kgの経口投与でTNF- $\alpha$ 産生抑制作用を示さなかった。医薬化学においてシクロプロピル基はビニル基の生化学的等価体であると言われており、薬物動態および薬力学面において環状飽和脂肪族の挙動と異なる可能性がある。化合物**93**および**96**と比べて*in vivo* 活性が顕著に減弱した理由はこれらの理由によるものと考察している。

Table 11 ピラゾール3位の変換に関する構造活性相関



Compd	R	PDE4 <sup>a</sup> IC <sub>50</sub> (nM)	Inhibition of TNF- $\alpha$ <sup>b</sup> ID <sub>50</sub> (mg/kg, po)
<b>Cilomilast</b>		10	1.7
<b>59</b>		36	(48%) <sup>c</sup>
<b>61</b>	Me	5.0	2.4
<b>92</b>	H	30	NE <sup>e</sup>
<b>93</b>	Et	2.5	3.1
<b>94</b>	tBu	>300	NT <sup>d</sup>
<b>95</b>	cPr	2.4	NE <sup>e</sup>
<b>96</b>	cPen	5.1	2.9
<b>97</b>		160	NT <sup>d</sup>
<b>98</b>		43	NE <sup>e</sup>
<b>99</b>		200	NT <sup>d</sup>

<sup>a</sup>ヒト単球U937より調製されたPDE4酵素を用いた。50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)は2回測定の平均値で示した。<sup>b</sup>測定試料をラットに経口投与し、0.5時間後においてLPSによる惹起を行なった。TNF- $\alpha$ 産生に関する50%阻害用量(ID<sub>50</sub>)は7匹の平均値で示した。<sup>c</sup>経口投与10mg/kg用量での阻害率。<sup>d</sup>未測定。<sup>e</sup>経口投与10mg/kg用量で効果なし。

ピラゾールの1位を変換した化合物のPDE4阻害活性(in vitro活性)を行った(表12)。ピラゾール1位の変換は、表11に示したピラゾール3位の変換よりもPDE4阻害活性を維持する傾向にあった。すなわちランダムスクリーニングヒット化合物**59**が示すin vitro活性(IC<sub>50</sub>値 36nM)よりも優れた活性値を示すものとして、11化合物(**100**、**101**、**102**、**103**、**104**、**106**、**108a**、**108b**、**108c**、**109c**および**110**)が存在した。しかし、リード化合物**61**よりも顕著に優れたin vitro活性を示す化合物は存在しなかった。化合物**101**と**106**が**61**のIC<sub>50</sub>値 5.0 nMとほぼ同等のPDE4阻害活性を示した。また**110**はピラゾール1位と3位をそれぞれフェニル基とシクロプロピル基で変換した化合物であり、活性の向上を期待したが、in vitro活性においてリード化合物**61**より2倍の活性減弱を示した。

つぎに化合物**100**、**101**、**102**、**103**、**104**、**105**、**106**、**108a**、**109b**および**110**の10化合物についてラットTNF- $\alpha$ 産生抑制作用を評価した(表12)。これらのうちin vitro活性

の弱かった **105** やピラゾール 1 位へフェニル基を導入した **106** と **110** および置換フェニル基を導入した **108a** において有効性が確認されなかった。これら 4 化合物以外の *in vivo* 活性は、ほとんどが **59** の *in vivo* 活性と同程度であったが、**103** のみリード化合物 **61** とほぼ同等の *in vivo* 活性を示した (3mg/kg 投与で 58%阻害)。

Table 12 ピラゾール1位の変換に関する構造活性相関

Compd	R	PDE4 <sup>a</sup> IC <sub>50</sub> (nM)	Inhibition of TNF- $\alpha$ <sup>b</sup> ID <sub>50</sub> (mg/kg, po)
<b>Cilomilast</b>		10	1.7
<b>59</b>		36	(48%) <sup>c</sup>
<b>61</b>	Me	5.0	2.4
<b>100</b>	Et	34	(54%) <sup>c</sup>
<b>101</b>	<i>n</i> Pr	4.3	(56%) <sup>c</sup>
<b>102</b>	<i>n</i> Bu	12	(47%) <sup>c</sup>
<b>103</b>	<i>n</i> Pen	7.7	(58%) <sup>d</sup>
<b>104</b>	<i>c</i> Pen	8.7	(48%) <sup>c</sup>
<b>105</b>	<i>c</i> Hex	100	NE <sup>e</sup>
<b>106</b>		4.4	NE <sup>e</sup>
<b>107a</b> (X=Cl)		44	NT <sup>f</sup>
<b>107b</b> (X=Me)		75	NT <sup>f</sup>
<b>107c</b> (X=OMe)		74	NT <sup>f</sup>
<b>108a</b> (X=Cl)		13	NE <sup>e</sup>
<b>108b</b> (X=Me)		24	NT <sup>f</sup>
<b>108c</b> (X=OMe)		18	NT <sup>f</sup>
<b>109a</b> (X=Cl)		53	NT <sup>f</sup>
<b>109b</b> (X=Me)		44	(49%) <sup>c</sup>
<b>109c</b> (X=OMe)		25	NT <sup>f</sup>
<b>110</b>		9.9	NE <sup>e</sup>

<sup>a</sup>ヒト単球U937より調製されたPDE4酵素を用いた。50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)は2回測定の平均値で示した。<sup>b</sup>測定試料をラットに経口投与し、0.5時間後においてLPSによる惹起を行なった。TNF- $\alpha$ 産生に関する50%阻害用量(ID<sub>50</sub>)は7匹の平均値で示した。<sup>c</sup>経口投与10mg/kg用量での阻害率。<sup>d</sup>経口投与3mg/kg用量での阻害率。<sup>e</sup>経口投与10mg/kg用量で効果なし。<sup>f</sup>未測定。

以上まとめると、この合成展開では活性の大きな向上にはつながらず、**93**、**96** および **103** の 3 化合物のみが、PDE4 阻害活性およびラット TNF- $\alpha$  産生抑制作用の両評価においてリード化合物 **61** と同等の活性を示した。また Cilomilast との比較では 3 化合物とも *in vitro*

活性を増強するものの、in vivo 活性を若干減弱した。

以降の第四節において詳しく述べるが、ランダムヒット化合物 **59** およびリード化合物 **61** はラット in vivo における良好な経口活性にもかかわらず、ラット生物学的利用率が非常に低いこと(それぞれ 8.2%と 1.7%)が判明した。そこでさらなる合成展開を検討することとした。

### 第3節 アニリン部位へのピロリジン環導入に関する分子設計、合成、一次薬理 評価及び構造活性相関

#### 第1項 分子設計

生物学的利用率 (BA) の向上を目指し、さらなる合成展開を行なった。例えば、キノロン系抗菌剤は薬物動態の改善を目指してピロリジン環の導入<sup>91-93)</sup>が行なわれている。この合成展開の結果、溶解速度、膜透過速度などの物性値が改善され、経口活性を示す化合物群が見出されている。著者らのPDE4阻害剤に関しても同様な改善を期待し、ピロリジン環の導入を試みた。ピロリジン環の導入部位として、化合物 **61** の *m*-メトキシ基の位置にエーテル結合を介して導入することとした (図 24)。

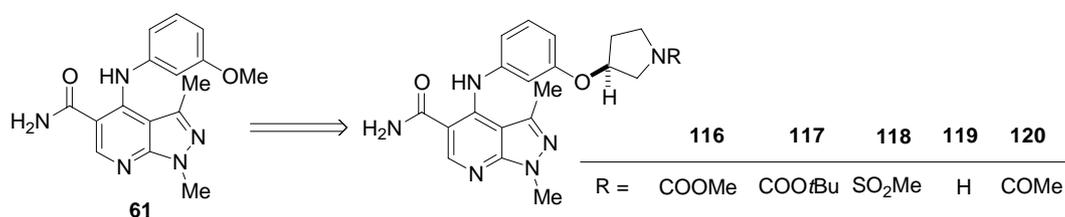
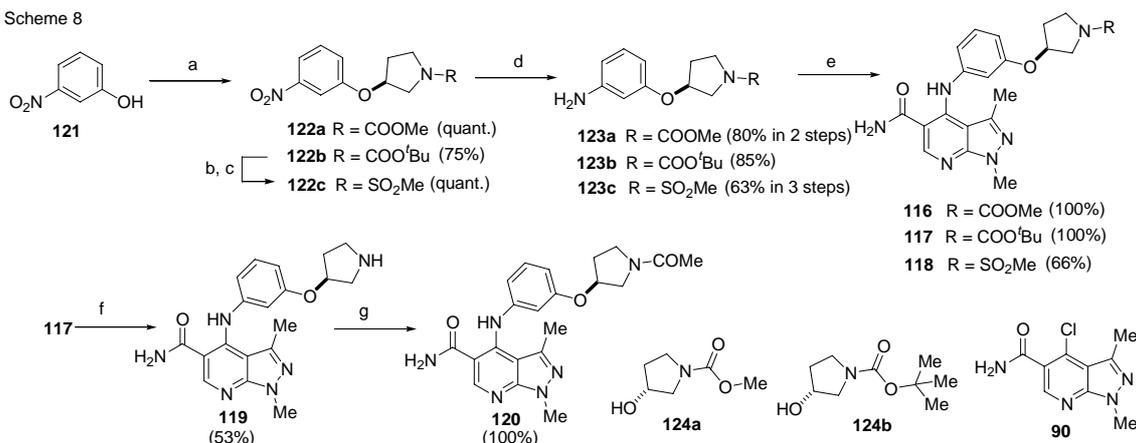


Fig. 24 アニリン部位へのピロリジン環導入に関する分子設計

#### 第2項 合成

その合成をスキーム 8 に示す。市販の 3-nitrophenol **121** と光学活性なピロリジノール **124a-b**<sup>94-96)</sup> とを光延反応を用いて、立体反転させながらカップリングさせ **122a** および **122b** を得た。化合物 **122c** の合成については *t*-ブトキシカルボニル基を脱保護の後、スルホンアミド化を行い、**122c** を得た。3 種類の **122a-c** を接触水素添加し、化合物 **123a-c** とした。スキーム 6 と同様に、**123a-c** と化合物 **90** とのカップリング反応を行い、ピロリジン環を有するピラゾロピリジン類縁体 **116**、**117** および **118** を得た。化合物 **117** は脱保護を行い、**119** へと誘導後、引き続きアセチル化で化合物 **120** へと導いた。

Scheme 8



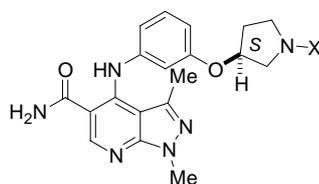
Reagents: (a) **124a** or **124b**, DEAD, PPh<sub>3</sub>, THF; (b) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; (c) MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; (d) 10% Pd/C, H<sub>2</sub>, MeOH; (e) **90**, dioxane, reflux; (f) 10% HCl/MeOH, EtOAc, MeOH; (g) Ac<sub>2</sub>O, pyridine;

### 第3項 一次薬理評価及び構造活性相関

合成された化合物のPDE4 阻害活性 (in vitro 活性) を行った (表 13)。化合物 **116-120** のうち、**116** の in vitro 活性が最も強力であった。前述の表 9 で述べたように、アニリン部位の 3 位に嵩高い置換基を導入すると活性が減弱する傾向は、**116** のみ例外的にあてはまらなかった。また、化合物 **116** のエナンチオマーである *R* 体に関しては、PDE4 の IC<sub>50</sub> 値が 100 nM と弱かった (未公表データ)。以上の構造活性相関の情報より、化合物 **116** のピロリジン環部位における化学修飾の許容度は非常に小さいことが判明した。

化合物 **116** のラット TNF- $\alpha$  産生抑制作用 (in vivo 活性) を評価した結果、リード化合物 **61** に比べて増強した (表 13)。リード化合物 **61** と比較において、化合物 **116** は PDE4 阻害活性が約 1/2 に減弱したのに対し、ラット TNF- $\alpha$  産生抑制作用は約 2.4 倍の増強を示した。この現象は、血中動態の改善により in vivo において薬効が得られた結果と考察した。

Table 13 アニリン部位へのピロリジン環導入に関する構造活性相関



Compd	X =	PDE4 <sup>a</sup> IC <sub>50</sub> (nM)	Inhibition of TNF- $\alpha$ <sup>b</sup> ID <sub>50</sub> (mg/kg, po)
<b>Cilomilast</b>		10	1.7
<b>61</b>		5.0	2.4
<b>116</b>	COOMe	10	1.0
<b>117</b>	COOtBu	>300	NT <sup>c</sup>
<b>118</b>	SO <sub>2</sub> Me	250	NT <sup>c</sup>
<b>119</b>	H	>300	NT <sup>c</sup>
<b>120</b>	COMe	>300	NT <sup>c</sup>

<sup>a</sup>ヒト単球U937より調製されたPDE4酵素を用いた。50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)は2回測定の平均値で示した。<sup>b</sup>測定試料をラットに経口投与し、0.5時間後においてLPSによる惹起を行なった。TNF- $\alpha$ 産生に関する50%阻害用量(ID<sub>50</sub>)は7匹の平均値で示した。<sup>c</sup>未測定。

ピラゾロピリジン類縁体が PDE4 に対してどのような相互作用をしているかについて考察した。PDE4 が基質とする cAMP はアデニン部位を有している。アデニンと 4-amino-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine とはともに二環式含窒素複素環として分類され、構造的な比較を行った場合、窒素原子の位置関係に関して3箇所が一致している(図 25)。ピラゾロピリジン類縁体が PDE4 阻害活性を発現したことは、PDE4 の基質認識部位にピラゾロピリジン部位が取り込まれていること示唆するもの考えた。しかしながら、PDE4-cAMP 複合体の結晶は未だ得られていないため、この仮説を支持する情報はない。これらの関する研究は今後の課題と考えている。

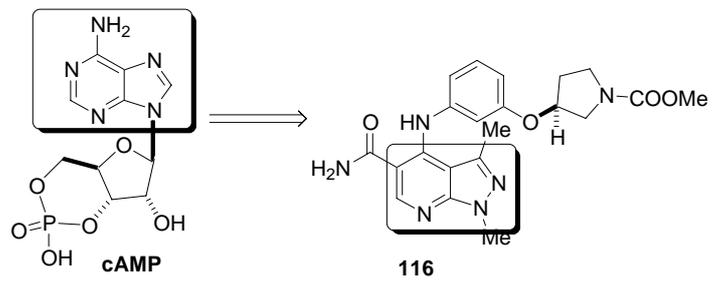


Fig. 25 cAMPと化合物116との構造比較

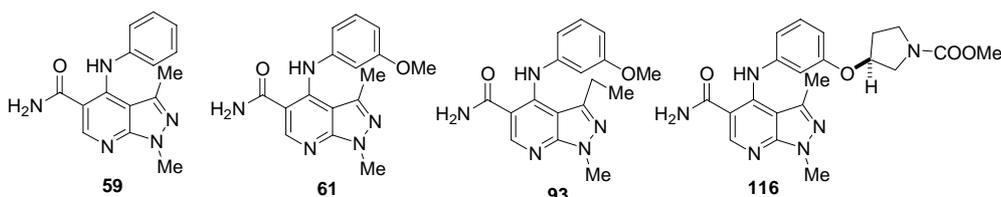
#### 第4節 臨床試験候補化合物（ピラゾロピリジン類縁体）に関する二次薬理評価 及び薬物動態評価

前述の1章6節と同様に、二次薬理評価を行った（表14）。本章のピラゾロピリジン類縁体の中から、二次薬理評価を行う化合物として、化合物**61**、**93**、**116**およびランダムスクリーニングヒット化合物**59**を選定した。

Table 14 化合物**59**, **61**, **93**, **116**の二次薬理評価

Compd	PDE4 <sup>a</sup> IC <sub>50</sub> (nM)	Inhibition of TNF- $\alpha$ production <sup>a</sup> ID <sub>50</sub> (mg/kg, po)	Inhibition of bronchoconstriction <sup>b</sup> ID <sub>50</sub> (mg/kg, po)	Inhibition of gastric emptying <sup>c</sup> ID <sub>50</sub> (mg/kg, po)	Inhibition of TNF- $\alpha$ production in HWB <sup>d</sup> IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Ferret emesis <sup>e</sup> (vomiting/tested)		
						3	10	30
Cilomilast	10	1.7	4.5	5.7	18	1/2	4/4	2/2
<b>59</b>	36	(48%) <sup>f</sup>	(67%) <sup>g</sup>	(5%) <sup>f</sup>	13	NT <sup>h</sup>	NT <sup>h</sup>	0/2
<b>61</b>	5.0	2.4	6.8	(23%) <sup>f</sup>	3.0	0/2	0/2	1/2
<b>93</b>	2.5	3.1	7.9	(30%) <sup>f</sup>	1.2	NT <sup>h</sup>	NT <sup>h</sup>	NT <sup>h</sup>
<b>116</b>	10	1.0	(45%) <sup>f</sup>	15	4.8	0/2	0/3	2/2

<sup>a</sup>表1参照。<sup>b</sup>SRS-A関与による気道収縮反応を示したモルモットに対して、測定試料を経口投与した。投薬一時間後の換気量に関する50%阻害用量(ID<sub>50</sub>)は3-6匹の平均値で示した。<sup>c</sup>ラットの胃排出抑制作用は5匹の平均値で示した。<sup>d</sup>ヒト全血LPS刺激TNF- $\alpha$ 産生抑制作用は3回の平均値で示した。<sup>e</sup>フェレット嘔吐実験。<sup>f</sup>経口投与10mg/kg用量での阻害率。<sup>g</sup>経口投与30mg/kg用量での阻害率。<sup>h</sup>未測定。



モルモット OVA 惹起気管支狭窄抑制作用について、化合物**59**および**116**では Cilomilast より減弱したものの、化合物**61**および**93**では減弱の大きさは小さかった。ヒト全血 TNF- $\alpha$ 産生抑制作用に関する有効性については4化合物すべてにおいて Cilomilast より優れていた。なかでも化合物**61**、**93**および**116**のヒト全血 TNF- $\alpha$ 産生抑制作用は顕著に高く、PDE4 阻害活性を反映した結果となった。さらに副作用の指標であるラット胃排泄抑制作用およびフェレット嘔吐作用に関しては、これらすべての化合物は Cilomilast よりも軽減していることを確認した（化合物**93**に関するフェレット嘔吐作用のみ未測定）。よってこれらの化合物は Cilomilast よりも広い安全域を有することが示唆された。

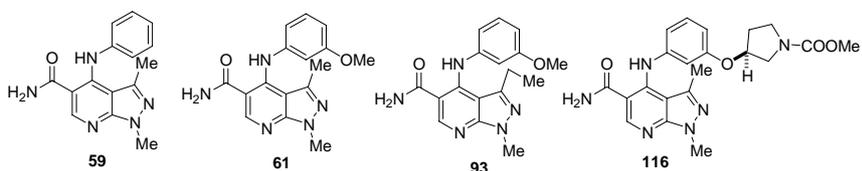
以上の高次薬理評価の結果より、測定された全ての化合物は副作用の軽減という点において、Cilomilast よりも優れていた。

前述の1章6節と同様、ラット血漿中薬物濃度測定を行った(表15)。前述したようにラット in vivo 評価において、化合物 59, 61, 93 および 116 のうち 59 以外はほぼ同程度であった。しかしながら、それらのラット血漿中薬物濃度には非常に大きな差が認められた。化合物 59, 61 および 93 をそれぞれ経口投与した時の血漿中濃度は、化合物 116 のそれと比べ著しく低いことが判明した。静脈内投与での AUC はすべての化合物がほぼ同じであるため、その差は直接 BA の数値(化合物 59, 61 および 93 の BA 値はそれぞれ 8.2%, 1.8% および 3.1%と低いのに対して化合物 116 の BA 値は 33.2%と比較的高い)に反映された。一般的には、経口投与時の血漿中薬物濃度が低い理由として4つの問題点(化合物が難溶解性物質であるため、消化管を析出した状態で通過し、糞中に排泄される 消化管内における酸や消化酵素などに対して不安定であるため、分解が速やかに行われる 膜透過係数が低いため、小腸膜の透過が困難となり吸収されない 初回通過代謝の影響が大きい ため、肝臓において代謝物へと速やかに変換される)が言われているが、本化合物群における問題点は溶解性にある可能性が高いと考えている。また、血漿中薬物濃度が低かった化合物群 59, 61 および 93 が、その血漿中濃度に依存せずに強力な薬効を示したことは未だ解決されていない問題である。推測される理由としては、活性代謝物の存在などが考えられる。

以上まとめると化合物 116 は Cilomilast に比べて広い安全域を示した。さらには生物学的利用率に関しても比較的良好な値を示した。

Table 15 化合物59, 61, 93, 116のラット血漿中薬物濃度測定

parameter	59		61		93		116	
	iv (3 mg/kg)	po (10 mg/kg)						
C <sub>max</sub> (μg/ml)		0.130 ± 0.031		0.0290 ± 0.0124		0.0459 ± 0.0202		1.37 ± 0.21
T <sub>1/2</sub> (h)	0.35 ± 0.03	3.30 ± 3.30	0.50 ± 0.08	1.20 ± 0.60	0.42 ± 0.03	1.20 ± 0.90	0.64 ± 0.2	1.00 ± 0.20
T <sub>max</sub> (h)		0.67 ± 0.29		0.67 ± 0.29		0.50 ± 1.00		0.83 ± 0.29
AUC (μg·h/ml)	1.14 ± 0.75	0.312 ± 0.086	1.18 ± 0.07	0.0725 ± 0.0202	0.76 ± 0.388	0.0797 ± 0.0282	1.91 ± 0.22	2.11 ± 0.38
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	923 ± 85		1010 ± 320		1180 ± 380		863 ± 294	
CL <sub>total</sub> (ml/h/kg)	2650 ± 170		2550 ± 160		4550 ± 1800		1590 ± 200	
BA (%)		8.2		1.8		3.1		33.2



### 第3章 ピペリジン類縁体の分子設計、合成、薬理評価、薬物動態評価及び構造活性相関

#### 第1節 カルボン酸部位の変換に関する分子設計、合成、一次薬理評価及び構造活性相関

##### 第1項 分子設計

PDE4 阻害剤の嘔吐作用は頭痛を伴うことが多く、中枢で作用している可能性があった。実際、rolipram自身は抗うつ薬としての適応を目指していたため、中枢移行性は高いものと推測される<sup>97)</sup>。中枢作用薬の中枢移行性と構造活性相関については現在盛んに研究されており、多くの可能性が述べられている。以前は脂溶性の高い化合物ほど中枢へ行きやすい<sup>98)</sup> (すなわち水 - オクタノール分配係数である $\log P$ 値<sup>99)</sup>の高い化合物ほど、中枢へ行きやすい)と言われていたが、現在は化合物が有する水素結合可能な官能基の数<sup>100)</sup>や血液 脳関門 (BBB) に発現するトランスポーター (P - 糖タンパク) に対する基質認識性<sup>101)</sup>などが深く関与しているとされている。コンピューターの発達とともに、中枢作用薬の解析が行われ、中枢移行性の高くなるような構造上の特徴が調べられた<sup>102,103)</sup>。構造上の特徴を数値化したパラメーターの一つにCLOGP<sup>104)</sup>があるが、これは化合物の脂溶性を数値化したものである。コンピューター解析の結果、CLOGP値は $\log P$ 値と同様に中枢移行性の指標としての活用が可能であることが示された<sup>105)</sup>。CilomilastのCLOGP値は3.20であるが(図26)さらに脂溶性を低下(CLOGP値を低下)した化合物が有利であろうと考えた。すなわち、化合物の脳への移行性を抑え、副作用を軽減した化合物の創製を試みた。

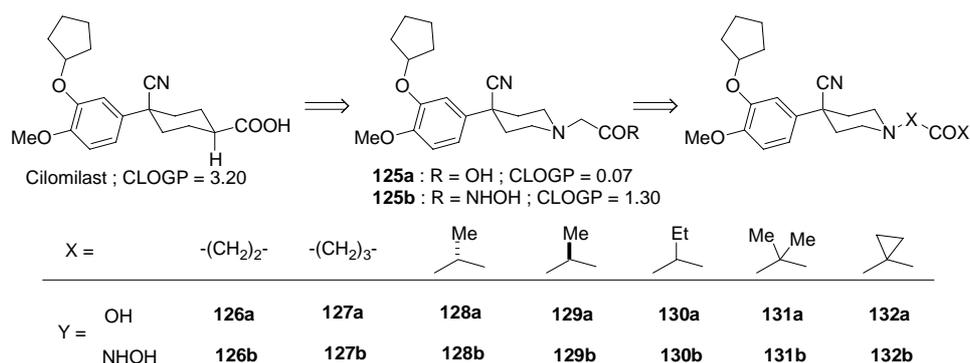


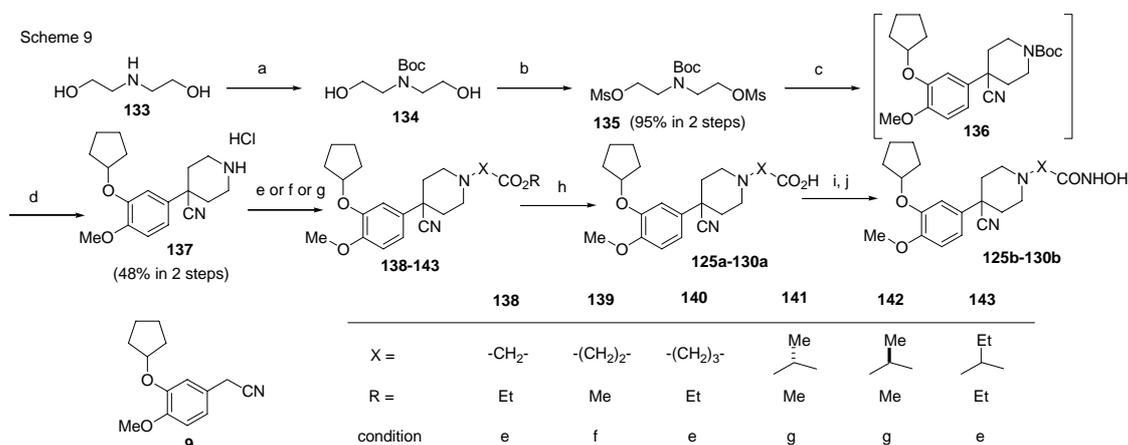
Fig. 26 カルボン酸部位の変換に関する分子設計

窒素原子の導入は分子の水溶性を増すことから、シクロヘキサン環をピペリジン環に変換することを考えた。また、*cis-trans* 異性体を生じない化合物は、立体化学制御や異性体分離の必要がないため、医薬品の生産に好ましい分子構造であると考えた。しかし窒素原

子に直接カルボン酸を導入することは化学的に不安定であるため、メチレン鎖を介してカルボキシル基を導入することを検討した。さらにカルボキシル基とピペリジン環との距離の最適化およびカルボキシル基のヒドロキシカルボニル基への官能基変換を検討した。ヒドロキサム酸類縁体は生体内での加水分解反応による不活性化が速いことが予想されるため、ヒドロキシカルボニル基近傍への置換基導入による安定化（立体障害に起因する加水分解反応の阻害）を試みた。

## 第2項 合成

スキーム 9 に化合物 **125a-130a** および **125b-130b** の合成工程を示す。ジエタノールアミンを *t*-ブトキシカルボニル化後、メシル化して化合物 **135** を得た。この **135** は不安定な化合物であり、減圧下にて放置することによりオキサゾリン環を形成した化合物に分解した。そこで **135** を合成後、直ちに次反応に用いた。前述（スキーム 1）の中間体 **9** と **135** との閉環反応によりピペリジン **136** の合成を行ったが、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製では除去できない副生成物が混入した。そこで粗化合物 **136** の *t*-ブトキシカルボニル基をトリフルオロ酢酸およびチオアニソール（イソブチルカチオンの芳香環部へ求電子付加を抑える目的で添加した）の条件により脱保護した後、塩化水素による塩交換を行ない、塩酸塩 **137** へと変換した。**137** はジエチルエーテルによる洗浄操作により精製可能であった。

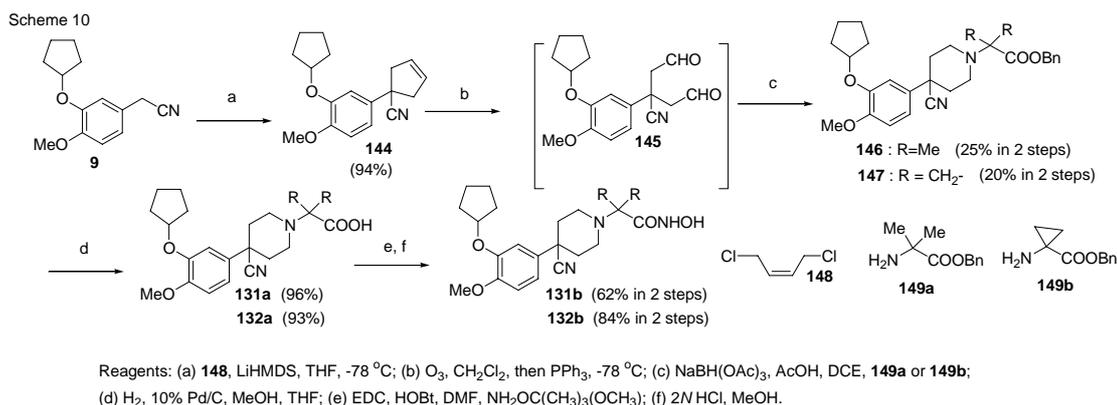


Reagents: (a) Boc<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; (b) MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; (c) LiHMDS, THF, -78 °C; (d) TFA, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, then 4*N* HCl/EtOAc; (e) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Br-X-CO<sub>2</sub>R, DMF, rt-80 °C; (f) CH<sub>2</sub>=CHCOOMe, Et<sub>3</sub>N, THF, 45 °C; (g) methyl-S(-)-lactate or methyl-R(+)-lactate, Tf<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2,6-lutidine, then **137**, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; h) 2*N* NaOH, EtOH; i) EDC, HOBT, DMF, NH<sub>2</sub>OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; j) 2*N* HCl, MeOH.

化合物 **137** に対し、マイケル付加反応やアルキルハライドもしくはトリフラート<sup>106)</sup>を用いたアルキル化反応を検討した。その結果、炭素数 1 から 3 のメチレン鎖を介したエステル (**138-140**) やカルボニルの 位に直鎖アルキル基を有するエステル (**141-143**) を得た。

これらの化合物は、それぞれエステル部位を加水分解後、相当するヒドロキサム酸類縁体へと変換された。

カルボキシル基の 位二置換体の合成は、ピペリジン環上窒素のアルキル化では困難であったため、異なる合成手法を用いた。すなわち、スキーム 10 に示すようなジアルデヒド **145** の還元的アミノ化を用いたピペリジン環構築<sup>107</sup>を行った。中間体 **9** とAldrich社より購入可能な *cis*-1,4-dichloro-2-butene **148** とを用いて閉環反応を行い、化合物 **144** を合成した。二重結合部位をオゾン分解で開裂し、ジアルデヒド体 **145** とした。**145** を文献既知化合物 **149a**<sup>108a</sup>)もしくは **149b**<sup>108b</sup>)とイミン形成させた後、トリアセトキシボロヒドリド<sup>109a,b</sup>)により還元した。これら一連の反応は低収率ながらも、 位二置換体の合成に有用な反応であった。化合物 **146** および **147** のベンジルエステル部位をそれぞれ加水素化分解により相当するカルボン酸類縁体 **131a**および **132a**へと導いた後、ヒドロキサム酸類縁体 **131b**および **132b**へと変換した。



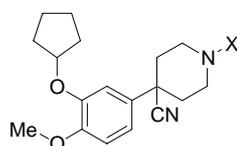
### 第 3 項 一次薬理評価及び構造活性相関

カルボン酸およびヒドロキサム酸類縁体の中で *in vitro* 活性が強力であった化合物は、それぞれ **125a** および **125b** であった (表 16)。すなわち、ピペリジン環と酸性官能基との間の距離は炭素鎖 1 であり、また酸性官能基の 位が無置換のものが最適であった。カルボン酸およびヒドロキサム酸は PDE4 触媒中心に存在するマグネシウムイオンと配位すると考えており、ピペリジン環との距離伸長および 位への置換基導入による影響でマグネシウムとの配位が困難になったと考察した。また 位に関するエナンチオマー **128b** と **129b** に関して PDE4 阻害活性に差があり、**128b** は **129b** より約 7 倍強力であることが確認された。この理由は PDE4 がヒドロキサム酸の 位の立体化学を認識して阻害活性を示したためと考えたが、PDE4 結晶構造の情報からはそれを支持する結果は得られていない。更なる

実験が必要であると考えている。

次に化合物 **125a**、**125b**、**126a**、**126b**、**128b**、**129b**および**132b**のin vivo活性を評価した。カルボン酸類縁体 (**125a**および**126a**) のうち、**125a**はCilomilastとほぼ同等のin vivo活性を示した。一方、ヒドロキサム酸類縁体 (**125b**、**126b**、**128b**、**129b**および**132b**) からは**125b**、**129b**および**132b**にin vivo活性が確認された。なかでも化合物**125b**のin vivo活性は非常に強力であり、そのID<sub>50</sub>値 0.04 mg/kgはCilomilastのそれと比較して約 40 倍顕著であった。またカルボニル基の 位へ置換基導入した化合物では**129b**と**132b**にin vivo活性が認められたが、**125b**と比較して活性強度が劣っていた。

Table 16 カルボン酸部位の変換に関する構造活性相関



Compd	X	PDE4 <sup>a</sup> IC <sub>50</sub> (nM)	Inhibition of TNF- $\alpha$ production in rats <sup>b</sup> ID <sub>50</sub> (mg/kg, po)
<b>Cilomilast</b>		10	1.7
<b>125a</b> (Y = OH)		66	(74%) <sup>c</sup>
<b>125b</b> (Y = NHOH)		0.080	0.04
<b>126a</b> (Y = OH)		>300	NE <sup>f</sup>
<b>126b</b> (Y = NHOH)		18	NE <sup>f</sup>
<b>127a</b> (Y = OH)		>300	NT <sup>e</sup>
<b>127b</b> (Y = NHOH)		>100	NT <sup>e</sup>
<b>128a</b> (Y = OH)		>300	NT <sup>e</sup>
<b>128b</b> (Y = NHOH)		0.91	(26%) <sup>d</sup>
<b>129a</b> (Y = OH)		>300	NT <sup>e</sup>
<b>129b</b> (Y = NHOH)		5.9	(49%) <sup>d</sup>
<b>130a</b> (Y = OH)		>1000	NT <sup>e</sup>
<b>130b</b> (Y = NHOH)		37	NT <sup>e</sup>
<b>131a</b> (Y = OH)		>1000	NT <sup>e</sup>
<b>131b</b> (Y = NHOH)		34	NT <sup>e</sup>
<b>132a</b> (Y = OH)		>1000	NT <sup>e</sup>
<b>132b</b> (Y = NHOH)		4.6	2.0

<sup>a</sup>ヒト単球U937より調製されたPDE4酵素を用いた。50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)は2回測定の平均値で示した。<sup>b</sup>測定試料をラットに経口投与し、0.5時間後においてLPSによる惹起を行なった。TNF- $\alpha$ 産生に関する50%阻害用量(ID<sub>50</sub>)は7匹の平均値で示した。<sup>c</sup>経口投与3mg/kg用量での阻害率。<sup>d</sup>経口投与1mg/kg用量での阻害率。<sup>e</sup>未測定。<sup>f</sup>経口投与1mg/kg用量で効果なし。

## 第2節 芳香環3位の変換に関する分子設計、合成、一次薬理評価及び構造活性 相関

### 第1項 分子設計

前々章にて述べたピシクロ[3.3.0]オクタン骨格と同様、PDE4 阻害活性に大きな影響を及ぼす部分構造として知られる芳香環の3位エーテル部位に着目し、PDE4 阻害活性向上を目指した構造の変換を行った(図27)。

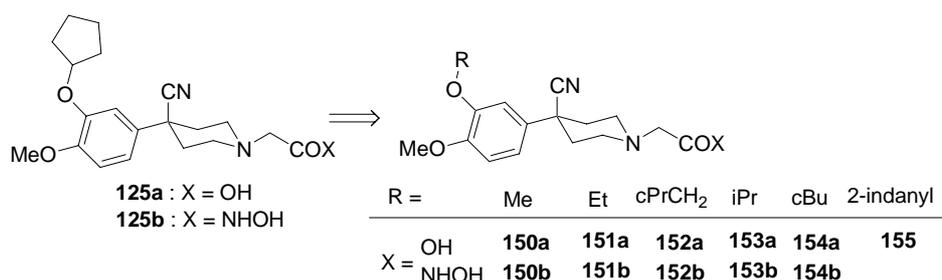
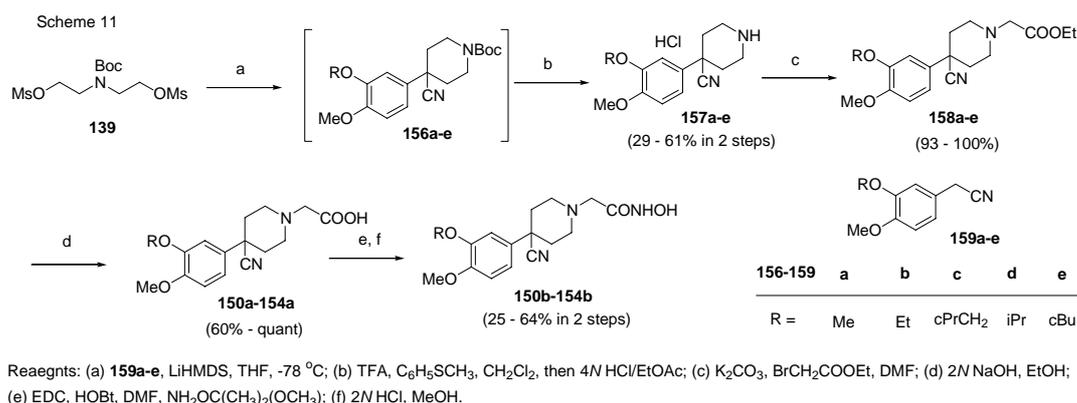


Fig. 27 芳香環3位の変換に関する分子設計

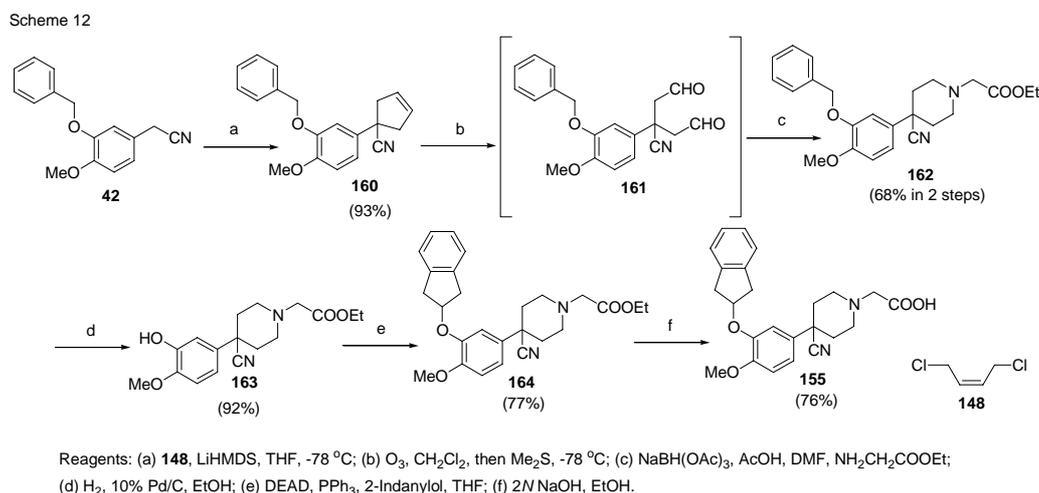
### 第2項 合成

化合物 **150a-154a** および **150b-154b** は第1節のスキーム9に示す方法と同様にして合成した(スキーム11)。化合物 **159a-159e** は、スキーム1中の化合物**9**と同様の手法<sup>36)</sup>によって合成した。このスキーム11の合成方法は、芳香環3位エーテル部位が出発物質の構造で固定化されているため、少ない工程数で多種類の類縁体を作る目的には適していない。そこで保護基としてベンジル基を導入した化合物を用いる合成検討を行なった。



スキーム12に示すように出発物質としてベンジル保護体**42**を用いた。工程数を短縮するため、スキーム10に示したような還元的アミノ化によるピペリジン環構築法を採用した。ピペリジン環を構築した後、**162**の加水素化分解による脱保護を行なった。得られた**163**

のフェノール性水酸基を 2-インダノールを用いた光延反応にてエーテル化し、化合物 **164** を得た。すなわち **163** に対して様々なアルキル基の導入が可能となり、3 位の化学修飾は効率的に行なえるようになった。化合物 **164** のエチルエステル部位をアルカリ加水分解し、カルボン酸類縁体 **155** へと導いた。



### 第 3 項 一次薬理評価及び構造活性相関

新たに得られたカルボン酸類縁体 **150a-154a** および **155** の中で、2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yloxy基を有した化合物 **155** がもっとも良好なPDE4 阻害活性を示した (表 17)。化合物 **155** を除くカルボン酸類縁体のCLOGP値はすべて低く、この脂溶性低下が*in vitro* 活性の減弱を引き起こしたと考察した。化合物 **155** の*in vitro*活性は **125a**と比較して同等であった。また **155** の*in vitro*活性はCilomilastとそれと比較すると、約 1/7 に減弱した。一方、ヒドロキサム酸類縁体 **150b-154b**では、すべての化合物がCilomilastよりも強力なPDE4 阻害活性 (IC<sub>50</sub>=0.18 ~ 4.7nM) を示した。しかし **150b-154b**の中には化合物 **125b** より優れたものはなかった。ヒドロキサム酸類縁体に関しても脂溶性と*in vitro*活性値に相関が見られ、メチル基を有する **150b**のPDE4 阻害活性が最も弱かった。以上の構造活性相関を以下のようにまとめた。カルボン酸類縁体の場合、カルボキシル基単独での酵素に対する親和性は比較的低いため、より親和性の高い芳香環部 3 位置換基を併せ持つ化合物のみが、顕著なPDE4 阻害活性を示す。ヒドロキサム酸類縁体の場合、酵素に対し高親和性官能基であるヒドロキシアミノカルボニル基でPDE4 阻害活性を示すため、芳香環部 3 位置換基による効果は比較的顕著ではない。

ラットTNF- 産生抑制作用は **150b**, **151a**, **151b**, **152a**, **152b**, **153b**, **154b** および **155** の 8 化合物について行なった。カルボン酸類縁体 (**151a**, **152a**, **155**) の中に化合物 **125a** の*in vivo*活性よりも優れたものを見出すことは出来なかった。特に*in vitro*活性を保持して

いた化合物 **155** のin vivo活性に期待したが、前述のピシクロオクタン類縁体での構造活性相関と同様にin vivo活性は減弱した。ピシクロオクタン類縁体と同様に、代謝による失活、吸収性の低下および薬効発現能力の低下などをin vivo活性の減弱理由として考えている。一方、ヒドロキサム酸類縁体 (**150b**、**151b**、**152b**、**153b**、**154b**) の場合、メトキシ基を有する **150b**以外の化合物全てにおいて強力なin vivo活性 ( $ID_{50}=0.04 \sim 0.09\text{nM}$ ) が確認された。これらの数値は化合物 **125b**に匹敵する値であった。

Table 17 芳香環3位の変換に関する構造活性相関

Compd	R	PDE4 <sup>a</sup> IC <sub>50</sub> (nM)	Inhibition of TNF- $\alpha$ production in rats <sup>b</sup> ID <sub>50</sub> (mg/kg, po)	CLOGP
<b>Cilomilast</b>		10	1.7	3.20
<b>125a</b> (Y = OH)		66	(74%) <sup>c</sup>	0.07
<b>125b</b> (Y = NHOH)		0.080	0.04	1.30
<b>150a</b> (X = OH)	Me-	>100	NT <sup>e</sup>	-1.41
<b>150b</b> (X = NHOH)	Me-	4.7	0.23	-0.17
<b>151a</b> (X = OH)	Et-	>100	NE <sup>f</sup>	-0.88
<b>151b</b> (X = NHOH)	Et-	0.52	0.04	0.36
<b>152a</b> (X = OH)		>100	(12%) <sup>c</sup>	-0.43
<b>152b</b> (X = NHOH)		0.29	0.03	0.81
<b>153a</b> (X = OH)	<i>i</i> -Propyl-	>100	NT <sup>e</sup>	-0.57
<b>153b</b> (X = NHOH)	<i>i</i> -Propyl-	1.0	0.09	0.67
<b>154a</b> (X = OH)	<i>c</i> -Butyl-	>100	NT <sup>e</sup>	-0.49
<b>154b</b> (X = NHOH)	<i>c</i> -Butyl-	0.18	0.03	0.75
<b>155</b> (X = OH)		67	(29%) <sup>d</sup>	0.58

<sup>a</sup>ヒト単球U937より調製されたPDE4酵素を用いた。50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)は2回測定の前平均値で示した。<sup>b</sup>測定試料をラットに経口投与し、0.5時間後においてLPSによる惹起を行なった。TNF- $\alpha$ 産生に関する50%阻害用量(ID<sub>50</sub>)は7匹の前平均値で示した。<sup>c</sup>経口投与1mg/kg用量での阻害率。<sup>d</sup>経口投与3mg/kg用量の阻害率。<sup>e</sup>未測定。<sup>f</sup>経口投与1mg/kg用量で効果なし。

### 第3節 芳香環4位の変換に関する分子設計、合成、一次薬理評価及び構造活性 相関

#### 第1項 分子設計

前節までの検討で、PDE4 酵素阻害活性は強力であるものの、ラット経口投与でのTNF- $\alpha$  産生抑制作用では期待される程の有効性を示さないものが幾つか存在することが明らかになった。そこでin vivo活性向上につながる部分構造の探索を検討した。1997年に開発が中断された化合物としてRhône-Poulenc Rorer社のPiclamilast<sup>2)</sup>が知られている(図2)。一方、Byk-Gulden社のRoflumilast<sup>5)</sup>はPiclamilastに類似した化合物ではあるが、良好な臨床試験結果を示した。本情報に基づいてRoflumilastに特有の部分構造(4位ジフルオロメチルエーテル基)を化合物125aに導入することを試みた(図28)。また、併せて4位エチルおよびイソプロピルエーテルの導入も行った。

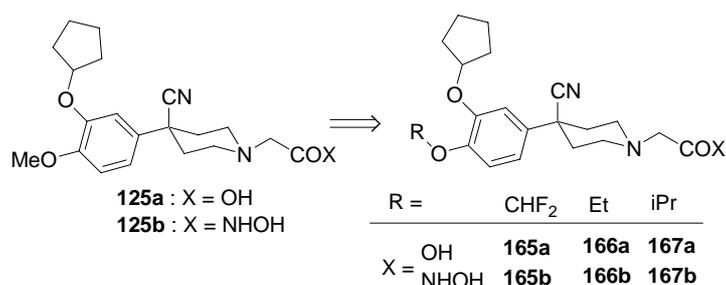
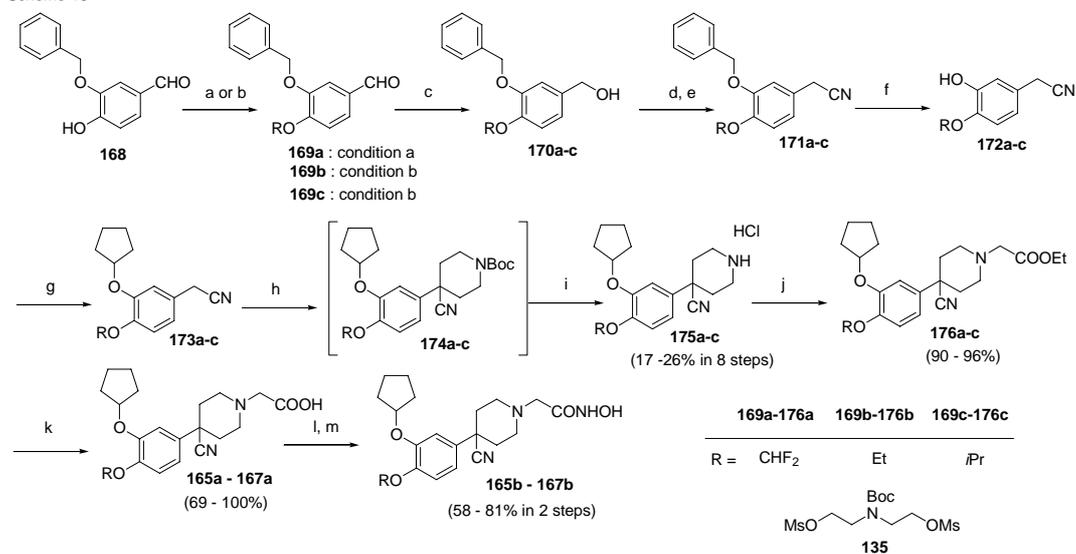


Fig. 28 芳香環4位の変換に関する分子設計

#### 第2項 合成

その合成はスキーム13に示したように、文献情報<sup>110)</sup>に従い3,4-ジヒドロキシベンズアルデヒドの位置選択的なベンジル化を行った。文献記載の通り、中程度の収率で化合物168を得た。168の4位に対して、エチル化、イソプロピル化およびジフルオロメチル化を行った。化合物169aの合成はフェノールのジフルオロメチルエーテル化反応として文献記載された条件<sup>111,112)</sup>で反応を行なったが、約30%程度と低収率であった。そこで反応温度および溶媒の検討を行った結果、反応温度を60℃前後に制御し、THF溶媒を用いることによって収率を改善した。得られた3種類の化合物169a-cのホルミル基を還元、塩素化の後、シアノ基を導入し、化合物171a-cとした。これら171a-cは前述と同様の条件によって最終化合物165a-167aおよび165b-167bへと導いた。

Scheme 13



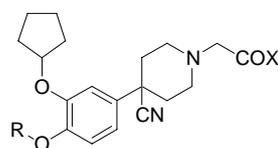
Reagents: (a) CHCl<sub>3</sub>, NaOH, THF, H<sub>2</sub>O, reflux; (b) RX, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF; (c) NaBH<sub>4</sub>, MeOH; (d) SOCl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (e) NaCN, DMF; (f) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, MeOH; (g) cPenBr, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 60°C; (h) **135**, LiHMDS, THF, -78 °C; (i) TFA, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, then 4N HCl/EtOAc; (j) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, BrCH<sub>2</sub>COOEt, DMF; (k) 2N NaOH, EtOH; (l) EDC, HOBT, DMF, NH<sub>2</sub>OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>); (m) 2N HCl, MeOH.

### 第3項 一次薬理評価及び構造活性相関

合成した化合物群の中から、まずカルボン酸類縁体 (**165a**、**166a**および**167a**) のPDE4 阻害活性を測定した (表 18)。これらのうちジフルオロメトキシ基を有する化合物 **165a** のPDE4 阻害活性が最も高い *in vitro* 活性を示した。そのIC<sub>50</sub>値はメトキシ基を有するカルボン酸類縁体 **125a** と比べて同等の値であった。次にヒドロキサム酸類縁体 (**165b**、**166b**および**167b**) について *in vitro* 活性を測定した。これらのうち化合物 **165b** が最も強力なPDE4 阻害活性を示し、そのIC<sub>50</sub>値は **125b** と比べて向上した。エトキシ基を有する **166b** のPDE4 阻害活性値 (IC<sub>50</sub>値 6.2nM) はCilomilastに比べて若干優れていたものの、**125b** と比べて約 1/78 に減弱した。芳香環部 4 位に関する構造活性相関は芳香環部 3 位の変換とは異なり、活性を維持する化学修飾の許容度が狭く、嵩高い置換基を許容しないことが判明した。すなわちメトキシ基もしくはジフルオロメトキシ基までが許容であった。

次に **165a**、**165b** および **166b** の *in vivo* 活性を測定した (表 18)。これらの3化合物すべてはCilomilastに比べて同等以上の *in vivo* 活性を示したが、なかでも化合物 **165b** は最も強力な *in vivo* 活性を示し、そのID<sub>50</sub>値は化合物 **125b** よりも優れていた。芳香環部 4 位変換による *in vivo* 活性の向上は、4-ジフルオロメトキシ基への変換によって達成された。

Table 18 芳香環4位の変換に関する構造活性相関



Compd	R	PDE4 <sup>a</sup> IC <sub>50</sub> (nM)	Inhibition of TNF- $\alpha$ production in rats <sup>b</sup> ID <sub>50</sub> (mg/kg, po)	CLOGP
<b>Cilomilast</b>		10	1.7	3.20
<b>125a</b> (Y = OH)	Me-	66	(74%) <sup>d</sup>	0.07
<b>125b</b> (Y = NHOH)		0.080	0.04	1.30
<b>165a</b> (X = OH)	CHF <sub>2</sub> -	65	1.1	0.51
<b>165b</b> (X = NHOH)		0.051	0.02	1.87
<b>166a</b> (X = OH)	Et-	2500	NT <sup>c</sup>	0.60
<b>166b</b> (X = NHOH)		6.2	0.7	1.83
<b>167a</b> (X = OH)	<i>i</i> Propyl-	>1000	NT <sup>c</sup>	0.90
<b>167b</b> (X = NHOH)		>30	NT <sup>c</sup>	2.14

<sup>a</sup>ヒト単球U937より調製されたPDE4酵素を用いた。50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)は2回測定の前平均値で示した。<sup>b</sup>測定試料をラットに経口投与し、0.5時間後においてLPSによる惹起を行なった。TNF- $\alpha$ 産生に関する50%阻害用量(ID<sub>50</sub>)は7匹の平均値で示した。<sup>c</sup>未測定。<sup>d</sup>経口投与3mg/kg用量での阻害率。

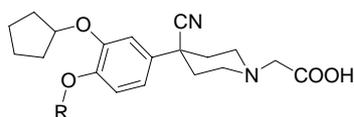
#### 第4項 フッ素原子導入による物性変化

化合物 **165a**および **165b**はジフルオロメトキシ基を有している。フッ素原子の持つ特性<sup>113,114</sup>が幾つか知られているが、ジフルオロメトキシ基が **165a**および **165b**の物性に与える影響について考察した。化合物 **165a**および **165b**は化合物 **125a**および **125b**と比較して以下の性質で特徴を有する。 静電的性質：Paulingの電気陰性度が 4.0 で最大 立体的因子：原子半径は水素原子 1.20 に対し、フッ素原子 1.35 疎水性の変化：分子間相互作用が減弱、水にも油にも馴染みにくい 炭素 - フッ素結合の生体内での安定性：結合エネルギーはC-F(116kcal/mol)はC-H(99kcal/mol)より大きく、代謝安定性が増す。

水素原子とフッ素原子の電気陰性度の相違により、**165a**と **125a**の静電的な相違がないかを検証した。芳香環部の 電子雲や 2 箇所のエーテル結合部の酸素原子に与える影響は大きいと考える一方、ピペリジン環に与える影響は小さいと考えた。ソフトウェアACD/pK<sub>a</sub><sup>66</sup>を用いた計算によると、化合物 **125a**および **165a**のピペリジン環上の窒素原子はジフルオロメチル基の電子求引性のため、計算値のpK<sub>a</sub>が若干減少した (**125a**および **165a**のピペリジン窒素のpK<sub>a</sub>計算値は 8.56 および 8.50)。しかしその差は非常に小さく、大きな影響を与えていないことが確認された。

化合物の分子の大きさに関する考察は、ソフトウェアQMPR<sup>115)</sup>によるMolVol値<sup>116)</sup>を用いて行った。化合物 **165a**のMolVol値は、**125a**と **166a**の中間の大きさであることが示された(表 19)。水素原子をフッ素原子に置換することは、他の原子で置換することに比べ分子全体の大きさを変えないとされているが、計算結果はそれを支持した。

Table 19 芳香環4位の変換による物性値の変化



Compd	CLOGP	Mol Vol (cm <sup>3</sup> /mol)	log <i>D</i> (Octanol / pH 7.4)
Cilomilast	3.20	NT <sup>a</sup>	NT <sup>a</sup>
<b>125a</b> (R = Me)	0.07	343	0.1
<b>165a</b> (R = CHF <sub>2</sub> )	0.51	350	1.0
<b>166a</b> (R = Et)	0.60	364	NT <sup>a</sup>
<b>167a</b> (R = <i>i</i> Pr)	0.90	385	NT <sup>a</sup>

<sup>a</sup> 未測定

フッ素原子導入による疎水性の変化については、実測値である log*D* を用いて評価した。化合物 **125a** の log*D* 値が 0.1 であったのに対し、ジフルオロメチル基の導入された **165a** では 1.0 と大きくなった。このことはフッ素原子導入の効果により、水に対する分配能の低下(水に対する親和性の減弱)を示した。CLOGP は log*D* に比べ約 1/2 の値を示していたが、この結果より相関性を確認することができた。

フッ素原子導入によるPDE4 阻害剤の代謝安定性に関して文献報告<sup>117)</sup>がなされている。Chauretらの報告<sup>117)</sup>によると、カテコールエーテル部位へのジフルオロメチル基導入により肝代謝に対して顕著な安定性向上が得られることが示された。化合物 **165a**においても同様の効果が期待されている。後述の二次薬理評価(モルモットOVA惹起気道狭窄抑制作用)において、化合物 **125a**は 10mg/kg,poで無効であるのに対し、化合物 **165a**はID<sub>50</sub>値 4.2mg/kg,poを示した。このin vivoの活性差は肝代謝に対する安定性の差に起因していると考えた。

#### 第4節 In vivo 活性向上を目指した部分構造変換に関する分子設計、合成、一次薬理評価及び構造活性相関

##### 第1項 分子設計

カルボン酸部位の最適化を検討したが、カルボキシル基の位は無置換体が最も優れた特性を示していることが判明した。しかし芳香環3位置換基とカルボキシル基位の2箇所を同時に変換した類縁体合成は行なっておらず、2箇所の変換の組み合わせによっては活性の向上が期待できるのではないかと考えた。カルボン酸部位の修飾において、シクロプロピルカルボン酸類縁体の PDE4 阻害活性は比較的維持された。そこでこのシクロプロピルカルボン酸部位を固定し、芳香環部の3位の変換を行った(図 29)。また、芳香環部4位にジフルオロメトキシ基を有する化合物 165a に関して3位の構造変換を行った。

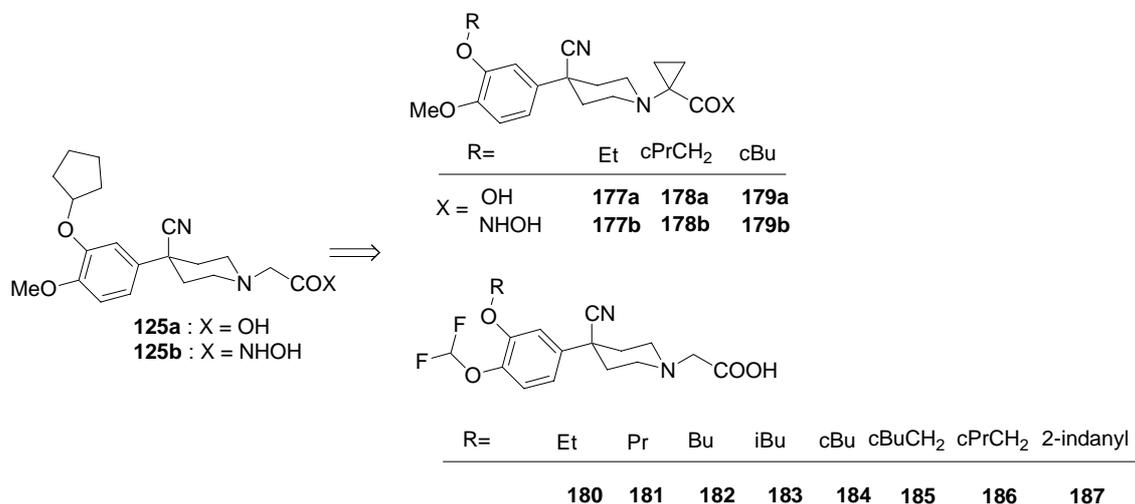
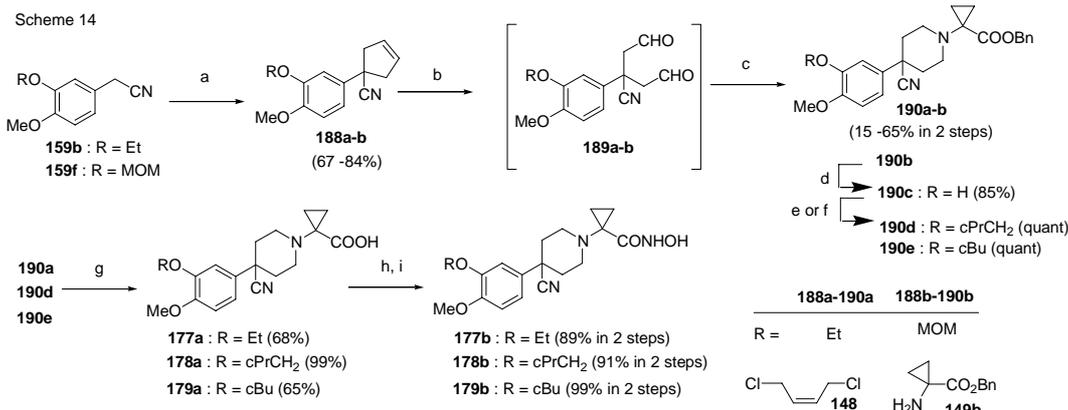


Fig. 29 In vivo活性向上を目指した部分構造変換に関する分子設計

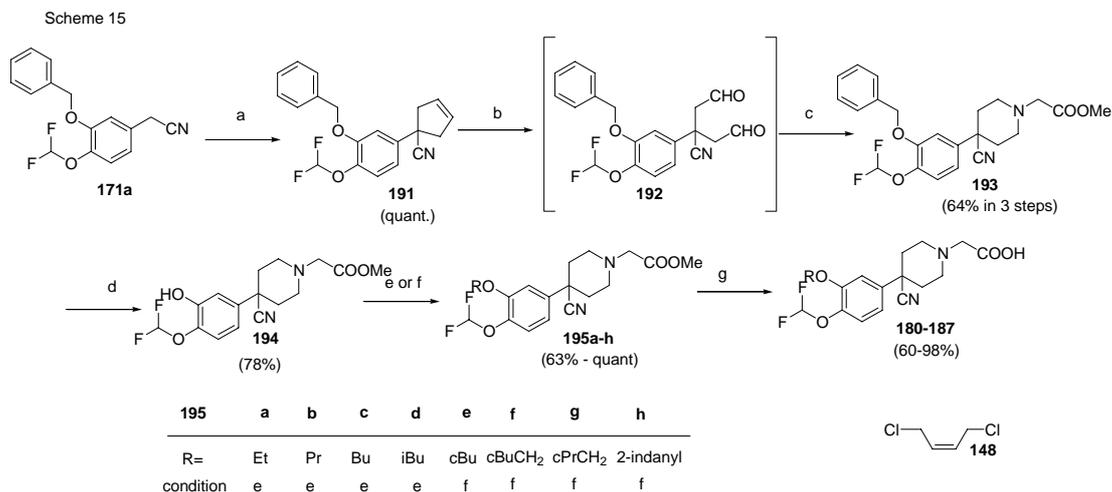
##### 第2項 合成

芳香環3位の保護基としてメトキシメチルエーテルを用い、化学修飾を容易に行なえる合成経路を開発した(スキーム 14)。ピペリジン環構築には前述の還元的アミノ化を用い、化合物 **177a-179a** 及び **177b-179b** を合成した。

一方、芳香環4位のジフルオロメトキシ基を有する化合物の合成はスキーム 12 と同様に行ない、カルボン酸類縁体 **180-187** を合成した(スキーム 15)。



Reagents: (a) **148**, LiHMDS, THF, -78 °C; (b) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, then PPh<sub>3</sub>, -78 °C; (c) NaBH(OAc)<sub>3</sub>, AcOH, DCE, **149b**;  
 (d) 4*N* HCl/EtOAc, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (e) alkyl halide, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF; (f) alcohol, DEAD, PPh<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, THF; (g) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH;  
 (h) EDC, HOBt, DMF, NH<sub>2</sub>OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>); (i) 2*N* HCl, MeOH



Reagents: (a) **148**, LiHMDS, THF, -78 °C; (b) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, then Me<sub>2</sub>S, -78 °C; (c) NaBH(OAc)<sub>3</sub>, AcOH, DMF, NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe;  
 (d) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, EtOH; (e) alkyl halide, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 60 °C; (f) alcohol, DEAD, PPh<sub>3</sub>, THF; (g) 2*N* NaOH, EtOH.

### 第3項 一次薬理評価及び構造活性相関

合成した化合物を2種類の系列化合物に分類した。シクロプロパンカルボン酸類縁体 **177a-179a** およびシクロプロパンヒドロキサム酸類縁体 **177b-179b** を表 20 に、ジフルオロメトキシベンゼン類縁体 **180-187** を表 21 に示した。

化合物 **177a-179a** および **177b-179b** のうち、カルボン酸類縁体 **177a-179a** の PDE4 阻害活性は **132a** と同様、**125a** に比べて減弱した(表 20)。ヒドロキサム酸類縁体 **177b-179b** も **132b** と同程度の PDE4 阻害活性を示し、化合物 **125b** には及ばなかった。これらの化合物に関する構造活性相関をまとめると、前述したように(第3章第2節第3項)カルボン酸類縁体に関しては芳香環3位の置換基に対応して PDE4 阻害活性値が変動するが、ヒド

ロキサム酸類縁体では芳香環 3 位の置換基の in vitro 活性に与える影響は少ないことが判明した。

次に全てのヒドロキサム酸類縁体のラット TNF- $\alpha$  産生抑制作用を評価した。分子設計時には、化合物 **125b** の 4 位の置換基導入と芳香環 3 位の置換基変換との組み合わせることによって in vivo 活性の増強を期待したが、**125b** のラット TNF- $\alpha$  産生抑制作用 (ID<sub>50</sub> 値 0.04 mg/kg) を超えることはできなかった。

Table 20 シクロプロパンカルボン酸類縁体およびシクロプロパンヒドロキサム酸類縁体の構造活性相関

Compd	X =	PDE4 <sup>a</sup> IC <sub>50</sub> (nM)	Inhibition of TNF- $\alpha$ production in rats <sup>b</sup> ID <sub>50</sub> (mg/kg, po)	CLOGP
<b>Cilomilast</b>		10	1.7	3.20
<b>125a</b> (Y = OH)		66	(74%) <sup>c</sup>	0.07
<b>125b</b> (Y = NHOH)		0.080	0.04	1.30
<b>132a</b> (Y = OH)		>1000	NT <sup>d</sup>	2.85
<b>132b</b> (Y = NHOH)		4.6	2.0	1.47
<b>177a</b> (Y = OH)	Et-	870	NT <sup>d</sup>	1.91
<b>177b</b> (Y = NHOH)		8.0	(20%) <sup>c</sup>	0.53
<b>178a</b> (Y = OH)		>1000	NT <sup>d</sup>	2.35
<b>178b</b> (Y = NHOH)		14	0.87	0.97
<b>179a</b> (Y = OH)		940	NT <sup>d</sup>	2.29
<b>179b</b> (Y = NHOH)		7.6	5.6	0.91

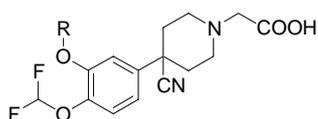
<sup>a</sup>ヒト単球U937より調製されたPDE4酵素を用いた。50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)は2回測定の平均値で示した。<sup>b</sup>測定試料をラットに経口投与し、0.5時間後においてLPSによる惹起を行なった。TNF- $\alpha$ 産生に関する50%阻害用量(ID<sub>50</sub>)は7匹の平均値で示した。<sup>c</sup>経口投与3mg/kg用量での阻害率。<sup>d</sup>未測定。

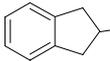
芳香環 4 位にジフルオロメトキシ基を有する化合物 **180-187** の PDE4 阻害活性を表 21 にまとめた。化合物 **165a** との in vitro 活性の比較において優れた化合物は見出せなかった。芳香環 4 位にメトキシ基を有する化合物群 (前述表 17) では、3 位に 2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yloxy 基を有した **155** とシクロペンチロキシ基を有する **125a** の in vitro 活性値がほぼ同等 (**155** の IC<sub>50</sub> 値 67nM、**125a** の IC<sub>50</sub> 値 66nM) であったのに対し、**187** と **165a** とでは活性値に差があった (**187** の IC<sub>50</sub> 値 180nM、**165a** の IC<sub>50</sub> 値 65nM)。

次に化合物 **180-186** のラット TNF- $\alpha$  産生抑制作用について評価した。前述の表 17 の力

ルボン酸類縁体のうちin vivo活性を示した化合物は **125a**のみであったのに対し、表 21 に示した化合物のほとんどが経口投与量 3mg/kg以下のID<sub>50</sub>値を示した。この活性向上の理由としてはジフルオロメトキシ基による代謝安定性が起因していると推察した。

Table 21 4-ジフルオロメトキシベンゼン類縁体の構造活性相関



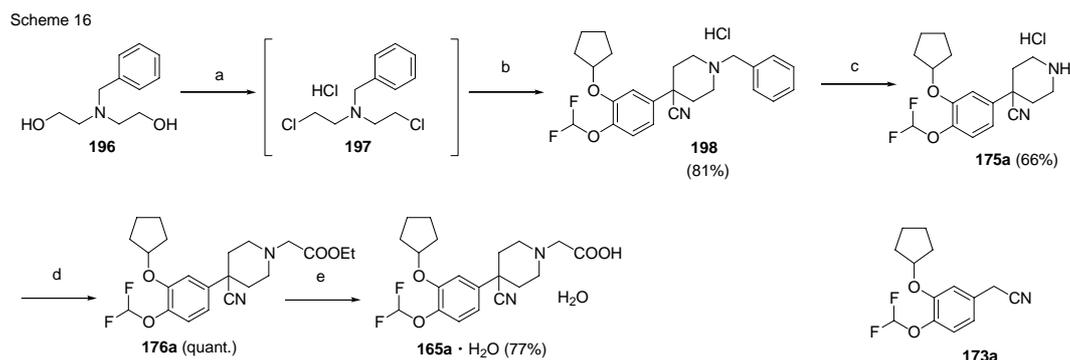
Compd	R	PDE4 <sup>a</sup> IC <sub>50</sub> (nM)	Inhibition of TNF- $\alpha$ production in rats <sup>b</sup> ID <sub>50</sub> (mg/kg, po)	CLOGP
<b>Cilomilast</b>		10	1.7	3.20
<b>165a</b>		65	1.1	0.51
<b>180</b>	Et-	530	1.4	-0.43
<b>181</b>	<i>n</i> Propyl-	490	0.68	0.10
<b>182</b>	<i>n</i> -Butyl-	760	1.3	0.63
<b>183</b>	<i>t</i> -Butyl-	290	1.4	0.50
<b>184</b>	<i>c</i> -Butyl-	450	1.1	-0.05
<b>185</b>		460	2.9	0.57
<b>186</b>		150	0.72	0.01
<b>187</b>		180	NT <sup>c</sup>	1.02

<sup>a</sup>ヒト単球U937より調製されたPDE4酵素を用いた。50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)は2回測定の平均値で示した。<sup>b</sup>測定試料をラットに経口投与し、0.5時間後においてLPSによる惹起を行なった。TNF- $\alpha$ 産生に関する50%阻害用量(ID<sub>50</sub>)は7匹の平均値で示した。<sup>c</sup>未測定。

## 第5節 プラントスケールを目指した合成検討

本章で合成された化合物のうち、**125a**、**125b**、**151b**、**152b**、**153b**、**154b** および **165a** が臨床候補化合物に選定された。医薬品の承認には様々な化合物評価が必要であるため、化合物の大量供給が必須となる。前節までに記述した合成方法はプロセス化学に求められている条件（中間体の安定性、反応の再現性、生成物の純度、短工程および高収率など）を満たしておらず、大量供給が困難であった。そこでプラントスケールで対応可能な新規合成経路の開発を行った。なお、具体的な目的化合物として化合物 **165a** を設定し、合成検討を行った。

検討の結果、スキーム 16 に示すような合成経路が開発できた。市販の出発原料である *N,N*-bis-(2-hydroxyethyl)benzylamine **196** をトルエン中、塩化チオニルにてクロロ化した。このジクロリド **197** はナイトロジェンマスタードガスと構造が類似しており、変異原性も確認されている既知物質<sup>118)</sup>である。この毒性物質の単離を回避するため、抽出した酸性水溶液をそのままカップリング反応に用いた。すなわち、抽出水層に氷冷下、化合物 **173a**、水酸化ナトリウムおよび相間移動触媒<sup>119,120)</sup>テトラブチルアンモニウムブロミド (TBAB) を加えた。反応液を 90 °C にて攪拌することで、**198** を高収率で得た。ベンジル基を加水素分解で切断し、既知の方法で酢酸部位の導入を行った。本合成ルートは相間移動触媒を用いた環化反応を用いることで、従来の方法の問題点を改善したものであり、有毒な毒性中間体を取り出すことなく行うことが可能となった。よってプラントスケールにも充分対応可能であった。



Reagents: (a) SOCl<sub>2</sub>, toluene, 60 °C; (b) **173a**, NaOH, H<sub>2</sub>O, TBAB, 90 °C then 0.5N HCl; (c) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, MeOH; (d) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, BrCH<sub>2</sub>COOEt, DMF, 50 °C; (e) 1N NaOH, MeOH then 2N HCl, recryst by EtOH/H<sub>2</sub>O (3/2).

医薬品候補化合物の水溶性、吸湿性、安定性および製造性などを評価し、最適な物理化学的性質を示す原薬の状態（母薬物、プロドラッグ、塩など）にすることが必要である。原薬の結晶形の違いは溶解速度や安定性に大きな影響を与えるため、化合物 **165a** の結晶形について詳細な検討を行った。**165a** をエタノール：水の 3：2（容積比）から再結晶し、減圧下（3mmHg）25℃にて 12 時間乾燥することで、再現性良く一水和物（**165a**・H<sub>2</sub>O）を得ることができた。一方、再結晶を行わずにシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製や温度制御を行わない濃縮および乾燥を行うと、無水物 **165a** が得られた。この一水和物と無水物との粉末X線回折スペクトル（図 30AおよびB）、分散型分光器によるIR吸収スペクトル（図 31AおよびB）、示差走査熱量測定（DSC）（図 32AおよびB）および熱重量測定（TG）（図 33AおよびB）のデータには明らかに相違が認められた。特に一水和物のDSCでは 100℃付近から水分子の蒸発に伴う吸熱ピークが観測された。さらに一水和物のTGからも同じく 100℃前後から水分子の蒸発とみられる重量減少が認められ、その減少分はちょうど水 1 分子に相当した。また元素分析の結果からもそれぞれの構造を支持する値（一水和物の理論値C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>・H<sub>2</sub>O: C, 58.24; H, 6.35; N, 6.79、測定値: C, 58.31; H, 6.28; N, 6.85 および無水物の理論値C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 60.91; H, 6.13; N, 7.10、測定値 C, 60.90; H, 5.90; N, 7.09）を得ることができた。さらに一水和物の単結晶X線構造解析を行った結果、図 34AおよびBに示すような結晶構造（**165a**：H<sub>2</sub>Oが 1：1 で複合体を形成）を取っていることが確認された。

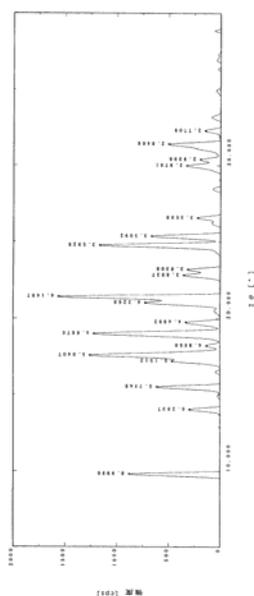


Fig. 30A

**165a**・H<sub>2</sub>Oの粉末X線回折スペクトル

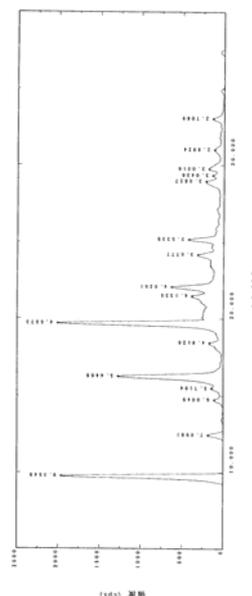


Fig. 30B

**165a**無水物の粉末X線回折スペクトル

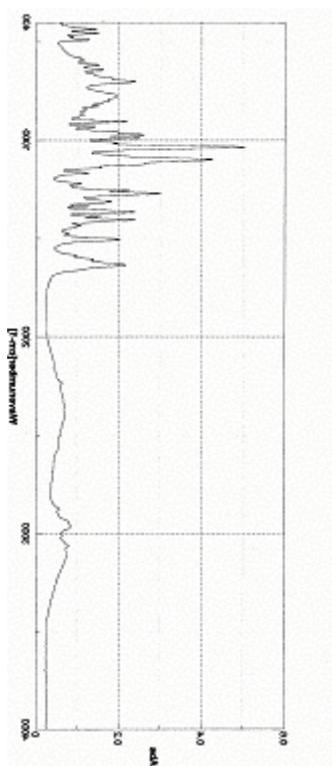


Fig. 31A

165a·H<sub>2</sub>OのIRスペクトル

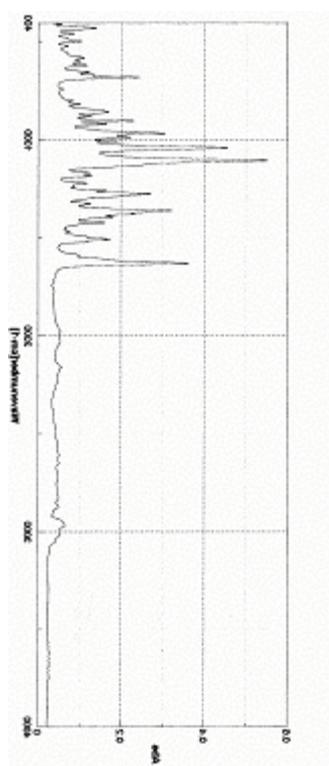


Fig. 31B

165 無水物のIRスペクトル

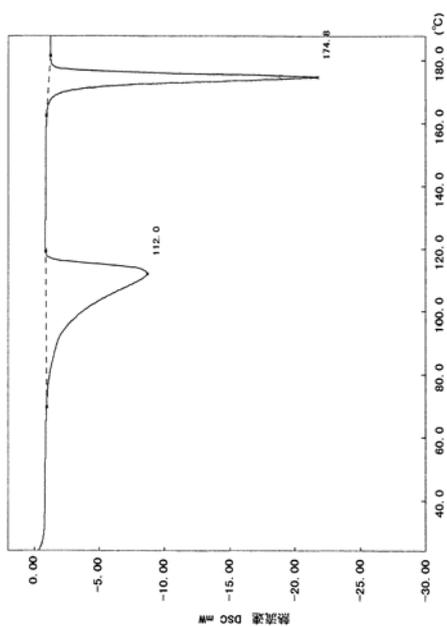


Fig. 32A

165a·H<sub>2</sub>OのDSC

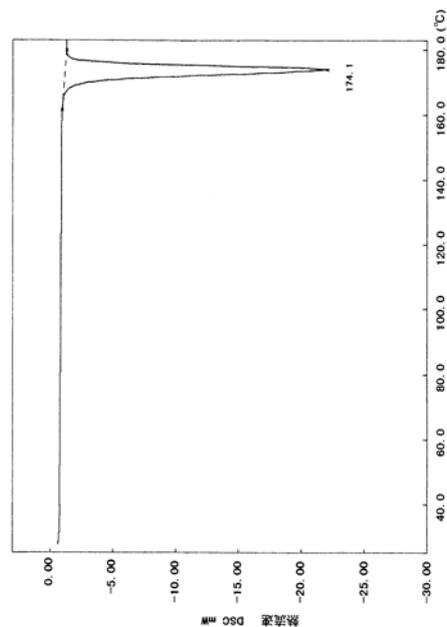


Fig. 32B

165 無水物のDSC

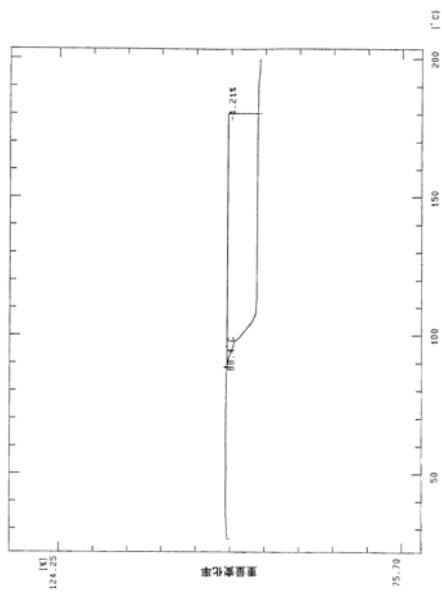


Fig. 33A  
165a·H<sub>2</sub>OのTG

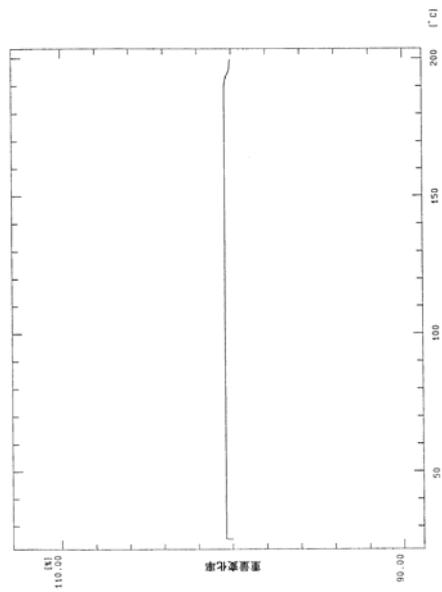


Fig. 33B  
165 無水物のTG

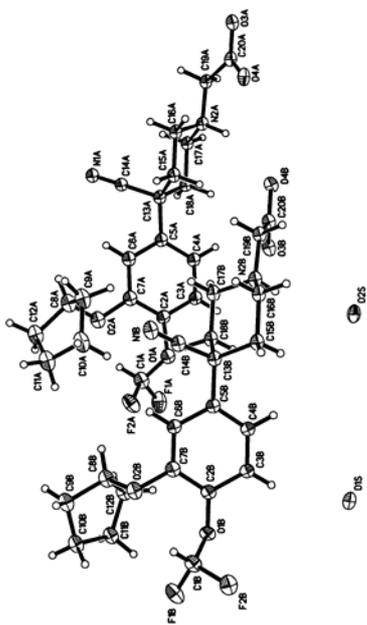


Fig. 34A  
165a·H<sub>2</sub>O単結晶X線構造解析 (オルテップ図)

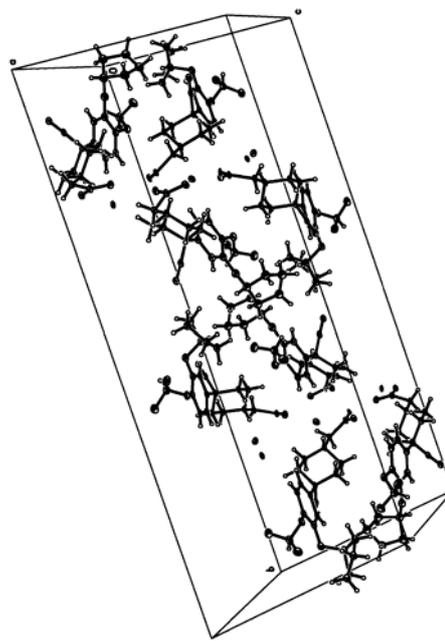


Fig. 34B  
165a·H<sub>2</sub>O単結晶X線構造解析 (パッキング図)

## 第6節 阻害剤 (125a 及び 125b) と PDE4B との結合様式に関する研究

前述(第1章第5節)のドッキングスタディーと同様の手法を用いて、化合物 **125a** および **125b** の PDE4B との結合様式に関する研究を行った(図 35)。前述したピシクロ[3.3.0]オクタン類縁体の PDE4B との結合様式に関する知見を検証する目的で、これらピペリジン類縁体を用いたドッキングスタディーを行なった。

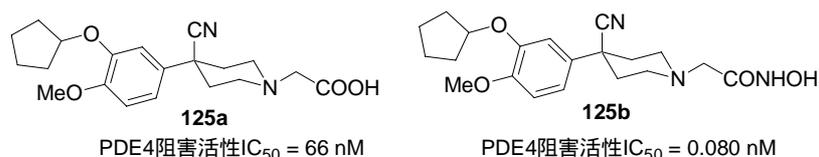


Fig. 35 PDE4との結合様式に関する研究に用いた分子

得られた結合様式を図 36A および B として示す。また、その模式図として図 37A および B を示した。計算結果によると、ピペリジン環上の窒素原子は酵素のヒスチジン残基 (His234) のプロトンと水素結合できる場所に位置していた。また酸性官能基はともにマグネシウムイオンと二座配位する位置に存在していた。

ピシクロ[3.3.0]オクタン類縁体とPDE4Bとの結合様式に関する研究では、ヒドロキサム酸はマグネシウムイオンに対して直接配位し、カルボン酸はマグネシウムに配位する水分子と水素結合すると考察した。ピペリジン類縁体に関しても同様の相関が認められた。すなわちヒドロキサム酸 **125b** (PDE4 阻害活性の $IC_{50}$ 値は 0.080 nM) とピシクロ[3.3.0]オクタンおよびピシクロ[3.3.0]オクテン骨格を有するヒドロキサム酸 **1b** および **29b** (PDE4 阻害活性の $IC_{50}$ 値はそれぞれ 9.7 nM および 0.32 nM) とを比較した場合、**125b** のヒドロキシアミノカルボニル基はマグネシウムイオンに対してより配位可能な位置に存在する。一方、カルボン酸 **125a** ( $IC_{50}$  値 66 nM) と **1a** および **29a** ( $IC_{50}$  値はそれぞれ 9.0 nM および 42 nM) との比較では、マグネシウムイオンへ直接配位が可能な **125a** の PDE4 阻害活性の向上を示さなかった。

ピペリジンと酸性官能基との距離に関して、それが長いもの程 PDE4 阻害活性の低下を示しているが、この構造活性相関は得られたドッキング図より説明できる。一方、酸性官能基の位修飾に関してはマグネシウムイオンの認識を妨げる作用があると考えたが、ドッキングスタディーではその作用は確認できなかった。

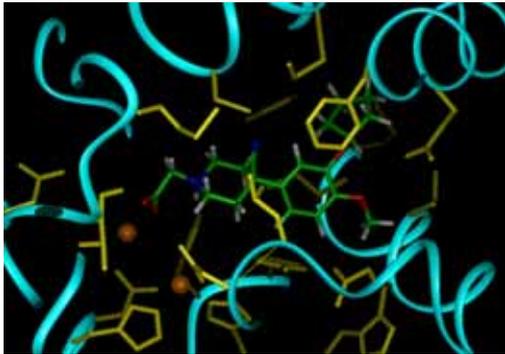


Fig. 36A

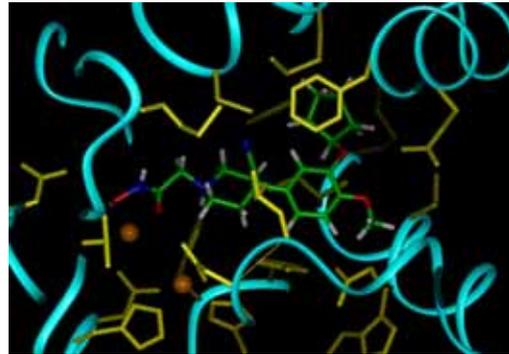


Fig. 36B

化合物 125a と PDE4B とのドッキング図      化合物 125b と PDE4B とのドッキング図

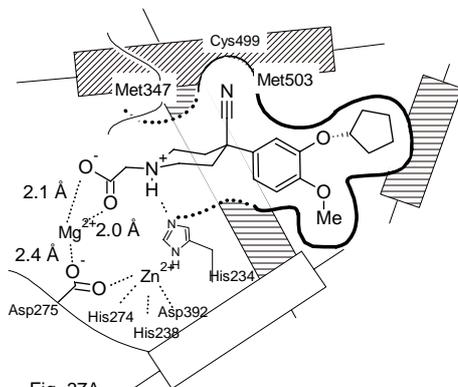


Fig. 37A  
化合物125aとPDE4Bとのドッキング 模式図

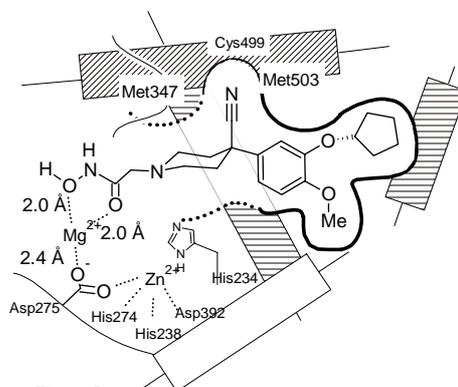


Fig. 37B  
化合物125bとPDE4Bとのドッキング 模式図

ピペリジン類縁体のうち、最も PDE4 阻害活性が顕著であった化合物 125b について、ファーマコフォアモデルを構築した (図 38)。その結果、この空間座標をもった官能基群が PDE4B に対して顕著な阻害作用を示すことが示唆された。よって、これを活かした新規な PDE4B 阻害剤の分子設計を行うことが可能となった。

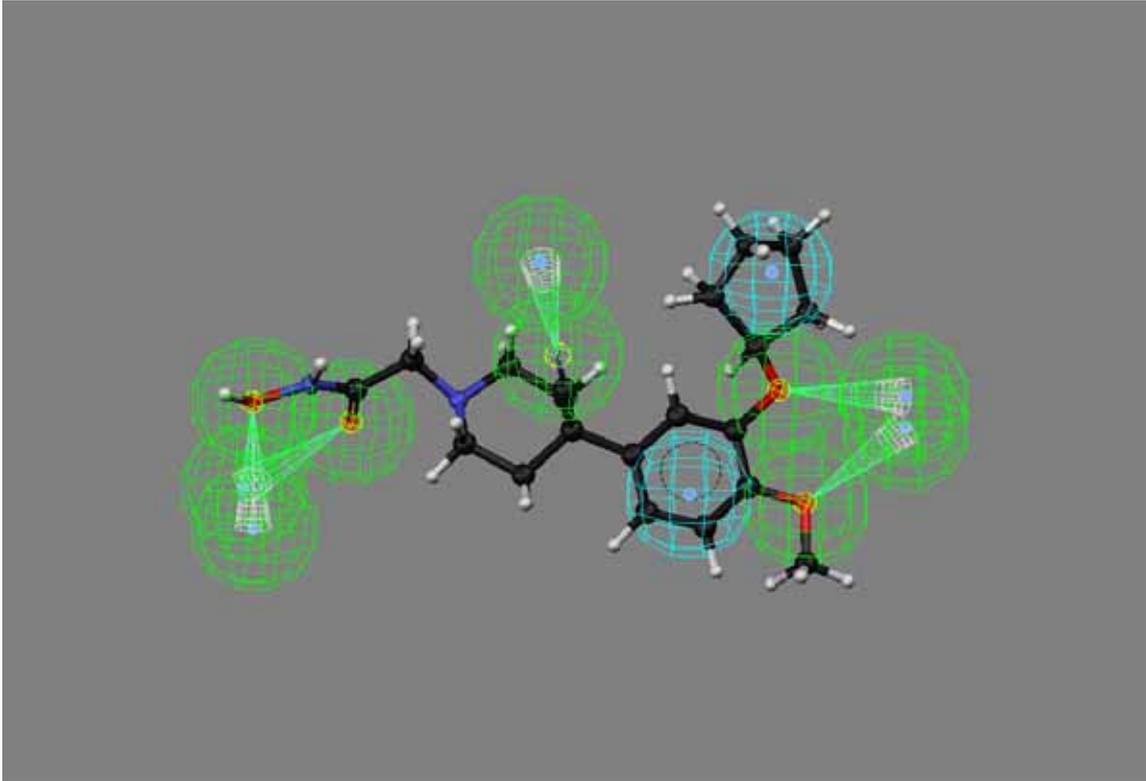


Fig.38 化合物 125b より構築したファーマコフォアモデル

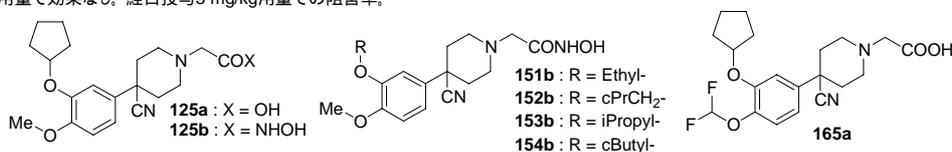
## 第7節 臨床試験候補化合物(ピペリジン類縁体)に関する二次薬理評価及び薬物動態評価

前述(第3章)のピペリジン類縁体の中から、モルモット OVA 惹起気管支狭窄抑制作用、ラット胃排出抑制作用、ヒト全血 TNF- $\alpha$  産生抑制作用およびフェレット嘔吐作用を評価する化合物として、有望化合物 **125a**, **125b**, **151b**, **152b**, **153b**, **154b** および **165a** を選定した。これらの化合物の選定基準は、ラット TNF- $\alpha$  産生抑制作用の in vivo 一次薬理評価において、Cilomilast と同等以上の効果を示すことであった。それぞれの化合物における二次薬理評価結果を表 22 にまとめた。

Table 22 化合物**125ab**, **151b-154b**, **165a**の二次薬理評価

Compd	PDE4 <sup>a</sup> IC <sub>50</sub> (nM)	Inhibition of TNF- $\alpha$ production <sup>a</sup> ID <sub>50</sub> (mg/kg, po)	SRS-A-mediated bronchoconstriction <sup>b</sup> ID <sub>50</sub> (mg/kg, po)		Inhibition of gastric emptying <sup>c</sup> ID <sub>50</sub> (mg/kg, po)	Inhibition of TNF- $\alpha$ production <sup>d</sup> in HWB IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Ferret emesis <sup>e</sup> (vomiting/tested)					
			OVA challenge (mg/kg, iv)				0.1	0.3	1	3	10	
			0.15	0.5			(mg/kg, po)					
Cilomilast	10	1.7	4.5	10	5.7	18	NT <sup>g</sup>	0/5	0/2	1/2	4/4	
<b>125a</b>	66	(74%) <sup>i</sup>	NT <sup>g</sup>	NE <sup>h</sup>	NT <sup>g</sup>	5.2	NT <sup>g</sup>	NT <sup>g</sup>	NT <sup>g</sup>	NT <sup>g</sup>	NT <sup>g</sup>	
<b>125b</b>	0.08	0.04	0.3	NT <sup>g</sup>	0.3	0.0089	0/4	0/4	2/2	NT <sup>g</sup>	NT <sup>g</sup>	
<b>151b</b>	0.52	0.04	0.04	NT <sup>g</sup>	0.7	0.0050	NT <sup>g</sup>	0/2	1/2	NT <sup>g</sup>	NT <sup>g</sup>	
<b>152b</b>	0.29	0.03	0.3	1.1	0.3	0.0021	NT <sup>g</sup>	0/5	3/5	2/2	NT <sup>g</sup>	
<b>153b</b>	1.0	0.09	(57%) <sup>f</sup>	NT <sup>g</sup>	0.8	0.012	NT <sup>g</sup>	0/2	1/2	NT <sup>g</sup>	NT <sup>g</sup>	
<b>154b</b>	0.18	0.027	(77%) <sup>f</sup>	NT <sup>g</sup>	0.3	0.0027	NT <sup>g</sup>	0/2	0/2	NT <sup>g</sup>	NT <sup>g</sup>	
<b>165a</b>	65	1.1	NT <sup>g</sup>	4.2	4.7	0.84	NT <sup>g</sup>	NT <sup>g</sup>	NT <sup>g</sup>	0/6	0/4	

<sup>a</sup>表1参照。<sup>b</sup>SRS-A関与による気道収縮反応を示したモルモットに対して、測定試料を経口投与した。投薬一時間後の換気量に関する50%阻害用量(ID<sub>50</sub>)は3-6匹の平均値で示した。<sup>c</sup>ラットの胃排出抑制作用は5匹の平均値で示した。<sup>d</sup>ヒト全血LPS刺激TNF- $\alpha$ 産生抑制作用は3回の平均値で示した。<sup>e</sup>フェレット嘔吐実験。<sup>f</sup>経口投与0.3mg/kg用量での阻害率。<sup>g</sup>未測定。<sup>h</sup>経口投与10mg/kg用量で効果なし。<sup>i</sup>経口投与3 mg/kg用量での阻害率。



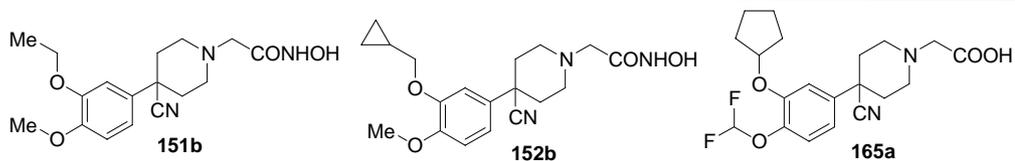
化合物 **125a** は、モルモット OVA 惹起気管支狭窄抑制作用において Cilomilast よりも弱い、それ以外の化合物は 2 つの有効性評価(モルモット OVA 惹起気管支狭窄抑制作用およびヒト全血 TNF- $\alpha$  産生抑制作用)に関して、Cilomilast を大きく上回る有効性を示した。一方、副作用に関する評価(ラット胃排出抑制作用とフェレット嘔吐作用)に関して、ヒドロキサム酸類縁体 **125b**, **151b**, **152b**, **153b** および **154b** は Cilomilast よりも顕著に強く

なった。例えばラット胃排出抑制作用に関しては、**125b**, **151b**, **152b**, **153b** および **154b** の全ての化合物において Cilomilast よりも約 7~18 倍の増悪効果が認められた。またフェレット嘔吐作用についても、**154b** を除く化合物は Cilomilast より強力であった。しかし有効性の向上効果も非常に顕著であるため、安全域の観点からすると Cilomilast と同等以上の化合物であると判断された。さらにカルボン酸類縁体である **165a** はラットにおける安全域がほとんど Cilomilast とは変わらないものの、モルモット OVA 惹起気管支狭窄抑制作用およびヒト全血 TNF- $\alpha$  産生抑制作用が Cilomilast よりも優れていることが分かった。さらにフェレット嘔吐作用に関しても、Cilomilast よりも大きく減弱していることが確認された。

二次薬理評価を行った化合物の中から **151b**, **152b** および **165a** を選定し、経口投与および静脈注射投与での血漿中薬物濃度を測定した(表 23)。その結果、ヒドロキサム酸類縁体 **151b** および **152b** の血漿中濃度は経口投与および静脈内投与共に非常に低いことが判明した。特に経口投与時の血漿中薬物濃度は非常に低く、その結果、BA が低く算出された。ヒドロキサム酸は一般的に非常に加水分解が速く、また肝臓における還元的代謝反応を受けることも知られている。よって、消化管内での分解および初回通過代謝による影響を大きく受けた結果、低 BA につながったと考察している。今回の検討の結果、ヒドロキサム酸類縁体の血漿中薬物濃度は非常に低いものであることが判明したが、PDE4 阻害活性が非常に強力であるため、低濃度からでも in vivo 薬効が発現することが示唆された。一方、カルボン酸 **165a** は薬剤として非常に良好な薬物動態特性を示すことが判明した。

Table 23 化合物**151b**, **152b**, **165a**のラット血漿中薬物濃度測定

parameter	<b>151b</b>		<b>152b</b>		<b>165a</b>	
	iv (3 mg/kg)	po (10 mg/kg)	iv (3 mg/kg)	po (10 mg/kg)	iv (3 mg/kg)	po (3 mg/kg)
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )		0.0225		$0.267 \pm 0.118$		$3.61 \pm 1.56$
$t_{1/2}$ (h)	$0.49 \pm 0.27$	ND	$0.17 \pm 0.02$	ND	$1.6 \pm 0.7$	$4.4 \pm 4.7$
$T_{max}$ (h)		0.50		$1.2 \pm 1.6$		$1.0 \pm 0.0$
AUC ( $\mu\text{g h/mL}$ )	$1.78 \pm 0.44$	0.0131	$1.18 \pm 0.28$	$0.343 \pm 0.25$	$20.6 \pm 13.1$	$14.1 \pm 3.7$
$V_{ss}$ (mL/kg)	$329 \pm 179$		$439 \pm 178$		$286 \pm 41$	
$CL_{total}$ (mL/h/kg)	$1770 \pm 510$		$2650 \pm 725$		$183 \pm 89$	
BA (%)		0.2		8.7		68.3



## 総括

Glaxo Smith Kline 社の Cilomilast よりも更に良好な薬剤を創製することを目標として研究を行った。その結果、Cilomilast に比べ有効性を向上かつ副作用を軽減した 3 化合物を見出すことに成功した。

3 骨格 (ピシクロ[3.3.0]オクタン骨格、ピラゾロピリジン骨格およびピペリジン骨格) からの合成展開を行い、PDE4 阻害作用とラット経口投与における TNF- $\alpha$  産生抑制作用の二種の有効性 (一次薬理評価) を評価した。一次薬理評価の結果より化合物を選定し、さらに詳細な有効性と安全域に関する評価実験 (二次薬理評価) を行なった。ヒト全血 TNF- $\alpha$  産生抑制作用およびモルモット OVA 惹起気管支狭窄抑制作用を測定する一方、副作用の指標としてラット胃排出抑制作用およびフェレット嘔吐作用を測定した。また、優れた経口薬剤としての認知を得るために生物学的利用率 (bioavailability) を測定した。

ピシクロ[3.3.0]オクタン類縁体については 4 種類のジアステレオマーをそれぞれ合成し、in vitro および in vivo 活性の最も強い立体配置の化合物を見出すことができた。また、ファーマコフォアにおけるカルボキシル基およびシアノ基の効果を検証するため、ヒドロキサム酸類縁体および脱ニトリル類縁体を合成した。さらに、カルボキシル基周辺の立体および電子的効果を期待し、 $\alpha,\beta$  不飽和カルボン酸の合成を行なった。芳香環部 3 位の置換基変換による活性への影響も確認した。以上の検討により、化合物 **1a**、**28b**、**29a**、**33a**、**33b**、**38a** の 6 化合物を二次薬理評価候補化合物として見出すことができた。さらに二次薬理評価および動態評価を行った結果、**33b** を臨床試験候補化合物として選定した。

ピラゾロピリジン類縁体に関しては、ランダムスクリーニングヒット化合物 **59** の周辺化合物を合成した結果、芳香環部 3 位メトキシアニリンであるリード化合物 **61** を見出すことができた。さらにピラゾール環上の 1 位および 3 位の置換基に関する最適化を行った。また、経口吸収性の向上を目指してピロリジン環の導入を行い、生物学的利用率の改善に成功した。以上の検討により、化合物 **59**、**61**、**93**、**116** の 4 化合物を二次薬理評価候補化合物として見出すことができた。さらに二次薬理評価および動態評価を行った結果、**116** を臨床試験候補化合物として選定した。

ピペリジン類縁体からは、ピペリジン環とカルボニル基との距離の最適化およびのカルボニル基近傍の置換基導入を行なった。さらに芳香環部の 3 位および 4 位の変換を行った。

以上の検討により、化合物 **125a**、**125b**、**151b**、**152b**、**153b**、**154b**、**165a** の 7 化合物を二次薬理評価候補化合物として見出すことができた。さらに二次薬理評価および動態評価を行った結果、**165a** を臨床試験候補化合物として選定した。

またピペリジン骨格およびピシクロオクタン骨格の 3 化合物についてドッキングスタディを行い、化合物と酵素との結合様式について考察した。その結果、シアノ基、カテコールエーテル部位および酸性官能基が PDE4 触媒ドメインのそれぞれ Met347、Cys499、Met503 と Phe446、Ile410、Gln443 とマグネシウムイオンなどと相互作用していることが推察された。さらにこれらの情報からファーマコフォアモデルを構築し、新たな PDE4 阻害剤の開発に役立つ情報を供給した。

## 実験の部

### 実験に関する諸事項

薄層クロマトグラフィーには、Merck社Kieselgel 60 F<sub>254</sub>を使用した。

核磁気共鳴(NMR)スペクトル測定には、Varian Gemini-200 もしくは MERCURY-300 を使用した。化学シフトは tetramethylsilane (TMS)を内部標準として用い、値(ppm)で示した。

質量分析スペクトル(MS)測定には、JOEL JMS-DX303HF、JMS-700、Hitachi M-1200H および PerSeptive Voyager Elite を使用した。

赤外線吸収(IR)スペクトル測定には、Perkin-Elmer FTIR 1760X もしくは JASCO FTIR-430 を使用した。

元素分析には、Perkin-Elmer PE2400 Series II CHNS/O Analyzerを使用し、理論値の±0.4%以内の測定値の試料に関してのみ表記した。

カラムクロマトグラフィーには、Merck 社 Silica gel 60、Wako gel C200、Fuji Silysia FL60D もしくは Fuji Silysia BW-235 を使用した。

融点測定には、柳本デジタル微量融点測定装置 MP-500D を使用し、未補正值を記載した。

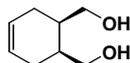
比旋光度測定には、日本分光 JASCO DIP-1000 を使用した。測定はナトリウム D 線で行った。

## 第1章 ビシクロ[3.3.0]オクタン類縁体の合成

### 第1節 ビシクロ[3.3.0]オクタン類縁体の合成

本論第1章第1節スキーム1に記載された化合物の合成

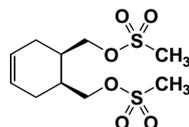
#### *cis*-Cyclohex-4-ene-1,2-diyl dimethanol (6)



LiAlH<sub>4</sub> (14.3 g, 375 mmol) をTHF (150 mL) に懸濁し、0 °C で *cis*-1,2,3,6-tetrahydrophthalic anhydride **5** (22.8 g, 150 mmol) をゆっくりと加え、2時間攪拌した。反応混合物にMeOHを加えた後、飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えた。固体をセライトでろ過し、ろ液を飽和食塩水で希釈後、EtOAcで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、化合物 **6** (21.2 g, 149 mmol, 99%) を黄色オイルとして得た。

TLC *R<sub>f</sub>*=0.36 (EtOAc); IR (neat) 3322, 3022, 1651, 1439, 1168; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.62 (brt, 2H), 3.74 (dd, *J* = 10.8 and 6.6 Hz, 2H), 3.61 (dd, *J* = 10.8 and 3.0 Hz, 2H), 2.40-2.00 (m, 8H).

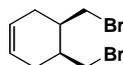
#### *cis*-6-[[[(Methylsulfonyl)oxy]methyl]cyclohex-3-en-1-yl)methyl methanesulfonate (7)



アルゴン雰囲気下、化合物 **6** (8.98 g, 63.2 mmol) およびEt<sub>3</sub>N (26.4 mL, 190 mmol) をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) に溶解し、-78 °C でMsCl (14.7 mL, 190 mmol) をゆっくりと加え、-78 °C で1時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水で希釈し、EtOAcで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、化合物 **7** (18.9 g, 定量的収率) を淡黄色オイルとして得た。

TLC *R<sub>f</sub>*=0.18 (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.67 (t, *J* = 1.5 Hz, 2H), 4.29 (dd, *J* = 10.2 and 7.2 Hz, 2H), 4.17 (dd, *J* = 10.2 and 7.2 Hz, 2H), 3.04 (s, 6H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.35-2.15 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 2H).

#### *cis*-4,5-Bis(bromomethyl)cyclohexene (8)

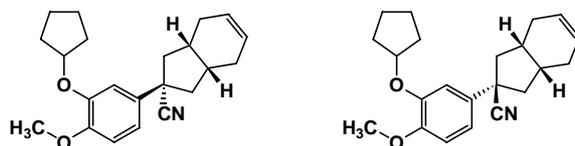


アルゴン雰囲気下、化合物 **7** (18.9 g) およびLiBr (16.5 g, 190 mmol) をDMF (150 mL)

に溶解し、100 で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水およびEt<sub>2</sub>Oで希釈した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液をEt<sub>2</sub>Oで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane) で精製し、化合物 **8** (6.09 g, 22.9 mmol, 36% in 2 steps) を淡黄色オイルとして得た。

TLC  $R_f=0.76$  (*n*-hexane/EtOAc, 8/1); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.63 (t,  $J = 1.2$  Hz, 2H), 3.41 (dd,  $J = 10.2$  and 5.4 Hz, 2H), 3.32 (dd,  $J = 10.2$  and 8.4 Hz, 2H), 2.45-2.30 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H).

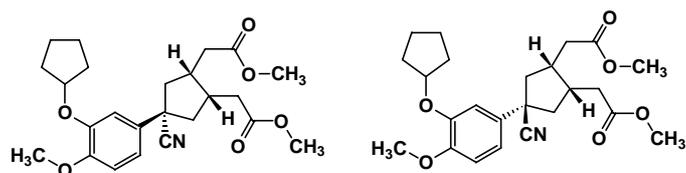
A mixture (**10**) of (2*r*,3*aR*,7*aS*)-2-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-1*H*-indene-2-carbonitrile and (2*s*,3*aR*,7*aS*)-2-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-1*H*-indene-2-carbonitrile <sup>121,122</sup>



(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)acetonitrile **9** (1.25 g, 5.40 mmol) を THF (20 mL) に溶解し、-78 に冷却後、NaHMDS (1.0 M solution in THF, 12.0 mL, 12.0 mmol) をゆっくりと滴下し、-78 で 20 分間攪拌した。この溶液に化合物 **8** (799 mg, 3.00 mmol) の THF (10 mL) 溶液を -78 でゆっくりと滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水で希釈後、EtOAc で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc, 10/1) で精製し、化合物 **10** (725 mg, 2.15 mmol, 72%; major/minor =2/1) を淡黄色オイルとして得た。

TLC  $R_f=0.64$  (*n*-hexane/EtOAc, 4/1); IR (neat) 3024, 2958, 2229, 1416, 1260; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.00-6.90 (m, 2H), 6.85-6.80 (m, 1H), 5.83 & 5.75 (m, 2H), 4.81 (m, 1H), 3.84 & 3.84 (s, 3H), 2.70-2.20 (m, 8H), 2.20-2.00 (m, 2H), 2.00-1.70 (m, 6H), 1.70-1.50 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub> 337.2042, found 337.2048.

An isomeric mixture (**11**) of dimethyl 2,2'-((1*R*,2*S*,4*s*)-4-cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]cyclopentane-1,2-diyl)diacetate and dimethyl 2,2'-((1*R*,2*S*,4*r*)-4-cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]cyclopentane-1,2-diyl)diacetate.



化合物 **10** ( 2.78 g, 8.25 mmol ) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 50 mL ) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  でオゾン を 1 時間吹き込んだ。反応混合物に  $\text{PPh}_3$  ( 3.24 g, 12.4 mmol ) を  $-78^\circ\text{C}$  で加え、30 分間撹拌した。反応混合物を室温まで昇温後 1 時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、アルデヒドを得た。

TLC  $R_f=0.50$  (*n*-hexane/EtOAc, 1/2).

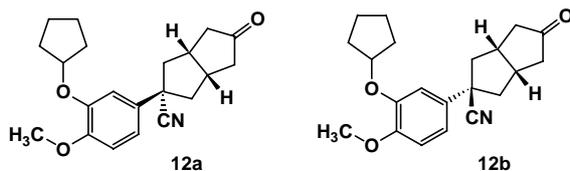
アルデヒドを *t*-BuOH ( 50 mL )、2-methyl-2-butene ( 5.24 mL, 49.5 mmol ) および水 ( 10 mL ) に溶解後、 $\text{NaClO}_2$  ( 3.0 g, 33 mmol ) および  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  ( 2.4 g, 20 mmol ) を加え、室温で 3 時間撹拌した。反応混合物に  $0^\circ\text{C}$  で 2N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で希釈後、水層を抽出した。抽出液を 2N 塩酸で中和し、EtOAc で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、カルボン酸を得た。

TLC  $R_f=0.39$  (EtOAc)

カルボン酸を  $\text{Et}_2\text{O}$  ( 60 mL ) に溶解し、 $0^\circ\text{C}$  で 1.0M  $\text{CH}_2\text{N}_2/\text{Et}_2\text{O}$  溶液 ( 36 mL ) をゆっくりと加え、 $0^\circ\text{C}$  で 1 時間撹拌した。反応混合物に酢酸を加えた後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( *n*-hexane/EtOAc, 2/1 ) で精製し、化合物 **11** ( 2.66 g, 6.20 mmol, 75% in 3 steps; ジアステレオマー混合比未決定 ) を淡黄色オイルとして得た。

TLC  $R_f=0.35$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (neat) 2952, 2231, 1736, 1439, 1260;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.00-6.90 (m, 2H), 6.85-6.80 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.70 & 3.70 (s, 6H), 3.10-2.60 (m, 2H), 2.70-2.20 (m, 8H), 2.00-1.75 (m, 6H), 1.80-1.50 (m, 2H).

(1*S*,3*s*,5*R*)-3-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-7-oxo-bicyclo[3.3.0]octane-3-carbonitrile (**12a**) and (1*S*,3*r*,5*R*)-3-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-7-oxo-bicyclo[3.3.0]octane-3-carbonitrile (**12b**)



アルゴンガス雰囲気下、化合物 **11** ( 2.66 g, 6.20 mmol ) を DME ( 50 mL ) に溶解し、NaH (60% in mineral oil, 1.49 g, 37.2 mmol ) を室温で加え、1.5 時間加熱還流した。反応混合

物を室温まで冷却後、2N塩酸(18.6 mL)を加え、中和し、水で希釈後、Et<sub>2</sub>Oで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し環化成績体を得た。

TLC  $R_f$  = 0.61 and 0.53 (*n*-hexane/EtOAc, 2/1).

環化成績体を DMSO(50 mL)および水(5.0 mL)に溶解し、NaCl(3.00 g)を加え、165 で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水で希釈し、混合溶媒(*n*-hexane/EtOAc, 2/1)で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-hexane/EtOAc, 4/1)で精製し、化合物 **12a**(1.00 g, 2.95 mmol, 48% in 2 steps) および化合物 **12b**(469 mg, 1.38 mmol, 22% in 2 steps) をそれぞれ淡黄色粉末として得た。

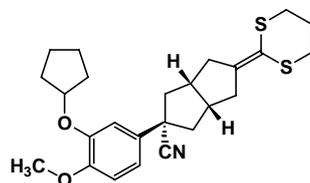
#### 化合物 **12a**

TLC  $R_f$  = 0.29 (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (KBr) 2232, 1737, 1469, 1257, 1022; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.95 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 6.92 (dd,  $J$  = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.75-2.55 (m, 4H), 2.40-2.20 (m, 4H), 2.00-1.75 (m, 6H), 1.75-1.55 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> 339.1834, found 339.1827.

#### 化合物 **12b**

TLC  $R_f$  = 0.36 (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (KBr) 2230, 1734, 1468, 1255, 1028; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.95-6.90 (m, 2H), 6.84 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.30-3.15 (m, 2H), 2.85 (dd,  $J$  = 13.2, 7.5 Hz, 2H), 2.68 (dd,  $J$  = 19.5, 9.9 Hz, 2H), 2.17 (dd,  $J$  = 19.5, 3.9 Hz, 2H), 2.00-1.80 (m, 8H), 1.70-1.55 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> 339.1834, found 339.1849.

#### (1*S*,3*S*,5*R*)-3-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-7-(1,3-dithian-2-ylidene)-bicyclo[3.3.0]octane-3-carbonitrile (**13a**)



アルゴンガス雰囲気下、2-trimethylsilyl-1, 3-dithiane(2.21 g, 11.5 mmol)を THF(10 mL)に溶解し、0 で *n*-BuLi(1.53 M solution in *n*-hexane, 7.52 mL, 11.5 mmol)を滴下し、10分間攪拌した。反応混合物を -78 に冷却後、化合物 **12a**(1.30 g, 3.83 mmol)の THF(5.0 mL)溶液をゆっくりと滴下し、0 で30分間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水で希釈後、EtOAcで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥

後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc, 8/1

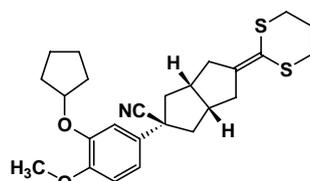
6/1) で精製し、化合物 **13a** (633 mg, 1.44 mmol, 37%) を淡黄色無定形固体として得た。

また、原料 **12a** (700 mg, 2.06 mmol, 54%) を回収した。

TLC  $R_f=0.54$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (KBr) 2956, 2232, 1680, 1442, 1029;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.95-6.85 (m, 2H), 6.82 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.80-2.40 (m, 6H), 2.40-2.00 (m, 4H), 2.00-1.70 (m, 8H), 1.80-1.50 (m, 2H); HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NO}_2\text{S}_2$  442.1874, found 442.1869.

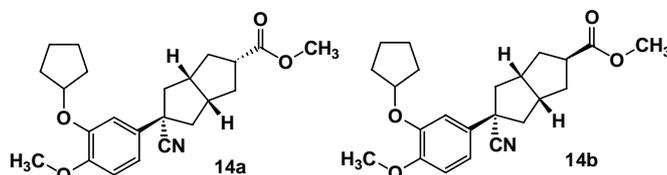
上記した化合物 **13a** の合成と同様の操作に付すことにより、化合物 **13b** を得た。

**(1*S*,3*r*,5*R*)-3-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-7-(1,3-dithian-2-ylidene)-bicyclo[3.3.0]octane-3-carbonitrile (13b)**



収率 42%: 淡黄色無定形固体: TLC  $R_f=0.69$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (KBr) 2957, 2230, 1680, 1442, 1029;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.95-6.90 (m, 2H), 6.83 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.95-2.75 (m, 4H), 2.75-2.55 (m, 4H), 2.47 (dd,  $J = 18.3, 2.1$  Hz, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 6H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{S}_2$  441.1796, found 441.1798.

**Methyl (1*R*,3*s*,5*S*,7*r*)-7-cyano-7-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylate (14a) and methyl (1*R*,3*r*,5*S*,7*r*)-7-cyano-7-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylate (14b)**



化合物 **13a** (548 mg, 1.24 mmol) に  $\text{CH}_3\text{CN}$  (8 mL)、水 (2 mL) および  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (0.38 mL) を加え、30 で攪拌後、ついで 30% 過酸化水素水 (2.0 mL) を加え、80 で 30 分間攪拌した。反応混合物を 40 に冷却後、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (19 mL) を滴下し、40 で 20 分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、2N 塩酸 (16 mL) で中和し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>3</sub>Cl / CH<sub>3</sub>Cl/MeOH, 20/1) で精製し、カルボン酸 (419 mg) を得た。

TLC  $R_f=0.52$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 10/1).

カルボン酸 (419 mg) を Et<sub>2</sub>O (5 mL) および THF (2 mL) に溶解し、0 で 1.0 M CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 溶液 (2 mL) をゆっくりと加え、0 で 15 分間攪拌した。反応混合物に酢酸を加え、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc, 6/1 / 4/1) で精製し、化合物 **14a** (108 mg, 0.282 mmol, 25% in 2 steps) および化合物 **14b** (80.4 mg, 0.210 mmol, 18% in 2 steps) を共に淡黄色オイルとして得た。

#### 化合物 **14a**

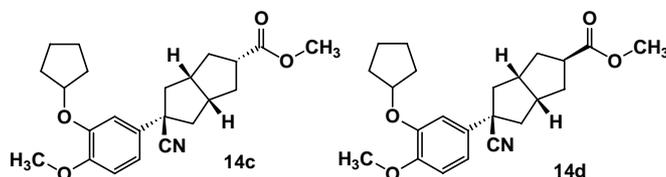
TLC  $R_f=0.57$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (neat) 2233, 1729, 1470, 1261, 1034; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.93 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.80-2.55 (m, 2H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 4H), 2.00-1.75 (m, 8H), 1.70-1.50 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub> 383.2097, found 383.2091.

#### 化合物 **14b**

TLC  $R_f=0.65$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (neat) 2231, 1732, 1442, 1260, 1030; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.92 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.80-2.55 (m, 4H), 2.05-1.80 (m, 12H), 1.70-1.55 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub> 383.2097, found 383.2085.

上記した化合物 **14a,b** の合成と同様の操作に付すことにより、**13b** より化合物 **14c,d** を得た。

**Methyl (1*R*,3*S*,5*S*,7*S*)-7-cyano-7-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylate (14c) and methyl (1*R*,3*r*,5*S*,7*S*)-7-cyano-7-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylate (14d)**



#### 化合物 **14c**

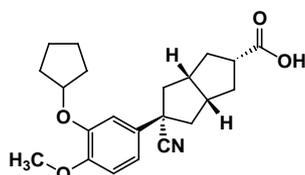
収率 35% in 2 steps: 淡黄色オイル: TLC  $R_f=0.58$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (neat) 2230, 1731, 1463, 1264, 1030; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.95-6.85 (m, 2H), 6.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.81 (m, 1H),

2.70-2.60 (m, 2H), 2.05-1.75 (m, 12H), 1.70-1.55 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for  $C_{23}H_{29}NO_4$  383.2097, found 383.2113.

#### 化合物 14d

収率 10% in 2 steps: 白色粉末: TLC  $R_f=0.61$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (KBr) 2230, 1732, 1462, 1263, 1032;  $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.00-6.90 (m, 2H), 6.84 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.05-2.90 (m, 3H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 2H), 2.05-1.60 (m, 12H); HRMS (EI) calcd for  $C_{23}H_{29}NO_4$  383.2097, found 383.2073.

#### (1*R*,3*s*,5*S*,7*r*)-7-Cyano-7-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylic acid (1a)



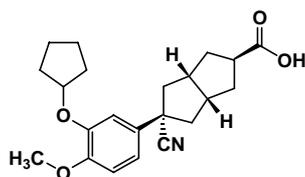
化合物 14a (96.7 mg, 0.252 mmol) に MeOH (1 mL)、THF (0.5 mL) および 1N 水酸化カリウム水溶液 (0.50 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc で洗浄した。水層を 2N 塩酸 (0.50 mL) で中和し、EtOAc で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を混合溶媒 ( $Et_2O/n$ -hexane, 1/9) で粉砕る過し、化合物 1a (69.8 mg, 0.189 mmol, 75%) を白色結晶性粉末として得た。

TLC  $R_f=0.39$  ( $CHCl_3/MeOH$ , 10/1); mp 144-146 °C (*n*-hexane- $Et_2O$ -EtOAc); IR (KBr) 2960, 2232, 1701, 1415, 1252;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.95-6.85 (m, 2H), 6.82 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.90-2.60 (m, 2H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 4H), 2.10-1.75 (m, 9H), 1.80-1.55 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  175.28, 148.96, 146.78, 131.50, 124.74, 118.05, 113.01, 112.05, 79.54, 55.54, 46.30, 45.87, 44.33 (2C), 42.44 (2C), 36.33 (2C), 32.13 (2C), 23.53 (2C); HRMS (EI) calcd for  $C_{22}H_{27}NO_4$  369.1940, found 369.1940.

Anal. calcd for  $C_{22}H_{27}NO_4$ : C, 71.52; H, 7.37; N, 3.79. found: C, 71.17; H, 7.62; N, 3.68.

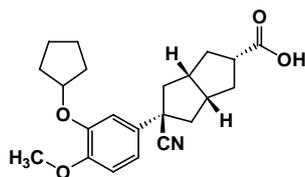
上記した化合物 1a の合成と同様の操作に付すことにより、化合物群 2-4 を得た。

#### (1*R*,3*r*,5*S*,7*r*)-7-Cyano-7-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylic acid (2)



收率 91 %: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.39$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 107-111 °C (*n*-hexane-Et<sub>2</sub>O-EtOAc); IR (KBr) 2959, 2232, 1736, 1467, 1249, 1027; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.95-6.85 (m, 2H), 6.82 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 4H), 1.95-1.80 (m, 9H), 1.70-1.55 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  175.81, 148.97, 146.78, 130.30, 124.14, 118.29, 113.13, 112.05, 79.49, 55.52, 44.55 (2C), 44.31, 42.36, 41.07 (2C), 35.61 (2C), 32.12 (2C), 23.54 (2C); HRMS (EI) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub> 369.1940, found 369.1923.

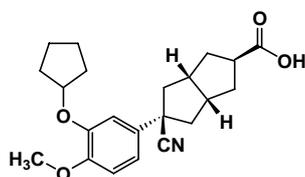
**(1*R*,3*S*,5*S*,7*S*)-7-Cyano-7-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylic acid (3)**



收率 83%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.56$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 165-167 °C (*n*-hexane-Et<sub>2</sub>O-EtOAc); IR (KBr) 2960, 2228, 1731, 1464, 1265, 1027; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.93 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.05-1.75 (m, 12H), 1.70-1.55 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  175.78, 149.19, 146.77, 130.40, 123.75, 118.18, 113.10, 112.16, 79.67, 55.60, 48.21, 45.11 (2C), 41.82, 40.93 (2C), 35.36 (2C), 32.17 (2C), 23.54 (2C); HRMS (EI) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub> 369.1940, found 369.1951.

Anal. calcd for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>: C, 71.52; H, 7.37; N, 3.79. found: C, 71.29; H, 7.44; N, 3.85.

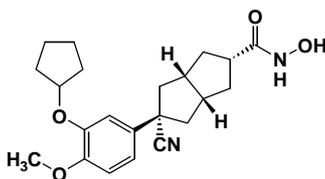
**(1*R*,3*r*,5*S*,7*s*)-7-Cyano-7-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylic acid (4)**



収率 64%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.56$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 109-112 °C (*n*-hexane-Et<sub>2</sub>O-EtOAc); IR (KBr) 2960, 2228, 1698, 1462, 1266; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.00-6.90 (m, 2H), 6.83 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.10-2.95 (m, 3H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.00-1.60 (m, 10H), 1.70-1.55 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  175.79, 149.11, 146.81, 130.62, 123.93, 117.89, 112.74, 112.12, 79.59, 55.59, 50.91, 47.11, 45.25 (2C), 42.39 (2C), 35.47 (2C), 32.16 (2C), 23.54 (2C); HRMS (EI) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub> 369.1940, found 369.1934.

Anal. calcd for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>: C, 71.52; H, 7.37; N, 3.79. found: C, 71.46; H, 7.44; N, 3.83.

**(1*R*,3*s*,5*S*,7*r*)-7-Cyano-7-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylic acid (1b)**



化合物 **1a** (490 mg, 1.33 mmol)、EDC · HCl (382 mg, 1.99 mmol)、HOBT (270 mg, 1.99 mmol)、DMF (10 mL) および(1-methoxy-1-methylethyl)oxyamine (698 mg, 6.65 mmol)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc, 2/3-0/1) で精製し、ヒドロキサム酸保護体 (453 mg) を白色無定形固体として得た。

TLC  $R_f = 0.55$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1)。

ヒドロキサム酸保護体 (453 mg)、MeOH (8.0 mL) および 1N 塩酸 (98  $\mu\text{L}$ ) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をtolueneと共沸した。残渣を*i*Pr<sub>2</sub>Oおよび少量のMeOHで粉碎ろ過し、化合物 **1b** (258 mg, 0.673 mmol, 52% in 2 steps) を白色結晶性粉末として得た。

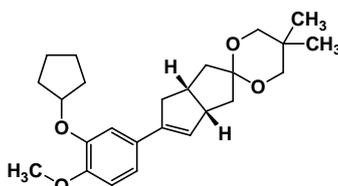
TLC  $R_f=0.50$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 136-137 °C (*i*-Pr<sub>2</sub>O-MeOH); IR (KBr) 3344, 2221, 1670, 1260, 1028; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.40-8.50 (br, 2H), 6.95-6.85 (m, 2H), 6.82 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.80-2.50 (m, 3H), 2.50-2.10 (m, 6H), 2.05-1.70 (m, 8H), 1.70-1.50 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  169.98, 148.93, 146.76, 131.64, 124.65, 118.02, 112.98, 112.05, 79.52, 55.55, 46.22, 45.05, 44.41 (2C), 42.73 (2C), 36.69 (2C), 32.13 (2C), 23.53 (2C); HRMS (EI) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

384.2049, found 384.2062.

## 第2節 脱ニトリル類縁体の合成

本論第1章第2節スキーム2に記載された化合物の合成

### *rel*-(1'*R*,5'*S*)-5,5-Dimethyl-3'-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)spiro[1,3-dioxine-2,7'-bicyclo[3.3.0]octan-2'-en] (18)



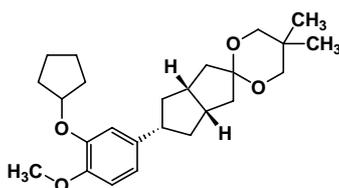
1-Bromo-3-cyclopentyloxy-4-methoxybenzene (3.64 g, 13.5 mmol) を THF (51 mL) に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却後、*n*-BuLi (1.53 M solution in *n*-hexane, 9.33 mL, 14.4 mmol) を加え、30 分間攪拌した。 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却された反応混合物に無水 $\text{CeCl}_3$  (3.53 g, 14.4 mmol) を加えて、30 分間攪拌した。反応混合物に化合物 17 (2.01 g, 8.95 mmol) の THF (39 mL) 溶液をゆっくりと滴下し、 $-78^{\circ}\text{C}$  のまま 3 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、EtOAc で抽出し、不溶物をセライトでろ過した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc, 5/1) で精製し、カップリング体 (2.24 g, 5.38 mmol) を得た。

TLC  $R_f=0.39$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1)。

カップリング体 (2.24 g, 5.38 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) に溶解し、氷冷下、 $\text{Et}_3\text{N}$  (1.80 mL, 12.9 mmol) およびメシルクロリド (0.50 mL, 6.45 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc, 6/1) で精製し、化合物 18 (1.99 g, 4.99 mmol, 56% in 2 steps) を淡黄色オイルとして得た。

TLC  $R_f=0.49$  (*n*-hexane/EtOAc, 5/1); IR (neat) 2957, 1674, 1426, 1265, 1022;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.99 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 6.93 (dd,  $J=8.4, 2.1$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 5.93 (m, 1H), 4.83-4.75 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.33 (m, 1H), 2.97-2.80 (2H, H), 2.51-2.37 (m, 3H), 1.98-1.54 (m, 8H), 0.97 (s, 6H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_4$  398.2457, found 398.2441.

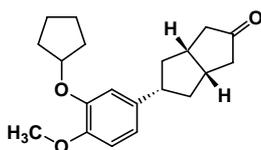
### (1'*S*,3'*S*,5'*R*)-5,5-dimethyl-3'-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)spiro[1,3-dioxine-2,7'-bicyclo[3.3.0]octane] (19)



化合物 **18** (683 mg, 1.71 mmol) を 1,4-dioxane (16 mL) に溶解し、アルゴンガス置換後、10%パラジウム炭素 (68 mg) を加え、水素ガス置換し、室温で3時間攪拌した。反応混合物をろ過した。ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc, 7/1) で精製し、化合物 **19** (689 mg, 1.71 mmol, 100%) を白色粉末として得た。

TLC  $R_f=0.65$  (*n*-hexane/EtOAc, 7/1); IR (KBr) 2955, 1422, 1259, 1033;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.82-6.72 (m, 3H), 4.76 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.51 (s, 4H), 2.93 (m, 1H), 2.68-2.48 (m, 2H), 2.31-2.14 (m, 4H), 2.00-1.73 (m, 8H), 1.66-1.39 (m, 2H), 0.98 (s, 6H).

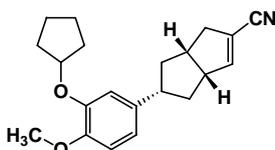
**(1*S*,5*R*,7*S*)-7-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-one (20)**



化合物 **19** (2.49 g, 6.22 mmol) をアセトン (60 mL) に溶解し、TsOH $\cdot$ H $_2$ O (118 mg, 0.620 mmol) を加えて、室温で一晩攪拌した。反応混合物を冷飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、EtOAcで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc, 5/1) で精製し、化合物 **20** (1.85 g, 5.89 mmol, 95%) を淡黄色オイルとして得た。

TLC  $R_f=0.48$  (*n*-hexane/EtOAc, 3/1);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.82-6.72 (m, 3H), 4.76 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.91-2.76 (m, 2H), 2.63-2.52 (m, 2H), 2.49-2.38 (m, 2H), 2.19-2.11 (m, 2H), 1.95-1.76 (m, 6H), 1.68-1.53 (m, 2H), 1.44 (m, 2H).

***rel*-(1*R*,5*R*,7*R*)-7-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]oct-2-en-3-carbonitrile (21)**



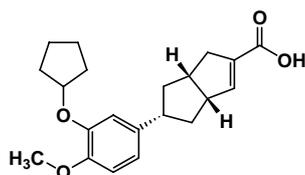
化合物 **20** (1.41 g, 4.47 mmol) およびZnI $_2$  (143 mg, 0.447 mmol) を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 mL)

に溶解し、TMSCN (577 mg, 5.81 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣 (2.00 g) を次の反応に用いた。

残渣 (2.00 g) をpyridine (20 mL) に溶解し、P(O)Cl<sub>3</sub> (1.03 mL, 11.2 mmol) を加えて、120 °C で15時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、冷水にあけ、EtOAcで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc, 4/1) で精製し、化合物 **21** (1.31 g, 4.05 mmol, 91% in 2 steps) を白色粉末として得た。

TLC *R*<sub>f</sub>=0.62 (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.81-6.77 (m, 1H), 6.75-6.70 (m, 2H), 6.59 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 2.99-2.77 (m, 3H), 2.48-2.24 (m, 3H), 1.96-1.76 (m, 6H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.43-1.31 (m, 2H).

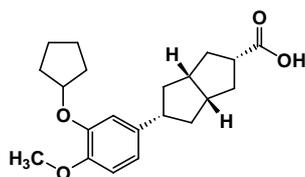
***rel*-(1*R*,5*R*,7*R*)-7-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]oct-2-en-3-carboxylic acid (22)**



化合物 **21** (941 mg, 2.91 mmol) をethylene glycol (6.5 mL) に溶解し、40% KOH水溶液 (5.4 mL, 58 mmol) を加えて200 °C で4時間加熱還流した。反応液をEt<sub>2</sub>Oで洗浄後、抽出した水層を2N塩酸 (40 mL) で酸性にし、EtOAcで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をEtOAcで再結晶し、化合物 **22** (635 mg, 1.85 mmol, 64%) を淡黄色粉末として得た。

TLC *R*<sub>f</sub>=0.46 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 10/1); IR (KBr) 3436, 1626, 1424, 1241, 1034; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.86 (m, 1H), 6.82-6.70 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.98-1.70 (m, 7H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.45-1.27 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> 342.1831, found 342.1824.

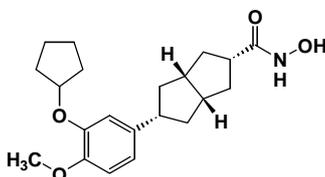
**(1*S*,3*r*,5*R*,7*s*)-7-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylic acid (15a)**



化合物 **22** (670 mg, 1.96 mmol) をアルゴンガスで置換し、10%パラジウム炭素 (70 mg) を加えた後、MeOH (16 mL) を加え、水素ガス置換し、室温で 4 時間撹拌した。反応混合物をろ過した。ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 100/1) で精製後、Et<sub>2</sub>O および少量の *n*-hexane で粉碎ろ過し、化合物 **15a** (689 mg, 1.71 mmol, 54%) を白色結晶性粉末として得た。

TLC  $R_f=0.78$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 10/1); mp 103-105 °C (Et<sub>2</sub>O-EtOAc); IR (KBr) 3439, 1698, 1467, 1246, 1036; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.81-6.73 (m, 3H), 4.81-4.74 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.30-2.19 (m, 4H), 1.97-1.78 (m, 6H), 1.78-1.37 (m, 7H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  176.00, 147.72, 146.58, 136.58, 118.43, 113.92, 112.27, 79.33, 55.62, 48.48, 47.19, 43.49 (2C), 41.58 (2C), 36.39 (2C), 32.23 (2C), 23.53 (2C); HRMS (EI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> 344.1988, found 344.1992.

**(1*S*,3*r*,5*R*,7*s*)-7-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]octane-3-carbohydroxamic acid (15b)**



化合物 **15a** (394 mg, 1.14 mmol)、EDC · HCl (329 mg, 1.72 mmol)、HOBT (232 mg, 1.72 mmol)、DMF (11 mL)、Et<sub>3</sub>N (0.24 mL, 1.7 mmol) および (1-methoxy-1-methylethyl)-oxyamine (367 mg, 3.43 mmol) の混合物を室温で 24 時間撹拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc, 2/3-0/1) で精製し、ヒドロキサム酸保護体 (423 mg) を白色無定形固体として得た。

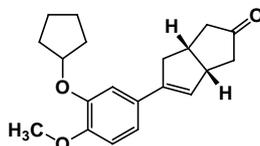
TLC  $R_f=0.51$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/3).

ヒドロキサム酸保護体 (423 mg)、MeOH (10 mL) および 2N 塩酸 (50  $\mu$ L) の混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を toluene と共沸した。残渣を Et<sub>2</sub>O および少量の *n*-hexane で粉碎ろ過し、化合物 **15b** (267 mg, 0.744 mmol, 75% in 2 steps) を淡桃色結晶性粉末として得た。

TLC  $R_f=0.48$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 10/1); mp 130-132 °C (MeOH-Et<sub>2</sub>O); IR (KBr) 3432, 1629, 1464, 1265, 1030; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.35 (s, 1H), 8.64 (brs, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 3H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.98-1.76 (m, 4H), 1.76-1.61 (m, 4H), 1.61-1.44 (m, 4H), 1.40-1.28 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub> 359.2097, found 359.2096.

本論第 1 章第 2 節スキーム 3 に記載された化合物の合成

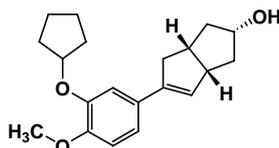
***rel*(1*R*,5*S*)-7-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]octan-6-en-3-one (23)**



化合物 **18** ( 4.61 g, 11.6 mmol ) をアセトン ( 116 mL ) に溶解し、TsOH・H<sub>2</sub>O ( 220 mg ) を加えて、室温で 3.5 時間撹拌した。反応混合物を冷飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、EtOAcで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( *n*-hexane/EtOAc, 3/1 ) で精製し、化合物 **23** ( 3.24 g, 10.4 mmol, 90% ) を淡黄色オイルとして得た。

TLC  $R_f=0.48$  (*n*-hexane/EtOAc, 3/1); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.99 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.93 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.89 (m, 1H), 4.86-4.76 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.16-3.01 (m, 2H), 2.63-2.47 (m, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.97-1.81 (m, 6H), 1.68-1.52 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> 312.1725, found 312.1744.

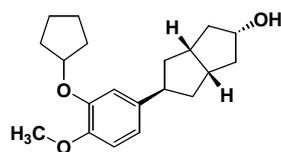
***rel*(1*R*,3*S*,5*S*)-7-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]octan-6-en-3-ol (24)**



化合物 **23** ( 3.24 g, 10.4 mmol ) をMeOH ( 275 mL ) およびTHF ( 275 mL ) に溶解し、氷冷下、NaBH<sub>4</sub> ( 395 mg, 10.4 mmol ) をゆっくりと加え、0 で 1 時間撹拌した。反応混合物にアセトンおよび水を加えてEtOAcで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、化合物 **24** ( 3.27 g, 10.4 mmol, 100% ) を淡黄色オイルとして得た。

TLC  $R_f=0.67$  (*n*-hexane/EtOAc, 1/1); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.00 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.02 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.00-1.76 (m, 6H), 1.69-1.53 (m, 4H).

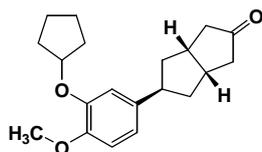
**(1*S*,3*r*,5*R*,7*r*)-7-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-ol (25)**



化合物 **24** (39 mg, 0.098 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.69 mL) に溶解し、アルゴンガス置換後、 $\text{Ir}(\text{cod})\text{py}(\text{PCy}_3)\text{PF}_6$  触媒 (16 mg, 0.020 mmol) を加え、水素置換し、室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc, 3/2) で精製し、化合物 **25** (28 mg, 0.087 mmol, 89%) を淡黄色オイルとして得た。

TLC  $R_f=0.64$  (*n*-hexane/EtOAc, 1/1); IR (neat) 3389, 2938, 1463, 1265, 1033;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.84-6.75 (m, 3H), 4.78 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.58-2.45 (m, 2H), 2.21-2.11 (m, 2H), 1.88-1.56 (m, 12H), 1.27-1.16 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$  316.2038, found 316.2047.

**(1*S*,5*r*,6*R*)-7-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-one (26)**

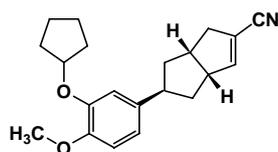


化合物 **25** (1.30 g, 4.11 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) に溶解し、NMO (1.44 g, 12.3 mmol) および乾燥させたモレキュラーシーブ 4A (1 g) を加えて、室温で 10 分間撹拌した。反応混合物に TPAP (2.6 g, 8.2 mmol) を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物をショートカラム中、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で溶出させた。溶出液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc, 4/1) で精製し、化合物 **26** (1.18 g, 3.76 mmol, 92%) を淡黄色オイルとして得た。

TLC  $R_f=0.57$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (neat) 2926, 1736, 1261;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.82-6.73 (m, 3H), 4.77 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.03-2.92 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 2H), 2.06-1.76 (m, 10H), 1.67-1.55 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3$  314.1882, found 314.1885.

スキーム 2 に示した化合物 **21** の合成と同様の操作に付すことにより、化合物 **27** を得た。

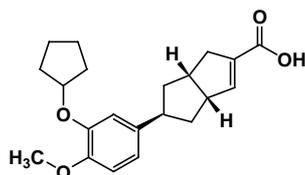
***rel*-(1*R*,5*R*,7*S*)-7-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]oct-2-ene-3-one (27)**



収率 55% in 2 steps: 白色粉末: TLC  $R_f=0.53$  (*n*-hexane/EtOAc, 3/1); IR (KBr) 2935, 2218, 1617, 1260, 1030;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.83-6.71 (m, 3H), 6.50-6.46 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.56-3.46 (m, 1H), 3.08-2.85 (m, 3H), 2.46-2.34 (m, 1H), 1.99-1.74 (m, 10H), 1.65-1.52 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2$  323.1885, found 323.1877.

スキーム 2 に示した化合物 **22** の合成と同様の操作に付すことにより、化合物 **28a** を得た。

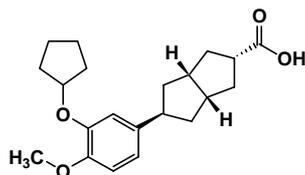
***rel*-(1*R*,5*R*,7*S*)-7-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]oct-2-ene-3-carboxylic acid (28a)**



収率 93%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.56$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 133-134 °C (EtOAc); IR (KBr) 3433, 1686, 1630, 1270, 1032;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.82-6.71 (m, 4H), 4.76 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.10-2.89 (m, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.00-1.74 (m, 10H), 1.68-1.53 (m, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  165.57, 147.75, 146.60, 145.17, 136.41, 136.07, 118.46, 114.17, 112.28, 79.25, 55.61, 50.61, 43.21, 42.17, 40.44, 39.02, 38.55, 32.22 (2C), 23.51 (2C); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4$  342.1831, found 342.1825. Anal. calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4$ : C, 73.66; H, 7.65. found: C, 73.54; H, 7.69.

スキーム 2 に示した化合物 **15a** の合成と同様の操作に付すことにより、化合物 **16a** を得た。

**(1*S*,3*r*,5*R*,7*r*)-7-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylic acid (16a)**



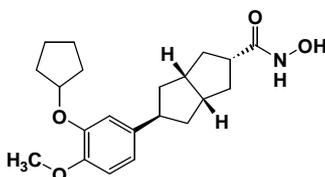
収率 81%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.59$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 103-105 °C (*n*-hexane-EtOAc); IR (KBr) 2936, 1699, 1443, 1269, 1029;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.82-6.74 (m, 3H), 4.80-4.73 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.73-2.57 (m, 3H),

2.34-2.24 (m, 2H), 1.96-1.78 (m, 8H), 1.75-1.45 (m, 7H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  175.66, 147.71, 146.57, 136.34, 118.62, 114.31, 112.28, 79.26, 55.62, 44.99 (2C), 41.81 (2C), 41.17, 40.45, 37.90 (2C), 32.21 (2C), 23.49 (2C); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4$  344.1988, found 344.1980.

Anal. calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4$ : C, 73.23; H, 8.19. found: C, 73.16; H, 8.28.

スキーム 1 に示した化合物 **1b** の合成と同様の操作に付すことにより、化合物 **16b** を得た。

**(1*S*,3*R*,5*R*,7*T*)-7-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]octane-3-carbohydroxamic acid (16b)**



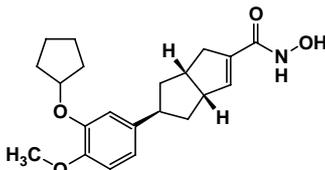
収率 70%: 淡桃色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.49$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 120-128 °C (*i*-Pr<sub>2</sub>O-MeOH); IR (KBr) 3210, 1630, 1442, 1263, 1034;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.36 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 6.84-6.80 (m, 2H), 6.74 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.01 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 1H), 2.29-2.16 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.77-1.50 (m, 10H), 1.44-1.31 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  170.40, 147.70, 146.57, 136.35, 118.60, 114.25, 112.28, 79.24, 55.61, 43.13 (2C), 41.89 (2C), 41.21, 40.50, 38.05 (2C), 32.21 (2C), 23.49 (2C); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_4$  359.2097, found 359.2090.

### 第3節 ビシクロ[3.3.0]オクテン類縁体の合成

#### 本論第1章第3節スキーム4に記載された化合物の合成

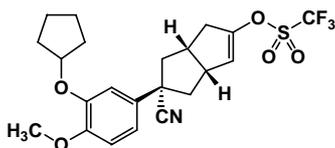
スキーム1に示した化合物**1b**の合成と同様の操作に付すことにより、化合物**28b**を得た。

#### *rel*-(1*R*,5*R*,7*S*)-7-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]oct-2-ene-3-carbohydroxamic acid (**28b**)



収率 56% in 2 steps: 淡褐色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.64$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 122-123 °C (*i*-Pr<sub>2</sub>O-MeOH); IR (KBr) 3424, 1655, 1261, 1030; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.52 (brs, 1H), 8.79 (brs, 1H), 6.81 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, 1H), 6.19 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.40-3.26 (m, 1H), 2.96-2.70 (m, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.88-1.61 (m, 10H) 1.61-1.48 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  161.86, 147.74, 146.59, 138.56, 136.64, 136.11, 118.48, 114.10, 112.28, 79.24, 55.59, 50.26, 43.26, 42.08, 40.43, 38.82, 38.57, 32.20 (2C), 23.49 (2C); HRMS (EI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub> 357.1940, found 357.1946.

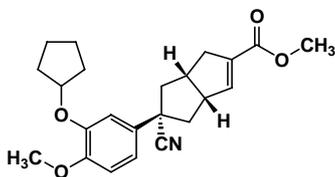
#### *rel*-(1*R*,7*R*,1*R*)-7-Cyano-7-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]oct-2-en-3-yl trifluoromethanesulfonate (**30**)



化合物**12a** (587 mg, 1.73 mmol)をTHF (10 mL)に溶解し、-78 °CでLiHMDS (1.0 M solution in THF, 1.73 mL, 1.73 mmol)を滴下し、10分間攪拌後、Tf<sub>2</sub>NPh (618 mg, 1.73 mmol)を加え、0 °Cで20分間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水を加え、EtOAcで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下乾燥し、化合物**30** (1.54 g)を黄色オイルとして得た。

TLC  $R_f=0.68$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.00-6.75 (m, 3H), 5.67 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.50-3.30 (m, 2H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.00-1.70 (m, 6H), 1.70-1.50 (m, 2H).

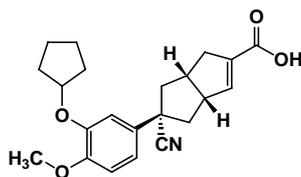
*rel*-Methyl (1*R*,1*R*,1*R*)-7-cyano-7-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]oct-2-en-3-carboxylate (31)



化合物 **30** (1.54 g) を DMF (4 mL) および MeOH (2 mL) に溶解し、PPh<sub>3</sub> (27.3 mg, 1.04 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (11.7 mg, 0.0519 mmol) および Et<sub>3</sub>N (0.48 mL, 3.5 mmol) を加え、一酸化炭素存在下、室温で 20 時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、Et<sub>2</sub>O で抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc, 9/1 3/1) で精製し、化合物 **31** (621 mg, 1.63 mmol, 94% in 2 steps) を黄色オイルとして得た。

TLC *R<sub>f</sub>* = 0.50 (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (neat) 2232, 1718, 1416, 1260, 1029; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.95-6.85 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.65-2.45 (m, 3H), 2.40-2.10 (m, 2H), 2.00-1.75 (m, 6H), 1.70-1.50 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub> 381.1940, found 381.1953.

*rel*-(1*R*,1*R*,1*R*)-7-Cyano-7-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]oct-2-en-3-carboxylic acid (29a)



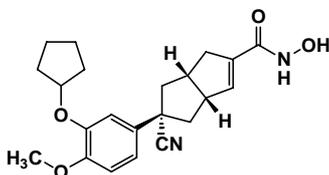
化合物 **31** (488 mg, 1.28 mmol) を THF (2.5 mL) および MeOH (5.0 mL) に溶解し、2*N* 水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 mL, 4.0 mmol) を加えて室温で 1.5 時間撹拌した。反応液を Et<sub>2</sub>O で洗浄後、抽出した水層を 2*N* 塩酸で酸性にし、EtOAc で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を Et<sub>2</sub>O で粉砕ろ過し、化合物 **29a** (400 mg, 1.09 mmol, 85%) を白色結晶性粉末として得た。

TLC *R<sub>f</sub>* = 0.43 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9/1); mp 162-163 °C (Et<sub>2</sub>O-EtOAc); IR (KBr) 2232, 1687, 1416, 1254, 1026; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.95-6.85 (m, 2H), 6.90-6.80 (m, 2H),

4.79 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.70-2.50 (m, 3H), 2.32 (dd,  $J = 13.5, 5.7$  Hz, 1H), 2.22 (dd,  $J = 12.9, 7.2$  Hz, 1H), 2.05-1.70 (m, 7H), 1.70-1.55 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  165.39, 149.03, 146.81, 143.89, 136.08, 131.32, 124.07, 118.02, 112.98, 112.05, 79.53, 55.55, 50.50, 46.48, 44.71, 42.38, 39.30, 38.71, 32.12 (2C), 23.53 (2C); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4$  367.1784, found 367.1771.

上記した化合物 **1b** の合成と同様の操作に付すことにより、化合物 **29b** を得た。

***rel*(1*R*,1*R*,1*R*)-7-Cyano-7-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]oct-2-en-3-carbohydroxamic acid (29b)**



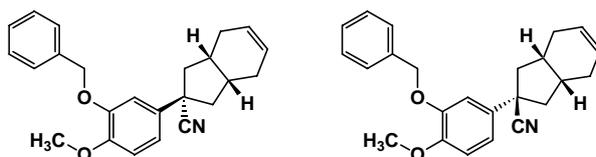
収率 56%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.44$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 164-166 °C (*i*-Pr $_2$ O-MeOH); IR (KBr) 3208, 2229, 1644, 1258, 1020;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.80-8.20 (br, 1H), 6.95-6.85 (m, 2H), 6.83 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 6.42 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.65-2.20 (m, 5H), 2.00-1.80 (m, 6H), 1.70-1.55 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.97, 149.73, 147.74, 140.62, 134.73, 130.98, 124.51, 117.94, 113.32, 111.78, 80.73, 56.11, 51.00, 47.50, 45.49, 43.21, 40.03, 38.81, 32.85 (2C), 24.13 (2C); HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$  383.1971, found 383.1996.

#### 第4節 芳香環3位の変換に関する合成

本論第1章第4節スキーム5に記載された化合物の合成

スキーム1に示した化合物10の合成と同様の操作に付すことにより、化合物43を得た。

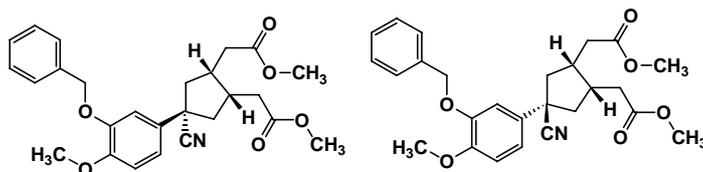
An isomeric mixture (43) of (2*r*,3*aR*,7*aS*)-2-[3-(benzyloxy)-4-methoxyphenyl]-2,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-1*H*indene-2-carbonitrile and (2*s*,3*aR*,7*aS*)-2-[3-(benzyloxy)-4-methoxyphenyl]-2,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-1*H*indene-2-carbonitrile



収率 92% (major/minor = 3/1): 淡黄色オイル: TLC  $R_f=0.61$  (*n*-hexane/EtOAc, 3/1); IR (neat) 3032, 2236, 1416, 1274, 1022;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48-7.26 (m, 5H), 7.04 & 7.00 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.70-5.85 (m, 2H), 5.18 & 5.16 (s, 2H), 3.89 & 3.88 (s, 3H), 2.70-2.45 (m, 2H), 2.45-1.93 (m, 8H), 1.93-1.70 (m, 1H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_2$  359.1885, found 359.1896.

スキーム1に示した化合物11の合成と同様の操作に付すことにより、化合物44を得た。

An isomeric mixture (44) of dimethyl 2,2'-[(1*R*,2*S*,4*s*)-4-[3-(benzyloxy)-4-methoxyphenyl]-4-cyanocyclopentane-1,2-diyl]diacetate and dimethyl 2,2'-[(1*R*,2*S*,4*r*)-4-[3-(benzyloxy)-4-methoxyphenyl]-4-cyanocyclopentane-1,2-diyl]diacetate

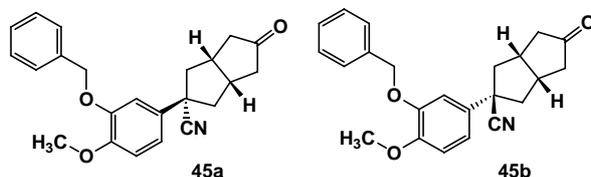


収率 78% in 3 steps: 淡黄色オイル: TLC  $R_f=0.38$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (neat) 2952, 2233, 1735, 1419, 1023;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49-7.26 (m, 5H), 7.00 (m, 1H), 6.93 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.18 & 5.16 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.70 & 3.70 (s, 6H), 3.10-2.58 (m, 2H), 2.80-2.14 & 1.84-1.72 (m, 8H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_6$  451.1995, found 451.1992.

スキーム1に示した化合物12a-bの合成と同様の操作に付すことにより、化合物群45a-bを得た。

(1*S*,3*s*,5*R*)-3-[3-(Benzyloxy)-4-methoxyphenyl]-7-oxo-bicyclo[3.3.0]octane-3-

carbonitrile (45a) and (1*S*,3*r*,5*R*)-3-[3-(benzyloxy)-4-methoxyphenyl]-7-oxo-bicyclo[3.3.0]octane-3-carbonitrile (45b)

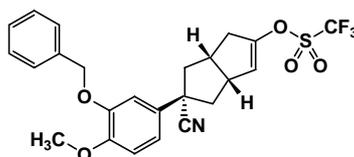


化合物 **45a**: 収率 48% in 2 steps: 白色粉末: TLC  $R_f=0.44$  (*n*-hexane/EtOAc, 1/1); IR (KBr) 2923, 2233, 1735, 1256, 1015;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46-7.28 (m, 5H), 6.98 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.62-2.48 (m, 4H), 2.30-2.18 (m, 4H); HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_3$  362.1756, found 362.1727.

化合物 **45b**: 白色粉末: TLC  $R_f=0.53$  (*n*-hexane/EtOAc, 1/1); IR (KBr) 2937, 2233, 1735, 1256, 1015;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46-7.29 (m, 5H), 6.98 (dd,  $J = 8.5$  and 2.3 Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.78-2.64 (m, 2H), 2.62-2.48 (m, 4H), 2.30-2.18 (m, 4H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_3$  361.1678, found 361.1679.

スキーム 4 に示した化合物 **30** の合成と同様の操作に付すことにより、化合物 **46** を得た。

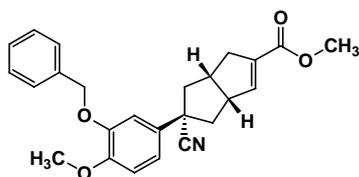
*rel*-(1*R*,7*R*,1*R*)-7-[3-(Benzyloxy)-4-methoxyphenyl]-7-cyano-bicyclo[3.3.0]oct-2-en-3-yl trifluoromethanesulfonate (**46**)



定量的収率: 黄色オイル: TLC  $R_f=0.53$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45-7.20 (m, 5H), 6.94 (dd,  $J = 8.3, 2.3$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.27-3.15 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.74-2.56 (m, 1H), 2.56-2.40 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 3H).

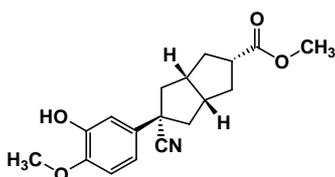
スキーム 4 に示した化合物 **31** の合成と同様の操作に付すことにより、化合物 **47** を得た。

*rel*-Methyl (1*R*,1*R*,1*R*)-7-[3-(Benzyloxy)-4-methoxyphenyl]-7-cyano-bicyclo[3.3.0]oct-2-en-3-carboxylate (**47**)



収率 70% in 2 steps: 黄色オイル: TLC  $R_f=0.46$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (neat) 2232, 1715, 1417, 1260, 1022;  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47-7.26 (m, 5H), 6.96 (dd,  $J=8.4, 2.2$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.64 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.44-3.25 (m, 1H), 2.90-2.35 (m, 5H), 2.27-2.09 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_4$  403.1784, found 403.1781.

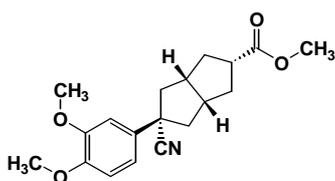
**Methyl (1*R*,3*S*,5*S*,7*R*)-7-cyano-7-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylate (48)**



化合物 47 (9.36 g, 23.2 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (230 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (1.0 g) を加え、水素ガス雰囲気下、室温で 3 日間撹拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc, 3/1) で精製し、化合物 48 (1.93 g, 6.12 mmol, 26%) を白色粉末として得た。

TLC  $R_f=0.48$  (*n*-hexane/EtOAc, 1/1); IR (KBr) 3388, 2231, 1729, 1251, 1028;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.98-6.80 (m, 3H), 5.63 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.89-2.58 (m, 3H), 2.52-2.40 (m, 2H), 2.32-2.17 (m, 4H), 1.97-1.79 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4$  315.1471, found 315.1461.

**Methyl (1*R*,3*S*,5*S*,7*R*)-7-cyano-7-(3,4-dimethoxyphenyl)-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylate (49)**



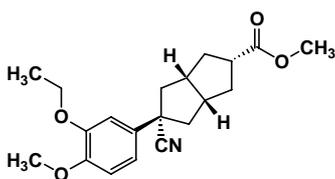
化合物 48 (0.10 g, 0.32 mmol) を DMF (4 mL) に溶解し、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.13 g, 0.95 mmol)

およびMeI (60  $\mu$ L, 0.95 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、EtOAcで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、化合物 **49** (0.11 g, 定量的収率) を白色粉末として得た。得られた残渣はそのまま次の反応に用いた。

TLC  $R_f=0.29$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (KBr) 2232, 1728, 1468, 1261, 1027;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.95-6.90 (m, 2H), 6.85-6.81 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.74-2.62 (m, 2H), 2.52-2.44 (m, 2H), 2.34-2.20 (m, 4H), 1.96-1.84 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4$  329.1627, found 329.1623.

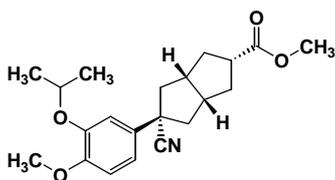
上記した化合物 **49** の合成におけるヨウ化メチルを臭化エチルに代え、同様の操作に付すことにより、化合物 **50** を得た。

**Methyl (1*R*,3*s*,5*S*,7*r*)-7-cyano-7-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylate (50)**



定量的収率: 白色粉末: TLC  $R_f=0.40$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (KBr) 2955, 2231, 1732, 1260, 1033;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.94-6.89 (m, 2H), 6.85-6.81 (m, 1H), 4.12 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.86-2.74 (m, 1H), 2.74-2.61 (m, 2H), 2.51-2.43 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 4H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.47 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$  343.1784, found 343.1779.

**Methyl (1*R*,3*s*,5*S*,7*r*)-7-cyano-7-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylate (51)**



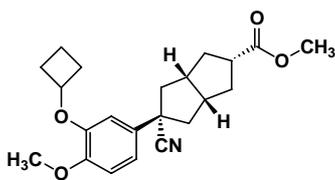
化合物 **48** (0.10 g, 0.32 mmol) を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.0 mL) に溶解し、イソプロパノール (30  $\mu$ L, 0.38 mmol)、 $\text{PPh}_3$  (0.12 g, 0.48 mmol) およびADDP (azodicarbonyldipiperidide; 0.12 g, 0.48 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc, 3/1) で精製し、化合物 **51** (0.11 g, 0.31 mmol, 98%) を淡黄色オイルとして得た。

TLC  $R_f=0.38$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (neat) 2233, 1729, 1470, 1262, 1027;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.96-6.92 (m, 2H), 6.85-6.82 (m, 1H), 4.54 (septet,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.74-2.60 (m, 2H), 2.51-2.42 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 4H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.37 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_4$  357.1940, found 357.1952.

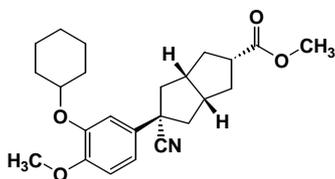
上記した化合物 **51** の合成におけるイソプロパノールを適切なアルコールに代え、同様の操作に付すことにより、化合物群 **52-54** を得た。

**Methyl (1*R*,3*S*,5*S*,7*r*)-7-cyano-7-(3-(cyclobutyloxy)-4-methoxyphenyl)-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylate (52)**



収率 53%: 無色オイル: TLC  $R_f=0.40$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (neat) 2233, 1729, 1470, 1261, 1034;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.91 (dd,  $J = 8.4, 2.2$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 4.68 (quintet,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.90-2.60 (m, 3H), 2.56-2.36 (m, 4H), 2.36-2.18 (m, 6H), 1.98-1.66 (m, 4H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4$  369.1940, found 369.1928.

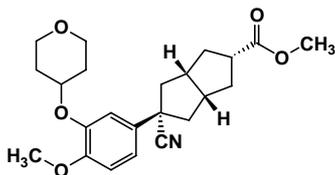
**Methyl (1*R*,3*S*,5*S*,7*r*)-7-cyano-7-(3-(cyclohexyloxy)-4-methoxyphenyl)-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylate (53)**



収率 60%: 無色オイル: TLC  $R_f=0.54$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (neat) 2232, 1732, 1452, 1261, 1038;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.97-6.91 (m, 2H), 6.86-6.81 (m, 1H), 4.26-4.10 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.90-2.56 (m, 3H), 2.53-2.40 (m, 2H), 2.33-2.18 (m, 4H), 2.08-1.68 (m, 6H), 1.68-1.42 (m, 2H), 1.42-1.22 (m, 4H); HRMS (EI)

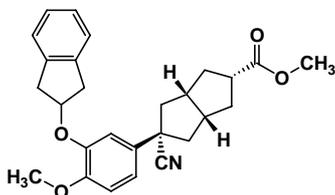
calcd for C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub> 397.2253, found 397.2262.

**Methyl (1*R*,3*s*,5*S*,7*r*)-7-cyano-7-[4-methoxy-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy)phenyl]-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylate (54)**



収率 79%: 無色オイル: TLC  $R_f=0.39$  (*n*-hexane/EtOAc, 1/1); IR (neat) 2233, 1727, 1471, 1263, 1036; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.03-6.96 (m, 2H), 6.89-6.83 (m, 1H), 4.50-4.34 (m, 1H), 4.08-3.95 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.60-3.48 (m, 2H), 2.89-2.58 (m, 3H), 2.51-2.39 (m, 2H), 2.33-2.18 (m, 4H), 2.08-1.76 (m, 6H); HRMS (EI) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub> 399.2046, found 399.2042.

**Methyl (1*R*,3*s*,5*S*,7*r*)-7-cyano-7-[3-(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylate (55)**

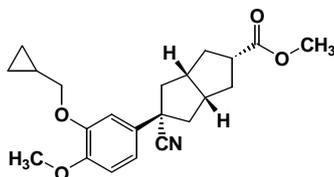


化合物 **48** (0.10 g, 0.32 mmol) を THF (3.0 mL) に溶解し、indan-2-ol (64 mg, 0.48 mmol) 、PPh<sub>3</sub> (125 mg, 0.477 mmol) および DIPAD (diisopropylazodicarboxylate; 0.10 mL, 0.51 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc, 2/1) で精製し、化合物 **55** (192 mg, 定量的収率) を無色オイルとして得た。

TLC  $R_f=0.65$  (*n*-hexane/EtOAc, 1/1); IR (neat) 2953, 2232, 1732, 1262, 1026; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.28-7.16 (m, 4H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.87-6.83 (m, 1H), 5.25-5.17 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.38 (dd,  $J = 16.7, 6.6$  Hz, 2H), 3.23 (dd,  $J = 16.7, 3.9$  Hz, 2H), 2.87-2.61 (m, 3H), 2.51-2.43 (m, 2H), 2.34-2.21 (m, 4H), 1.96-1.84 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub> 431.2097, found 431.2102.

上記した化合物 49 の合成におけるヨウ化メチルを適切なハロゲン化アルキルに代え、同様の操作に付すことにより、化合物 56 を得た。

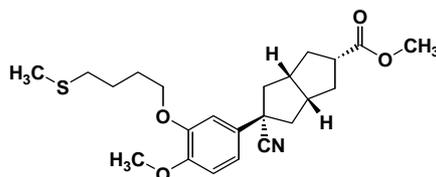
**Methyl (1*R*,3*s*,5*S*,7*r*)-7-cyano-7-(3-(cyclopropylmethoxy)-4-methoxyphenyl)-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylate (56)**



定量的収率: 無色オイル: TLC  $R_f=0.70$  (*n*-hexane/EtOAc, 1/1); IR (neat) 2232, 1730, 1470, 1260, 1024;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.94-6.90 (m, 2H), 6.85-6.80 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 5H), 3.70 (s, 3H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.74-2.60 (m, 2H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.36-2.19 (m, 4H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.40-1.22 (m, 1H), 0.70-0.60 (m, 2H), 0.41-0.35 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4$  369.1940, found 369.1934.

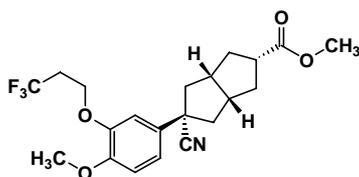
上記した化合物 51 の合成におけるイソプロパノールを適切なアルコールに代え、同様の操作に付すことにより、化合物群 57-58 を得た。

**Methyl (1*R*,3*s*,5*S*,7*r*)-7-cyano-7-{4-methoxy-3-[4-(methylsulfanyl)butoxy]phenyl}-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylate (57)**



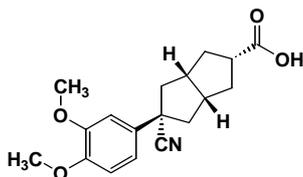
定量的収率: 無色オイル: TLC  $R_f=0.61$  (*n*-hexane/EtOAc, 1/1); IR (neat) 2232, 1727, 1472, 1263, 1025;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.94-6.90 (m, 2H), 6.85-6.81 (m, 1H), 4.05 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.86-2.74 (m, 1H), 2.74-2.62 (m, 2H), 2.59 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.51-2.43 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.01-1.75 (m, 4H), 1.73-1.66 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{S}$  417.1974, found 417.1971.

**Methyl (1*R*,3*s*,5*S*,7*r*)-7-cyano-7-[4-methoxy-3-(3,3,3-trifluoropropoxy)phenyl]-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylate (58)**



収率 58%: 無色オイル: TLC  $R_f=0.46$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (neat) 2234, 1727, 1254, 1152, 1038;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.01 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.25 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.87-2.60 (m, 5H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.33-2.20 (m, 4H), 1.96-1.84 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_4$  411.1657, found 411.1665.

**(1*R*,3*s*,5*S*,7*r*)-7-Cyano-7-(3,4-dimethoxyphenyl)-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylic acid (32a)**



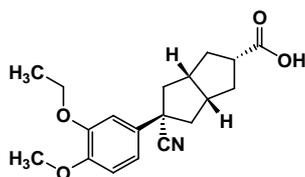
化合物 **49** (0.11 g, 0.32 mmol) を MeOH (2 mL) および THF (2 mL) に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.6 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 1N 塩酸で酸性にし、EtOAc で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を *n*-hexane/EtOAc で再結晶し、化合物 **32a** (0.10 g, 0.32 mmol, 99%) を白色結晶性粉末として得た。

TLC  $R_f=0.53$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 133-134 °C (*n*-hexane-EtOAc); IR (KBr) 3449, 2227, 1690, 1256, 1024;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.96-6.91 (m, 2H), 6.85-6.81 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.52-2.44 (m, 2H), 2.36-2.25 (m, 4H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.60 (brs, 1H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4$  315.1471, found 315.1468.

Anal. calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ : C, 68.55; H, 6.71; N, 4.44. found: C, 68.63; H, 6.68; N, 4.37.

上記した化合物 **32a** の合成と同様の操作に付すことにより、化合物群 **33a-41a** を得た。

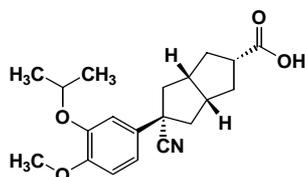
**(1*R*,3*s*,5*S*,7*r*)-7-Cyano-7-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylic acid (33a)**



定量的收率：白色結晶性粉末：TLC  $R_f=0.53$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 161-163 °C (*n*-hexane-EtOAc); IR (KBr) 3450, 2216, 1690, 1251, 1040;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.94-6.90 (m, 2H), 6.85-6.81 (m, 1H), 4.12 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.78-2.64 (m, 2H), 2.51-2.43 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 4H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.55 (brs, 1H), 1.48 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  175.27, 148.30, 147.80, 131.50, 124.75, 118.08, 111.68, 111.12, 63.84, 55.45, 46.29, 45.87, 44.31 (2C), 42.42 (2C), 36.34 (2C), 14.69; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$  329.1627, found 329.1620.

Anal. calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ : C, 69.28; H, 7.04; N, 4.25. found: C, 69.23; H, 7.01; N, 4.31.

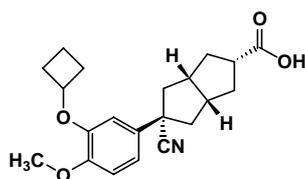
**(1*R*,3*S*,5*S*,7*R*)-7-Cyano-7-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylic acid (34a)**



收率 98%：白色結晶性粉末：TLC  $R_f=0.53$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 172-173 °C (*n*-hexane-EtOAc); IR (KBr) 2973, 2220, 1705, 1257, 1031;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.96-6.92 (m, 2H), 6.86-6.82 (m, 1H), 4.54 (septet,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.77-2.64 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.34-2.24 (m, 4H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.60 (brs, 1H), 1.37 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$  343.1784, found 343.1779.

Anal. calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ : C, 69.95; H, 7.34; N, 4.08. found: C, 69.97; H, 7.34; N, 4.07.

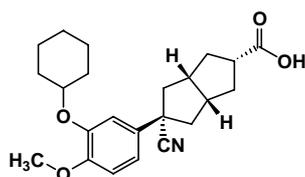
**(1*R*,3*S*,5*S*,7*R*)-7-Cyano-7-[3-(cyclobutyloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylic acid (35a)**



收率 97%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.57$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 153-154 °C (*n*-hexane-EtOAc); IR (KBr) 3325, 2963, 2230, 1733, 1260, 1019;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.90 (dd,  $J = 8.3, 2.2$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 4.68 (quintet,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.78-2.64 (m, 2H), 2.54-2.41 (m, 4H), 2.36-2.19 (m, 6H), 2.00-1.81 (m, 3H), 1.78-1.62 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4$  355.1784, found 355.1773.

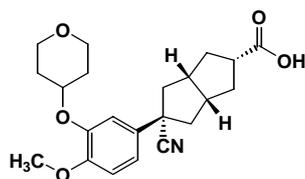
Anal. calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ : C, 70.96; H, 7.09; N, 3.94. found: C, 70.79; H, 7.10; N, 3.94.

**(1*R*,3*S*,5*S*,7*R*)-7-Cyano-7-[3-(cyclohexyloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylic acid (36a)**



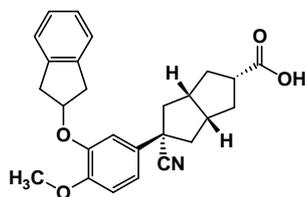
收率 90%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.68$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 163-164 °C (*n*-hexane-EtOAc); IR (KBr) 3431, 2225, 1701, 1254, 1022;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.97-6.92 (m, 2H), 6.86-6.82 (m, 1H), 4.24-4.14 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.76-2.64 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.34-2.24 (m, 4H), 2.05-1.88 (m, 4H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.63-1.49 (m, 3H), 1.42-1.25 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  175.27, 149.57, 146.27, 131.56, 124.77, 118.65, 114.53, 112.35, 75.68, 55.62, 46.28, 45.75, 44.27 (2C), 42.43 (2C), 36.36 (2C), 31.35 (2C), 25.16, 23.10 (2C); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_4$  383.2097, found 383.2085.

**(1*R*,3*S*,5*S*,7*R*)-7-Cyano-7-[4-methoxy-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy)phenyl]-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylic acid (37a)**



收率 94%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.49$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 163-165 °C ( $n$ -hexane-EtOAc); IR (KBr) 3435, 2217, 1708, 1259, 1028;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.02-6.97 (m, 2H), 6.88-6.84 (m, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.59-3.50 (m, 2H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.78-2.64 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.34-2.25 (m, 4H), 2.05-1.91 (m, 4H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.56 (brs, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  175.27, 149.65, 145.81, 131.60, 124.74, 119.17, 114.94, 112.37, 72.79, 64.38 (2C), 55.64, 46.27, 45.70, 44.22 (2C), 42.39 (2C), 36.35 (2C), 31.83 (2C); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5$  385.1889, found 385.1885.

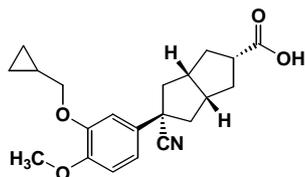
**(1*R*,3*s*,5*S*,7*r*)-7-Cyano-7-[3-(2,3-dihydro-1*H*inden-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylic acid (38a)**



收率 90%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.52$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 175-176 °C (EtOAc); IR (KBr) 3271, 2231, 1705, 1254, 1020;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.27-7.16 (m, 4H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.87-6.83 (m, 1H), 5.25-5.17 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.38 (dd,  $J=16.5$ , 6.5 Hz, 2H), 3.21 (dd,  $J=16.5$ , 3.9 Hz, 2H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.51-2.43 (m, 2H), 2.36-2.25 (m, 4H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.80-1.30 (br, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  175.28, 148.81, 146.35, 140.50 (2C), 131.57, 126.28 (2C), 124.41 (2C), 118.37, 112.56, 112.03, 78.07, 55.43, 46.28, 45.88, 44.34 (2C), 42.46 (2C), 39.50 (2C), 36.37 (2C); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_4$  417.1940, found 417.1940.

Anal. calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ : C, 74.80; H, 6.52; N, 3.35. found: C, 74.70; H, 6.56; N, 3.39.

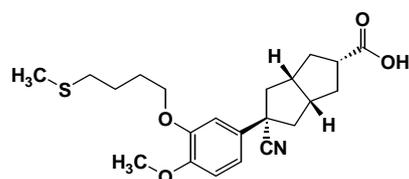
**(1*R*,3*s*,5*S*,7*r*)-7-Cyano-7-[3-(cyclopropylmethoxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylic acid (39a)**



收率 70%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.40$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 134-135 °C ( $n$ -hexane-EtOAc-MeOH); IR (KBr) 3225, 2244, 1738, 1448, 1246;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 6.95-6.90 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.90-2.76 (m, 1H), 2.76-2.64 (m, 2H), 2.52-2.40 (m, 2H), 2.36- 2.24 (m, 4H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.62 (brs, 1H), 1.42-1.22 (m, 1H), 0.70-0.62 (m, 2H), 0.42-0.34 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 175.33, 148.33, 147.94, 131.47, 124.76, 118.08, 111.68, 111.32, 72.86, 55.47, 46.30, 45.84, 44.29 (2C), 42.40 (2C), 36.34 (2C), 10.23, 3.17 (2C); HRMS (EI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> 355.1784, found 355.1783.

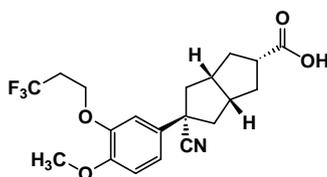
**(1*R*,3*s*,5*S*,7*r*)-7-Cyano-7-[4-methoxy-3-[4-(methylsulfonyl)butoxy]phenyl]-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylic acid (40a)**



収率 86%: 白色結晶性粉末: TLC *R*<sub>f</sub>=0.48 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 10/1); mp 65-66 °C (*n*-hexane-EtOAc); IR (KBr) 3436, 2218, 1695, 1260, 1022; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.95-6.91 (m, 2H), 6.85-6.81 (m, 1H), 4.06 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.51-2.43 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.01-1.88 (m, 4H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.61 (brs, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 175.27, 148.38, 147.93, 131.54, 124.74, 118.18, 111.84, 111.35, 67.92, 55.58, 46.30, 45.85, 44.29 (2C), 42.40 (2C), 36.34 (2C), 32.85, 27.74, 25.08, 14.55; HRMS (EI) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>S 403.1817, found 403.1795.

Anal. calcd for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>S: C, 65.48; H, 7.24; N, 3.47; S, 7.95. found: C, 65.60; H, 7.28; N, 3.45; S, 7.90.

**(1*R*,3*s*,5*S*,7*r*)-7-Cyano-7-[4-methoxy-3-(3,3,3-trifluoropropoxy)phenyl]-bicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylic acid (41a)**



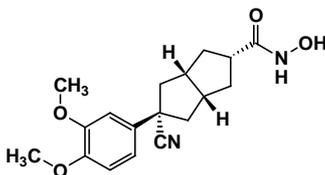
収率 79%: 白色結晶性粉末: TLC *R*<sub>f</sub>=0.68 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 10/1); mp 98-99 °C (*n*-hexane-EtOAc); IR (KBr) 2226, 1698, 1327, 1246, 1024; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.01 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.26 (t, *J*

= 6.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.78-2.60 (m, 4H), 2.50-2.41 (m, 2H), 2.36-2.25 (m, 4 H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.90-1.40 (br, 1H); HRMS (EI) calcd for  $C_{20}H_{22}F_3NO_4$  397.1501, found 397.1528.

Anal. calcd for  $C_{20}H_{22}F_3NO_4$ : C, 60.45; H, 5.58; N, 3.52. found: C, 60.67; H, 5.57; N, 3.50.

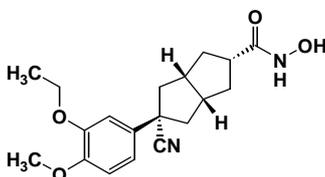
スキーム 1 に示した化合物 **1b** の合成と同様の操作に付すことにより、以下に示す化合物群 **32b-41b** を得た。

**(1*R*,3*s*,5*S*,7*r*)-7-Cyano-7-(3,4-dimethoxyphenyl)-bicyclo[3.3.0]octane-3-carbohydroxamic acid (32b)**



収率 49%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.50$  ( $CHCl_3/MeOH$ , 10/1); mp 184-189 °C (*i*-Pr<sub>2</sub>O-MeOH); IR (KBr) 3403, 2220, 1683, 1257, 1023; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.34 (brs, 1H), 8.68 (brs, 1H), 7.00-6.91 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.64-2.37 (m, 5H), 2.28-2.18 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 169.97, 148.63, 148.11, 131.70, 124.67, 118.05, 111.57, 109.95, 55.62, 55.50, 46.21, 45.02, 44.38 (2C), 42.69 (2C), 36.71 (2C); HRMS (FAB) calcd for  $C_{18}H_{23}N_2O_4$  331.1658, found 331.1636.

**(1*R*,3*s*,5*S*,7*r*)-7-Cyano-7-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-bicyclo[3.3.0]octane-3-carbohydroxamic acid (33b)**

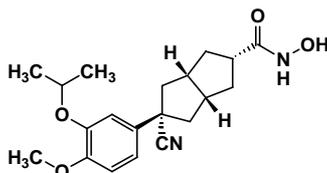


収率 30%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.43$  ( $CHCl_3/MeOH$ , 10/1); mp 173-174 °C (*i*-Pr<sub>2</sub>O-MeOH); IR (KBr) 3192, 2220, 1655, 1258, 1025; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.35 (brs, 1H), 9.75 (brs, 1H), 7.00-6.91 (m, 3H), 4.03 (q,  $J=6.9$  Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.68-2.36 (m, 5H), 2.26-2.17 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.31 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 169.98, 148.27, 147.79, 131.65, 124.67,

118.05, 111.70, 111.11, 63.84, 55.46, 46.22, 45.04, 44.39 (2C), 42.70 (2C), 36.70 (2C), 14.70; HRMS (EI) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 344.1736, found 344.1752.

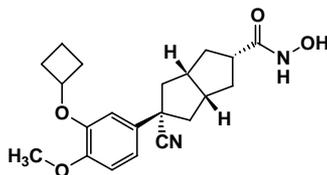
Anal. calcd for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 66.26; H, 7.02; N, 8.13. found: C, 66.14; H, 7.06; N, 8.09.

**(1*R*,3*s*,5*S*,7*r*)-7-Cyano-7-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-bicyclo[3.3.0]octane-3-carbohydroxamic acid (34b)**



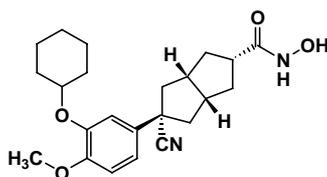
収率 43%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.45$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 10/1); mp 118-120 °C (*i*-Pr<sub>2</sub>O-MeOH); IR (KBr) 3434, 2233, 1627, 1256, 1020; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.34 (brs, 1H), 8.68 (brs, 1H), 7.00-6.92 (m, 3H), 4.57 (septet,  $J=6.0$  Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.64-2.37 (m, 5H), 2.24-2.17 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.23 (d,  $J=6.0$  Hz, 6H); HRMS (EI) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 358.1893, found 358.1880.

**(1*R*,3*s*,5*S*,7*r*)-7-Cyano-7-[3-(cyclobutylloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]octane-3-carbohydroxamic acid (35b)**



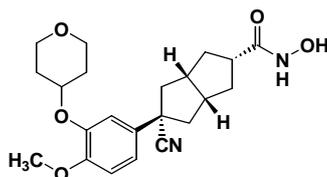
収率 57%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.27$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 10/1); mp 158-159 °C (*i*-Pr<sub>2</sub>O-MeOH); IR (KBr) 3234, 2231, 1627, 1259, 1023; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.34 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H), 8.68 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.83-6.79 (m, 1H), 4.70 (quintet,  $J=7.7$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.62-2.33 (m, 7H), 2.24-2.18 (m, 2H), 2.10-1.92 (m, 4H), 1.82-1.54 (m, 4H); HRMS (FAB) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 371.1971, found 371.1988.

**(1*R*,3*s*,5*S*,7*r*)-7-Cyano-7-[3-(cyclohexyloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]octane-3-carbohydroxamic acid (36b)**



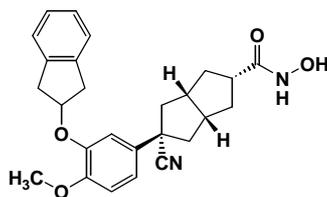
収率 76%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.38$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 64-68 °C (*i*-Pr<sub>2</sub>O); IR (KBr) 3423, 2232, 1655, 1259, 1020; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.34 (brs, 1H), 8.68 (brs, 1H), 7.00-6.92 (m, 3H), 4.35-4.24 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.64-2.36 (m, 5H), 2.25-2.16 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.77-1.64 (m, 4H), 1.55-1.22 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  169.98, 149.54, 146.26, 131.71, 124.67, 118.63, 114.51, 112.35, 75.68, 55.63, 46.09, 45.01, 44.36 (2C), 42.71 (2C), 36.71 (2C), 31.35 (2C), 25.16, 23.10 (2C); HRMS (EI) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 398.2206, found 398.2219.

**(1*R*,3*S*,5*S*,7*R*)-7-Cyano-7-[4-methoxy-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy)phenyl]-bicyclo[3.3.0]octane-3-carbohydroxamic acid (37b)**



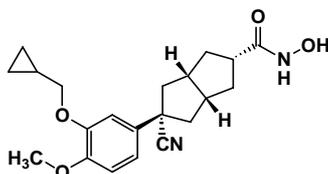
収率 63%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.30$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 76-81 °C (*n*-hexane-*i*-Pr<sub>2</sub>O-MeOH); IR (KBr) 3250, 2231, 1659, 1258, 1031; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.34 (brs, 1H), 8.67 (brs, 1H), 7.06-6.95 (m, 3H), 4.57-4.46 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.49-3.40 (m, 2H), 2.57-2.37 (m, 5H), 2.30-2.18 (m, 2H), 2.02-1.85 (m, 4H), 1.77-1.66 (m, 2H), 1.64-1.50 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  169.96, 149.62, 145.79, 131.75, 124.64, 119.14, 114.94, 112.37, 72.78, 64.37 (2C), 55.64, 46.03, 45.00, 44.30 (2C), 42.66 (2C), 36.70 (2C), 31.82 (2C); HRMS (FAB) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 401.2076, found 401.2101.

**(1*R*,3*S*,5*S*,7*R*)-7-Cyano-7-[3-(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]octane-3-carbohydroxamic acid (38b)**



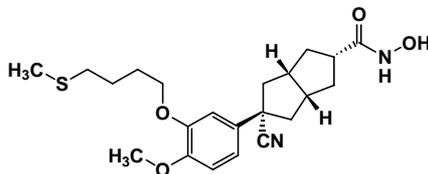
収率 34%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.31$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 174-177 °C (*i*-Pr<sub>2</sub>O-MeOH); IR (KBr) 3390, 2218, 1655, 1251, 1020; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.34 (brs, 1H), 8.67 (brs, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.30-5.22 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.38-3.30 (m, 2H), 3.01 (dd,  $J = 17.1, 2.1$  Hz, 2H), 2.65-2.36 (m, 5H), 2.28-2.21 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 432.2049, found 432.2037.

**(1*R*,3*S*,5*S*,7*T*)-7-Cyano-7-[3-(cyclopropylmethoxy)-4-methoxyphenyl]-bicyclo[3.3.0]octane-3-carbohydroxamic acid (39b)**



収率 28%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.40$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); mp 120-122 °C (*i*-Pr<sub>2</sub>O-EtOAc-MeOH); IR (KBr) 3213, 2232, 1619, 1258, 1021; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.34 (brs, 1H), 8.68 (brs, 1H), 7.02-6.94 (m, 3H), 3.81 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.62-2.38 (m, 5H), 2.28-2.14 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.78-1.62 (m, 2H), 1.28-1.12 (m, 1H), 0.60-0.52 (m, 2H), 0.36-0.26 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  169.98, 148.31, 147.93, 131.61, 124.66, 118.05, 111.68, 111.32, 72.85, 55.47, 46.17, 45.03, 44.36 (2C), 42.68 (2C), 36.70 (2C), 10.24, 3.17 (2C); HRMS (EI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 370.1893, found 370.1905.

**(1*R*,3*S*,5*S*,7*T*)-7-Cyano-7-[4-methoxy-3-[4-(methylsulfanyl)butoxy]phenyl]-bicyclo[3.3.0]octane-3-carbohydroxamic acid (40b)**

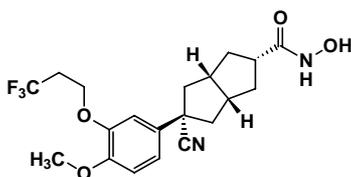


収率 55%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.38$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 80-81 °C (*i*-Pr<sub>2</sub>O); IR (KBr) 3435, 2233, 1626, 1257, 1022; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.34 (brs, 1H), 8.68 (brs, 1H), 6.99-6.91 (m, 3H), 3.99 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.60-2.38 (m, 7H), 2.24-2.18 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.83-1.63 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  169.97, 148.35, 147.93, 131.69, 124.65, 118.15, 111.83, 111.33, 67.91, 55.58,

46.18, 45.04, 44.37 (2C), 42.68 (2C), 36.70 (2C), 32.85, 27.74, 25.09, 14.55; HRMS (FAB) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S 419.2005, found 419.1992.

Anal. calcd for C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 63.13; H, 7.22; N, 6.69; S, 7.66. found: C, 63.05; H, 7.23; N, 6.72; S, 7.61.

**(1*R*,3*s*,5*S*,7*r*)-7-Cyano-7-[4-methoxy-3-(3,3,3-trifluoropropoxy)phenyl]-bicyclo[3.3.0]octane-3-carbohydroxamic acid (41b)**



収率 44%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.35$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 10/1); mp 83-85 °C (*i*-Pr<sub>2</sub>O); IR (KBr) 3193, 2234, 1627, 1258, 1223; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.33 (brs, 1H), 8.66 (brs, 1H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 4.21 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.85-2.69 (m, 2H), 2.64-2.38 (m, 5H), 2.28-2.18 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 2H); HRMS (FAB) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 413.1688, found 413.1678.

第5節 化合物 **1a**、**2**、**12a**、**12b** および **22** の結晶に関する測定

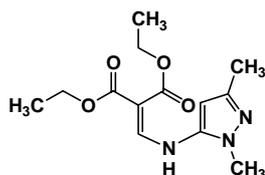
すべての回折データはRU-200 X線発生装置から照射されるCu-K ( $\lambda = 1.54187$ ) 特性X線を使用し、Rigaku AFC5R 4-circle diffractometerを室温で用いて得られた。得られたデータの解析と作図にはソフトウェアパッケージteXsan<sup>123)</sup>を用いた。水素以外の原子の位置はSHELXS86<sup>124)</sup>を用いて決定した。また水素原子の位置はその水素原子が結合している炭素原子等の位置から導き出され、Fourier変換によって確かめられた。

Compounds		<b>12b</b>	<b>12a</b>	<b>2</b>	<b>1a</b>	<b>22</b>
Lattice parameter	<i>a</i> (Å)	10.357(4)	8.248(6)	11.14(2)	11.135(6)	14.557(3)
	<i>b</i> (Å)	15.537(3)	22.814(6)	7.561(1)	21.07(1)	4.946(2)
	<i>c</i> (Å)	6.248(2)	10.107(7)	9.98(1)	9.962(4)	26.136(3)
	$\alpha$ (°)	95.52(2)		92.9(1)	92.05(4)	
	$\beta$ (°)	104.46(2)	105.53(6)	114.8(1)	14.95(3)	102.49(1)
	$\gamma$ (°)	106.76(2)		86.8(1)	87.20(5)	
Volume (Å <sup>3</sup> )		916.7(5)	1832(2)	2108(5)	2116(1)	1837.1(7)
Space group		<i>P</i> -1	<i>P</i> 21/ <i>a</i>	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1	<i>P</i> 21/ <i>a</i>
No. Observed reflections ( $I > 3.00\sigma(I)$ )		1758	2314	2309	2091	500
No. Variables		226	226	509	511	84
<i>R</i> -factor		0.063	0.055	0.066	0.099	0.178
<i>R</i> <sub>w</sub>		0.049	0.085	0.076	0.105	0.203
$R = \sum( F_{obs}  -  F_{calc} ) / \sum  F_{obs} $						
$R_w = [\sum w ( F_{obs}  -  F_{calc} )^2 / \sum w F_{obs}^2]^{1/2}$						

## 第2章 ピラゾロピリジン類縁体の合成

第1節 ランダムスクリーニングヒット化合物からリード化合物への展開に関する合成  
本論第2章第1節スキーム6に記載された化合物の合成

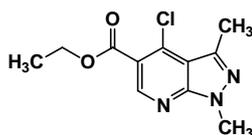
### Diethyl 2-[[1,3-dimethyl-1*H*-pyrazol-5-yl]amino]methylene}malonate (87)



Diethyl ethoxymethylenemalonate (38.9 g, 180 mmol) および 5-amino-1,3-dimethyl-pyrazole **86** (20.0 g, 180 mmol) の混合物を浴温 120 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、*n*-hexane (200 mL) を加えた。生じた結晶をろ過後、乾燥し、化合物 **87** (43.6 g, 161 mmol, 89%) を褐色粉末として得た。

TLC  $R_f=0.59$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 10/1); IR (KBr) 3338, 2980, 1472, 1389; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11.00 (brd,  $J=12.3$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $J=12.3$  Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.32 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.24 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.38 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.32 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H); HRMS (EI) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 281.1376, found 281.1370.

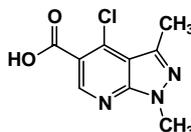
### Ethyl 4-chloro-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate (88)



化合物 **87** (28.1 g, 100 mmol) および POCl<sub>3</sub> (140 mL, 1.50 mol) の混合物を 18 時間還流した。反応混合物を室温まで冷却後、少しずつ氷中に注ぎ、発熱がおさまってから全量が 3 L になるまで水を加えた後、粗結晶をろ過した。粗結晶を酢酸エチル (1 L) に溶解し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、化合物 **88** (19.6 g, 77.5 mmol, 77%) を淡褐色粉末として得た。

TLC  $R_f=0.55$  (*n*-hexane/EtOAc, 1/1); IR (KBr) 2982, 1722, 1469, 1369, 1083; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.95 (s, 1H), 4.45 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.44 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H); HRMS (EI) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 253.0618, found 253.0611.

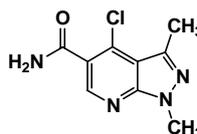
#### 4-Chloro-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylic acid (**89**)



化合物 **88** (19.6 g, 77.5 mmol) の DME (152 mL) 溶液に、85%水酸化カリウム (50.0 g, 760 mmol) を加えた後、水 (120 mL) を滴下し、室温で 18 時間攪拌した。氷冷下、反応混合溶液を 4N 塩酸で中和した。生じた結晶をろ過し、水洗後、乾燥し、化合物 **89** (17.3 g, 76.9 mmol, 99%) を白色粉末として得た。

TLC  $R_f=0.10$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 10/1); IR (KBr) 3344, 2952, 1719, 1091; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.90 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.33 (brs, 1H), 2.67 (s, 3H); HRMS (EI) calcd for C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 225.0305, found 225.0297.

#### 4-Chloro-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (**90**)



化合物 **89** (2.00 g, 8.89 mmol) および SOCl<sub>2</sub> (3.24 mL, 44.5 mmol) の混合物を 1 時間還流後、減圧濃縮した。得られた残渣を THF (10 mL) に溶解した後、氷冷下、THF (30 mL) および 28%アンモニウム水溶液 (12 mL) の混合溶液に滴下した。反応溶液を 10 分間攪拌した。生じた結晶をろ過し、水洗後、乾燥し、化合物 **90** (1.98 g, 8.84 mmol, 99%) を淡褐色粉末として得た。

TLC  $R_f=0.40$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 10/1); IR (KBr) 3345, 2926, 1669, 1385, 1130; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.52 (s, 1H), 8.02 (brs, 1H), 7.78 (brs, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.64 (s, 3H); HRMS (EI) calcd for C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>4</sub>O 224.0465, found 224.0452.

#### 4-Anilino-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (**59**)



化合物 **90** (1.00 g, 4.46 mmol) および aniline **91a** (1.22 mL, 13.4 mmol) の 1,4-dioxane (15 mL) 溶液を 1 時間環流後、減圧濃縮した。得られた残渣を Et<sub>2</sub>O に希釈し、析出した固体をろ過して得た。粗精製物を水中で粉碎ろ過し、化合物 **59** (787 mg, 2.80 mmol, 63%) を淡褐色結晶性粉末として得た。

TLC  $R_f=0.53$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 276-280 °C (MeOH); IR (KBr) 3406, 2925, 1677, 1422, 1384;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.0 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.21 (brs, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.17-7.07 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.59 (s, 3H); HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}$  282.1355, found 282.1381.

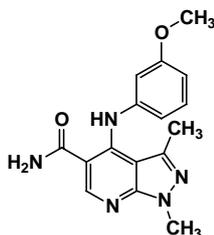
上記した化合物 59 の合成におけるアニリンを種々の置換アニリンに代え、同様の操作に付すことにより、化合物群 60-84 を得た。

**4-[(2-Methoxyphenyl)amino]-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (60)**



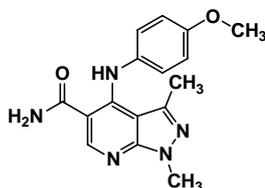
収率 46%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.32$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 260-262 °C (MeOH); IR (KBr) 3435, 1655, 1486, 1382, 1258, 1022;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.70 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.18 (brs, 1H), 7.49 (brs, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 6.95 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.88-6.79 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.59 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  170.50, 152.84, 151.65, 149.56, 148.99, 140.03, 132.00, 124.66, 120.52 (2C), 111.74, 107.31, 105.03, 55.63, 33.12, 14.90; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$  311.1382, found 311.1365.

**4-[(3-Methoxyphenyl)amino]-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (61)**



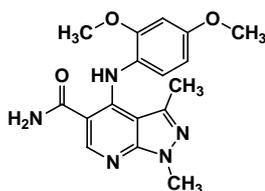
収率 55%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.32$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 247-248 °C (MeOH); IR (KBr) 3363, 1676, 1385;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.97 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.21 (brs, 1H), 7.56 (brs, 1H), 7.26-7.17 (m, 1H), 6.75-6.60 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.69 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  170.52, 160.15, 152.84, 149.63, 148.66, 144.58, 140.18, 130.10, 113.31, 109.38, 107.57, 107.16, 105.40, 55.10, 33.15, 15.04; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$  311.1382, found 311.1369.

**4-[(4-Methoxyphenyl)amino]-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (62)**



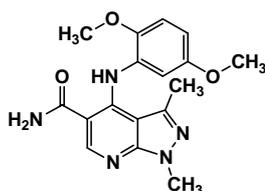
収率 91%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.32$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 269-278 °C (MeOH); IR (KBr) 3401, 1679, 1440, 1385, 1254;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.11 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.16 (brs, 1H), 7.49 (brs, 1H), 7.08 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.54 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  170.93, 156.26, 153.05, 150.27, 149.68, 140.14, 136.19, 124.09 (2C), 114.64 (2C), 105.95, 104.20, 55.25, 33.07, 15.20; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$  311.1382, found 311.1423.

**4-[(2,4-Dimethoxyphenyl)amino]-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (63)**



収率 64%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.32$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 230-231 °C (MeOH); IR (KBr) 3364, 1667, 1440, 1384, 1211;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.81 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.11 (brs, 1H), 7.42 (brs, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.44 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 1.53 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  170.96, 157.59, 153.91, 153.01, 150.57, 149.60, 140.05, 124.85, 123.60, 105.52, 104.59, 103.88, 99.39, 55.70, 55.36, 33.04, 14.99; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$  341.1488, found 341.1498.

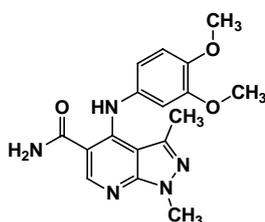
**4-[(2,5-Dimethoxyphenyl)amino]-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (64)**



収率 55%: 淡黄色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.32$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 223-224 °C

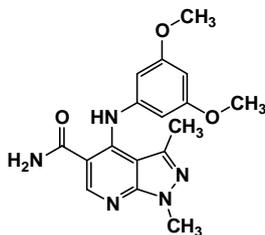
(MeOH); IR (KBr) 3308, 1678, 1430, 1225; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.03 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.29 (brs, 1H), 7.61 (brs, 1H), 7.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 1.66 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 169.96, 153.28, 150.36, 149.93, 147.11, 146.17, 140.74, 131.69, 112.84, 109.50, 107.88, 106.99, 105.33, 56.15, 55.46, 33.89, 14.96; HRMS (EI) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 341.1488, found 341.1498.

**4-[(3,4-Dimethoxyphenyl)amino]-1,3-dimethyl-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (65)**



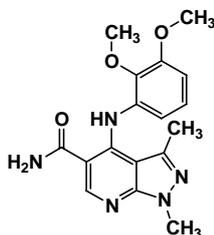
収率 23%: 白色結晶性粉末: TLC *R*<sub>f</sub>=0.32 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 10/1); mp 231-232 °C (MeOH); IR (KBr) 3429, 1672, 1588, 1246; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.12 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.17 (brs, 1H), 7.49 (brs, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.59 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 170.92, 153.02, 149.98, 149.65, 149.39, 145.95, 140.26, 136.45, 114.11, 112.30, 107.84, 105.99, 104.33, 55.71, 55.58, 33.09, 15.12; HRMS (EI) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 341.1488, found 341.1498.

**4-[(3,5-Dimethoxyphenyl)amino]-1,3-dimethyl-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (66)**



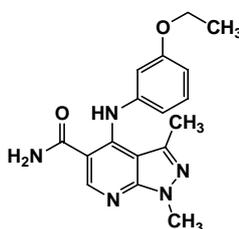
収率 17%: 白色結晶性粉末: TLC *R*<sub>f</sub>=0.32 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 10/1); mp 255-258 °C (MeOH); IR (KBr) 3351, 1672, 1592, 1382; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.90 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.20 (brs, 1H), 7.55 (brs, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.67 (s, 6H), 1.79 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 170.44, 161.04 (2C), 152.78, 149.60, 148.31, 145.09, 140.24, 107.82, 105.62, 99.41 (2C), 95.69, 55.20 (2C), 33.17, 15.03; HRMS (EI) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 341.1488, found 341.1498.

**4-[(2,3-Dimethoxyphenyl)amino]-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (67)**



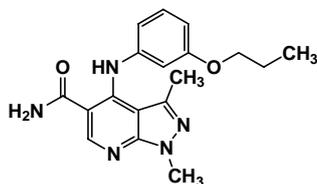
収率 65%: 淡黄色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.32$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 10/1); mp 222-223 °C (MeOH); IR (KBr) 3348, 1679, 1589, 1480, 1269; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.17 (brs, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.32 (brs, 1H), 7.65 (brs, 1H), 6.96 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 1H), 6.64 (dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.71 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 169.94, 153.11, 150.62, 149.48, 146.32, 141.30, 141.12, 135.90, 124.25, 113.62, 109.44, 107.14, 105.88, 59.94, 55.98, 34.27, 15.20; HRMS (EI) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 341.1488, found 341.1498.

**4-[(3-Ethoxyphenyl)amino]-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (68)**



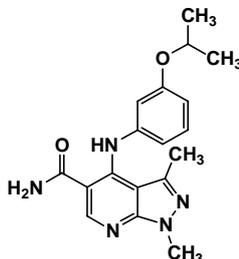
収率 51%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.36$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9/1); mp 210-212 °C (MeOH); IR (KBr) 3344, 1656, 1586, 1267, 1048; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.58 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.72-6.65 (m, 3H), 5.85-5.60 (br, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.37 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 170.53, 159.38, 152.95, 149.64, 148.71, 144.58, 140.19, 130.10, 113.33, 109.93, 107.60, 107.54, 105.38, 63.00, 33.15, 15.03, 14.53; HRMS (EI) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 325.1539, found 325.1534.

**1,3-Dimethyl-4-[(3-propoxyphenyl)amino]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide  
(69)**



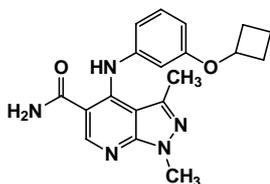
収率 99%: 淡黄色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.36$  (EtOAc); mp 211-212 °C (MeOH); IR (KBr) 3362, 1675, 1455, 1272, 1002;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.96 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.20 (brs, 1H), 7.55 (bs, 1H), 7.19 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.74-6.68 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.68 (sext,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 0.94 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170.53, 159.55, 152.82, 149.62, 148.71, 144.56, 140.20, 130.10, 113.29, 109.96, 107.66, 107.55, 105.40, 68.89, 33.16, 21.93, 15.04, 10.33; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$  339.1695, found 339.1703.

**4-[(3-Isopropoxyphenyl)amino]-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide  
(70)**



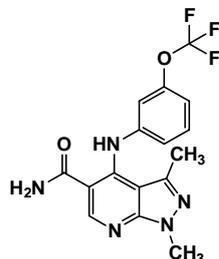
収率 49%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.41$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); mp 226-227 °C (MeOH); IR (KBr) 3342, 1656, 1357, 1267, 1002;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.58 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.72-6.65 (m, 3H), 5.85-5.60 (br, 2H), 4.48 (septet,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.29 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170.54, 158.30, 152.85, 149.63, 148.79, 144.63, 140.17, 130.14, 113.43, 111.20, 108.89, 107.48, 105.33, 69.12, 33.14, 21.70 (2C), 14.97; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$  339.1695, found 339.1681.

**4-[[3-(Cyclobutyloxy)phenyl]amino]-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (71)**



収率 70%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.50$  (toluene/AcOEt, 1/20); mp 235-237 °C (1,4-dioxane-H<sub>2</sub>O); IR (KBr) 3346, 3200, 1597, 1265, 1078; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.08 (brs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.25 (brs, 1H), 7.60 (brs, 1H), 7.19 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.68-6.56 (m, 3H), 4.61 (quintet,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.35-2.23 (m, 2H), 2.03-1.85 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.64-1.49 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  170.08, 157.89, 150.72, 149.83, 147.56, 143.85, 140.87, 130.31, 114.11, 111.10, 108.35, 107.10, 105.38, 70.61, 33.78, 29.91 (2C), 14.90, 12.72; HRMS (EI) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 351.1695, found 351.1713.

**1,3-Dimethyl-4-[[3-(trifluoromethoxy)phenyl]amino]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (72)**



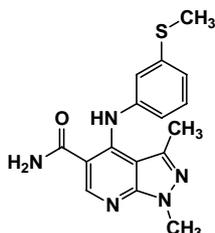
収率 74%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.30$  (EtOAc); mp 203-206 °C (MeOH); IR (KBr) 3311, 1676, 1499, 1387, 1170; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.97 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.26 (brs, 1H), 7.62 (brs, 1H), 7.48-7.37 (m, 1H), 7.16-7.05 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 1.71 (s, 3H); HRMS (EI) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 365.1100, found 365.1100.

**4-[(3-Hydroxyphenyl)amino]-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (73)**



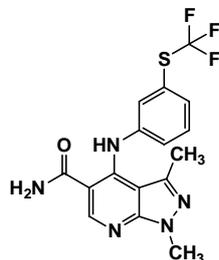
収率 78%: 淡褐色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.27$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 308-310 °C (MeOH); IR (KBr) 3432, 1666, 1460, 1386, 1247;  $^1\text{H-NMR}$  (300Hz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.91 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.20 (brs, 1H), 7.54 (brs, 1H), 7.09 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.55-6.45 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.70 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  170.60, 158.23, 152.83, 149.63, 148.92, 144.41, 140.38, 130.11, 112.14, 111.05, 108.10, 107.38, 105.40, 33.14, 15.07; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$  297.1226, found 297.1227.

**1,3-Dimethyl-4-[[3-(methylsulfanyl)phenyl]amino]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (74)**



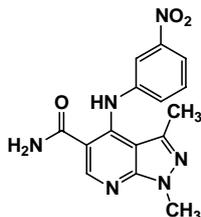
収率 100%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.30$  (EtOAc); mp 254-256 °C (MeOH); IR (KBr) 3363, 1676, 1496, 1383;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.98 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.22 (brs, 1H), 7.56 (brs, 1H), 7.23 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.00 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.69 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  170.47, 152.81, 149.63, 148.41, 143.90, 140.02, 139.52, 129.73, 120.99, 118.29, 117.44, 107.72, 105.33, 33.18, 15.18, 14.55; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OS}$  327.1154, found 327.1152.

**1,3-Dimethyl-4-((3-[(trifluoromethyl)sulfonyl]phenyl)amino)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]-pyridine-5-carboxamide (75)**



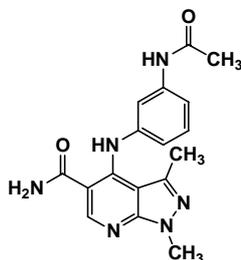
収率 80%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.30$  (EtOAc); mp 192-197 °C (MeOH); IR (KBr) 3347, 1630, 1439, 1387, 1075;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.04 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.29 (brs, 1H), 7.63 (brs, 1H), 7.54-7.32 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 1.66 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169.79, 151.03, 148.79, 147.94, 144.30, 140.29, 131.25, 130.94, 129.82 (q,  $J = 307$  Hz), 128.21, 124.33, 124.03 (q,  $J = 2.1$  Hz), 108.34, 105.69, 33.78, 14.86; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$  381.0871, found 381.0864.

**1,3-Dimethyl-4-[(3-nitrophenyl)amino]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (76)**



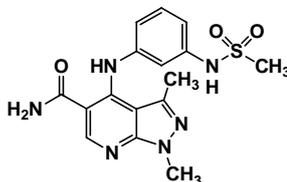
収率 40%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.28$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); mp 266-268 °C (MeOH); IR (KBr) 3424, 2925, 1629, 1535, 1351;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.81 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.24 (brs, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.62 (brs, 1H), 7.58-7.46 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.80 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169.26, 150.39, 148.44, 148.11, 147.47, 144.20, 140.39, 130.71, 126.88, 118.07, 114.85, 109.45, 106.34, 34.04, 15.23; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3$  326.1127, found 326.1134.

**4-([3-(Acetylamino)phenyl]amino)-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (77)**



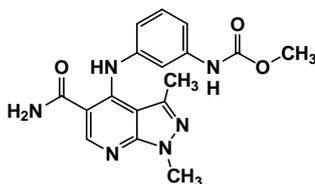
収率 48%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.20$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); mp 308-310 °C (MeOH); IR (KBr) 3438, 2930, 1665, 1450, 1383;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.99 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.22 (brs, 1H), 7.57 (brs, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.22 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.66 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  170.60, 168.09, 152.86, 149.63, 148.79, 143.66, 140.33, 140.23, 129.60, 116.01, 114.28, 111.46, 107.42, 105.34, 33.15, 23.99, 15.21; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2$  338.1491, found 338.1478.

**1,3-Dimethyl-4-([3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]amino)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (78)**



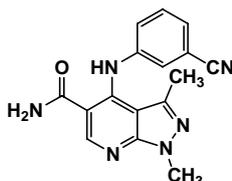
収率 94%: 淡褐色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.30$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 330-335 °C (MeOH); IR (KBr) 3458, 1667, 1473, 1385, 1148;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.96 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.23 (brs, 1H), 7.59 (brs, 1H), 7.27 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.00-6.92 (m, 2H), 6.87-6.81 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 1.70 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  170.45, 152.76, 149.56, 148.49, 144.25, 140.11, 139.44, 130.22, 116.57, 114.55, 111.94, 107.76, 105.43, 39.14, 33.18, 15.08; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$  374.1161, found 374.1172.

**Methyl-3-[[5-(aminocarbonyl)-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-4-yl]amino]-phenylcarbamate (79)**



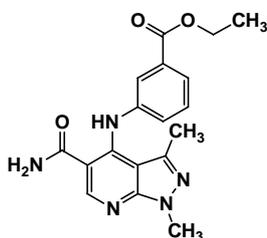
収率 53%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.41$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 244-245 °C ( $\text{EtOAc-MeOH}$ ); IR (KBr) 3463, 1716, 1666, 1457, 1386;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.99 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.21 (brs, 1H), 7.56 (brs, 1H), 7.23-7.19 (m, 3H), 6.75-6.71 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 1.67 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  170.61, 153.58, 152.84, 149.59, 148.79, 143.75, 140.25, 140.21, 129.66, 115.35, 113.49, 110.78, 107.38, 105.33, 51.56, 33.15, 15.17; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_3$  354.1440, found 354.1425.

**4-[(3-Cyanophenyl)amino]-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (80)**



収率 95%: 淡桃色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.38$  ( $\text{AcOEt}$ ); mp 266-268 °C (1,4-dioxane- $\text{H}_2\text{O}$ ); IR (KBr) 3423, 2240, 1668, 1482, 1358;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.83 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.23 (brs, 1H), 7.60 (brs, 1H), 7.56-7.44 (m, 3H), 7.41-7.36 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.72 (s, 3H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}$  306.1229, found 306.1217.

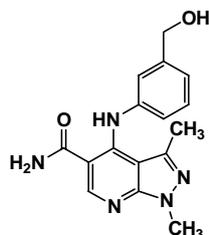
**Ethyl-3-[[5-(aminocarbonyl)-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-4-yl]amino]-benzoate (81)**



収率 92%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.30$  ( $\text{EtOAc}$ ); mp 228-230 °C ( $\text{MeOH}$ ); IR (KBr) 3465, 1693, 1663, 1444, 1387;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.98 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.24 (brs, 1H), 7.68 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.60 (brs, 1H), 7.45 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 4.28 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.29

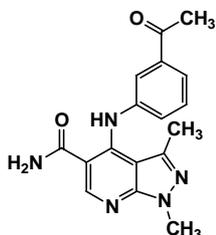
(t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); HRMS (EI) calcd for  $C_{18}H_{19}N_5O_3$  353.1488, found 353.1477.

**4-[[3-(Hydroxymethyl)phenyl]amino]-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (82)**



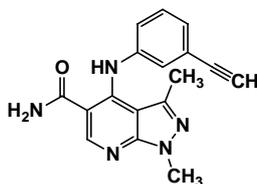
收率 64%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.65$  ( $CHCl_3/MeOH$ , 9/1); mp 251-255 °C (MeOH); IR (KBr) 3356, 1671, 1439, 1357;  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11.05 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.20 (brs, 1H), 7.54 (brs, 1H), 7.26 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.96 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.16 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.42 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.61 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  170.67, 152.88, 149.65, 148.98, 144.06, 143.16, 140.20, 129.07, 121.78, 119.64, 119.10, 107.22, 105.19, 62.38, 33.14, 15.25; HRMS (EI) calcd for  $C_{16}H_{17}N_5O_2$  311.1382, found 311.1377.

**4-[[3-Acetylphenyl]amino]-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (83)**



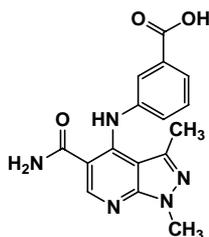
收率 37%: 黄色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.30$  (EtOAc); mp 249-251 °C (MeOH); IR (KBr) 3341, 1662, 1441, 1358;  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11.00 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.24 (brs, 1H), 7.70 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (brs, 1H), 7.46 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.65 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  197.28, 170.33, 152.83, 149.70, 148.07, 143.87, 139.79, 137.86, 129.78, 125.26, 123.36, 119.76, 108.27, 105.47, 33.20, 26.78, 15.25; HRMS (EI) calcd for  $C_{17}H_{17}N_5O_2$  323.1382, found 323.1387.

**4-[(3-Ethynylphenyl)amino]-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide  
(84)**



収率 93%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.22$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); mp 228-230 °C (MeOH); IR (KBr) 3396, 3291, 1442, 1384, 1282;  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.91 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.60 (brs, 1H), 7.10-7.35 (m, 4H), 4.17 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.67 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  170.33, 152.83, 149.69, 148.08, 143.75, 139.83, 129.81, 126.74, 123.64, 122.71, 124.64, 108.22, 105.48, 82.85, 81.04, 33.20, 15.16; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$  305.1277, found 305.1293.

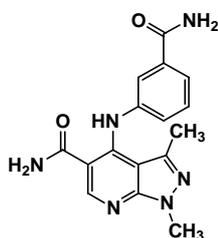
**3-[[5-(Aminocarbonyl)-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-4-yl]amino]benzoic acid  
(81a)**



化合物 **81** (170 mg, 0.481 mmol) EtOH (5 mL) および THF (5 mL) の溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.4 mL, 2.4 mmol) を加え、50 で 7 時間攪拌した。反応液を 1N 塩酸で中和した後、EtOAc で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を EtOAc で粉碎ろ過し、化合物 **81a** (118 mg, 0.363 mmol, 75%) を淡褐色結晶性粉末として得た。

TLC  $R_f=0.38$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 5/1); mp 304-309 °C (EtOAc); IR (KBr) 3437, 3169, 1709, 1672, 1439, 1388, 1282;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.96 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.23 (brs, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.57 (brs, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.44 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.31 (s, 1H), 1.64 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  170.33, 166.60, 152.82, 149.73, 148.09, 143.77, 139.81, 131.89, 129.73, 125.23, 124.21, 120.91, 108.32, 105.50, 33.22, 15.21; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$  325.1175, found 325.1170.

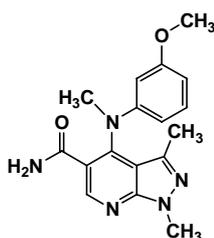
**4-[[3-(Aminocarbonyl)phenyl]amino]-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (81b)**



化合物 **81a** ( 189 mg, 0.581 mmol )、EDC · HCl (167 mg, 0.871 mmol)、HOBT (117 mg, 0.871 mmol)、DMF ( 4 mL ) およびTHF (10 mL)の混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を 28%アンモニア水 (20 mL)に注ぎ、室温で 1 時間撹拌した。反応液を飽和食塩水で希釈後、EtOAcとTHFの混合液で抽出した。抽出層を 1N塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を粉碎ろ過 ( Et<sub>2</sub>O/EtOAc ) で精製し、化合物 **81b** ( 104 mg, 0.321 mmol, 55% ) を桃色結晶性粉末として得た。

TLC  $R_f=0.34$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 10/1); mp 312-317 °C (EtOAc-THF); IR (KBr) 3444, 1663, 1497, 1444, 1387; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.07 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.23 (brs, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.63-7.56 (m, 3H), 7.39 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.59 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 170.54, 166.98, 152.89, 149.65, 148.59, 143.46, 139.89, 135.42, 129.32, 123.93, 122.66, 120.08, 107.69, 105.32, 33.18, 15.23; HRMS (EI) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> 324.1335, found 324.1332.

**4-[(3-Methoxyphenyl)(methyl)amino]-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (85)**



化合物 **61** ( 100 mg, 0.322 mmol )、toluene ( 10 mL ) およびCH<sub>3</sub>CN ( 5 mL ) の混合液に、アルゴンガス気流下 0 °C で、酸化銀 ( 112 mg, 0.485 mmol ) およびMeI ( 568 mg, 4.00 mmol ) を加え、室温で 15 時間撹拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 50/1 ) で精製し、化合物 **85** ( 98.4 mg, 0.303 mmol, 94 % ) を黄色無定形固体として得た。

TLC  $R_f=0.36$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9/1); IR (KBr) 3463, 1678, 1378, 1271, 1052; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.64 (s, 1H), 7.62 (brs, 1H), 7.43 (brs, 1H), 7.03 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H),

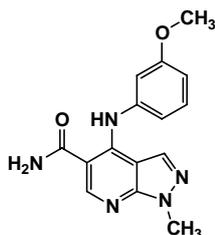
6.37-6.33 (m, 1H), 6.17-6.10 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.02 (s, 3H);  
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 167.28, 159.87, 152.75, 150.22, 148.92, 1147.36, 139.30,  
129.46, 123.15, 111.58, 106.89, 103.31, 100.19, 54.78, 39.78, 33.39, 13.86; HRMS (EI)  
calcd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 325.1539, found 325.1534.

## 第2節 ピラゾール1位および3位の変換に関する合成

### 本論第2章第2節スキーム7に記載された化合物の合成

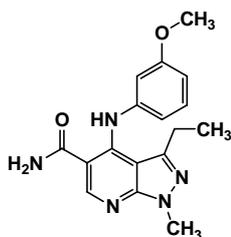
スキーム6に示した化合物61の合成における4-クロロピラゾロピリジンを経由して種々の4-クロロピラゾロピリジンに代え、同様の操作に付すことにより、化合物群92-110を得た。

#### 4-[(3-Methoxyphenyl)amino]-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (92)



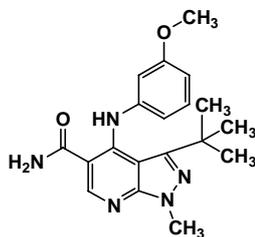
収率 41% in 6 steps: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.31$  (EtOAc); mp 235-237 °C (MeOH); IR (KBr) 3384, 2925, 1653, 1269, 1049;  $^1\text{H-NMR}$  (300Hz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.49 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.14 (brs, 1H), 7.46 (brs, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.00-6.85 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171.02, 159.96, 151.75, 149.92, 149.08, 140.38, 132.03, 130.11, 117.94, 112.58, 111.34, 102.88, 102.56, 55.26, 33.43; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$  297.1226, found 297.1229.

#### 3-Ethyl-4-[(3-methoxyphenyl)amino]-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (93)



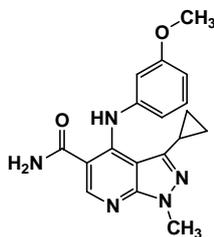
収率 20% in 6 steps: 淡褐色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.59$  (EtOAc); mp 209-211 °C (MeOH); IR (KBr) 3354, 2939, 1670, 1266, 1039;  $^1\text{H-NMR}$  (300Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.87 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.21 (brs, 1H), 7.56 (brs, 1H), 7.17 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.70-6.60 (m, 2H), 6.58 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.98 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 0.93 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$  325.1539, found 325.1549.

**3-*tert*-Butyl-4-[(3-methoxyphenyl)amino]-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (94)**



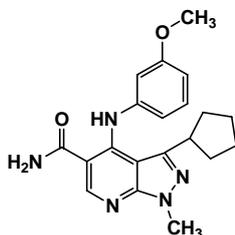
収率 11% in 6 steps: 淡褐色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.30$  (EtOAc); mp 224-228 °C (1,4-dioxane-Et<sub>2</sub>O); IR (KBr) 3435, 1667, 1287, 1154; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.62 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.73 (brs, 1H), 7.39 (brs, 1H), 7.03 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.43-6.35 (m, 1H), 6.27-6.20 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 1.33 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  168.04, 159.89, 153.08, 151.59, 149.70, 146.25, 143.84, 129.64, 119.53, 109.59, 108.94, 105.54, 102.17, 54.75, 33.66, 33.48, 30.06 (3C); HRMS (EI) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 353.1852, found 353.1839.

**3-Cyclopropyl-4-[(3-methoxyphenyl)amino]-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (95)**



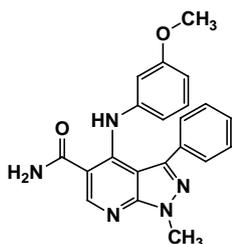
収率 48% in 6 steps: 淡褐色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.33$  (EtOAc); mp 234-237 °C (1,4-dioxane-Et<sub>2</sub>O); IR (KBr) 3399, 3191, 1664, 1264, 1156; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.00 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.22 (brs, 1H), 7.57 (brs, 1H), 7.19 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.69-6.60 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.26-1.14 (m, 1H), 0.70-0.60 (m, 2H), 0.44-0.34 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  170.48, 160.10, 152.59, 149.63, 148.17, 145.40, 144.52, 130.04, 112.61, 108.94, 107.98, 106.05, 105.77, 55.04, 33.33, 10.41, 8.95 (2C); HRMS (EI) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 337.1539, found 337.1526.

**3-Cyclopentyl-4-[(3-methoxyphenyl)amino]-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (96)**



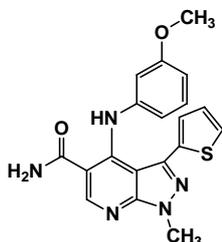
収率 42% in 6 steps: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.50$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); mp 183-185 °C (MeOH); IR (KBr) 3350, 1668, 1455, 1398, 1266;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.82 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.21 (brs, 1H), 7.56 (brs, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.70-6.61 (m, 2H), 6.56 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.65-1.43 (m, 6H), 1.35-1.15 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$  365.1852, found 365.1845.

**4-[(3-Methoxyphenyl)amino]-1-methyl-3-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (97)**



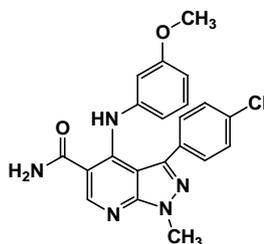
収率 46% in 6 steps: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.46$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); mp 209-213 °C (MeOH); IR (KBr) 3351, 1677, 1587, 1268, 1036;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.47 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 3H), 6.75 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.37-6.32 (m, 1H), 6.26-6.19 (m, 2H), 5.90-5.75 (br, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.59 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  170.50, 158.99, 153.04, 149.83, 147.70, 144.76, 143.16, 133.56, 129.04, 127.75 (2C), 127.10 (2C), 126.82, 111.88, 108.54, 108.28, 105.29, 103.35, 54.63, 33.66; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$  373.1539, found 373.1552.

**4-[(3-Methoxyphenyl)amino]-1-methyl-3-(2-thienyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (98)**



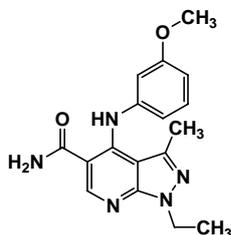
收率 44% in 6 steps: 黄色结晶性粉末: TLC  $R_f=0.36$  (EtOAc); mp 183-189 °C (MeOH); IR (KBr) 3344, 1659, 1587, 1494, 1270;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.12 (1H), 8.84 (s, 1H), 8.29 (brs, 1H), 7.66 (brs, 1H), 7.25 (dd,  $J = 5.1, 0.9$  Hz, 1H), 6.92 (dd,  $J = 3.6, 0.9$  Hz, 1H), 6.81 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.66 (dd,  $J = 5.1, 3.6$  Hz, 1H), 6.37-6.24 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.55 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170.26, 159.23, 152.79, 150.02, 147.27, 143.72, 138.66, 133.92, 129.25, 128.11, 126.83, 125.42, 110.99, 109.19, 108.43, 104.10, 103.95, 54.74, 33.71; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  379.1103, found 379.1111.

**3-(4-Chlorophenyl)-4-[(3-methoxyphenyl)amino]-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (99)**



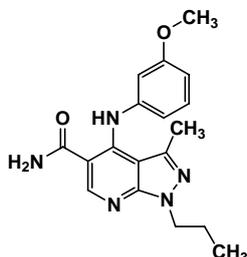
收率 48% in 6 steps: 黄色结晶性粉末: TLC  $R_f=0.35$  (EtOAc); mp 186-189 °C (MeOH); IR (KBr) 3349, 1671, 1586, 1266, 1154;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.22 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.30 (brs, 1H), 7.65 (brs, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.10 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.80-6.70 (m, 1H), 6.28-6.20 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.54 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170.47, 159.14, 153.04, 149.95, 147.81, 143.54, 143.06, 132.37, 131.73, 129.49 (2C), 129.13, 127.13 (2C), 112.23, 108.51, 108.20, 106.11, 103.26, 54.71, 33.71; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_2$  407.1149, found 407.1146.

**1-Ethyl-4-[(3-methoxyphenyl)amino]-3-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (100)**



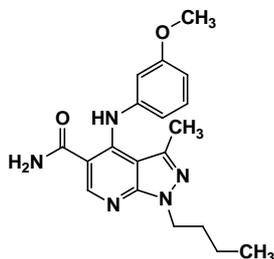
収率 40% in 6 steps: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.51$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); mp 196-198 °C (MeOH); IR (KBr) 3424, 2926, 1655, 1247, 1039;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.93 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.22-8.15 (br, 1H), 7.60-7.50 (br, 1H), 7.20 (dd,  $J = 8.7, 7.8$  Hz, 1H), 6.70-6.67 (m, 2H), 6.63 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.31 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.35 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  170.52, 160.14, 152.30, 149.53, 148.64, 144.60, 140.22, 130.11, 113.30, 109.32, 107.70, 107.20, 105.49, 55.10, 40.89, 15.18, 14.65; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$  325.1539, found 325.1547.

**4-[(3-Methoxyphenyl)amino]-3-methyl-1-propyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (101)**



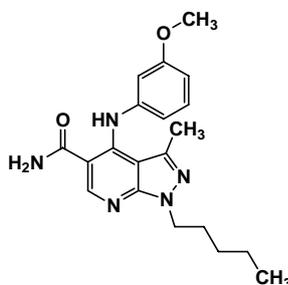
収率 15% in 6 steps: 淡褐色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.40$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); mp 169-171 °C (1,4-dioxane- $\text{Et}_2\text{O}$ ); IR (KBr) 3343, 2961, 1661, 1285, 1040;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.94 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.18 (brs, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.71-6.62 (m, 3H), 4.23 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.80 (tq,  $J = 6.6, 7.2$  Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 0.81 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  170.42, 160.16, 152.30, 149.07, 148.90, 144.45, 140.40, 130.17, 113.43, 109.54, 107.64, 107.27, 105.36, 55.10, 47.53, 22.44, 15.19, 11.16; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$  339.1695, found 339.1701.

**1-Butyl-4-[(3-methoxyphenyl)amino]-3-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (102)**



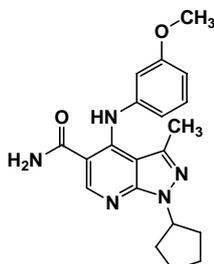
收率 15% in 6 steps: 淡黄色结晶性粉末: TLC  $R_f=0.40$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); mp 157-159 °C (1,4-dioxane-Et<sub>2</sub>O); IR (KBr) 3620, 2958, 1669, 1254, 1038; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.94 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.19 (brs, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.73-6.60 (m, 3H), 4.28 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.77 (quintet,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.20 (tq,  $J = 7.0, 7.5$  Hz, 2H), 0.87 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.74, 160.66, 151.29, 150.99, 147.10, 143.74, 142.66, 130.31, 114.96, 110.72, 108.71, 108.67, 106.27, 105.77, 55.40, 47.27, 31.78, 20.08, 15.77, 13.82; HRMS (EI) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 353.1852, found 353.1861.

**4-[(3-Methoxyphenyl)amino]-3-methyl-1-pentyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (103)**



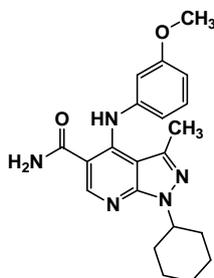
收率 43% in 6 steps: 白色结晶性粉末: TLC  $R_f=0.46$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/3); mp 148-150 °C (1,4-dioxane-Et<sub>2</sub>O); IR (KBr) 3385, 2939, 1669, 1280, 1038; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.92 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.18 (brs, 1H), 7.54 (brs, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.71-6.67 (m, 2H), 6.65-6.61 (m, 1H), 4.26 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.36-1.13 (m, 4H), 0.82 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  170.46, 160.14, 152.48, 149.32, 148.72, 144.54, 140.28, 130.13, 113.34, 109.44, 107.68, 107.13, 105.37, 55.07, 45.80, 28.65, 28.28, 21.61, 15.16, 13.81; HRMS (EI) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 367.2008, found 367.2014.

**1-Cyclopentyl-4-[(3-methoxyphenyl)amino]-3-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (104)**



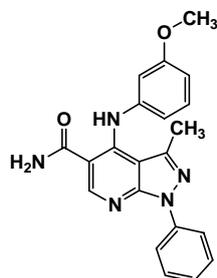
収率 27% in 6 steps: 淡褐色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.35$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 153-157 °C (1,4-dioxane-Et<sub>2</sub>O); IR (KBr) 3341, 2957, 1657, 1257, 1045; <sup>1</sup>H-NMR (300Hz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.91 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.18 (brs, 1H), 7.54 (brs, 1H), 7.19 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.75-6.60 (m, 3H), 5.23 (quintet,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.10-1.75 (m, 6H), 1.70 (s, 3H), 1.75-1.60 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  170.52, 160.14, 152.47, 149.34, 148.58, 144.65, 140.13, 130.11, 113.26, 109.24, 107.79, 107.20, 105.67, 56.19, 55.09, 31.59 (2C), 24.22 (2C), 15.39; HRMS (EI) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 365.1852, found 365.1862.

**1-Cyclohexyl-4-[(3-methoxyphenyl)amino]-3-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (105)**



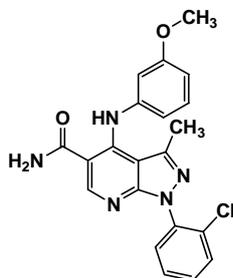
収率 46% in 6 steps: 白色無定形固体: TLC  $R_f=0.50$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); IR (KBr) 3346, 2933, 1656, 1261, 1046; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.54 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.73-6.66 (m, 3H), 5.90-5.70 (br, 2H), 4.78-4.68 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.05-1.85 (m, 6H), 1.80 (s, 3H), 1.75-1.20 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  170.51, 160.14, 151.97, 149.25, 148.57, 144.65, 139.96, 130.11, 113.25, 109.20, 107.84, 107.21, 105.53, 55.08, 54.63, 31.87 (2C), 25.12 (2C), 25.00, 15.33; HRMS (EI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 379.2008, found 379.2004.

**4-[(3-Methoxyphenyl)amino]-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (106)**



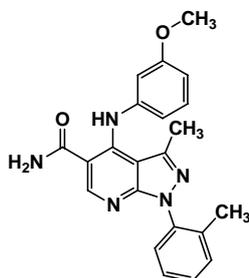
収率 43% in 6 steps: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.43$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1) ; mp 189-193 °C (MeOH); IR (KBr) 3396, 1659, 1593, 1229, 1037;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.56 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.12-8.09 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.78-6.69 (m, 3H), 5.90-5.70 (br, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.77 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  170.08, 160.22, 152.65, 150.13, 148.66, 144.60, 142.71, 138.59, 130.19, 128.79 (2C), 125.51, 120.48 (2C), 113.12, 109.53, 109.34, 107.60, 107.08, 55.15, 15.35; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$  373.1539, found 373.1535.

**1-(2-Chlorophenyl)-4-[(3-methoxyphenyl)amino]-3-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (107a)**



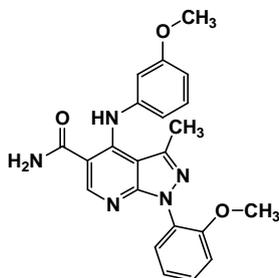
収率 16% in 6 steps: 褐色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.48$  (*n*-hexane/EtOAc, 1/3); mp 230-231 °C (*n*-hexane-EtOAc); IR (KBr) 3331, 1651, 1592, 1264, 1036;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.93 (brs, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.23 (brs, 1H), 7.70 (dd,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.66-7.49 (m, 4H), 7.25 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.78-6.67 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.78 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  170.21, 160.21, 153.98, 150.27, 148.64, 144.53, 142.80, 135.26, 131.12, 130.45, 130.25, 130.11, 129.92, 127.75, 113.23, 109.55, 109.00, 107.14, 106.04, 55.11, 15.29; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_2$  407.1149, found 407.1172.

**4-[(3-Methoxyphenyl)amino]-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (107b)**



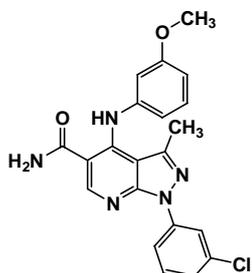
收率 29% in 6 steps: 淡褐色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.45$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); mp 133-136 °C (1,4-dioxane-Et<sub>2</sub>O); IR (KBr) 3188, 1654, 1587, 1296, 1151; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.95 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.21 (brs, 1H), 7.59 (brs, 1H), 7.45-7.30 (m, 4H), 7.24 (t,  $J=8.1$  Hz, 1H), 6.80-6.60 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.78 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  170.28, 160.20, 153.49, 150.08, 148.67, 144.59, 142.11, 136.81, 134.88, 130.58, 130.22, 128.46, 127.69, 126.20, 113.21, 109.49, 108.66, 107.06, 105.95, 55.11, 17.78, 15.28; HRMS (EI) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 387.1695, found 387.1698.

**1-(2-Methoxyphenyl)-4-[(3-methoxyphenyl)amino]-3-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (107c)**



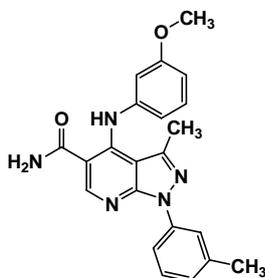
收率 40% in 6 steps: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.52$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); mp 205-206 °C (MeOH); IR (KBr) 3431, 1668, 1584, 1278, 1043; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.87 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.25-8.15 (br, 1H), 7.62-7.53 (br, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.74-6.66 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 1.77 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  170.34, 160.20, 154.78, 154.01, 149.96, 148.41, 144.71, 141.86, 130.20, 130.09, 129.01, 126.46, 120.16, 113.13, 112.50, 109.27, 108.68, 107.11, 105.98, 55.72, 55.12, 15.27; HRMS (EI) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 403.1644, found 403.1663.

**1-(3-Chlorophenyl)-4-[(3-methoxyphenyl)amino]-3-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (108a)**



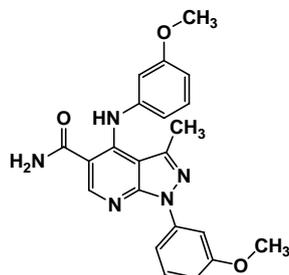
收率 30% in 6 steps: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.50$  (n-hexane/EtOAc, 1/1); mp 93-95 °C (n-hexane-EtOAc); IR (KBr) 3413, 1685, 1589, 1291, 1038;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.95 (brs, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.39 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.28 (brs, 1H), 8.22-8.18 (m, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.55 (dd,  $J = 8.1, 8.1$  Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.22 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.79-6.68 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.79 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169.98, 160.24, 152.92, 150.29, 148.78, 144.47, 143.51, 139.81, 133.13, 130.61, 130.23, 125.00, 119.45, 118.32, 113.22, 109.70, 109.63, 107.88, 107.19, 55.17, 15.37; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_2$  407.1149, found 407.1134.

**4-[(3-Methoxyphenyl)amino]-3-methyl-1-(3-methylphenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (108b)**



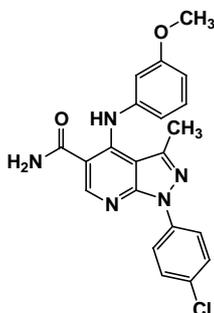
收率 34% in 6 steps: 褐色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.45$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); mp 133-140 °C (1,4-dioxane-Et $_2\text{O}$ ); IR (KBr) 3429, 2923, 1652, 1223, 1044;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.92 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.26 (brs, 1H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.67 (brs, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.21 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.80-6.65 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.80 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170.11, 160.22, 152.64, 150.11, 148.65, 144.62, 142.58, 138.55, 138.16, 130.20, 128.60, 126.19, 121.01, 117.74, 113.13, 109.52, 109.27, 107.55, 107.08, 55.15, 21.19, 15.32; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$  387.1695, found 387.1697.

**1-(3-Methoxyphenyl)-4-[(3-methoxyphenyl)amino]-3-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (108c)**



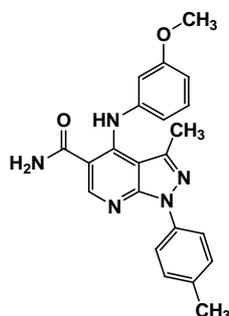
収率 11% in 6 steps: 褐色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.36$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); mp 88-89 °C (*n*-hexane-EtOAc); IR (KBr) 3424, 1656, 1594, 1285, 1043;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.92 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.35-8.20 (br, 1H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.73-7.60 (br, 1H), 7.42 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.22 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.75-6.68 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.80 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  170.05, 160.22, 159.37, 152.75, 150.13, 148.65, 144.59, 142.72, 139.71, 130.20, 129.65, 113.09, 112.56, 111.02, 109.53, 109.42, 107.73, 107.07, 106.17, 55.23, 55.15, 15.35; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$  403.1644, found 403.1638.

**1-(4-Chlorophenyl)-4-[(3-methoxyphenyl)amino]-3-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (109a)**



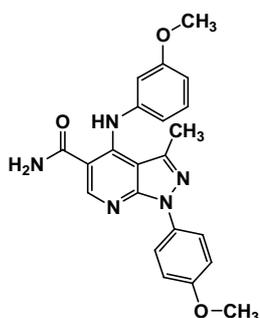
収率 13% in 6 steps: 褐色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.38$  (*n*-hexane/EtOAc, 1/1); mp 180-181 °C (*n*-hexane-EtOAc); IR (KBr) 3478, 1665, 1259, 1091, 1037;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.94 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.29 (brs, 1H), 8.26 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.69 (brs, 1H), 7.58 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.22 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.77-6.67 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.79 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  170.01, 160.23, 152.71, 150.20, 148.75, 144.51, 143.19, 137.49, 130.21, 129.35, 128.78 (2C), 121.62 (2C), 113.18, 109.64, 109.49, 107.72, 107.16, 55.16, 15.35; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_2$  407.1149, found 407.1156.

**4-[(3-Methoxyphenyl)amino]-3-methyl-1-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (109b)**



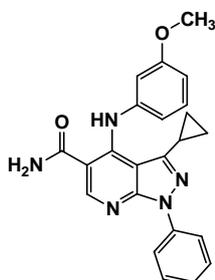
収率 36% in 6 steps: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.60$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); mp 131-133 °C (1,4-dioxane-Et<sub>2</sub>O); IR (KBr) 3364, 2925, 1655, 1383, 1044; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.91 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.26 (brs, 1H), 8.03 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.66 (brs, 1H), 7.31 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.21 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.75-6.67 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.79 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.65, 160.69, 152.30, 150.34, 148.43, 144.18, 143.82, 136.32, 135.91, 130.29, 129.46 (2C), 122.08 (2C), 114.49, 110.39, 108.28, 107.68, 107.51, 55.42, 21.15, 15.87; HRMS (EI) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 387.1695, found 387.1714.

**1-(4-Methoxyphenyl)-4-[(3-methoxyphenyl)amino]-3-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (109c)**



収率 37% in 6 steps: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.46$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); mp 205-207 °C (MeOH); IR (KBr) 3464, 2837, 1660, 1242, 1038; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.93 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.30-8.20 (br, 1H), 8.00 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.67-7.58 (br, 1H), 7.22 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.75-6.67 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.79 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  170.17, 160.20, 156.96, 152.26, 150.06, 148.66, 144.62, 142.06, 131.83, 130.17, 122.33 (2C), 113.94 (2C), 113.14, 109.45, 108.98, 107.14, 107.10, 55.29, 55.13, 15.29; HRMS (EI) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 403.1644, found 403.1638.

**3-Cyclopropyl-4-[(3-methoxyphenyl)amino]-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (110)**

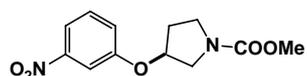


収率 66% in 6 steps: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.44$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); mp 159-163 °C (MeOH); IR (KBr) 3376, 1655, 1593, 1397, 1051;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.50 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.14-8.10 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.31-7.17 (m, 2H), 6.78-6.62 (m, 3H), 6.00-5.60 (br, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.37-1.25 (m, 1H), 0.90-0.81 (m, 2H), 0.53-0.48 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  170.03, 160.17, 152.42, 150.08, 148.16, 147.75, 144.51, 138.66, 130.15, 128.76 (2C), 125.47, 120.47 (2C), 112.43, 106.74, 109.07, 107.93, 105.97, 55.09, 10.54, 9.35 (2C); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$  399.1695, found 399.1717.

### 第3節 アニリン部位へのピロリジン環導入に関する合成

本論第2章第3節スキーム8に記載された化合物の合成

#### Methyl (3*S*)-3-(3-nitrophenoxy)pyrrolidine-1-carboxylate (122a)

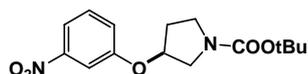


化合物 **121** (1.39 g, 9.98 mmol) を THF (50 mL) に溶解し、*N*-methoxycarbonyl-(*R*)-3-pyrrolidinol **152a** (1.59 g, 10.5 mmol)、PPh<sub>3</sub> (3.92 g, 15.0 mmol) および DEAD (6.6 mL, 15 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc, 2/1) で精製し、化合物 **122a** (3.29 g, 定量的収率) を無色オイルとして得た。

TLC  $R_f=0.36$  (*n*-hexane/EtOAc, 1/1);  $[\alpha]^{24}_D +19.6$  (c 0.30, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (neat) 2984, 1706, 1530, 1350, 1242, 1062; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.88-7.83 (m, 1H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 3.73 & 3.72 (s, 3H), 3.75-3.65 (m, 4H), 2.30-2.10 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 266.0903, found 266.0898.

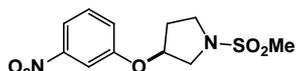
上記したエーテル **122a** の合成におけるピロリジノールを種々のピロリジノールに代え、同様の操作に付すことにより、化合物 **122b** を得た。

#### *tert*-Butyl (3*S*)-3-(3-nitrophenoxy)pyrrolidine-1-carboxylate (122b)



収率 75%: 淡褐色粉末: TLC  $R_f=0.48$  (*n*-hexane/EtOAc, 1/1);  $[\alpha]^{24}_D +22.1$  (c 0.25, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 2979, 1695, 1530, 1351, 1243; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.88-7.81 (m, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 5.01-4.92 (m, 1H), 3.73-3.40 (m, 4H), 2.28-2.10 (m, 2H), 1.50 (s, 9H); HRMS (EI) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 308.1372, found 308.1382.

#### (3*S*)-1-(Methylsulfonyl)-3-(3-nitrophenoxy)pyrrolidine (122c)



化合物 **122b** (750 mg, 2.40 mmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 mL) に溶解し、trifluoroacetic acid (2.5 mL) を加えて、0 で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、2N水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで

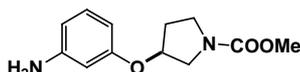
乾燥後、減圧下濃縮し、脱保護体 (500 mg) を無色オイルとして得た。

TLC  $R_f=0.29$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1).

脱保護体 (500 mg) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) に溶解し  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.40 mL, 2.9 mmol) および  $\text{MsCl}$  (0.20 mL, 2.6 mmol) を加え、0 で 1 時間撹拌した。反応混合物を水にあげ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、化合物 **122c** (691 mg, 定量的収率) を白色粉末として得た。

TLC  $R_f=0.78$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 5/1);  $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +18.8$  (c 0.53,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 2933, 1529, 1352, 1285, 1098;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90-7.80 (m, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 5.01-4.92 (m, 1H), 3.80-3.40 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.28-2.10 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  286.0623, found 286.0632.

### Methyl (3*S*)-3-(3-aminophenoxy)pyrrolidine-1-carboxylate (**123a**)

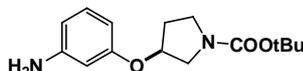


化合物 **122a** (3.29 g, 9.98 mmol) を  $\text{MeOH}$  (30 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.27 g) を加え、水素ガス雰囲気下、室温で 3 時間撹拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $n$ -hexane/ $\text{EtOAc}$ , 1/1) で精製し、化合物 **123a** (2.09 g, 8.83 mmol, 80% in 2 steps) を淡黄色オイルとして得た。

TLC  $R_f=0.59$  ( $\text{EtOAc}$ );  $[\alpha]^{26}_{\text{D}} +15.9$  (c 1.59,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (neat) 3451, 2954, 1695, 1292, 1064;  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.05 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.34-6.18 (m, 3H), 4.85 (m, 1H), 3.70 & 3.69 (s, 3H), 3.75-3.25 (m, 6H), 2.30-1.95 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$  236.1161, found 236.1167.

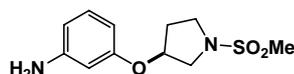
上記した化合物 **123a** の合成と同様の操作に付すことにより、化合物群 **123b-c** を得た。

### *tert*-Butyl (3*S*)-3-(3-aminophenoxy)pyrrolidine-1-carboxylate (**123b**)



収率 85%: 無色オイル: TLC  $R_f=0.31$  ( $n$ -hexane/ $\text{EtOAc}$ , 1/1);  $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +24.6$  (c 0.60,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (neat) 3454, 2979, 1734, 1256, 1063;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.10-7.00 (m, 1H), 6.31-6.20 (m, 3H), 4.90-4.80 (m, 1H), 3.90-3.20 (br, 2H), 3.65-3.40 (m, 4H), 2.22-2.00 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$  278.1630, found 278.1619.

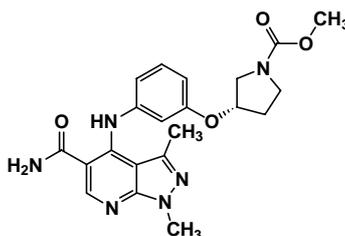
### 3-[[3-(3-(1-(Methylsulfonyl)pyrrolidin-3-yl)oxy)aniline]pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl]-amino}phenoxy)-1-pyrrolidinecarboxylate (123c)



収率 63% in 3 steps: 無色オイル: TLC  $R_f=0.52$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 5/1);  $[\alpha]^{25}_D +18.4$  (c 0.89,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (neat) 3307, 2983, 1734, 1237, 1026;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6.90 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.20-6.00 (m, 3H), 5.20-5.00 (br, 2H), 4.90-4.80 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 1H), 3.40-3.20 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.25-2.00 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  256.0882, found 256.0888.

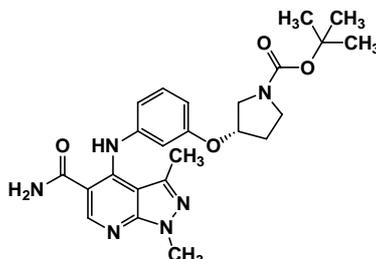
上記した化合物 59 の合成におけるアニリンを適切なアニリンに代え、同様の操作およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行うことにより、化合物 116, 117 および 118 を得た。

### Methyl (3*S*)-3-(3-[[5-(aminocarbonyl)-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-4-yl]-amino}phenoxy)-1-pyrrolidinecarboxylate (116)



収率 100%: 淡桃色無定形固体: TLC  $R_f=0.55$  ( $\text{AcOEt}/\text{MeOH}$ , 10/1);  $[\alpha]^{25}_D +17.2$  (c 0.22,  $\text{EtOH}$ ); IR (KBr) 3347, 2954, 1693, 1586, 1266;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.93 (brs, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.19 (brs, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.20 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.72-6.63 (m, 3H), 4.99 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.57 & 3.56 (s, 3H), 3.53-3.27 (m, 4H), 2.18-1.95 (m, 2H), 1.68 (s, 3H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4$  424.1859, found 424.1874.

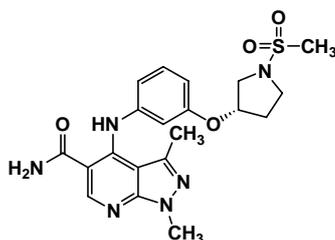
### *tert*-Butyl (3*S*)-3-(3-[[5-(aminocarbonyl)-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-4-yl]-amino}phenoxy)-1-pyrrolidinecarboxylate (117)



収率 100%: 淡桃色無定形固体: TLC  $R_f=0.35$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1);  $[\alpha]^{25}_D +22.1$  (c 0.25,  $\text{EtOH}$ ); IR (KBr) 3351, 2978, 1660, 1586, 1266;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.59 (s,

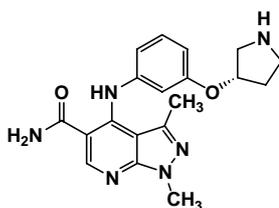
1H), 8.54 (s, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.78-6.63 (m, 3H), 6.00-5.70 (br, 2H), 4.85-4.79 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.60-3.40 (m, 4H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.46 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 170.49, 157.69, 153.27, 152.85, 149.62, 148.61, 144.76, 140.07, 130.26, 113.95, 110.98, 108.79, 107.63, 105.40, 79.05, 78.35, 51.05, 43.55, 33.15 (2C), 28.11 (3C), 15.01; HRMS (EI) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 466.2329, found 466.2300.

**1,3-Dimethyl-4-[(3-[(3*S*)-1-(methylsulfonyl)-3-pyrrolidinyl]oxy}phenyl)amino]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (118)**



収率 66%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.31$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9/1);  $[\alpha]^{25}_D +9.8$  (c 0.22, DMSO); mp 210-211 °C (MeOH); IR (KBr) 3425, 2927, 1656, 1335, 1151; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.93 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.25-8.15 (br, 1H), 7.60-7.45 (br, 1H), 7.21 (t,  $J=9.0$  Hz, 1H), 6.73-6.65 (m, 3H), 5.04-4.99 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.52 (dd,  $J=11.7, 4.2$  Hz, 1H), 3.40-3.25 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.22-2.00 (m, 2H), 1.68 (s, 3H); HRMS (EI) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S 444.1580, found 444.1575.

**1,3-Dimethyl-4-[(3-[(3*S*)-3-pyrrolidinyl]oxy}phenyl)amino]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide (119)**

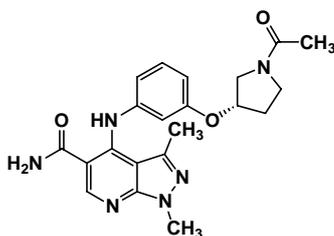


化合物 117 (289 mg, 0.651 mmol) EtOAc (10 mL) および MeOH (10 mL) の混合溶液に 10%塩化水素メタノール溶液 (3 mL) を加えて室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を飽和炭酸ナトリウム水溶液で pH11 に調整後、EtOAc で抽出した。抽出液を飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、化合物 119 (125 mg, 0.342 mmol, 53%) を白色結晶性粉末として得た。

TLC  $R_f=0.36$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH/AcOH, 10/2/1);  $[\alpha]^{25}_D -1.6$  (c 0.34, EtOH); mp 211-213 °C (EtOAc); IR (KBr) 3169, 2929, 1661, 1262, 1048; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.93 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.23-8.12 (br, 1H), 7.63-7.45 (br, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.70-6.60

(m, 3H), 4.80-4.75 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.31 (brs, 1H), 2.98-2.63 (m, 4H), 1.98-1.82 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.67 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170.52, 158.38, 152.85, 149.64, 148.73, 144.62, 140.18, 130.14, 113.43, 110.90, 108.49, 107.57, 105.38, 78.05, 52.82, 45.46, 33.16, 33.09, 14.99; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$  366.1804, found 366.1804.

**4-[(3-[[[(3*S*)-1-Acetyl-3-pyrrolidinyl]oxy]phenyl]amino]-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]-pyridine-5-carboxamide (120)**



化合物 **119** (417 mg, 1.14 mmol) を pyridine (10 mL) に溶解し、 $\text{Ac}_2\text{O}$  (0.11 mL, 1.2 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 20/1) で精製し、化合物 **120** (465 mg, 1.14 mmol, 100%) を黄色無定形固体として得た。

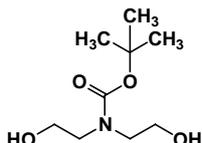
TLC  $R_f=0.26$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1);  $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +18.1$  (c 0.285, EtOH); IR (KBr) 3404, 2978, 1614, 1266, 1097;  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.61, 10.58 (s, 1H), 8.56, 8.55 (s, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 6.80-6.70 (m, 1H), 6.65-6.61 (m, 2H), 6.00-5.80 (br, 2H), 4.95-4.82 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.80-3.50 (m, 4H), 2.32-1.95 (m, 2H), 2.08, 2.04 (s, 3H), 1.79, 1.78 (s, 3H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3$  408.1910, found 408.1894.

### 第3章 ピペリジン類縁体の合成

#### 第1節 カルボン酸部位の変換に関する合成

本論第3章第1節スキーム9に記載された化合物の合成

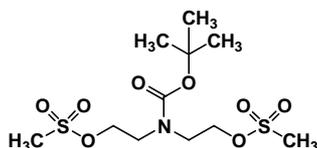
#### *tert*-Butyl bis(2-hydroxyethyl)carbamate (**134**)



Bis(2-hydroxyethyl)amine **133** (20.0 g, 190 mmol) のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) 溶液に、0 °C で Boc<sub>2</sub>O (45.6 g, 209 mmol) のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) 溶液を滴下し、0 °C で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc, 2/1 → 1/2 → 0/1) で精製し、化合物 **134** (41.0 g, 定量的収率) を無色オイルとして得た。

TLC *R<sub>f</sub>*=0.56 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 10/1); IR (neat) 3389, 1668, 1480, 1367; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.80 (s, 4H), 3.43 (s, 4H), 3.60-3.00 (br, 2H), 1.47 (s, 9H); HRMS (EI) calcd for C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> 205.1314, found 205.1312.

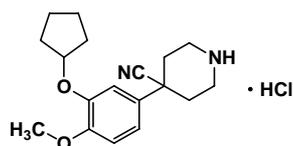
#### [(*tert*-Butoxycarbonyl)imino]diethane-2,1-diyl dimethanesulfonate (**135**)



化合物 **134** (7.85 g, 38.3 mmol) のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL) 溶液に、-78 °C でEt<sub>3</sub>N (16.0 mL, 115 mmol) およびMsCl (8.89 mL, 115 mmol) を滴下した。反応混合物を-78 °C で10分間攪拌後、水を加え、室温に昇温した。反応混合物をEtOAcで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、化合物 **135** (13.2 g, 36.6 mmol, 95 % in 2 steps) を淡黄色オイルとして得た。本化合物は容易に分解し、また毒性が懸念されるため、迅速に次反応に用いられた。

TLC *R<sub>f</sub>*=0.64 (EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.40-4.25 (m, 4H), 3.62 (brt, *J* = 5.4 Hz, 4H), 3.04 (s, 6H), 1.48 (s, 9H).

#### 4-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]piperidine-4-carbonitrile hydrochloride (**137**)



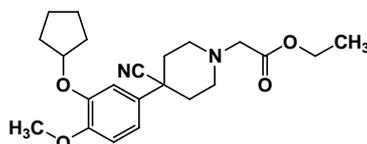
(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)acetonitrile **9** (2.50 g, 10.8 mmol) の THF (150 mL) 溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$  で LiHMDS (1.0 M solution in THF, 24.0 mL, 24.0 mmol) を滴下し、 $-78^{\circ}\text{C}$  で 20 分間撹拌した。反応混合物に、化合物 **135** (2.17 g, 6.00 mmol) の THF (50 mL) 溶液を滴下し、室温まで昇温後、1.5 時間撹拌した。反応混合物を氷水および飽和食塩水で希釈後、EtOAc で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/Et<sub>2</sub>O, 2/1 1/2 0/1) で精製し、分離困難な不純物を含む化合物 **136** (1.71 g) を黄色オイルとして得た。

TLC  $R_f=0.56$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1).

化合物 **136** (1.71 g) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 溶液に室温で、PhSMe (5 mL) および CF<sub>3</sub>COOH (3.0 mL) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を 1N 水酸ナトリウム水溶液で希釈し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣に 4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (1.4 mL) を加え、減圧下濃縮した。残渣に Et<sub>2</sub>O を加え、析出した固体をろ過し、化合物 **137** (971 mg, 2.89 mmol, 48 % in 2 steps) を白色粉末として得た。

TLC  $R_f=0.33$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 10/1); IR (KBr) 3431, 2958, 2797, 2715, 2530, 2468, 2233, 1731, 1590, 1518, 1447, 1418, 1361, 1259, 1147, 1082, 1026; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.02 (brs, 2H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.88 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.50-3.30 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 6H), 1.80-1.60 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 300.1838, found 300.1839.

#### Ethyl {4-cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl}acetate (**138**)

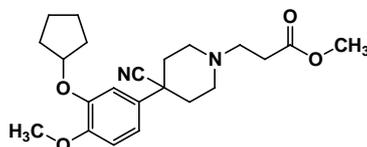


化合物 **137** (300 mg, 0.893 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (246 mg, 246 mg, 1.79 mmol)、DMF (4.0 mL) および BrCH<sub>2</sub>COOEt (0.15 mL, 1.3 mmol) の混合物を室温で 20 時間撹拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc,

2/1 1/1 0/1) で精製し、化合物 **138** (341 mg, 0.883 mmol, 99%) を無色オイルとして得た。

TLC  $R_f=0.36$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (neat) 2959, 2233, 1748, 1258, 1029;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.10-6.95 (m, 2H), 6.86 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.22 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.75-2.55 (m, 2H), 2.30-2.05 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 6H), 1.80-1.50 (m, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$  386.2206, found 386.2199.

**Methyl 3-{4-cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl}propanoate (139)**

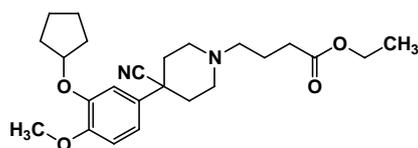


化合物 **137** (450 mg, 1.34 mmol) の THF (5.0 mL) 溶液に、 $\text{Et}_3\text{N}$  (0.38 mL, 2.7 mmol) および  $\text{CH}_2=\text{CHCOOMe}$  (0.36 mL, 4.0 mmol) を加えて、45 °C で 1 日撹拌した。反応混合物を室温に冷却後、水にあげ、EtOAc で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc, 1/1) で精製し、化合物 **139** (450 mg, 1.17 mmol, 87%) を無色オイルとして得た。

TLC  $R_f=0.42$ , (*n*-hexane/EtOAc, 2/3); IR (neat) 2957, 2235, 1734, 1258, 1038;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.02-6.97 (m, 2H), 6.87-6.83 (m, 1H), 4.83-4.76 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.81 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.59-2.49 (m, 2H), 2.55 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.12-2.02 (m, 4H), 2.02-1.76 (m, 6H), 1.70-1.50 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$  386.2206, found 386.2221.

上記した化合物 **138** の合成におけるプロモ酢酸エチルを種々のアルキルハライドに代え、同様の操作に付すことにより、化合物 **140** を得た。

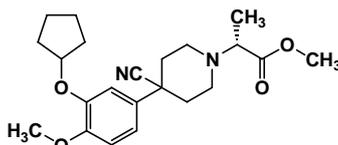
**Ethyl 4-{4-cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl}butanoate (140)**



収率 85% : 無色オイル : TLC  $R_f=0.48$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/3 ; IR (neat) 2934, 2234, 1732, 1255, 1035;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.02-6.98 (m, 2H), 6.87-6.84 (m, 1H),

4.83-4.76 (m, 1H), 4.15 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.52-2.43 (m, 4H), 2.36 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.12-2.03 (m, 4H), 2.01-1.76 (m, 8H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.27 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); HRMS (EI) calcd for  $C_{24}H_{34}N_2O_4$  414.2519, found 414.2512.

**Methyl (2*R*)-2-[4-cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl]-propanoate (141)**

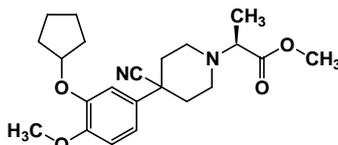


アルゴン雰囲気下、0 °Cにおいてmethyl (*S*)-(-)-lactate (0.34 mL, 3.7 mmol)を $CH_2Cl_2$  (3.0 mL)に溶解した後、 $Tf_2O$  (0.66 mL, 3.9 mmol)および2,6-lutidine (0.46 mL, 3.9 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に、化合物 **137** (400 mg, 1.19 mmol)の $CH_2Cl_2$  (2.5 mL)溶液および $Et_3N$  (0.36 mL, 2.4 mmol)を順次加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、分液した。水層をEtOAcで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc, 3/1)で精製し、化合物 **141** (492 mg, 定量的収率)を無色オイルとして得た。

TLC  $R_f=0.90$  ( $CHCl_3/MeOH$ , 9/1);  $[\alpha]^{26}_D +8.2$  (c 0.16, MeOH); IR (neat) 2957, 2235, 1730, 1252, 1038;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.05-6.97 (m, 2H), 6.87-6.83 (m, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.39 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.85-2.68 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 4H), 2.00-1.75 (m, 6H), 1.65-1.45 (m, 2H), 1.35 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H); HRMS (EI) calcd for  $C_{22}H_{30}N_2O_4$  386.2206, found 386.2224.

上記した化合物 **141**の合成におけるmethyl (*S*)-(-)-lactateをmethyl (*R*)-(+)-lactateに代え、同様の操作に付すことにより、化合物 **142**を得た。

**Methyl (2*S*)-2-[4-cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl]-propanoate (142)**

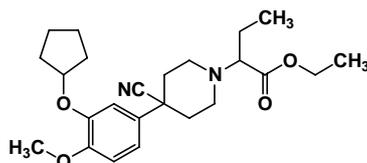


定量的収率: 無色オイル: TLC  $R_f=0.90$  ( $CHCl_3/MeOH$ , 9/1);  $[\alpha]^{26}_D -8.5$  (c 0.33, MeOH); IR (neat) 2957, 2235, 1730, 1252, 1038;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.05-6.97 (m, 2H), 6.87-6.83 (m, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.39 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H),

3.10-2.95 (m, 2H), 2.85-2.68 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 4H), 2.00-1.75 (m, 6H), 1.65-1.45 (m, 2H), 1.35 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H); HRMS (EI) calcd for  $C_{22}H_{30}N_2O_4$  386.2206, found 386.2188.

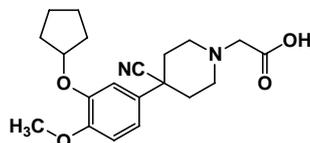
上記した化合物 **138** の合成におけるプロモ酢酸エチルを種々のアルキルハライドに代え、同様の操作に付すことにより、化合物 **143** を得た。

#### Ethyl 2-[4-cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl]butanoate (**143**)



定量的収率: 無色オイル: TLC  $R_f=0.55$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (neat) 2975, 2234, 1740, 1261, 1027;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.02-6.98 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 1H), 4.83-4.76 (m, 1H), 4.24 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.16-3.10 (m, 1H), 3.04-2.95 (m, 2H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 4H), 2.00-1.54 (m, 10H), 1.26 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.95 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).

#### 4-Cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl]acetic acid (**125a**)

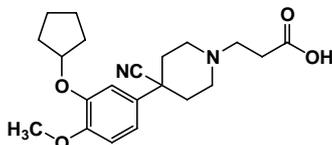


化合物 **138** (330 mg, 0.855 mmol)、EtOH (5.0 mL) および 2N水酸化ナトリウム水溶液 (0.86 mL, 1.7 mmol) の混合物を室温で 35 分間攪拌した。反応混合物を 2N塩酸 (0.86 mL, 1.71 mmol) で中和後、tolueneで共沸した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ , 10/2/0.1) で精製し、化合物 **125a** (278 mg, 0.777 mmol, 91%) を白色結晶性粉末として得た。

TLC  $R_f=0.22$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ , 10/1/0.2); mp 183-185 °C (MeOH- $\text{H}_2\text{O}$ ); IR (KBr) 3446, 2233, 1721, 1260, 1025;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.10-7.00 (m, 2H), 6.88 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.30-4.00 (br, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 2H), 2.05-1.75 (m, 6H), 1.70-1.55 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.00, 150.05, 147.92, 130.29, 121.10, 117.50, 112.56, 112.01, 80.71, 59.00, 56.10, 50.85 (2C), 41.36, 34.68 (2C), 32.85 (2C), 24.16 (2C); HRMS (EI) calcd for  $C_{20}H_{26}N_2O_4$  358.1893, found 358.1901.

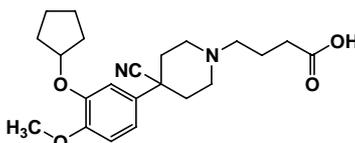
上記した化合物 125a の合成と同様の操作に付すことにより、化合物群 126a-130a を得た。

**3-{4-Cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl}propanoic acid (126a)**



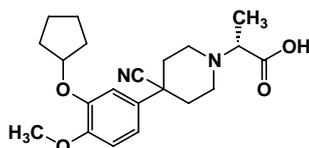
収率 50%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.43$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); mp 143-145 °C (*n*-hexane-Et<sub>2</sub>O-EtOAc); IR (KBr) 3431, 2231, 1731, 1258, 1026; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.03-6.95 (m, 3H), 4.87-4.80 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.31 (brs, 1H), 3.24-3.19 (m, 2H), 2.96-2.85 (m, 2H), 2.66-2.53 (m, 4H), 2.27-2.20 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 4H), 1.63-1.48 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  172.55, 149.22, 146.92, 131.62, 121.81, 117.45, 112.33, 112.15, 79.54, 55.57, 52.43, 49.89 (2C), 40.63, 34.55 (2C), 32.16 (2C), 30.82, 23.55 (2C); HRMS (EI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 372.2049, found 372.2038.

**4-{4-Cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl}butanoic acid (127a)**



収率 77%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.55$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 8/1); mp 163-166 °C (*n*-hexane-EtOAc); IR (KBr) 3449, 2236, 1744, 1255, 1025; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.03-6.94 (m, 3H), 4.87-4.81 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.31 (br, 1H), 3.01-2.96 (m, 2H), 2.44-2.38 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 4H), 2.13-2.08 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.76-1.63 (m, 6H), 1.62-1.54 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  174.08, 149.13, 146.85, 132.19, 122.15, 117.46, 112.42, 112.15, 79.53, 56.73, 55.55, 50.22 (2C), 41.20, 35.37 (2C), 32.15 (2C), 31.69, 23.54 (2C), 21.59; HRMS (EI) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 386.2206, found 386.2224.

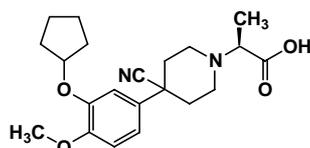
**(2*R*)-2-{4-Cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl}propanoic acid (128a)**



収率 54% in 2 steps: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.20$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1);  $[\alpha]^{30}_D +10.69$  (c

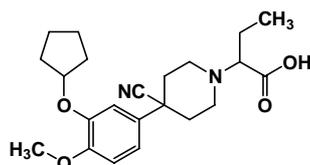
0.305, DMSO); mp 112-115 °C (MeOH-H<sub>2</sub>O); IR (KBr) 3453, 2232, 1617, 1261, 1023; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.10-7.00 (m, 2H), 6.90-6.85 (m, 1H), 4.88-4.80 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.50 (brq, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.28-3.04 (m, 3H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.50-2.15 (m, 5H), 2.05-1.80 (m, 6H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.48 (brd, *J* = 7.0 Hz, 3H); HRMS (EI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 372.2049, found 372.2035.

**(2*S*)-2-(4-Cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl)propanoic acid (129a)**



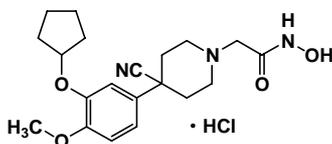
收率 91% in 2 steps: 白色結晶性粉末: TLC *R*<sub>f</sub>=0.20 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9/1); [ $\alpha$ ]<sup>30</sup><sub>D</sub> -10.40 (c 0.245, DMSO); mp 112-115 °C (MeOH-H<sub>2</sub>O); IR (KBr) 3443, 2231, 1616, 1262, 1023; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.10-7.00 (m, 2H), 6.90-6.80 (m, 1H), 4.86-4.58 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.34- 3.20 (m, 2H), 3.14-3.02 (m, 1H), 3.00-2.86 (m, 1H), 2.50-1.75 (m, 11H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.45 (br.d, *J* = 7.0 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 173.81, 149.11, 146.84, 132.37, 122.11, 117.49, 112.43, 112.20, 79.56, 61.91, 55.56, 47.76 (2C), 41.45, 35.89 (2C), 32.14 (2C), 23.51 (2C), 14.28; HRMS (EI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 372.2049, found 372.2060.

**2-(4-Cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl)butanoic acid (130a)**



收率 60% in 2 steps: 白色結晶性粉末: TLC *R*<sub>f</sub>=0.52 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9/1); mp 183-184 °C (EtOH-H<sub>2</sub>O); IR (KBr) 3457, 2231, 1619, 1262, 1022; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.02-6.93 (m, 3H), 4.87-4.80 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.31 (br, 1H), 3.05 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.97-2.86 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.99-1.80 (m, 4H), 1.75-1.63 (m, 6H), 1.63-1.51 (m, 2H), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 172.47, 149.10, 146.82, 132.37, 122.13, 117.49, 112.44, 112.16, 79.55, 68.20, 55.55, 48.97 (2C), 41.51, 36.02 (2C), 32.16 (2C), 23.54 (2C), 21.79, 10.79; HRMS (EI) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 386.2206, found 386.2191.

**2-{4-Cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl}-*N*-hydroxyacetamide hydrochloride (125b)**



化合物 **125a** ( 239 mg, 0.668 mmol )、EDC · HCl ( 192 mg, 1.00 mmol )、HOBT ( 135 mg, 1.00 mmol )、DMF( 4.0 mL )および(1-methoxy-1-methylethyl)oxyamine (351 mg, 3.34 mmol)の混合物を室温で3時間撹拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( *n*-hexane/EtOAc, 1/1 0/1 ) で精製し、ヒドロキサム酸保護体 ( 289 mg, 0.649 mmol, 97 % ) を淡黄色オイルとして得た。

TLC  $R_f=0.26$  (EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.94 (brs, 1H), 7.05-6.90 (m, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 2H), 2.10-1.75 (m, 8H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.46 (s, 6H).

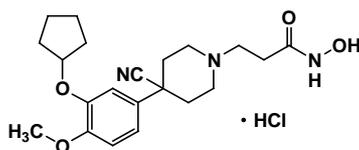
ヒドロキサム酸保護体 ( 280 mg, 0.629 mmol )、MeOH ( 3.0 mL )および2N塩酸 ( 0.35 mL, 0.69 mmol ) の混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物をtolueneと共沸した。残渣を $i\text{Pr}_2\text{O}$ および少量のMeOHで粉碎ろ過し、化合物 **125b** ( 189 mg, 0.462 mmol, 73 % ) を白色結晶性粉末として得た。

TLC  $R_f=0.38$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 194 °C ( $i\text{Pr}_2\text{O}$ -MeOH); IR (KBr) 3295, 2251, 1692, 1264, 1044;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, pyridine- $d_5$  +  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.09 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.08 (brs, 3H), 4.75 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.02 (brd,  $J = 14.4$  Hz, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.20-1.95 (m, 4H), 2.00-1.65 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  160.58, 149.60, 147.14, 130.28, 121.03, 117.57, 112.33, 112.14, 79.76, 55.70, 54.12, 50.50, 49.91 (2C), 32.67 (2C), 32.25 (2C), 23.64 (2C); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$  373.2002, found 373.1996.

Anal. calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$ : C, 58.60; H, 6.89; N, 10.25. found: C, 58.48; H, 6.98; N, 10.29.

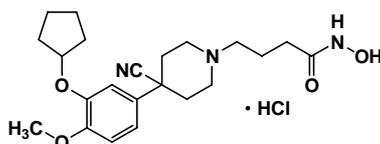
上記した化合物 **125b** の合成と同様の操作に付すことにより、化合物群 **126b-130b** を得た。

**3-{4-Cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl}-*N*-hydroxypropanamide hydrochloride (126b)**



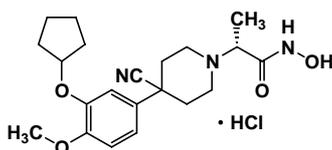
收率 35% in 2 steps: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.52$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); mp 179-183 °C ( $\text{Et}_2\text{O}-\text{MeOH}$ ); IR (KBr) 3466, 2243, 1670, 1247, 1025;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, pyridine- $d_5$  +  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.23 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.53 (brs, 3H), 4.86-4.79 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.37-3.28 (m, 2H), 3.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.93-2.83 (m, 2H), 2.85 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.59-2.48 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 4H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.54-1.41 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  165.46, 149.58, 147.19, 130.50, 120.97, 117.41, 112.27, 112.21, 79.75, 55.70, 51.84, 51.26, 49.64 (2C), 32.77 (2C), 32.25 (2C), 27.00, 23.65 (2C); HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4$  388.2236, found 388.2246.

**4-(4-Cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl)-*N*-hydroxybutanamide hydrochloride (127b)**



收率 71% in 2 steps: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.63$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); mp 138-140 °C ( $\text{Et}_2\text{O}-\text{MeOH}$ ); IR (KBr) 3437, 2246, 1656, 1243, 1036;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, pyridine- $d_5$  +  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J = 8.7, 2.6$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.04 (brs, 3H), 4.89-4.83 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.32-3.28 (m, 2H), 2.90-2.63 (m, 6H), 2.46 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.26-2.14 (m, 4H), 1.92-1.85 (m, 4H), 1.80-1.66 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 2H); HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$  402.2393, found 402.2393.

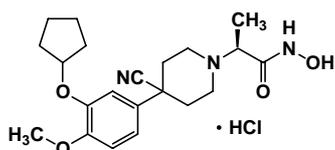
**(2*R*)-2-(4-Cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl)-*N*-hydroxypropanamide hydrochloride (128b)**



收率 75% in 2 steps: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.45$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1);  $[\alpha]^{30}_{\text{D}} +8.8$  (c 0.37,  $\text{DMSO}$ ); mp 172-176 °C ( $i\text{-Pr}_2\text{O}-\text{MeOH}$ ); IR (KBr) 3371, 2232, 1665, 1259, 1067;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, pyridine- $d_5$  +  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.08-7.00 (m, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.85 (d,  $J$

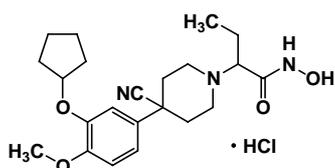
= 8.7 Hz, 1H), 5.95-5.50 (m, 3H), 4.80-4.72 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.38-3.25 (m, 1H), 3.08- 2.98 (m, 2H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 4H), 1.95-1.65 (m, 6H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.43 (brd,  $J = 6.6$  Hz, 3H); HRMS (EI) calcd for  $C_{21}H_{29}N_3O_4$  387.2158, found 387.2158.

**(2*S*)-2-{4-Cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl}-*N*-hydroxypropanamide hydrochloride (129b)**



収率 44% in 2 steps: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.45$  ( $CHCl_3/MeOH$ , 9/1);  $[\alpha]^{30}_D -8.7$  (c 0.15, DMSO); mp 172-176 °C (*i*-Pr<sub>2</sub>O-MeOH); IR (KBr) 3370, 2232, 1685, 1259, 1016; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, pyridine-*d*<sub>5</sub> + CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.11 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J = 2.1, 8.7$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.80-6.20 (m, 3H), 4.80-4.72 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.40 (brq,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.14-3.02 (m, 2H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 4H), 1.95-1.65 (m, 6H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.41 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  163.33, 149.49, 147.08, 130.11, 120.73, 117.31, 112.19, 112.01, 79.63, 59.80, 55.59, 48.42, 46.05 (2C), 32.55 (2C), 32.16 (2C), 23.54 (2C), 13.83; HRMS (EI) calcd for  $C_{21}H_{29}N_3O_4$  387.2158, found 387.2164.

**2-{4-Cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl}-*N*-hydroxybutanamide hydrochloride (130b)**

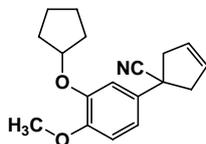


収率 56% in 2 steps: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.54$  ( $CHCl_3/MeOH$ , 9/1); mp 195-199 °C (Et<sub>2</sub>O-MeOH); IR (KBr) 3438, 2239, 1672, 1258, 1032; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, pyridine-*d*<sub>5</sub> + CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.20 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.35 (brs, 3H), 4.83-4.76 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.34-3.15 (m, 4H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.27-2.00 (m, 5H), 1.95-1.62 (m, 7H), 1.54-1.39 (m, 2H), 0.99 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  162.36, 149.50, 147.06, 130.25, 120.74, 117.31, 112.19, 112.03, 79.64, 65.51, 55.59, 48.86 (2C), 46.41, 32.95 (2C), 32.15(2C), 23.54 (2C), 20.43, 9.69; HRMS (EI) calcd for  $C_{22}H_{31}N_3O_4$  401.2315, found 401.2318.

Anal. calcd for  $C_{22}H_{31}N_3O_4 \cdot HCl$ : C, 60.33; H, 7.36; N, 9.59. found: C, 60.50; H, 7.46; N, 9.42.

本論第3章第1節スキーム10に記載された化合物の合成

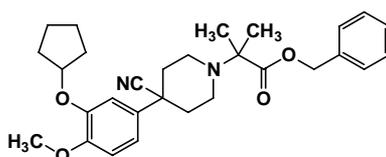
### 1-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]cyclopent-3-ene-1-carbonitrile (144)



アルゴン雰囲気下、[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]acetonitrile **9** (4.00 g, 17.3 mmol)を THF(75 mL)に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  で、LiHMDS (1.0 M solution in THF, 40.4 mL, 40.4 mmol)を滴下し、1時間攪拌した。反応混合物に *cis*-1,4-dichloro-2-butene **148** (1.20 mL, 11.5 mmol)を滴下し、 $-78^{\circ}\text{C}$  のまま1.5時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈後、EtOAcで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc, 8/1)で精製し、化合物 **144** (3.05 g, 10.8 mmol, 94%)を黄色オイルとして得た。

TLC  $R_f=0.39$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (neat) 2924, 2233, 1264, 1016;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.00-6.95 (m, 2H), 6.82 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.35-3.20 (m, 2H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.00-1.75 (m, 6H), 1.70-1.55 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  283.1572, found 283.1587.

### Benzyl 2-{4-cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl}-2-methylpropanoate (146)



化合物 **144** (460 mg, 1.63 mmol)を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL)に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  で、オゾンを経過させた後、 $\text{PPh}_3$  (513 mg, 1.96 mmol)を加え、 $-78^{\circ}\text{C}$  で30分間攪拌した。反応混合物を室温で1時間攪拌後、減圧下濃縮し、化合物 **145** (1.27 g, 定量的収率)を淡黄色オイルとして得た。得られたアルデヒド **145** は精製せずに次の反応に用いた。

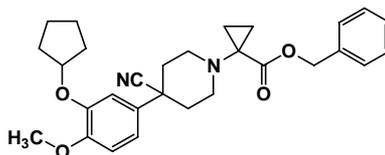
アルデヒド **145** (1.27 g)およびbenzyl 2-amino-2-methylpropanoate **149a** (374 mg, 1.63 mmol)のdichloroethane(10 mL)溶液に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (1.03 g, 4.88 mmol)およびAcOH (0.56 mL, 9.8 mmol)を順次加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾

乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc, 4/1) で精製し、化合物 **146** (196 mg, 0.412 mmol, 25% in 2 steps) を淡黄色オイルとして得た。

TLC  $R_f=0.62$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (neat) 2958, 2232, 1726, 1256, 1029;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45-7.30 (m, 5H), 7.05-6.95 (m, 2H), 6.85 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 4H), 2.05-1.80 (m, 6H), 1.80-1.50 (m, 2H), 1.38 (s, 6H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$  476.2675, found 476.2684.

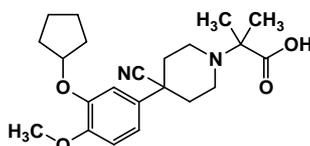
上記した化合物 **146** の合成と同様の操作に付すことにより、化合物 **147** を得た。

**Benzyl 1-{4-cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl}-cyclopropanecarboxylate (147)**



収率 20% in 2 steps: 淡黄色オイル: TLC  $R_f=0.50$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (neat) 2955, 2232, 1721, 1257, 1029;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50-7.30 (m, 5H), 7.00 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.98 (dd,  $J = 9.0, 2.1$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.65-3.50 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 2.00-1.75 (m, 8H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H), 1.00-0.95 (m, 2H).

**2-{4-Cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl}-2-methylpropanoic acid (131a)**



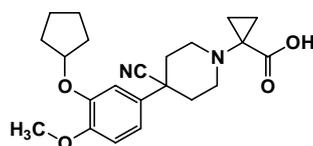
化合物 **146** (180 mg, 0.378 mmol) を MeOH (4.0 mL) および THF (4.0 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (20 mg) を加え、水素ガス雰囲気下、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ , 10/2/0.1) で精製し、化合物 **131a** (140 mg, 0.363 mmol, 96%) を白色結晶性粉末として得た。

TLC  $R_f=0.34$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 215-216 °C (MeOH- $\text{H}_2\text{O}$ ); IR (KBr) 3571, 2238, 1626, 1257, 1063;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.05-6.90 (m, 3H), 4.84 (m, 1H), 3.74

(s, 3H), 3.80-3.00 (br, 1H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.25 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  174.73, 149.15, 146.83, 132.18, 122.08, 117.55, 112.42, 112.22, 79.58, 62.59, 55.55, 44.16 (2C), 41.47, 36.01 (2C), 32.15 (2C), 23.51 (2C), 22.42 (2C); HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4$  387.2284, found 387.2289.

上記した化合物 **131a** の合成と同様の操作に付すことにより、化合物 **132a** を得た。

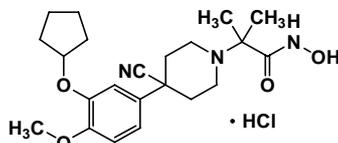
**1-{4-Cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl}cyclopropane-carboxylic acid (**132a**)**



収率 93%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.45$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 185-187 °C ( $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ ); IR (KBr) 3440, 2236, 1725, 1259, 1027;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.29 (brs, 1H), 7.05-6.90 (m, 3H), 4.82 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.45-3.30 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 2H), 2.00-1.60 (m, 8H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.25-1.10 (m, 2H), 0.95-0.80 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  174.67, 149.05, 146.78, 132.68, 122.17, 117.47, 112.49, 112.18, 79.56, 55.54, 46.31 (2C), 45.02, 41.44, 36.51 (2C), 32.15 (2C), 23.51 (2C), 18.27 (2C); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$  384.2046, found 384.2032.

スキーム 9 に示した化合物 **125b** の合成と同様の操作に付すことにより、化合物群 **131b-132b** を得た。

**2-{4-Cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl}-*N*-hydroxy-2-methylpropanamide hydrochloride (**131b**)**

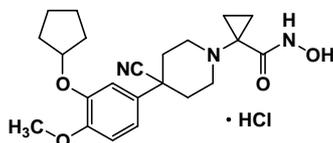


収率 62% in 2 steps: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.38$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 201-205 °C ( $i\text{-Pr}_2\text{O-MeOH}$ ); IR (KBr) 3423, 2237, 1677, 1248, 1028;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, pyridine- $d_5$  +  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.14 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.95 (brs, 3H), 4.72 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 4H), 2.00-1.70 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.39 (s, 6H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$  401.2315, found 401.2331.

Anal. calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ : C, 57.95; H, 7.52; N, 9.22. found: C, 58.32; H,

7.27; N, 9.24.

**1-{4-Cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl}-*N*-hydroxycyclopropanecarboxamide hydrochloride (132b)**



收率 84% in 2 steps: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.45$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 159-163 °C (*i*-Pr<sub>2</sub>O-MeOH); IR (KBr) 3437, 2240, 1662, 1257, 1027; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, pyridine-*d*<sub>5</sub> + CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.12 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.90-6.00 (br, 3H), 4.75 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 4H), 2.00-1.60 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.10-1.00 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  163.42, 149.35, 147.09, 130.76, 120.97, 117.33, 112.10 (2C), 79.59, 55.59, 48.61 (2C), 46.65 (2C), 33.15 (2C), 32.18 (2C), 23.56 (2C), 12.02 (2C); HRMS (EI) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 399.2158, found 399.2156.

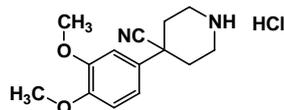
Anal. calcd for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>•HCl•H<sub>2</sub>O: C, 58.21; H, 7.11; N, 9.26. found: C, 58.48; H, 7.24; N, 9.08.

## 第2節 芳香環3位の変換に関する合成

### 本論第3章第2節スキーム11に記載された化合物の合成

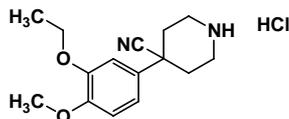
スキーム9に示した化合物137の合成におけるシクロペンチルエーテルを適切なカテコールエーテルに代え、同様の操作に付すことにより、化合物群157a-eを得た。

#### 4-[3,4-Dimethoxyphenyl]piperidine-4-carbonitrile hydrochloride (157a)



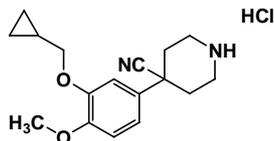
収率 34% in 2 steps: 白色粉末: TLC  $R_f=0.23$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ , 10/1/0.2); IR (KBr) 3449, 2230, 1733, 1265, 1026;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.00 (brs, 2H), 7.08 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.50-3.30 (m, 2H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$  246.1368, found 246.1369.

#### 4-[3-Ethoxy-4-methoxyphenyl]piperidine-4-carbonitrile hydrochloride (157b)



収率 45% in 2 steps: 白色粉末: TLC  $R_f=0.30$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); IR (KBr) 3437, 2946, 2221, 1262, 1041;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.05-9.95 (m, 2H), 7.08-7.04 (m, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.15 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.29-2.25 (m, 2H), 1.48 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$  260.1525, found 260.1534.

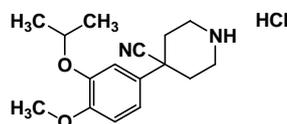
#### 4-[3-Cyclopropylmethoxy-4-methoxyphenyl]piperidine-4-carbonitrile hydrochloride (157c)



収率 61% in 2 steps: 白色粉末: TLC  $R_f=0.42$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ , 10/1/0.2); IR (KBr) 3435, 2933, 2231, 1259, 1045;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.50-9.00 (br, 2H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.90 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.45-3.30 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 2H), 1.34 (m, 1H),

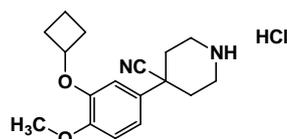
0.75-0.55 (m, 2H), 0.45-0.30 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 286.1681, found 286.1693.

#### 4-[3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl]piperidine-4-carbonitrile hydrochloride (157d)



収率 29% in 2 steps: 白色粉末: TLC  $R_f=0.42$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH/AcOH, 10/1/0.2); IR (KBr) 3443, 2982, 2229, 1257, 1045; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.40-9.60 (br, 2H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.90 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.58 (septet,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 2H), 1.38 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H); HRMS (EI) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 274.1681, found 274.1675.

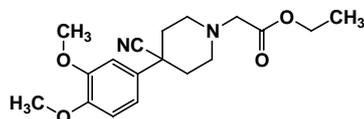
#### 4-[3-Cyclobutyloxy-4-methoxyphenyl]piperidine-4-carbonitrile hydrochloride (157e)



収率 60% in 2 steps: 白色粉末: TLC  $R_f=0.31$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9/1); IR (KBr) 3456, 2939, 2234, 1246, 1082; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.20-9.80 (m, 2H), 7.10-7.00 (m, 1H), 6.90-6.85 (m, 2H), 4.70 (quintet,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.45-3.30 (m, 2H), 2.78-2.60 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.35-2.15 (m, 4H), 1.95-1.60 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 286.1681, found 286.1685.

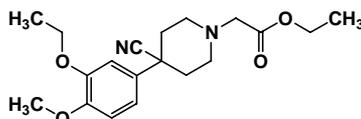
スキーム 9 に示した化合物 138 の合成と同様の操作に付すことにより、化合物群 158a-e を得た。

#### Ethyl [4-cyano-4-(3,4-dimethoxyphenyl)piperidin-1-yl]acetate (158a)



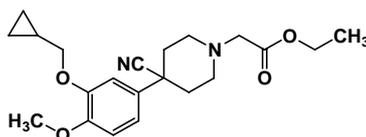
収率 97%: 淡黄色粉末: TLC  $R_f=0.33$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (KBr) 2933, 2233, 1744, 1259, 1027; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.06 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.22 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H); HRMS (EI) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 332.1736, found 332.1738.

**Ethyl [4-cyano-4-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)piperidin-1-yl]acetate (158b)**



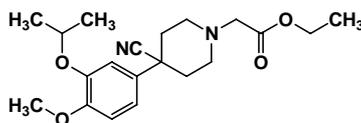
収率 100%: 淡黄色オイル: TLC  $R_f=0.50$  (EtOAc); IR (neat) 2979, 2233, 1745, 1258, 1029;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30-6.95 (m, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.22 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.10 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.13-3.05 (m, 2H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.26-2.15 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.47 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.30 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$  346.1893, found 346.1879.

**Ethyl {4-cyano-4-[3-(cyclopropylmethoxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl}acetate (158c)**



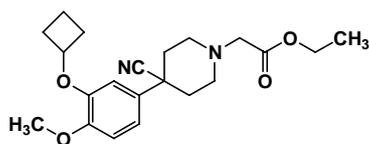
収率 93%: 淡黄色オイル: TLC  $R_f=0.36$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (neat) 2933, 2233, 1745, 1257, 1024;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.05 (dd,  $J = 8.7, 2.7$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.22 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.40-1.20 (m, 1H), 0.70-0.60 (m, 2H), 0.40-0.30 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$  372.2049, found 372.2035.

**Ethyl [4-cyano-4-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)piperidin-1-yl]acetate (158d)**



収率 93%: 淡黄色オイル: TLC  $R_f=0.34$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (neat) 2977, 2233, 1745, 1258, 1029;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.10-7.00 (m, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.54 (septet,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.22 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.37 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H), 1.30 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$  360.2049, found 360.2044.

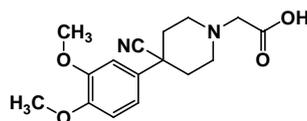
**Ethyl {4-cyano-4-[3-(cyclobutylloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl}acetate (158e)**



収率 99%: 淡黄色オイル: TLC  $R_f=0.95$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); IR (neat) 2938, 2233, 1746, 1259, 1029;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.02-7.00 (m, 1H), 6.90-6.80 (m, 2H), 4.67 (quintet,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.22 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.12-3.05 (m, 2H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.55-2.43 (m, 2H), 2.33-2.00 (m, 6H), 1.93-1.78 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 1H), 1.30 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$  372.2049, found 372.2026.

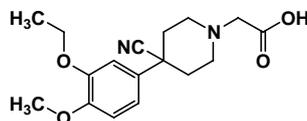
スキーム 9 に示した化合物 125a の合成と同様の操作に付すことにより、化合物群 150a-154a を得た。

#### [4-Cyano-4-(3,4-dimethoxyphenyl)piperidin-1-yl]acetic acid (150a)



収率 94%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.38$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ , 10/2/1); mp 230-236 °C ( $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$ ); IR (KBr) 3494, 2241, 1614, 1265, 1025;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.10-7.00 (m, 2H), 6.97 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.00-3.00 (br, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.20-1.95 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  170.87, 148.71, 148.29, 132.33, 122.04, 117.49, 111.72, 109.33, 58.33, 55.59, 55.51, 49.65 (2C), 40.90, 35.42 (2C); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$  304.1423, found 304.1439.

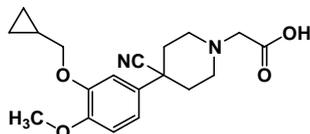
#### {4-Cyano-4-[3-ethoxy-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl}acetic acid (151a)



定量的収率: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.30$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); mp 189-194 °C ( $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$ ); IR (KBr) 3436, 2242, 1637, 1264, 1025;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.10-7.05 (m, 2H), 6.95-6.85 (m, 1H), 4.15 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.50-3.40 (m, 4H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.60-2.40 (m, 3H), 2.25-2.15 (m, 2H), 1.49 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.71, 149.45, 148.67, 130.25, 120.99, 117.68, 111.67, 110.53, 64.74, 58.96, 56.06, 50.95 (2C), 41.35, 34.62 (2C), 14.89; HRMS (EI) calcd for

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 318.1580, found 318.1574.

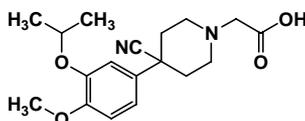
**{4-Cyano-4-[3-(cyclopropylmethoxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl}acetic acid (152a)**



收率 74%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.59$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH/AcOH, 10/2/1); mp 95-97 °C (MeOH-H<sub>2</sub>O); IR (KBr) 3436, 2237, 1637, 1249, 1026; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.05-6.95 (m, 3H), 3.83 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.60-2.90 (br, 1H), 3.27 (s, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.20-1.95 (m, 4H), 1.20 (m, 1H), 0.65-0.55 (m, 2H), 0.40-0.25 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 170.85, 148.47, 148.00, 132.24, 122.03, 117.49, 111.82, 110.64, 72.84, 58.31, 55.48, 49.65 (2C), 40.86, 35.40 (2C), 10.23, 3.18 (2C); HRMS (EI) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 344.1736, found 344.1721.

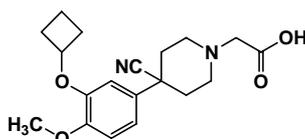
Anal. calcd for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>•H<sub>2</sub>O: C, 62.97; H, 7.23; N, 7.73. found: C, 62.67; H, 7.34; N, 7.84.

**{4-Cyano-4-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)piperidin-1-yl}acetic acid (153a)**



定量的收率: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.10$  (EtOAc); mp 176-177 °C (MeOH-H<sub>2</sub>O); IR (KBr) 3650, 2980, 2232, 1638, 1263; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.15-7.00 (m, 2H), 6.95-6.85 (m, 1H), 4.59 (septet,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.05-2.93 (m, 2H), 2.85-2.60 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 2H), 1.37 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.91, 150.56, 147.56, 130.38, 121.07, 118.14, 113.78, 112.17, 71.95, 59.04, 56.06, 50.90 (2C), 41.28, 34.77 (2C), 22.18 (2C); HRMS (EI) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 332.1736, found 332.1721.

**{4-Cyano-4-[3-(cyclobutylloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl}acetic acid (154a)**

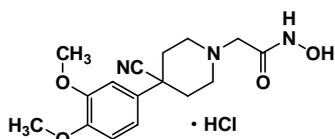


收率 60%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.10$  (EtOAc); mp 177-179 °C (MeOH-H<sub>2</sub>O); IR (KBr) 3449, 2242, 1637, 1265, 1078; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.10-7.00 (m, 1H),

6.95-6.85 (m, 2H), 4.71 (quintet,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.70-3.40 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.70-2.00 (m, 9H), 2.00-1.80 (m, 1H), 1.80-1.60(m, 1H); HRMS (EI) calcd for  $C_{19}H_{24}N_2O_4$  344.1736, found 344.1748.

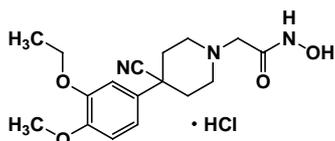
スキーム 9 に示した化合物 **125b** の合成と同様の操作に付すことにより、化合物群 **150b-154b** を得た。

**2-[4-Cyano-4-(3,4-dimethoxyphenyl)piperidin-1-yl]-*N*-hydroxyacetamide hydrochloride (150b)**



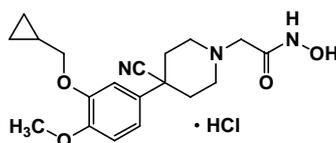
収率 42% in 2 steps: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.21$  ( $CHCl_3/MeOH$ , 10/1); mp 217-221 °C (*i*-Pr<sub>2</sub>O-MeOH); IR (KBr) 3431, 2244, 1701, 1263, 1023; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, pyridine-*d*<sub>5</sub> + CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.05-6.95 (m, 2H), 6.85 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.80-6.00 (br, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.28 (s, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.20-1.90 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  160.35, 148.88, 148.71, 130.45, 120.94, 117.42, 111.82, 109.31, 55.68, 55.58, 53.80, 50.21, 49.52 (2C), 32.24 (2C); HRMS (FAB) calcd for  $C_{16}H_{22}N_3O_4$  320.1610, found 320.1627.

**2-[4-Cyano-4-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)piperidin-1-yl]-*N*-hydroxyacetamide hydrochloride (151b)**



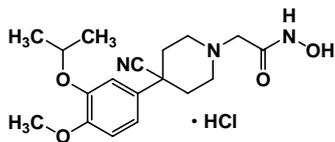
収率 64% in 2 steps: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.15$  (EtOAc); mp 190-194 °C (*i*-Pr<sub>2</sub>O-MeOH); IR (KBr) 3421, 2242, 1698, 1262, 1034; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, pyridine-*d*<sub>5</sub> + CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.30-7.00 (m, 5H), 6.93-6.87 (m, 1H), 3.95 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.15-1.95 (m, 4H), 1.33 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  160.35, 148.92, 148.06, 130.52, 120.96, 117.44, 111.98, 110.40, 63.96, 55.58, 53.95, 50.33, 49.85 (2C), 32.57 (2C), 14.72; HRMS (EI) calcd for  $C_{17}H_{23}N_3O_4$  333.1689, found 333.1689.

**2-[4-Cyano-4-[3-(cyclopropylmethoxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl]-*N*-hydroxyacetamide hydrochloride (152b)**



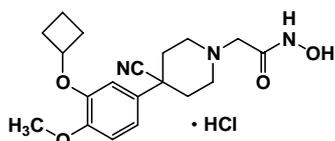
収率 52% in 2 steps: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.31$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 156-164 °C (*i*-Pr<sub>2</sub>O-MeOH); IR (KBr) 3126, 2239, 1699, 1254, 1014; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, pyridine-*d*<sub>5</sub> + CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.80-7.50 (br, 3H), 7.08 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.83 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.15-1.95 (m, 4H), 1.26 (m, 1H), 0.55-0.45 (m, 2H), 0.35-0.25 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 359.1845, found 359.1827.  
Anal. calcd for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>•HCl: C, 57.65; H, 6.62; N, 10.61. found: C, 57.67; H, 6.69; N, 10.56.

**2-[4-Cyano-4-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)piperidin-1-yl]-N-hydroxyacetamide hydrochloride (153b)**



収率 25% in 2 steps: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.22$  (EtOAc); mp 134-137 °C (*i*-Pr<sub>2</sub>O-MeOH); IR (KBr) 3431, 2232, 1686, 1264, 1026; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, pyridine-*d*<sub>5</sub> + CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.10 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J = 6.0, 2.1$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.25-5.50 (m, 3H), 4.51 (septet,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.75-2.55 (m, 2H), 2.15-1.95 (m, 4H), 1.28 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  160.42, 149.86, 146.76, 130.30, 120.98, 117.86, 113.08, 112.36, 70.60, 55.59, 53.77, 50.15, 49.64 (2C), 32.21 (2C), 21.87 (2C); HRMS (EI) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 347.1845, found 347.1838.  
Anal. calcd for C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>•HCl•H<sub>2</sub>O: C, 53.80; H, 7.02; N, 10.46. found: C, 53.61; H, 6.90; N, 10.42.

**2-[4-Cyano-4-[3-(cyclobutylloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl]-N-hydroxyacetamide hydrochloride (154b)**



収率 58% in 2 steps: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.20$  (EtOAc); mp 196-199 °C

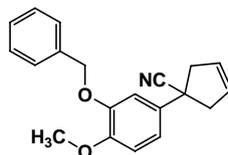
(*i*-Pr<sub>2</sub>O-MeOH); IR (KBr) 3393, 2242, 1697, 1261, 1024; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, pyridine-*d*<sub>5</sub> + CDCl<sub>3</sub>) δ 7.05-7.00 (m, 2H), 6.95-6.88 (m, 1H), 6.80-6.20 (m, 3H), 4.65 (quintet, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.20-1.90 (m, 6H), 1.75-1.40 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 160.30, 148.74, 146.48, 130.36, 120.80, 117.38, 112.00, 110.53, 71.16, 55.52, 53.78, 50.25, 49.69 (2C), 32.63 (2C), 30.08 (2C), 12.70; HRMS (EI) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 359.1845, found 359.1850.

Anal. calcd for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>•HCl: C, 57.65; H, 6.62; N, 10.61. found: C, 57.28; H, 6.69; N, 10.39.

本論第3章第2節スキーム12に記載された化合物の合成

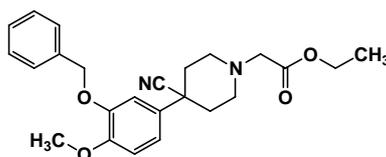
スキーム10に示した化合物144の合成と同様の操作に付すことにより、化合物160を得た。

**1-[3-Benzyloxy-4-methoxyphenyl]cyclopent-3-ene-1-carbonitrile (160)**



収率 93%: 白色粉末: TLC  $R_f=0.70$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (KBr) 2924, 2232, 1656, 1266, 1028;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45-7.20 (m, 5H), 7.02 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.15-3.30 (m, 2H), 2.90-2.75 (m, 2H); HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_2$  306.1494, found 306.1475.

**Ethyl {4-[3-(benzyloxy)-4-methoxyphenyl]-4-cyanopiperidin-1-yl}acetate (162)**

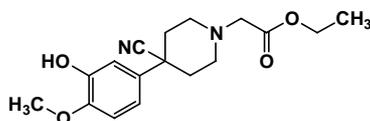


化合物160 (834 mg, 2.76 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  で、オゾン を 40 分間吹き込んだ後、 $\text{Me}_2\text{S}$  (0.20 mL, 2.7 mmol) を加え、 $-78^\circ\text{C}$  で 30 分間撹拌した。反応混合物を室温で 20 分間撹拌後、減圧下濃縮し、化合物161 (1.26 g, 定量的収率) を淡黄色オイルとして得た。得られたアルデヒド161は精製せずに次の反応に用いた。

アルデヒド161 (1.26 g) および  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et} \cdot \text{HCl}$  (762 mg, 5.46 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (2.30 g, 10.9 mmol) および AcOH (10 mL) を加え、室温で 22 時間撹拌した。反応混合物を EtOAc で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc, 1/1) で精製し、化合物162 (766 mg, 1.88 mmol, 68% in 2 steps) を淡黄色オイルとして得た。

TLC  $R_f=0.31$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (neat) 2934, 2233, 1743, 1259, 1024;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50-7.40 (m, 2H), 7.45-7.25 (m, 3H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.89 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.22 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 2H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$  408.2049, found 408.2061.

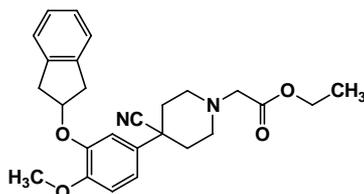
### Ethyl [4-cyano-4-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)piperidin-1-yl]acetate (163)



化合物 **162** ( 892 mg, 2.18 mmol ) を EtOH ( 12 mL ) に溶解し、10%パラジウム炭素 ( 100 mg ) を加え、水素ガス雰囲気下、室温で 2.5 時間撹拌した。反応混合物をセライトでろ過後、ろ液を濃縮し、化合物 **163** ( 642 mg, 2.02 mmol, 92% ) を白色粉末として得た。

TLC  $R_f=0.43$  (*n*-hexane/EtOAc, 1/2); IR (KBr) 3316, 2228, 1734, 1280, 1020;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.06 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J = 8.1, 2.4$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 5.66 (brs, 1H), 4.22 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.11-3.03 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.20-2.04 (m, 4H), 1.30 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$  318.1580, found 318.1565.

### Ethyl {4-cyano-4-[3-(2,3-dihydro-1*H*inden-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl}-acetate (164)

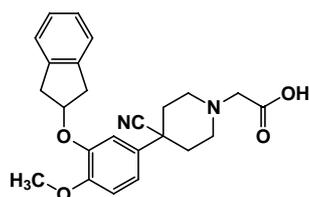


化合物 **163** ( 642 mg, 2.02 mmol ) を THF ( 10 mL ) に溶解し、2-indanol ( 406 mg, 3.03 mmol )、 $\text{PPh}_3$  ( 794 mg, 3.03 mmol ) および DEAD ( 0.60 mL, 3.0 mmol ) を加え、室温で 15 時間撹拌した。反応混合物を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc, 2/1) で精製し、化合物 **164** ( 671 mg, 1.54 mmol, 77% ) を淡黄色オイルとして得た。

TLC  $R_f=0.62$  (*n*-hexane/EtOAc, 1/2); IR (neat) 2952, 2236, 1742, 1268, 1041;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26-7.16 (m, 4H), 7.09-7.05 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.22 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.44-3.35 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.27-3.19 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.73-2.63 (m, 2H), 2.26-2.16 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

スキーム 9 に示した化合物 **125a** の合成と同様の操作に付すことにより、化合物 **155** を得た。

### {4-Cyano-4-[3-(2,3-dihydro-1*H*inden-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl}acetic acid (155)



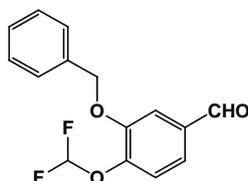
収率 76%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.68$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ , 30/2/1); mp 181-182 °C ( $\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$ ); IR (KBr) 3653, 2234, 1633, 1268, 1018;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.28-7.23 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 2H), 7.10 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 8.6, 1.8$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 5.28 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.80-2.60 (br, 1H), 3.39-3.30 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.16-2.98 (m, 4H), 2.66-2.53 (m, 2H), 2.15-1.97 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  170.82, 148.94, 146.44, 140.51 (2C), 132.25, 126.28 (2C), 124.42 (2C), 122.04, 117.78, 112.15, 111.84, 78.04, 58.28, 55.43, 49.67 (2C), 40.88, 39.05 (2C), 35.38 (2C); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$  406.1893, found 406.1888.

Anal. calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ : C, 67.91; H, 6.65; N, 6.60. found: C, 67.78; H, 6.74; N, 6.75.

### 第3節 芳香環4位の変換に関する合成

本論第3章第3節スキーム13に記載された化合物の合成

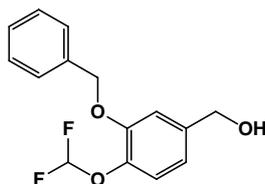
#### 3-Benzlyoxy-4-difluoromethoxybenzaldehyde (169a)



3-Benzlyoxy-4-hydroxybenzaldehyde **168** (99.2 g, 435 mmol) を THF (300 mL) に溶解し、11N水酸化ナトリウム水溶液 (200 mL) を室温にて加え、室温にて5分間撹拌した。反応液に $\text{CHF}_2\text{Cl}$ を60 (油浴温度)にて通気しながら、4時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、 $\text{Et}_2\text{O}$ にて抽出した。有機層を2N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/ $\text{EtOAc}$ , 6/1)にて精製して、化合物 **169a** (97.8 g, 351 mmol, 81%) を褐色オイルとして得た。

TLC  $R_f=0.83$  (*n*-hexane/ $\text{EtOAc}$ , 2/1); IR (neat) 2857, 1668, 1298, 1246, 1008;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.92 (s, 1H), 7.57 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 7.51-7.31 (m, 7H), 6.69 (t,  $J_{H,F}=74.4$  Hz, 1H), 5.21 (s, 2H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_3$  278.0755, found 278.0764.

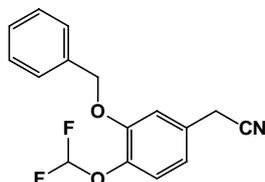
#### 3-Benzlyoxy-4-difluoromethoxybenzylalcohol (170a)



化合物 **169a** (97.8 g, 351 mmol) の $\text{MeOH}$ 溶液 (700 mL) に、氷冷下 $\text{NaBH}_4$  (9.8 g, 410 mmol) を加え、0 にて15分間撹拌した。反応混合物にアセトンと水を加え、溶媒を減圧下留去した。反応混合物に水を加え、 $\text{EtOAc}$ にて抽出した。有機層を2N塩酸、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して、化合物 **170a** (105 g, 定量的収率) を褐色オイルとして得た。

TLC  $R_f=0.40$  (*n*-hexane/ $\text{EtOAc}$ , 2/1); IR (neat) 3375, 2920, 1272, 1040;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46-7.30 (m, 5H), 7.16 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.57 (t,  $J_{H,F}=75.3$  Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 1.61 (brs, 1H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{O}_3$  280.0911, found 280.0902.

### 3-Benzyloxy-4-difluoromethoxyphenylacetonitrile (171a)



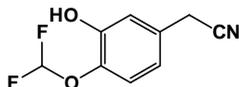
アルゴン雰囲気下、化合物 **170a** (105 g) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (1.76 L) に、氷冷下  $\text{SOCl}_2$  (50.9 mL, 699 mmol) を滴下し、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣に水を加えた後、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  にて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して、3-benzyloxy-4-difluoromethoxybenzylchloride (135 g, 定量的収率) を淡黄色オイルとして得た。

TLC  $R_f=0.87$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46-7.31 (m, 5H), 7.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.96 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H), 6.57 (t,  $J_{\text{H,F}} = 75.0$  Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.53 (s, 2H).

3-Benzyloxy-4-difluoromethoxybenzylchloride (135 g) の DMF 溶液 (350 mL) に NaCN (52.6 g, 1.07 mol) を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応混合物に水を加え、EtOAc にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc, 1/1) にて精製して、化合物 **171a** (92.7 g, 320 mmol, 91 % in 3 steps) を黄色粉末として得た。

TLC  $R_f=0.29$  (*n*-hexane/EtOAc, 4/1); IR (KBr) 2921, 2252, 1272, 1040;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46-7.31 (m, 5H), 7.19 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz, 1H), 6.57 (t,  $J_{\text{H,F}} = 75.0$  Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.71 (s, 2H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_2$  289.0914, found 289.0907.

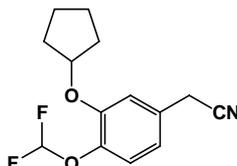
### 4-Difluoromethoxy-3-hydroxy-phenylacetonitrile (172a)



化合物 **171a** (1.30 g, 4.53 mmol) の MeOH 溶液 (30 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (130 mg) を加え、水素ガス雰囲気下、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc, 3/1 2/1) で精製し、化合物 **172a** (830 mg, 4.21 mmol, 93%) を白色粉末として得た。

TLC  $R_f=0.34$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (KBr) 3324, 2930, 2277, 1267;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.13 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.90-6.80 (m, 1H), 6.54 (t,  $J_{H,F} = 75.3$  Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.70 (s, 2H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_2$  199.0445, found 199.0436.

### 3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxyphenylacetonitrile (173a)

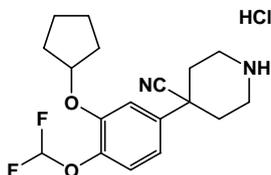


化合物 **172a** (825 mg, 4.19 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (578 mg, 4.19 mmol) および cyclopentyl bromide (0.45 mL, 4.2 mmol) を DMF (16 mL) 中に加え、60 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、EtOAc で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc, 5/1) にて精製して、化合物 **173a** (718 mg, 2.71 mmol, 65%) を黄色オイルとして得た。

TLC  $R_f=0.67$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (neat) 2969, 2250, 1433, 1273, 1031;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.14 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.1, 2.1$  Hz, 1H), 6.52 (t,  $J_{H,F} = 75.3$  Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.00-1.70 (m, 6H), 1.75-1.60 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_2$  267.1071, found 267.1058.

スキーム 9 に示した化合物 **137** の合成におけるメチルエーテルを適切なカテコールエーテルに代え、同様の操作に付すことにより、化合物群 **175a-c** を得た。

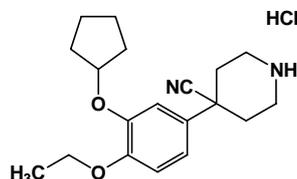
### 4-[3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxyphenyl]piperidine-4-carbonitrile hydrochloride (175a)



収率 34% in 2 steps (17% in 8 steps): 白色粉末: TLC  $R_f=0.32$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); IR (KBr) 3735, 2237, 1444, 1289, 1232, 1036;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.21 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H), 6.55 (t,  $J_{H,F} = 75.0$  Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.50-3.30 (m, 2H), 2.85-2.65 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.05-1.80 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 4H), 1.80-1.40 (m, 4H); HRMS (EI) calcd for

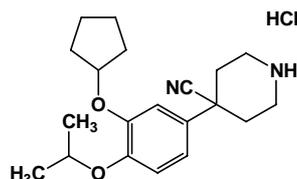
C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 336.1649, found 336.1642.

#### 4-[3-Cyclopentyloxy-4-ethoxyphenyl]piperidine-4-carbonitrile hydrochloride (175b)



収率 26% in 8 steps: 白色粉末: TLC  $R_f=0.31$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 10/1); IR (KBr) 3452, 2230, 1447, 1258, 1040; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.99 (brs, 2H), 7.05-6.95 (m, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.06 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.75-3.60 (m, 2H), 3.50-3.30 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.00-1.70 (m, 6H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.43 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); HRMS (EI) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 314.1994, found 314.1998.

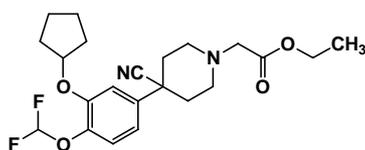
#### 4-[3-Cyclopentyloxy-4-isopropoxyphenyl]piperidine-4-carbonitrile hydrochloride (175c)



収率 21% in 8 steps: 白色粉末: TLC  $R_f=0.35$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9/1); IR (KBr) 3446, 2932, 2232, 1259; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.20-9.85 (m, 2H), 7.27-6.90 (m, 3H), 4.83-4.75 (m, 1H), 4.45 (septet,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.75-3.63 (m, 2H), 3.45-3.30 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.35-2.22 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 6H), 1.70-1.40 (m, 2H), 1.33 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H); HRMS (EI) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 328.2151, found 328.2163.

スキーム 9 に示した化合物 138 の合成と同様の操作に付すことにより、化合物群 176a-c を得た。

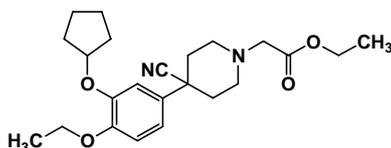
#### Ethyl {4-cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-(difluoromethoxy)phenyl]piperidin-1-yl}acetate (176a)



収率 94%: 淡黄色オイル: TLC  $R_f=0.20$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (neat) 2962, 2235, 1744, 1269, 1036; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.16 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 6.54 (t,  $J_{H,F}=75.3$  Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.22 (q,  $J =$

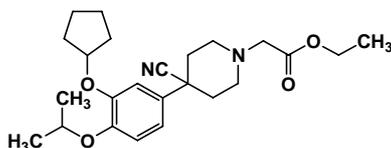
7.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 2.00-1.70 (m, 6H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); HRMS (EI) calcd for  $C_{22}H_{28}F_2N_2O_4$  422.2017, found 422.2021.

**Ethyl {4-cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-ethoxyphenyl]piperidin-1-yl}acetate (176b)**



収率 96%: 淡黄色オイル: TLC  $R_f=0.80$  ( $CHCl_3/MeOH$ , 10/1); IR (neat) 2960, 2233, 1746, 1444, 1258, 1035;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.05-6.95 (m, 2H), 6.86 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.22 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.06 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 6H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.42 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.30 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); HRMS (EI) calcd for  $C_{23}H_{32}N_2O_4$  400.2362, found 400.2362.

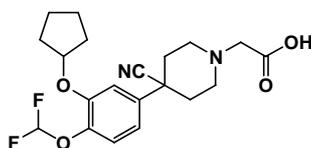
**Ethyl {4-cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-isopropoxyphenyl]piperidin-1-yl}acetate (176c)**



収率 90%: 淡黄色オイル: TLC  $R_f=0.95$  ( $CHCl_3/MeOH$ , 9/1); IR (neat) 2934, 2234, 1740, 1439, 1258, 1028;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.01-6.97 (m, 2H), 6.89 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.42 (septet,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.22 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.12-3.02 (m, 2H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.26-2.14 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 6H), 1.31 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H), 1.28 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H); HRMS (EI) calcd for  $C_{24}H_{34}N_2O_4$  414.2519, found 414.2539.

スキーム 9 に示した化合物 **125a** の合成と同様の操作に付すことにより、化合物群 **165a-167a** を得た。

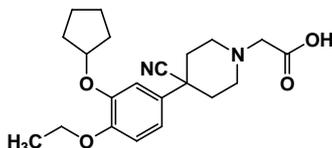
**{4-Cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-(difluoromethoxy)phenyl]piperidin-1-yl}acetic acid (165a)**



定量的收率: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.35$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ , 10/1/0.2); mp 174-176 °C ( $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$ ); IR (KBr) 3427, 2239, 1611, 1420, 1271, 1041;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.25-7.15 (m, 2H), 7.09 (dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz, 1H), 7.01 (t,  $J_{H,F} = 75.0$  Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.60-3.00 (br, 1H), 3.26 (s, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 4H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.65-1.50 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  170.87, 149.06, 139.84, 138.44, 121.77, 121.75, 117.64, 116.64 (t,  $J = 257$  Hz), 113.01, 80.11, 58.37, 49.67 (2C), 41.39, 35.24 (2C), 32.16 (2C), 23.50 (2C); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$  394.1704, found 394.1718.

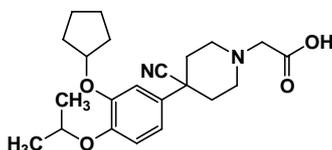
Anal. calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 60.91; H, 6.13; N, 7.10. found: C, 60.90; H, 5.90; N, 7.09.

#### {4-Cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-ethoxyphenyl]piperidin-1-yl}acetic acid (166a)



收率 82%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.39$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ , 10/1/0.2); mp 179-180 °C ( $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$ ); IR (KBr) 3453, 2236, 1640, 1450, 1262, 1039;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.05-6.90 (m, 3H), 4.83 (m, 1H), 4.00 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 4.00-3.00 (br, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.15-1.90 (m, 4H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.29 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  170.82, 148.54, 147.24, 132.39, 122.03, 117.79, 113.95, 113.38, 80.01, 63.94, 58.29, 49.64 (2C), 40.82, 35.40 (2C), 32.15 (2C), 23.44 (2C), 14.75; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$  372.2049, found 372.2065.

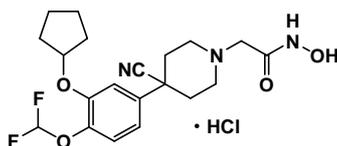
#### {4-Cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-isopropoxyphenyl]piperidin-1-yl}acetic acid (167a)



收率 69%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.20$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); mp 140-142 °C ( $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$ ); IR (KBr) 3433, 2970, 2232, 1632, 1265;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.04 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 4.44 (septet,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.48-3.34 (m, 4H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.48-2.30 (m, 2H), 2.20-1.75 (m, 9H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.32 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$  386.2206, found 386.2202.

スキーム 9 に示した化合物 **125b** の合成と同様の操作に付すことにより、化合物群 **165b-167b** を得た。

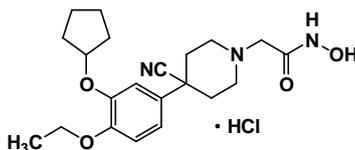
**2-{4-Cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-(difluoromethoxy)phenyl]piperidin-1-yl}-*N*-hydroxyacetamide hydrochloride (165b)**



収率 81% in 2 steps: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.36$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 202-207 °C (*i*-Pr<sub>2</sub>O-MeOH); IR (KBr) 3296, 2253, 1692, 1452, 1317, 1267, 1056; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, pyridine-*d*<sub>5</sub> + CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.23 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 6.97 (t,  $J_{H,F} = 75.0$  Hz, 1H), 6.60-5.60 (br, 3H), 4.74 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 4H), 1.85-1.60 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  160.58, 149.26, 140.23, 136.53, 121.95, 120.69, 117.60, 116.60 (t,  $J = 258$  Hz), 112.99, 80.30, 54.06, 50.37, 49.85 (2C), 32.40 (2C), 32.22 (2C), 23.58 (2C); HRMS (EI) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 409.1813, found 409.1829.

Anal. calcd for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>•HCl: C, 53.87; H, 5.88; N, 9.42. found: C, 53.88; H, 6.06; N, 9.51.

**2-{4-Cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-ethoxyphenyl]piperidin-1-yl}-*N*-hydroxyacetamide hydrochloride (166b)**

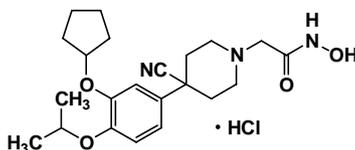


収率 58% in 2 steps: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.36$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 10/1); mp 191-195 °C (*i*-Pr<sub>2</sub>O-MeOH); IR (KBr) 3293, 2254, 1694, 1451, 1262, 1046; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, pyridine-*d*<sub>5</sub> + CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.10-7.20 (br, 3H), 7.10 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.97 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.20-1.95 (m, 4H), 2.00-1.65 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.31 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  160.40, 148.90, 147.39, 130.55, 120.89, 117.68, 113.87, 113.11, 80.08, 63.94, 54.11, 50.26, 49.78 (2C), 32.63 (2C), 32.17 (2C), 23.48 (2C), 14.71; HRMS (EI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 387.2158, found 387.2160.

Anal. calcd for C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>•HCl: C, 59.50; H, 7.13; N, 9.91. found: C, 59.57; H, 7.28; N,

9.82.

**2-{4-Cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-isopropoxyphenyl]piperidin-1-yl}-*N*-hydroxyacetamide hydrochloride (167b)**



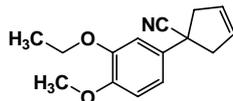
収率 71% in 2 steps: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.40$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); mp 200-202 °C (*i*-Pr<sub>2</sub>O-MeOH); IR (KBr) 3291, 2253, 1693, 1451, 1262, 1045; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, pyridine-*d*<sub>5</sub> + CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.15-7.10 (m, 1H), 7.05-6.90 (m, 2H), 5.80-5.35 (m, 3H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.46 (septet,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.15-1.95 (m, 4H), 1.95-1.65 (m, 6H), 1.58-1.45 (m, 2H), 1.28 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H); HRMS (EI) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 401.2315, found 401.2313.

#### 第4節 In vivo 活性向上を目指した部分構造変換に関する合成

本論第3章第4節スキーム14に記載された化合物の合成

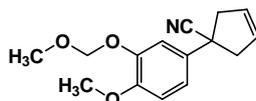
スキーム10に示した化合物144の合成と同様の操作に付すことにより、化合物群188a-bを得た。

##### 1-[3-Ethoxy-4-methoxyphenyl]cyclopent-3-ene-1-carbonitrile (188a)



収率 67%: 淡黄色オイル: TLC  $R_f=0.35$  (*n*-hexane/EtOAc, 5/1);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.00 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.86-5.78 (m, 2H), 4.11 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.34-3.22 (m, 2H), 2.99-2.87 (m, 2H), 1.47 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H).

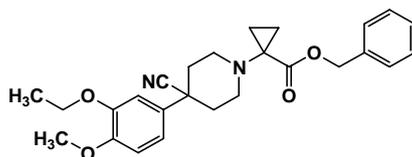
##### 1-[3-Methoxymethoxy-4-methoxyphenyl]cyclopent-3-ene-1-carbonitrile (188b)



収率 84%: 淡黄色オイル: TLC  $R_f=0.42$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (neat) 2936, 2235, 1589, 1266, 1015;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.21 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.85-5.78 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.32-3.23 (m, 2H), 2.97-2.88 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  259.1208, found 259.1207.

スキーム10に示した化合物147の合成と同様の操作に付すことにより、化合物群190a-bを得た。

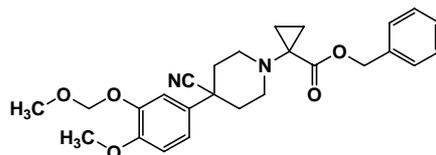
##### Benzyl 1-[4-cyano-4-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)piperidin-1-yl]cyclopropanecarboxylate (190a)



収率 15% in 2 steps: 淡黄色オイル: TLC  $R_f=0.48$  (*n*-hexane/EtOAc, 3/1); IR (KBr) 2930, 2234, 1732, 1260, 1029;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45-7.28 (m, 5H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.85 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.12 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H),

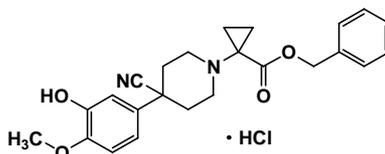
3.62-3.51 (m, 2H), 3.00-2.91 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.47 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.38-1.34 (m, 2H), 0.99-0.94 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for  $C_{26}H_{30}N_2O_4$  434.2206, found 434.2181.

**Benzyl 1-{4-cyano-4-[4-methoxy-3-(methoxymethoxy)phenyl]piperidin-1-yl}-cyclopropanecarboxylate (190b)**



収率 65% in 2 steps: 褐色無定形固体: TLC  $R_f=0.45$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (KBr) 2999, 2237, 1721, 1253, 1031;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.45-7.29 (m, 5H), 7.22 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.61-3.50 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.38-1.34 (m, 2H), 1.00-0.95 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for  $C_{26}H_{30}N_2O_5$  450.2155, found 450.2157.

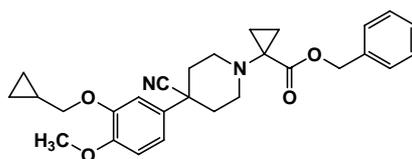
**Benzyl 1-[4-cyano-4-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)piperidin-1-yl]cyclopropanecarboxylate hydrochloride (190c)**



化合物 **190b** (1.80 g, 3.99 mmol) の  $CH_2Cl_2$  (10 mL) 溶液に 4N塩化水素酢酸エチル溶液 (10 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を EtOAc で洗浄し、化合物 **190c** (1.51 g, 3.41 mmol, 85%) を白色粉末として得た。

TLC  $R_f=0.38$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (KBr) 3291, 2236, 1731, 1255, 1027;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.42-7.32 (m, 5H), 7.19 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 2.7 Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.90-5.83 (bs, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.50-4.36 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.56-3.47 (m, 2H), 3.27-3.09 (m, 2H), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.70-1.50 (br, 1H); HRMS (EI) calcd for  $C_{24}H_{26}N_2O_4$  406.1893, found 406.1902.

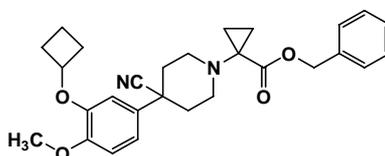
**Benzyl 1-{4-cyano-4-[3-(cyclopropylmethoxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl}-cyclopropanecarboxylate (190d)**



化合物 **190c** (664 mg, 1.50 mmol) のDMF (5 mL) 溶液に室温下、cyclopropylmethyl bromide (0.22 mL, 2.27 mmol) および  $K_2CO_3$  (518 mg, 3.81 mmol) を順次加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を氷水にあげ、EtOAcで抽出した。抽出液を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc, 2/1) で精製し、化合物 **190d** (763 mg, 定量的収率) を無色オイルとして得た。

TLC  $R_f=0.57$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (KBr) 2932, 2234, 1721, 1258, 1028;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.45-7.28 (m, 5H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.87-6.82 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.88-3.84 (m, 5H), 3.61-3.49 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.38-1.32 (m, 2H), 0.98-0.96 (m, 2H), 0.69-0.61 (m, 2H), 0.40-0.33 (m, 3H); HRMS (EI) calcd for  $C_{28}H_{32}N_2O_4$  460.2362, found 460.2353.

#### Benzyl 1-{4-cyano-4-[3-(cyclobutylloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl}-cyclopropanecarboxylate (**190e**)



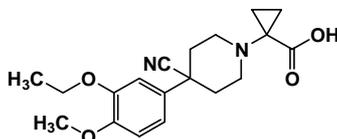
化合物 **190c** (664 mg, 1.50 mmol) のTHF (5 mL) 懸濁液に室温下、 $Et_3N$  (0.21 mL, 1.51 mmol)、cyclobutanol (0.18 mL, 2.30 mmol)、 $Ph_3P$  (787 mg, 3.00 mmol) およびDEAD (0.47 mL, 2.58 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/EtOAc, 7/2) で精製し、化合物 **190e** (683 mg, 定量的収率) を白色粉末として得た。

TLC  $R_f=0.52$  (*n*-hexane/EtOAc, 2/1); IR (KBr) 2930, 2234, 1740, 1256, 1064;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.45-7.29 (m, 5H), 6.97 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.69 (quintet,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.61-3.50 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.55-2.43 (m, 2H), 2.33-2.18 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.89-1.60 (m, 4H), 1.38-1.34 (m, 2H), 0.99-0.94 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for  $C_{28}H_{32}N_2O_4$  460.2362, found 460.2390.

スキーム 10 に示した化合物 **131a** の合成と同様の操作に付すことにより、化合物群

177a-179a を得た。

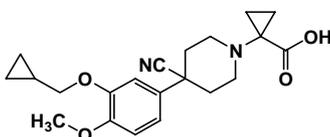
**1-[4-Cyano-4-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)piperidin-1-yl]cyclopropanecarboxylic acid (177a)**



収率 68%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.38$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); mp 210-212 °C ( $\text{EtOH-H}_2\text{O}$ ); IR (KBr) 3443, 2230, 1732, 1255, 1022;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12.45-12.15 (br, 1H), 7.03-6.93 (m, 3H), 4.04 (q,  $J=6.9$  Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 2H), 1.32 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H), 1.21-1.16 (m, 2H), 0.92-0.86 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  174.67, 148.36, 147.78, 132.72, 122.14, 117.46, 111.81, 110.47, 63.81, 55.45, 46.31 (2C), 45.02, 41.50, 36.51 (2C), 18.27 (2C), 14.70; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$  344.1736, found 344.1754.

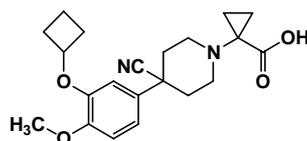
Anal. calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 66.26; H, 7.02; N, 8.13. found: C, 65.95; H, 7.07; N, 8.36.

**1-[4-Cyano-4-[3-(cyclopropylmethoxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl]-cyclopropanecarboxylic acid (178a)**



収率 99%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.35$  (*n*-hexane/EtOAc, 1/1); mp 187-188 °C ( $\text{EtOH-THF}$ ); IR (KBr) 3448, 3012, 2236, 1700, 1252, 1017;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12.5-12.0 (br, 1H), 7.04-6.93 (m, 3H), 3.82 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.46-3.36 (m, 2H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.26-1.14 (m, 3H), 0.91-0.85 (m, 2H), 0.60-0.53 (m, 2H), 0.35-0.28 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  174.66, 148.38, 147.91, 132.70, 122.14, 117.49, 111.80, 110.63, 72.82, 55.46, 46.31 (2C), 45.02, 41.48, 36.49 (2C), 18.26 (2C), 10.23, 3.17 (2C); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$  370.1893, found 370.1873.

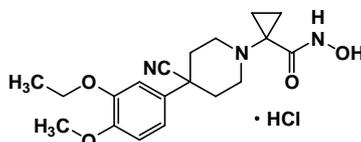
**1-[4-Cyano-4-[3-(cyclobutylloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl]cyclopropanecarboxylic acid (179a)**



収率 65%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.36$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 19/1); mp 189-191 °C ( $\text{EtOH-THF}$ ); IR (KBr) 3445, 2236, 1715, 1266, 1023;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12.5-12.1 (br, 1H), 7.01-6.93 (m, 2H), 6.84 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.73 (quintet,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.44-3.36 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.46-2.33 (m, 2H), 2.11-1.96 (m, 4H), 1.83-1.55 (m, 4H), 1.21-1.15 (m, 2H), 0.92-0.86 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  174.66, 148.27, 146.18, 132.68, 122.14, 117.45, 111.95, 110.95, 71.07, 55.44, 46.31 (2C), 45.01, 41.45, 36.50 (2C), 30.14 (2C), 18.25 (2C), 12.68; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$  370.1893, found 370.1882.

スキーム 10 に示した化合物 **131b** の合成と同様の操作に付すことにより、化合物群 **177b-179b** を得た。

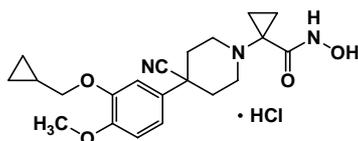
**1-[4-Cyano-4-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)piperidin-1-yl]-N-hydroxycyclopropanecarboxamide hydrochloride (177b)**



収率 89% in 2 steps: 淡黄色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.42$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); mp 167-170 °C ( $\text{MeOH-Et}_2\text{O}$ ); IR (KBr) 3439, 2385, 1656, 1264, 1025;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, pyridine- $d_5$  +  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00-7.20 (br, 3H), 7.09 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.91 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.99-2.79 (m, 4H), 2.19-2.10 (m, 4H), 1.37-1.27 (m, 5H), 1.09-1.03 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  164.26, 148.72, 147.93, 131.65, 121.37, 117.42, 111.88, 110.50, 63.89, 55.51, 48.40 (2C), 46.57 (2C), 33.25 (2C), 14.69, 11.93 (2C); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$  359.1845, found 359.1840.

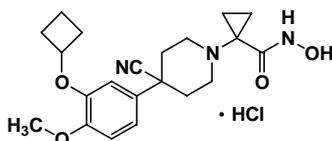
Anal. calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$ : C, 57.65; H, 6.62; N, 10.61. found: C, 57.41; H, 6.80; N, 10.43.

**1-[4-Cyano-4-[3-(cyclopropylmethoxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl]-N-hydroxycyclopropanecarboxamide hydrochloride (178b)**



収率 91% in 2 steps: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.60$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); mp 165-168 °C ( $\text{MeOH-Et}_2\text{O}$ ); IR (KBr) 3432, 2238, 1654, 1251, 1024;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, pyridine- $d_5$  +  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.60-6.80 (br, 3H), 7.15 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J = 9.0, 2.0$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.81 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.99-2.79 (m, 4H), 2.20-2.02 (m, 4H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.31-1.20 (m, 1H), 1.08-1.03 (m, 2H), 0.55-0.47 (m, 2H), 0.32-0.26 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  165.65, 148.79, 148.07, 130.96, 121.04, 117.43, 111.88, 110.76, 72.97, 55.51, 48.38 (2C), 46.59 (2C), 33.10 (2C), 11.97 (2C), 10.21, 3.21 (2C); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$  385.2002, found 385.2026. Anal. calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$ : C, 59.78; H, 6.69; N, 9.96. found: C, 59.53; H, 6.83; N, 9.84.

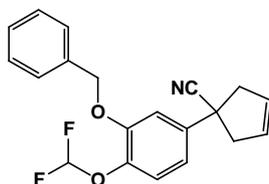
**1-(4-Cyano-4-[3-(cyclobutylloxy)-4-methoxyphenyl]piperidin-1-yl)-*N*-hydroxycyclopropanecarboxamide hydrochloride (179b)**



収率 99% in 2 steps: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.64$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); mp 180-182 °C ( $\text{MeOH-Et}_2\text{O}$ ); IR (KBr) 3450, 2233, 1650, 1262, 1025;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, pyridine- $d_5$  +  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00-7.10 (br, 3H), 7.04 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.62 (quintet,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.00-2.80 (m, 4H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.23-2.02 (m, 6H), 1.74-1.60 (m, 1H), 1.58-1.40 (m, 1H), 1.38-1.32 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  164.50, 148.63, 146.46, 131.01, 121.13, 117.50, 111.97, 110.71, 71.23, 55.54, 48.53 (2C), 46.63 (2C), 33.48 (2C), 30.13 (2C), 12.72 (2C), 12.00; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4$  386.2080, found 386.2072.

本論第3章第4節スキーム15に記載された化合物の合成

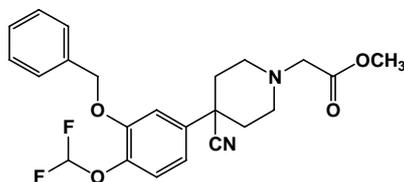
スキーム12に示した化合物160の合成と同様の操作に付すことにより、化合物191を得た  
**1-[3-Benzyloxy-4-difluoromethoxyphenyl]cyclopent-3-ene-1-carbonitrile (191)**



定量的収率: 褐色オイル: TLC  $R_f=0.62$  (*n*-hexane/EtOAc, 3/1);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45-7.31 (m, 5H), 7.16 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H), 6.57 (t,  $J_{\text{H,F}} = 75.0$  Hz, 1H), 5.83-5.77 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.33-3.24 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 2H).

スキーム12に示した化合物162の合成におけるグリシンエチルエステルをグリシンメチルエステルに代え、同様の操作に付すことにより、化合物193を得た。

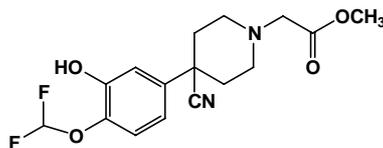
**Methyl {4-[3-(benzyloxy)-4-(difluoromethoxy)phenyl]-4-cyanopiperidin-1-yl}acetate (193)**



収率 64% in 2 steps: 褐色オイル: TLC  $R_f=0.31$  (*n*-hexane/EtOAc, 1/1); IR (neat) 2952, 2236, 1747, 1268, 1209, 1043;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42 - 7.30 (m, 5H), 7.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J = 8.1, 2.4$  Hz, 1H), 6.58 (t,  $J_{\text{H,F}} = 75.0$  Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.13-3.03 (m, 2H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.23-2.13 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$  430.1704, found 430.1697.

スキーム12に示した化合物163の合成と同様の操作に付すことにより、化合物194を得た。

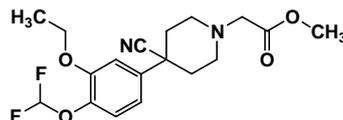
**Methyl {4-cyano-4-[4-(difluoromethoxy)-3-hydroxyphenyl]piperidin-1-yl}acetate (194)**



収率 78%: 淡褐色粉末: TLC  $R_f=0.55$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); IR (KBr) 3369, 2240, 1749,

1293, 1055;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.16 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 6.54 (t,  $J_{\text{H,F}} = 73.5$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.11-3.03 (m, 2H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.21-2.11 (m, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 3H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$  340.1235, found 340.1228.

#### Methyl {4-cyano-4-[4-(difluoromethoxy)-3-ethoxyphenyl]piperidin-1-yl}acetate (195a)

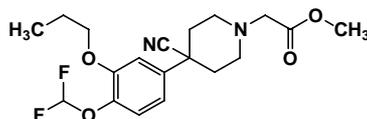


化合物 **194** (904 mg, 2.66 mmol) を DMF (10 mL) に溶解し、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (919 mg, 6.65 mmol) および EtI (0.32 mL, 4.0 mmol) を加え、60 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、EtOAc で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $n$ -hexane/EtOAc, 2/1 - 1/1) で精製し、化合物 **195a** (951 mg, 2.58 mmol, 97%) を淡黄色オイルとして得た。

TLC  $R_f=0.33$  ( $n$ -hexane/EtOAc, 1/2); IR (neat) 2954, 2236, 1746, 1291, 1268, 1040;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.17 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H), 6.57 (t,  $J_{\text{H,F}} = 75.3$  Hz, 1H), 4.11 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.13-3.03 (m, 2H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.26-2.16 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.46 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$  368.1548, found 368.1561.

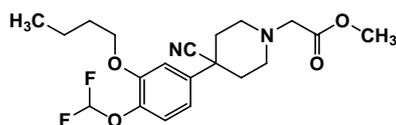
上記した化合物 **195a** の合成におけるヨウ化エチルを数種のハロゲン化アルキルに代え、同様の操作に付すことにより、化合物群 **195b-d** を得た。

#### Methyl {4-cyano-4-[4-(difluoromethoxy)-3-propoxyphenyl]piperidin-1-yl}acetate (195b)



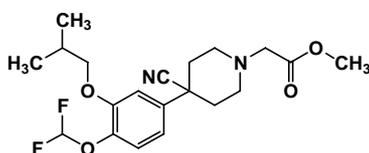
収率 99%: 淡褐色粉末: 収率 99%; TLC  $R_f=0.56$  ( $n$ -hexane/EtOAc, 1/1); IR (KBr) 2964, 2235, 1747, 1268, 1043;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.18 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J = 8.1, 2.4$  Hz, 1H), 6.57 (t,  $J_{\text{H,F}} = 75.0$  Hz, 1H), 3.99 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.86 (sextet,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.06 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$  382.1704, found 382.1696.

#### Methyl {4-[3-butoxy-4-(difluoromethoxy)phenyl]-4-cyanopiperidin-1-yl}acetate (195c)



収率 100%: 淡褐色オイル: TLC  $R_f=0.57$  (*n*-hexane/EtOAc, 1/1); IR (neat) 2957, 2238, 1728, 1268, 1040;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.17 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz, 1H), 6.56 (t,  $J_{H,F} = 75.0$  Hz, 1H), 4.03 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.13-3.05 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 2H), 0.99 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$  396.1861, found 396.1877.

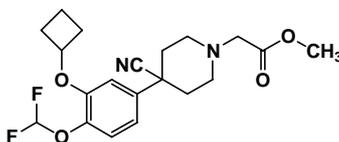
#### Methyl {4-cyano-4-[4-(difluoromethoxy)-3-isobutoxyphenyl]piperidin-1-yl}acetate (195d)



収率 99%: 淡褐色粉末: 収率 90%; TLC  $R_f=0.40$  (*n*-hexane/EtOAc, 1/1); IR (KBr) 2959, 2235, 1749, 1268, 1028;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.18 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.56 (t,  $J_{H,F} = 75.3$  Hz, 1H), 3.78 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 2H), 2.25-2.00 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.05 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$  396.1861, found 396.1876.

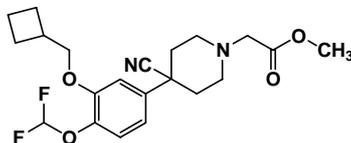
スキーム 12 に示した化合物 164 の合成におけるインダノールを適切なアルコールに代え、同様の操作に付すことにより、化合物群 195e-h を得た。

#### Methyl {4-cyano-4-[3-(cyclobutyloxy)-4-(difluoromethoxy)phenyl]piperidin-1-yl}acetate (195e)



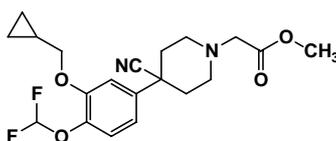
収率 77%: 橙色粉末: TLC  $R_f=0.54$  (toluene/EtOAc, 1/1); IR (KBr) 2955, 2237, 1736, 1272, 1050;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.17 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.58 (t,  $J_{H,F} = 75.0$  Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.14-3.04 (m, 2H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.54-2.43 (m, 2H), 2.29-2.13 (m, 4H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.72 (m, 1H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$  394.1704, found 394.1709.

**Methyl {4-cyano-4-[3-(cyclobutylmethoxy)-4-(difluoromethoxy)phenyl]piperidin-1-yl}-acetate (195f)**



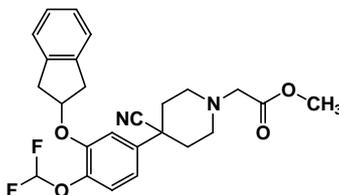
収率 84%: 淡褐色オイル: TLC  $R_f=0.84$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); IR (neat) 2953, 2236, 1742, 1267, 1049;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.17 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H), 6.57 (t,  $J_{H,F} = 75.3$  Hz, 1H), 3.99 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.14-3.04 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.28-1.82 (m, 10H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$  408.1861, found 408.1841.

**Methyl {4-cyano-4-[3-(cyclopropylmethoxy)-4-(difluoromethoxy)phenyl]piperidin-1-yl}-acetate (195g)**



収率 93%: 淡黄色オイル: TLC  $R_f=0.80$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9/1); IR (neat) 2954, 2236, 1725, 1265, 1039;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.18 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.63 (t,  $J_{H,F} = 75.6$  Hz, 1H), 3.88 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.13-3.04 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.27-2.15 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.28 (m, 1H), 0.69-0.63 (m, 2H), 0.40-0.33 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$  394.1704, found 394.1717.

**Methyl {4-cyano-4-[4-(difluoromethoxy)-3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yloxy)phenyl]piperidin-1-yl}-acetate (195h)**

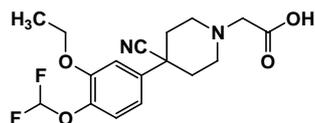


収率 63%: 淡黄色オイル: TLC  $R_f=0.29$  ( $n$ -hexane/EtOAc, 1/1); IR (neat) 2953, 2236, 1743, 1268, 1041;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.27-7.16 (m, 6H), 7.07 (dd,  $J = 8.1, 2.4$  Hz, 1H), 6.38 (t,  $J_{H,F} = 75.3$  Hz, 1H), 5.26-5.20 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.41 (dd,  $J = 16.5, 6.3$  Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.20 (dd,  $J = 16.5, 3.3$  Hz, 2H), 3.15-3.07 (m, 2H), 2.73-2.65 (m,

2H), 2.28-2.19 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 456.1861, found 456.1842.

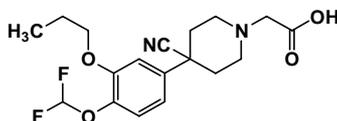
スキーム 12 に示した化合物 155 の合成と同様の操作に付すことにより、化合物群 180-187 を得た。

**{4-Cyano-4-[4-(difluoromethoxy)-3-ethoxyphenyl]piperidin-1-yl}acetic acid (180)**



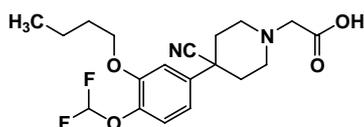
収率 78%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.15$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH/AcOH, 9/1/0.1); mp 232-233 °C (MeOH-H<sub>2</sub>O); IR (KBr) 3442, 2235, 1631, 1274, 1029; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.22-7.19 (m, 2H), 7.09 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H), 7.06 (t,  $J_{H,F} = 74.4$  Hz, 1H), 4.13 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 4.00-3.00 (br, 1H), 3.21 (s, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.13-1.99 (m, 4H), 1.32 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 170.94, 149.80, 139.11, 138.46, 121.65, 121.24, 117.70, 116.47 (t,  $J = 258$  Hz), 111.66, 64.27, 58.28, 49.55 (2C), 41.36, 35.25 (2C), 14.44; HRMS (EI) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 354.1391, found 354.1383.

**{4-Cyano-4-[4-(difluoromethoxy)-3-propoxyphenyl]piperidin-1-yl}acetic acid (181)**



収率 60%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.60$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH/AcOH, 10/2/1); mp 207-208 °C (MeOH-H<sub>2</sub>O); IR (KBr) 3438, 2237, 1631, 1273, 1033; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.40-11.00 (br, 1H), 7.30-7.15 (m, 2H), 7.11 (dd,  $J = 8.7, 2.7$  Hz, 1H), 7.05 (t,  $J_{H,F} = 74.4$  Hz, 1H), 4.04 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 4H), 1.74 (sextet,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 0.98 (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 170.91, 150.07, 139.14 (t,  $J = 3.0$  Hz), 138.53, 121.65, 121.42, 117.67, 116.56 (t,  $J = 258$  Hz), 111.64, 69.98, 58.24, 49.56 (2C), 41.37, 35.24 (2C), 21.93, 10.28; HRMS (EI) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 368.1548, found 368.1546.  
Anal. calcd for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 58.69; H, 6.02; N, 7.60. found: C, 58.48; H, 6.02; N, 7.79.

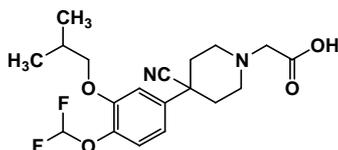
**{4-[3-Butoxy-4-(difluoromethoxy)phenyl]-4-cyanopiperidin-1-yl}acetic acid (182)**



收率 78%: 淡褐色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.56$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ , 10/2/1); mp 181 °C ( $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$ ); IR (KBr) 3451, 2236, 1611, 1298, 1034;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.17 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.57 (t,  $J_{H,F} = 75.2$  Hz, 1H), 4.03 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.57 (brs, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.30-2.19 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.58-1.44 (m, 2H), 0.99 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  170.92, 150.08, 139.12 (t,  $J = 3.3$  Hz), 138.54, 121.65, 121.40, 117.67, 116.54 (t,  $J = 258$  Hz), 111.62, 68.22, 58.24, 49.56 (2C), 41.37, 35.24 (2C), 30.61, 18.58, 13.67; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$  382.1704, found 382.1729.

Anal. calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 59.68; H, 6.33; N, 7.33. found: C, 59.34; H, 6.38; N, 7.56.

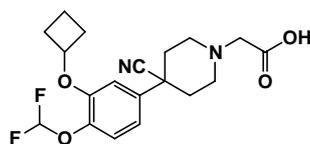
**{4-Cyano-4-[4-(difluoromethoxy)-3-isobutoxyphenyl]piperidin-1-yl}acetic acid (183)**



收率 74%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.63$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ , 10/2/1); mp 189-190 °C ( $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$ ); IR (KBr) 3071, 2235, 1640, 1256, 1028;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.20-10.80 (br, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.11 (dd,  $J = 8.7, 2.4$  Hz, 1H), 7.04 (t,  $J_{H,F} = 74.4$  Hz, 1H), 3.86 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 5H), 0.98 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  170.93, 150.25, 139.11 (t,  $J = 3.4$  Hz), 138.63, 121.65, 121.58, 117.64, 116.64 (t,  $J = 257$  Hz), 111.57, 74.53, 58.25, 49.56 (2C), 41.39, 35.25 (2C), 27.76, 18.92 (2C); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$  382.1704, found 382.1687.

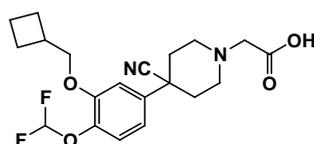
Anal. calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ : C, 56.99; H, 6.54; N, 7.00. found: C, 57.13; H, 6.45; N, 6.98.

**{4-Cyano-4-[3-(cyclobutylloxy)-4-(difluoromethoxy)phenyl]piperidin-1-yl}acetic acid (184)**



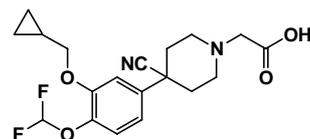
収率 89%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.67$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 3/1); mp 191-194 °C ( $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ ); IR (KBr) 3430, 2239, 1636, 1275, 1050;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.21 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz, 1H), 7.08 (t,  $J_{H,F} = 74.4$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.25-2.60 (brs, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.48-2.34 (m, 2H), 2.16-1.94 (m, 6H), 1.77 (m, 1H), 1.62 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  170.91, 148.24, 139.09, 138.40, 121.62, 121.37, 119.88, 117.73, 116.47 (t,  $J = 258$  Hz), 112.07, 71.34, 58.24, 49.55 (2C), 41.37, 35.26 (2C), 29.87 (2C), 12.58; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$  380.1548, found 380.1537.

**{4-Cyano-4-[3-(cyclobutylmethoxy)-4-(difluoromethoxy)phenyl]piperidin-1-yl}acetic acid (185)**



収率 98%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.53$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 3/1); mp 188-189 °C ( $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ ); IR (KBr) 2976, 2229, 1638, 1258, 1047;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.25 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 7.03 (t,  $J_{H,F} = 74.4$  Hz, 1H), 4.06 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 4.00-2.80 (br, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.17-1.95 (m, 6H), 2.00-1.75 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  170.90, 150.23, 139.20 (t,  $J = 3.2$  Hz), 138.57, 121.65, 121.52, 117.75, 116.58 (t,  $J = 257$  Hz), 111.79, 72.26, 58.24, 49.58 (2C), 41.36, 35.23 (2C), 33.91, 24.16 (2C), 18.09; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$  394.1704, found 394.1715.

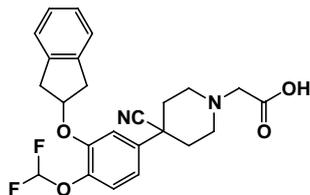
**{4-Cyano-4-[3-(cyclopropylmethoxy)-4-(difluoromethoxy)phenyl]piperidin-1-yl}acetic acid hydrochloride (186)**



収率 74%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.61$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 2/1); mp 174-176 °C ( $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ ); IR (KBr) 3482, 2239, 1750, 1237, 1051;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.21-7.14 (m, 2H), 7.02 (t,  $J_{H,F} = 74.4$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 8.7, 2.1$  Hz, 1H), 4.12 (s,

2H), 3.95-2.95 (br, 2H), 3.85 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.12-3.04 (m, 2H), 2.77-2.69 (m, 2H), 2.54 - 2.31 (m, 4H), 1.14 (m, 1H), 0.47 (m, 2H), 0.24 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for  $C_{19}H_{22}F_2N_2O_4$  380.1548, found 380.1550.

**{4-Cyano-4-[4-(difluoromethoxy)-3-(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yloxy)phenyl]piperidin-1-yl}acetic acid (187)**

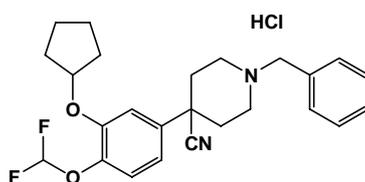


収率 86%: 白色結晶性粉末: TLC  $R_f=0.24$  ( $CHCl_3/MeOH/AcOH$ , 9/1/0.1); mp 180-181 °C ( $MeOH-H_2O$ ); IR (KBr) 3132, 2237, 1637, 1271, 1035;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7.32-7.14 (m, 7H), 6.91 (t,  $J_{H,F} = 74.4$  Hz, 1H), 5.43-5.37 (m, 1H), 4.00-2.60 (br, 1H), 3.39 (dd,  $J = 16.8, 6.0$  Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.07-3.00 (m, 4H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.17-2.03 (m, 4H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  170.91, 148.63, 140.19 (2C), 139.64 (t,  $J = 3.3$  Hz), 138.48, 126.39 (2C), 124.40 (2C), 121.67, 121.57, 118.00, 116.35 (t,  $J = 258$  Hz), 112.79, 78.64, 58.25, 49.59 (2C), 41.40, 38.94 (2C), 35.23 (2C); HRMS (EI) calcd for  $C_{24}H_{24}F_2N_2O_4$  442.1704, found 442.1699.

## 第5節 プラントスケールを目指した合成検討に関する合成

本論第3章第5節スキーム16に記載された化合物の合成

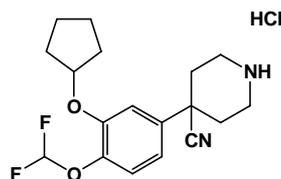
### 4-(3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxyphenyl)-4-cyano-1-benzylpiperidine hydrochloride (198)



$\text{SOCl}_2$  (16.8 mL, 231 mmol) toluene (65 mL) および、*N,N*-bis(hydroxyethyl)benzylamine **196** (22.9 g, 117 mmol) の溶液を 60 °C にて1時間攪拌した。反応混合物に水 (50 mL) と 1N塩酸 (50 mL) を加え、水層を分離した。水層に 3-cyclopentyloxy-4-difluoromethoxy-phenylacetonitrile **173a** (26.1 g, 97.7 mmol) を加え、氷冷下 4N水酸化ナトリウム水溶液 (40 mL, 160 mmol) NaOH (ペレット 120 g, 3.00 mol) TBAB (tetrabutylammonium bromide : 1.57 g, 5.90 mmol) を加え、90 °C にて1.5時間攪拌した。反応混合物に *t*-BuOMe (250 mL) と水 (125 mL) を加え、分液した。有機層を水 (250 mL) と 1N塩酸 (40 mL) の混合液にて洗浄した後濃縮した。得られた残渣を MeOH (250 mL) に溶解し、0.5N塩酸 (250 mL) に 50 °C にて滴下した。反応混合物を放冷し、析出した固体を濾取し、MeOHと水の混合液 (1:2) にて洗浄した。得られた固体を減圧下乾燥して、化合物 **198** (36.5 g, 78.8 mmol, 81%) を淡褐色粉末として得た。

TLC  $R_f=0.49$  (toluene/EtOAc, 10/1); IR (KBr) 2958, 2240, 1473, 1270, 1054;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.66-7.58 (m, 2H), 7.56-7.47 (m, 3H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 1H), 6.70 (t,  $J_{H,F} = 75.0$  Hz, 1H), 5.00-4.88 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.78-3.63 (m, 2H), 3.50-3.33 (m, 2H), 2.63-2.40 (m, 4H), 2.05-1.55 (m, 8H); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$  426.2119, found 426.2117.

### 4-[3-Cyclopentyloxy-4-difluoromethoxyphenyl]piperidine-4-carbonitrile hydrochloride (175a)

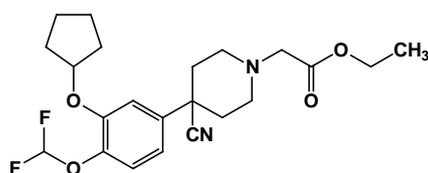


アルゴン雰囲気下、化合物 **198** (36.5 g, 78.8 mmol) の MeOH (530 mL) 溶液に 10%パラジウム炭素 (50%含水, 7.2 g) を加え、水素雰囲気下室温にて4時間攪拌した。触媒をセライトで濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を *n*-heptane/EtOAc (2/1) から

再結晶して、化合物 **175a** (19.3 g, 51.7 mmol, 66%) を淡褐色粉末として得た。

化合物 **175a** のスペクトルデータ参照

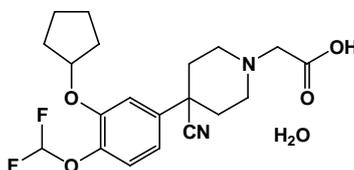
**Ethyl {4-cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-(difluoromethoxy)phenyl]piperidin-1-yl}acetate (176a)**



化合物 **175a** (19.3 g, 51.7 mmol) のDMF (53 mL) に $K_2CO_3$  (18.4 g, 133 mmol) と $BrCH_2COOEt$  (5.89 mL, 51.7 mmol) を加え、50 °C にて1.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、*t*-BuOMe (160 mL) にて抽出した。有機層を水で洗浄後、溶媒を留去し、化合物 **176a** (23.4 g, 定量的収率) を淡黄色オイルとして得た。

化合物 **176a** のスペクトルデータ参照

**{4-Cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-(difluoromethoxy)phenyl]piperidin-1-yl}acetic acid monohydrate (165a · H<sub>2</sub>O)**



化合物 **176a** (17.7g, 39.1 mmol) のMeOH溶液 (200 mL) 溶液に、氷冷下1N水酸化ナトリウム水溶液 (86.6 mL, 86.6 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に2N塩酸 (43 mL, 86 mmol) を加えた。析出した固体を濾取し、MeOH/H<sub>2</sub>O (1/2) およびEt<sub>2</sub>Oにて順次洗浄し、粗結晶 (13.4 g) を得た。この粗結晶 (12.4 g) をEtOH (144 mL) - 水 (96 mL) から再結晶し、25 °C にて減圧下 (3 mmHg) 12時間乾燥して、化合物 **165a · H<sub>2</sub>O** (11.5 g, 27.9 mmol, 77%) を白色結晶性粉末として得た。

化合物 **165a** のスペクトルデータ参照

Anal. calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O: C, 58.24; H, 6.35; N, 6.79. found: C, 58.31; H, 6.28; N, 6.85.

## 第6節 化合物 125a の結晶に関する測定

粉末 X 線回折スペクトル、分散型分光器による赤外線 (IR) 吸収スペクトル、示差走査熱量測定 (DSC)、熱重量測定 (TG) および単結晶 X 線構造解析データの測定は、それぞれ以下のようにして行われた。

### ・粉末 X 線回折スペクトル

理学電機製 RINT-1400 型粉末 X 線解析装置を使用し、ターゲットに Cu を用いた。各化合物の粉末 X 線解析回折スペクトルにおいて、格子間隔と相対強度は以下の値を示した。

一水和物		無水物	
格子間隔 ( )	相対強度	格子間隔 ( )	相対強度
9.00	56	9.05	98
6.29	19	7.10	9
5.70	39	6.00	5
5.15	30	5.72	7
5.04	81	5.45	64
4.87	8	4.81	8
4.67	78	4.51	100
4.49	21	4.13	19
4.23	46	4.03	31
4.15	100	3.68	16
3.89	23	3.53	21
3.83	20	3.08	11
3.59	75	3.04	7
3.51	43	3.00	9
3.35	14	2.88	6
2.98	21	2.71	7
2.94	12		
2.85	32		
2.77	9		

### ・分散型分光器による赤外線 (IR) 吸収スペクトル

日本分光製 FT/IR - 660Plus型赤外分光光度計を用い、分解能：4  $\text{cm}^{-1}$  及びスキャン回数：64 回の条件で測定した。

### ・示差走査熱量測定 (DSC)

セイコーインスツルメンツ社製 DSC6200 型示差走査熱量分析装置を用い、試料量：約 4.8 mg、試料セル：アルミニウムオープンセル、アルゴンガス流量：20mL/min 及び昇温速度：10 /min の条件で測定した。

・ 熱重量測定 (TG)

島津製作所製 TGA - 50 型熱重量測定装置を用い、試料量：約 4.8 mg、試料セル：アルミニウムオープンセル、窒素ガス流量：20mL/min 及び昇温速度：10 /min の条件で測定した。

・ 単結晶 X 線構造解析データ

ブルカー社製 SMART6000 CCD 式単結晶 X 線構造解析装置を用い、測定温度：100K、ターゲット：Mo ( $\lambda = 0.71073$  ) の条件にて測定した。得られた結晶学的データは次の通りである。

Compounds	125a・水和物	
Lattice parameter	$a$ (Å)	11.939(1)
	$b$ (Å)	35.127(4)
	$c$ (Å)	14.828(2)
	$\alpha$ (°)	
	$\beta$ (°)	141.418(3)
	$\gamma$ (°)	
Volume (Å <sup>3</sup> )		3878.1(7)
Space group		$P21/n$
No.Observed reflections ( $I > 3.00\sigma(I)$ )		1789*
No. Variables		523
$R$ -factor		0.139
$R_w$		0.302
$R = \frac{\sum ( F_{obs}  -  F_{calc} )}{\sum  F_{obs} }$ $R_w = \left[ \frac{\sum w ( F_{obs}  -  F_{calc} )^2}{\sum w  F_{obs} ^2} \right]^{1/2}$		
*( $F_o > 4\sigma(F_o)$ )		

## 第4章 薬理評価

### 第1節 PDE4 酵素阻害作用の測定

U937 細胞（ヒト単球由来）を 10%ウシ胎児血清を含む PRMI1640 培地中で培養した。U937 細胞を回収し、バッファー [ 1mmol/L ジチオトレイトール (DTT)、2mmol/L エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩 (EDTA-2Na) を含む 50mmol/L トリス塩酸バッファー (pH7.5) ] 中でホモジナイズした。遠心分離 (50,000rpm、4、1時間) 後、上清を回収し、0.22 $\mu$ m のフィルターでろ過したものを可溶性画分として、MonoQ (ファルマシア社製、強陰イオン交換カラム) カラムクロマトグラフィーによる分画を行った。NaCl の 0 ~ 0.8M の濃度勾配で溶出したフラクションの PDE 活性を、1 $\mu$ mol/L のサイクリック AMP (cAMP) を基質として測定し、10 $\mu$ M ロリプラム (rolipram : PDE4 選択的阻害剤) により PDE 活性の消失した画分を回収した。酵素のキャラクタリゼーションを各 PDE アイソザイムに対する阻害剤を用いた阻害スペクトルと cAMP に対する Km 値測定により行った後、これを PDE4 阻害活性を測定するための酵素液として使用した。

酵素活性測定は、以下の方法で行なった。70 $\mu$ L の希釈酵素液、10 $\mu$ L の被験化合物液 (10%DMSO)、10 $\mu$ L の反応バッファー溶液 [ 50mmol/L MgCl<sub>2</sub>、1mg/mL ウシ血清アルブミン、40mmol/L 2-メルカプトエタノールを含む 200mmol/L トリス塩酸バッファー (pH8.0) ] および 10 $\mu$ L の基質溶液 [ (cAMP 終濃度 1 $\mu$ mol/L) : 10 $\mu$ mol/L <sup>3</sup>H-cAMP (約 10,000cpm/10 $\mu$ L) ] を含む 200mmol/L トリス塩酸バッファー (pH8.0) ] を 96 穴プレート中で混合し、室温で 30 分間インキュベートした。2.5 分間電子レンジ処理し反応を停止させた。遠心 (2,000rpm で 1 分間) 後、10 $\mu$ L のヘビ毒 (snake venom) (1mg/mL、シグマ社製) を加え、室温で 30 分間インキュベートした。上清 50 $\mu$ L をアルミナカラム (100 $\mu$ L) に載せ、80 $\mu$ L の 0.005 N 塩酸で溶出し、溶出液の放射活性を測定した。

被験化合物の PDE4 阻害率を以下の式より算出した。

$$\text{PDE4 阻害率 (\%)} = (1 - \text{被験化合物存在下の放射活性} / \text{被験化合物非存在下の放射活性}) \times 100$$

## 第2節 ラット経口 TNF- $\alpha$ 産生抑制作用の測定

雄性 CD(SD)IGS 系ラット (6 週齢) を 24 時間絶食下、LPS を 10 $\mu$ g/2mL/kg の用量で尾部静脈内投与した。被験化合物は LPS 投与 30 分前に 10mL/kg の用量で強制経口投与した。LPS 投与後 90 分後、エーテル麻酔下にて血液を腹部大動脈よりヘパリン加採取した。血液は 12000rpm、4℃ で 3 分間遠心分離し、その遠心上清 (血漿) をサイトカイン測定用標本とし、測定まで -80℃ で冷凍保存した。血漿中 TNF- $\alpha$  の測定は TNF- $\alpha$  ELISA キット (Genzyme) を使用し、マイクロプレートリーダー (SPECTRA MAX250) を用いて測定した。化合物投与群およびコントロール (vehicle 投与) 群のラット例数はそれぞれ 7 とした。

## 第3節 ヒト全血 TNF- $\alpha$ 産生抑制作用の測定

健常人より採取したヘパリン加血液を 96 穴プレートの 1 ウェルあたりに 180 $\mu$ L ずつ分注した。化合物 1 溶液 (DMSO の終濃度、0.1% 以下) を 10 $\mu$ L 添加し、30 分間、37℃ で 5% CO<sub>2</sub> インキュベータ内に静置した。これに 10 $\mu$ L の LPS 溶液を添加して反応を開始した。CO<sub>2</sub> インキュベータ (5% CO<sub>2</sub>、加湿) にて 6 時間インキュベート後、プレートを振とうさせ、300  $\times$  g、5 分間遠心し、上清 (血漿) を 50 $\mu$ L 回収した。ヒト TNF- $\alpha$  ELISA キット (ダイアクローン社製) を用い、添付の方法に従って上清中の TNF- $\alpha$  量を測定した。

## 第4節 モルモット OVA 惹起気管支狭窄抑制作用の測定

雄性 Hartley 系モルモット (7 週齢) を卵白アルブミン (OVA) 1mg および百日咳死菌 5  $\times$  10<sup>9</sup> 個を含む生理食塩液 0.5mL を腹腔内に投与し、能動的に感作した。感作 14 日後に気道収縮反応を Konzett & Rossler 法の変法により測定した。即ち、モルモットをペントバルビタールナトリウム (50mg/kg, ip) にて麻酔し、切開して気管にポリエチレン細管を装着した。また、試薬および抗原を投与するために頸静脈にカテーテルを挿入した。気管カニューレは定量式人工呼吸装置 (Model SN-480-7、シナノ製作所) に接続し、換気量 10mL/kg、換気回数 70 回/分で人工呼吸した。通気圧の変化気管カニューレの副側路に接続した圧トランスデューサー (PNEUMOTACHOGRAPH MODEL MFP-IT、日本光電工業) により測

定した。気道収縮反応はOVAを 0.15 もしくは 0.5mg/mL/kgの用量で静脈内投与することにより惹起した。また、内因性SRS-Aの関与を高めるために抗原惹起 3分前に 5mg/mL/kgのインドメタシン(シクロオキシゲナーゼ阻害剤)を、1分前に 1mg/mL/kgのピラミン(抗ヒスタミン剤)をそれぞれ静脈内投与した。被験化合物は抗原惹起 1時間前に強制経口投与した。気道収縮の測定は惹起 15分後まで行った。化合物投与群およびコントロール(vehicle投与)群のモルモット例数はそれぞれ5とした。

#### 第5節 ラット胃排出抑制作用の測定

雄性 CD(SD)IGS 系ラット(6週齢)を 24時間絶食下、被験化合物を 10mL/kgの用量で強制経口投与した。その 20分後に 0.05mg/mL フェノールレッド溶液を 1.5mL/ラットの用量で強制経口投与した。さらに 20分後胃を摘出し 100mLの 0.1N NaOH 溶液中で切開し、胃に残存するフェノールレッドを溶出させた。この溶液のうち約 2.5mL を 0.45 $\mu$ m フィルターに通した後、Spectrophotometer (HITACHI model U-2001) による OD546nm での比色定量を行い、胃に残存するフェノールレッド量を算出した。この値から以下の計算式に従って胃排出率を算出した。

$$\text{胃排出率(\%)} = 100 \times (0.75 - \text{胃に残存するフェノールレッド濃度}) / 0.75$$

Vehicle 投与時の胃排出率を 100%とした時の被検薬投与群での胃排出抑制率で評価した。

#### 第6節 フェレット嘔吐の測定

雄性フェレット(約 1.2Kg)を 24時間絶食下、被験化合物を強制経口投与した。投与後 1時間の嘔吐反応を観測した。結果の表記は投与例数に対する発現例数で示された。

#### 第7節 ラットにおける薬物動態試験

被験薬物は 20%HP- $\beta$ -CD 溶液および 0.5%メチルセルロース懸濁液に調製後、雄性 CD(SD)IGS 系ラット(8週齢)にそれぞれ静脈内投与および経口投与された。経口投与実験に用いられたラットは 24時間の絶食を施された。投薬後、各採血時間における血液を頸静脈よりヘパリン加採取した。血液は 12000rpm で 2分間遠心分離し、その遠心上清(血

漿)を液層抽出後、LC/MS/MS を用いて薬物濃度を測定した。被験物質の測定機器には Quattro II (質量分析)および HP1100 (高速液体クロマトグラフィー)を用いた。HPLC カラムには YMC-Pack Pro C18 (2.1 × 150mm) を用いた。

## 参考文献

- 1) Doherty, A. M. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 466.
- 2) Dyke, H. J.; Montana, J. G. *Expert. Opin. Investig. Drugs* **2002**, *11*, 1.
- 3) Dyke, H. J.; Montana, J. G. *Expert. Opin. Investig. Drugs* **1999**, *8*, 1301.
- 4) Essayan, D. M. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2001**, *108*, 671.
- 5) Burnouf, C.; Pruniaux, M. P. *Curr. Pharm. Des.* **2002**, *8*, 1255.
- 6) Giembycz, M. A. *Drugs*, **2000**, *59*, 193.
- 7) Huang, Z.; Ducharme, Y.; Macdonald, D.; Robichaud, A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 432.
- 8) Giembycz, M. A. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2001**, *10*, 1361.
- 9) Hele, D. J.; Belvisi, M. G. *Exp. Opin. Investig. Drugs* **2003**, *12*, 5.
- 10) Houslay, M. D. *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* **2001**, *69*, 249.
- 11) Norman P., *Exp. Opin. Ther. Patents* **2002**, *12*, 93.
- 12) Norman P., *Exp. Opin. Ther. Patents* **2000**, *10*, 1415.
- 13) Norman P., *Exp. Opin. Ther. Patents* **1999**, *9*, 1101.
- 14) Sondering, S. H.; Beavo, J. A. *Curr. Opin. Cell Biol.* **2000**, *12*, 174.
- 15) Torphy, T. J. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1998**, *157*, 351.
- 16) Hughes, B.; Owens, R.; Perry, M.; Warvellow, G.; Allen, R. *Drug Discovery Today* **1997**, *2*, 89.
- 17) Beavo, J. A. *Physiol. Rev.* **1995**, *75*, 725.
- 18a) Tanaka, T.; Ishikawa, T.; Hagiwara, M.; Onoda, K.; Itoh, H.; Hidaka, H. *Pharmacology*, **1988**, *36*, 313.
- 18b) Yamada, M.; Fujiwara, M.; Spicer, E. J.; Geil, R. G. *Jpn. Pharmacol. Ther.* **1993**, *21*, 127.
- 18c) Terrett, N. K.; Bell, A. S.; Brown, D.; Ellis, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1819.
- 19) Houslay, M. D.; Milligan, G. *Trends. Biochem. Sci.* **1997**, *22*, 217.
- 20) Souness, J. E.; Aldous, D.; Sargent, C. *Immunopharmacology* **2000**, *47*, 127
- 21) Campillo, N.; AntonioPaez, J. *Exp. Opin. Ther. Patents* **2001**, *12*, 53
- 22) Giembycz, M. A. *Biochemical Pharmacol.* **1992**, *43*, 2041
- 23) Teixeira, M. M.; Gristwood, R. W.; Cooper, N.; Hellewell, P. G. *Trends Pharmacol. Sci.* **1997**, *18*, 164.
- 24) 永井博式, 岩間武久, アレルギー性炎症, メディカルレビュー社, 牧野莊平編, 1993, p 198
- 25) Ukena, D.; Schudt, D.; Sybrecht G. E. *Biochem. Pharmacol.* **1993**, *45*, 847.

- 26) Barnette M. S., Grous M., Cieslinski L. B., Burman M., Christensen S. B., Torphy T. J., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, *273*, 1396.
- 27) Duplantier, A. J.; Biggers, M. S.; Chambers, R. J.; Cheng, J. B.; Cooper, K.; Damon, D. B.; Egglar, J. F.; Kraus, K. G.; Marfat, A.; Masamune, H.; Pillar, J. S.; Shirley, J. T.; Umland, J. P.; Watson, J. W. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 120.
- 28) Schneider, H. H.; Schmiechen, R.; Brezinski, M; Seidler, *J. Eur. J. Pharmacol.* **1986**, *127*, 105.
- 29) Souness, J. E.; Rao, S. *Cell. Signal.* **1997**, *9*, 227.
- 30) Hersperger, R.; Bray-French, K.; Mazzoni, L.; Muller, T. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 675.
- 31) Hersperger, R.; Dawson, J.; Mueller, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 233.
- 32) Muller T., Engels P., Fozard J. R. *Trends Pharmacol. Sci.* **1996**, *17*, 294.
- 33) Freyne, E. J.; Diels, G. S.; Matesanz-Ballesteros, M. E.; Diaz-Martinez, A. WO 9950262, 1999.
- 34) Marivet, M. C.; Bourguignon, J. J.; Lugnier, C.; Mann, A.; Stoclet, J. C.; Wermuth, C. G. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1450.
- 35) Stafford, J. A.; Veal, J. M.; Feldman, P. L.; Valvano, N. L.; Baer, P. G.; Brackeen, M. F.; Brawley, E. S.; Connolly, K. M.; Domanico, P. L.; Han, B.; Rose, D. A.; Rutkowske, R. D.; Sekut, L.; Stimpson, S. A.; Strickland, A. B.; Verghese, M. W. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4972.
- 36) Christensen, S. B.; Guider, A.; Forster, C. F.; Gleason, J. G.; Bender, P. E.; Karponski, J. M.; Dewolf, W. E.; Barnette, M. S.; Underwood, D. C.; Griswold, D. E.; Cieslinski, L. B.; Burman, M.; Bochnowicz, S.; Osborn, R. R.; Manning, C. D.; Grous, M.; Hillegas, L. M.; Bartus, J. O.; Ryan, M. D.; Eggleston, D. S.; Haltiwanger, R. C.; Torphy, T. J. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 821.
- 37) Xu, R. X.; Hassell, A. M.; Vanderwall, D.; Lambert, M. H.; Holmes, W. D.; Luther, M. A.; Rocque, W. J.; Milburn, M. V.; Zhao, Y.; Ke, H.; Nolte, R. T. *Science* **2000**, *288*, 1822.
- 38) Huai, Q.; Wang, H.; Sun, Y.; Kim, H.Y.; Liu, Y.; Ke, H. *Structure* **2003**, *11*, 865.
- 39) Lee, M. E.; Markowitz, J.; Lee, J. O.; Lee, H. *FEBS Lett.* **2002**, *530*, 53.
- 40a) Huai, Q.; Liu, Y.; Francis, S. H.; Corbin, J. D.; Ke, H. *J. Bio. Chem.* **2004**, *279*, 13095.
- 40b) Zhang, K. Y. J.; Card, G. L.; Suzuki, Y.; Artis, D. R.; Fong, D.; Gillette, S.; Hsieh, D.; Neiman, J; West, B. L.; Zhang, C.; Milburn, M. V.; Kim. S. H.; Schlessinger. J; Bollag, G. *Mol. Cell.* **2004**, *15*, 279.
- 40c) Card, G. L.; Blasdel. L.; England, B. P.; Zhang, C.; Suzuki, Y. ; Gillette, S.; Fong, D.; Ibrahim, P. N.; Artis, D. R.; Bollag, G; Milburn, M. V.; Kim. S. H.; Schlessinger. J.;

- Zhang, K. Y. J. *Nature biotech.* **2005**, *23*, 201.
- 40d) Card, G. L.; England, B. P.; Suzuki, Y.; Fong, D.; Powell, M.; Lee, B.; Luu, C.; Tabrizizard, M.; Gillette, S.; Ibrahim, P. N.; Artis, D. R.; Bollag, G.; Milburn, M. V.; Kim, S. H.; Schlessinger, J.; Zhang, K. Y. J. *Strucutre* **2004**, *12*, 2233.
- 41) Reeves, M. L.; Leigh, B. K.; England, P. J. *Biochem. J.* **1987**, *241*, 535.
- 42) Torphy T. J., Zhou H., Cieslinski L. B., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1992**, *263*, 1195.
- 43) Tracey, K. J.; Cerami, A. *Annu. Rev. Med.* **1994**, *45*, 491.
- 44) Brideau, C.; Staden, C. V.; Sthlyer, A.; Rodger, I. W.; Chan, C.C. *Br. J. Pharmacol.* **1999**, *126*, 979..
- 45) Nakagawa, N.; Obata, T.; Kobayashi, T.; Okada, Y.; Nambu, F.; Terawaki, T.; Aishita, H. *Jpn. J. Pharmacol.* **1992**, *60*, 217.
- 46) Nakagawa, N.; Obata, T.; Kobayashi, T.; Okada, Y.; Nambu, F.; Terawaki, T.; Furuya, T.; Muryobayashi, K.; Sawada, M.; Aishita, H. *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, *235*, 211.
- 47) Andres, J. I.; Alonso, J. M.; Diaz, A.; Fernandez, J.; Iturrino, L.; Martinez, P.; Matesanz, E.; Freyne, E. J.; Deroose, F.; Boeckx, G.; Petit, D.; Diels, G.; Megens, A.; Somers, M.; Wauwe, J. V.; Stoppie, P.; Cools, M.; Clerck, F. D.; Peeters, D.; Chaffoy, D. *D. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 653.
- 48) Keller, T. H.; Bray-French, K.; Demnitz, F. W. J.; Muller, T.; Pombo-Villar, E.; Walker, C. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 1009.
- 49) Groneberg R. D., Burns C. J., Morrisette M. M., Ullrich J. W., Morris R. L., Darnbrough S., Diuric S. W., Condon S. M., McGeeham G. M., Lahaudiniere R., Neuenschwander K., Scotese A, C., Kline J. A., *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 541.
- 50) Kleinman, E. F.; Campbell, E.; Giordano, L. A.; Cohan, V. L.; Jenkinson, T. H.; Cheng, J. B.; Shirley, J. T.; Pettipher, E. R.; Salter, E. D.; Hibbs, T. A.; Dicapua, F. M.; Bordner, J. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 266.
- 51) Babine, R. E.; Bender, S. L. *Chem.Rev.*, **1997**, *97*, 1359.
- 52) Whittaker, M.; Floyd, C. D.; Brown, P.; Gearing, A. J. H. *Chem.Rev.*, **1999**, *99*, 2735
- 53) Lovejoy, B.; Hasssell, A. M.; Michael, A. L.; Weigl, D.; Jordan, S. R. *Biochemistry* **1994**, *33*, 8207.
- 54) Beckett, R. P.; Davidson, A. H.; Drummond, A. H.; Huxley, P.; Whittaker, M. *Drug Discovery Today* **1996**, *1*, 16.
- 55) Browner, M. F.; Smith, W. W.; Castelhana, A. L. *Biochemistry* **1995**, *34*, 6602.
- 56) Xie, Z. F.; Funakoshi, K.; Suemune, H.; Oishi, T.; Akita, H.; Sakai, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 3058.
- 57) Grobel, B. T.; Seebach, D. *Synthesis* **1977**, 357.

- 58) Pang, Y. P.; Kozikowski, A. P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4499.
- 59) Mori, K.; Koseki, K. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 6013.
- 60) Shibasaki, M.; Ueda, J.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *5*, 433.
- 61) Mori, K.; Tsuji, M. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 435.
- 62) Vaulont, I.; Gais, H. J.; Reuter, N.; Schmitz, E.; Ossenkamp, R. K. L. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 805.
- 63) Stork, G.; Kahne, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1072.
- 64) Evans, D.A.; Morrissey, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3866.
- 65) Lautens, M.; Rovis, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8967.
- 66) DeWitte, R. S.; Kolovanov, E. Predicting Molecular Physical Properties in "Pharmaceutical Profiling in Drug Discovery for Lead Selection." Borchardt, R. T.; Kems, E. H.; Lipinski, C. A.; Thakker, D. R.; Wang, B. (Eds.) AAPS Press Arlington VA, USA.
- 67) Cacchi, S.; Morera, E; Ortar, G. *Tetrahed. Lett.* **1985**, *26*, 1109.
- 68a) Angle, S. R.; Fevig, J. M.; Knight, S. D.; Marquis, R. W.; Overman, L. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3966.
- 68b) Vo, N. H.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5419.
- 69) Cheng, J. B.; Cooper, K.; Duplantier, A. J.; Eggler, J. F.; Kraus, K. G.; Marshall, S. C.; Marfat, A.; Masamune, H.; Shirley, J. T.; Tickner, J. E.; Umland, J. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1969.
- 70) Kupchan, S. M.; Yoshitake, A. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1062.
- 71) Brooks, B. R.; Bruccoleri, R. E.; Olafson, B. D.; States, D. J.; Swaminathan, S.; Karplus, M. *J. Comput. Chem.* **1983**, *4*, 187.
- 72) DalPiaz, V.; PaolaGiovannoni, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 463.
- 73) Ukita, T.; Sugahara, M.; Terakawa, Y; Kuroda, T.; Wada, K.; Nakata, A.; Ohmachi, Y.; Kikkawa, H.; Ikezawa, K.; Naito, K. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1088.
- 74) Bare, T. M.; McLaren, C. D.; Campbell, J. B.; Firor, J. W.; Resch, J. F.; Walters, C. P.; Salama, A. I.; Meiners, B. A.; Patel, J. B. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2561.
- 75) Hohn H., Polacek I., Schulze E., *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1340.
- 76) Beer, B.; Chasin, H.; Clody, D. E.; Vogel, J. R.; Horovitz, Z. P. *Science*, **1972**, *176*, 428.
- 77) Shi, D.; Padgett, W. L.; Hutchinson, K. D.; Moore, S. P.; Daly, J. W. *Drug Dev. Res.* **1997**, *42*, 41.
- 78) Hohn, H.; Denzel, T.; Janssen, W. *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, *9*, 235.
- 79) Gillespie, P. G.; Beavo, J. A. *Mol. Pharm.* **1989**, *36*, 773.
- 80) Baehr W., Declin M. J., Applebury M. L. *J. Biol. Chem.* **1979** *254*, 11669.

- 81) Hidaka J., Asano T., *Biochim Biophys Acta*. **1976**, *429*, 485.
- 82) Nichol森 C. D., Challiss R. A. J., Shahid M., *Trends Pharmacol. Sci*. **1991**, *12*, 19.
- 83) Olah, M. E.; Gallo Rodriguez, C.; Jacobson, K. A.; Stiles, G. L. *Mol. Pharmacol*. **1994**, *45*, 978.
- 84) Varani, K.; Gessi, S.; Dalpiaz, A.; Borea, P. A. *Br. J. Pharmacol*. **1996**, *117*, 1693.
- 85) Libert, F.; Van Sande, L.; Lefort, A.; Czernilofsky, A.; Dumont, J. E.; Vassart, G.; Ensinger, H. A.; Mendla, K. D. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. **1992**, *187*, 919.
- 86) Hohn, H. *Z. Chem*. **1970**, *10*, 386.
- 87) *Chemical Abstracts* **1961**, 18775.
- 88) Chang, K. Y.; Kim, S. H.; Nam, G.; Seo, J. H.; Kim, J. H.; Ha, D. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2000**, *10*, 1211.
- 89) Adachi, I.; Yamamori, T.; Hiramatsu, Y.; Sakaki, K.; Sato, H.; Kawakami, M.; Uno, O.; Ueda, M. *Chem. Pharm. Bull*. **1987**, *35*, 3235.
- 90) Daly, J. W.; Hutchinson, K. D.; Secunda, S. I.; Shi, D.; Padgett, W. L.; Shamin, M. T. *Med. Chem. Res*. **1994**, *4*, 293.
- 91) Rosen, T.; Chu, D. T.; Lico, I. M.; Fernandes, P. B.; Marsh, K.; Shen, L.; Cepa, V. G.; Pernet, A. G. *J. Med. Chem*. **1988**, *31*, 1598.
- 92) Kawakami, K.; Atarashi, S.; Kimura, Y.; Takemura, M.; Hayakawa, I. *Chem. Pharm. Bull*. **1998**, *46*, 1710.
- 93) Domagala, J. M. *J. Antimicrob. Chemotherapy* **1994**, *33*, 685.
- 94) Hashimoto, M.; Eda, Y.; Osanai, Y.; Iwai, T.; Aoki, S.; *Chem. Lett*. **1986**, 893.
- 95) Sanchez, J. P.; Domagala, J. M.; Heifetz, C. L.; Priebe, S. R.; Sesnie, J. A.; Trehan, A. K. *J. Med. Chem*. **1992**, *35*, 1764.
- 96) Klein, S. I.; Czekaj, M.; Molino, B. F.; Chu, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **1997**, *7*, 1773.
- 97) Vinick, F. J.; Saccomano, N. A.; Koe, B. K.; Nielsen, J. A.; Williams, I. H.; Thadeio, P. F.; Jung, S.; Meltz, M.; Johnson, J. J.; Lebel, L. A.; Russo, L. L.; Helweg, D. *J. Med. Chem*. **1991**, *34*, 86.
- 98) Levin, V. A. *J. Med. Chem*. **1980**, *23*, 682.
- 99) Fujita, T.; Iwasa, J.; Hansch, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 5175.
- 100) Young, R. C.; Mitchell, R. C.; Brown, T. H.; Ganellin, C. R.; Griffiths, R.; Jones, M.; Rana, K. K.; Saunders, D.; Smith, I. R.; Sore, N. E.; Wilks, T. J. *J. Med. Chem*. **1988**, *31*, 656.
- 101) Tuji, A.; Tamai, I.; Sakata, A.; Tenda, Y.; Terasaki, T. *Biochem. Pharmacol*. **1993**, *46*, 1096.
- 102) Ajay; Bemis, G.W.; Murcko, M.A. *J. Med. Chem*. **1999**, *42*, 4942.

- 103) Clark, D. E. *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 927.
- 104) Oprea, T. I.; Davis, A. M.; Teague, S. J.; Leeson, P. D. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2001**, *41*, 4308.
- 105) Norinder, U.; Haerberlein, M. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2002**, *54*, 291.
- 106) Mickelson, J. W.; Belonga, K. L.; Jacobsen, E. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4177.
- 107) Verardo, G.; Giumanini, A. G.; Favret, G.; Strazzolini, P. *Synthesis* **1991**, *6*, 447.
- 108a) Balasubramanian, T. M.; Kendrick, N. C. E.; Taylor, M.; Marshall, G. R.; Hall, J. E.; Vodyanoy, I.; Reusser, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6127.
- 108b) Rolf, S.; Klaus, L. Patent DE2824517 (1979).
- 109a) AbdelMagid, A. F.; Maryanoff, C. A. *Synlett* **1990**, 537.
- 109b) Ramanjulu, J. M.; Joullie, M. M. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 1379.
- 110) Santangelo, F.; Casagrande, C. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 2863
- 111) Miller, T. G.; Thanassi, J. W. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 2009.
- 112) Hine, J.; Porter, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5493.
- 113) 田口武夫, フッ素系生理活性物質の進歩と応用展開, シーエムシー, 2000, p 1
- 114) 濱島義隆, 袖岡幹子, ファルマシア, **2004**, *40*, 507
- 115) Agoram, B.; Woltosz, W. S.; Bolger, M. B. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *50*, S41.
- 116) Schroeder, X. Estimation of the liquid molal volume at the normal boiling point additive method in "An Advanced Treatise on Physical Chemistry, vol. I, Fundamental Principles: the Properties of Gases." Partington, J.; Longmans, G. (Eds.) New York, (1949).
- 117) Chauret, N.; Guay, D.; Li, C.; Day, S.; Silva, J.; Blouin, M.; Ducharme, Y.; Yergey, J. A.; Nicoll-Griffith, D.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2149.
- 118) Graham, B., J.; Jude, E., M, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14599.
- 119) Thompson, D.; Reeves, P. C. *J. Heterocycl. Chem.*, **1983**, *20*, 771.
- 120) Cammack, T.; Reeves, P. C. *J. Heterocycl. Chem.*, **1986**, *23*, 73
- 121) Mata, P.; Lobo, A. M.; Marshall, C.; Johnson, A. P.; *Tetrahedron Asym.* **1993**, *4*, 657.
- 122) Prelog, V.; Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 567.
- 123) Crystal Structure Analysis Package, Molecular Structure Corporation (1985 & 1999).
- 124) Sheldrick, G. M.; Kruger, C.; Goddard, R. (Eds.) "Crystallographic Computing 3, Oxford University Press" pp. 175-189 (1985).

## 論文および特許目録

### 論文目録

1 . Hiroshi Ochiai, Tazumi Ohtani, Akiharu Ishida, Katuya Kishikawa, Takaaki Obata, Hisao Nakai, Masaaki Toda: Orally active PDE4 inhibitors with therapeutic potential: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14 (2004) 1323-1327.

2 . Hiroshi Ochiai, Tazumi Ohtani, Akiharu Ishida, Katuya Kishikawa, Susumu Yamamoto, Hiroshi Takeda, Takaaki Obata, Hisao Nakai, Masaaki Toda: Orally active PDE4 inhibitors with therapeutic potential: *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39 (2004) 555-571.

3 . Hiroshi Ochiai, Akiharu Ishida, Tazumi Ohtani, Kensuke Kusumi, Katuya Kishikawa, Takaaki Obata, Hisao Nakai, Masaaki Toda: New orally active PDE4 inhibitors with therapeutic potential: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14 (2004) 29-32.

4 . Hiroshi Ochiai, Akiharu Ishida, Tazumi Ohtani, Kensuke Kusumi, Katuya Kishikawa, Susumu Yamamoto, Hiroshi Takeda, Takaaki Obata, Hisao Nakai, Masaaki Toda: New orally active PDE4 inhibitors with therapeutic potential: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12 (2004) 4089-4100.

5 . Hiroshi Ochiai, Akiharu Ishida, Tazumi Ohtani, Kensuke Kusumi, Katuya Kishikawa, Susumu Yamamoto, Hiroshi Takeda, Takaaki Obata, Hisao Nakai, Masaaki Toda: Discovery of New Orally Active PDE4 Inhibitors: *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 52 (2004) 1098-1104.

6 . Hiroshi Ochiai, Tazumi Ohtani, Akiharu Ishida, Kensuke Kusumi, Masashi Kato, Hiroshi Kohno, Katuya Kishikawa, Takaaki Obata, Hisao Nakai, Masaaki Toda: Highly potent PDE4 inhibitors with therapeutic potential: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14 (2004) 207-210.

7 . Hiroshi Ochiai, Tazumi Ohtani, Akiharu Ishida, Kensuke Kusumi, Masashi Kato, Hiroshi Kohno, Yoshihiko Odagaki, Katuya Kishikawa, Susumu Yamamoto, Hiroshi Takeda, Takaaki Obata, Hisao Nakai, Masaaki Toda: Highly potent PDE4 inhibitors with therapeutic potential: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12 (2004) 4645-4665.

8 . Hiroshi Ochiai, Yoshihiko Odagaki, Tazumi Ohtani, Akiharu Ishida, Kensuke Kusumi, Katuya Kishikawa, Susumu Yamamoto, Hiroshi Takeda, Takaaki Obata, Kaoru Kobayashi, Hisao Nakai, Masaaki Toda: Design, synthesis and biological evaluation of new phosphodiesterase type 4 inhibitors: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12 (2004) 5063-5078.

#### 特許目録

1 . 特許出願公開番号 2003-300960 , ピペリジン誘導体化合物およびその化合物を有効成分として含有する薬剤 : 落合 博 , 西田 佳孝 , 大谷 多鶴美 , 濱野 征哉

## 謝辞

本論文の作成にあたり、終始御懇意なるご指導とご鞭撻を賜りました慶應義塾大学理工学部 只野 金一 教授に深甚なる感謝の意を表します。また、本論文作成に際し、有益なご助言を賜りました慶應義塾大学理工学部 梅澤 一夫 教授、中田 雅也 教授、西山 繁 教授、東京理科大学薬学部 小林 進 教授に深謝致します。

本研究の機会ならびに本論文発表の許可を与えていただきました小野薬品工業株式会社 上野 利雄 会長、松本 公一郎 社長に謹んで感謝致します。また、ご支援を賜りました小野薬品工業株式会社研究本部医薬品化学研究所所長 戸田 正明 博士に謹んで感謝致します。

さらに、本研究を遂行するにあたり、終始御懇切なるご指導とご助言を賜りました小野薬品工業株式会社研究本部医薬品化学研究所化学第二研究室室長 中井 久郎 博士に謹んで感謝致します。

本研究の共同研究者であり、ご支援賜りました石田 昭治 修士、大谷 多鶴美 修士、久須美 健介 修士、加藤 仁 修士、河野 浩 修士、岸川 勝哉 博士、山本 晋 博士、竹田 博史 修士、中川 諭 博士、小畠 隆明 博士、小田垣 良彦 博士、西田 佳孝 修士、濱野 征哉 修士に感謝致します。

また、本論文の作成にあたり、ご支援賜りました西崎 稔 学士、猪原 武男 修士、江頭 啓 修士、慶應義塾大学理工学部 高尾 賢一 専任講師に感謝致します。